



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2024019631

Datum 12 juli 2024
Betreft GVS-advies semaglutide (Wegovy®)

Zorginstituut Nederland

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. M.J.S. de Vries
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2024019631

Geachte mevrouw Agema,

In de brief van 1 augustus 2023 (CIBG-23-05818) heeft uw voorganger Zorginstituut Nederland verzocht om te beoordelen of semaglutide (Wegovy®) op bijlage 1A van het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) kan worden geplaatst. Inmiddels heeft het Zorginstituut deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Geregistreerde indicatie

Semaglutide is een glucagonachtige peptide (GLP-1) analoog en de geregistreerde indicatie is:

Als aanvulling op een caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging ten behoeve van gewichtsbeheersing, waaronder gewichtsverlies en op gewicht blijven, bij volwassenen met een aanvankelijke BMI van:

- ≥ 30 kg/m² (obesitas), of
- ≥ 27 kg/m² tot < 30 kg/m² (overgewicht) die ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit hebben, zoals dysglykemie (prediabetes of diabetes mellitus type 2), hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu of hart- en vaatziekte.

Claim registratiehouder

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de gehele geregistreerde indicatie en claimt een meerwaarde van semaglutide ten opzichte van de huidige beschikbare behandelingen (gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), liraglutide en naltrexon/bupropion).

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om semaglutide (Wegovy®) op dit moment nog niet op te nemen in het basispakket.

Semaglutide (Wegovy®) voldoet aan de Stand van de Wetenschap en Praktijk (SWP), maar de kosteneffectiviteit is momenteel nog onvoldoende onderbouwd. Dit maakt dat het Zorginstituut momenteel negatief adviseert over opname van Wegovy® in het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut realiseert zich dat deze uitkomst van de beoordeling door het Zorginstituut voor patiënten en behandelaren teleurstellend is. Gezien de huidige tekorten aan het geneesmiddel en de potentieel grote impact op het farmaciebudget is het extra belangrijk om te weten hoe we deze middelen het meest passend kunnen inzetten. Het niet vergoeden van potentieel kosteneffectieve geneesmiddelen kan namelijk ook de toegankelijkheid van de zorg blokkeren. Het Zorginstituut nodigt de fabrikant dan ook uit om de farmaco-economische analyse aan te passen en beter te onderbouwen. Daarnaast is er een breder maatschappelijk vraagstuk aan de orde over het vergoeden van geneesmiddelen voor overgewicht en obesitas. Er moet gewerkt worden aan een normatief kader voor de aanpak van overgewicht en obesitas in de Nederlandse maatschappij. Wij willen u, in het kader van de toegankelijkheid van de zorg benadrukken dat het belangrijk is dit gesprek spoedig te starten.

Stand Wetenschap en Praktijk

Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat semaglutide (Wegovy®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij gewichtsbeheersing bij volwassenen met een BMI ≥ 30 kg/m² (obesitas) of ≥ 27 kg/m² tot <30 kg/m² (overgewicht) die ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit¹ hebben als aanvulling op een GLI. Semaglutide heeft bij patiënten **zonder** diabetes type 2 (DM2) een meerwaarde ten opzichte van liraglutide. Er werd een klinisch relevante gewichtsafname van 9,4% gerapporteerd in het voordeel van semaglutide. Bij patiënten **met** DM2 heeft semaglutide een meerwaarde ten opzichte van placebo. Er werd een klinisch relevante gewichtsafname van 6,1% gerapporteerd ten opzichte van placebo.

In de klinische studies naar semaglutide is gelijktijdig gestart met GLI. Vanuit deze studies is dus alleen bewijs voor de werkzaamheid van semaglutide in combinatie met GLI beschikbaar. Daarnaast zijn er geen gegevens over het gebruik van semaglutide na 2 jaar. Bij het direct staken van de behandeling neemt het gewicht weer toe. Studies naar het verantwoord afbouwen van semaglutide bij het bereiken van voldoende gewichtsafname ontbreken. De effectiviteit van het gebruik van semaglutide op gewichtsverlies op de lange termijn is onzeker.

Kosteneffectiviteit

Dit is de eerste keer dat het Zorginstituut de kosteneffectiviteit van een gewichtsreducerend geneesmiddel bij overgewicht en obesitas heeft beoordeeld. Bij eerdere adviezen in dit indicatiegebied was een vrijstelling van de economische evaluatie aan de orde, omdat bij de beoordeling van liraglutide en naltrexon/bupropion op basis van de input van de beroepsgroep werd ingeschat dat de budgetimpact onder de 10 miljoen euro zou blijven.

De kosteneffectiviteit van semaglutide is door de registratiehouder geanalyseerd in een zeer complex ziektemodel voor overgewicht/obesitas. Ondanks de inspanningen van zowel de registratiehouder als het Zorginstituut, is de conclusie dat het farmaco-economisch model op dit moment nog van onvoldoende kwaliteit is en daarom onbruikbaar voor besluitvorming. Het Zorginstituut vindt het model te intransparant, er is (vermoedelijk) sprake van bias en er is sprake van gebrek

¹ Zoals dysglykemie (prediabetes of diabetes mellitus type 2), hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu of hart- en vaatziekte,

aan bewijs. Zie de bijlage van deze brief voor een technische uitleg hiervan. In het farmacoe-conomische rapport wat is bijgesloten staan de cruciale punten en onzekerheden uitgebreid toegelicht.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Op dit moment kan het Zorginstituut u helaas dus ook geen advies geven ten behoeve van een eventuele prijsonderhandeling. Dit is voor u en voor het Zorginstituut essentieel, omdat vergoeding van semaglutide tegen de huidige vraagprijs van de registratiehouder leidt tot een hoge, en mogelijk maatschappelijk niet te verantwoorden budgetimpact.

Datum
12 juli 2024

Onze referentie
2024019631

Budgetimpactanalyse (BIA)

In Nederland zijn momenteel zo'n 7 miljoen mensen met overgewicht (BMI ≥ 25 kg/m²). Als wordt gekeken naar het aantal volwassenen wat in aanmerking zou kunnen komen voor semaglutide op basis van het EMA label dan komt dat neer op zo'n 4,2 miljoen mensen. Momenteel dient farmacotherapeutische behandeling volgens de richtlijn alleen te worden ingezet als aanvulling op een GLI, ook in de geregistreerde indicatie staat '*als aanvulling op een caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging ten behoeve van gewichtsbeheersing*', dit is dan ook het uitgangspunt van de berekeningen in de BIA.

Voor de budgetimpactanalyse is gekozen voor een andere aanpak dan normaal. Ten eerste is het nog niet duidelijk hoe kosteneffectief dit geneesmiddel is en bij welke patiënten deze behandeling het meest passend kan worden ingezet. Er zijn daarnaast veel onzekerheden over het aantal patiënten dat in de toekomst zal deelnemen aan de GLI en daarmee in aanmerking komt voor semaglutide. Uit de praktijk blijkt dat er een zeer grote vraag is naar geneesmiddelen voor overgewicht. Ook zijn er veel vragen uit het veld over de uitvoerbaarheid van de huidige bijlage 2 voorwaarden van de gewichtsreducerende geneesmiddelen die reeds worden vergoed uit het basispakket. De huidige bijlage 2 voorwaarden zijn gebaseerd op de Zorgstandaard Obesitas² uit 2010 en de daaruit vloeiende gepast gebruik afspraken van de beroepsgroep. Hierin werd gesteld dat mensen enkel in aanmerking komen voor farmacotherapeutische behandeling *in combinatie met een door het RIVM erkende gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), indien de GLI niet succesvol is na 1 jaar*. In de meest recente multidisciplinaire Zorgstandaard Obesitas³ uit 2023 is opgenomen dat bij mensen met een BMI ≥ 35 tot < 40 én een vergrote buikomvang en/of comorbiditeit; óf bij mensen met een BMI ≥ 40 kg/m² al vroeger in de behandeling naar oordeel van de zorgprofessional(s) farmacotherapie kan worden overwogen.

Een realistische schatting maken van het aantal patiënten wat in de toekomst daadwerkelijk in aanmerking komt voor semaglutide (Wegovy®) als aanvulling op een GLI is daarom moeilijk en gebaseerd op enkele cruciale keuzes/aannames:

- Uitgaan van stabiele groei in jaarlijkse aantal nieuwe GLI deelnemers, of toename in groei van jaarlijkse aantal nieuwe GLI deelnemers;
- Uitgaan van het huidige aantal mensen wat een GLI volgt of uitgaan van alle mensen die in aanmerking komen voor een GLI;
- Uitgaan van eerst 1 jaar GLI volgen voor start farmacotherapie (volgens de huidige vergoedingsvoorwaarden), of tegelijkertijd met de GLI starten met farmacotherapie.

² Zorgstandaard Obesitas - Partnerschap Overgewicht Nederland (PON), 2010

³ Zorgstandaard Obesitas - Partnerschap Overgewicht Nederland (PON), 2023

Om u zo goed mogelijk te kunnen informeren over de mogelijke budgetimpact is besloten vier scenario's te presenteren waarin wordt gevarieerd in bovenstaande keuzes/aannames omtrent de berekeningen van het aantal patiënten en de bijbehorende budgetimpact op basis van de kosten van semaglutide van ca. €2750 per jaar in de onderhoudsfase.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juli 2024

Onze referentie
2024019631

Scenario	Patiënten aantallen			Kosten*
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Meerkosten in jaar 3
1: huidige aantal GLI deelnemers die eerst 1 jaar GLI hebben gevolgd, met jaarlijkse groei van 5%	35.057	45.937	60.754	€59,3 miljoen
2: huidige aantal GLI deelnemers die eerst 1 jaar GLI hebben gevolgd, met jaarlijkse groei van resp. 10%, 20%, 30%	35.426	48.304	69.214	€62,4 miljoen
3: totale NL populatie die in aanmerking komt voor GLI die eerst 1 jaar GLI hebben gevolgd, met jaarlijkse groei van resp. 10%, 20%, 30%	42.379	207.520	384.873	€661,1 miljoen
4: totale NL populatie die in aanmerking komt voor GLI, met jaarlijkse groei van resp. 10%, 20%, 30%	225.516	433.647	669.880	€1,3 miljard

* Uitgaande van een marktpenetratie van 70, 80 en 90% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3.

Uit de budgetimpactanalyse blijkt dat semaglutide mogelijk een zeer grote impact op het farmaciebudget zou kunnen hebben. Daarbij moet worden opgemerkt dat semaglutide nu het derde geneesmiddel voor dit indicatiegebied is wat door het Zorginstituut wordt beoordeeld. Er zijn echter nog veel meer geneesmiddelen in ontwikkeling voor deze indicatie die de marktpenetratie van semaglutide in de toekomst zouden kunnen beïnvloeden. Het geneesmiddel tirzepatide (Mounjaro®) is recent goedgekeurd door de EMA voor ongeveer dezelfde indicatie en de registratiehouder kan nu een vergoedingsdossier indienen bij het Zorginstituut. De gepresenteerde budgetimpact zegt dan ook met name iets over het aantal patiënten met overgewicht of obesitas wat voor behandeling met farmacotherapie in aanmerking komt: volgens de huidige vergoedingsvoorwaarden voor inzet van farmacotherapie bij overgewicht/obesitas (scenario 1-3) en wanneer andere vergoedingsvoorwaarden voor de inzet van farmacotherapie zouden worden gehanteerd (scenario 4). De gepresenteerde meerkosten zijn gebaseerd op de vraagprijs van semaglutide. Wanneer in de toekomst producten met een vergelijkbaar effect de markt betreden zal concurrentie de meerkosten mogelijk kunnen drukken. Echter moet ook rekening worden gehouden met de komst van mogelijk effectievere producten die op basis van grotere effecten een hogere vraagprijs zouden kunnen hanteren.

Maatschappelijke weging

Gezien er momenteel geen uitspraak over de kosteneffectiviteit van semaglutide kan worden gedaan, is dit dossier volgens de gebruikelijke procedure nog niet besproken in een *openbare* vergadering van de Adviescommissie Pakket (ACP). Het Zorginstituut komt in overleg met de ACP tot de conclusie dat op basis van de grote populatie die mogelijk in aanmerking komt voor de behandeling met gewichtsreducerende geneesmiddelen, waaronder semaglutide, een bredere maatschappelijke discussie over de inzet van deze producten zonder meer aan de orde is. Dit debat behoeft echter ook inzichten in de kosteneffectiviteit en doelmatige inzet van deze geneesmiddelen. Terwijl het op dit moment niet duidelijk is wat vergoeding van dit geneesmiddel oplevert voor de maatschappij.

Er komen binnenkort een aantal andere geneesmiddelen op de markt voor dit indicatiegebied. We staan daarom aan het begin van het mogelijk medicaliseren van een deel van de Nederlandse bevolking. Het is nog onduidelijk hoe wenselijk dit is. Dit is recent ook onderschreven door het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG) wat een samenwerkingsverband is tussen de Gezondheidsraad en de Raad voor Volksgezondheid & Samenleving. In de argumentenwijzer "*Door dik en dun? Gewichtsverlagende medicatie in het basispakket*" wordt gefocust op ethische afwegingen over de wenselijkheid van vergoeding van gewichtsverlagende medicatie⁴. Er moet breder dan dit specifieke geneesmiddeldossier worden nagedacht over de inzet van middelen op preventie (voorkomen) vs. interventie (behandelen) van overgewicht en obesitas. Het vraagstuk van de obesogene samenleving is zelfs zorg overstijgend en raakt onder andere ook financiën, economische zaken en onderwijs. Pas wanneer er meer duidelijkheid is over de kosteneffectiviteit en bij welke patiënten deze behandeling het meest passend kan worden ingezet, kan een reële(re) inschatting van de budgetimpact aan u worden voorgelegd. Er is nu wel tijd voor een meerstemmige dialoog en wij adviseren u dan ook om deze te starten op basis van de potentiële impact van deze geneesmiddelen.

Tekorten

Momenteel zijn er tekorten aan semaglutide waardoor mogelijk niet alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling hier ook toegang tot hebben⁵. Het gaat momenteel met name om het laag gedoseerde product van semaglutide (Ozempic®) wat is geregistreerd voor diabetes (en niet voor overgewicht en obesitas zoals Wegovy® wat nu ter beoordeling voor ligt). Het farmaceutische bedrijf Novo Nordisk is de fabrikant en registratiehouder van zowel semaglutide als liraglutide. Om de productie van Ozempic® te verhogen, heeft de registratiehouder besloten de levering van liraglutide tijdelijk te verminderen. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft, mede vanwege de tekorten, geadviseerd semaglutide (Ozempic®) enkel voor te schrijven voor mensen met diabetes⁶. De tekorten onderschrijven des te meer het belang van het identificeren van mensen die de meeste baat hebben bij farmacotherapeutische behandeling. Vergoeding van semaglutide (Wegovy®) voor overgewicht en obesitas zou pas in moeten gaan, wanneer tekorten van semaglutide en liraglutide voor de huidige hierop ingestelde diabetespatiënten zijn opgelost.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juli 2024

Onze referentie
2024019631

⁴ <https://www.ceg.nl/documenten/publicaties/2024/05/06/argumentenwijzer>

⁵ <https://www.cbq-meb.nl/actueel/nieuws/2023/11/17/aanhoudend-tekort-diabetesmedicijn-ozempic-en-victoza>

⁶ <https://www.nhg.org/actueel/adviezen-tekorten-glp1-agonisten/>

Passende zorg

De grote impact op het farmaciebudget en de huidige tekorten aan de GLP-1 agonisten maken dat er hoogstwaarschijnlijk keuzes moeten worden gemaakt bij wie deze geneesmiddelen het meest passend kunnen worden ingezet. De huidige kosteneffectiviteitsanalyse geeft op dit moment te weinig robuuste handvatten om hier uitspraken over te kunnen doen. Ook voor de passende inzet van de andere geneesmiddelen voor deze indicatie die nog zullen volgen, zou een verdere uitwerking en validatie van een kosteneffectiviteitsanalyse of een ziektemodel belangrijk zijn.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sjaak Wijna', written over a large, light-colored oval scribble.

Sjaak Wijna
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

12 juli 2024

Onze referentie

2024019631

Bijlage

Technische uitleg onvoldoende kwaliteit farmaceutische-analyse

De door de registratiehouder gerapporteerde gezondheidswinst (welke wordt uitgedrukt in QALY's) wordt berekend op basis van gemodelleerde effecten van de behandeling met semaglutide op het voorkomen van comorbiditeiten en het voorkomen van progressie naar diabetes. Dit zijn echter lange termijn uitkomstmaten die niet in de beoordeelde studies zijn gemeten/geobserveerd. Om toch iets te kunnen zeggen over de gezondheidswinst worden met een model schattingen gemaakt op basis van surrogaatuitkomsten. De surrogaatuitkomstmaten die in de studies werden gemeten zijn bijvoorbeeld BMI, SBP, cholesterol en HbA1c. Het effect van semaglutide op deze uitkomstmaten wordt in het model gelinkt aan het voorkomen van gewichtsgelateerde comorbiditeiten en het voorkomen van progressie naar diabetes. Er zijn echter nog weinig tot geen directe studiegegevens over de effecten van semaglutide op comorbiditeiten en het voorkomen van progressie naar diabetes. Daarbij zijn de gegevens van de surrogaatuitkomsten uit de studie met een follow-up van maximaal 2 jaar geëxtrapoleerd in het model naar 20 jaar. De effecten op harde uitkomstmaten zijn dus heel onzeker. Er worden in het model heel veel aannames/keuzes gemaakt in het model die veel effecten hebben op de resultaten van de analyse zoals ook blijkt uit de scenarioanalyses. Bij meerdere van die aannames/keuzes is (vermoedelijk) sprake van bias (bijvoorbeeld de keuze voor het modelleren van sterfte, bariatrische chirurgie of BMI-klasse). Dit alles maakte de uitkomsten van dit model uiterst onzeker. Daarnaast is het onduidelijk bij welke subpopulaties het geneesmiddel het meest en minst kosteneffectief is.

Het Zorginstituut kan daarom geen methodologisch betrouwbare schatting van de kosteneffectiviteit geven, en kan niet aangeven welke prijsreductie noodzakelijk is om in de buurt te komen van een acceptabele kosteneffectiviteit. Het kosteneffectiviteitsmodel dient in ieder geval gevalideerd te worden met reeds gepubliceerde Nederlandse modellen, dat ontbreekt op dit moment in de analyse.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juli 2024

Onze referentie
2024019631



Farmacotherapeutisch rapport semaglutide
(Wegovy®) bij de behandeling van
gewichtbeheersing bij obesitas of
overgewicht in combinatie met een
comorbiditeit

Onderdeel van de beoordeling in het kader van uitbreiding
van de nadere voorwaarden van een geneesmiddel in het
geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 18 juni 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022009200
Volgnummer	2023008619
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteurs	Mevr. S. de Vries Mevr. N. Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 11

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 17

2.1 Vraagstelling 17

2.2 Zoekstrategie 19

2.3 Selectiecriteria 20

3 Resultaten 21

3.1 Resultaten literatuursearch 21

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 22

3.3 Gunstige effecten interventie 23

3.4 Ongunstige effecten 29

3.5 Ervaring 31

3.6 Toepasbaarheid 32

3.7 Gebruiksgemak 32

4 Eindbeoordeling 33

4.1 Bespreking relevante aspecten 33

4.2 Eindconclusie 35

Bijlage 1: Zoekstrategie 37

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 39

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 40

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41

Bijlage 5: Baseline tabel 42

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 44

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 45

Literatuur 49

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CVRM	Cardiovasculair Risicomanagement
DM2	Diabetes Mellitus type 2
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GGR	Gewichtsgerelateerd gezondheidsrisico
GLI	Gecombineerde leefstijlinterventie
GLP-1	Glucagonachtig peptide
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HbA1c	Geglyceerd hemoglobine
HDL	High-density-lipoproteïne
HR	Hazard ratio
HVZ	Hart- en vaatziekten
IWQOL	Impact of Weight on Quality of Life-Lite
LDL	Low-density-lipoproteïne
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NYHA	New York Heart Association
PON	Partnerschap Overgewicht Nederland
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SAE	Serious Adverse Effect
SF-36	Short-Form Health Survey
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
STEP	Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity
WHO	Wereldgezondheidsraad (World Health Organization)

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van semaglutide (dosering: 2,4 mg, Wegovy®) bij de behandeling van gewichtsbeheersing bij obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit. Semaglutide is daarbij vergeleken de huidige standaardbehandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Bij volwassenen met een BMI ≥ 27 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit of een BMI ≥ 30 kg/m², **zonder** DM2, die een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI) volgen, is het effect van semaglutide vergeleken met liraglutide (dosering: 3,0 mg, Saxenda®). Deze geneesmiddelen zijn direct vergeleken in de open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde STEP 8 studie waarin een klinisch relevante gewichtsafname van 9,4% werd gerapporteerd in het voordeel van semaglutide. In deze studie is het effect op kwaliteit van leven niet onderzocht. Er werden geen verschillen gezien in de incidentie van ernstige ongunstige effecten, het aantal stakers ten gevolge van ongunstige effecten is waarschijnlijk lager bij semaglutide vergeleken met liraglutide.

Bij patiënten **met** DM2 en een BMI ≥ 27 kg/m² die een GLI volgen, is semaglutide niet vergeleken met liraglutide in deze beoordeling, omdat liraglutide voor de behandeling van obesitas bij patiënten met DM2 geen vergoede zorg is. Het effect van semaglutide is bij deze patiëntenpopulatie vergeleken met placebo op basis van de geblindeerde, gerandomiseerde, gecontroleerde STEP 2 studie. Er werd een klinisch relevante gewichtsafname van 6,1% gerapporteerd ten opzichte van placebo. Semaglutide liet geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven en de incidentie van ernstige ongunstige effecten zien.

In de klinische studies naar semaglutide is gelijktijdig gestart met GLI en farmacotherapie. Vanuit deze studies is dus alleen bewijs voor de werkzaamheid van semaglutide in combinatie met GLI beschikbaar. Daarnaast zijn er geen gegevens over het gebruik van semaglutide na 2 jaar. Bij het direct staken van de behandeling neemt het gewicht weer toe. Studies naar het verantwoord afbouwen van semaglutide bij het bereiken van voldoende gewichtsafname ontbreken echter. De effectiviteit van het gebruik van semaglutide op gewichtsverlies op de lange termijn is onzeker.

Semaglutide voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als aanvulling op een GLI bij volwassenen met een BMI ≥ 30 kg/m² (obesitas) of ≥ 27 kg/m² tot < 30 kg/m² (overgewicht) die ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit hebben en een GLI volgen. Het Zorginstituut concludeert dat het geneesmiddel als aanvulling op een GLI bij patiënten **zonder** DM2 een meerwaarde heeft ten opzichte van liraglutide. Bij patiënten **met** DM2 heeft semaglutide een meerwaarde ten opzichte van placebo.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 11 maart 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van semaglutide bij gewichtsbeheersing bij obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Semaglutide (Wegovy®); oplossing voor injectie 2,4 mg in een voorgevulde pen

Geregistreerde indicatie:^[1]

Als aanvulling op een caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging ten behoeve van gewichtsbeheersing, waaronder gewichtsverlies en op gewicht blijven, bij volwassenen met een aanvankelijke BMI van:

- ≥ 30 kg/m² (obesitas), of
- ≥ 27 kg/m² tot < 30 kg/m² (overgewicht) die ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit hebben, zoals dysglykemie (prediabetes of diabetes mellitus type 2), hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu of hart- en vaatziekte.

Claim van de registratiehouder:

In combinatie met of na afloop van een door het RIVM erkende gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), voor de behandeling van volwassenen met een extreem verhoogd gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR):

- Body Mass Index (BMI) ≥ 40 kg/m² of,
- BMI 35 kg/m² tot 40 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit ((risicofactoren voor) hart- en vaatziekte, diabetes mellitus type 2 (DM2), slaapapneu en/of artrose).

én,

Voor de behandeling van volwassenen met een matig tot en met sterk verhoogd GGR, na minimaal 1 jaar behandeling met een RIVM erkende GLI:

- BMI ≥ 30 kg/m² of,
- BMI 27 kg/m² tot 30 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit ((risicofactoren voor) hart- en vaatziekte, DM2, slaapapneu en/of artrose).

Waarbij semaglutide subcutaan 2,4 mg voor volwassenen met een aanvankelijke BMI van ≥ 27 kg/m² in combinatie met ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit of een BMI van ≥ 30 kg/m² en in combinatie met een GLI een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van behandeling met alléén een GLI, ten opzichte van behandeling met liraglutide SC 3,0 mg als aanvulling op een GLI en ten opzichte van naltrexon/bupropion als aanvulling op een GLI.

Doseringsadvies:^[1]

De onderhoudsdosis van semaglutide 2,4 mg eenmaal per week wordt bereikt door te beginnen met een dosis van 0,25 mg. Om de kans op gastro-intestinale symptomen te verkleinen, moet de dosis over een periode van 16 weken worden verhoogd naar een onderhoudsdosis van 2,4 mg éénmaal per week (wekelijkse dosis in week 1-4: 0,25 mg; week 5-8: 0,5 mg; week 9-12: 1 mg; week 13-16: 1,7 mg). Overweeg uitstel van dosisverhoging of overweeg verlaging naar de vorige dosis in geval van significante gastro-intestinale symptomen totdat de symptomen zijn verminderd.

