



# WAR CG notulen nasale glucagon(Baqsimi ®)

## **nasale glucagon (Baqsimi ®), eerste bespreking**

*Datum 27 juli 2020*

### FT-rapport

Dit is de eerste bespreking van de toepassing van nasale glucagon bij de behandeling van ernstige hypoglykemie. De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde van de nasale toedieningsvorm ten opzichte van de glucagon i.m. injectie.

De conceptconclusie is dat de verhoging van de bloedglucosespiegel na toediening in klinisch studieverband en door medisch personeel met nasale toediening niet slechter verloopt ten opzichte van i.m. toediening. Fabrikant, beroepsgroep en patiëntenvereniging onderbouwen de claim voor een therapeutische meerwaarde met het argument dat glucagon i.m. in de praktijk niet of verkeerd wordt toegediend doordat toediening te complex is en vanwege de hoge drempel om te injecteren in een stressvolle situatie. Hierdoor wordt het herstel na een ernstige hypoglykemie onnodig vertraagd.

De vraag is welke evidence er is voor de effectiviteit van glucagon in de praktijk. De effectiviteit van glucagon neuspoeder in de dagelijkse praktijk is in twee pragmatische prospectieve enkelarmige studies onderzocht.

Niet meegenomen in deze studies is een behandelarm met intramusculair glucagon. De fabrikant en twee klinische experts hebben aangegeven dat een vergelijkende prospectieve studie (effectiviteit in de dagelijkse praktijk) met nasaal en i.m. glucagon niet uitvoerbaar is. Hiervoor geven zij meerdere redenen: Niet ethisch, niet uitvoerbaar ten aanzien van inclusie patiënten, ernstige hypoglykemie komt te weinig voor om een verschil aan te kunnen tonen en er zijn problemen met interpretatie van de data aangezien patiënten in een studie hun gedrag zouden kunnen aanpassen, waardoor er geen betrouwbare gegevens ontstaan. Zij geven aan dat de in het rapport opgenomen simulatiestudies, het hoogst haalbare bewijs is om de meerwaarde te onderbouwen.

De simulatiestudies kennen echter een hoog risico op bias. Ook reflecteert het onderzoek naar de toediening van glucagon op zich niet de werkelijke situatie waarbinnen glucagon moet worden toegediend in een onaangekondigde noodsituatie en vele andere factoren het gebruik van glucagon in de praktijk bepalen (ongeacht toedieningsvorm).

De conceptconclusie luidt dat er onvoldoende is aangetoond dat de nasale toedieningsvorm resulteert in een klinisch relevante betere effectiviteit in de dagelijkse praktijk.

### *Bevindingen van de referenten op de onderzoeksvragen*

- 1) De referenten zijn verbaasd dat een vergelijkende studie niet mogelijk zou zijn. De knelpunten in de huidige enkelarmige studie zijn op te lossen met een juiste opzet van een onderzoek. Het niet-ethisch zijn van een vergelijkende studie wordt niet begrepen. Kijkend naar de incidentiecijfers en de prevalentiecijfers moet een vergelijkende studie mogelijk zijn. De referenten vinden de conclusie terecht dat nasale glucagon als

gelijkwaardig wordt beoordeeld vanwege gebrek aan goed bewijs en de extrapoleerbaarheid van het bewijs voor een therapeutische meerwaarde.

- 2) De referenten vinden het terecht dat de overige aspecten die de effectiviteit van glucagon in de praktijk beïnvloeden, meegenomen moeten worden in de beoordeling. Bij de factoren in de praktijk kan ingegaan worden op het feit dat nasale glucagon gemakkelijker is om bij zich te dragen ten opzichte van glucagon i.m. Dan dient wel duidelijk te zijn waarom mensen de i.m. vorm niet bij zich willen dragen, vanwege de bewaarcondities en omvang, of omdat ze denken de glucagon niet nodig te hebben. Een nasale vorm kan theoretische voordelen hebben die in de praktijk het verschil kunnen bepalen (prikangst en juiste toediening).
- 3) De referenten zijn het eens met de GRADE-analyse en de conceptconclusie.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2020049062

