

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

Uw brief van
7 augustus 2007

Uw kenmerk
Farmatec/ FZ-2790876

Datum
17 december 2007

Ons kenmerk
PAK/27073334

Behandeld door
mw. dr. P.K. Cheung, apotheker

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
Aanpassing nadere voorwaarden
pioglitazonbevattende geneesmiddelen

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 augustus 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een advies over de uitbreiding van de nadere voorwaarden van het middel Actos® (pioglitazon). Op dit moment is het toepassen van pioglitazon in combinatie met metformine of een sulfonylureumderivaat (tweevoudige orale therapie) reeds, onder voorwaarden, een verzekerde prestatie.

Deze advisering over een wijziging van de nadere voorwaarden betreft de uitbreiding van de geregistreerde indicaties van Actos® met: "de behandeling van type 2 diabetes mellitus als monotherapie, als drievoudige orale therapie en voor gebruik in combinatie met insuline".

Omdat de huidige nadere voorwaarden op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering van toepassing zijn op alle pioglitazonbevattende geneesmiddelen, heeft een aanpassing van de nadere voorwaarde ook betrekking op het combinatiepreparaat Competact® (pioglitazon en metformine).

De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft de inhoudelijke herbeoordeling van pioglitazon (Actos®) inmiddels afgerond. De uitkomsten hiervan treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport en de kostenconsequentieraming, die als bijlagen zijn toegevoegd.

Advies CVZ

Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen, na het horen van belanghebbende partijen, adviseert het CVZ u de nadere voorwaarden voor pioglitazonbevattende geneesmiddelen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering uit te breiden waardoor een monotherapie en een drievoudige orale behandeling voor een specifieke groep diabetespatiënten ook een te verzekeren prestatie wordt.

Achtergrond

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 wordt het volgende stappenplan¹ aangeraden indien leefstijladviezen alleen onvoldoende werkzaam zijn.

Stap 1: starten met metformine. *Stap 2:* bij onvoldoende resultaat van metformine, voeg een tweede oraal bloedglucoseverlagend middel² toe. De voorkeur gaat uit naar een kortwerkend sulfonyleureumderivaat. *Stap 3:* voeg eenmaal per dag een avonddosering middellangwerkend NPH-insuline toe aan de orale bloedglucoseverlagende middelen. *Stap 4:* tweemaal per dag NPH-insuline of mix-insuline (mengsel van kort en middellang werkend insuline) óf eventueel viermaal per dag insuline (basaalbolusregime). Indien de glykemische instelling onvoldoende is, terwijl ophoging van de dosis door bijwerkingen of door het bereiken van de maximale dagdosering niet meer mogelijk is, kan worden overgegaan naar de volgende stap in het behandelingschema. Bij contra-indicaties of bijwerkingen kan worden overgestapt op een ander middel.

Pioglitazon is een oraal bloedglucoseverlagend middel en behoort, net als rosiglitazon, tot de groep van thiazolidinedionderivaten (ook wel glitazonen genoemd). Beide thiazolidinedionen zijn opgenomen op bijlage 1A en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering met de volgende voorwaarden:

26. Rosiglitazon en pioglitazonbevattende geneesmiddelen

Voorwaarde:

uitsluitend in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of metformine voor een verzekerde die lijdt aan diabetes mellitus type 2 en die niet behandeld kan worden met een combinatie van een sulfonyleureumderivaat en metformine.

Ten tijde van de formulering van deze nadere voorwaarden (december 2004) was pioglitazon alleen geregistreerd voor de behandeling van type 2 diabetes mellitus als tweevoudige orale therapie in combinatie met metformine of een sulfonyleureumderivaat. Na deze beoordeling zijn de geregistreerde indicaties van dit middel uitgebreid. Actos® (pioglitazon) is nu geregistreerd voor de behandeling van type 2 diabetes mellitus:

- a) als monotherapie bij wie metformine niet toepasbaar is
- b) als tweevoudige orale therapie in combinatie met metformine of een sulfonyleureumderivaat
- c) als drievoudige orale therapie in combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat
- d) in combinatie met insuline.

De geregistreerde indicatie van het combinatiepreparaat Competact® (bevat naast pioglitazon ook metformine) is smaller dan die van het enkelvoudige preparaat Actos®. Voor de volledige tekst van de therapeutische indicaties waarvoor deze preparaten zijn geregistreerd verwijs ik u naar de betreffende registratietekst (SPC-teksten, EMEA, 2007).

Deze herbeoordeling is gericht op het toepassen van pioglitazon als monotherapie, als drievoudig orale therapie en als combinatiebehandeling met insuline.

Uitkomsten CFH beoordeling.

Monotherapie:

- Bij contra-indicaties of intolerantie voor metformine heeft toepassing van pioglitazon als monotherapie een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de toepassing van een sulfonyleureumderivaat als monotherapie. Volgens de kostenconsequentieraming resulteert deze toepassing van pioglitazon als monotherapie in circa 417.000 euro aan meerkosten ten laste van het extramuraal farmaciebudget.

¹ Stappenplan medicamenteuze behandeling diabetes mellitus type 2. Farmacotherapeutisch Kompas 2007; pagina 920-921

² Andere orale bloedglucoseverlagende middelen zijn: sulfonyleureumderivaten (tolbutamide, glibeptide etc.), α-glucosidaseremmer (acarbose, niet aangeraden), insulinesecretagoog (replaginide), thiazolidinedionderivaten (pioglitazon en rosiglitazon), dipeptidylpeptidase 4 remmer (sitagliptine) of incretine-mimetica (exenatide).

Als monotherapie hebben de thiazolidinedionen dan ook alleen een plaats indien metformine en een sulfonyleureumderivaat als monotherapie niet kunnen worden toegepast.

Drievoudige orale behandeling:

- De toevoeging van pioglitazon aan de combinatie van metformine met een sulfonyleureumderivaat in maximale dosering komt pas in aanmerking indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit vanwege ernstige, aanhoudende problemen op de injectieplaats, lichamelijke beperkingen (handfunctie en zien), geestelijke beperkingen of prikfbie. Toevoeging van pioglitazon heeft voor deze beperkte groep een therapeutische meerwaarde. Bij het uitbreiden van de nadere voorwaarden van pioglitazon met deze toepassing bedragen de totale meerkosten ten laste van het extramuraal farmaciebudget circa 615.000 euro per jaar.

Combinatiebehandeling van pioglitazon met insuline:

- De combinatie van pioglitazon met insuline heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de combinatie van een sulfonyleureumderivaat met insuline, indien metformine wegens contra-indicaties of intolerantie niet kan worden toegepast. Reden hiervoor is dat de combinatie pioglitazon plus insuline gepaard gaat met een toename van vochtretentie en hartfalen, terwijl niet is aangetoond dat diabetische complicaties worden voorkomen. Eventuele uitbreiding van de nadere voorwaarde met deze indicatie gaat gepaard met circa 350.000 euro aan meerkosten op jaarbasis.

Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een brede consultatie gehouden onder belanghebbende partijen. De volgende organisaties hebben een schriftelijke reactie gegeven op het conceptadvies: Eli Lilly Nederland, de Nederlandse Diabetes Federatie, het Nederlands Huisartsen Genootschap, de Nederlandsche Internisten Vereniging en Zorgverzekeraars Nederland. De reactie van Diabetesvereniging Nederland is verwoord in de reactie van de Nederlandse Diabetes Federatie.

Op basis van het conceptadvies hebben verschillende belanghebbende partijen gevraagd om een meer eenduidige formulering van de nadere voorwaarden. Daarbij zijn de administratieve lasten een belangrijke punt van aandacht.

In het concept is geen rekening gehouden met de groep patiënten die bij de omschakeling op insuline hun functie volgens de wet niet meer mogen uitvoeren, het gaat hierbij om mensen uit de vervoerssector.

Verder merkt Zorgverzekeraars Nederland op dat de titel van de nadere voorwaarden niet juist is. Door te spreken van rosiglitazon- en pioglitazonbevattende geneesmiddelen kloppen de voorwaarden niet. Daarnaast geeft Zorgverzekeraars Nederland er de voorkeur aan de drievoudige behandeling uit te sluiten van een vergoeding en de beslissing over die enkele gevallen dat er geen andere behandeling mogelijk is, over te laten aan de zorgverzekeraar.

Overwegingen CVZ:

- Pioglitazon heeft een breed geregistreerd indicatiegebied (vier situaties) bij de behandeling van diabetes mellitus type 2. De langetermijn veiligheid (hartinfarct) van de thiazolidinedionen staat nog ter discussie en de effectiviteit op klinisch relevante eindpunten is niet aangetoond. Een terughoudend beleid ten aanzien van de inzet van de thiazolidinedionen bij diabetes mellitus type 2 is gerechtvaardigd.
- De CFH is tot de conclusie gekomen dat bij het inzetten van pioglitazon in twee situaties sprake is van een therapeutische meerwaarde. Het betreft de tweevoudige combinatiebehandeling met metformine of een sulfonyleureumderivaat (advies

uitgebracht op 23 december 2004) en de drievoudige orale behandeling (deze herbeoordeling).

- De combinatie van pioglitazon met insuline heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling (combinatie van een sulfonylureumderivaat met insuline). Het CVZ ziet geen reden om deze toepassing van pioglitazon op te nemen in het verzekerde pakket.
- Het CVZ is van oordeel dat nadere voorwaarden nodig zijn om de inzet van dit middel te beperken tot die indicaties waarbij een therapeutische meerwaarde is aangetoond.
- De monotherapie van pioglitazon heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de monotherapie van een sulfonylureumderivaat. Volgens de CFH hebben de thiazolidinedionen dan ook alleen een plaats als monotherapie indien metformine of een sulfonylureumderivaat als monotherapie niet kan worden toegepast. In die zeer uitzonderlijke situatie heeft de patiënt weinig mogelijkheden tot een orale behandeling. Het CVZ is van mening dat deze behandeloptie bij deze zeer beperkte groep niet uitgesloten moet zijn van een vergoeding.
- In de praktijk is gebleken dat de zinsnede "*niet behandeld kan worden met*" in de huidige nadere voorwaarde ruimte biedt voor interpretatieverschillen. Er is behoefte aan een verduidelijking van dit begrip. Volgens het CVZ kan deze zinsnede geoperationaliseerd worden tot een drietal situaties: indien de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht, er sprake is van een contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking. Aan de hand van deze uitwerking kan de behandelende arts aangeven waarom de patiënt niet met deze middelen behandeld kan worden.
- In de conceptfase is er geen rekening gehouden met patiënten die hun functie volgens de wet niet meer mogen uitvoeren bij insulinegebruik. Het CVZ is het eens met deze partijen dat de toegang tot de thiazolidinedionen voor deze groep niet belemmerd moet worden. De nadere voorwaarden zijn hierop aangepast.
- Het CVZ deelt de opvatting van Zorgverzekeraars Nederland niet dat de drievoudige behandeling met een thiazolidinedion uitgesloten kan worden van het basispakket, met de intentie de aanspraak bij individuele gevallen over te laten aan de zorgverzekeraar. Voor deze toepassing van een thiazolidinedion heeft de CFH geconcludeerd dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde bij een specifieke patiëntengroep. Het CVZ is van mening dat deze toepassing van pioglitazon behoort tot een te verzekeren prestatie. Om gelijkheid in de toegang voor alle verzekerde te borgen dient dit wettelijk te worden vastgelegd.
- Wat betreft de titel (rosiglitazon- en pioglitazon bevattende geneesmiddelen) het volgende. Bij de combinatiepreparaten is deze aanduiding inderdaad conflicterend met de inhoud van de voorwaarden. Het CVZ stelt voor om de titel te wijzigen tot: een thiazolidinedion. Hiermee worden zowel de enkelvoudige als de gecombineerde preparaten ondergebracht.
- Bijlage 2 is een instrument om de doelmatigheid van de inzet van de geneesmiddelen te bevorderen. De nadere voorwaarden moeten helder en uitvoerbaar zijn. Door het bestaan van verschillende preparaten (enkelvoudig en gecombineerd) én de therapeutische plaats van deze middelen geeft het CVZ de voorkeur aan een duidelijke formulering door de nadere voorwaarde uit te schrijven.
- Gezien de veiligheid en de kosten van de thiazolidinedionen (uitgaven in 2006: ruim 25 miljoen euro's) dienen deze middelen pas te worden ingezet als de standaardbehandeling van metformine en sulfonylureumderivaten niet toegepast kan worden. De combinatie van pioglitazon met insuline dient uitgesloten te worden op basis van het oordeel van de CFH.