Hierbij wordt opgemerkt dat de onderhoudsdosering semaglutide (2,4 mg per week) bij patiënten met overgewicht of obesitas hoger is dan de

<p>onderhoudsdosering semaglutide die wordt gepast bij patiënten met DM2 (0,5 tot 2,0 mg per week).</p>
<p><i>Samenstelling:</i>^[1]</p> <p>Wegovy 2,4 mg oplossing voor injectie Elke met één-dosis voorgevulde pen bevat 2,4 mg semaglutide in 0,75 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 3,2 mg semaglutide.</p> <p>Wegovy 2,4 mg FlexTouch oplossing voor injectie Elke voorgevulde pen bevat 9,6 mg semaglutide in 3 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 3,2 mg semaglutide. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 2,4 mg.</p>
<p><i>Werkingsmechanisme:</i>^[1]</p> <p>Semaglutide is een GLP-1-analoog met 94% sequentiehomologie van humaan GLP-1. Semaglutide fungeert als GLP-1-receptoragonist die zich selectief aan de GLP-1-receptor bindt en deze activeert. Deze receptor is ook het target voor van nature aanwezige GLP-1. GLP-1 is een fysiologische regulator van eetlust en calorie-inname, en de GLP-1 receptor is aanwezig in verschillende gebieden van de hersenen die betrokken zijn bij eetlustregulatie. Uit dieronderzoek blijkt dat semaglutide werkt in de hersenen via de GLP-1-receptor. Semaglutide heeft direct effect op gebieden in de hersenen die betrokken zijn bij de homeostatische regulering van de voedselopname in de hypothalamus en de hersenstam. Semaglutide kan van invloed zijn op het hedonische beloningssysteem door middel van directe en indirecte effecten op hersengebieden, waaronder het septum, de thalamus en de amygdala. Semaglutide vermindert de energie-inname, verhoogt het verzadigingsgevoel, het 'vol voelen' en de zelfbeheersing bij eten, het vermindert hongergevoel, frequentie en intensiteit van verlangen naar voedsel, zoals is gebleken uit klinische studies. Bovendien vermindert semaglutide ook de voorkeur voor vetrijk voedsel. Semaglutide stemt homeostatische en hedonische uitvoerende functies op elkaar af om de calorie-inname, eetlust, beloning en voedselkeuze te reguleren.</p> <p>In klinische onderzoek verlaagt semaglutide bovendien de bloedglucose op een glucoseafhankelijke manier door stimulatie van de insulinesecretie en verlaging van glucagonsecretie als de bloedglucoseconcentratie hoog is. Het mechanisme achter de bloedglucoseverlaging omvat ook een lichte vertraging van de maaglediging in de vroege postprandiale fase. Tijdens hypoglykemie vermindert semaglutide de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd. GLP-1-receptoren komen ook tot expressie in het hart, vaatstelsel, immuunsysteem en in de nieren. Semaglutide had in klinische studies een gunstig effect op plasmalipiden, verlaagde de systolische bloeddruk en verminderde ontsteking. Daarnaast heeft dieronderzoek aangetoond dat semaglutide de ontwikkeling van atherosclerose vertraagde en een ontstekingsremmende werking had in het cardiovasculair systeem.</p>
<p><i>Bijzonderheden:</i></p> <p>De werkzame stof semaglutide is in Nederland beschikbaar als geneesmiddel onder de merknamen Ozempic®, Rybelsus® en Wegovy®. Ozempic® (subcutane toediening, 1,0 mg semaglutide) en Rybelsus® (orale toediening, 3,0, 7,0 of 14,0 mg semaglutide) zijn geregistreerd voor de behandeling van DM2 en reeds opgenomen in het GVS op bijlage 1A in cluster 0A10BXAP V met nadere voorwaarden op bijlage 2 voor een subgroep van patiënten met DM2. De registratiehouder vraagt nu om vergoeding van semaglutide 2,4 mg (Wegovy®) voor gewichtsbeheersing bij patiënten met obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit en daarmee uitbreiding van de nadere voorwaarden.</p>

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Obesitas is een chronische ziekte waarbij een zodanige overmatige vetstapeling in het lichaam bestaat dat dit aanleiding geeft tot gezondheidsrisico's. In de definitie die wordt gehanteerd door de wereldgezondheidsraad (WHO) wordt een aantal belangrijke elementen aangegeven:

- Obesitas is een ziekte. Dat betekent dat er medische aandacht op het gebied van preventie, diagnostiek en behandeling voor nodig is en dat deze toestand niet alleen kan worden beschouwd als een ongemak.
- Deze ziekte is chronisch. Dit houdt in dat obesitas een levenslang probleem is, waarvoor voortdurende aandacht nodig is en op dit moment geen genezing bestaat.
- De vetstapeling is zodanig dat dit leidt tot gezondheidsproblemen. Dit verwijst naar de totale hoeveelheid lichaamsvet enerzijds en de vetverdeling anderzijds.

1.2.2 Symptomen en ernst

Overgewicht en met name obesitas kunnen gepaard gaan met het optreden van gerelateerde risicofactoren en ziektes, zoals DM2, cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie, dislipidemie, verschillende vormen van kanker, galziekten en aandoeningen aan het bewegingsapparaat. Naarmate de BMI stijgt, neemt de kans op comorbiditeit toe. Overgewicht in combinatie met inactiviteit zijn de twee belangrijkste risicofactoren voor DM2 én voor hart- en vaatziekten (HVZ).^[2]

De ernst van overgewicht en obesitas wordt door de multidisciplinaire richtlijn 'Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen (2023)^[3] uitgedrukt in het gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR). Deze wordt vastgesteld op basis van Body Mass Index (BMI; een internationaal erkende maat voor de verhouding tussen gewicht en lengte), buikomvang en de aanwezigheid van metabole, cardiovasculaire en/of respiratoire comorbiditeiten, zoals DM2, HVZ, dyslipidemie, jicht, niet-allergisch astma en slaapapneu. De ernstgraad van het GGR wordt uitgedrukt in vier niveaus, deze worden weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. Niveaus van gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR) bij volwassenen.

BMI KG/M ²	GEEN VERGROTE BUIKOMVANG OF COMORBIDITEIT	BUIKOMVANG* Man ≥102 cm vrouw ≥88 cm	COMORBIDITEIT**
≥ 25 BMI < 30 Overgewicht	Licht verhoogd	Matig verhoogd	Matig verhoogd
≥ 30 BMI < 35 Obesitas klasse I	Licht verhoogd	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd
≥ 35 BMI < 40 Obesitas klasse II	Sterk verhoogd	Extreem verhoogd	Extreem verhoogd
BMI ≥ 40 Obesitas klasse III	Extreem verhoogd		

*parameter voor risicofactoren is wel of geen aanwezigheid van vergrote buikomvang.

N.B. voor personen vanaf 70 jaar en personen met een andere etniciteit dan Europees, Amerikaans, Midden-Oost Mediterraan, gelden andere afkapwaarden.

**Aanwezigheid van metabole complicaties (o.a. diabetes mellitus type 2 (DM2), dyslipidemie en jicht), cardiovasculaire complicaties (hart- en vaatziekten (HVZ)) en respiratoire aandoeningen (o.a. niet-allergisch astma en slaapapneu).

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Het percentage volwassenen Nederlanders met obesitas is de afgelopen decennia sterk gestegen, van één op de drie volwassenen in 1990 naar de helft van alle volwassenen in 2022. Deze stijging in obesitas is significant voor zowel mannen, vrouwen, als de totale groep. [[Overgewicht | Leeftijd en geslacht | Volwassenen | Volksgezondheid en Zorg \(vzinfo.nl\)](#)] In 2022 had 50,2% van de Nederlanders van 18 jaar en ouder matig (BMI 25-30 kg/m²) of ernstig overgewicht (BMI ≥30 kg/m²). Overgewicht komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Bij obesitas (ernstig overgewicht; BMI ≥30 kg/m²) is dat andersom: meer vrouwen hebben obesitas dan mannen. In totaal heeft 15,1% van de Nederlanders van 18 jaar en ouder obesitas. [[Overgewicht | Leeftijd en geslacht | Volwassenen | Volksgezondheid en Zorg \(vzinfo.nl\)](#)] In het trendscenario van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2018 van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) stijgt het percentage van volwassenen met een BMI van 25 kg/m² of hoger naar 62% in 2040. [[Leefstijl | Volksgezondheid Toekomst Verkenning \(vtv2018.nl\)](#)]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De diagnostiek en behandeling van overgewicht en obesitas in Nederland wordt beschreven in de recent geüpdatete, multidisciplinaire richtlijn 'Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen'.^[3] Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van het Partnerschap Overgewicht Nederland (PON) en Care for Obesity (C4O; een project van de Vrije Universiteit Amsterdam). Het PON is een koepelorganisatie van medische en paramedische beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties, wetenschappelijke en publieke gezondheidsorganisaties en zorgverzekeraars. De huidige NHG-Standaard Obesitas dateert uit 2010; een nieuwe versie is in ontwikkeling. Zowel het NHG als de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) is een partner van het PON. De behandeling van overgewicht en wordt vastgesteld op basis van het GGR.

In de multidisciplinaire richtlijn staat de behandeling van patiënten met overgewicht en DM2 schematisch weergegeven (Tabel 3). De hoeksteen van de behandeling van patiënten met obesitas of overgewicht met comorbiditeiten met een matig sterk verhoogd GGR is de gecombineerde leefstijlinterventie (GLI). GLI betreft een interventie waarbij begeleiding bij voeding, beweging en gedrag in samenhang wordt aangeboden. Het doel van de GLI is een blijvende verbetering van de leefstijl, waarbij terugval zoveel mogelijk wordt voorkomen. Een GLI is gericht op het bewerkstelligen van een gezonder gewicht en daarmee het realiseren van fysieke en mentale gezondheidswinst. Bij patiënten met een extreem verhoogd GGR bestaat de behandeling volgens de richtlijn uit een gespecialiseerde GLI, ook wel GLI+ genoemd. Bij de GLI+ is, naast de standaard GLI behandelingen, cognitieve gedragstherapie verplicht.^[3, 4] Een GLI+ is echter (nog) niet opgenomen in het basispakket en wordt daarom nog nauwelijks ingezet in Nederland. Patiënten met een hoog BMI (boven de 35 kg/m² met comorbiditeit, of boven de 40 kg/m²) nemen veelal deel aan het standaard GLI programma.^[5]

Tabel 3. Gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR) en indicatie algemene behandel mogelijkheden voor volwassenen met overgewicht en obesitas

BMI KG/M ²	GEEN VERGROTE BUIKOMVANG ² OF COMORBIDITEIT ³	BUIKOMVANG ⁴ Man ≥102 cm vrouw ≥88 cm	COMORBIDITEIT ³
≥ 25 BMI < 30 Overgewicht	Adviezen gezonde leefstijl ⁵	Basis GLI ⁶	Basis GLI (met aanvullende zorg) ⁶
		Bij BMI ≥ 27 kg/m ² : overweeg gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GLI naar oordeel van de zorgprofessional(s) ⁶	
≥ 30 BMI < 35 Obesitas klasse I	Adviezen gezonde leefstijl ⁵	Basis GLI ⁶	Basis GLI (met aanvullende zorg) ⁶
		Overweeg gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GLI naar oordeel van de zorgprofessional(s) ⁶	
≥ 35 BMI < 40 Obesitas klasse II	Basis GLI	Gespecialiseerde GLI ^{6,7} (evt. basis GLI met/zonder aanvullende zorg)	Gespecialiseerde GLI ^{6,7} (evt. basis GLI met aanvullende zorg)
		Overweeg toevoegen van gewichtsreducerende medicatie na één jaar behandeling met de geïndiceerde GLI of vroeger in de behandeling naar oordeel van de zorgprofessional(s) ^{6,7}	
		Patiënt met een Aziatische of Hindoestaanse achtergrond: Overweeg metabole chirurgie	
BMI ≥ 40 Obesitas klasse III	Gespecialiseerde GLI ^{6,7}		
	Overweeg samen met de patiënt en een multidisciplinair behandelteam de mogelijkheid van metabole chirurgie		

Mate van GGR:
■ Licht verhoogd ■ Matig verhoogd ■ Sterk verhoogd ■ Extreem verhoogd

In 2009 concludeerde het Zorginstituut dat een GLI een effectieve interventie is bij overgewicht en obesitas. De GLI is echter pas sinds 2019 opgenomen in de basisverzekering. De GLI bestaat uit een behandelingsfase van 1 jaar, gevolgd door een onderhoudsfase van 1 jaar. De GLI is geïndiceerd voor patiënten met een:

- BMI >30 kg/m²;
- BMI >25 kg/m² in combinatie met een ernstig vergrote buikomvang (≥ 102 cm bij mannen en ≥ 88 cm bij vrouwen), andere cardiovasculaire risicofactoren en/of comorbiditeit(en) (artrose, slaapapneu, DM2, cardiovasculaire aandoeningen).

Volgens Tabel 3 kan metabole chirurgie worden overwogen bij bepaalde patiënten met een sterk of extreem verhoogd risico. Bariatrische chirurgie wordt dan ook vergoed voor:

- mensen met ernstig overgewicht, met een BMI van meer dan 40 kg/m² of een BMI van 35-40 kg/m² met comorbiditeit (obesitas-gerelateerde aandoeningen);
- mensen met DM2 en een BMI van meer dan 35 kg/m²;
- mensen met DM2 en een BMI van meer dan 30 kg/m² of minder dan 35 kg/m².

De keuze voor de inzet van medicatie of metabole chirurgie als behandeling voor obesitas wordt in overleg met een individuele patiënt gemaakt. Vanwege het onomkeerbare karakter van metabole chirurgie, wordt een conservatieve behandeling met medicatie doorgaans eerst geprobeerd.^[3]

In de multidisciplinaire richtlijn staat beschreven dat de inzet van medicatie in de totale behandeling van overgewicht en obesitas alleen ter ondersteuning van of aanvulling op een gezonde leefstijl dient, waarbij desondanks onvoldoende

gewichtsreductie bereikt kan worden. Uit Tabel 3 blijkt dat gewichtsreducerende medicatie ingezet kan worden bij:

- een BMI ≥ 27 en < 35 kg/m² **in combinatie met** een vergrote buikomvang **en/of** comorbiditeit. Overweeg om gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GLI naar oordeel van de zorgprofessional(s)
- een BMI ≥ 40 kg/m² of ≥ 35 en < 40 kg/m² **in combinatie** met vergrote buikomvang **en/of** comorbiditeit. Overweeg om de gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GLI of vroeger in de behandeling naar oordeel van de zorgprofessional(s) Momenteel zijn er in Nederland drie middelen geregistreerd voor gewichtsreductie: orlistat (Xenical®), naltrexon/bupropion (Mysimba®) en liraglutide (Saxenda®).

De plaats van orlistat in de behandeling van obesitas is zeer beperkt. De multidisciplinaire richtlijn Overgewicht en obesitas benadrukt dat terughoudendheid in voorschrijven is vereist; de effectiviteit is beperkt (als aanvulling op leefstijlinterventies gemiddeld 2-4 kg gewichtsreductie) en er is weinig tot niets bekend over de langetermijneffecten. Orlistat behoort niet tot vergoede zorg. [[orlistat \(farmacotherapeutischkompas.nl\)](http://orlistat.farmacotherapeutischkompas.nl)]

Naltrexon/bupropion en liraglutide zijn in 2022 opgenomen in het basispakket. Voor beide geneesmiddelen gelden nadere voorwaarden voor de vergoeding:

- Liraglutide wordt vergoed in combinatie met een door het RIVM erkende gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), indien de GLI niet succesvol is na 1 jaar, voor de behandeling van volwassenen zonder diabetes mellitus type 2 met een extreem verhoogd gewichtsgerelateerd gezondheidsrisico en die (nog) niet in aanmerking komen voor metabole chirurgie:
 1. met een BMI ≥ 35 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit (hart- en vaatziekte, slaapapneu en/of artrose) óf
 2. met een BMI ≥ 40 kg/m².De behandeling dient te worden gestaakt indien na 3 maanden gebruik van de onderhoudsdosering het aanvankelijke gewicht¹ niet met ten minste 5% is afgenomen.
- Naltrexon/bupropion wordt vergoed voor de behandeling van volwassenen in combinatie met een door het RIVM erkende gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), indien de GLI niet succesvol is na 1 jaar, met:
 1. BMI ≥ 30 kg/m², of
 2. BMI 27 kg/m² tot 30 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit ((risicofactoren voor) hart- en vaatziekte, diabetes mellitus type 2, slaapapneu en/of artrose).De behandeling dient te worden gestaakt indien na vier maanden gebruik het aanvankelijke gewicht¹ niet met ten minste 5% is afgenomen.

In de multidisciplinaire richtlijn 'Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen' wordt bij de indicatiestelling naast BMI ook rekening gehouden met buikomvang. Op dit punt wijkt de richtlijn af van de geregistreerde indicatie. Hoewel de registratiehouder zich in de tekst van de vergoedingsclaim behoudt tot de BMI, wordt vergoeding voor semaglutide aangevraagd conform de multidisciplinaire richtlijn. In deze richtlijn wordt gesteld dat farmacotherapie kan worden overwogen bij patiënten met een matig tot sterk verhoogd gezondheidsrisico die onvoldoende

¹ Het staken van de behandeling is opgenomen in de vergoedingsvoorwaarden en gebaseerd op de stopregel die is gedefinieerd in de SmPC van het betreffende geneesmiddel. Bij liraglutide geldt dat uit wordt gegaan van het gewicht bij het bereiken van de onderhoudsdosering, bij naltrexon/bupropion het gewicht bij start van de medicatie.

resultaat bereiken na 1 jaar GLI. Bij patiënten met een extreem verhoogd gezondheidsrisico kan volgens de richtlijn echter ook overwogen worden om vroeger in de behandeling met GLI+ te starten met medicatie naar oordeel van de zorgprofessional(s).

Ten tijde van de beoordeling van liraglutide (in 2022) is uitgegaan van de 'Zorgstandaard Obesitas' uit 2010. Toen is rekening gehouden met het feit dat patiënten met een extreem verhoogd gezondheidsrisico, bij gebrek aan aanbod en vergoeding van GLI+, instromen in een reguliere GLI. Liraglutide wordt momenteel alleen vergoed bij obesitas met onvoldoende resultaat na 1 jaar behandeling met GLI.

In de multidisciplinaire richtlijn wordt geen voorkeur uitgesproken voor liraglutide of naltrexon/bupropion. De middelen hebben in principe dezelfde plaats in het behandelalgoritme. Wel wordt naltrexon/bupropion afgeraden bij patiënten met psychiatrische comorbiditeiten, tachycardie, Brugada syndroom, ongecontroleerde hypertensie. Ook wordt gelijktijdig gebruik van naltrexon/bupropion met MAO-remmers of opioïden afgeraden en voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met CYP2D6-remmers en – inductoren.^[3] In Nederland is liraglutide (Saxenda®) niet beoordeeld voor de genoemde indicatie bij patiënten met DM2 en wordt daarom ook niet vergoed voor deze specifieke patiëntenpopulatie. Tevens blijkt uit de declaratiedata (Vektis) waartoe het Zorginstituut beschikt dat het aantal patiënten dat met naltrexon/bupropion wordt behandeld verwaarloosbaar is ten opzichte van het aantal patiënten wat met liraglutide wordt behandeld. Ondanks dat de middelen dezelfde plaats hebben in het behandelalgoritme, wordt in de richtlijn wel een lichte voorkeur uitgesproken voor semaglutide ten opzichte van liraglutide op basis van effectiviteit.^[3]

Vanwege de zeer beperkte inzet van naltrexon/bupropion zal het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt in de huidige beoordeling enkel een vergelijking maken tussen semaglutide en liraglutide bij de subgroep van patiënten zonder DM2. De vergelijking tussen semaglutide en naltrexon/bupropion wordt ook bij patiënten met diabetes achterwege gelaten. In de subgroep van patiënten met DM2 zal het Zorginstituut een vergelijking maken tussen semaglutide en placebo, omdat liraglutide bij deze patiënten in Nederland niet wordt vergoed.

Tot slot moet worden opgemerkt dat GLP1-agonisten, hetzij in een lagere dosering, reeds worden ingezet (en vergoed) bij bepaalde patiënten met DM2, ongeacht of zij overgewicht/obesitas hebben. In de NHG-Standaard 'Diabetes mellitus type 2' (2023) wordt genoemd dat GLP1-agonisten ingezet kunnen worden bij patiënten met DM2 zonder zeer hoog risico op hart- en vaatziekten als alternatief voor insuline, wanneer de HbA1c-streefwaarden niet bereikt kunnen worden met metformine en een sulfonylureumderivaat. Bij patiënten met DM2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten kunnen GLP1-agonisten worden ingezet als toevoeging aan een SGLT2-remmer en metformine of direct wanneer er een contra-indicatie bestaat voor een SGLT2-remmer. In de NHG-Standaard wordt verder het volgende genoemd over gewichtsdeling en DM2: *"Gewichtsdeling is de belangrijkste maatregel om type 2 diabetes te voorkomen. Een gewichtsdeling van 5% of meer verlaagt het risico op type 2 diabetes met meer dan 50% in een populatie met obesitas. Daarnaast levert het de patiënt gezondheidswinst op, in de zin van een verbetering van het risicoprofiel voor hart- en vaatziekten (zie de NHG-Standaard Obesitas). Er is minder onderzoek gedaan naar de effecten van gewichtsverlies bij mensen met manifeste type 2 diabetes. Een systematische review (zonder meta-analyse) hiernaar liet over het algemeen (maar niet consistent) gunstige effecten zien op HbA1c, bloedglucose en lipiden."*

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van semaglutide (Wegovy®) bij gewichtsbeheersing bij volwassenen met obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit als aanvulling op een GLI vergeleken met liraglutide en placebo?

2.1.1 PICO

Tabel 4. PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen die een GLI volgen of hebben gevolgd en een BMI ≥ 30 kg/m ² hebben of een BMI van 27 kg/m ² tot 30 kg/m ² in combinatie met een comorbiditeit hebben ^a . Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen ^b : 1. Patiënten zonder DM2 2. Patiënten met DM2
Interventie	Semaglutide
Controle-interventie	1. Liraglutide bij patiënten zonder DM2 2. Placebo bij patiënten met DM2
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: - Morbiditeit en mortaliteit - Kwaliteit van leven - <i>Cardiometabole risicofactoren (belangrijk)</i> Ongunstige effecten: - Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten - Stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	In de CHMP richtlijn voor de klinische beoordeling van geneesmiddelen voor gewichtsmanagement, wordt voor gewichtsontwikkeling en comorbiditeiten gerelateerd aan obesitas een follow-up duur van tenminste 12 maanden aanbevolen. ^[6] Een langere follow-up tijd is wenselijk om lange-termijn effecten (bijvoorbeeld voorkomen van cardiovasculaire events, ongunstige effecten) in kaart te brengen.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek gewenst en haalbaar is. ^[6]

^a Comorbiditeit wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van hart- en vaatziekte, slaapapneu en/of artrose.

^b Er wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met of zonder DM2, omdat liraglutide voor de behandeling van obesitas bij patiënten met DM2 geen verzekerde zorg betreft. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de grootte van het effect van de GLP1-agonisten verschilt tussen deze subgroepen.

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Morbiditeit en mortaliteit

Behandeling van overgewicht en obesitas heeft uiteindelijk als doel morbiditeit en mortaliteit ('harde' uitkomstmaten) te reduceren. De beschikbare wetenschappelijke studies rond deze interventies gebruiken momenteel voornamelijk intermediaire uitkomstmaten (of: surrogaatuitkomstmaten), zoals gewichtsreductie in plaats van harde uitkomstmaten. Hiervoor zijn verschillende redenen aan te wijzen. In de eerste plaats heeft epidemiologisch onderzoek aangetoond dat er een verband is tussen gewichtsreductie en mate van lichamelijke activiteit enerzijds en een afname van DM2 en cardiovasculaire morbiditeit anderzijds. In de tweede plaats zijn voor harde uitkomstmaten grootschalige studies met een lange follow up vereist.^[2] Het verband tussen gewichtsreductie en afname van morbiditeit is overtuigend aangetoond. Onderzoeken rond chirurgische interventies bij obesitas (bariatrische chirurgie) laten zien dat een blijvende gewichtsreductie leidt tot significante gezondheidswinst. Grote cohortstudies ondersteunen deze associatie. Het Zorginstituut beschouwt de surrogaatuitkomstmaat gewichtsafname als één van de cruciale uitkomstmaten om de effectiviteit van de interventie te beoordelen.

In de multidisciplinaire richtlijn 'Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen (2023)' wordt benoemd dat met betrekking tot de uitkomstmaat gewicht voor volwassenen met obesitas of overgewicht in combinatie met een vergrote buikomvang en/of comorbiditeit vaak gestreefd wordt naar een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ na één jaar behandeling (met behoud van spiermassa).^[3] Een verlies van deze omvang heeft laten zien te resulteren in een reductie van hypertensie^[7] en een verbetering van het cardiovasculair^[8] en diabetes risico.^[7, 9] Echter, ook een gewichtsverlies van $<5\%$ of gewichtsstabilisatie is al een vooruitgang met positieve gezondheidseffecten, zoals een risico vermindering op DM2, bij deze chronisch progressieve ziekte obesitas.^[10, 11]

In de CHMP richtlijn voor de klinische beoordeling van geneesmiddelen voor gewichtsmanagement, wordt aangegeven dat een relevante afname in bepaalde risicofactoren gerelateerd aan obesitas zijn waargenomen bij een afname van tenminste 5 tot 10% van het initiële gewicht. Het aantonen van een significant placebo-gecontroleerd gewichtsverlies van ten minste 5% van het initiële gewicht wordt beschouwd als een geldig primair werkzaamheids criterium in klinische onderzoeken naar de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen tegen obesitas.^[6]

Klinische relevantiegrens: Gewichtsafname van $\geq 5\%$ wordt beschouwd als klinisch relevant.

Cardiometabole risicofactoren

Obesitas is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van (voornamelijk) hart- en vaatziekten en DM2. De beroepsgroep geeft aan dat cardiometabole risicofactoren, waaronder systolische bloeddruk, glucosegehalte, LDL en HDL, als belangrijke uitkomstmaten worden beschouwd. Het Zorginstituut beschouwt deze surrogaatuitkomstmaten voor morbiditeit als een belangrijke uitkomstmaat en betreft deze uitkomstmaat alleen in de beoordeling als er op basis van de cruciale uitkomstmaten geen conclusie kan worden getrokken over de waarde van semaglutide in combinatie met GLI.

In de richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (CVRM; 2019)^[12] wordt beschreven dat met behulp van het risicoscoresysteem SCORE een inschatting kan worden gemaakt van het 10-jaars risico op hart- en vaatziekten bij personen tussen de 40 en 70 jaar zonder een hart- en vaatziekte en waar nog geen behandeling is gestart, op basis van leeftijd, geslacht, rookstatus, systolische bloeddruk en TC-HDL-

ratio. Tevens wordt genoemd dat een toename van het lichaamsvet kan leiden tot verhoging van de bloeddruk, dyslipidemie, insulineresistentie, albuminurie en de ontwikkeling van DM2. Dit kan weer leiden tot hart- en vaatziekten. Het is belangrijk om te vermelden is dat streefwaarden in de CVRM richtlijn betrekking hebben op medicamenteuze behandeling bij een individuele patiënt. Deze streefwaarden betreffen dus geen MCID op groepsniveau, maar worden bij gebrek aan deze klinische relevantiegrenzen wel dusdanig gehanteerd.

De CVRM richtlijn beschrijft dat een systolische bloeddruk van 140 mm Hg voor de meeste patiënten haalbaar is.^[12] Het algemeen overzicht van referentiewaarden van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde geeft de volgende normaalwaarden voor geglyceerd hemoglobine (HbA1c) tussen 5 en 8%, LDL-cholesterol <3 mmol/l en HDL-cholesterol tussen 0,9 en 1,7 mmol/l voor mannen en tussen 1,1 en 2,0 mmol/l voor vrouwen.[\[Algemeen overzicht referentiewaarden | NVKC\]](#)

Klinische relevantiegrens: Er zijn klinische relevantiegrenzen beschikbaar voor elke cardiometabole risicofactor. In de multidisciplinaire richtlijn 'Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen' wordt rekening gehouden met de volgende klinische relevantiegrenzen: systolische bloeddruk, 3 mmHg; diastolische bloeddruk, 2 mmHg; LDL-cholesterol, 0,13 mmol/L (5 mg/dL) of een afname van 5%; HDL-cholesterol, 0,05 mmol/L (2 mg/dL) of een toename van 5%; HbA1c, 0,5%; buikomvang, 3 cm.^[3]

Kwaliteit van leven

Het Zorginstituut beschouwt kwaliteit van leven als een cruciale uitkomstmaat. Voor het meten van de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de *Short-Form Health Survey* (SF-36). Kwaliteit van leven gerelateerd aan (over)gewicht kan worden gemeten door middel van de *Impact of Weight on Quality of Life-Lite* (IWQOL) vragenlijst (waarbij een hogere score een betere kwaliteit van leven impliceert).^[13]

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van 7,7 tot 12 punten op de IWQOL-Lite totaalscore wordt beschouwd als klinische relevante verbetering.^[14-16] Een verbetering van 3,8 punten op de SF-36 wordt beschouwd als klinisch relevant.^[16]

Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut respectievelijk 'incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten' en 'percentage stakeholders vanwege ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2

Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in augustus 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over semaglutide, liraglutide en naltrexon/bupropion in combinatie met GLI bij gewichtsbeheersing bij obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

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

2.3

Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek;
- Engelstalige artikelen.