#### *Discussie*

- In de studie naar de incidentie van ernstige hypoglykemie wordt een incidentie van 0.12 events per persoonsjaar genoemd. Kijkend naar het aantal patiënten met DM type 1 en type 2, zou het gaan om 150.000 events op jaarbasis. Een vergelijkende studie moet dan mogelijk zijn.
- Er wordt in de studie gekeken naar het herstel naar bewustzijn. Uiteindelijk zijn harde klinische eindpunten of klinisch resultaat van belang, maar niet duidelijk is welke harde eindpunten of resultaten dit dan zijn. Zorginstituut voegt toe: herstel naar bewustzijn/stoppen convulsies zonder additionele hulp van medisch personeel waaronder inzet van ambulance / eerste hulp / ziekenhuisopname).
- Er is op dit moment geen vergelijkend onderzoek gedaan. Daarnaast worden in de twee pragmatische prospectieve enkelarmige studies met glucagon neuspoeder de behandelgegevens gemist voor 15 hypoglycemische episoden (het is niet bekend of dit ernstige hypoglycemische episoden betreffen), 12 episoden zijn wel gemeten.
- Het Zorginstituut geeft aan dat met de fabrikant en de klinisch experts is gesproken over het niet uitvoeren van een vergelijkende studie en ; de argumentatie die zij hiervoor gaven komt overeen met hetgeen is voorgelegd in het beoordelingsrapport.
- Er is voldoende bewijs dat bij de behandeling van ernstige hypoglykemie, nasaal glucagon een gelijke waarde heeft ten opzichte van i.m. glucagon (non-inferioriteit studies), er is geen bewijs dat door het gebruiksgemak nasale glucagon beter wordt toegediend en dat dit resulteert in een klinisch relevant verschil in gunstige of ongunstige effecten.

Conclusie: De gelijke waarde van nasale glucagon wordt ondersteund. Er worden kritische opmerkingen geplaatst bij de onderbouwing van de claim voor een therapeutische meerwaarde op basis van het gebruiksgemak van nasaal glucagon. Aan de fabrikant wordt voorgelegd waarom het

uitvoeren van een vergelijkende studie niet mogelijk is. Met name de ethische bezwaren worden opgevraagd bij de fabrikant.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2020049062

### BIA

De meerkosten worden geraamd op minimaal € 3,5 tot maximaal € 7,9 miljoen. Er bestaat onzekerheid over de marktpenetratie, het aantal ernstige hypoglycemische voorvallen per jaar en het aantal patiënten dat behandeld zal worden met nasale glucagon bij een ernstige hypoglykemie.

#### *Bevindingen van de referenten*

- FT-rapport pagina 27 (van 48). Er wordt een berekening uitgevoerd in welke situaties nasale glucagon kan worden toegediend. Dit lijkt een product te zijn van het percentage omstanders dat geen kennis heeft van toediening en het percentage patiënten dat glucagon bij zich heeft. De opportuniteit van het gebruik in het BIA-deel kan meer aangesloten worden op het FT-deel
- BIA pagina 7 (van 15), groep 2, patiënten met type 1 DM die insuline gebruiken en die geen (of beperkte) ervaring hebben met ernstige hypoglykemie. Deze groep is geïndiceerd voor het middel. In tabel 2 op pagina 10 (van 15) wordt ervan uitgegaan dat deze groep geen glucagon gebruikt, vervangingskosten van de glucagon worden wel meegenomen in de berekeningen omdat de levensduur van het middel geëindigd is. De reden van de indicatie is niet duidelijk als deze patiënten toch geen ernstige hypoglykemie meemaken.
- BIA pagina 10 (van 15), aannames. Het verschil in de vierde aanname en de zevende aanname wordt niet gezien. Een toelichting is gewenst.
- Er ontbreekt enige dynamiek in de berekeningen in de BIA. De incidentie van DM type 1 en type 2 wordt buiten beschouwing gelaten, terwijl er 53 nieuwe patiënten zijn en hiervan een kleine groep met DM type 1 en type 2 insuline gebruiken en meegenomen zouden kunnen worden in de berekening. In de berekening gaan geen patiënten over van groep 2 naar groep 1. Dit zou betekenen dat patiënten DM type 2 tot een groep behoren die nooit een ernstige hypoglykemie zouden meemaken.

De beoordelaar gaat de punten in detail bekijken en aanpassen waar nodig.

## **nasale glucagon (Baqsimi®), tweede bespreking**

*Datum: 26 oktober 2020*

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2020049062

### FT-rapport

Tweede bespreking van glucagon neuspoeder bij de behandeling van ernstige hypoglykemie.

Alle partijen (behalve de Nederlandse Diabetes Federatie) hebben gereageerd na een klokstop en zij zijn het met uitzondering van ZN niet eens met de conceptconclusie voor een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van intramusculair glucagon. De beroepsgroepen benadrukken de noodzaak van een snelle behandeling met glucagon conform de richtlijnen en schetsen de problemen met de toediening van de intramusculaire toedieningsvorm in de noodsituatie van een ernstige hypoglykemie.