Advies CVZ

Op basis van de bovenstaande overwegingen adviseert het CVZ u de nadere voorwaarden voor een thiazolidinedion als volgt te formuleren:

26. Een thiazolidinedion

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt:

- a) als monotherapie omdat hij een contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking heeft voor zowel metformine als een sulfonylureumderivaat, of
- b) als tweevoudige therapie in combinatie met metformine of een sulfonylureumderivaat:
 1. omdat de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat niet kan worden toegepast door een contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking van een van beide middelen én omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met metformine alleen of een sulfonylureumderivaat alleen, of
 2. ter vervanging van metformine of een sulfonylureumderivaat omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met metformine én een sulfonylureumderivaat; of
- c) als drievoudige therapie in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met een tweevoudige therapie én omdat de toediening van insuline op bezwaren stuit.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport pioglitazon (Actos®)

Uitbreiding indicatie: monotherapie en drievoudig orale therapie, combinatie met insuline bij diabetes mellitus type 2

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel pioglitazon (Actos®). Aanleiding voor dit rapport vormt de uitbreiding van de geregistreerde indicatie, namelijk als monotherapie en drievoudige orale therapie, alsmede de combinatie met insuline bij diabetes mellitus type 2.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde als monotherapie komt de vergelijking met een (kortwerkend) sulfonyleureumderivaat in aanmerking. Drievoudige orale combinatie therapie wordt in het huidige behandelplan nog afgeraden. Indien niet wordt uitgekomen met de combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat, wordt overgegaan op de toevoeging van insuline. Voor de combinatie van pioglitazon met insuline dient te worden vergeleken met de combinatie van metformine en/of sulfonyleureumderivaat en insuline.

Hierbij is de CFH tot de volgende conclusies gekomen:

De invloed op de glykemische controle op basis van het HbA1c gehalte is voor de thiazolidinedionen (pioglitazon en rosiglitazon) vergelijkbaar met die van metformine en de sulfonyleureumderivaten. De thiazolidinedionen kunnen bij patiënten die zijn ingesteld op de combinatie metformine en sulfonyleureumderivaat in maximaal verdraagbare doseringen een verdere verlaging van het HbA1c gehalte induceren. Indien pioglitazon wordt toegevoegd aan een maximaal ingestelde behandeling met insuline daalt het HbA1c gehalte.

Voor de thiazolidinedionen is de effectiviteit, in tegenstelling tot voor metformine en de sulfonyleureumderivaten (m.n. microvasculaire complicaties) niet (definitief) aangetoond. Daarnaast dient bij gebruik van thiazolidinedionen rekening te worden gehouden met het optreden van potentieel ernstige bijwerkingen op cardiovasculair gebied zoals oedeem en hartfalen, terwijl voor rosiglitazon tevens aanwijzingen bestaan voor een verhoogd risico van hartinfarct. Daarnaast is het risico van fracturen verhoogd bij langdurig gebruik van thiazolidinedionen; het risico van leverfunctiestoornissen lijkt beperkt.

De bijwerkingen van metformine en de sulfonyleureumderivaten zijn doorgaans relatief licht van aard. Incidenteel kunnen ernstige bijwerkingen optreden.

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met contra-indicaties of intolerantie voor metformine vormen thiazolidinedionen als monotherapie slechts een alternatief, indien een sulfonyleureumderivaat niet kan worden toegepast. Reden hiervoor is dat voor de sulfonyleureumderivaten de effectiviteit op harde eindpunten en de veiligheid op langere termijn is aangetoond.

Zolang de langetermijn effectiviteit van de thiazolidinedionen nog niet bekend is, terwijl de veiligheid op langere termijn nog ter discussie staat, heeft toevoeging van een avonddosering NPH insuline aan de combinatie metformine plus sulfonyleureumderivaat de voorkeur. Toevoeging van een thiazolidinedion als derde oraal middel komt in aanmerking indien de toevoeging van insuline op bezwaren stuit. Het gaat hierbij om een beperkte groep patiënten die niet kunnen spuiten, vanwege ernstige, aanhoudende problemen op de injectieplaats (t.g.v. huidaandoeningen/te weinig onderhuids vetweefsel/lokale reacties zoals infecties, contactallergie), lichamelijke beperkingen (handfunctie, zien), geestelijke beperkingen of prikfobie.

De toepassing van pioglitazon in combinatie met insuline zal gezien het huidige behandelplan, waarbij gebruik van metformine en een sulfonyleureumderivaat de voorkeur heeft, beperkt zijn. Vergelijkende onderzoeken van de combinatie pioglitazon plus insuline met de combinatie metformine/sulfonyleureumderivaat plus insuline ontbreken. Bij toevoeging van pioglitazon treedt er vochtretentie en gewichtstoename op, terwijl rekening moet worden gehouden met een verhoogd risico van hartfalen. De toevoeging van insuline aan een sulfonyleureumderivaat, indien gebruik van metformine vanwege contra-indicaties of intolerantie niet in aanmerking komt, is eerste keus vanwege de beschikbaarheid van langetermijn gegevens over effectiviteit en veiligheid van dit middel.

Toevoeging van insuline aan de behandeling indien niet wordt uitgekomen met pioglitazon in maximale dosering is niet onderzocht.

Concluderend kan worden gesteld dat een terughoudend beleid ten aanzien van de inzet van thiazolidinedionen bij diabetes mellitus type 2 gerechtvaardigd is, omdat de langetermijn veiligheid nog ter discussie staat en de effectiviteit niet is aangetoond. In verband met de chronische aard van de aandoening dient hieraan gewicht te worden toegekend. Uit de beschikbare gegevens komt voor rosiglitazon een ongunstiger veiligheidsprofiel dan voor pioglitazon naar voren.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij contra-indicaties of intolerantie voor metformine heeft toepassing van pioglitazon als monotherapie een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de toepassing van een sulfonylureumderivaat als monotherapie.

De toevoeging van pioglitazon aan de combinatie van metformine met een sulfonylureumderivaat in maximale dosering komt pas in aanmerking indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit. Toevoeging van pioglitazon heeft voor deze beperkte groep een therapeutische meerwaarde.

De combinatie van pioglitazon met insuline heeft een minderwaarde ten opzichte van de combinatie van een sulfonylureumderivaat met insuline, indien metformine wegens contra-indicaties of intolerantie niet kan worden toegepast. Reden hiervoor is dat de combinatie pioglitazon plus insuline gepaard gaat met een toename van vochtretentie en hartfalen, terwijl niet is aangetoond dat de diabetische complicaties worden voorkomen.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Actos®
<i>Samenstelling</i>	Pioglitazon (als hydrochloride). Tablet 30 mg, 45 mg.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	<p>Bij diabetes mellitus type 2:</p> <p>Als <i>monotherapie</i>, met name bij overgewicht, indien met dieet en lichamelijke inspanning alléén onvoldoende resultaat wordt verkregen en indien tevens contra-indicaties en intolerantie voor metformine bestaan.</p> <p>Als <i>drievoudige orale combinatietherapie</i>: in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat, bij patiënten (met name bij overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks dubbele orale therapie.</p> <p>In <i>combinatie met insuline</i> indien onvoldoende glykemische controle wordt bereikt tijdens insulinebehandeling en metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intoleranties.</p>
<i>Dosering</i>	Begindosering: 15 – 30 mg eenmaal per dag, zonodig stapsgewijs te verhogen tot maximaal 45 mg eenmaal per dag. In combinatie met insuline kan de huidige insulinedosis worden voortgezet na het starten van de behandeling met pioglitazon.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Thiazolidinedion. Het bevordert de werking van insuline doordat de gevoeligheid voor insuline toeneemt in o.a. vetweefsel, skeletspieren en de lever. Het precieze werkingsmechanisme is nog niet bekend. Het is een agonist van de kernreceptor

	'peroxisomal proliferator activated receptor type gamma' (PPAR-gamma).
Bijzonderheden	<p>Pioglitazon is reeds eerder beoordeeld als tweevoudige orale combinatie therapie: bij onvoldoende resultaat van maximaal verdraagbare doses metformine of een sulfonylureumderivaat: in combinatie met metformine met name bij overgewicht, in combinatie met een sulfonylureumderivaat alléén bij intolerantie of contra-indicaties voor metformine (CFH rapport 01/03).</p> <p>De huidige vergoedingsstatus van de thiazolidinedionen is als volgt: "Uitsluitend in combinatie met een sulfonylureumderivaat of metformine voor een verzekerde die lijdt aan diabetes mellitus type 2 en die niet behandeld kan worden met een combinatie van een sulfonylureumderivaat en metformine."</p>

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

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

Bij het ontstaan van *diabetes mellitus type 2* spelen zowel genetische als omgevingsfactoren, zoals overgewicht en lichamelijke inactiviteit een rol. In de pathogenese staan twee verschijnselen centraal: een toegenomen insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel en een zekere mate van disfunctie van de β -cellen van de eilandjes van Langerhans, waardoor de insulinesecretie onvoldoende is. Bij de ontwikkeling van insulineresistentie speelt het lichaamsgewicht een belangrijke rol. Bij adipeuze patiënten kan vaak door gewichtsvermindering de gestoorde glucozetolerantie worden hersteld, met name in de vroege fase van de ziekte. Insulineresistentie gaat vaak samen met hypertensie, overgewicht, hypertriglyceridemie en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel. Dit cluster van metabole afwijkingen wordt ook wel syndroom X of insulineresistentiesyndroom genoemd. Het veelvuldig voorkomen van meerdere risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2 verklaart mede waarom de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen en sterfte hoger ligt dan in de gemiddelde bevolking (2–4x hoger bij mannen en 4–6x hoger bij vrouwen met diabetes mellitus type 2).

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

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

bij de beoordeling van de bloedglucoseregulatie zich te richten op de postprandiale bloedglucosewaarden.³

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

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 wordt met orale bloedglucoseverlagende middelen in principe pas gestart indien met voedingsadviezen, met name gericht op gewichtsreductie, en stimulering van de lichamelijke activiteit, na drie maanden de streefwaarden voor de bloedglucosespiegels niet worden bereikt. Het gebruik van insuline komt in aanmerking indien het niet lukt om met de orale bloedglucoseverlagende middelen een adequate regulatie van de bloedglucosewaarden te verkrijgen.