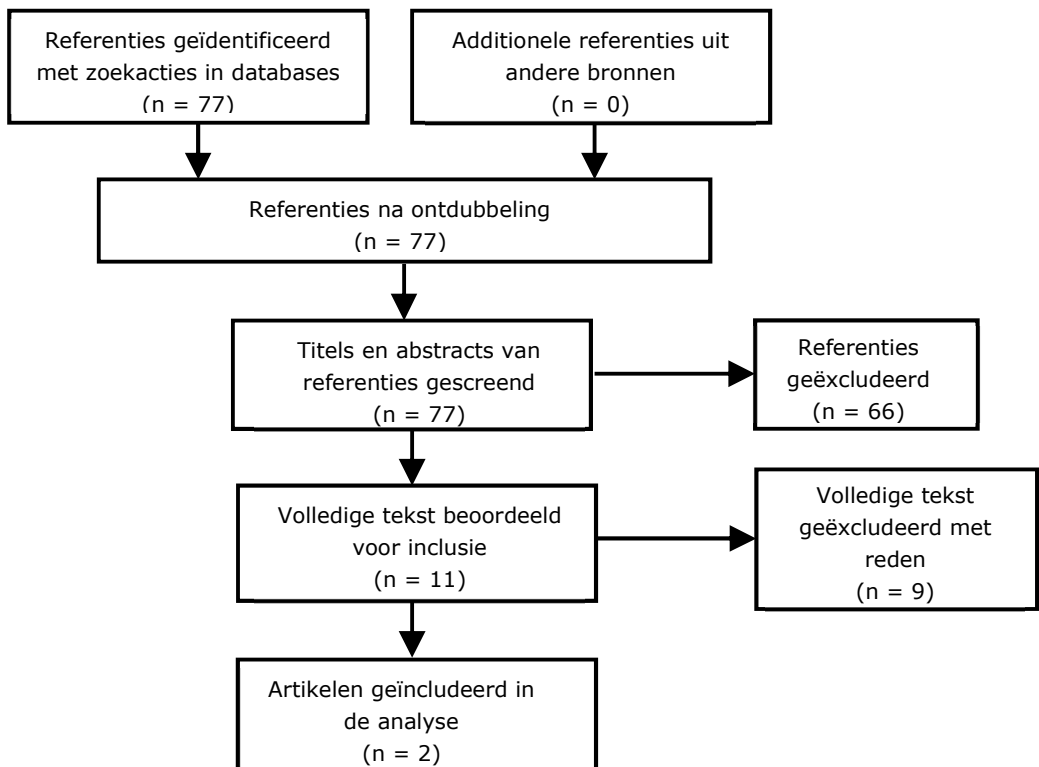
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 77 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er is één direct vergelijkende studie geïnccludeerd op basis van de literatuursearch:

- STEP 8: Een publicatie van Rubino et al. waarin het effect van semaglutide ten opzichte van liraglutide op lichaamsgewicht werd bekeken in volwassenen met overgewicht of obesitas **zonder DM2**^[17]

Daarnaast is er één placebogecontroleerde studie geïnccludeerd op basis van de literatuursearch:

- STEP 2: Een publicatie van Davies et al. waarin het effect van semaglutide (in een dosering van 2,4 mg en 1,0 mg) ten opzichte van placebo, beide als aanvulling op een GLI, op lichaamsgewicht werd bekeken in volwassenen met overgewicht of obesitas **met DM2**^[18]

Een systematische review en netwerk meta-analyse van Shi et al. naar RCT's over farmacotherapie voor volwassenen met overgewicht en obesitas is meegenomen als ondersteunend bewijs^[19]

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

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

De effectiviteit en veiligheid van semaglutide als aanvulling op GLI is onderzocht in meerdere (geblindeerde), gerandomiseerde, gecontroleerde studies: STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity).

De STEP 8 studie betrof een gerandomiseerde, open label, directe vergelijking van een wekelijkse toediening van semaglutide ten opzichte van dagelijkse toediening met liraglutide, beide in combinatie met een GLI.^[17] In deze fase 3 studie met een follow-up van 68 weken werden 338 patiënten van 18 jaar en ouder 3:1:3:1 gerandomiseerd naar behandeling met semaglutide, liraglutide, of overeenkomstige placebo. De studiepopulatie betrof patiënten met een BMI van ≥ 30 kg/m² of patiënten met een BMI van ≥ 27 kg/m² in combinatie met één of meer gewichtsgelateerde comorbiditeiten (hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu of hart- en vaatziekten). Diagnose met diabetes was een exclusiecriteria. Het percentage gewichtsafname ten opzichte van baseline was de primaire uitkomstmaat. Gewichtsafname gemeten als het percentage patiënten met een gewichtsafname van $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ of $\geq 20\%$ waren belangrijke secundaire uitkomstmaten.

De STEP 2 studie betrof een dubbelblinde, dubbel-dummy, placebogecontroleerde fase 3 studie naar het effect van semaglutide bij patiënten met DM2. In deze studie werden 1210 patiënten van 18 jaar en ouder 1:1:1 gerandomiseerd naar behandeling met semaglutide 2,4 mg, semaglutide 1,0 mg of placebo, allen gecombineerd met GLI. Patiënten hadden een BMI van ≥ 27 kg/m², HbA1c van 7-10% (53-86 mmol/mol) en waren ten minste 180 dagen voorafgaand aan de studie gediagnosticeerd met DM2. Geïnccludeerde patiënten hielden hun DM2 onder controle met enkel dieet en beweging, of met behulp van een stabiele dosis van maximaal 3 orale glucoseverlagende middelen, waaronder metformine, sulfonyleureumderivaten, SGLT2-remmers of thiazolidinedionen. Gewichtsafname was de primaire uitkomstmaat, gemeten als percentage gewichtsafname ten opzichte van baseline en als het percentage patiënten met een gewichtsafname van $\geq 5\%$. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere het verschil in HbA1c, systolische bloeddruk en kwaliteit van leven vanaf baseline.

In dit rapport wordt met betrekking tot de klinische studies de term GLI gebruikt om een verlaagde calorie inname en verhoogde fysieke activiteit te omschrijven. Patiënten werden geadviseerd om 150 minuten fysieke activiteit per week te bereiken en hun calorie inname te verlagen met 500 kcal onder hun geïnccludeerde energiebehoefte.

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

3.3 Gunstige effecten interventie

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

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

Morbiditeit en mortaliteit (gemeten met gewichtsafname)

Directe vergelijking semaglutide vs. liraglutide – patiënten zonder DM2

In de STEP 8 studie werd bij 68 weken follow-up een gemiddelde gewichtsafname van 15,8% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 13,9%-17,6%) bereikt in de semaglutide-arm ten opzichte van 6,4% (95% BI: 4,6%-8,2%) in de liraglutide-arm. Het gemiddelde verschil tussen beide interventiearmen was 9,4% (95% BI: 6,8%-12,0%) in het voordeel van semaglutide. Dit verschil overschrijdt de klinische relevantiegrens van 5%. Er is hier sprake van indirect bewijs, omdat er gebruik is gemaakt van een surrogaatuitkomstmaat.

Gewichtsafname werd tevens uitgedrukt in het aantal patiënten dat $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, en $\geq 20\%$ gewichtsverlies heeft bereikt. De resultaten en de door het Zorginstituut berekende relatieve risico's staan beschreven in Tabel 5.

Tabel 5. Resultaten van de STEP 8 studie waarin is gekeken naar het aantal patiënten met overgewicht of obesitas zonder DM2 dat $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ of $\geq 20\%$ gewichtsverlies bereikte na 68 weken behandeling met semaglutide of liraglutide

	Semaglutide, 2,4 mg (n = 117)	Liraglutide, 3,0 mg (n = 117)	Relatief risico (95% BI)*
Aantal patiënten met $\geq 10\%$ gewichtsverlies	83 (70,9%)	30 (25,6%)	2,77 (1,99-3,85)
Aantal patiënten met $\geq 15\%$ gewichtsverlies	65 (55,6%)	14 (12,0%)	4,64 (2,77-7,79)
Aantal patiënten met $\geq 20\%$ gewichtsverlies	45 (38,5%)	7 (6,0%)	6,43 (3,02-13,66)

* Relatieve risico's berekend door het Zorginstituut op basis van gegevens uit de STEP 8 studie

Gradeconclusie: Semaglutide als aanvulling op een GLI heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op de morbiditeit en mortaliteit (gemeten met gewichtsafname) ten opzichte van liraglutide bij patiënten met overgewicht of obesitas, zonder DM2 [redelijke kwaliteit van bewijs].

Vergelijking semaglutide vs. placebo – patiënten met DM2

In de STEP 2 studie werd bij 68 weken follow-up een gemiddelde gewichtsafname van 9,6% (SD: 0,4) bereikt in de semaglutide-arm (2,4 mg) ten opzichte van 3,4% (SD: 0,4) in de placebo-arm. Het gemiddelde verschil tussen beide interventiearmen was 6,1% (95% BI: 5,0%-7,2%) in het voordeel van semaglutide. Dit verschil overschrijdt de klinische relevantiegrens van 5%. Er is sprake van indirect bewijs vanwege het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat.

Gewichtsafname werd tevens uitgedrukt in het aantal patiënten dat $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, en $\geq 15\%$ gewichtsverlies heeft bereikt. De resultaten en de door het Zorginstituut berekende relatieve risico's staan beschreven in Tabel 6.

Tabel 6. Resultaten van de STEP 2 studie waarin is gekeken naar het aantal patiënten met overgewicht of obesitas met DM2 wat $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ of $\geq 15\%$ gewichtsverlies bereikte na 68 weken behandeling met semaglutide of placebo

	Semaglutide, 2,4 mg (n=404)	Placebo (n = 403)	Relatief risico (95% BI)*
Aantal patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies	267/388 (68,8%)	107/376 (28,5%)	2,42 (2,03-2,88)
Aantal patiënten met $\geq 10\%$ gewichtsverlies	177/388 (45,6%)	31/376 (8,2%)	5,53 (3,88-7,89)
Aantal patiënten met $\geq 15\%$ gewichtsverlies	100/388 (25,8%)	12/376 (3,2%)	8,08 (4,51-14,46)

* Relatieve risico's berekend door het Zorginstituut op basis van gegevens uit de STEP 2 studie

Gradeconclusie: Semaglutide als aanvulling op een GLI heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op morbiditeit en mortaliteit (gemeten met gewichtsafname) ten opzichte van placebo bij patiënten met overgewicht of obesitas, met DM2 [redelijke kwaliteit van bewijs].

Kwaliteit van leven

Directe vergelijking semaglutide vs. liraglutide – patiënten zonder DM2

In de STEP 8 studie werd kwaliteit van leven niet gemeten.

Vergelijking semaglutide vs. placebo – patiënten met DM2

In de STEP 2 studie werd bij 68 weken follow-up gegevens over kwaliteit van leven gemeten bij 381 van de 404 deelnemers in de semaglutide 2,4 mg arm en 374 van de 403 deelnemers in de placebo arm. Er werd een gemiddelde IWQOL-Lite-CT *physical functioning* score van 79,0 punten (SD: 23,3) gerapporteerd in de semaglutide-arm. Dit betreft een verschil van 10,1 punten (SE: 1,0) ten opzichte van baseline. In de placebo-groep werd een gemiddeld verschil van 5,3 punten (SE: 1,1) bereikt ten opzichte van baseline. Het geschatte behandelverschil tussen de twee behandelarmen is 4,8 punten (95% BI: 1,8 tot 7,9). Daarnaast werd op de totaalscore een verschil van 3,6 punten (95% BI: 1,2 tot 5,9) gerapporteerd tussen semaglutide en placebo. Hoewel er sprake is van een statistisch significant verschil tussen de semaglutide-arm en de placebo-arm, is het gerapporteerde verschil niet klinisch relevant (klinische relevantiegrens: 7,7-12 punten).

Kwaliteit van leven werd tevens gemeten met de SF-36 *physical functioning* score. Het verschil bij 68 weken follow-up ten opzichte van baseline was 2,5 punten (SE:

0,4) in de semaglutide-arm en 1,0 (SE: 0,4) in de placebo-arm. Het geschatte behandelverschil tussen de twee behandelarmen is 1,5 punten (95% BI: 0,4 tot 2,6). Hier is tevens sprake van een statistisch significant, maar geen klinisch relevant verschil (klinische relevantiegrens: 3,8 punten).

Gradeconclusie: Semaglutide als aanvulling op een GLI heeft geen klinisch relevant effect op kwaliteit van leven ten opzichte van placebo bij patiënten met overgewicht of obesitas, met DM2 [hoge kwaliteit van bewijs].

3.3.1 Overige overwegingen

Cardiovasculaire uitkomsten

Behandeling van overgewicht en obesitas heeft uiteindelijk tot doel om morbiditeit en mortaliteit te reduceren (harde uitkomstmaten). Bij het bepalen van de waarde van semaglutide, en destijds bij liraglutide, (in combinatie met GLI) bij de behandeling van obesitas is gebruik gemaakt van de surrogaatuitkomstmaat gewichtsafname. In de multidisciplinaire richtlijn 'Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen' wordt aangegeven dat een gewichtsafname van 5% gerelateerd is aan een afname in morbiditeit en mortaliteit. In zowel de beschreven STEP 2 als STEP 8 studie werd een afname van meer dan 5% bereikt ten opzichte van de controlearm.^[17, 18] Naast het gewicht geven ook cardiometabole risicofactoren (systolische bloeddruk, geglyceerd hemoglobine [HbA1c], LDL- en HDL-cholesterol) een belangrijk inzicht in morbiditeitsrisico. Gezien er reeds voldoende bewijs beschikbaar is om een conclusie over de waarde van semaglutide te trekken op basis van de cruciale uitkomsten, worden de effecten op de cardiometabole risicofactoren niet beschreven in dit rapport.

Het effect van semaglutide 0,5 mg en 1,0 mg op het voorkomen van cardiovasculaire events is reeds onderzocht in de SUSTAIN-6 studie.^[20] De studiepopulatie bestond uit 3297 patiënten met DM2, waarvan 83% bij aanvang van de studie een vastgestelde diagnose van hart- en vaatziekten had. Patiënten zonder vastgestelde hart- en vaatziekten hadden minimaal 1 cardiovasculaire risicofactor. De primaire samengestelde uitkomst betrof het optreden van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocard infarct, of niet-fataal hartinfarct. Na een mediane follow-up van 104 weken traden er statistisch significant minder events op in de semaglutide-behandelde patiënten (108 events in 1648 patiënten) ten opzichte van 146 events in 1649 in de placebo arm (6,6% versus 8,9%; HR: 0,74 (95% BI: 0,58-0,95)). Daarnaast zijn recent de resultaten gepubliceerd van de SELECT studie waarin het effect van semaglutide 3,0 mg op het voorkomen van cardiovasculaire events is onderzocht bij 17.604 patiënten met overgewicht of obesitas met preexistente hart- en vaatziekten, zonder DM2 in de voorgeschiedenis.^[21] Na een mediane follow-up van 39,8 maanden was behandeling met semaglutide superieur ten opzichte van placebo in het reduceren van de incidentie van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocard infarct, of niet-fataal hartinfarct (569 events in 8803 patiënten (6,5%) versus 701 events in 8801 patiënten (8,0%); HR: 0,80 (95% BI: 0,72-0,90)). In beide studies staakten meer patiënten de behandeling met semaglutide ten opzichte van placebo vanwege (met name) gastro-intestinale bijwerkingen. Er dient opgemerkt te worden dat beide studies een specifieke populatie (diabetespopulatie en patiënten met een verhoogd risico op cardiovasculaire events) betreffen die afwijken van de populatie waar vergoeding van semaglutide voor wordt aangevraagd.

BMI-klassen, uitbreiding behandeling van lagere BMI-klassen

Verder betreft de vergoedingsaanvraag voor semaglutide, in tegenstelling tot

liraglutide, niet alleen patiënten met een extreem verhoogd GGR (BMI ≥ 35 kg/m² in combinatie met vergrote buikomvang of risicofactor of BMI ≥ 40 kg/m²), maar ook patiënten met een matig tot sterk verhoogd GGR (BMI ≥ 27 kg/m² in combinatie met vergrote buikomvang of risicofactor of BMI ≥ 30 kg/m²). Subgroepanalyses op basis van het *clinical study report* van de STEP 8 studie, waarin een vergelijking werd gemaakt tussen semaglutide en liraglutide, laten zien dat er geen verschil is in het gemiddelde gewichtsverlies naar baseline BMI (Tabel 7). Er zijn resultaten aangeleverd voor de populatie met een BMI van ≥ 30 en een BMI van ≥ 35 , waarbij geen verschil in gemiddeld procentueel gewichtsverlies werd geobserveerd. Er zijn tevens subgroepanalyses uitgevoerd voor de populatie met DM2 op basis van het *clinical study report* van de STEP 2 studie. Er werd geen significant verschil in effect naar baseline BMI (BMI <30, BMI 30-35, BMI 35-40, BMI ≥ 40) geobserveerd. Er dient te worden opgemerkt dat er in deze studies zeer weinig patiënten zijn geïncludeerd met een BMI ≥ 27 of BMI <30 in combinatie met een comorbiditeit (~7%). Dit betreft echter mogelijk een substantieel deel van de algemene bevolking met overgewicht en obesitas (~36% heeft een BMI tussen 25 en 30). Het gemiddelde BMI was in de STEP 8 studie ongeveer 37 kg/m² en in de STEP 2 studie ongeveer 35 kg/m²; ongeveer de helft van de patiënten had een BMI van 35 of hoger bij baseline in beide studies. Hoewel de verdeling van BMI in de klinische studies overeen lijkt te komen met de verdeling van BMI in GLI-deelnemers [Monitor Gecombineerde Leefstijlinterventie 2023 | RIVM], is het onduidelijk of deze verdeling representatief is voor de potentiële gebruikers in de algemene populatie met overgewicht of obesitas in Nederland.

Tabel 7: Subgroep analyses voor percentage gewichtsverlies naar BMI

<i>STEP 8 studie – Semaglutide vs. liraglutide bij patiënten zonder DM2</i>			
BMI bij baseline	Semaglutide 2.4 mg (%)	Liraglutide 3.0 mg (%)	Verskil (95% BI)
BMI ≥ 30	-15.65	-6.30	-9.35 (-12.11; -6.59)
BMI ≥ 35	-15.85	-6.47	-9.38 (-13.00; -5.76)

<i>STEP 2 studie – Semaglutide vs. placebo bij patiënten met DM2</i>			
BMI bij baseline ^a	Semaglutide 2.4 mg (%)	Placebo (%)	Verskil (95% BI)
BMI < 30	-9,74	-3,01	-6,74 (-9,21; -4,27)
BMI 30 tot 35	-8,03	-2,44	-5,60 (-7,42; -3,77)
BMI 35 tot 40	-9,99	-3,85	-6,14 (-8,38; -3,90)
BMI ≥ 40	-11,53	-4,77	-6,76 (-8,92; -4,59)

^a Test for treatment by subgroup interaction $p=0.8388$

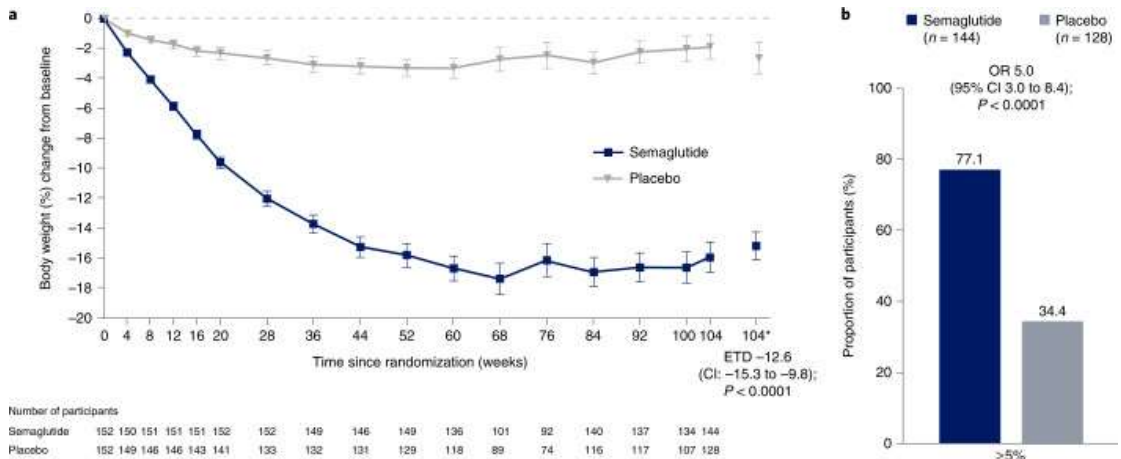
Kwaliteit van leven

Het is onbekend wat het effect op de kwaliteit van leven is van semaglutide ten opzichte van liraglutide bij patiënten met overgewicht of obesitas zonder DM2, omdat dit geen uitkomstmaat was in de STEP 8 studie. In de eerdere beoordeling van het effect van liraglutide bij de behandeling van obesitas (2022) werd in ieder geval geen klinisch relevant effect gevonden op kwaliteit van leven bij patiënten zonder DM2.

Langetermijneffecten

In de STEP 8 studie waarin het effect van semaglutide op gewichtsafname wordt vergeleken met het effect van liraglutide bij obesitaspatiënten zonder DM2 was de follow-up duur 68 weken. In de STEP 5 studie is gekeken naar het effect van semaglutide ten opzichte van placebo bij een follow-up van 104 weken.^[22] Bij het einde van de follow-up was het geschatte verschil in gewichtsafname tussen

behandeling met semaglutide en placebo -12,6% (95% BI: -15,3 tot -9,8). In Figuur 1 is te zien dat de gewichtsafname na 68 weken behandeling met semaglutide stabiliseert, ondanks dat patiënten werden doorbehandeld tot 104 weken.



Figuur 1: Gewichtsafname bij behandeling met semaglutide versus placebo in de STEP 5 studie. Patiënten werden tot 104 weken behandeld met zowel GLI als semaglutide/placebo.^[22]

Eerdere studies laten zien dat het effect van behandeling met GLP-1 obesitasmedicatie stopt zodra gestaakt wordt met de behandeling: resultaten van de SCALE studies suggereren dat zowel gedurende de follow-up als direct na het stoppen met liraglutide, het behandelingseffect van liraglutide afneemt.^[23, 24] In de extensiefase van de STEP 1 studie is tevens gekeken naar gewichtstoename en cardiometabole effecten na het staken van de behandeling met semaglutide.^[25] Deze studie beschrijft dat 1 jaar na het staken van de behandeling met semaglutide en de leefstijlinterventie, deelnemers tweederde van hun eerdere gewichtsverlies waren aangekomen, met vergelijkbare veranderingen in cardiometabole risicofactoren. In de publicatie van de studie wordt benadrukt dat het chronische karakter van obesitas suggereert dat voortdurende behandeling nodig is om verbeteringen in gewicht en gezondheid te behouden. In de EPAR wordt benoemd dat hoewel deze studie laat zien dat continue behandeling met semaglutide nodig is om de gewichtsafname die bereikt is na 68 weken te behouden, er geen additionele gewichtsafname wordt verwacht na deze periode.^[26] Ook is het onzeker of na een langere behandelperiode gewichtstoename wordt gezien. Hiertoe is ook de bovengenoemde studie (STEP 5) uitgevoerd, waarbij inderdaad, zoals bovenstaand reeds beschreven, een plateau in gewichtsafname wordt geobserveerd.^[27] Een recent gepubliceerde gerandomiseerde studie laat zien dat de gewichtsafname die werd bereikt met liraglutide beter behouden blijft na het staken van de behandeling indien liraglutide werd gecombineerd met een begeleid bewegingsprogramma ten opzichte van behandeling met alleen liraglutide.^[28] Er zijn echter nog geen studies uitgevoerd naar het verantwoord afbouwen van semaglutide in plaats van direct stoppen met de behandeling. Het is niet uitgesloten dat de gewichtsreductie behouden blijft als semaglutide onder begeleiding stapsgewijs wordt afgebouwd. Het Zorginstituut beschouwt deze ontbrekende informatie relevant bij gebrek aan lange-termijn gegevens over het gebruik van semaglutide.

Interferentie diabetesbehandeling

In deze beoordeling is een onderscheid gemaakt tussen obesitaspatiënten met of zonder DM2, omdat liraglutide voor de behandeling van obesitas bij patiënten met DM2 geen vergoede zorg betreft. Het Zorginstituut wil daarbij benadrukken dat deze

tweedeling is ontstaan uit de vergoedingsclaim van de registratiehouder uit 2022 waarbij enkel vergoeding voor de niet-diabetes patiënten werd aangevraagd onder het argument dat behandeling van overgewicht/obesitas met een GLP-1 agonist zou 'interfereren met de diabetes behandeling'. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de grootte van het effect van de GLP1-agonisten verschilt tussen deze subgroepen. Bij de patiëntenpopulatie zonder DM2 is in de klinische studie geen vergelijking gemaakt met liraglutide. In de STEP 2 studie bij patiënten mét DM2 wordt een klinisch relevant verschil van semaglutide gerapporteerd ten opzichte van placebo. Er wordt echter een lager percentage gewichtsverlies bereikt in de semaglutide-arm in de STEP 2 studie ten opzichte van de semaglutide-armen in andere STEP studies waarin enkel patiënten zónder DM2 werden geïnccludeerd. Zo werd in de STEP 1 studie (semaglutide vs. placebo) een gewichtsafname van 14,9% bereikt en in de STEP 8 studie (semaglutide vs. liraglutide) een gewichtsafname van 15,8% bereikt,^[17] ten opzichte van 9,6% in de STEP 2 studie.^[18]

Voor zowel patiënten met als zonder DM2 geldt dat er een klinisch relevant effect op gewichtsafname is geobserveerd in de STEP studies. Afhankelijk van de karakteristieken van de patiënt kan hij of zij op basis van verschillende behandeldoelen in aanmerking komen voor behandeling met semaglutide bij een diagnose met zowel DM2 als obesitas. De behandeling met een GLP1-agonist kan gestart worden vanuit het oogpunt van gewichtsreductie, maar ook vanuit het oogpunt van bloedglucosecontrole. Over de bloedglucosecontrole bij de obesitaspatiënten met DM2 in de STEP 2 studie kan het volgende worden opgemerkt: de HbA1C-waarden van geïnccludeerde patiënten bij baseline (gemiddeld 8,1% (SD 0,8)) lagen boven de streefwaarden van 7%. Na de follow-up periode van 68 weken was de HbA1C-waarde 1,6% lager in de semaglutide-groep, wat betekent dat, gemiddeld genomen, de streefwaarde van <7% werd behaald. Patiënten die reeds met insuline werden behandeld voor DM2 werden geëxcludeerd bij de STEP 2 studie. Verder is het onbekend of patiënten bepaalde diabetesmedicatie konden afbouwen/staken door gebruik van semaglutide voor obesitas.