De fabrikant heeft in een gezamenlijke reactie met de NIV, DVN en Diabeter aanvullende literatuur geleverd en uitleg gegeven over discussiepunten van de WAR in de vorige bespreking. Het NHG onderstreept de problemen met toediening van IM glucagon. Het aandeel van de intramusculaire toedieningsvorm op het ondergebruik van glucagon wordt nu tevens onderbouwd met aanvullende literatuur. Het argument dat door deze ervaring het includeren van patiënten in de IM arm als moeilijk uitvoerbaar wordt beschouwd wordt gezien als verdedigbaar.

De fabrikant belicht op welke punten het gebruik van IM glucagon ten opzichte van de dagelijkse praktijk toeneemt door deelname aan een vergelijkende pragmatische gerandomiseerde studie. ZIN beschouwt dit als aannemelijk (beïnvloeding van de dagelijkse praktijk resulterend in bias towards the null). Dezelfde beperkingen gelden voor de pragmatische real-world evidence (RWE)-studies met nasaal glucagon. Dit is toegevoegd aan het rapport.

De resultaten uit de simulatiestudies (nasale glucagon werd veel vaker juist toegediend dan IM glucagon) zijn nu beter te vertalen naar de dagelijkse praktijk doordat nu met literatuur onderbouwd is dat de intramusculaire toedieningsvorm een groot aandeel heeft in het ondergebruik van glucagon

Het Zorginstituut oordeelt dat een pragmatische vergelijkende studie moeilijk uitvoerbaar/te interpreteren is. ZIN is van mening dat het aannemelijk is dat de nasale toedieningsvorm een positieve invloed zal hebben op de behandeling van ernstige hypoglykemie in de dagelijkse praktijk.

### *Bevindingen van de referenten op de onderzoeksvragen*

- Helder rapport.
- De referenten delen de conclusie dat het lastig is met de aangedragen argumenten een pragmatische vergelijkende RWE uit te voeren.
- Eens met de nieuwe conceptconclusie voor een therapeutische meerwaarde.

- Over de relevantie van de houdbaarheid van nasaal glucagon valt te twisten. Een referent noemt het een relevant verschil, het hoeft niet in het FT-rapport en de term relevant kan achterwege blijven.
- Hoe is de glucagon hypokit gepositioneerd? Er is een vorm van glucagon beschikbaar die niet in de koelkast hoeft te worden bewaard, deze neemt veel bezwaren van de injectie weg.
- Tekstuele opmerkingen over het FT-rapport en de antwoordbrieven worden naar de beoordelaar gestuurd.

**Zorginstituut Nederland**  
 Bedrijfsdiensten  
 Automatisering  
**Onze referentie**  
 2020049062

#### *Discussie*

- De glucagen hypokit en glucagen staan in het GVS, zij verschillen in houdbaarheid.
- In de vorige bespreking concludeerde de WAR dat beide behandelvormen hetzelfde waren, gebruiksgemak krijgt nu een grote impact in de afweging
- De voorkeur voor nasale toediening is een valide argument en heeft een meerwaarde.
- Niet helder is in hoeverre er momenteel schade is voor de patiënt bij onderbehandeling. Nu wordt het middel in veel gevallen niet voorgeschreven/gebruikt.
- De partijen hebben de WAR argumenten aangedragen om een nieuwe conclusie te trekken.

Conclusie: Op basis van de nieuw aangedragen argumenten ondersteunt de commissie het standpunt van ZIN. Nasale toediening leidt tot meer gebruiksgemak en daardoor waarschijnlijk tot een beter klinisch effect, echter dit is niet bewezen middels data op harde eindpunten. De WAR verwacht niet dat deze data er zullen komen.'

Gevraagd wordt of de WAR daarmee concludeert dat het middel een therapeutisch gelijke waarde houdt als het gebruikersgemak een issue is. De kern van de discussie is geweest dat er geen hard eindpunt is. In deze situatie heeft de WAR gezegd dat dit gebruikersgemak naar verwachting ook het klinisch eindpunt relevant beïnvloedt, vandaar de meerwaarde. De beoordelaar geeft aan dat wordt gekeken naar het hoogst haalbare bewijs, er is bewijs voor een betere toediening. Belangrijk om hierbij te vermelden is dat er een duidelijke dosis-respons relatie bestaat t.a.v. toediening van glucagon en het bereiken van het behandeldoel.