De volgende orale (groepen) middelen zijn beschikbaar: de sulfonyleureumderivaten, metformine, repaglinide, thiazolidinedionen en sinds kort de selectieve dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) remmer sitagliptine. Bij monotherapie en maximale dosering is de verwachte absolute afname van het HbA1c voor deze middelen ongeveer even groot (1-2%) en afhankelijk van de uitgangswaarde. De werkzaamheid van sitagliptine lijkt op basis van indirecte vergelijking iets minder dan die van de overige orale middelen. Gebruik van acarbose wordt niet aanbevolen vanwege de matige werkzaamheid en de hinderlijke bijwerkingen.

Alleen voor de sulfonyleureumderivaten en metformine is een vermindering van langetermijncomplicaties aangetoond. Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde diabetes mellitus type 2 en een BMI >27 is van metformine een verlaging van de mortaliteit en van macrovasculaire en diabetesgerelateerde eindpunten aangetoond.⁵ Van sulfonyleureumderivaten is aangetoond dat ze het optreden van microvasculaire complicaties verminderen; verlaging van de mortaliteit is niet aangetoond.⁶ De effectiviteit van pioglitazon lijkt slechts aangetoond voor een subgroep van patiënten met een cardiovasculaire aandoening en centrale obesitas. Bij gebruik treedt echter frequent oedeem op en is het risico van hartfalen groot. De effectiviteit van rosiglitazon is nog niet aangetoond.

Het volgende stappenplan wordt aangeraden indien leefstijladviezen alleen onvoldoende werkzaam zijn.

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

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

Gebruik van thiazolidinedionen komt in aanmerking indien niet uitgekomen wordt met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. In combinatie met metformine met name bij overgewicht, in combinatie met sulfonyleureumderivaten alleen bij intolerantie of contra-indicaties voor metformine. Sitagliptine kan, evenals de thiazolidinedionen, een alternatief zijn indien de toevoeging van sulfonyleureumderivaten aan maximaal verdraagbare doseringen metformine een probleem vormt, met name bij patiënten met overgewicht.

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde komt als monotherapie de vergelijking met een (kortwerkend) sulfonyleureumderivaat in aanmerking. Drievoudige orale therapie wordt in het huidige behandelplan nog afgeraden. Indien niet wordt uitgekomen met de combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat, wordt overgegaan op de toevoeging van insuline. Voor

de combinatie van pioglitazon met insuline dient te worden vergeleken met de combinatie van metformine en/of sulfonylureumderivaat en insuline.

Tenslotte dient een vergelijking te worden gemaakt tussen de thiazolidinedionen (pioglitazon, rosiglitazon) onderling.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 10 augustus 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: pioglitazone, thiazolidinediones, diabetes mellitus. Dit leverde een aantal aanvullende literatuurreferenties op (Van der Laan J et al, Rutten et al, Scrip, Rosen Cj, Psaty BM et al, Lincoff et al +editorial, Singh et al).^{7 8 9 10 11 12 13}

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid wordt beoordeeld op de mate van bloedglucoseregulatie.

De invloed op het lipidengehalte van pioglitazon wordt verder niet besproken, omdat de betekenis hiervan onduidelijk is, mede omdat tegenwoordig wordt geadviseerd alle patiënten met diabetes mellitus type 2 (met LDL gehalte >2,5 mmol/l), in verband met het verhoogde risico van cardiovasculaire gebeurtenissen, te behandelen met cholesterolverlagers (CBO-consensus cardiovasculair risicomangement, NHG standaard diabetes mellitus type 2).

4.a.1 Pioglitazon als tweedelijns monotherapie

Er zijn vier onderzoeken gepubliceerd die onderdeel hebben uitgemaakt van de overgelegde studies voor de registratie van deze indicatie-uitbreiding (Rosenblatt et al, 2001; Charbonnel et al, 2005; Tan et al, 2005, Schernthaner et al, 2005). Primair eindpunt van deze onderzoeken was de verandering in het HbA1c gehalte.

Tevens is er een Cochrane review gepubliceerd over pioglitazon (Richter et al, 2006). Het overzichtsartikel van Waugh et al et al (2006) is niet opgenomen in dit rapport, omdat de Cochrane review van recenter datum is.

Tabel 1. Pioglitazon monotherapie

Studie, duur	Geneesmiddel	N	D HbA1c (%) t.o.v. uitgangswaarde	D gem. nuchtere bloedglucose- waarde (mmol/l)
Rosenblatt et al, ¹⁴ 23 weken Uitgangswaarde HbA1c ≥ 8%	Pioglitazon (30 mg/dag)	100	-0.60 ± 0.17	-2.77 ± 0.38
	Placebo	93	0.76 ± 0.17	0.43 ± 0.39
Charbonnel et al, ¹⁵ 52 weken Uitgangswaarde HbA1c=7.5-11%	Pioglitazon (gem. 42 mg/dag)	635	-1.4	-2.4
	Gliclazide (gem. 198 mg/dag)	635	-1.4	-2.0
			Verschil: NS	Verschil p=0.002

Schernthaner et al, ¹⁶ 52 weken Uitgangswaarde HbA1c=7.5-11%	Pioglitazon (= 45 mg/dag)	588	-1.41 ± 0.04	- 2,5 ± 0,89
	Metformine (= 2550 mg/dag)	588	-1.50 ± 0.04	- 2,2 ± 0,89
			Verskil: NS	Verskil: P=0.016

Het onderzoek van **Tan et al** is een vervolgstudie van het onderzoek van Charbonnel, waarbij een deel van de patiënten nog een jaar is gevolgd.¹⁷ Primair eindpunt van dit onderzoek was de tijd tot aan het falen van de behandeling (HbA1c =8%). Na 2 jaar behandeling was het percentage patiënten dat een adequate glykemische controle (HbA1c waarde < 8%) behield statistisch significant groter in de pioglitazon groep (n=270) dan in de gliclazide groep (n=297): 47.8% versus 37%. Tevens was de daling in het HbA1c gehalte na 2 jaar groter in de pioglitazon groep dan in de gliclazide groep (-0.45 ± 0.11% [95%BI: -0.66 tot -0.23]). Een groter aantal patiënten in de pioglitazon groep staakte de behandeling in verband met gewichtstoename (pioglitazon vs gliclazide: 18% vs 4%).

Tevens is er een **Cochrane review** gepubliceerd waarin een overzicht wordt gegeven van de onderzoeken die met pioglitazon hebben plaatsgevonden. De laatste search voor deze review heeft plaatsgevonden in augustus 2006.¹⁸

In deze review zijn 22 gerandomiseerde onderzoeken meegenomen, waarin in totaal 6200 patiënten gedurende minimaal 24 weken zijn behandeld met pioglitazon.

In zestien van de 22 onderzoeken werd pioglitazon onderzocht als monotherapie (4 vs placebo, 7 vs een SU-derivaat, 1 vs acarbose, 4 vs metformine). In de overige onderzoeken werd pioglitazon onderzocht als combinatietherapie.

Op basis van deze review wordt geconcludeerd dat uitgaande van de invloed op het HbA1c gehalte de werkzaamheid van pioglitazon op de glykemische instelling vergelijkbaar is met de andere beschikbare orale bloedglucoseverlagende middelen. Overigens is de vergelijking met sitagliptine hierin niet meegenomen. Er is geen aparte analyse uitgevoerd voor de toepassing van pioglitazon als monotherapie.

In het **EPAR** wordt ten aanzien van het gebruik van pioglitazon als monotherapie tevens nog een vergelijking met glibenclamide vermeld (duur onderzoek 26 weken; n=263 [ITT populatie]).¹⁹ Overigens was dit onderzoek niet opgezet om pioglitazon en glibenclamide direct met elkaar te vergelijken. Zowel pioglitazon als glibenclamide verlaagden het HbA1c gehalte significant meer dan placebo (resp. met -0.72 [95%BI: -1.04 tot -0.40] en -0.96 [-1.27 tot -0.64]), terwijl het verschil tussen pioglitazon en glibenclamide niet significant was. Overigens was de dosering van glibenclamide in dit onderzoek suboptimaal (max. 5 mg).

Voorts wordt in het EPAR als beperking bij het gebruik van pioglitazon als monotherapie opgemerkt dat het gebruik van pioglitazon bij patiënten die secundair falen op sulfonylureumderivaten niet specifiek onderzocht is.

Discussie:

De invloed van pioglitazon monotherapie (gem. 37-43 mg/dag) op het HbA1c gehalte is niet-inferieur aan die van metformine (gem. 2124-2074 mg/dag) en gliclazide (gem. 198-212 mg/dag) als monotherapie. Na 1 jaar worden gemiddelde dalingen van het HbA1c gehalte van ca. 1.3-1.5% ten opzichte van de uitgangswaarde behaald, terwijl het nuchtere bloedglucosegehalte met 2-2.5 mmol/l daalde. Het percentage patiënten dat na een jaar behandeling een HbA1c gehalte ≤ 7% behaalde (uitgangswaarde HbA1c gem. 8.7%) was vergelijkbaar tussen de verschillende behandelingen (pioglitazon: 52-53%, metformine 53%, gliclazide 47%). Tevens was het aantal patiënten dat een daling van het HbA1c gehalte van >0,6% behaalde vergelijkbaar in alle behandelingsgroepen (pioglitazon 79%, metformine 78%, gliclazide 76%). De gemiddelde daling van de nuchtere bloedglucosewaarde was voor de met pioglitazon behandelde groepen (ca. 2.5 mmol/l) statistisch significant groter dan die voor de met gliclazide en metformine behandelde groepen (ca. 2-2.2 mmol/l).

Of pioglitazon minder snel leidt tot falen van de behandeling dan een sulfonylureumderivaat dient nog verder te worden onderzocht. Het vervolgonderzoek van Tan et al dient nog nader te worden bevestigd.

4.a.2 Pioglitazon als drievoudige orale combinatietherapie

Voor de indicatie drievoudige orale therapie in combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat, bij patiënten (m.n. met overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks dubbele orale therapie, is een nieuwe Scientific Discussion (oktober 2006) toegevoegd aan het EPAR.

De registratie is gebaseerd op de PROactive studie die inmiddels is gepubliceerd (Dormandy et al 2005). Daarnaast zijn nog twee onderzoeken gepubliceerd waarin pioglitazon is toegevoegd als derde orale bloedglucoseverlagend middel (Tran et al, 2006; Aljabri et al, 2004).

Het gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek van **Dormandy et al (PROactive** onderzoek, n=5238, vervolgduur gem. 34.5 maanden) is opgezet om aan te tonen dat pioglitazon de totale mortaliteit en macrovasculaire morbiditeit vermindert bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met overgewicht (BMI gem. 31 kg/m²) en met een hart- en vaatziekte in de voorgeschiedenis.^{20 21} Ongeveer een kwart van de onderzochte patiënten (n=1427) werd bij de start van het onderzoek behandeld met een combinatie van metformine (gem. dosis ca. 1700 mg/dag) plus een sulfonyleureumderivaat (vooral glibenclamide [gem. 11.4 mg/dag], daarnaast ook gliclazide [97 mg/dag]/glimepiride [1.7 mg/dag]). Tevens gebruikten de patiënten indien nodig cardiovasculaire medicatie. Deze patiëntengroep is nader geanalyseerd voor de registratie van de drievoudige orale therapie van pioglitazon. De uitgangswaarde van het HbA1c gehalte was gemiddeld 7.8% in de pioglitazongroep en 7.9% in de placebogroep.