Semaglutide vs. liraglutide

Om inzicht te geven in het verschil in effect tussen verschillende GLP1-agonisten bij de populatie **met DM2** heeft het Zorginstituut een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen semaglutide en placebo bij de behandeling van obesitas op basis van de STEP 2 studie. In de STEP 2 studie werd, zoals eerder is beschreven, een gemiddeld verschil in gewichtsafname van 6,1% (semaglutide vs. placebo) gevonden na een follow-up van 68 weken. In de SCALE Diabetes studie werd bij 56 weken follow-up een gemiddeld verschil in gewichtsafname van 4,0% gerapporteerd (liraglutide vs. placebo).^[29] Wanneer deze percentages naast elkaar worden gelegd is er op basis van een naïeve vergelijking geen sprake van een klinisch relevant verschil in gewichtsafname bij DM2 patiënten behandeld met semaglutide of liraglutide (uitgaande van een klinische relevantiegrens van 5%).

Bij patiënten met obesitas zonder DM2 is semaglutide vergeleken met liraglutide op basis van de direct vergelijkende STEP 8 studie. Hoewel dit een studie betreft met kleine patiëntenaantallen (126 patiënten in de semaglutide-arm en 127 in de liraglutide-arm), werd een klinisch relevant verschil bereikt in het percentage gewichtsafname bij behandeling met semaglutide ten opzichte van liraglutide. In een netwerk meta-analyse van Shi et al. is er op basis van de verschillende STEP studies naar semaglutide en de SCALE studies naar liraglutide een indirecte vergelijking gemaakt.^[19] In deze publicatie werd tevens gerapporteerd dat er meer gewichtsafname werd bereikt bij behandeling met semaglutide (-11,4%; 95% BI: 12,5 tot -10,3) ten opzichte van liraglutide (-4,7%; 95% BI: -5,3 tot -4,1). In deze netwerk meta-analyse werd echter geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met

en zonder DM2.

GLI-voorwaarden

Met betrekking tot het gebruik van semaglutide in de STEP studies wordt afgeweken van de huidige inzet van obesitasmedicatie in Nederland. In de klinische studies wordt gelijktijdig gestart met GLI en farmacotherapie. Bij de huidige vergoedingsvoorwaarde van liraglutide kan dit geneesmiddel bij een subgroep van patiënten met obesitas pas worden ingezet wanneer onvoldoende resultaat wordt bereikt na 1 jaar GLI. Dit is in lijn met de voorwaarden voor de inzet van farmacotherapie bij GLI zoals beschreven in de multidisciplinaire richtlijn 'Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen'.^[3] De richtlijn beschrijft verder dat patiënten met een extreem verhoogd GGR die deelnemen aan een GLI+ in overleg met de behandelaar eerder kunnen starten met farmacotherapie. Bij gebrek aan aanbod van de GLI+ stromen deze patiënten momenteel in de praktijk in bij een reguliere GLI. Een GLI programma in Nederland duurt twee jaar, waarbij na 1 jaar gestart zou kunnen worden met farmacotherapie. Bij het beëindigen van de GLI, kan een patiënt het gebruik van het geneesmiddel voortzetten. Er zijn bij de indicatie obesitas echter geen gegevens over het gebruik van semaglutide langer dan 2 jaar, waarbij de medicatie gelijktijdig met een leefstijlprogramma werd aangeboden (zoals beschreven in de STEP 5 studie).^[27] Hoewel het doel van de GLI is dat de leefstijlaanpassingen en bijbehorende resultaten die worden behaald tijdens een GLI programma, na afloop aanhouden, zijn er geen gegevens over de effectiviteit van semaglutide na het staken van de GLI. In de STEP HFpEF studie is bij patiënten met obesitas en hartfalen met behoud van ejection fractie (LVEF $\geq 45\%$) het effect van semaglutide zonder leefstijlinterventie onderzocht. In deze studie was het placebo-gecorrigeerde verschil in lichaamsgewicht na 52 weken $-10,7\%$ (95% CI $-11,9\%$ tot $-9,4\%$, $p < 0,001$). Hierbij moet de kanttekening worden gemaakt dat het een specifieke patiëntenpopulatie betreft. De effectiviteit van het gebruik van semaglutide op gewichtsverlies op de lange termijn is onzeker.

3.4 Ongunstige effecten

De totale veiligheidspopulatie voor semaglutide bestond uit 2650 patiënten. De meest gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling waren gastro-intestinale bijwerkingen (67,9%). Tabel 8 geeft een overzicht van de meest frequent ($\geq 1\%$) gerapporteerde ongunstige effecten.

Tabel 8: Ongunstige effecten van semaglutide en liraglutide volgens de SmPC

	Semaglutide	Liraglutide
Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Hoofdpijn, braken, diarree, obstipatie, nausea, buikpijn, vermoeidheid	Hoofdpijn, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie
Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Duizeligheid, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte, dyspepsie, oprisping, flatulentie, abdominale distensie, cholelithiase, haaruitval, reacties op de injectieplaats	Hypoglykemie, insomnie, duizeligheid, dysgeusie, droge mond, dyspepsie, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte, bovenbuikpijn, flatulentie, oprisping, abdominale distensie, cholelithiase, reacties op de injectieplaats, asthenie, vermoeidheid, verhoogde lipase, verhoogde amylase
	Bij patiënten met DM2: hypoglykemie, retinopathie	

Ernstig	Diabetische retinopathie, acute pancreatitis, anafylactische reacties, angio-oedeem	Anafylactische reacties, pancreatitis
----------------	---	---------------------------------------

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

*Directe vergelijking semaglutide vs. liraglutide – patiënten **zonder DM2***

In de STEP 8 studie traden bij 10 patiënten van de 126 behandeld met semaglutide ernstige ongunstige effecten (SAE's) op (7,9%). Bij patiënten behandeld met liraglutide traden bij 14 van de 127 patiënten ernstige ongunstige effecten op (11,0%). Er is niet gerapporteerd of de ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de interventie. Het bijbehorende, door het Zorginstituut berekende, relatieve risico is 0,72 (95% BI: 0,33 tot 1,56). Er is geen sprake van een statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige ongunstige effecten tussen semaglutide en liraglutide.

Zowel bij behandeling met semaglutide als liraglutide werden gastro-intestinale aandoeningen het meest frequent ge rapporteerd, waarvan de meeste mild tot matig van ernst waren. Ernstige gastro-intestinale bijwerkingen kwamen voor bij 4 patiënten (3,2%) in de semaglutide-arm en bij 3 patiënten (2,4%) in de liraglutide-arm.

Gradeconclusie: Semaglutide resulteert mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de incidentie van ernstige ongunstige effecten ten opzichte van liraglutide bij patiënten met overgewicht of obesitas, zonder diabetes type 2; echter een klinisch relevante verhoging kan niet uitgesloten worden [bewijs van lage kwaliteit].

*Directe vergelijking semaglutide vs. placebo – patiënten **met DM2***

In de STEP 2 studie traden ernstige ongunstige effecten op bij 40 van de 403 patiënten (9,9%) die werden behandeld met semaglutide en bij 37 van de 402 patiënten (9,2%) die werden behandeld met placebo. Er is niet gerapporteerd of de ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de interventie. Het bijbehorende, door het Zorginstituut berekende, relatieve risico is 1,08 (95% BI: 0,70 tot 1,65). Er is geen sprake van een statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige ongunstige effecten tussen semaglutide en placebo.

Gastro-intestinale bijwerkingen waren de meest frequent gerapporteerde ongunstige effecten. Hiervan werd misselijkheid, overgeven, diarree en constipatie het meest vaak vermeld, en waren mild of matig van ernst.

Gradeconclusie: Er zijn geen aanwijzingen dat semaglutide ten opzichte van placebo bij patiënten met overgewicht of obesitas, met DM2, resulteert in een klinisch relevant effect op de incidentie van ernstige ongunstige effecten [bewijs van lage kwaliteit].

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

*Directe vergelijking semaglutide vs. liraglutide – patiënten **zonder DM2***

In de STEP 8 studie staakten meer patiënten voortijdig de behandeling in de liraglutide-arm ten opzichte van de semaglutide-arm. Dit waren respectievelijk 16 van de 127 patiënten (12,6%) en 4 van de 126 patiënten (3,2%). Het bijbehorende, door het Zorginstituut berekende, relatieve risico is 0,25 (95% BI: 0,09 tot 0,73). Dit betreft een klinisch relevant verschil. In de liraglutide-behandelde patiënten waren gastro-intestinale bijwerkingen de voornaamste reden voor het staken van de

behandeling en kwamen vaker voor tijdens het opbouwen van de dosis. Er is sprake van onzekerheid over de effectschatting vanwege een zeer laag aantal events (*optimal information size* niet behaald).

Gradeconclusie: Semaglutide resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verlaging van het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van liraglutide bij patiënten met overgewicht of obesitas, zonder DM2 (bewijs van redelijke kwaliteit).

Directe vergelijking semaglutide vs. placebo – patiënten met DM2

In de STEP 2 studie staakten 25 van de 403 patiënten in de semaglutide-arm (6,2%) en 14 van de 402 patiënten in de placebo-arm (3,5%) voortijdig de behandeling. In de semaglutide-behandelde patiënten waren gastro-intestinale bijwerkingen de voornaamste reden voor het staken van de behandeling. Het bijbehorende, door het Zorginstituut berekende, relatieve risico is 2,0 (95% BI: 1,04 tot 3,83).

Gradeconclusie: Semaglutide resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van placebo bij patiënten met overgewicht of obesitas, met DM2 (bewijs van redelijke kwaliteit).

3.4.1

Overige overwegingen

In de EPAR wordt geconcludeerd dat het algemene veiligheidsprofiel semaglutide voor gewichtsbeheersing vergelijkbaar lijkt met die van andere GLP-1-receptoragonisten. Echter, de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen lijkt bij patiënten met overgewicht en obesitas hoger dan in eerdere onderzoeken met GLP-1 RA's bij patiënten met DM2. Dit zou verklaard kunnen worden door de hogere onderhoudsdosering semaglutide die wordt toegepast bij patiënten met overgewicht en obesitas. Bovendien werden er verschillende nieuwe bijwerkingen geïdentificeerd (haaruitval, duizeligheid, hoofdpijn, hypotensie, orthostatische hypotensie); deze zijn gerapporteerd in de SmPC.

Bij gebrek aan studies over verantwoord afbouwen van semaglutide lijkt chronisch gebruik noodzakelijk om de gewichtsafname te behouden. Er zijn echter geen gegevens over de veiligheid bij langdurig gebruik van semaglutide 2,4 mg, terwijl er in de publicatie van de studie wordt benadrukt dat het chronische karakter van obesitas suggereert dat langdurige behandeling met semaglutide nodig is om verbeteringen in gewicht en gezondheid te behouden.

3.5

Ervaring

De ervaring met semaglutide en liraglutide is weergegeven in Tabel 9. Beide middelen zijn reeds vergoed voor de behandeling van DM2. Daarnaast wordt liraglutide vergoed voor de behandeling van obesitas voor een subgroep van patiënten met obesitas.

Tabel 9: Ervaring met semaglutide vergeleken met liraglutide

	Semaglutide	Liraglutide
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X	X

ruim: > 10 jaar op de markt

3.6 Toepasbaarheid

Wanneer er wordt gekeken naar de toepasbaarheid van semaglutide en liraglutide op basis van gebruik in specifieke groepen, interacties en waarschuwingen en voorzorgen, bestaan er nauwelijks verschillen tussen beide middelen. Bij patiënten met diabetische retinopathie wordt gebruik van semaglutide niet aanbevolen, voor liraglutide geldt dit advies niet. Bij patiënten met schildklierandoeningen moet liraglutide voorzichtig worden ingezet, bij semaglutide is dit niet van toepassing. Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPCs van beide middelen.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van semaglutide en liraglutide is weergegeven in Tabel 10.

Tabel 10: Gebruiksgemak van semaglutide vergeleken met liraglutide

	<i>Semaglutide</i>	<i>Liraglutide</i>
Toedieningswijze	Subcutane injectie	Subcutane injectie
Toedieningsfrequentie	1x per week	1x per dag

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Het Zorginstituut heeft het effect van semaglutide beoordeeld ten opzichte van liraglutide bij patiënten die een GLI volgen met een BMI ≥ 27 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit of een BMI ≥ 30 kg/m², **zonder** DM2. Deze geneesmiddelen zijn direct vergeleken in de open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde STEP 8 studie waarin een klinisch relevante gewichtsafname van 9,4% werd gerapporteerd in het voordeel van semaglutide. In deze studie is het effect op kwaliteit van leven niet onderzocht. In de eerdere beoordeling van het effect van liraglutide bij de behandeling van obesitas werd geen klinisch relevant effect gevonden op kwaliteit van leven bij patiënten zonder DM2. Er werden geen verschillen gezien in de incidentie van ernstige ongunstige effecten, het aantal stakers ten gevolge van ongunstige effecten is lager bij semaglutide vergeleken met liraglutide.

Bij patiënten **met** DM2 en een BMI ≥ 27 kg/m² die een GLI volgen, is semaglutide niet vergeleken met liraglutide in deze beoordeling, omdat liraglutide voor de behandeling van obesitas bij patiënten met DM2 geen standaardbehandeling is (i.e. geen vergoede zorg). Het effect van semaglutide is bij deze patiëntenpopulatie vergeleken met placebo op basis van de geblindeerde, gerandomiseerde, gecontroleerde STEP 2 studie. Er werd een klinisch relevante gewichtsafname van 6,1% gerapporteerd ten opzichte van placebo. Semaglutide liet geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven en de incidentie van ernstige ongunstige effecten zien.

Subgroepanalyses op basis van het *clinical study report* van zowel de STEP 8 als STEP 2 studies laten zien dat er geen verschil lijkt te zijn in het effect van semaglutide bij verschillende BMI-klassen. Er dient te worden opgemerkt dat er in deze studies zeer weinig patiënten zijn geïncludeerd met een BMI ≥ 27 of BMI < 30 in combinatie met een comorbiditeit (~7%). Dit betreft echter mogelijk een substantieel deel van de algemene bevolking met overgewicht en obesitas (~36% heeft een BMI tussen 25 en 30). Hoewel de verdeling van BMI in de klinische studies overeen lijkt te komen met de verdeling van BMI in GLI-deelnemers is het onduidelijk of deze verdeling representatief is voor de potentiële gebruikers in de algemene populatie met overgewicht of obesitas in Nederland.

In deze beoordeling is een onderscheid gemaakt tussen obesitaspatiënten met of zonder DM2, omdat liraglutide voor de behandeling van obesitas bij patiënten met DM2 geen vergoede zorg betreft. Het Zorginstituut wil daarbij benadrukken dat deze tweedeling is ontstaan uit de vergoedingsclaim van de registratiehouder uit 2022 waarbij enkel vergoeding voor de niet-diabetes patiënten werd aangevraagd onder het argument dat behandeling van overgewicht/obesitas met een GLP-1 agonist zou 'interfereren met de diabetes behandeling'. Het behandel-effect van semaglutide op gewichtsafname lijkt minder te zijn bij patiënten met DM2. Semaglutide laat in de STEP studies in patiënten **zonder** DM2 een gewichtsreductie rond de 15% zien, terwijl in de STEP 2 studie bij patiënten **met** DM2 een gewichtsafname van afgerond 10% wordt gezien. Zoals hierboven genoemd werd in de diabetespopulatie ten opzichte van placebo een gewichtsafname van 6,1% bereikt. Dit is in lijn met de gewichtsafname die werd bereikt in de SCALE Diabetes studie waarin patiënten behandeld met liraglutide een gewichtsafname bereikten van 4,0% ten opzichte van placebo.

Voor zowel patiënten met als zonder DM2 geldt dat er een klinisch relevant effect op gewichtsafname is geobserveerd in de STEP studies. Afhankelijk van de karakteristieken van de patiënt kan hij of zij op basis van verschillende behandeldoelen in aanmerking komen voor behandeling met semaglutide bij een diagnose met zowel DM2 als obesitas.

In deze beoordeling is gebruik gemaakt van gewichtsafname als surrogaatuitkomstmaat voor mortaliteit en morbiditeit. Hierbij wordt aangenomen dat een gewichtsafname van 5% een klinisch relevant effect heeft op deze harde uitkomsten. Bij twee specifieke patiëntengroepen is het effect van semaglutide op harde cardiovasculaire eindpunten onderzocht. De SUSTAIN-6 studie onderzocht het effect van semaglutide 0,5 mg en 1,0 mg op het voorkomen van cardiovasculaire events (i.e. het optreden van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocard infarct, of niet-fataal hartinfarct) bij 3297 patiënten met DM2. Daarnaast zijn recent de resultaten gepubliceerd van de SELECT studie waarin het effect van semaglutide 3,0 mg op het voorkomen van cardiovasculaire events is onderzocht bij 17.604 patiënten met overgewicht of obesitas met preexistente hart- en vaatziekten, zonder DM2 in de voorgeschiedenis. Zowel de SUSTAIN-6 als de SELECT studie lieten een statistisch significante verlaging van cardiovasculaire events zien bij behandeling met semaglutide. In beide studies staakten meer patiënten de behandeling met semaglutide ten opzichte van placebo vanwege (met name) gastro-intestinale bijwerkingen.

In de klinische studies naar semaglutide wordt gelijktijdig gestart met GLI en farmacotherapie. Het Zorginstituut benadrukt dat er vanuit deze studies dus alleen bewijs is voor de werkzaamheid van semaglutide wanneer dit tegelijkertijd met GLI wordt gestart. Een GLI-programma duurt maximaal 2 jaar en er is vanuit de klinische studies dus geen bewijs om behandeling met semaglutide voort te zetten na beëindiging van een GLI-programma. Tevens ontbreken er studies naar het afbouwen van semaglutide bij het bereiken van voldoende gewichtsafname. Daarnaast zijn er geen gegevens over het gebruik van semaglutide na 2 jaar. Bij het staken van de behandeling neemt het gewicht weer toe. Het is niet uitgesloten dat de gewichtsreductie behouden blijft als semaglutide onder begeleiding stapsgewijs wordt afgebouwd. Het Zorginstituut beschouwt deze ontbrekende informatie relevant bij gebrek aan lange-termijn gegevens over het gebruik van semaglutide. De effectiviteit van het gebruik van semaglutide op gewichtsverlies op de lange termijn is daarom onzeker.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor semaglutide conform de multidisciplinaire richtlijn Overgewicht en obesitas (2023). In de richtlijn wordt naast BMI ook rekening gehouden met buikomvang om het gewichtsgerelateerde gezondheidsrisico te bepalen. Verder wordt in de richtlijn gesteld dat farmacotherapie kan worden ingezet bij patiënten met een matig tot sterk verhoogd gezondheidsrisico die onvoldoende resultaat bereiken na 1 jaar GLI. Bij patiënten met een extreem verhoogd gezondheidsrisico kan echter ook overwogen worden om vroeger in de behandeling met GLI+ te starten met medicatie naar oordeel van de zorgprofessional(s). Bij de beoordeling van liraglutide (in 2022) is rekening gehouden met het feit dat patiënten met een extreem verhoogd gezondheidsrisico, bij gebrek aan aanbod en vergoeding van GLI+, instromen in een reguliere GLI. Liraglutide wordt bij deze groep obesitas patiënten daarom alleen vergoed bij onvoldoende resultaat na 1 jaar behandeling met GLI. Op het moment van het opstellen van dit rapport is GLI+ geen vergoede zorg in Nederland. Het Zorginstituut adviseert daarom om hetzelfde beleid te hanteren bij gebruik van semaglutide en het middel dus ook enkel te overwegen bij onvoldoende resultaat na 1 jaar behandeling met GLI bij zowel patiënten met een matig tot sterk verhoogd

gezondheidsrisico als patiënten met een extreem verhoogd gezondheidsrisico. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de inzet van semaglutide na één jaar GLI niet overeenkomt met de inzet zoals werd onderzocht in de klinische studies waarbij semaglutide tegelijktijd met GLI werd gestart.

4.2

Eindconclusie

Semaglutide voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI) bij volwassenen met een BMI ≥ 30 kg/m² (obesitas) of ≥ 27 kg/m² tot <30 kg/m² (overgewicht) die ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit hebben en een GLI volgen. Het Zorginstituut concludeert dat het geneesmiddel als aanvulling op een GLI bij patiënten **zonder** DM2 een meerwaarde heeft ten opzichte van liraglutide. Bij patiënten **met** DM2 heeft semaglutide een meerwaarde ten opzichte van placebo.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in september 2023 met de volgende zoektermen: "semaglutide" AND "obesity OR overweight"; Filters: "Clinical Trial" AND "Systematic Review"

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Rubino, 2022 ^[17] STEP 8 studie	Open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, 68 weken	338 patiënten (126 in de interventie arm, 127 in de actieve controle arm, 85 in de controle arm)	Patiënten van 18 jaar en ouder met een stabiel lichaamsgewicht en een BMI van ≥ 30 of ≥ 27 met ten minste één gewichtsgerelateerde comorbiditeit	Interventie arm: Semaglutide 2,4 mg + GLI Actieve controle arm: Liraglutide 3,0 mg + GLI Controle arm: Placebo + GLI	<i>Primair:</i> - Percentage gewichtsverandering <i>Secundair:</i> - Aantal patiënten met $\geq 10\%$ gewichtsverlies
Davies, 2021 ^[18] STEP 2 studie	Geblyndeerd (dubbel-dummy), gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, 56 weken	1210 patiënten (404 in de interventie arm, 403 in de actieve controle arm, 403 in de controle arm)	Patiënten van 18 jaar en ouder met een stabiel lichaamsgewicht en een BMI van ≥ 27 en diabetes type 2 (gedefinieerd als HbA1c 7-10%)	Interventie arm: Semaglutide 2,4 mg + GLI Actieve controle arm: Semaglutide 1,0 mg + GLI Controle arm: Placebo + GLI	<i>Primair:</i> - Percentage gewichtsverandering - Aantal patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies <i>Secundair:</i> - Aantal patiënten met $\geq 10\%$ of $\geq 15\%$ gewichtsverlies - Verandering in HbA1c - Kwaliteit van leven

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Liu, 2023; Iannone, 2023; Deng, 2022; Guo, 2022; Iqbal, 2022	Geen directe vergelijking semaglutide en liraglutide
Iannone, 2023; Xie, 2022; Shi, 2022	Geen subgroep analyse niet-DM2
Stretton, 2023	Dosis GLP1-RA voor indicatie DM2

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Jaar	Titel
EMA / CBG ^[1]	2022	Samenvatting van de productkenmerken semaglutide (Wegovy®)
EMA / CBG ^[26]	2022	European Public Assessment Report (EPAR) semaglutide (Wegovy®)
EMA / CBG ^[30]	2021	Samenvatting van de productkenmerken liraglutide (Saxenda®)
PON ^[3]	2023	Multidisciplinaire richtlijn 'Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen'
NHG ^[31]	2010	Standaard Obesitas

Bijlage 5: Baseline tabel

	STEP 8 studie			STEP 2 studie		
	Semaglutide 2,4 mg	Liraglutide 3,0 mg	Placebo	Semaglutide 2,4 mg	Semaglutide 1,0 mg	Placebo
Variabele	n=126	n=127	n=85	n=404	n=403	n=403
Leeftijd, jaren Gemiddelde (SD)	48 (14)	49 (13)	51 (12)	55(11)	56 (10)	55 (11)
Geslacht						
Man	24 (19%)	30 (23,6%)	19 (22,4%)			
Vrouw	102 (81%)	97 (76,4%)	66 (77,6%)	223 (55,2%)	203 (50,3%)	190 (47,1%)
Afkomst						
Aziatisch	4 (3,2%)	6 (4,7%)	3 (3,5%)	112 (27,7%)	97 (24,1%)	108 (26,8%)
Zwart/Afro-Amerikaans	25 (19,8%)	20 (15,7%)	19 (22,4%)	35 (8,7%)	28 (6,9%)	37 (9,2%)
Wit	94 (74,6%)	95 (74,8%)	60 (70,6%)	237 (58,7%)	272 (67,5%)	242 (60,0%)
Spaans/Latino	15 (11,9%)	17 (13,4%)	7 (8,2%)	47 (11,6%)	59 (14,6%)	49 (12,2%)
Anders	3 (2,4%)	6 (4,7%)	3 (3,5%)	20 (5,0%)	6 (1,5%)	16 (4,0%)
Lichaamsgewicht, kg Gemiddelde (SD)	102,5 (25,3)	103,7 (22,5)	108,8 (23,1)	99,9 (22,5)	99,0 (21,1)	100,5 (20,9)
BMI						
Gemiddelde (SD)	37,0 (7,4)	37,2 (6,4)	38,8 (6,5)	35,9 (6,4)	35,3 (5,9)	35,9 (6,5)
Verdeling						
<30	9 (7,1%)	11 (8,7%)	4 (4,7%)	68 (16,8%)	66 (16,4%)	77 (19,1%)
≥30 tot <35	51 (40,5%)	42 (33,1%)	20 (23,5%)	140 (34,7%)	163 (40,4%)	135 (33,5%)
≥35 tot <40	37 (29,4%)	38 (29,9%)	31 (36,5%)	103 (25,5%)	100 (24,8%)	97 (24,1%)
≥40	29 (23,0%)	36 (28,3%)	30 (35,3%)	93 (23,0%)	74 (18,4%)	94 (23,3%)
Buikomtrek, cm Gemiddelde (SD)	111,8 (16,3)	113,5 (15,0)	115,4 (15,1)	114,5 (14,3)	113,9 (14,0)	115,5 (13,9)
Bloeddruk, mmHg						
Gemiddelde (SD)						
Systolisch	125 (14)	126 (16)	123 (14)	130 (13)	130 (14)	130 (13)
Diastolisch	81 (9)	81 (10)	79 (9)	80 (9)	80 (9)	80 (9)

HbA1c, % Gemiddelde (SD)	5,5 (0,3)	5,5 (0,3)	5,6 (0,4)	8,1 (0,8)	8,1 (0,8)	8,1 (0,8)
Cholesterol Gemiddeld (CV)						
LDL	106,4 mg/dL (32,5)	108,1 mg/dL (30,4)	105,2 mg/dL (32,9)	2,3 mmol/L (37,3)	2,3 mmol/L (46,7)	2,3 mmol/L (37,8)
HDL	51,9 mg/dL (24,1)	53,7 mg/dL (25,3)	50,7 mg/dL (27,7)	1,2 mmol/L (23,3)	1,1 mmol/L (24,9)	1,1 mmol/L (24,2)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Davies 2021	+	+	+	+	+	+	+
Rubino 2022	+	+	-	-	+	+	+

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking semaglutide versus liraglutide bij gewichtsbeheersing bij obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit bij patiënten **zonder** diabetes type 2 die een GLI volgen: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	semaglutide	liraglutide	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Morbiditeit en mortaliteit (follow-up: 68 weken; vastgesteld met: percentage gewichtsverlies; MCID ≥5%)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	126	127	-	MD 9,4% (van 6,8 tot 12,0)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	----------------------	--------------	---------------	-----	-----	---	--------------------------------------	------------------	----------

Kwaliteit van leven

1	gerandomiseerde trials	Niet gemeten										CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------

Ernstige ongunstige effecten (follow-up: 68 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	10/126 (7.9%)	14/127 (11.0%)	RR 0.72 (0.33 tot 1.56) ^c	31 minder per 1.000 (van 74 minder tot 62 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	--------------	---------------------------	---------------	---------------	----------------	--	---	--------------	----------

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	semaglutide	liraglutide	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Stakers vanwege ongunstige effecten (follow-up 68 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	4/126 (3.2%)	16/127 (12.6%)	RR 0.25 (0.09 tot 0.73) ^c	94 minder per 1.000 (van 115 minder tot 34 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	--------------	----------------------	---------------	--------------	----------------	--	--	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Toelichting

- a. Gewichtsafname is een surrogaatuitkomstmaat voor de harde uitkomstmaten morbiditeit en mortaliteit.
- b. Beide grenzen van het 95% betrouwbaarheidsinterval overschrijden de (default) klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25).
- c. Relatief risico berekend door het Zorginstituut op basis van gegevens uit de STEP 8 studie.
- d. Het aantal events in de semaglutide-arm is erg laag. Daarnaast is er sprake van een kleine studiepopulatie waardoor een geringe verandering in het aantal events kan leiden tot een andere effectschatting.