Door toevoeging van pioglitazon aan de behandeling met metformine/sulfonyleureumderivaat daalde het HbA1c gehalte met 0.94% [SD 1.29] versus met 0.35% [SD 1.37] door toevoeging van placebo (verschil 0.59%, p<0.0001). De dosering van de gelijktijdig gebruikte bloedglucoseverlagende middelen kon naar behoefte worden aangepast. Een vergelijkbaar aantal patiënten in de pioglitazon- en placebogroep (ca. 13%) staakte het gebruik van metformine. In de pioglitazongroep werd het gebruik van het sulfonyleureumderivaat minder vaak gestaakt (pioglitazon vs placebo: 18 vs 25%) en minder vaak insuline toegevoegd aan het behandelregime (ca. 10 vs 21%).

De afwezigheid van een substantiële toename van de gemiddelde dosering van metformine en van het sulfonyleureumderivaat in de placebogroep aan het eind van het onderzoek wijst erop dat de patiënten in dit cohort werden behandeld met de maximale doseringen van deze middelen.

In het retrospectieve onderzoek van **Tran et al** worden 56 patiënten met diabetes mellitus type 2 (gem. 54.1 ± 7.7 jaar, duur diabetes: 8.3 ± 5.9 jaar, BMI 33.2 ± 7.4 kg/m²) beschreven, die onvoldoende glykemische controle bereikten met de combinatie van metformine (2 g) plus een sulfonyleureumderivaat (glibenclamide 20 mg/glipizide 40 mg) in maximale dosering.²² Door toevoeging van pioglitazon (45 mg) daalde het HbA1c gehalte na 4 maanden van 9.5 ± 2.1% naar 7.4 ± 1.1%. In totaal 63% van de patiënten bereikten de streefwaarde van het HbA1c gehalte <7.5% na 4 maanden, terwijl circa 60% hiervan het gestelde behandeldoel na 1 jaar nog steeds bereikten.

In dit artikel wordt een vergelijking gemaakt met de resultaten van een eerder onderzoek met rosiglitazon bij 48 patiënten met diabetes mellitus type 2, die onvoldoende waren gereguleerd met metformine plus een sulfonyleureumderivaat in maximale dosering.²³ Met rosiglitazon werden vergelijkbare dalingen van het HbA1c gehalte bereikt als met toevoeging van pioglitazon. Het HbA1c gehalte daalde na 4 maanden van 9.3 ± 1.5% naar 7.5 ± 1.5%. In totaal 65% van de patiënten bereikte de streefwaarde van het HbA1c gehalte <7.5% na 4 maanden, terwijl circa 61% hiervan het gestelde behandeldoel na 1 jaar nog steeds bereikten.

In het open onderzoek van **Aljabri et al** worden 63 patiënten met diabetes mellitus type 2, die onvoldoende gereguleerd zijn (HbA1c gehalte >8%) met metformine (2150 ± 429 mg/dag) en een sulfonyleureumderivaat (m.n. glibenclamide) gerandomiseerd tot toevoeging van pioglitazon of NPH insuline voor het slapen gaan.²⁴ De daling van het HbA1c gehalte was na 16 weken vergelijkbaar in beide onderzoeksgroepen: pioglitazon -1.9 ± 1.5%; insuline -2.3 ± 1.5% (p=0.32).

Discussie:

Door toevoeging van een derde oraal bloedglucoseverlagend middel wordt een maximale verlaging van het HbA1c gehalte van ca. 1.5% bereikt. Indien de uitgangswaarde van het HbA1c gehalte >8.5-9% is, zal alleen door toevoeging van insuline de streefwaarden kunnen worden bereikt.

Conclusie:

Door toevoeging van pioglitazon aan een combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat aan patiënten die met deze tweevoudige orale combinatie onvoldoende zijn gereguleerd kan een verdere daling van het HbA1c gehalte worden bereikt.

4.a.3 Pioglitazon in combinatie met insuline

Voor de indicatie als combinatie met insuline bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle tijdens insuline behandeling voor wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intoleranties, is een nieuwe Scientific Discussion (gedateerd 26 januari 2007) geschreven en toegevoegd aan het EPAR.

De registratie is gebaseerd op 4 onderzoeken, die inmiddels zijn gepubliceerd (Rosenstock et al 2002, Davidson et al 2006, Mattoo et al 2005, Dormandy et al).

In het placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoek van **Rosenstock et al** (n=566) is het effect op de glykemische controle van pioglitazon, toegevoegd aan een stabiel insuline regime (= 30IE/dag, gedurende = 4 maanden), geëvalueerd bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een HbA1c gehalte = 8% bij deelname aan het onderzoek.²⁵ Eventuele toegepaste orale bloedglucoseverlagende middelen (bij ca. 12%) werden gestaakt voorafgaande aan de dubbelblinde periode (wash-out periode 6 weken).

Na 16 weken werd in de pioglitazongroep (15 mg [n=191] of 30 mg [n=188]) een statistisch significante daling van het HbA1c gehalte bereikt ten opzichte van de uitgangswaarde (resp. -1.0 en -1.3; p<0,0001) en van het nuchtere bloedglucose gehalte en (resp. -1.92 en -2.67 mmol/l; p <0,0001). De verschillen waren ook statistisch significant ten opzichte van placebo [n=187].

In het dubbelblinde onderzoek van **Davidson et al** bij 690 patiënten, die slecht gereguleerd waren (HbA1c gehalte 9.78 ± 1.51) met een stabiele insuline dosering (>30 IE/dag gedurende = 30 dagen), is het effect van toevoeging van pioglitazon 30 mg/dag versus 45 mg/dag op de glykemische controle geëvalueerd. In de pioglitazon 30 mg en 45 mg groep hebben resp. 71 en 70% het onderzoek voltooid. Resp. 18 en 17% staakte het onderzoek om redenen anders dan bijwerkingen (7 en 10%) of uitblijven van voldoende effect (4 en 3%) .

Na 24 weken werd in de pioglitazongroep (30 mg [n=345] of 45mg [n=345]) een statistisch significante daling van het HbA1c gehalte bereikt ten opzichte van de uitgangswaarde (resp. -1.17 en -1.46% [p<0,0001 voor beide vergelijkingen]; 30 vs 45 mg: p=0.0112) en van het nuchtere bloedglucosegehalte (resp. -1.7 en -2,5 mmol/l [p <0,000]; 30 vs 45 mg: p=0.015).

Aan het eind van het onderzoek had resp. 13.1 en 22.3% van de patiënten in de pioglitazon 30 mg en 45 mg groep een HbA1c gehalte <7% bereikt, vergeleken met 0.3% voor beide groepen bij het begin van de behandeling ([p<0.0001]; 30 vs 45 mg: p=0.015).

In het placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoek van **Mattoo et al** bij 289 patiënten is het effect op het HbA1c gehalte van pioglitazon 30 mg/dag plus insuline vergeleken met placebo plus insuline bij patiënten met diabetes mellitus type 2. De patiënten in dit onderzoek waren onvoldoende ingesteld op insuline monotherapie (HbA1c gehalte = 7% bij het begin van de dubbelblinde onderzoeksperiode). Voorafgaande aan de periode waarin de dosering van insuline werd geoptimaliseerd (duur: 3 maanden) werd de eventuele behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen gestaakt.

Na 6 maanden was het HbA1c gehalte gemiddeld met 0.69% (p<0.002) en het nuchtere bloedglucosegehalte met 1.45 mmol/l (p<0.002) gedaald in de pioglitazon + insuline groep ten opzichte van de uitgangswaarde. In de placebo + insulinegroep werden geen significante veranderingen gevonden in het HbA1c gehalte of het nuchtere bloedglucosegehalte.

Het verschil tussen beide behandelingsgroepen in het HbA1c gehalte (-0.55%, p<0.002) en nuchtere bloedglucosegehalte (-1.80 mmol/l, p<0.002) trad op ondanks een daling in de toegepaste insulinedosering in de pioglitazon + insuline groep (-0.16 IE/dag/kg; p<0.002).

In het onderzoek van **Dormandy et al** (PROactive onderzoek) ontvingen 34% van de patiënten insuline (gem. 46.6 IE/dag) in combinatie met metformine (61%), een sulfonylureumderivaat (61.5%) of ander bloedglucoseverlagende middelen. Deze patiëntengroep is nader geanalyseerd voor de registratie van de combinatietherapie met insuline. De uitgangswaarde van het HbA1c gehalte was gemiddeld 7.8% in de pioglitazongroep (n=864) en 7.9% in de placebogroep (n=896).

Na circa 3 jaar was de gemiddelde daling in het HbA1c gehalte ten opzichte van de uitgangswaarde 0.9% in de pioglitazongroep versus 0.4% in de placebogroep (verschil 0,5%, statistisch significant).

Discussie:

Door toevoeging van pioglitazon kan een verdere daling van het HbA1c gehalte worden verkregen bij patiënten die onvoldoende zijn ingesteld op insuline monotherapie. Een directe vergelijking van pioglitazon + insuline met de combinatie metformine/sulfonylureumderivaat + insuline ontbreekt. Dit is een beperking, omdat het huidige stappenplan ervan uitgaat dat indien insulinetherapie nodig is, eenmaal per dag een avonddosering middellangwerkend NPH-insuline wordt toegevoegd aan de bestaande orale medicatie.

Eindconclusie:

De invloed op de glykemische controle op basis van het HbA1c gehalte is voor pioglitazon vergelijkbaar met die van metformine en de sulfonylureumderivaten. Pioglitazon kan bij patiënten die zijn ingesteld op de combinatie metformine en sulfonylureumderivaat in maximaal te verdragen doseringen een verdere verlaging van het HbA1c gehalte induceren. Indien pioglitazon wordt toegevoegd aan een maximaal ingestelde behandeling met insuline daalt het HbA1c gehalte. Het onderzoek van de combinatie van pioglitazon met insuline kent een aantal beperkingen. Het huidige stappenplan bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 gaat uit van toevoeging van een avonddosering middellangwerkend NPH-insuline aan de bestaande orale medicatie. Deze situatie is niet onderzocht, terwijl een vergelijking met de eerste keus middelen, metformine en (kortwerkende)sulfonylureumderivaten in combinatie met insuline ontbreekt.

4.b. Effectiviteit

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

Voor pioglitazon is een onderzoek (**PROactive onderzoek**) naar het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen uitgevoerd bij 5238 patiënten met type 2 diabetes mellitus en een ernstige pre-existente macrovasculaire aandoening zoals hartinfarct, beroerte, percutane cardiale interventie of coronaire arteriële bypass graft, acuut coronair syndroom, coronaria lijden of perifere arteriële obstructieve aandoening (Dormandy et al, 2005).

In dit gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde onderzoek (gem. vervolgduur 34,5 mndn) is onderzocht wat het effect is van het toevoegen van pioglitazon (45 mg/dag, n=2605) aan de bestaande behandeling op het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen of overlijden.

Minder dan de helft van de onderzoekspopulatie gebruikte statines.

Het optreden van ten minste één gebeurtenis van het primaire gecombineerde eindpunt van mortaliteit (alle oorzaken), niet-fataal hartinfarct, CVA, acuut coronaire syndromen, noodzaak voor arteriële interventie en amputatie boven de enkels was vergelijkbaar in beide onderzoeksgroepen (pioglitazon vs placebo: 514 patiënten (20%) vs 572 (22%) patiënten; NS).

Het samengestelde secundaire eindpunt van mortaliteit, niet-fataal hartinfarct en CVA trad in de met pioglitazon behandelde groep significant minder op (pioglitazon vs placebo: 301 vs 358 patiënten; RR 0,84 [95%BI= 0,72-0,98]; absolute risicoreductie 0,02, NNT 50). Tevens werd een statistisch significante toename van hartfalen (incl. ziekenhuisopname in verband hiermee) gerapporteerd.

In 2006 is een **Cochrane review** gepubliceerd waarin een overzicht wordt gegeven van de werkzaamheid/effectiviteit van pioglitazon bij diabetes mellitus type 2. De laatste search voor deze review heeft plaatsgevonden in augustus 2006.²⁶

In deze review zijn 22 gerandomiseerde onderzoeken meegenomen, waarin in totaal 6200 patiënten gedurende minimaal 24 weken zijn behandeld met pioglitazon als monotherapie of in combinatie therapie.

Primaire eindpunten van deze review zijn mortaliteit, morbiditeit en bijwerkingen. Secundaire uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven, kosten en metabolische controle op basis van het HbA1c gehalte. Slechts in één onderzoek (PROactive) dat ten grondslag lag aan het genoemde review werden klinische eindpunten gemeten.

Op basis van deze review wordt geconcludeerd dat er geen bewijs is dat pioglitazon enige positieve invloed heeft op mortaliteit, morbiditeit, bijwerkingen en kwaliteit van leven. Wel werd een toename van oedeem gevonden [Odds ratio 2.22 [1.96, 2.52]].

In de meta-analyse van **Lincoff et al** is het effect van pioglitazon op ischemische cardiovasculaire uitkomsten onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 2.²⁷ In deze meta-analyse werden 19 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken geïnccludeerd met een duur variërend van 4 maanden tot 3,5 jaar, waarvan een aantal niet is gepubliceerd. In totaal gebruikten 8554 patiënten pioglitazon, terwijl 7836 patiënten de controlegroep vormden.

Primaire uitkomstmaat van deze analyse was het gecombineerde eindpunt van mortaliteit (alle oorzaken), niet-fataal hartinfarct of beroerte. Secundair eindpunt vormde ernstig hartfalen. Het samengestelde primaire eindpunt trad in de met pioglitazon behandelde groep (4.4%) significant minder op dan in de controle groep (5.7%) [hazard ratio 0.82; 95%BI: 0.72-0.94; $p=0.005$]. Pioglitazon verminderde het optreden van de afzonderlijke componenten van het primaire eindpunt in gelijke mate (sterfte: 2.4 vs 2.9% [$p=0.38$]; hartinfarct: 1.5 vs 2.0% [$p=0.08$]; beroerte: 1.2 vs 1.7% [$p=0.09$]). Daarnaast trad een statistisch significante stijging van ernstig hartfalen op in de met pioglitazon behandelde groep (2.3 vs 1.8%; HR 1.41; 95%BI: 1.14-1.76; $p=0.002$), zonder een toename van de sterfte hieraan.

In de meta-analyse van **Lago et al** zijn de effecten van de thiazolidinedionen op hartfalen en cardiale sterfte onderzocht bij patiënten met prediabetes of diabetes mellitus type 2.²⁸ In deze meta-analyse werden 7 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken opgenomen, waarin gegevens van de genoemde uitkomstmaten zijn gerapporteerd. Het optreden van hartfalen was bij gebruik van thiazolidinedionen significant hoger (2.3% vs 1.4%) dan bij gebruik van de vergelijkende behandeling [RR 1.72, 95% BI: 1.21- 2.42; $p=0.002$], terwijl gebruik niet geassocieerd was met een significant verhoogd risico van hartdood (RR 0.93, 95% BI: 0.67 – 1.29, $p=0.68$). Het verhoogde risico van hartfalen werd gevonden bij patiënten met een verschillend uitgangrisico van cardiovasculaire aandoeningen. Hoewel het relatieve risico in de verschillende groepen gelijk was, varieerde het absolute risico afhankelijk van het uitgangrisico.

Discussie:

De onderzoekers van het PROactive onderzoek concluderen dat pioglitazon de kans op het krijgen van een hartinfarct, een beroerte of op overlijden bij patiënten met diabetes type 2 en een hoog vasculair risico, vermindert. De conclusie van de onderzoekers heeft echter alleen betrekking op het samengestelde secundaire eindpunt. Op het primaire, samengestelde eindpunt was er geen significant effect van pioglitazon. Het lijkt daarmee niet aangetoond dat pioglitazon het cardiovasculaire risico substantieel kan reduceren.²⁹⁻³⁰ Daarnaast ontbreekt een evaluatie en diagnostiek van hartfalen. De vervolgduur is kort. De resultaten zijn te klein en te weinig eenduidig om conclusies voor de algemene praktijk te kunnen maken. Daarnaast kan de vraag worden gesteld of een eventueel positief effect ook aanwezig is bij patiënten die al worden behandeld met statines.³¹

De interpretatie van de uitkomsten van de meta-analyse van Lincoff et al wordt bemoeilijkt doordat de diagnose van vasculaire ischemische eindpunten in de diverse onderzoeken niet op een uniforme wijze is vastgesteld. Reden hiervoor is dat deze onderzoeken primair zijn opgezet om de invloed van pioglitazon op de glykemische controle te onderzoeken. Daarnaast zijn een aantal onderzoeken niet meegenomen in de analyse omdat de onderliggende onderzoeksgegevens niet beschikbaar waren.

Beperking van de meta-analyse van Lago et al is de vervolgduur en de niet-uniforme definitie van hartfalen in de geïnccludeerde onderzoeken. Daarnaast zijn verschillende vergelijkende behandelingen (placebo, metformine, SU-derivaat) meegenomen.

In een recent editorial in de JAMA wordt er dan ook voor gepleit de registratie van nieuwe geneesmiddelen te baseren op verbetering van klinische uitkomsten in plaats van op surrogaatparameters zoals het HbA1c gehalte.³²

In een meta-analyse (Cochrane review) was gebruik van rosiglitazon geassocieerd met een verhoogd risico van hartinfarct ten opzichte van de controlegroep (Odds ratio 1.43; 95% BI: 0.98 - 2.74; $p=0.03$) en een net niet statistisch significant verhoogd risico van sterfte aan cardiovasculaire oorzaken (Odds ratio 1.64; 95% BI: 0.98-2.74; $p=0.06$). De totale sterfte was niet toegenomen in de met rosiglitazon behandelde groep.

Beperking van deze analyse is dat de duur tot het optreden van een cardiovasculaire oorzaak niet kon worden meegenomen.

Conclusie:

Voor pioglitazon is de effectiviteit op klinisch relevante eindpunten, in tegenstelling tot voor metformine, de sulfonylureumderivaten en insuline, niet aangetoond. Dit is eveneens het geval voor rosiglitazon, dat tevens is geassocieerd met een verhoogd risico van hartischemie.

4.c. Bijwerkingen

De bijwerkingen die de meeste aandacht vragen zijn vochtretentie en hartfalen, cardiovasculaire aandoeningen, leverfunctiestoornissen, gewichtstoename, hypoglykemie.

Daarnaast zijn recent meldingen gekomen van een toename van fracturen bij gebruik van thiazolidinedionen.

Vochtretentie, hartfalen

Thiazolidinedionen kunnen vochtretentie veroorzaken, waardoor tekenen of symptomen van hartfalen kunnen worden uitgelokt of verergeren.

Bij gecontroleerde klinische studies was de incidentie van hartfalen bij behandeling met pioglitazon vergelijkbaar met die bij gebruik van placebo, metformine en een sulfonylureumderivaat. Bij combinatietherapie met insuline was de incidentie echter verhoogd. Bij combinatie met insuline treedt vaker oedeem en gewichtstoename op dan bij gebruik van insuline monotherapie [registratietekst].

In de PROactive studie bij patiënten met een pre-existente macrovasculaire ziekte trad in de pioglitazongroep vaker oedeem op dan in de placebogroep (21 vs 13%). Tevens was het aantal patiënten met hartfalen hoger in de pioglitazon groep (11 vs 8%, $p < 0.0001$), evenals het aantal patiënten dat daarvoor moest worden opgenomen (6 vs 4%, $p = 0.007$). Het aantal patiënten dat overleed aan hartfalen verschilde niet-significant (beide 1%, $p = 0.634$).

De incidentie van ernstig hartfalen was met pioglitazon 1.6% hoger dan met placebo, indien het werd toegevoegd aan een therapie die ook insuline bevatte.

In de post-marketing fase wordt hartfalen zelden gemeld bij gebruik, maar vaker wanneer pioglitazon wordt gebruikt in combinatie met insuline of bij hartfalen in de anamnese.

In de meta-analyse van Lincoff et al werd een statistisch significante stijging van ernstig hartfalen gevonden in de met pioglitazon behandelde groep (2.3 vs 1.8%; $p = 0.002$), zonder een toename van de sterfte hieraan.

In de meta-analyse van Lago et al werd eveneens een statistisch significante stijging van hartfalen gevonden in de met thiazolidinedionen behandelde groep versus de controle behandeling (2.3% vs 1.4%; $p = 0.002$), zonder een toename van de sterfte hieraan.

In de Cochrane review werd een toename van oedeem gevonden bij gebruik van pioglitazon [Odds ratio 2.22[1.96, 2.52].

Cardiovasculaire aandoening

In de meta-analyse van Lincoff et al werd bij patiënten die werden gerandomiseerd tot behandeling met pioglitazon een daling van het optreden van sterfte, hartinfarct en beroerte met 18% gevonden (4.4 vs 5.7%) ten opzichte van de controlebehandeling ($p = 0.005$).

Binnenkort worden de resultaten verwacht van nadere analyses naar de veiligheid van pioglitazon. Een en ander in antwoord op vragen van de FDA naar aanleiding van een recent gepubliceerde meta-analyse, waarin een beperkte verhoging van het risico op hartinfarct (Odds ratio 1.43; 95% BI: 0.98 -2.74; $p = 0.03$) en een niet significante verhoging van het risico van cardiovasculaire sterfte (Odds ratio 1.64; 95%BI: 0.98-2.74) is gemeld bij gebruik van rosiglitazon.³³

Omdat de geanalyseerde onderzoeken in de meta-analyses niet primair waren opgezet om het effect op cardiovasculaire uitkomsten te bestuderen, moet de uitkomst met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Onnauwkeurigheid bij het stellen van de diagnose van vasculaire ischemische gebeurtenissen kan niet worden uitgesloten. Een interim-analyse van een open, gerandomiseerd onderzoek ($n = 4447$) gaf geen bevestiging van een verhoogd cardiovasculair risico (gedefinieerd als hospitalisatie of sterfte t.g.v. een cardiovasculaire aandoening) bij gebruik van rosiglitazon. Wel werd een associatie gevonden met een tweemaal verhoogd risico van

hartfalen dan in de controlegroep (OR 2.24 (1.27 – 3.97); $p=0.006$) (Horne et al, 2007). De waarde van deze uitkomst wordt beperkt door de korte vervolgduur van deze interim-analyse. Daarnaast is het aantal gevallen van hartinfarct gering, waardoor twijfels bestaan of de studiepopulatie representatief is.