Directe vergelijking semaglutide versus placebo bij gewichtsbeheersing bij obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit bij patiënten **met** diabetes type 2 die een GLI volgen: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	semaglutide	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Morbiditeit en mortaliteit (follow-up: 68 weken vastgesteld met: percentage gewichtsverlies; MCID ≥5%)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	404	402	-	MD 6,1% (van 5,0 tot 7,2)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	----------------------	--------------	---------------	-----	-----	---	-------------------------------------	------------------	----------

Kwaliteit van leven (follow-up: 68 weken; vastgesteld met: IWQOL-Lite; MCID 7,7-12 punten)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	404	402	-	MD 3,6 (van 1,2 tot 5,9)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	--------------	--------------	---------------	-----	-----	---	------------------------------------	--------------	----------

Ernstige ongunstige effecten (follow-up: 68 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	40/403 (9.9%)	37/402 (9.2%)	RR 1.08 (0.70 tot 1.65) ^c	7 meer per 1.000 (van 28 minder tot 60 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	--------------	---------------------------	---------------	---------------	---------------	--	--	--------------	----------

Stakers vanwege ongunstige effecten (follow-up 68 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	25/403 (6.2%)	14/402 (3.5%)	RR 1.78 (0.94 tot 3.83) ^c	27 meer per 1.000 (van 2 meer tot 99 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	--------------	----------------------	---------------	---------------	---------------	--	--	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Toelichting

- a. Gewichtsafname is een surrogaatuitkomstmaat voor de harde uitkomstmaten morbiditeit en mortaliteit.
- b. Beide grenzen van het 95% betrouwbaarheidsinterval overschrijden de (default) klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25).
- c. Relatief risico berekend door het Zorginstituut op basis van gegevens uit de STEP 8 studie.
- d. De bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de (default) klinische relevantiegrens (1,25).

Literatuur

1. SmPC semaglutide (Wegovy®). 2022.
2. College voor Zorgverzekeringen. Rapport Preventie bij overgewicht en obesitas: de gecombineerde leefstijlinterventie. 2009.
3. Partnerschap Overgewicht Nederland. Zorgstandaard Obesitas. 2023.
4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid We and Sport. Gecombineerde leefstijlinterventie. Retrieved 10-05, 2021, from <https://www.loketgezondleven.nl/zorgstelsel/gecombineerde-leefstijlinterventie>.
5. Van Rossum L, M.S. W, van der Voorn B, et al. Farmacotherapie voor obesitas. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2021; 165: D4907.
6. EMA. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. 2016.
7. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003; 42: 878-84.
8. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. Jama 2016; 315: 2424-34.
9. Resnick HE, Valsania P, Halter JB, et al. Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults. J Epidemiol Community Health 2000; 54: 596-602.
10. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018; 391: 541-51.
11. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2016; 17: 1001-11.
12. NHG. Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (CVRM). 2019.
13. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, et al. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. Obes Res 2001; 9: 102-11.
14. Crosby RD, Kolotkin RL and Williams GR. An integrated method to determine meaningful changes in health-related quality of life. J Clin Epidemiol 2004; 57: 1153-60.
15. Warkentin LM, Majumdar SR, Johnson JA, et al. Weight loss required by the severely obese to achieve clinically important differences in health-related quality of life: two-year prospective cohort study. BMC medicine 2014; 12: 175-.
16. Chao AM, Wadden TA, Walsh OA, et al. Changes in health-related quality of life with intensive behavioural therapy combined with liraglutide 3.0 mg per day. Clin Obes 2019; 9: e12340.
17. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. Jama 2022; 327: 138-50.
18. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2021; 397: 971-84.
19. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised

- controlled trials. *Lancet* 2022; 399: 259-69.
20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-44.
 21. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2221-32.
 22. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28: 2083-91.
 23. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22.
 24. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 389: 1399-409.
 25. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1553-64.
 26. EMA. EPAR semaglutide. 2022.
 27. Wharton S, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity (Silver Spring)* 2023; 31: 703-15.
 28. Jensen SBK, Blond MB, Sandsdal RM, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, GLP-1 receptor agonist, or both combined followed by one year without treatment: a post-treatment analysis of a randomised placebo-controlled trial. *eClinicalMedicine*.
 29. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015; 314: 687-99.
 30. SmPC liraglutide (Saxenda®). 2021.
 31. NHG-Standaard Obesitas. 2010.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van semaglutide (Wegovy®) bij de behandeling van obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit

Voor beoordeling in het kader van indicatie-uitbreiding in het
GVS

Datum 14 juni 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022009200
Volgnummer	2023031843
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. R. Efe mw. L. Huis in 't Veld
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Novo Nordisk

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—11
2.1	Aantal patiënten—13
2.1.1	Scenario 1—14
2.1.2	Scenario 2—20
2.1.3	Scenario 3—21
2.1.4	Scenario 4—24
3	Budgetimpactanalyse—27
3.1	Budgetimpact: scenario 1—27
3.2	Budgetimpact: scenario 2—29
3.3	Budgetimpact: scenario 3—30
3.4	Budgetimpact: scenario 4—32
4	Conclusie—35
5	Referenties—37
6	Appendix I—39
6.1	Overzicht stappen behorende bij berekeningen aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met semaglutide—39
7	Appendix II—45
7.1	Bijlage 2 voorwaarden—45
8	Appendix III—47
8.1	Berekening aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met liraglutide—47
9	Appendix IV—50
9.1	Berekeningen subscenario 1A—50

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van semaglutide (Wegovy®) in het kader van een verzoek tot indicatie-uitbreiding in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Voor de behandeling van diabetes type 2 zijn semaglutide (Rybelsus®) tabletten reeds opgenomen op bijlage 1B van de regeling zorgverzekering en semaglutide subcutaan (SC) (Ozempic®) 0,5-1,0 mg is geplaatst op bijlage 1A in cluster 0A10BXAP V, met een nadere omschrijving van de aanspraak op bijlage 2. De huidige indicatie-uitbreiding van semaglutide (Wegovy®) 2,4 mg heeft betrekking op volwassen patiënten met obesitas en overgewicht met een comorbiditeit.

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan bij de indicatie-uitbreiding van semaglutide (Wegovy®).

Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat semaglutide een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

Semaglutide SC 0,5-1,0 mg (Ozempic®) en semaglutide oraal (Rybelsus®) zijn in het verleden reeds geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 (DM2), als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging:

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

De huidige bijlage 2 voorwaarden zijn te vinden in Appendix II.

Semaglutide SC 2,4 mg (Wegovy®) is geïndiceerd als aanvulling op een caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging ten behoeve van gewichtsbeheersing, waaronder gewichtsverlies en op gewicht blijven, bij volwassenen met een aanvankelijke Body Mass Index (BMI) van:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesitas), of
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overgewicht) die ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit hebben, zoals dysglykemie (prediabetes of DM2), hypertensie, dyslipidemie, obstructief slaapapneu of hart- en vaatziekte.

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

De diagnostiek en behandeling van overgewicht en obesitas in Nederland wordt beschreven in de recent geüpdatete, multidisciplinaire richtlijn 'Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen (2023)'.^[2] Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van het Partnerschap Overgewicht Nederland (PON) en Care for Obesity (C4O; een project van de Vrije Universiteit Amsterdam). De behandeling van overgewicht wordt vastgesteld op basis van het gewichtsgelateerd

gezondheidsrisico (GGR). Het GGR wordt vastgesteld op basis van BMI, buikomvang en de aanwezigheid van metabole, cardiovasculaire en/of respiratoire comorbiditeiten, zoals DM2, hart- en vaatziekten (HVZ), dyslipidemie, jicht, niet-allergisch astma en slaapapneu. De ernstgraad van het GGR wordt uitgedrukt in vier niveaus, deze worden weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. Niveaus van gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR) bij volwassenen.

BMI KG/M ²	GEEN VERGROTE BUIKOMVANG OF COMORBIDITEIT	BUIKOMVANG* Man ≥102 cm vrouw ≥88 cm	COMORBIDITEIT**
≥ 25 BMI < 30 Overgewicht	Licht verhoogd	Matig verhoogd	Matig verhoogd
≥ 30 BMI < 35 Obesitas klasse I	Licht verhoogd	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd
≥ 35 BMI < 40 Obesitas klasse II	Sterk verhoogd	Extreem verhoogd	Extreem verhoogd
BMI ≥ 40 Obesitas klasse III	Extreem verhoogd		

*parameter voor risicofactoren is wel of geen aanwezigheid van vergrote buikomvang.

N.B. voor personen vanaf 70 jaar en personen met een andere etniciteit dan Europees, Amerikaans, Midden-Oost Mediterraan, gelden andere afkapwaarden.

**Aanwezigheid van metabole complicaties (o.a. diabetes mellitus type 2 (DM2), dyslipidemie en jicht), cardiovasculaire complicaties (hart- en vaatziekten (HVZ)) en respiratoire aandoeningen (o.a. niet-allergisch astma en slaapapneu).

In de multidisciplinaire richtlijn staat de behandeling van patiënten met overgewicht en DM2 schematisch weergegeven (Tabel 3). De hoeksteen van de behandeling van patiënten met obesitas of overgewicht met comorbiditeiten met een matig sterk verhoogd GGR is de gecombineerde leefstijlinterventie (basis GLI). GLI betreft een interventie waarbij begeleiding bij voeding, beweging en gedrag in samenhang wordt aangeboden. Het doel van de GLI is een blijvende verbetering van de leefstijl, waarbij terugval zoveel mogelijk wordt voorkomen. Een GLI is, afhankelijk van de leeftijd en het groeistadium van het kind, gericht op het bewerkstelligen van gewichtsverlies of gewichtsstabilisatie, het verbeteren van de lichamelijke fitheid en daarmee het realiseren van gezondheidswinst en het verbeteren van de kwaliteit van leven. Bij patiënten met een extreem verhoogd GGR bestaat de behandeling volgens de richtlijn uit een gespecialiseerde GLI, ook wel GLI+ genoemd. Bij de GLI+ is, naast de standaard GLI behandelingen, cognitieve gedragstherapie verplicht.^[2, 3] Een GLI+ is echter niet opgenomen in het basispakket en wordt daarom nog nauwelijks ingezet in Nederland. Patiënten met een hoog BMI (boven de 35 kg/m² met comorbiditeit, of boven de 40 kg/m²) nemen veelal deel aan het standaard GLI programma.^[4]

Tabel 3. Gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR) en indicatie algemene behandel mogelijkheden voor volwassenen met overgewicht en obesitas

¹ BMI KG/M ²	GEEN VERGROTE BUIKOMVANG ² OF COMORBIDITEIT ³	BUIKOMVANG ⁴ Man ≥102 cm vrouw ≥88 cm	COMORBIDITEIT ³
≥ 25 BMI < 30 Overgewicht	Adviezen gezonde leefstijl ⁵	Basis GLI ⁶	Basis GLI (met aanvullende zorg) ⁶
		Bij BMI ≥ 27 kg/m ² : overweeg gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GI naar oordeel van de zorgprofessional(s) ⁶	
≥ 30 BMI < 35 Obesitas klasse I	Adviezen gezonde leefstijl ⁵	Basis GLI ⁶	Basis GLI (met aanvullende zorg) ⁶
		Overweeg gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GI naar oordeel van de zorgprofessional(s) ⁶	
		Bij DM2: indien GI en maximale inzet gewichtsreducerende medicatie onvoldoende effect hebben, overweeg metabole chirurgie	
≥ 35 BMI < 40 Obesitas klasse II	Basis GLI	Gespecialiseerde GLI ^{6,7} (evt. basis GI met/zonder aanvullende zorg)	Gespecialiseerde GLI ^{6,7} (evt. basis GI met aanvullende zorg)
		Overweeg toevoegen van gewichtsreducerende medicatie na één jaar behandeling met de geïndiceerde GI of vroeger in de behandeling naar oordeel van de zorgprofessional(s) ^{6,7}	
		Patiënt met een Aziatische of Hindoestaanse achtergrond: Overweeg metabole chirurgie	
		Overweeg metabole chirurgie	
BMI ≥ 40 Obesitas klasse III	Gespecialiseerde GLI ^{6,7}		
	Overweeg samen met de patiënt en een multidisciplinair behandelteam de mogelijkheid van metabole chirurgie		

Mate van GGR:
■ Licht verhoogd ■ Matig verhoogd ■ Sterk verhoogd ■ Extreem verhoogd

In 2009 concludeerde het Zorginstituut dat een GLI een effectieve interventie is bij overgewicht en obesitas. De GLI is echter pas sinds 2019 opgenomen in de basisverzekering. De GLI bestaat uit een behandelingsfase van 1 jaar, gevolgd door een onderhoudsfase van 1 jaar. De GLI is geïndiceerd voor patiënten met een:

- BMI >30 kg/m²;
- BMI >25 kg/m² in combinatie met een ernstig vergrote buikomvang (≥ 102 cm bij mannen en ≥ 88 cm bij vrouwen), andere cardiovasculaire risicofactoren en/of comorbiditeit(en) (artrose, slaapapneu, DM2, cardiovasculaire aandoeningen).

In de multidisciplinaire richtlijn staat beschreven dat de inzet van medicatie in de totale behandeling van overgewicht en obesitas alleen ter ondersteuning van of aanvulling op een gezonde leefstijl dient, waarbij desondanks onvoldoende gewichtsreductie bereikt kan worden. Uit Tabel 3 blijkt dat gewichtsreducerende medicatie ingezet kan worden bij:

- een BMI ≥27 en <35 kg/m² **in combinatie met** een vergrote buikomvang **en/of** comorbiditeit. Overweeg om de gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GI naar oordeel van de zorgprofessional(s)
- een BMI ≥40 kg/m²; of ≥35 en <40 kg/m² **in combinatie met** vergrote buikomvang **en/of** comorbiditeit. Overweeg om de gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GI of vroeger in de behandeling naar oordeel van de zorgprofessional(s)

Momenteel zijn er in Nederland drie middelen geregistreerd voor gewichtsreductie: orlistat (Xenical®), naltrexon/bupropion (Mysimba®) en liraglutide (Saxenda®). De plaats van orlistat in de behandeling van obesitas is zeer beperkt. Het NHG ontraadt orlistat en zowel de CBO-Richtlijn als de Zorgstandaard Obesitas

benadrukken dat terughoudendheid in voorschrijven is vereist; de effectiviteit is beperkt (als aanvulling op leefstijlinterventies gemiddeld 2-4 kg gewichtsreductie) en er is weinig tot niets bekend over de langetermijngevolgen. Orlistat behoort niet tot de vergoede zorg. ([orlistat \(farmacotherapeutischkompas.nl\)](http://orlistat.farmacotherapeutischkompas.nl))

Naltrexon/bupropion en liraglutide 3,0 mg zijn in 2022 opgenomen in het basispakket. Voor beide geneesmiddelen gelden nadere voorwaarden voor de vergoeding:

- Liraglutide 3,0 mg wordt vergoed in combinatie met een door het RIVM erkende gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), indien de GLI niet succesvol is na 1 jaar, voor de behandeling van volwassenen zonder diabetes mellitus type 2 met een extreem verhoogd gewichtsgelateerd gezondheidsrisico en die (nog) niet in aanmerking komen voor metabole chirurgie:
 1. met een BMI ≥ 35 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit (hart- en vaatziekte, slaapapneu en/of artrose) óf
 2. met een BMI ≥ 40 kg/m².De behandeling dient te worden gestaakt indien na 3 maanden gebruik van de onderhoudsdosering het aanvankelijke gewicht niet met ten minste 5% is afgenomen.
- Naltrexon/bupropion wordt vergoed voor de behandeling van volwassenen in combinatie met een door het RIVM erkende gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), indien de GLI niet succesvol is na 1 jaar, met:
 1. BMI ≥ 30 kg/m², of
 2. BMI 27 kg/m² tot 30 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit ((risicofactoren voor) hart- en vaatziekte, diabetes mellitus type 2, slaapapneu en/of artrose).De behandeling dient te worden gestaakt indien na vier maanden gebruik het aanvankelijke gewicht niet met ten minste 5% is afgenomen.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor semaglutide conform de multidisciplinaire richtlijn 'Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen (2023)'. Hier wordt gesteld dat farmacotherapie kan worden overwogen bij patiënten met een matig tot sterk verhoogd gezondheidsrisico die onvoldoende resultaat bereiken na 1 jaar GLI. Bij patiënten met een extreem verhoogd gezondheidsrisico kan echter ook overwogen worden om vroeger in de behandeling met GLI+ te starten met medicatie naar oordeel van de zorgprofessional(s). Bij de beoordeling van liraglutide (in 2022) is rekening gehouden met het feit dat patiënten met een extreem verhoogd gezondheidsrisico, bij gebrek aan aanbod en vergoeding van GLI+, instromen in een reguliere GLI. Liraglutide wordt bij deze groep obesitas patiënten momenteel alleen vergoed bij onvoldoende resultaat na 1 jaar behandeling met GLI.

In de multidisciplinaire richtlijn wordt geen voorkeur uitgesproken voor liraglutide of naltrexon/bupropion. De middelen hebben in principe dezelfde plaats in het behandelalgoritme. Wel wordt naltrexon/bupropion afgeraden bij patiënten met psychiatrische comorbiditeiten, tachycardie, Brugada syndroom, ongecontroleerde hypertensie. Ook wordt gelijktijdig gebruik van naltrexon/bupropion met MAO-remmers of opioïden afgeraden en voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met CYP2D6-remmers en -inductoren.^[2] In Nederland is liraglutide 3,0 mg (Saxenda®) niet beoordeeld voor de genoemde indicatie bij patiënten met DM2 en wordt daarom ook niet vergoed voor deze specifieke patiëntenpopulatie. Tevens blijkt uit de declaratiedata (Vektis) waartoe het Zorginstituut beschikt dat het aantal patiënten dat met naltrexon/bupropion wordt behandeld verwaarloosbaar is ten opzichte van het aantal patiënten wat met liraglutide 3,0 mg wordt behandeld.

Ondanks dat de middelen dezelfde plaats hebben in het behandelalgoritme, wordt in de richtlijn wel een lichte voorkeur uitgesproken voor semaglutide ten opzichte van liraglutide 3,0 mg op basis van effectiviteit.^[2]

Vanwege de zeer beperkte inzet van naltrexon/bupropion zal het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt in de huidige beoordeling enkel een vergelijking maken tussen semaglutide en liraglutide 3,0 mg bij de subgroep van patiënten zonder DM2. De vergelijking tussen semaglutide en naltrexon/bupropion bij patiënten met diabetes wordt achterwege gelaten. In de subgroep van patiënten met DM2 zal het Zorginstituut een vergelijking maken tussen semaglutide en placebo, omdat liraglutide 3,0 mg bij deze patiënten in Nederland niet wordt vergoed.

2 Uitgangspunten

Achtergrond

In 2022 beoordeelde het Zorginstituut liraglutide (Saxenda®) in combinatie met een leefstijlinterventie voor de subgroep volwassenen met een extreem verhoogd gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR):

- BMI ≥ 35 kg/m² in combinatie met comorbiditeit, of
- BMI ≥ 40 kg/m² zonder diabetes type 2, en die (nog) niet in aanmerking komen voor metabole chirurgie.

Liraglutide is net als semaglutide een zogenoemde glucagonachtige peptide-1-receptor agonist (GLP-1 agonist) en het betreft dus geneesmiddelen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme. De voorliggende vergoedingsaanvraag van semaglutide is echter breder dan die van liraglutide, namelijk vanaf een BMI ≥ 27 én patiënten met diabetes type 2 worden niet uitgesloten.

In de BIA van liraglutide in 2022 is op grond van de visie van de beroepsgroep uitgegaan van de aanname dat obesitas medicatie alleen ingezet zou worden in de tweede lijn en enkel als aanvulling op een erkende gecombineerde leefstijlinterventie (standaard GLI of intensieve GLI+). In de BIA van liraglutide is daarbij uitgegaan van patiënten met een extreem verhoogd GGR. Deze patiënten komen direct in aanmerking voor farmacotherapie zodra gestart wordt met de GLI. Verder is in de BIA van liraglutide rekening gehouden met de stopregel zoals opgenomen in de geregistreerde indicatie: patiënten moeten de behandeling staken als na 12 weken gebruik van de dosering van 3 mg niet ten minste 5% gewichtsverlies is bereikt. In de BIA van liraglutide werd op basis van bovenstaande aanpak geschat dat 3 jaar na markttoetreding 657 patiënten met liraglutide zouden worden behandeld.

Uit de declaratiedata kwam snel naar voren dat in 2022 reeds zo'n 10 keer meer patiënten (7.421) werden behandeld met liraglutide (Saxenda®) dan oorspronkelijk geschat in de BIA. Het bleek dat er in het veld onduidelijkheid bestond over de gepast gebruik afspraken die de beroepsgroep heeft gemaakt na opname van liraglutide in het basispakket, in relatie tot de toen geldende vergoedingsvoorwaarden. In lijn met de vigerende Zorgstandaard obesitas (2010) werd namelijk door de beroepsgroep afgesproken dat behandeling met o.a. liraglutide alleen overwogen kan worden indien een GLI niet succesvol is na één jaar behandeling:

- <5% gewichtsverlies – bij een matig verhoogd gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR)
- <10% gewichtsverlies – bij een sterk verhoogd gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR)

Om die reden heeft het Zorginstituut in november 2022 de minister geadviseerd de bijlage 2 voorwaarden van liraglutide aan te passen, om de bovengenoemde onduidelijkheid weg te nemen. Op grond van dit advies heeft de minister van VWS aan de vergoedingsvoorwaarden toegevoegd dat voorschrijven van liraglutide aan de hierin genoemde patiënten pas mag als de GLI na één jaar niet succesvol is.

Nieuwe ontwikkelingen

Inmiddels signaleert het Zorginstituut een aantal ontwikkelingen rondom de inzet van obesitasmedicatie. Zo is er een toenemende vraag naar obesitasmedicatie. Behandeling met semaglutide (Ozempic®, geregistreerd voor toepassing bij diabetes mellitus type 2) is het afgelopen jaar aangeprezen als afslankmiddel via onder andere sociale media. Hierdoor is een hype ontstaan, ook onder mensen die

geen indicatie hebben voor het gebruik van deze geneesmiddelen.^[5] Daarnaast zijn er signalen dat patiënten die geen GLI hebben gevolgd of patiënten met een lagere BMI of zonder co-morbiditeit/vergroete buikomvang het middel toch voorgeschreven krijgen. Ook zijn er signalen dat semaglutide out-of-pocket wordt betaald door mensen die niet voldoen aan de bijlage 2 voorwaarden voor vergoeding. Door het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) wordt erop aangestuurd om semaglutide 1,0 mg bij voorkeur niet off-label voor te schrijven aan patiënten met obesitas of overgewicht met comorbiditeit.^[6] Dit zijn enkele voorbeelden waaruit blijkt dat er op dit moment een grote vraag is naar semaglutide (en vergelijkbare obesitas medicatie). Ook wordt in het veld de vraag gesteld of de voorwaarde van het volgen van 'ten minste één jaar GLI die niet succesvol was', wel de juiste incentive vormt en of medicatie niet juist direct bij starten van de GLI zou moeten kunnen worden ingezet.

Verder blijkt uit de GLI monitor dat het aantal aanmeldingen voor de GLI in de afgelopen jaren wisselend waren. Met name de COVID pandemie had een groot effect op het aantal deelnemers. Na deze periode is te zien dat het aantal startende deelnemers aan de GLI weer aantrekt. Voor 2022 zijn alleen de cijfers tot mei bekend vanuit de GLI monitor. In deze maanden waren er minder nieuwe deelnemers dan het jaar ervoor. Op basis van Vektis data is grofweg te zien dat in het jaar 2022, het aantal GLI deelnemers relatief gelijk blijft. Het is op dit moment echter onzeker in welke mate het aantal GLI deelnemers de komende jaren zal toenemen.

Aanpak BIA semaglutide

Op basis van bovenstaande ontwikkelingen, waaronder de grote vraag naar obesitas medicatie zoals blijkt uit declaratiedata, en de onzekerheden rondom de groei in het aantal deelnemers aan de GLI, kiest het Zorginstituut voor een andere aanpak van de BIA van semaglutide vergeleken met de BIA van liraglutide (Saxenda®). In deze budgetimpactanalyse worden verschillende scenarioanalyses uitgewerkt om de onzekerheden rondom de inzet van semaglutide inzichtelijk te maken. Zo wordt er in de scenario's getest wat het effect is van: het uitgangspunt van de berekening van het aantal patiënten (GLI deelnemers versus totale populatie die in aanmerking komt voor de GLI), de stijging van nieuwe GLI deelnemers en het eventueel aanpassen van de voorwaarde van het ten minste 1 jaar (onsuccesvol) moeten volgen van GLI.