In de recent gepubliceerde meta-analyse van Singh et al van 4 gerandomiseerde onderzoeken met een minimale duur van 12 maanden was gebruik van rosiglitazon geassocieerd met een verhoogd risico van hartinfarct (RR=1.42; $p=0.02$) en hartfalen (RR=2.09; $p<0.001$) ten opzichte van de controlegroep, zonder een toename van de sterfte aan cardiovasculaire oorzaken (RR=0.90; $p=0.53$).³⁴

In het NHG-standpunt over de diabetesmiddelen rosiglitazon en pioglitazon wordt de huisarts het advies gegeven bij de eerstvolgende controle van patiënten die rosiglitazon gebruiken de recente berichtgeving over de cardiovasculaire veiligheid te bespreken, de indicatie voor een glitazon te heroverwegen en het stappenplan uit de NHG standaard te volgen.³⁵ Op basis van de beschikbare gegevens is er slechts een beperkte plaats voor thiazolidinedionen (m.n. voor rosiglitazon).³⁶ Het is nog niet duidelijk of hierbij sprake is van een klasseneffect. In de PROactive studie werd geen verhoging van het risico van hartinfarct gemeld, wel was er een toename van het optreden van hartfalen in de met pioglitazon behandelde groep. Pioglitazon en rosiglitazon hebben een verschillend effect op de lipiden. Pioglitazon verlaagt het triglyceridengehalte, verhoogt het HDL cholesterol sterker en geeft minder aanleiding tot stijging van het LDL-cholesterol dan rosiglitazon.^{37 38} De betekenis hiervan is onduidelijk, mede omdat wordt geadviseerd alle patiënten met diabetes mellitus type 2, in verband met het verhoogde risico van cardiovasculaire gebeurtenissen, te behandelen met cholesterolverlagers.

Gewichtstoename

Bij gebruik van thiazolidinedionen treedt gewichtstoename op. Voor een deel berust deze toename op vochtretentie. De gewichtstoename is het grootst in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of met insuline [Scientific discussion]. In het PROactive onderzoek nam het lichaamsgewicht met 3.6 kg toe in de pioglitazon groep, terwijl die in de placebogroep met 0.4 kg afnam ($p<0.0001$).

Leverfunctiestoornissen

In de PROactive studie was geen verschil in optreden van levertoxiciteit in beide onderzoekarmen (pioglitazon vs placebo).

Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie zijn waargenomen tijdens postmarketing ervaring met thiazolidinedionen. Hoewel er in zeldzame gevallen een fatale afloop is gemeld, is een oorzakelijk verband niet aangetoond.

Leverfunctiestoornissen treden voornamelijk op bij patiënten met andere risicofactoren voor leverschade. Bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn ook meldingen van leverfunctiestoornissen bij rosi- en pioglitazon geregistreerd. Bijna alle case-reports wijzen op reversibiliteit.

Hypoglykemie

In het PROactive onderzoek traden vaker symptomen op van hypoglykemie in de pioglitazon dan in de placebogroep (28% vs 20%; $p<0.0001$).

Bij gebruik van thiazolidinedionen in dubbele of drievoudige orale combinatietherapie met een sulfonyleureumderivaat kan een dosisgerelateerde hypoglykemie optreden. In verband hiermee kan een verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat aan de orde zijn. In combinatie met insuline kan het risico van hypoglykemie eveneens toenemen (Davidson et al, Rosenstock et al, Matoo et al).

Fracturen

De fabrikant heeft op 4 april 2007 een brief met belangrijke veiligheidsinformatie over pioglitazon uitgestuurd aan de voorschrijvers op verzoek van de EMEA en het CBG. In deze brief wordt aangegeven dat recente analyse van data uit klinische studies (12.000 patiëntjaren per groep) aantoonde, dat bij vrouwelijke patiënten die behandeld werden met pioglitazon, een verhoogde kans is op fracturen ten opzichte van de groep die ofwel met een placebo of met een andere oraal bloedsuikerverlagend middel werden behandeld (2.6% versus 1.7%). Bij mannen werd geen verhoogd aantal fracturen gevonden (1.3 vs 1.5%). Op basis van deze gegevens is het extra risico op fracturen bij vrouwen behandeld met pioglitazon 0.8 fracturen per 100 patiëntjaren. In de

3.5 jaar durende cardiovasculaire risico studie (PROactive) hadden 5.1% van de pioglitazon behandelde vrouwen fractures vergeleken met 2.5% van de patiënten behandeld met een placebo. Het farmacologische mechanisme dat ten grondslag ligt aan dit verhoogde risico op fractures is nog niet bekend. De thiazolidinedionen lijken de botvorming remmen.^{39 40} Overigens werd in een retrospectieve studie die recent is gepubliceerd ook een statistisch significante afname van de botmineraaldichtheid bij mannen gevonden die werden behandeld met rosiglitazon.⁴¹

Discussie:

De belangrijkste bijwerking van de sulfonyleumderivaten is hypoglykemie. Deze complicatie treedt met name op bij de middelen met een lange werkingsduur, zoals glibenclamide. Andere bijwerkingen van de sulfonyleumderivaten zoals maagdarmstoornissen, huidreacties en afwijkingen van het bloedbeeld komen weinig voor. Wel geven deze middelen aanleiding tot een gewichtstoename van 2-5 kg.

Metformine veroorzaakt geen hypoglykemie of gewichtstoename, maar diarree en zelden lactaatacidose (incidentie gem. 0.03 gevallen per 1000 patiëntenjaren, met een mortaliteit van 50%) met name bij nierfunctiestoornissen. Aanhoudende diarree kan uiteindelijk bij 5% van de patiënten leiden tot staken van het metformine gebruik.

De belangrijkste bijwerkingen van insuline zijn hypoglykemie en gewichtstoename.

Conclusie:

Bij gebruik van thiazolidinedionen dient rekening te worden gehouden met het optreden van potentieel ernstige bijwerkingen op cardiovasculair gebied zoals oedeem en hartfalen, terwijl er voor rosiglitazon bovendien aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico van hartinfarct. Daarnaast is het risico van fractures verhoogd bij langdurig gebruik van thiazolidinedionen; het risico van leverfunctiestoornissen lijkt beperkt.

De bijwerkingen van metformine en de sulfonyleumderivaten zijn doorgaans relatief licht van aard. In incidentele gevallen kunnen ernstige bijwerkingen optreden.

4.d. Ervaring

Inmiddels is met pioglitazon voldoende ervaring opgebouwd, omdat het langer dan 3 jaar op de markt is.

De ervaring met metformine en sulfonyleumderivaten is ruim.

4.e. Toepasbaarheid

Pioglitazon is gecontra-indiceerd bij (voorgeschiedenis van) hartfalen (NYHA klasse I tot IV) en bij leverfunctiestoornissen. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (creatinineklaring > 4 ml/min.). Bij dialyse patiënten is het gebruik gecontra-indiceerd, omdat hierover geen informatie beschikbaar is. Daarnaast wordt gebruik niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens het ontbreken van gegevens.

Het wordt aanbevolen om voorafgaande aan en tijdens behandeling periodiek, de leverfunctie te controleren omdat zeldzame gevallen van hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld. Bij (aanwijzingen voor) een leveraandoening mag niet worden gestart met behandeling. Bij stijging van de ALT waarden tot 3 maal de normale bovengrens dient de behandeling te worden gestaakt.

Discussie:

Sulfonyleumderivaten zijn eveneens gecontra-indiceerd bij ernstige lever of nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) en bij overgevoeligheid voor sulfonyleumderivaten of verwante stoffen (thiazidediuretica, sulfonamiden).

Metformine is vanwege het risico van lactaatacidose gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornissen, hypoxie bij hart-en vaatziekten en fors alcoholgebruik. Bij creatinineklaring van 30-60 ml/min. kan het gebruik van metformine worden gecontinueerd, op voorwaarde dat het gebruik bij braken, diarree en/of dreigende dehydratie direct wordt gestaakt. Een creatinineklaring < 30 ml/min. is een contra-indicatie.

Conclusie:

Er bestaan verschillen in toepasbaarheid tussen de diverse orale bloedglucoseverlagende middelen, die samenhangen met de aanwezige comorbiditeit zoals nierfunctiestoornissen en cardiovasculaire aandoeningen.

4.f. Gebruiksgemak

Er bestaat geen klinisch relevant verschil in gebruiksgemak voor de diverse orale bloedglucoseverlagende middelen. Voor al deze orale middelen geldt dat zij vlak voor of tijdens een maaltijd kunnen worden ingenomen.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
Pioglitazon (Actos®)	30 mg	34,45
Rosiglitazon (Avandia®)	6 mg	45,19
Sulfonylureumderivaten		2,44 – 8,16
Metformine	2000 mg	3,81 – 4,76

De kosten van de sulfonylureumderivaten variëren, waarbij het eerste keus preparaat tolbutamide het goedkoopst is.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van pioglitazon

6.a. Claim van de fabrikant

Momenteel zijn aan de vergoeding van rosiglitazon en pioglitazon nadere voor waarden verbonden, genoemd in bijlage 2 van de regeling zorgverzekering: uitsluitend in combinatie met een sulfonylureumderivaat of metformine voor een verzekerde die lijdt en aan diabetes mellitus type 2 en niet behandeld kan worden met een combinatie van sulfonylureumderivaten en metformine.

De fabrikant vraagt uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden van pioglitazon conform de huidige geregistreerde indicaties. Inmiddels is de geregistreerde indicatie van pioglitazon uitgebreid met de behandeling van type 2 diabetes mellitus als tweedelijns monotherapie (bij contra-indicaties of intolerantie voor metformine) en als drievoudige orale therapie en voor gebruik in combinatie met insuline.

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

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met contra-indicaties of intolerantie voor metformine vormt pioglitazon als monotherapie slechts een alternatief, indien een sulfonylureumderivaat als eerste stap in de behandeling niet kan worden toegepast. Redenen hiervoor is dat voor de sulfonylureumderivaten de effectiviteit op harde eindpunten (vermindering van microvasculaire complicaties) en de veiligheid op langere termijn is aangetoond.⁴²

De toepassing van pioglitazon als drievoudige orale combinatietherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat kan het gebruik van insuline uitstellen. Jaarlijks komen 5-10% van een eerstelijns populatie met diabetes mellitus type 2 in aanmerking voor behandeling met insuline. Barrières bij zowel arts als patiënt kunnen leiden tot uitstel van de noodzakelijke behandeling met insuline. Angst voor bijwerkingen (gewichtstoename, hypoglykemieën), tijdgebrek, onvoldoende kennis en de noodzaak te moeten verwijzen naar de tweede lijn kunnen hierbij een rol spelen. Anderzijds heeft gebruik van insuline door verbetering van de glykemische controle, naast een kleinere kans op diabetische complicaties, een positief effect op het algemeen welbevinden en kwaliteit van leven, vooral indien 'simpele' insulineregimes worden gebruikt en niet te strikte streefwaarden worden gehanteerd. [NHG-standaard Diabetes

mellitus type 2, 2006]. Toediening van insuline per injectie lijkt in de praktijk tot weinig problemen aanleiding te geven: naast een kleinere kans op diabetische complicaties kan het een positief effect op de tevredenheid met de behandeling hebben.^{43 44}

Zolang de langetermijn veiligheid en effectiviteit van pioglitazon nog niet bekend zijn, heeft toevoeging van een avonddoserings NPH insuline aan de combinatie metformine plus sulfonylureumderivaat de voorkeur. Toevoeging van pioglitazon als derde oraal middel komt in aanmerking bij een beperkte groep patiënten, waarbij de toevoeging van insuline op bezwaren stuit. Het gaat hierbij om een beperkte groep patiënten die niet kunnen spuiten, vanwege ernstige, aanhoudende problemen op de injectieplaats (t.g.v. huidaanandoeningen/te weinig onderhuids vetweefsel/lokale reacties zoals infecties, contactallergie), lichamelijke beperkingen (handfunctie, zien), geestelijke beperkingen of prikfobie.

De toepassing van pioglitazon in combinatie met insuline zal gezien het huidige behandelplan, waarbij gebruik van metformine en een sulfonylureumderivaat de voorkeur heeft, beperkt zijn. De toepassing van pioglitazon in combinatie met insuline zal gezien het huidige behandelplan, waarbij gebruik van metformine en een sulfonylureumderivaat de voorkeur heeft, beperkt zijn. Vergelijkende onderzoeken van de combinatie pioglitazon plus insuline met de combinatie metformine/sulfonylureumderivaat plus insuline ontbreken. Bij toevoeging van pioglitazon treedt er vochtretentie en gewichtstoename op, terwijl rekening moet worden gehouden met een verhoogd risico van hartfalen. De toevoeging van insuline aan een sulfonylureumderivaat is eerste keus, indien gebruik van metformine vanwege contra-indicaties of intolerantie niet in aanmerking komt, vanwege de beschikbaarheid van langetermijn gegevens over effectiviteit en veiligheid van dit middel.

Toevoeging van insuline aan de behandeling indien niet wordt uitgekomen met pioglitazon in maximale dosering is niet onderzocht.

7. CFH-advies

Voor de thiazolidinedionen staat de langetermijn veiligheid (hartinfarct), met name voor rosiglitazon, ter discussie en is de effectiviteit op klinisch relevante eindpunten niet aangetoond. Als monotherapie hebben de thiazolidinedionen dan ook alleen een plaats indien metformine en een sulfonylureumderivaat als monotherapie niet kunnen worden toegepast, omdat van deze middelen wel gegevens over langetermijn veiligheid en effectiviteit beschikbaar zijn. De toevoeging van thiazolidinedionen aan de combinatie van metformine met een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering komt pas in aanmerking indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit. Hierbij dient te worden gerealiseerd dat voor insuline, in tegenstelling tot voor de thiazolidinedionen, een afname van diabetische complicaties is aangetoond.

De combinatie van pioglitazon met insuline heeft niet de voorkeur, omdat de combinatie gepaard gaat met een toename van vochtretentie en hartfalen, terwijl niet is aangetoond dat diabetische complicaties worden voorkomen. De voorkeur blijft uitgaan naar de combinatie van metformine en in tweede instantie sulfonylureumderivaten (al dan niet in combinatie) met insuline.

8. Literatuur

-

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 oktober 2007.

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

¹ RIVM, 2005, www.rivm.nl

² Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpeš G et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3)_137-52.

- ³ NDF Richtlijn Medicamenteuze (glucoseverlagende) behandeling diabetes mellitus type 2. Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Amersfoort 2004.
- ⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- ⁵ UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998c;352:854-65.
- ⁶ UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998b;352:837-53.
- ⁷ Van der Laan J, Walma E. Onvoldoende bewijs voor thiazolidinederivaten bij diabetes mellitus. *Huisarts Wet* 2007;50(3):116-7
- ⁸ Rutten G, de Grauw W et al. Beperkte plaats voor pioglitazon bij de behandeling van diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2007;50(3):118
- ⁹ Avandia meta-analysis best data we will get, Nissen says. *Scrip* 2007, no 3273, july 4th.
- ¹⁰ Rosen CJ. The rosiglitazone story - Lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *New Engl J Med*. Published at www.nejm.org on august 8, 2007.
- ¹¹ Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. Editorial. *New Engl J Med* 2007; 356(24):2522-4
- ¹² Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298(10):1180-8.
- ¹³ Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. *JAMA* 2007;298(10): 1189-95.
- ¹⁴ Rosenblatt S, Miskin B, Bradly Glazer N et al. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2001;12:413-23.
- ¹⁵ Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthanert G et al. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison. *Diabet Med* 2005;399-405.
- ¹⁶ Schernthanert G, Matthews DR, Charbonnel B et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6068-76.
- ¹⁷ Tan M, Baksi A, Krahulec B et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:544-50.
- ¹⁸ Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art.No. CD006060. DOI:10.1002/14651858.CD006060.pub2.
- ¹⁹ EPAR Actos. EMEA/H/C/285 www.emea.eu.int
- ²⁰ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89. + correspondence
- ²¹ Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E et al. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive). *Diabetes Care* 2004;27(7):1647-53.
- ²² Tran T, Navar MD, Davidson MB. Comparison of the glycemic effects of rosiglitazone and pioglitazone in triple oral therapy in type 2 diabetes. *Diab Care* 2006;26:1395-6.
- ²³ Roy R, Navar M, Palomeno G et al. Real world effectiveness of rosiglitazone added to maximal tolerated doses of metformin and a sulfonylurea agent (Letter). *Diab Care* 2004;1741-2.
- ²⁴ Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *Am J Med* 2004;116:230-5.
- ²⁵ Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K et al. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002;56(4):251-7.
- ²⁶ Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art.No. CD006060. DOI:10.1002/14651858.CD006060.pub2.
- ²⁷ Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298(10):1180-8.
- ²⁸ Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-36.
- ²⁹ Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events. *BMJ* 2005;331:836-8.
- ³⁰ Rapid responses to Education and debate, N Freemantle *BMJ* 2005;331:836-8. BMJ.com
- ³¹ Tack CJ, Smits P. Plaats van thiazolidinedionen bij diabetes mellitus type 2 (GEBU 2005;39:933-140)
- ³² Solomon DH, Winkelmayr WC. Cardiovascular risk and the thiazolidinediones. Déjà vu all over again. Editorial. *JAMA* 2007;298(10):1216-8.
- ³³ Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
- ³⁴ Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. *JAMA* 2007;298(10): 1189-95.
- ³⁵ NHG-standpunt diabetesmiddelen rosiglitazon en pioglitazon. www.nhg.nl
- ³⁶ Hoekstra JBL, Bossuyt PMM, Vries de, JH. Twijfels aan de cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazon. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 51:1449-50.
- ³⁷ Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547-54.
- ³⁸ Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB et al. Pioglitazon and rosiglitazon have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes care* published online June 26, 2007.

³⁹ Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3349-54.

⁴⁰ Grey A, Bolland M, Gamble G et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonist rosiglitazon decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1305-10.

⁴¹ Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diab Care* 2007;30(6):1574-6.

⁴² UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998b;352:837-53.

⁴³ Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening. *Huisarts Wet* 2006;49(3)_137-52.

⁴⁴ De Sonnaville JJJ, Snoek FJ, Colly LP et al. Well-being and symptoms in relation to insulin therapy in type 2 diabetes. *Diab Care* 1998;21(6):919-24.

Kostenconsequentieraming van uitbreiding van de nadere voorwaarden voor vergoeding van rosiglitazon (Avandia®) en pioglitazon (Actos®)

1. Inleiding

Aan de vergoeding van de thiazolidinedionderivaten rosiglitazon en pioglitazon zijn nadere voorwaarden voor vergoeding verbonden¹. Deze voorwaarde luidt: "uitsluitend in combinatie met een sulfonylureumderivaat of metformine voor een verzekerde die lijdt aan diabetes mellitus type 2 en die niet behandeld kan worden met een combinatie van een sulfonylureumderivaat en metformine".

De fabrikant van rosiglitazon vraagt nu uitbreiding van de nadere voorwaarden zodat rosiglitazon ook voor vergoeding in aanmerking komt als het wordt ingezet bij patiënten met diabetes mellitus type 2 bij wie:

1. metformine niet toepasbaar is vanwege contra-indicaties of intolerantie. (monotherapie)
2. de bloedglucosespiegel onvoldoende gecontroleerd wordt ondanks optimale dosering van metformine en een sulfonylureumderivaat (drievoudige orale combinatietherapie).

De fabrikant van pioglitazon verzoekt ook vergoeding voor gebruik van pioglitazon in combinatie met insuline bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle tijdens insulinebehandeling en voor wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intoleranties.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Volgens beide fabrikanten werden de nadere voorwaarden voor vergoeding niet door zorgverzekeraars nageleefd en/of werd gebruik buiten de nadere voorwaarden uit coulance vergoed. Pas sinds enkele maanden zouden zorgverzekeraars er strenger op toe zien dat de thiazolidinedionderivaten alleen worden vergoed indien deze volgens de nadere voorwaarden worden voorgeschreven. Gebruikscijfers van rosiglitazon en pioglitazon over 2006 bij de betreffende indicaties kunnen volgens de fabrikanten dan ook als schatting worden gebruikt van de omvang van het gebruik indien de nadere voorwaarden worden uitgebreid. De gegevens van IMS waarop beide fabrikanten zich baseren zijn niet in het dossier opgenomen. Aangezien beide fabrikanten echter vergelijkbare cijfers presenteren in combinatie met het feit dat het geschatte gebruik buiten de nadere voorwaarden bijna 33% van het totale gebruik³ uitmaakt is het niet waarschijnlijk dat de gepresenteerde cijfers een onderschatting vormen van het gebruik van deze middelen bij deze indicaties.

Het aantal patiënten met diabetes mellitus type 2 stijgt de afgelopen jaren sterk, logischerwijs leidt dit een stijging in het geneesmiddelengebruik². In deze kostenconsequentieraming is met deze stijging geen rekening gehouden omdat ook het aantal geneesmiddelen dat beschikbaar is voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 sterk toeneemt. In het afgelopen jaar zijn bijvoorbeeld inhaleerbare insuline (Exubera®), exenatide (Byetta®) en sitagliptine (Januvia®) op de markt verschenen³. Het is op dit moment dan ook moeilijk te voorspellen hoe de behandeling van diabetes mellitus type 2 zich precies zal gaan ontwikkelen. Daarnaast zijn er zorgen over de mogelijke bijwerkingen van rosiglitazon⁴ en pioglitazon⁵.

Indicatie 1: Monotherapie

Op basis van gegevens van het IMS schat de fabrikant dat er jaarlijks circa 3.200 diabetes mellitus type 2 patiënten met rosiglitazon behandeld zullen worden. Percentueel gezien komt dit neer op circa 8% van het aantal gebruikers van rosiglitazon in 2006.

De fabrikant van pioglitazon schat dat dit voor pioglitazon 1.050 patiënten betreft. Percentueel gezien komt dit neer op circa 4 % van het aantal gebruikers van pioglitazon in 2006.

Wanneer uitgegaan wordt van een gemiddelde van de schatting van beide fabrikanten (6%) bedraagt het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor monotherapie met rosiglitazon of pioglitazon circa 3.950.

Indicatie 2: drievoudige orale combinatietherapie

De drievoudige orale combinatietherapie bestaat uit het gebruik van een thiazolidinedionderivaat in aanvulling op behandeling met metformine en een sulfonylureumderivaat.

Op basis van gegevens van het IMS schat de fabrikant dat er jaarlijks circa 8.400 diabetes mellitus type 2 patiënten met rosiglitazon behandeld zullen worden. Percentueel gezien komt dit neer op circa 21 % van het aantal gebruikers van rosiglitazon in 2006.

De fabrikant van pioglitazon schat dat dit voor pioglitazon 6.540 patiënten betreft. Percentueel gezien komt dit neer op circa 25 % van het aantal gebruikers van pioglitazon in 2006.