In totaal worden in deze BIA vierscenario's gepresenteerd. Deze scenario's, gezien de hierboven genoemde onzekerheden, verschillen in de keuzes/aannames omtrent de berekeningen van het aantal patiënten. De keuzes die er zijn:

- Uitgaan van de huidige GLI-deelnemers of de totale Nederlandse populatie die in aanmerking komt voor de GLI
- Uitgaan van eerst 1 jaar GLI volgen voor start medicatie, of tegelijkertijd met de GLI starten met medicatie
- Uitgaan van stabiele groei nieuwe GLI deelnemers, of toename groei van nieuwe GLI deelnemers

De vier scenario's zijn als volgt:

- Scenario 1: Gaat uit van het huidige aantal GLI-deelnemers, wordt er rekening gehouden met eerst 1 jaar GLI volgen, en gaat uit van bestaande groeicijfers (jaarlijks 5% groei van nieuwe GLI-deelnemers)
 - Subscenario 1a: Dit is een extra scenario waarbij er rekening is gehouden met het resultaat na 1 jaar behandeling met de GLI (zie Appendix IV).
- Scenario 2 Gaat uit van het huidige aantal GLI-deelnemers, wordt er rekening gehouden met eerst 1 jaar GLI volgen, en gaat uit van een grotere groei (10%

- in jaar 1, 20% in jaar 2 en 30% in jaar 3)
- Scenario 3: Gaat uit van de totale Nederlandse populatie die in aanmerking komt voor de GLI, wordt er rekening gehouden met eerst 1 jaar GLI volgen, en wordt rekening gehouden met een jaarlijks aantal nieuwe GLI-deelnemers van 10% in jaar 1, 20% in jaar 2 en 30% in jaar 3
- Scenario 4: Gaat uit van de totale Nederlandse populatie die in aanmerking komt voor de GLI, wordt medicatie tegelijkertijd gestart met de GLI, wordt rekening gehouden met een jaarlijks aantal nieuwe GLI-deelnemers van 10% in jaar 1, 20% in jaar 2 en 30% in jaar 3

2.1 Aantal patiënten

Algemeen

Aantal volwassenen met overgewicht/obesitas

In 2022 waren er 13.967.350 miljoen volwassenen in Nederland. Ruim de helft (~50%) van de volwassenen in Nederland heeft overgewicht. Overgewicht wordt hierbij gedefinieerd als een BMI ≥ 25 kg/m². Van de personen met overgewicht, heeft:^[13]

- 36% matig overgewicht (BMI: 25-30 kg/m²),
- 11% obesitas klasse I (BMI: 30-35 kg/m²),
- 2,3% obesitas klasse II (BMI: 35-40 kg/m²)
- 0,9% obesitas klasse III (BMI: ≥ 40 kg/m²)

Dit komt neer op ruim 7 miljoen volwassenen met overgewicht (BMI ≥ 25 kg/m²).

Als wordt gekeken naar het aantal patiënten dat in Nederland in aanmerking zou kunnen komen voor semaglutide op basis van het EMA label (zie paragraaf 1.1), dan geldt:

- ≥ 30 kg/m² (obesitas), of
- ≥ 27 kg/m² tot < 30 kg/m² (overgewicht) die ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit hebben, zoals dysglykemie (prediabetes of DM2), hypertensie, dyslipidemie, obstructief slaapapneu of hart- en vaatziekte potentieel in aanmerking voor semaglutide.

Het aantal volwassenen met een matig overgewicht dient dus nog gecorrigeerd te worden voor het hebben van ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit, en een BMI vanaf 27 kg/m². Het Zorginstituut beschikt helaas niet over gegevens van de verdeling van het aantal volwassenen binnen de categorie matig overgewicht (BMI: 25-30 kg/m²), en kan daarom in deze BMI-klasse geen correctie maken voor de BMI groep vanaf 27 kg/m². Voor de correctie voor gewichtsgelateerde comorbiditeit wordt het percentage van 44% aangehouden. Dit is in lijn met een eerdere BIA in dezelfde indicatie en gebaseerd op informatie uit de GLI monitor van maart 2021 waarin 44% van de deelnemers een chronische aandoening heeft.^[10] Wanneer we deze correctie toepassen komt het aantal volwassenen dat in aanmerking komt voor semaglutide volgens het EMA label uit op 4,2 miljoen (zie **Tabel 1**).

Tabel 1. Aantal geschatte volwassenen in Nederland die in aanmerking kunnen komen voor semaglutide volgens het EMA label.

Categorie	%	N
Totaal aantal volwassenen in Nederland	100%	13.967.350
BMI 25-30	36%	5.028.246
Waarvan comorbiditeit	44%	2.212.428

BMI 30-35	11%	1.536.409
BMI 35-40	2,3%	321.249
BMI 40+	0,9%	125.706
Totaal		4.195.792

Zoals eerder beschreven (zie paragraaf 1.2) wordt in de multidisciplinaire richtlijn beschreven wat de plek is van medicatie in de behandeling van overgewicht en obesitas in Nederland. Zo kan gewichtsreducerende medicatie worden ingezet bij:

- een BMI ≥ 27 en < 35 kg/m² **in combinatie met** een vergrote buikomvang **en/of** comorbiditeit. Overweeg om de gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GLI naar oordeel van de zorgprofessional(s)
- een BMI ≥ 40 kg/m²; of ≥ 35 en < 40 kg/m² **in combinatie met** vergrote buikomvang **en/of** comorbiditeit. Overweeg om de gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GLI of vroeger in de behandeling naar oordeel van de zorgprofessional(s)

Er dient dus rekening te worden gehouden met de GLI volgens de richtlijn. Daarbij zijn verschillende scenario's doorgerekend waarbij rekening is gehouden met de onzekerheden rondom het aantal patiënten en de inzet van semaglutide. Hieronder worden de 4 scenario's voor de verwachte budgetimpact van semaglutide gepresenteerd.

2.1.1

Scenario 1

Volgens de nieuwe behandelrichtlijn (zie paragraaf 1.2) wordt medicatie bij de behandeling van overgewicht en obesitas bij volwassenen alleen ingezet als *toevoeging op de GLI*. Het aantal GLI-deelnemers is daarom het uitgangspunt van de berekening van het aantal patiënten. De GLI is geïndiceerd voor patiënten met een:

- BMI > 30 kg/m²
- BMI > 25 kg/m² i.c.m. een ernstig vergrote buikomvang (≥ 102 cm bij mannen en ≥ 88 cm bij vrouwen), andere cardiovasculaire risicofactoren en/of comorbiditeit(en) (artrose, slaapapneu, DM2, cardiovasculaire aandoeningen).

De GLI in groepsbehandelvorm is sinds 2019 opgenomen in de basisverzekering. Middels een monitor wordt vanaf 2019 bijgehouden hoeveel patiënten er daadwerkelijk gestart zijn met de GLI. Op basis van de RIVM factsheet uit mei 2023 zijn er t/m 31 december 2022 73.738 deelnemers begonnen met de GLI. Hiervan hebben 10.966 een intake gehad, bevinden 40.596 zich in het eerste jaar van het GLI-traject en zijn 22.176 begonnen aan het tweede jaar of hebben het GLI-traject afgerond (zie **Tabel 2**).^[7]

Tabel 2. Overzicht verdeling GLI-deelnemers (data: 2019 t/m 31 december 2022)

Fase in GLI-traject	n
Intake	10.966
Eerste jaar	40.596
Tweede jaar/afgerond	22.176

Niet iedereen die een intakegesprek heeft gehad, start daadwerkelijk met de GLI. In deze BIA wordt ervan uitgegaan dat het percentage starters na de intake 90% is.^[8] Ook valt een deel van de deelnemers af. In 2020 heeft 74% van de deelnemers het eerste jaar van het GLI-traject afgerond. In 2021 was dit percentage 72%. In deze BIA zal er gerekend worden met het gemiddelde van deze twee percentages: 73%.

Verdeling GLI-deelnemers per BMI-categorie

Zoals benoemd in paragraaf 1.2, is de behandeling gebaseerd op het GGR. De GGR wordt vastgesteld o.b.v. de BMI, de buikomvang en/of co-morbiditeiten. In de RIVM factsheet (mei 2023) is de verdeling van de deelnemers (naar geslacht) per BMI categorie gerapporteerd. In de GLI jaarrapportage uit 2022 stond het percentage vrouwelijke deelnemers vermeld: 71%.^[9] Gebaseerd op deze gegevens is een gewogen gemiddelde berekend van de verdeling van deelnemers naar BMI-categorie. Zie **Tabel 3** voor een overzicht.

Tabel 3. Overzicht verdeling naar BMI categorie

	Mannen	Vrouwen	Gewogen gemiddelde
≥25 BMI <30	10%	8%	9%
≥30 BMI <35	36%	34%	35%
≥35 BMI <40	33%	34%	34%
≥40 BMI	21%	24%	23%

Behandelcriteria

Niet alle patiënten die starten met de GLI, komen ook in aanmerking voor medicatie. Volgens de richtlijn geldt dat gewichtsreducerende medicatie ingezet kan worden bij:

- een BMI ≥27 en <35 kg/m² **in combinatie met** een vergrote buikomvang **en/of** comorbiditeit. Overweeg om de gewichtsreducerende medicatie toe te voegen **na één jaar** behandeling met de geïndiceerde GLI naar oordeel van de zorgprofessional(s)
- een BMI ≥40 kg/m²; of ≥35 en <40 kg/m² **in combinatie** met vergrote buikomvang **en/of** comorbiditeit. Overweeg om de gewichtsreducerende medicatie toe te voegen na één jaar behandeling met de geïndiceerde GLI **of vroeger in de behandeling** naar oordeel van de zorgprofessional(s)

Dit betekent per BMI-categorie het volgende voor de mogelijke inzet van medicatie:

- BMI 25-30 kg/m² i.c.m. een comorbiditeit/vergroete buikomvang, na 1 jaar GLI
- BMI 30-35 kg/m² i.c.m. een comorbiditeit/vergroete buikomvang, na 1 jaar GLI
- BMI 35-40 kg/m² i.c.m. een comorbiditeit/vergroete buikomvang, bij aanvang GLI
- BMI ≥40 kg/m² bij aanvang GLI

Zoals eerder benoemd, wordt in deze BIA aangenomen dat 44% van de patiënten een comorbiditeit heeft. Voor liraglutide is voor patiënten met DM2 geen vergoeding in Nederland. Voor de BMI categorie 35-40 kg/m² geldt dat om in aanmerking te komen voor liraglutide, patiënten een comorbiditeit (exclusief DM2) dienen te hebben. Het Zorginstituut beschikt niet over gegevens van het aantal GLI-deelnemers met DM2 als comorbiditeit. Het Zorginstituut kan in deze BMI categorie daarom niet corrigeren voor DM2, wat mogelijk leidt tot een overschatting van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor liraglutide volgens de huidige bijlage 2 voorwaarden. In de BMI categorie ≥40 kg/m² komen patiënten zonder een comorbiditeit al in aanmerking voor liraglutide. Voor deze categorie patiënten kan wel gecorrigeerd worden voor DM2. Het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) vermeldt over het jaar 2021 dat het percentage DM2 bij volwassenen met obesitas (BMI ≥30) 12,3% was.^[11] Dit percentage wordt gebruikt in de berekeningen van deze BIA om een onderscheid te maken in patiënten met of zonder DM2 in de BMI categorie ≥40 kg/m².

Rekening houdend met bovenstaande gegevens zal hieronder het aantal patiënten worden berekend dat in aanmerking komt voor behandeling met semaglutide.

Hierbij zal een onderscheid worden gemaakt in patiënten die zich in jaar twee van het GLI traject bevinden en daarmee al in aanmerking komen voor behandeling ('het stuwmeer'), en nieuwe patiënten (intake + jaar 1 GLI traject).

Stuwmeer – cohort 1 (tweede jaar GLI-traject)

GLI deelnemers (n=22.176, zie **Tabel 2**) die zich in het tweede jaar bevinden, komen al in aanmerking voor behandeling. Rekening houdend met de eerder benoemde punten (verdeling GLI-deelnemers per BMI-categorie, behandelcriteria) komen momenteel 7.788 patiënten al in aanmerking voor behandeling met liraglutide (n=3.289+4.498). 5.908 patiënten komen momenteel niet in aanmerking voor behandeling met liraglutide, maar zullen dat wel zijn voor semaglutide (n=1.903+3.374+631). In **Tabel 24** in Appendix I is een overzicht gegeven van de verdeling van de patiënten in het stuwmeer – cohort 1.

Uit de declaratiedata blijkt dat 7.421 patiënten werden behandeld met liraglutide in 2022. In deze BIA wordt aangenomen dat 70% van deze patiënten zal overstappen op semaglutide. Dit komt neer op 11.102 patiënten in het stuwmeer (n=5.908 + 5.195 (=70%*7.421)).

Stuwmeer – cohort 2 (intake + eerste jaar GLI-traject)

Patiënten die zich in de intake en het eerste jaar van het GLI-traject bevinden, zullen om pragmatische redenen in het eerste jaar van de BIA in aanmerking komen voor behandeling met semaglutide. Momenteel bevinden 10.966 personen zich in de intake en 40.596 in het eerste jaar van het GLI-traject (zie **Tabel 2**). Van de patiënten die alleen een intake hebben gehad, zal 90% starten met de GLI (10.966*90%=9.869). Dit komt neer op 50.465 GLI starters (n=9.869+40.596). Hiervan hebben 4.330 patiënten ≥ 25 BMI <30, 17.451 patiënten een ≥ 30 BMI <35, 17.012 patiënten een ≥ 35 BMI <40 en 11.673 patiënten een BMI ≥ 40 . Zoals eerder aangegeven (zie paragraaf *behandelcriteria*) geldt voor een BMI <35 dat eerst een jaar GLI dient te worden gevolgd, alvorens kan worden gestart met medicatie. Voor de personen met een BMI <35 wordt daarom rekening gehouden met stakers van de GLI voor het 1^e jaar: 73% van de starters rondt het 1^e jaar van het GLI-traject af. Daarnaast geldt voor BMI-categorieën <40 dat er ook sprake moet zijn van een comorbiditeit/vergroete buikomvang om in aanmerking te komen voor gewichtsreducerende medicatie. Voor de personen met een BMI: 25-30 geldt dat zij voor deelname aan de GLI al een comorbiditeit/vergroete buikomvang dienen te hebben. Voor deze BMI-categorie hoeft daarom niet nogmaals gecorrigeerd te worden voor comorbiditeit/vergroete buikomvang. Voor de BMI-categorieën 30-35 en 35-40 wel. Hierbij wordt, zoals eerder vermeld, uitgegaan van 44% comorbiditeit. Rekening houdend met het bovenstaande, komt het aantal personen per BMI-categorie dat in aanmerking komt voor medicatie uit op:

- BMI 25-30: 3.161 (=4.330 * 73%)
- BMI 30-35: 5.605 (=17.451 * 73% * 44%)
- BMI 35-40: 7.485 (=17.012 * 44%)
- BMI ≥ 40 : 11.673

Zoals eerder vermeld geldt voor de substitutieberekening met liraglutide dat er onderscheid moet worden gemaakt in patiënten met en zonder DM2. Dit vindt alleen plaats in de BMI categorie ≥ 40 . Van de 11.673 patiënten met een BMI ≥ 40 zijn 10.237 patiënten zonder DM2 en 1.436 patiënten met DM2. In totaal komt dit uit op 27.924 patiënten die in aanmerking komen voor semaglutide (=3.161+5.605+7.485+11.673), waarvan 17.722 ook in aanmerking komen voor liraglutide (=7.485+10.237). Er wordt voor cohort 2 van het stuwmeer gekozen voor een pragmatische aanpak, en aangenomen dat alle patiënten al een jaar GLI zullen hebben gevolgd bij het beschikbaar komen van semaglutide. In **Tabel 25** in

Appendix I is een overzicht gegeven van de verdeling van de patiënten in het stuwmeer – cohort 2.

Nieuwe patiënten – cohort 1

Naast het stuwmeer zullen elk jaar weer nieuwe deelnemers starten met de GLI. In de RIVM factsheet (mei 2023) staat de jaarlijkse GLI-instromers sinds 2019 vermeld (zie **Tabel 4**). Hieruit blijkt dat het aantal instromers in 2022 ruim vier keer zo hoog was als in 2019. Het Zorginstituut acht de jaren 2019 en 2020 niet representatief vanwege onder andere de corona-pandemie en de komst van de nieuwe obesitas middelen daarna. Het Zorginstituut kiest ervoor om een jaarlijkse groei van 5% aan te nemen. Dit komt neer op respectievelijk 32.358, 33.976 en 35.675 GLI-instromers in jaar 1, jaar 2 en jaar 3 van de BIA.

Tabel 4. Aantal GLI-instromers per jaar (RIVM factsheet mei 2023)^[7]

Jaar	n
2019	7.478
2020	9.827
2021	25.618
2022	30.817

In jaar 1 zullen 32.358 nieuwe patiënten deelnemen aan de GLI. Hiervan zal 90% daadwerkelijk starten met het GLI-traject (n=29.122). Voor de berekening van het aantal patiënten worden dezelfde stappen gevolgd als bij het stuwmeer hierboven. Voor de nieuwe patiënten wordt echter wel een onderscheid gemaakt in patiënten die gelijk bij start van de GLI in aanmerking komen voor medicatie versus patiënten die na 1 jaar GLI in aanmerking komen voor medicatie. Dit komt neer op **11.055** patiënten die gelijk in aanmerking komen voor behandeling met semaglutide (cohort 1A, n=4.320+829+5.907). Hiervan komen **10.227** ook in aanmerking voor liraglutide (n=4.320+5.907). **5.059** patiënten komen na 1 jaar in aanmerking voor behandeling met semaglutide (cohort 1B, n=1.824+3.235).

In jaar 2 zullen 33.976 nieuwe patiënten deelnemen aan de GLI. Hiervan zal 90% daadwerkelijk starten met het GLI-traject (n=30.578). Van deze patiënten komen **11.608** gelijk in aanmerking voor semaglutide (cohort 2A, n=4.535+870+6.203). Hiervan komen **10.738** ook in aanmerking voor liraglutide (n=4.535+6.203). **5.312** patiënten komen in aanmerking voor semaglutide na 1 jaar (cohort 2B, n=1.915+3.396).

In jaar 3 zullen 35.675 patiënten deelnemen aan de GLI. Hiervan zal 90% starten met het GLI-traject (n=32.107). **12.189** patiënten komen gelijk in aanmerking voor semaglutide (cohort 3A, n=4.762+913+6.513). Hiervan komen **11.275** ook in aanmerking voor liraglutide (n=4.762+6.513). De patiënten die na 1 jaar in aanmerking komen voor semaglutide vallen buiten de tijdshorizon van deze BIA.

Een overzicht van de stappen is weergegeven in **Tabel 26** **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** in Appendix I. Samengevat zijn het jaarlijks aantal nieuwe patiënten in:

- Jaar 1:
 - 11.055 (cohort 1A – 1^e halfjaar)
- Jaar 2:
 - 11.055 (cohort 1A - vervolgjaar)
 - 5.059 (cohort 1B 1^e halfjaar)
 - 11.608 (cohort 2A – 1^e halfjaar)
- Jaar 3:

- 11.055 (cohort 1A – vervolgjaar),
- 5.059 (cohort 1B – vervolgjaar),
- 11.608 (cohort 2A – vervolgjaar),
- 5.312 (cohort 2B – 1^e halfjaar),
- 12.189 (cohort 3A – 1^e halfjaar)

Stakers

Van GLP-1 remmers is bekend dat ze gastro-intestinale bijwerkingen kunnen hebben. Uit de grootste studie van semaglutide blijkt dat 7% met de behandeling staakt vanwege bijwerkingen, waarvan het grootste deel staakt voor de 20^e week.^[12] Dit wordt toegepast in **elke scenario van** deze BIA.

Marktpenetratie

Uit de declaratiedata blijkt dat er in 2022 7.421 gebruikers van liraglutide waren. Gebaseerd op de berekening in deze BIA (zie scenario 1) van het aantal patiënten, kwamen eind 2022 7.788 patiënten in aanmerking voor behandeling met liraglutide. Dit komt neer op een marktpenetratie van 95%. De registratiehouder heeft in de reactie op het conceptrapport aangegeven zich niet te kunnen herkennen op deze berekende hoge marktpenetratie. De registratiehouder verwacht dat uiteindelijk niet meer dan de helft van de populatie medicatie in overweging zal nemen: enerzijds omdat er een groep zal zijn die al voldoende uitkomt met een GLI, anderzijds omdat een gedeelte zal afzien van behandeling wegens bijv. prikangst, bijwerkingen etc. Het Zorginstituut kiest ervoor om te rekenen met de volgende marktpenetratie: 70% in jaar 1, 80% in jaar 2 en 90% in jaar 3. **Deze marktpenetratie wordt gehanteerd in elke scenario van deze BIA.**

Indicatieverbreding/off-label gebruik

Volgens de registratiehouder is er geen risico op indicatieverbreding en risico op off-label gebruik. Het Zorginstituut merkt op dat er momenteel studies voor semaglutide lopen bij adolescenten en kinderen. Hier wordt geen rekening mee gehouden in deze BIA. Behandeling met semaglutide (Ozempic®) is het afgelopen jaar aangeprezen als afslankmiddel via onder andere sociale media waardoor dit een hype is geworden, ook onder mensen die geen indicatie hebben voor het gebruik van deze geneesmiddelen.^[5] Daarnaast zijn er signalen dat patiënten die geen GLI hebben gevolgd of patiënten met een lagere BMI of zonder co-morbiditeit/vergroete buikomvang het middel toch voorgeschreven krijgen. Daarnaast zijn er signalen dat semaglutide out-of-pocket wordt betaald door mensen die niet voldoen aan de bijlage 2 voorwaarden voor vergoeding. Ook wordt door het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) geadviseerd om semaglutide 1,0 mg bij voorkeur niet off-label voor te schrijven aan patiënten voor de indicatie obesitas door de huidige tekorten van semaglutide.^[6] De NHG haalt als belangrijke reden voor de tekorten de wereldwijde sterk toegenomen vraag naar semaglutide voor de indicatie obesitas aan.

Overzicht totaal aantal patiënten per jaar in de BIA

In **Tabel 5** hieronder wordt een overzicht gegeven van het aantal patiënten in jaar 1 t/m 3 van de BIA **voor en na toepassing van de marktpenetratie.**

Tabel 5. Overzicht aantal patiënten

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar
<i>Jaar 1</i>				
Stuwmeer	2.732		36.295	
Nieuwe patiënten: cohort 1A	774	10.282		

<i>Jaar 2</i>				
Stuwmeer				36.295
Nieuwe patiënten: cohort 1A				10.282
Nieuwe patiënten: cohort 1B	354	4.705		
Nieuwe patiënten: cohort 2A	813	10.796		
<i>Jaar 3</i>				
Stuwmeer				36.295
Nieuwe patiënten: cohort 1A				10.282
Nieuwe patiënten: cohort 1B				4.705
Nieuwe patiënten: cohort 2A				10.796
Nieuwe patiënten: cohort 2B	372	4.940		
Nieuwe patiënten: cohort 3	853	11.335		
Na toepassing marktpenetratie				
<i>Jaar 1 – marktpenetratie: 70%</i>				
Stuwmeer	1.912		25.406	
Nieuwe patiënten: cohort 1A	542	7.197		
<i>Jaar 2 – marktpenetratie: 80%</i>				
Stuwmeer				25.406
Nieuwe patiënten: cohort 1A				7.197
Nieuwe patiënten: cohort 1B	283	3.764		
Nieuwe patiënten: cohort 2A	650	8.637		
<i>Jaar 3 – marktpenetratie: 90%</i>				
Stuwmeer				25.406
Nieuwe patiënten: cohort 1A				7.197
Nieuwe patiënten: cohort 1B				3.764
Nieuwe patiënten: cohort 2A				8.637
Nieuwe patiënten: cohort 2B	335	4.446		
Nieuwe patiënten: cohort 3	768	10.202		

Stuwmeer: huidige deelnemers van het GLI-traject; cohort 1A: nieuwe patiënten in jaar 1, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie (BMI 35-40 kg/m² i.c.m. comorbiditeit of BMI ≥40 kg/m²), cohort 1B: nieuwe patiënten in jaar 1, die na 1 jaar volgen van de GLI starten met medicatie (BMI tot 35 kg/m² i.c.m. comorbiditeit); cohort 2A: nieuwe patiënten in jaar 2, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie (BMI 35-40 kg/m² i.c.m. comorbiditeit of BMI ≥40 kg/m²); cohort 2B: nieuwe patiënten in jaar 2, die na 1 jaar volgen van de GLI starten met medicatie (BMI tot 35 kg/m² i.c.m. comorbiditeit); cohort 3: nieuwe patiënten in jaar 3, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie (BMI 35-40 kg/m² i.c.m. comorbiditeit of BMI ≥40 kg/m²).

Subscenario 1A – correctie voor succes na 1 jaar GLI

In de basecase van scenario 1 is bij geen rekening gehouden met het resultaat na 1 jaar behandeling met de GLI. Uit de jaarrapportage 2023 van de GLI monitor blijkt dat 67% van de deelnemers na 1 jaar <5% is afgevallen, en de GLI dus onsuccesvol is. Dit percentage wordt in subscenario 1A toegepast bij alle nieuwe patiënten in de BMI-categorieën 25-30 en 30-35. Dit leidt tot het volgende jaarlijks aantal nieuwe patiënten:

- Jaar 1:
 - 11.055 (cohort 1A – 1^e halfjaar)
- Jaar 2:
 - 11.055 (cohort 1A - vervolgjaar)
 - 3.389 (cohort 1B 1^e halfjaar)
 - 11.608 (cohort 2A – 1^e halfjaar)
- Jaar 3:
 - 11.055 (cohort 1A – vervolgjaar),
 - 3.389 (cohort 1B – vervolgjaar),
 - 11.608 (cohort 2A – vervolgjaar),

- 3.559 (cohort 2B – 1^e halfjaar),
- 12.189 (cohort 3A – 1^e halfjaar)

Voor details zie **Tabel 36** in Appendix VI.

2.1.2

Scenario 2

Scenario 2 komt grotendeels overeen met de uitgangspunten van scenario 1, behalve de groei in het jaarlijks aantal nieuwe GLI-deelnemers. In scenario 1 is aangenomen dat het jaarlijks aantal nieuwe GLI-deelnemers groeit met 5% per jaar. In scenario 2 wordt aangenomen dat het aantal jaarlijks nieuwe GLI-deelnemers groeit met 10% in jaar 1, 20% in jaar 2 en 30% in jaar 3.

Zoals in paragraaf 2.1.1 benoemd, waren er 30.817 GLI-instromers in 2022. Toepassing van het groei in jaarlijkse GLI-instromers met 10% in jaar 1, 20% in jaar 2 en 30% in jaar 3 resulteert in het volgende aantal nieuwe GLI-instromers:

- Jaar 1: 33.899
- Jaar 2: 40.678
- Jaar 3: 52.882

In jaar 1 zullen 33.899 nieuwe patiënten deelnemen aan de GLI. Hiervan zal 90% daadwerkelijk starten met het GLI-traject (n=30.509). **11.582** patiënten komen gelijk bij start van de GLI in aanmerking voor semaglutide (cohort 1A, n=4.525+868+6.189). Hiervan komen **10.714** ook in aanmerking voor liraglutide (n=4.525+6.189). **5.300** patiënten komen na 1 jaar in aanmerking voor behandeling met semaglutide (cohort 1B, n=1.911+3.389).

In jaar 2 zullen 40.678 patiënten deelnemen aan de GLI. Hiervan zal 90% daadwerkelijk starten met het GLI-traject (n=36.611). **13.898** patiënten komen gelijk bij start van de GLI in aanmerking voor semaglutide (cohort 2A, n=5.430+1.042+7.426). Hiervan komen **12.857** patiënten ook in aanmerking voor liraglutide (n=5.430+7.426). **6.359** patiënten komen na 1 jaar in aanmerking voor behandeling met semaglutide (cohort 2B, n=2.293+4.066).

In jaar 3 zullen 52.882 patiënten deelnemen aan de GLI. Hiervan zal 90% daadwerkelijk starten met het GLI-traject (n=47.594). **18.068** patiënten komen gelijk bij start van de GLI in aanmerking voor semaglutide (cohort 3A, n=7.059+1.354+9.654). Hiervan komen **16.714** ook in aanmerking voor liraglutide (n=7.059+9.654). De patiënten die na 1 jaar in aanmerking komen voor semaglutide vallen buiten de tijdshorizon van deze BIA.

Een overzicht van de stappen is weergegeven in **Tabel 27** in Appendix I. Samengevat zijn het jaarlijks aantal nieuwe patiënten in:

- Jaar 1:
 - 11.582 (cohort 1A – 1^e halfjaar)
- Jaar 2:
 - 11.582 (cohort 1A – vervolgjaar)
 - 5.300 (cohort 1B – 1^e halfjaar)
 - 13.898 (cohort 2A – 1^e halfjaar)
- Jaar 3:
 - 11.582 (cohort 1A – vervolgjaar)
 - 5.300 (cohort 1B – vervolgjaar)
 - 13.898 (cohort 2A – vervolgjaar)
 - 6.359 (cohort 2B – 1^e halfjaar)
 - 18.068 (cohort 3A – 1^e halfjaar)

Overzicht totaal aantal patiënten per jaar in de BIA – scenario 2

In **Tabel 6** hieronder wordt een overzicht gegeven van het aantal patiënten in jaar 1 t/m 3 van de BIA **voor en na toepassing van de marktpenetratie**.

Tabel 6. Overzicht aantal patiënten - scenario 2

	Stakers na 20 weken	1^e halfjaar	Heel 1^e jaar	Vervolgjaar
<i>Jaar 1</i>				
Stuwmeer	2.732		36.295	
Nieuwe patiënten: cohort 1A	811	10.771		
<i>Jaar 2</i>				
Stuwmeer				36.295
Nieuwe patiënten: cohort 1A				10.771
Nieuwe patiënten: cohort 1B	371	4.929		
Nieuwe patiënten: cohort 2A	973	12.925		
<i>Jaar 3</i>				
Stuwmeer				36.295
Nieuwe patiënten: cohort 1A				10.771
Nieuwe patiënten: cohort 1B				4.929
Nieuwe patiënten: cohort 2A				12.925
Nieuwe patiënten: cohort 2B	445	5.914		
Nieuwe patiënten: cohort 3	1.265	16.803		
Na toepassing marktpenetratie				
<i>Jaar 1 – marktpenetratie 70%</i>				
Stuwmeer	1.912		25.406	
Nieuwe patiënten: cohort 1A	568	7.540		
<i>Jaar 2 – marktpenetratie 80%</i>				
Stuwmeer				25.406
Nieuwe patiënten: cohort 1A				7.540
Nieuwe patiënten: cohort 1B	297	3.943		
Nieuwe patiënten: cohort 2A	778	10.340		
<i>Jaar 3 – marktpenetratie 90%</i>				
Stuwmeer				25.406
Nieuwe patiënten: cohort 1A				7.540
Nieuwe patiënten: cohort 1B				3.943
Nieuwe patiënten: cohort 2A				10.340
Nieuwe patiënten: cohort 2B	401	5.323		
Nieuwe patiënten: cohort 3	1.138	15.123		

Stuwmeer: huidige deelnemers van het GLI-traject; cohort 1A: nieuwe patiënten in jaar 1, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie (BMI 35-40 kg/m² i.c.m. comorbiditeit of BMI ≥40 kg/m²), cohort 1B: nieuwe patiënten in jaar 1, die na 1 jaar volgen van de GLI starten met medicatie (BMI tot 35 kg/m² i.c.m. comorbiditeit); cohort 2A: nieuwe patiënten in jaar 2, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie (BMI 35-40 kg/m² i.c.m. comorbiditeit of BMI ≥40 kg/m²); cohort 2B: nieuwe patiënten in jaar 2, die na 1 jaar volgen van de GLI starten met medicatie (BMI tot 35 kg/m² i.c.m. comorbiditeit); cohort 3: nieuwe patiënten in jaar 3, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie (BMI 35-40 kg/m² i.c.m. comorbiditeit of BMI ≥40 kg/m²).

2.1.3

Scenario 3

Scenario 3 verschilt van scenario 1 en 2 in de gegevens die worden gebruikt voor het bepalen van het aantal jaarlijkse nieuwe GLI-deelnemers. In scenario's 1 en 2 was het uitgangspunt hiervoor het jaarlijkse instromers in 2022 van de GLI. In scenario 1 werd aangenomen dat deze jaarlijkse instroom aan GLI-deelnemers met 5% per jaar zal groeien. In scenario 2 werd uitgegaan van een jaarlijkse stijging van instromers, met 10% in jaar 1, 20% in jaar 2 en 30% in jaar 3.

In scenario 3 is het uitgangspunt de totale Nederlandse bevolking die in aanmerking zou komen voor de GLI i.p.v. het aantal GLI-instromers in 2022. Dit komt overeen met de populatie die in aanmerking zou komen voor semaglutide volgens het EMA-label: 4,2 miljoen (zie **Tabel 1**). Er wordt in dit scenario uitgegaan van een jaarlijkse aantal instromers van 10% in jaar 1, 20% in jaar 2 en 30% in jaar 3 van de totale bevolking.

In totaal komen er dus ruim 4,2 miljoen Nederlanders in aanmerking voor de GLI. Dit aantal dient nog gecorrigeerd te worden voor het aantal personen die al in het GLI-traject zitten. Zoals eerder vermeld is de GLI in groepsbehandelvorm sinds 2019 opgenomen in de basisverzekering, en zijn momenteel **73.738** deelnemers begonnen met de GLI. Zoals eerder benoemd is van de GLI-deelnemers de verdeling naar BMI-categorie bekend (zie **Tabel 3** in paragraaf 2.1.1). Gebaseerd op deze gegevens over de huidige GLI-deelnemers, kan berekend worden wat het potentieel aantal nieuwe personen per BMI-categorie is: 4,1 miljoen. Dit is weergegeven in **Tabel 7** hieronder. Daarnaast is berekend wat de verdeling per BMI-categorie is, zie laatste kolom in **Tabel 7**. Dit omdat in scenario 3 de nieuwe patiënten zijn gebaseerd op de totale Nederlandse bevolking, i.p.v. de GLI-monitor.

Tabel 7. Totaal aantal nieuwe GLI-deelnemers

Categorie	Totaal aantal NLS	Correctie huidige GLI deelnemers	Totaal aantal nieuwe personen in aanmerking voor GLI	% van totaal
BMI 25-30*	2.212.428	6.327	2.206.102	54%
BMI 30-35	1.536.409	25.499	1.510.910	37%
BMI 35-40	321.249	24.857	296.392	7%
BMI 40+	125.706	17.056	108.651	3%
Totaal	4.195.792	73.738	4.122.054	100%

*i.c.m. met een comorbiditeit

Het potentieel aantal nieuwe GLI-deelnemers betreft dus 4,1 miljoen. In deze BIA gaat het Zorginstituut ervan uit dat 10% van deze groep start met de GLI in jaar 1, 20% in jaar 2 en 30% in jaar 3 (zie **Tabel 8**). Er wordt gekozen voor een pragmatische aanpak en wordt er geen rekening gehouden met de groei en sterfte in de bevolking.

Tabel 8. Nieuwe instromers in jaar 1 t/m 3

Categorie	N
Totaal	4.122.054
Jaar 1	412.205
Jaar 2	412.205
Jaar 3	412.205

Aantal nieuwe patiënten

Elk jaar zullen 412.205 patiënten deelnemen aan de GLI. Hiervan hebben 220.610 een BMI 25-30, 151.091 een BMI van 30-35, 29.639 een BMI van 35-40 en 10.865 een BMI ≥ 40 . Voor de berekening van het aantal nieuwe patiënten worden dezelfde afslagen gemaakt als de berekening van het aantal nieuwe patiënten in scenario's 1 en 2. Dit betekent dat ook in dit scenario rekening wordt gehouden met welke patiënten er volgens de richtlijn in aanmerking komen voor medicatie. In totaal komen **21.516** patiënten gelijk in aanmerking voor semaglutide (cohort 1A,

n=11.737+1.203+8.576), waarvan **20.313** ook voor liraglutide (n=11.737+8.576). **188.618** komen na 1 jaar in aanmerking voor semaglutide (cohort 1B, n=144.941+43.677).

In **Tabel 28** in Appendix I staat een overzicht van het aantal patiënten.

Samengevat zijn het jaarlijks aantal nieuwe patiënten in:

- Jaar 1:
 - 21.516 (cohort 1A – 1^e halfjaar)
- Jaar 2:
 - 21.516 (cohort 1A – vervolgjaar)
 - 188.618 (cohort 1B – 1^e halfjaar)
 - 21.516 (cohort 2A – 1^e halfjaar)
- Jaar 3:
 - 21.516 (cohort 1A – vervolgjaar)
 - 188.618 (cohort 1B – vervolgjaar)
 - 21.516 (cohort 2A – vervolgjaar)
 - 188.618 (cohort 2B – 1^e halfjaar)
 - 21.516 (cohort 3A – 1^e halfjaar)

Overzicht totaal aantal patiënten per jaar in de BIA – scenario 3

In **Tabel 9** hieronder wordt een overzicht gegeven van het aantal patiënten in jaar 1 t/m 3 van de BIA **voor en na toepassing van de marktpenetratie**.

Tabel 9.Overzicht aantal patiënten - scenario 3

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar
<i>Jaar 1</i>				
Stuwmeer	2.732		36.295	
Nieuwe patiënten: cohort 1A	1.506	20.010		
<i>Jaar 2</i>				
Stuwmeer				36.295
Nieuwe patiënten: cohort 1A				20.010
Nieuwe patiënten: cohort 1B	13.203	175.415		
Nieuwe patiënten: cohort 2A	1.506	20.010		
<i>Jaar 3</i>				
Stuwmeer				36.295
Nieuwe patiënten: cohort 1A				20.010
Nieuwe patiënten: cohort 1B				175.415
Nieuwe patiënten: cohort 2A				20.010
Nieuwe patiënten: cohort 2B	13.203	175.415		
Nieuwe patiënten: cohort 3	1.506	20.010		
Na toepassing marktpenetratie				
<i>Jaar 1 – marktpenetratie 70%</i>				
Stuwmeer	1.912		25.406	
Nieuwe patiënten: cohort 1A	1.054	14.007		
<i>Jaar 2 – marktpenetratie 80%</i>				
Stuwmeer				25.406
Nieuwe patiënten: cohort 1A				14.007
Nieuwe patiënten: cohort 1B	10.563	140.332		
Nieuwe patiënten: cohort 2A	1.205	16.008		
<i>Jaar 3 – marktpenetratie 90%</i>				
Stuwmeer				25.406

Nieuwe patiënten: cohort 1A				14.007
Nieuwe patiënten: cohort 1B				140.332
Nieuwe patiënten: cohort 2A				16.008
Nieuwe patiënten: cohort 2B	11.883	157.873		
Nieuwe patiënten: cohort 3	1.355	18.009		

Stuwmeer: huidige deelnemers van het GLI-traject; cohort 1A: nieuwe patiënten in jaar 1, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie (BMI 35-40 kg/m² i.c.m. comorbiditeit of BMI ≥40 kg/m²), cohort 1B: nieuwe patiënten in jaar 1, die na 1 jaar volgen van de GLI starten met medicatie (BMI tot 35 kg/m² i.c.m. comorbiditeit); cohort 2A: nieuwe patiënten in jaar 2, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie (BMI 35-40 kg/m² i.c.m. comorbiditeit of BMI ≥40 kg/m²); cohort 2B: nieuwe patiënten in jaar 2, die na 1 jaar volgen van de GLI starten met medicatie (BMI tot 35 kg/m² i.c.m. comorbiditeit); cohort 3: nieuwe patiënten in jaar 3, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie (BMI 35-40 kg/m² i.c.m. comorbiditeit of BMI ≥40 kg/m²).

2.1.4

Scenario 4

Scenario 4 komt grotendeels overeen met scenario 3, behalve dat in dit scenario de voorwaarde voor eerst één jaar GLI wordt losgelaten. Voor de rest worden dezelfde stappen gevolgd als in scenario 3.

Het stuwmeer –cohort 1 blijft ongewijzigd: 11.102 patiënten komen in aanmerking voor semaglutide. Het stuwmeer – cohort 2 stijgt naar 31.166 patiënten. Voor de nieuwe patiënten geldt in dit scenario dat iedereen in het eerste jaar start met medicatie. Elk jaar komen 279.897 nieuwe patiënten in aanmerking voor medicatie. Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor liraglutide voor de substitutieberekening wijzigt niet t.o.v. scenario 3 (n=20.313). In **Tabel 29** en **Tabel 30** in Appendix I is een overzicht gegeven van de genomen stappen voor het berekenen van het aantal patiënten.

Overzicht totaal aantal patiënten per jaar in de BIA – scenario 4

In **Tabel 10** hieronder wordt een overzicht gegeven van het aantal patiënten in jaar 1 t/m 3 van de BIA **voor en na toepassing van de marktpenetratie**.

Tabel 10. Overzicht aantal patiënten - scenario 4

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar
<i>Jaar 1</i>				
Stuwmeer	2.959		39.310	
Nieuwe patiënten: cohort 1	19.593	260.304		
<i>Jaar 2</i>				
Stuwmeer				39.310
Nieuwe patiënten: cohort 1				260.304
Nieuwe patiënten: cohort 2	19.593	260.304		
<i>Jaar 3</i>				
Stuwmeer				39.310
Nieuwe patiënten: cohort 1				260.304
Nieuwe patiënten: cohort 2				260.304
Nieuwe patiënten: cohort 3	19.593	260.304		
Na toepassing marktpenetratie				
<i>Jaar 1 – marktpenetratie 70%</i>				
Stuwmeer	2.071		27.517	
Nieuwe patiënten: cohort 1	13.715	182.213		
<i>Jaar 2 – marktpenetratie 80%</i>				
Stuwmeer				27.517
Nieuwe patiënten: cohort 1				182.213

Nieuwe patiënten: cohort 2	15.674	208.243		
<i>Jaar 3 - marktpenetratie 90%</i>				
Stuwmeer				27.517
Nieuwe patiënten: cohort 1				182.213
Nieuwe patiënten: cohort 2				208.243
Nieuwe patiënten: cohort 3	17.634	234.274		

Note: in dit scenario zijn de nieuwe patiënten niet opgedeeld in een cohort A en B omdat alle patiënten gelijk in aanmerking komen voor behandeling met semaglutide. Stuwmeer: huidige deelnemers van het GLI-traject; cohort 1: nieuwe patiënten in jaar 1, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie; cohort 2: nieuwe patiënten in jaar 2, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie; cohort 3: nieuwe patiënten in jaar 3, die bij aanvang van de GLI starten met medicatie.

3 Budgetimpactanalyse

In paragraaf 3.1 tot en met 3.4 worden de resultaten van alle scenario's weergegeven. De eerste tabel van elke paragraaf geeft een overzicht van de totale kosten wanneer semaglutide aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie obesitas. In de tweede tabel staat een overzicht van de totale kosten van liraglutide. Tot slot wordt een overzicht gegeven van de meerkosten wanneer semaglutide wordt toegevoegd aan het bestaande behandelingsarsenaal.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

3.1 Budgetimpact: scenario 1

Tabel 11. Totale kosten semaglutide

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar	Totaal
<i>Jaar 1</i>					
Stuwmeer	€2.026.744		€70.009.534		€82.526.600
Nieuwe patiënten: cohort 1A	€574.138	€9.916.184			
<i>Jaar 2</i>					
Stuwmeer				€70.009.534	€107.916.080
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€19.832.368	
Nieuwe patiënten: cohort 1B	€300.239	€5.185.553			
Nieuwe patiënten: cohort 2A	€688.966	€11.899.421			
<i>Jaar 3</i>					
Stuwmeer				€70.009.534	€145.361.972
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€19.832.368	
Nieuwe patiënten: cohort 1B (vervolgjaar)				€10.371.106	
Nieuwe patiënten: cohort 2A (vervolgjaar)				€23.798.841	
Nieuwe patiënten:	€354.657	€6.125.434			

cohort 2B					
Nieuwe patiënten: cohort 3A	€813.841	€14.056.191			

Tabel 12. Totale kosten liraglutide

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar	Totaal
<i>Jaar 1</i>					
Stuwmeer	€838.130		€31.019.377		€40.908.856
Nieuwe patiënten: cohort 1A	€483.660	€8.567.689			
<i>Jaar 2</i>					
Stuwmeer				€32.256.617	€61.732.560
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€18.614.324	
Nieuwe patiënten: cohort 1B	NA	NA			
Nieuwe patiënten: cohort 2A	€580.392	€10.281.227			
<i>Jaar 3</i>					
Stuwmeer				€32.256.617	€86.038.417
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€18.614.324	
Nieuwe patiënten: cohort 1B (vervolgjaar)				NA	
Nieuwe patiënten: cohort 2A (vervolgjaar)				€22.337.189	
Nieuwe patiënten: cohort 2B	NA	NA			
Nieuwe patiënten: cohort 3A	€685.588	€12.144.699			

Tabel 13. Meerkosten semaglutide

	Totale kosten semaglutide	Totale kosten liraglutide	Meerkosten semaglutide
Jaar 1	€82.526.600	€40.908.856	€41.617.744
Jaar 2	€107.916.080	€61.732.560	€46.183.520
Jaar 3	€145.361.972	€86.038.417	€59.323.555

3.2 Budgetimpact: scenario 2

Tabel 14. Totale kosten semaglutide: scenario 2

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar	Totaal
<i>Jaar 1</i>					
Stuwmeer	€2.026.744		€70.009.534		€83.026.139
Nieuwe patiënten: cohort 1A	€601.478	€10.388.383			
<i>Jaar 2</i>					
Stuwmeer				€70.009.534	€111.605.130
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€20.776.766	
Nieuwe patiënten: cohort 1B	€314.536	€5.432.484			
Nieuwe patiënten: cohort 2A	€824.884	€14.246.925			
<i>Jaar 3</i>					
Stuwmeer				€70.009.534	€159.946.118
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€20.776.766	
Nieuwe patiënten: cohort 1B (vervolgjaar)				€10.864.968	
Nieuwe patiënten: cohort 2A (vervolgjaar)				€28.493.851	
Nieuwe patiënten: cohort 2B	€424.623	€7.333.854			
Nieuwe patiënten: cohort 3A	€1.206.393	€20.836.128			

Tabel 15. Totale kosten liraglutide: scenario 2

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar	Totaal
<i>Jaar 1</i>					
Stuwmeer	€838.130		€31.019.377		€41.339.873
Nieuwe patiënten: cohort 1A	€506.691	€8.975.674			
<i>Jaar 2</i>					
Stuwmeer				€32.256.617	€64.761.724

Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€19.500.720	
Nieuwe patiënten: cohort 1B	NA	NA			
Nieuwe patiënten: cohort 2A	€694.891	€12.309.496			
Jaar 3					
Stuwmeer				€32.256.617	€97.520.098
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€19.500.720	
Nieuwe patiënten: cohort 1B (vervolgjaar)				NA	
Nieuwe patiënten: cohort 2A (vervolgjaar)				€26.743.845	
Nieuwe patiënten: cohort 2B	NA	NA			
Nieuwe patiënten: cohort 3A	€1.016.278	€18.002.638			

Tabel 16. Meerkosten semaglutide: scenario 2

	Totale kosten semaglutide	Totale kosten liraglutide	Meerkosten semaglutide
Jaar 1	€83.026.139	€41.339.873	€41.686.266
Jaar 2	€111.605.130	€64.761.724	€46.843.405
Jaar 3	€159.946.118	€97.520.098	€62.426.020

3.3 Budgetimpact: scenario 3

Tabel 17. Totale kosten semaglutide: scenario 3

	Stakers na 20 weken	1^e halfjaar	Heel 1^e jaar	Vervolgjaar	Totaal
Jaar 1					
Stuwmeer	€2.026.744		€70.009.534		€92.452.148
Nieuwe patiënten: cohort 1A	€1.117.366	€19.298.504			
Jaar 2					
Stuwmeer				€70.009.534	€336.483.865
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€38.597.009	
Nieuwe patiënten: cohort 1B	€11.194.795	€193.350.104			
Nieuwe patiënten: cohort 2A	€1.276.990	€22.055.434			

<i>Jaar 3</i>					
Stuwmeer				€70.009.534	€795.779.606
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€38.597.009	
Nieuwe patiënten: cohort 1B (vervolgjaar)				€386.700.208	
Nieuwe patiënten: cohort 2A (vervolgjaar)				€44.110.867	
Nieuwe patiënten: cohort 2B	€12.594.145	€217.518.867			
Nieuwe patiënten: cohort 3A	€1.436.613	€24.812.363			

Tabel 18. Totale kosten liraglutide: scenario 3

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar	Totaal
<i>Jaar 1</i>					
Stuwmeer	€838.130		€31.019.377		€49.835.483
Nieuwe patiënten: cohort 1A	€960.655	€17.017.321			
<i>Jaar 2</i>					
Stuwmeer				€32.256.617	€89.775.031
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€36.972.155	
Nieuwe patiënten: cohort 1B	NA	NA			
Nieuwe patiënten: cohort 2A	€1.097.892	€19.448.367			
<i>Jaar 3</i>					
Stuwmeer				€32.256.617	€134.597.204
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				€36.972.155	
Nieuwe patiënten: cohort 1B (vervolgjaar)				NA	
Nieuwe patiënten: cohort 2A (vervolgjaar)				€42.253.892	
Nieuwe patiënten: cohort 2B	NA	NA			
Nieuwe patiënten: cohort 3A	€1.235.128	€21.879.412			

Tabel 19. Meerkosten semaglutide: scenario 3

	Totale kosten semaglutide	Totale kosten liraglutide	Meerkosten semaglutide
Jaar 1	€92.452.148	€49.835.483	€42.616.665
Jaar 2	€336.483.865	€89.775.031	€246.708.834
Jaar 3	€795.779.606	€134.597.204	€661.182.401

3.4 Budgetimpact: scenario 4

Tabel 20. Totale kosten semaglutide: scenario 4

	Stakers na 20 weken	1^e halfjaar	Heel 1^e jaar	Vervolgjaar	Totaal
<i>Jaar 1</i>					
Stuwmeer	€2.195.123		€75.825.818		€343.610.491
Nieuwe patiënten: cohort 1	€14.535.785	€251.053.766			
<i>Jaar 2</i>					
Stuwmeer				€75.825.818	€881.464.265
Nieuwe patiënten: cohort 1 (vervolgjaar)				€502.107.533	
Nieuwe patiënten: cohort 2 (vervolgjaar)	€16.612.325	€286.918.590			
<i>Jaar 3</i>					
Stuwmeer				€75.825.818	€1.493.242.810
Nieuwe patiënten: cohort 1 (vervolgjaar)				€502.107.533	
Nieuwe patiënten: cohort 2 (vervolgjaar)				€573.837.180	
Nieuwe patiënten: cohort 3	€18.688.866	€322.783.414			

Tabel 21. Totale kosten liraglutide: scenario 4

	Stakers na 20 weken	1^e halfjaar	Heel 1^e jaar	Vervolgjaar	Totaal
<i>Jaar 1</i>					
Stuwmeer	€838.130		€31.019.377		€49.835.483
Nieuwe patiënten: cohort 1	€960.655	€17.017.321			
<i>Jaar 2</i>					
Stuwmeer				€32.256.617	€89.775.031
Nieuwe patiënten: cohort 1				€36.972.155	

(vervolgjaar)					
Nieuwe patiënten: cohort 2	€1.097.892	€19.448.367			
<i>Jaar 3</i>					
Stuwmeer				€32.256.617	€134.597.204
Nieuwe patiënten: cohort 1 (vervolgjaar)				€36.972.155	
Nieuwe patiënten: cohort 2 (vervolgjaar)				€42.253.892	
Nieuwe patiënten: cohort 3 (vervolgjaar)	€1.235.128	€21.879.412			

Tabel 22. Meerkosten semaglutide: scenario 4

	Totale kosten semaglutide	Totale kosten liraglutide	Meerkosten semaglutide
Jaar 1	€343.610.491	€49.835.483	€293.775.008
Jaar 2	€881.464.265	€89.775.031	€791.689.235
Jaar 3	€1.493.242.810	€134.597.204	€1.358.645.605

4 Conclusie

In deze BIA zijn 4 scenario's gepresenteerd. In **Tabel 23** wordt een overzicht gegeven van het totale aantal patiënten per jaar en de meerkosten in jaar 3. Rekening houdend met de aannames rondom het behandelingslandschap, de patiëntenaantallen en marktpenetratie, zullen in het derde jaar naar verwachting de meerkosten van semaglutide (Wegovy®) tussen de €59 miljoen en €1,3 miljard liggen.

- In scenario 1, zullen 60.754 patiënten in jaar 3 in aanmerking komen voor behandeling met semaglutide (Wegovy®). De meerkosten bedragen ongeveer €59 miljoen in het derde jaar.
- In scenario 2, zullen 69.214 patiënten in jaar 3 in aanmerking komen voor behandeling met semaglutide. De meerkosten bedragen ongeveer €62 miljoen in het derde jaar.
- In scenario 3 zullen 384.873 patiënten in jaar 3 in aanmerking komen voor behandeling met semaglutide. De meerkosten bedragen ongeveer €661 miljoen in het derde jaar.
- In scenario 4 zullen 669.880 patiënten in jaar 3 in aanmerking komen voor behandeling met semaglutide. De meerkosten bedragen ongeveer €1,3 miljard in het derde jaar.

Tabel 23. Samenvatting uitkomsten alle scenario's

	Patiënten			Kosten
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Meerkosten (obv jaar 3)
Scenario 1: gebaseerd op aantal GLI deelnemers, eerst 1 jaar GLI, gaat uit van bestaande groeicijfers (verhoging 5% per jaar)	35.057	45.937	60.754	€59,3 miljoen
Scenario 2: gebaseerd op aantal GLI deelnemers, eerst 1 jaar GLI, gaat uit van grotere groei (verhoging 10%, 20% en 30% resp. jaar 1 t/m 3)	35.426	48.304	69.214	€62,4 miljoen
Scenario 3: gebaseerd op totale populatie met overgewicht die in aanmerking komt voor de GLI, eerst 1 jaar GLI, gaat uit van grotere groei (10%, 20% en 30% in resp. jaar 1 t/m 3)	42.379	207.520	384.873	€661,1 miljoen
Scenario 4: gebaseerd op totale populatie met overgewicht die in aanmerking komt voor de GLI, wordt medicatie tegelijkertijd gestart met de GLI, gaat uit van grotere groei (10%, 20% en 30% in resp. jaar 1 t/m 3)	225.516	433.647	669.880	€1,3 miljard

De daadwerkelijke budgetimpact zal waarschijnlijk ergens tussen scenario 1 en 4 liggen en is afhankelijk van de voorwaarden die worden gesteld aan de vergoeding van het geneesmiddel in het uiteindelijke pakketadvies. Het Zorginstituut wil hierbij aangeven dat er in deze BIA veel onzekerheid is over het aantal patiënten dat

daadwerkelijk met semaglutide behandeld zal gaan worden. Onduidelijk is hoe het geneesmiddel in de praktijk gaat worden ingezet (dit hangt af van o.a. behandellandschap, marktpenetratie), en wat dit gaat betekenen voor de behandeling van patiënten met DM2 als co-morbiditeit. Daarnaast zijn er veel geneesmiddelen voor hetzelfde indicatiegebied in aantocht. Het Zorginstituut heeft daar in deze BIA geen rekening mee gehouden.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 8 april 2024.