Wanneer uitgegaan wordt van een gemiddelde van de schatting van beide fabrikanten bedraagt het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor drievoudige orale combinatietherapie met rosiglitazon of pioglitazon op 15.000.

Indicatie 3: Combinatietherapie van pioglitazon en insuline

Op basis van gegevens van het IMS schat de fabrikant dat er jaarlijks circa 2.600 diabetes mellitus type 2 patiënten met pioglitazon behandeld zullen worden.

Kosten van gebruik⁷

Indicatie 1: Monotherapie

De DDD van rosiglitazon bedraagt 6 mg, die van pioglitazon 30 mg⁶. De apotheekinkooprijzen van pioglitazon en rosiglitazon bedragen respectievelijk € 34,51 voor 28 stuks van 30 mg en € 41,19 voor 28 doseringen van 6 mg (gebaseerd op gemiddelde van de prijs van de tabletten van 4 en 8 mg). Uitgaande van 100 % therapietrouw en rekening houdend met receptregelvergoeding, claw-back en BTW bedragen de totale kosten per patiënt per jaar € 474, - voor pioglitazon en € 566, - voor rosiglitazon.

De standaardbehandeling van diabetes mellitus type 2 bij patiënten die niet behandeld kunnen worden met metformine bestaat uit behandeling met een sulfonyleureumderivaat. Het meest gebruikte sulfonyleureumderivaat is glicempiride. De DDD van glicempiride bedraagt 2 mg. Aangezien het gemiddeld aantal DDD's van glicempiride per gebruiker in 2006 op 496 ligt en hierbij ook het gebruik van startende, stoppende en van therapiewisselende gebruikers bij zit ligt het daadwerkelijke gebruik bij 100% therapietrouw hoger. Om tot een meer reële kostenvergelijking te komen wordt dan niet uitgegaan van de DDD van 2 mg maar van een dosering van 4 mg. De apotheekinkooprijzen van glicempiride bedraagt € 5,48 per 30 stuks. Uitgaande van 100 % therapietrouw en rekening houdend met receptregelvergoeding, claw-back en BTW bedragen de totale kosten per patiënt per jaar €157, -.

De meerkosten van behandeling met pioglitazon bedragen hiermee € 317, - per patiënt per jaar en de meerkosten van behandeling met rosiglitazon € 409, -

Indicatie 2: Drievoudige orale combinatietherapie

Voor de kosten van de toevoeging van een thiazolidinedionderivaat aan de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat dient te worden vergeleken met de kosten van de standaardbehandeling, namelijk NPH-insuline. De fabrikant van rosiglitazon gaat in zijn kostenraming uit van vergelijking met langwerkend insuline én de combinatie van kort en middellang werkend insuline in een verhouding van 1 op 1. Waar deze aanname op gebaseerd is wordt niet vermeld. De fabrikant van pioglitazon gaat uit van een verhouding van 2:2:1 voor respectievelijk langwerkend, combinatie van kort en middellangwerkend en NPH-insuline. Ook hier ontbreekt onderbouwing en wordt slechts gesteld dat er de afgelopen anderhalf jaar veel veranderd is in de keuze van de insulinepreparaten. Uit gegevens van de GIPdatabank blijkt inderdaad dat de verhoudingen tussen de verschillende insulinepreparaten aan verandering onderhevig zijn. Deze veranderingen zijn echter van toepassing op de gehele populatie insuline gebruikende diabetes patiënten. Hieruit kan dus ook niet worden afgeleid met welke therapie de naar schatting 2.600 patiënten die niet uitkomen met metformine en een sulfonyleureumderivaat behandeld zouden gaan worden.

Of begonnen wordt met snelwerkend, middellangwerkend of een combinatie van beide insulinen is voor de kosten minder relevant aangezien de kosten per DDD van deze middelen min of meer vergelijkbaar zijn. Het langwerkende insuline is echter zo'n 70% duurder dan de overige insulinen. Aangezien er geen specifieke gegevens beschikbaar zijn waaruit blijkt dat artsen voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op orale therapie kiezen voor een langwerkend insuline in plaats van voor het in de richtlijn aanbevolen NPH-insuline wordt in deze kostenconsequentieraming uitgegaan van de kosten van het NPH-insuline. Voor zover patiënten in strijd met de richtlijn toch

met een langwerkend insuline starten in plaats van met NPH-insuline vormen de hier geraamde meerkosten van de behandeling met de thiazolidinedionderivaten een overschatting.

Het meest voorgeschreven³ middel langwerkend insuline is Insulatard®. De apotheekinkoopprijs van dit middel bedraagt € 34,32 per vijf flacons met 3 ml 100IE/ml insuline. Een behandeling gedurende een geheel jaar met 1 DDD insuline per dag, uitgaande van 100% therapietrouw kost circa € 351,29 uitgaande van vier voorschriften per jaar, inclusief claw-back, receptregelvergoeding en BTW.

De meerkosten van behandeling met pioglitazon bedragen hiermee € 123,- per patiënt per jaar en de meerkosten van behandeling met rosiglitazon € 215,-. Buiten de meerkosten ten laste van het farmaciebudget zal er enige besparing op het gebruik van bloedglucosemeetstrips plaatsvinden. Aangezien het buiten het instellen van de initiële avonddosering niet nodig is om een verhoogde meetfrequentie aan te houden zijn deze besparingen echter klein en worden verder niet in deze kostenconsequentieraming meegenomen.

Indicatie 3: Gebruik pioglitazon in combinatie met insuline.

Pioglitazon kan worden toegevoegd aan een behandeling met insuline indien hiermee onvoldoende glykemische controle wordt bereikt bij patiënten bij wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intoleranties. Volgens de NHG-standaard dient bij onvoldoende controle ondanks optimale orale bloedglucoseverlagende therapie behandeling met insuline te worden overwogen. Bij onvoldoende controle ondanks insuline-therapie wordt geadviseerd de insulinedosis op te voeren gevolgd door overschakeling op een tweemaal daags regime of een mix-insuline en eventueel op een viermaal daags basaalbolusregime. De kosten van pioglitazon dienen dan ook te worden afgezet tegen een dosisaanpassing van NPH-insuline of mix-insuline. De fabrikant stelt dat behandeling pioglitazon de insulinebehoefte met 20% doet afnemen. Wanneer deze aanname wordt overgenomen wordt dus ongeveer een reductie van de kosten van de insulinetherapie met 20% verwacht.

Uitgaande van de hierboven berekende kosten van insulinebehandeling van € 351,29 per jaar bedraagt de besparing op het insulinegebruik € 70,30 per patiënt per jaar.

De meerkosten van behandeling met pioglitazon bedragen dan € 403,- per patiënt per jaar.

Verdeling gebruik pioglitazon en rosiglitazon

Aangezien voor indicatie één en twee beide middelen kunnen worden ingezet wordt in deze kostenconsequentieraming aangenomen dat beide middelen gebruikt worden in de verhouding zoals die in 2006 voor de gehele markt werd waargenomen, namelijk 33% voor pioglitazon en 67% voor rosiglitazon.

3. Kostenconsequentieraming

In onderstaande tabel staan bovengenoemde uitgangspunten weergegeven inclusief de resulterende kostenconsequenties.

Indicatie	Aantal patiënten	Vergelijkende behandeling	Meerkosten behandeling per jaar per patiënt		Totale meerkosten		Totaal
			rosiglitazon	pioglitazon	rosiglitazon	pioglitazon	
1) Monotherapie	3.950	Sulfonylureum-derivaat	€ 409	€ 317	€ 1.077.000	€ 417.000	€ 1.494.000
2) drievoudige orale combinatie-therapie	15.000	NPH-insuline	€ 215	€ 123	€ 2.150.000	€ 615.000	€ 2.765.000
3) In combinatie met insuline	2.600	Dosisverhoging insuline	nvt.	€ 403	nvt.	€ 349.000	€ 349.000
Totaal	21.550				€ 3.227.000	€ 1.381.000	€ 4.608.000

Indicatie 1: Monotherapie

Uitbreiding van de nadere voorwaarden van de thiazolidinedionderivaten zodat ook de monotherapie met rosiglitazon en pioglitazon in aanmerking komt voor vergoeding resulteert in meerkosten ten laste van het farmaciebudget. In totaal gaat het hier om bijna 4.000 patiënten die

op jaarbasis in aanmerking komen voor deze behandeling. De alternatieve behandeling met een sulfonylureumderivaat is circa € 317, - tot € 409, - goedkoper. Gebruik van een thiazolidinedionderivaat resulteert in meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa 1,5 miljoen euro per jaar.

Indicatie 2: Drievoudige orale combinatietherapie

Gebruik van een thiazolidinedionderivaat in aanvulling op behandeling met metformine en een sulfonylureumderivaat vormt een alternatief voor behandeling met insuline. Het gebruik van thiazolidinedionderivaten is duurder dan het gebruik van insuline en resulteert dus in meerkosten ten laste van het farmaciebudget. In totaal betreft het circa 15.000 patiënten. Bij meerkosten van €123, - tot € 215, - per patiënt per jaar bedragen de totale meerkosten van het uitbreiden van de nadere voorwaarden met deze indicatie circa 2,8 miljoen euro op jaarbasis.

Indicatie 3: Gebruik pioglitazon in combinatie met insuline.

Naar schatting zijn er jaarlijks circa 2.600 patiënten die pioglitazon in combinatie met insuline krijgen voorgeschreven. Ervan uitgaande dat gebruik van pioglitazon resulteert in een reductie in de insulinebehoefte met 20% resulteert de uitbreiding van de nadere voorwaarden met deze indicatie in circa 350.000 euro aan meerkosten op jaarbasis.

De hier gepresenteerde meerkosten zullen in de praktijk waarschijnlijk wat lager uitvallen. Enerzijds omdat 100% therapietrouw niet waarschijnlijk is, anderzijds omdat in plaats van gebruik van NPH-insuline een onbekend gedeelte van de patiënten in plaats van met het in de NHG-richtlijn aanbevolen NPH-insuline met duurder langwerkend insuline behandeld zal worden. Ook eventuele besparingen op bloedglucosemeetstrips zijn niet in deze kostenconsequentieraming meegenomen. Aan de andere kant is geen rekening gehouden met de sterke stijging van het aantal diabetes mellitus type 2 patiënten aangezien het door het beschikbaar komen van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van deze aandoening en de twijfels over de veiligheid van de thiazolidinedionderivaten moeilijk valt te voorspellen hoe de behandelingschema's er in de toekomst uit gaan zien.

Concluderend kan gesteld worden dat uitbreiding van de nadere voorwaarden voor vergoeding van de thiazolidinedionderivaten resulteert in meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ruim 4,6 miljoen euro op jaarbasis.

5. Referenties

1. www.medicijnkosten.nl d.d. 10-08-2007
2. www.gipdatabank.nl. College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007.
3. www.cvz.nl College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007
4. Farmacotherapeutisch rapport rosiglitazon (Avandia®) Uitbreiding indicatie: monotherapie en drievoudig orale therapie, bij diabetes mellitus type 2. College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007
5. Farmacotherapeutisch rapport pioglitazon (Actos®) Uitbreiding indicatie: monotherapie, drievoudig orale therapie en combinatie met insuline bij diabetes mellitus type 2. College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2007. Oslo, 2006.
7. G-standaard augustus 2007, Z-index Den Haag.