5 Referenties

1. FK. (2023). Semaglutide. 2023, from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/semaglutide>.
2. FMS. (2023). Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen. 2023, from <https://richtlijnen.nhg.org/files/2023-07/Overgewicht%20en%20obesitas%20bij%20volwassenen%20en%20kinderen.pdf>.
3. RIVM. (2023). Gecombineerde leefstijlinterventie. 2023, from <https://www.loketgezondleven.nl/zorgstelsel/gecombineerde-leefstijlinterventie>.
4. van Rossum EFC, Welling, M. S., van der Voorn, B., van der Valk, E. S., Abawi, O., & van den Akker, E. L. T. . Farmacotherapie voor obesitas. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2021.
5. CBG. (2023). CBG waarschuwt voor aanhoudend tekort diabetesmedicijn Ozempic. 2023, from <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2023/03/17/cbg-waarschuwt-voor-aanhoudend-tekort-diabetesmedicijn-ozempic>.
6. NHG. (2024). Adviezen over tekortenGLP1-agonisten. 2024, from <https://www.nhg.org/actueel/adviezen-tekorten-ghp1-agonisten/>.
7. RIVM. Monitor gecombineerde leefstijlinterventie - mei 2023. 2023.
8. RIVM. Budget impact analyse van gecombineerde leefstijlinterventie (GLI). 2018.
9. RIVM. Jaarrapportage monitor GLI 2022. 2022.
10. ZIN. BIA liraglutide bij obesitas. 2022.
11. CBS. (2022). Meer obesitas en diabetes bij volwassenen met armoederisico. from [https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2022/40/meer-obesitas-en-diabetes-bij-volwassenen-met-armoederisico#:~:text=In%202021%20had%205%20procent,zonder%20overgewicht%20\(2%20procent\)](https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2022/40/meer-obesitas-en-diabetes-bij-volwassenen-met-armoederisico#:~:text=In%202021%20had%205%20procent,zonder%20overgewicht%20(2%20procent)).
12. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med 2021; 384: 989-1002.
13. CBS. (2018). 100 duizend volwassenen hebben morbide obesitas. 2024, from <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2018/27/100-duizend-volwassenen-hebben-morbide-obesitas>.
14. Novo Nordisk. Reactie conceptrapporten semaglutide - data on file. 2024: pagina's. Geraadpleegd op via.
15. Z-index. Taxe augustus 2023. 2023.

6 Appendix I

6.1 Overzicht stappen behorende bij berekeningen aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met semaglutide

Tabel 24. Verdeling patiënten stuwmeer – cohort 1

Categorie	Percentage	Aantal	Liraglutide	Semaglutide
≥25 BMI <30*	9%	1.903		x
≥30 BMI <35	35%	7.668		
Waarvan comorbiditeit	44%	3.374		x
≥35 BMI <40	34%	7.476		
Waarvan comorbiditeit	44%	3.289	x	x
BMI ≥ 40**	23%	5.129		
Waarvan met DM2	12,3%	631		x
Waarvan zonder DM2	87,7%	4.498	x	x
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor alleen semaglutide (en niet liraglutide)		5.908		
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor liraglutide (maar ook semaglutide)		7.788		

* Patiënten in BMI categorie 25-30 komen alleen in aanmerking voor GLI indien zij een comorbiditeit hebben/of vergrote buikomvang. Daarom hoeft hier niet nogmaals gecorrigeerd te worden voor comorbiditeit.

** Patiënten in BMI categorie 40+ komen zonder comorbiditeit al in aanmerking voor medicatie. Voor liraglutide geldt echter dat alleen patiënten zonder DM2 dit voorgeschreven kunnen krijgen.

Tabel 25. Verdeling patiënten stuwmeer – cohort 2

Categorie	Percentage	Aantal	Liraglutide	Semaglutide
Intake		10.966		
Waarvan start met het GLI-traject	90%	9.869		
Eerste jaar		40.596		
Totaal aantal deelnemers eerste jaar		50.465		
≥25 BMI <30	9%	4.330		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	3.161		x
≥30 BMI <35	35%	17.451		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	12.739		
Waarvan comorbiditeit	44%	5.605		x
≥35 BMI <40	34%	17.012		
Waarvan comorbiditeit	44%	7.485	x	x
BMI ≥ 40	23%	11.673		
Waarvan met DM2	12,3%	1.436		x
Waarvan zonder DM2	87,7%	10.237	x	x
Totaal aantal patiënten in		27.924		

aanmerking voor semaglutide				
Totaal aantal patiënten die ook in aanmerking komen voor liraglutide		17.722		

Tabel 26. Aantal nieuwe patiënten, cohort 1, 2 en 3

Categorie	Percentage	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Liraglutide	Semaglutide
Instromers GLI-traject		32.358	33.976	35.675		
Starters GLI-traject	90%	29.122	30.578	32.107		
≥25 BMI <30	9%	2.499	2.624	2.755		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	1.824	1.915	2.011		x
≥30 BMI <35	35%	10.070	10.574	11.103		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	7.351	7.719	8.105		
Waarvan comorbiditeit	44%	3.235	3.396	3.566		x
≥35 BMI <40	34%	9.817	10.308	10.823		
Waarvan comorbiditeit	44%	4.320	4.535	4.762	x	x
BMI ≥ 40	23%	6.736	7.073	7.426		
Waarvan met DM2	12,3%	829	870	913		x
Waarvan zonder DM2	87,7%	5.907	6.203	6.513	x	x
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor semaglutide		16.114	16.920	17.766		
Totaal aantal patiënten die ook in aanmerking komen voor liraglutide		10.227	10.738	11.275		

Tabel 27. Overzicht aantal nieuwe patiënten - scenario 2

Categorie	Percentage	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Liraglutide	Semaglutide
Instromers GLI-traject		33.899	40.678	52.882		
Starters GLI-traject	90%	30.509	36.611	47.594		
≥25 BMI <30	9%	2.618	3.141	4.084		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	1.911	2.293	2.981		x

≥30 BMI <35	35%	10.550	12.660	16.458		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	7.701	9.242	12.014		
Waarvan comorbiditeit	44%	3.389	4.066	5.286		x
≥35 BMI <40	34%	10.285	12.341	16.044		
Waarvan comorbiditeit	44%	4.525	5.430	7.059	x	x
BMI ≥ 40	23%	7.057	8.468	11.008		
Waarvan met DM2	12,3%	868	1.042	1.354		x
Waarvan zonder DM2	87,7%	6.189	7.426	9.654	x	x
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor semaglutide		16.881	20.258	26.335		
Totaal aantal patiënten die ook in aanmerking komen voor liraglutide		10.714	12.857	16.714		

Tabel 28. Overzicht aantal nieuwe patiënten - scenario 3

Categorie	Percentage	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Liraglutide	Semaglutide
Instromers GLI-traject		412.205	412.205	412.205		
≥25 BMI <30	54%	220.610	220.610	220.610		
Waarvan start met GLI-traject	90%	198.549	198.549	198.549		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	144.941	144.941	144.941		x
≥30 BMI <35	37%	151.091	151.091	151.091		
Waarvan start met GLI-traject	90%	135.982	135.982	135.982		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	99.267	99.267	99.267		
Waarvan comorbiditeit	44%	43.677	43.677	43.677		x
≥35 BMI <40	7%	29.639	29.639	29.639		
Waarvan start met GLI-traject	90%	26.675	26.675	26.675		
Waarvan comorbiditeit	44%	11.737	11.737	11.737	x	x
BMI ≥ 40	3%	10.865	10.865	10.865		

Waarvan start met GLI-traject	90%	9.779	9.779	9.779		
Waarvan met DM2	12,3%	1.203	1.203	1.203		x
Waarvan zonder DM2	87,7%	8.576	8.576	8.576	x	x
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor semaglutide		210.134	210.134	210.134		
Totaal aantal patiënten die ook in aanmerking komen voor liraglutide		20.313	20.313	20.313		

Tabel 29. Verdeling patiënten stuwmeer - cohort 2 - scenario 4

Categorie	Percentage	Aantal	Liraglutide	Semaglutide
Intake		10.966		
Waarvan start met het GLI-traject	90%	9.869		
Eerste jaar		40.596		
Totaal aantal deelnemers eerste jaar		50.465		
$\geq 25 \text{ BMI} < 30$	9%	4.330		x
$\geq 30 \text{ BMI} < 35$	35%	17.451		
Waarvan comorbiditeit	44%	7.678		x
$\geq 35 \text{ BMI} < 40$	34%	17.012		
Waarvan comorbiditeit	44%	7.485	x	x
$\text{BMI} \geq 40$	23%	11.673		
Waarvan met DM2	12,3%	1.436		x
Waarvan zonder DM2	87,7%	10.237	x	x
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor semaglutide		31.166		
Totaal aantal patiënten die ook in aanmerking komen voor liraglutide		17.722		

Tabel 30. Aantal nieuwe patiënten - cohort 1, 2 en 3 - scenario 4

Categorie	Percentage	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Liraglutide	Semaglutide
Instromers GLI-traject		412.205	412.205	412.205		
$\geq 25 \text{ BMI} < 30$	54%	220.610	220.610	220.610		
Waarvan start met GLI-traject	90%	198.549	198.549	198.549		x
$\geq 30 \text{ BMI} < 35$	37%	151.091	151.091	151.091		
Waarvan start met GLI-traject	90%	135.982	135.982	135.982		
Waarvan comorbiditeit	44%	59.832	59.832	59.832		x

≥ 35 BMI <40	7%	29.639	29.639	29.639		
Waarvan start met GLI-traject	90%	26.675	26.675	26.675		
Waarvan comorbiditeit	44%	11.737	11.737	11.737	x	x
BMI ≥ 40	3%	10.865	10.865	10.865		
Waarvan start met GLI-traject	90%	9.779	9.779	9.779		
Waarvan met DM2	12,3%	1.203	1.203	1.203		x
Waarvan zonder DM2	87,7%	8.576	8.576	8.576	x	x
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor semaglutide		279.897	279.897	279.897		
Totaal aantal patiënten die ook in aanmerking komen voor liraglutide		20.313	20.313	20.313		

7 Appendix II

7.1 Bijlage 2 voorwaarden

3. in combinatie met een door het RIVM erkende gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), indien de GLI niet succesvol is na 1 jaar, voor de behandeling van volwassenen zonder diabetes mellitus type 2 met een extreem verhoogd gewichtsgelateerd gezondheidsrisico en die (nog) niet in aanmerking komen voor metabole chirurgie:
 1. met een BMI ≥ 35 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit (hart- en vaatziekte, slaapapneu en/of artrose) óf
 2. met een BMI ≥ 40 kg/m².
De behandeling dient te worden gestaakt indien na 3 maanden gebruik van de onderhoudsdosering het aanvankelijke gewicht niet met ten minste 5% is afgenomen, of

Figuur 1. Bijlage 2 voorwaarden liraglutide

➤ 147. Bupropion met naltrexon

Voorwaarde:

uitsluitend voor de behandeling van volwassenen in combinatie met een door het RIVM erkende gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), indien de GLI niet succesvol is na 1 jaar, met:

1. BMI ≥ 30 kg/m², of
2. BMI 27 kg/m² tot 30 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit ((risicofactoren voor) hart- en vaatziekte, diabetes mellitus type 2, slaapapneu en/of artrose).

De behandeling dient te worden gestaakt indien na vier maanden gebruik het aanvankelijke gewicht niet met ten minste 5% is afgenomen.

Figuur 2. Bijlage 2 voorwaarden naltrexon/bupropion

8 Appendix III

8.1 Berekening aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met liraglutide

Voor de berekening van substitutie met liraglutide moet er rekening worden gehouden met de indicatie. Liraglutide is namelijk geïndiceerd voor een deel van de totale patiëntenpopulatie (zie ook paragraaf 1.2):

- ≥ 35 BMI < 40 kg/m² in combinatie met een vergrote buikomvang/comorbiditeit, zonder DM2
- BMI ≥ 40 kg/m², zonder DM2

Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met liraglutide, **na toepassing van de marktpenetratie**, staat per scenario weergegeven in **Tabel 31** hieronder.

Tabel 31. Overzicht aantal patiënten in aanmerking voor behandeling met liraglutide – scenario 1

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar
<i>Jaar 1</i>				
Stuwmeer	372		4.944	
Nieuwe patiënten: cohort 1A	215	2.853		
<i>Jaar 2</i>				
Stuwmeer				4.944
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				2.853
Nieuwe patiënten: cohort 1B	NA	NA		
Nieuwe patiënten: cohort 2A	301	3.995		
<i>Jaar 3</i>				
Stuwmeer				4.944
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				2.853
Nieuwe patiënten: cohort 1B (vervolgjaar)				NA
Nieuwe patiënten: cohort 2A (vervolgjaar)				3.995
Nieuwe patiënten: cohort 2B	NA	NA		
Nieuwe patiënten: cohort 3A	395	5.243		

Tabel 32. Overzicht aantal patiënten in aanmerking voor behandeling met liraglutide scenario 2

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar
<i>Jaar 1</i>				
Stuwmeer	372		4.944	
Nieuwe patiënten: cohort 1A	225	2.989		
<i>Jaar 2</i>				
Stuwmeer				4.944
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				2.989

Nieuwe patiënten: cohort 1B	NA	NA		
Nieuwe patiënten: cohort 2A	360	4.783		
<i>Jaar 3</i>				
Stuwmeer				4.944
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				2.989
Nieuwe patiënten: cohort 1B (vervolgjaar)				NA
Nieuwe patiënten: cohort 2A (vervolgjaar)				4.783
Nieuwe patiënten: cohort 2B	NA	NA		
Nieuwe patiënten: cohort 3A	585	7.772		

Tabel 33. Overzicht aantal patiënten in aanmerking voor behandeling met liraglutide scenario 3

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar
<i>Jaar 1</i>				
Stuwmeer	372		4.944	
Nieuwe patiënten: cohort 1A	213	2.834		
<i>Jaar 2</i>				
Stuwmeer				4.944
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				2.834
Nieuwe patiënten: cohort 1B	NA	NA		
Nieuwe patiënten: cohort 2A	284	3.778		
<i>Jaar 3</i>				
Stuwmeer				4.944
Nieuwe patiënten: cohort 1A (vervolgjaar)				2.834
Nieuwe patiënten: cohort 1B (vervolgjaar)				NA
Nieuwe patiënten: cohort 2A (vervolgjaar)				3.778
Nieuwe patiënten: cohort 2B	NA	NA		
Nieuwe patiënten: cohort 3A	711	9.446		

Tabel 34. Overzicht aantal patiënten in aanmerking voor behandeling met liraglutide scenario 4

	Stakers na 20 weken	1 ^e halfjaar	Heel 1 ^e jaar	Vervolgjaar
<i>Jaar 1</i>				
Stuwmeer	372		4.944	
Nieuwe patiënten: cohort 1	215	2.853		
<i>Jaar 2</i>				
Stuwmeer				4.944
Nieuwe patiënten: cohort 1 (vervolgjaar)				2.853
Nieuwe patiënten: cohort 2	301	3.995		
<i>Jaar 3</i>				
Stuwmeer				4.944
Nieuwe patiënten: cohort 1 (vervolgjaar)				2.853

Nieuwe patiënten: cohort 2 (vervolgjaar)				2.995
Nieuwe patiënten: cohort 3	395	5.243		

9 Appendix IV

9.1 Berekeningen subscenario 1A

Scenario 1A heeft dezelfde basis als scenario 1, behalve dat er een extra stap wordt gemaakt in de berekening van het aantal patiënten: in dit scenario wordt rekening gehouden met het succespercentage (>5% gewichtsverlies t.o.v. baseline) na 1 jaar behandeling met de GLI. Uit de jaarrapportage 2023 van de GLI monitor blijkt dat 67% van de deelnemers na 1 jaar <5% is afgevallen, en de GLI dus onsuccesvol is. Dit percentage wordt in scenario 1A toegepast bij alle nieuwe patiënten in de BMI-categorieën 25-30 en 30-35.

Het aantal patiënten in het stuwmeer – cohort 1 (tweede jaar GLI-traject) blijft ongewijzigd: 11.102 patiënten komen in aanmerking voor semaglutide. Het aantal patiënten in het stuwmeer – cohort 2 (intake + eerste jaar GLI-traject) wijzigt wel: 25.031 patiënten komen in aanmerking voor semaglutide. Het aantal patiënten dat ook in aanmerking komt voor liraglutide blijft ongewijzigd: 17.722. Zie **Tabel 35** hieronder.

Tabel 35. Aantal patiënten stuwmeer - cohort 2 - scenario 1A

Categorie	Percentage	Aantal	Liraglutide	Semaglutide
Intake		10.966		
Waarvan start met het GLI-traject	90%	9.869		
Eerste jaar		40.596		
Totaal aantal deelnemers eerste jaar		50.465		
≥25 BMI <30	9%	4.330		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	3.161		
Waarvan GLI onsuccesvol (<5% afgevallen)	67%	2.118		x
≥30 BMI <35	35%	17.451		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	12.739		
Waarvan comorbiditeit	44%	5.605		
Waarvan GLI onsuccesvol (<5% afgevallen)	67%	3.756		x
≥35 BMI <40	34%	17.012		
Waarvan comorbiditeit	44%	7.485	x	x
BMI ≥ 40	23%	11.673		
Waarvan met DM2	12,3%	1.436		x
Waarvan zonder DM2	87,7%	10.237	x	x
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor semaglutide		25.031		
Totaal aantal patiënten die ook in aanmerking komen voor liraglutide		17.722		

Het aantal nieuwe patiënten in cohort 1, 2 en 3 verandert ook. Het aantal patiënten

dat in aanmerking komt voor semaglutide in cohort 1, 2 en 3 is respectievelijk 14.445, 15.167 en 15.925. Het aantal patiënten dat ook in aanmerking komt voor liraglutide blijft ongewijzigd: respectievelijk 10.227, 10.738 en 11.275 voor cohort 1, 2 en 3. Zie **Tabel 36** hieronder.

Tabel 36. Aantal nieuwe patiënten cohort 1, 2 en 3 - scenario 1A

Categorie	Percentage	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Liraglutide	Semaglutide
Instromers GLI-traject		32.358	33.976	35.675		
Starters GLI-traject	90%	29.122	30.578	32.107		
≥25 BMI <30	9%	2.499	2.624	2.755		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	1.824	1.915	2.011		
Waarvan GLI onsuccesvol (<5% afgevallen)	67%	1.222	1.283	1.347		x
≥30 BMI <35	35%	10.070	10.574	11.103		
Waarvan 1 ^e behandeljaar afrondt	73%	7.351	7.719	8.105		
Waarvan comorbiditeit	44%	3.235	3.396	3.566		
Waarvan GLI onsuccesvol (<5% afgevallen)	67%	2.167	2.276	2.389		x
≥35 BMI <40	34%	9.817	10.308	10.823		
Waarvan comorbiditeit	44%	4.320	4.535	4.762	x	x
BMI ≥ 40	23%	6.736	7.073	7.426		
Waarvan met DM2	12,3%	829	870	913		x
Waarvan zonder DM2	87,7%	5.907	6.203	6.513	x	x
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor semaglutide		14.445	15.167	15.925		
Totaal aantal patiënten die ook in aanmerking komen voor liraglutide		10.227	10.738	11.275		

In **Tabel 37** hieronder wordt een samenvatting gegeven van de meerkosten van semaglutide voor scenario 1A.

Tabel 37. Meerkosten semaglutide - scenario 1A

	Kosten semaglutide	Kosten liraglutide	Meerkosten semaglutide
--	--------------------	--------------------	------------------------

Jaar 1	€ 77.186.951	€ 40.908.856	€ 36.278.095
Jaar 2	€ 100.916.351	€ 61.732.560	€ 39.183.791
Jaar 3	€ 134.611.659	€ 86.038.417	€ 48.573.243



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor semaglutide (Wegovy®) bij de behandeling van obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit

onderdeel van de beoordeling van indicatie-uitbreiding van
geneesmiddelen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem
(GVS)

Datum 19 juni 2024

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022009200
Volgnummer	2023013579
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. R. Efe mw. L. Huis in 't Veld
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Novo Nordisk

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—13

- 1.1 Geregistreerde indicatie—13
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—14
- 1.3 Epidemiologie—14
- 1.4 Onderzoeksvraag—14
- 1.5 Literatuurstudie—14

2 Methoden—17

- 2.1 PICO—17
- 2.2 Modelsettings—24
- 2.3 Inputgegevens—30
 - 2.3.1 Transities tussen gezondheidstoestanden—30
 - 2.3.1.1 Risicovergelijkingen—42
 - 2.3.2 Utiliteiten—52
 - 2.3.3 Kosten—56
 - 2.3.4 Modelaannames—69
- 2.4 Validatie—75
 - 2.4.1 Validatie van het conceptuele model—75
 - 2.4.2 Validatie van de input data—75
 - 2.4.3 Technische validatie—75
 - 2.4.4 Output validatie—76
- 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses—76
 - 2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—77
 - 2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—77
 - 2.5.3 Scenarioanalyses—77
 - 2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—77

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse—79

- 3.1 Ziekteelast—79
- 3.2 Incrementele en totale effecten—79
- 3.3 Incrementele en totale kosten—81
- 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—84
- 3.5 Gevoeligheidsanalyses—85
 - 3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses—85
 - 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—87
 - 3.5.3 Scenarioanalyses—90
- 3.5.4 Subgroepanalyses: vergelijking met liraglutide—112**

4 Discussie en Conclusies—113

5 Referenties—115

Bijlage 1: Klinische studies—118

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse—121

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses—131

Bijlage 4: Scenarioanalyses—142

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van semaglutide (Wegovy®) in het kader van een verzoek tot indicatie-uitbreiding in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Voor de behandeling van diabetes type 2 zijn semaglutide (Rybelsus®) tabletten reeds opgenomen op bijlage 1B van de regeling zorgverzekering en semaglutide subcutaan (SC) (Ozempic®) 0,5-1,0 mg is geplaatst op bijlage 1A in cluster 0A10BXAP V, met een nadere omschrijving van de aanspraak op bijlage 2. De huidige indicatie-uitbreiding van semaglutide (Wegovy®) 2,4 mg heeft betrekking op volwassen patiënten met obesitas en overgewicht met een comorbiditeit. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Semaglutide (Wegovy®) is geïndiceerd voor obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov state-transition cohort model (ziekte model). De studieresultaten gemeten over een periode van 2 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 40 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is semaglutide vergeleken met placebo en met liraglutide. De vergelijking tussen semaglutide en placebo is gericht op patiënten met een BMI van ≥ 30 kg/m² of ≥ 27 kg/m² in combinatie met minimaal één gewichtsgelateerde comorbiditeit, als aanvulling op GLI. De vergelijking tussen semaglutide en liraglutide is gericht op patiënten met een BMI van ≥ 40 kg/m² of ≥ 35 kg/m² in combinatie met minimaal een gewichtsgelateerde comorbiditeit, zonder diabetes type 2 (hierna: DM2) als aanvulling op GLI.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG).

Semaglutide vs. placebo

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

Bij de vergelijking met placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1), rapporteert de registratiehouder een gemiddelde gezondheid van 21,42 QALYs per patiënt door inzet van semaglutide. Bij placebo is dit 20,98 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,443 QALYs per patiënt ten opzichte van placebo. De winst in QALYs wordt met name gedreven door het effect van behandeling met semaglutide op het voorkomen van comorbiditeiten en de prediabetes omkering. De comorbiditeiten zijn gebaseerd op risicovergelijkingen, waar verschillende klinische parameters invloed op hebben, waaronder het BMI, systolische bloeddruk (SBP), cholesterol en HbA1c. Dus het klinische effect van semaglutide op deze parameters heeft invloed op het voorkomen van comorbiditeiten en prediabetes omkering. Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 24,8 door inzet van semaglutide, bij placebo zijn dit 24,6 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,251 levensjaren per patiënt ten opzichte van placebo.

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

Bij de vergelijking met placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2), rapporteert de registratiehouder een gemiddelde gezondheid van 16,94 QALYs per patiënt door inzet van semaglutide. Bij placebo is dit 16,61. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,334 QALYs per patiënt ten opzichte van placebo. De winst in QALYs wordt met name gedreven door het effect van behandeling met semaglutide op de DM2 gezondheidstoestand. Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 20,014 door inzet van semaglutide, bij placebo zijn dit 19,709 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,305 levensjaren per patiënt ten opzichte van placebo.

Semaglutide vs. liraglutide

Semaglutide vs. liraglutide voor de totale populatie (FAS, zonder DM2) van STEP 8

Bij de vergelijking met liraglutide voor de totale populatie (FAS, full analysis set) van STEP 8 rapporteert de registratiehouder een gemiddelde gezondheid van 20,412 QALYs per patiënt door inzet van semaglutide. Bij liraglutide is dit 20,129 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,283 QALYs per patiënt ten opzichte van liraglutide. De winst in QALYs wordt met name gedreven door het effect van behandeling met semaglutide op het voorkomen van comorbiditeiten en de prediabetes omkering. De comorbiditeiten zijn gebaseerd op risicovergelijkingen, waar verschillende klinische parameters invloed op hebben, waaronder het BMI, SBP, cholesterol en HbA1c. Dus het klinische effect van semaglutide op deze

parameters heeft invloed op het voorkomen van comorbiditeiten en prediabetes omkering. Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 23,660 door inzet van semaglutide, bij liraglutide zijn dit 23,484 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,176 levensjaren per patiënt ten opzichte van liraglutide.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen.

Semaglutide vs. placebo

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

Bij de vergelijking met placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1) bedragen de gemiddelde kosten per patiënt €64.404 voor semaglutide en €45.262 voor placebo. De incrementele kosten per patiënt bedragen €19.142. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door de kosten van het geneesmiddel.

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

Bij de vergelijking met placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2) bedragen de gemiddelde kosten per patiënt €120.858 voor semaglutide en €92.991 voor placebo. De incrementele kosten per patiënt bedragen €27.868.

Semaglutide vs. liraglutide

Semaglutide vs. liraglutide voor de totale populatie (FAS, zonder DM2) van STEP 8

Bij de vergelijking met liraglutide voor de totale populatie (FAS) van STEP 8 bedragen de gemiddelde kosten per patiënt €57.978 voor semaglutide en €52.605 voor liraglutide. De incrementele kosten per patiënt bedragen €5.373.

Kosteneffectiviteit

Semaglutide vs. placebo

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

Bij de vergelijking met placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1) rapporteert de registratiehouder incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €76.219 per gewonnen levensjaar en van €43.231 per gewonnen QALY ten opzichte van placebo.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model het meest gevoelig is voor variatie van de BMI op baseline, gevolgd door de ratio gewichtsverandering over tijd voor de semaglutide arm. Bij een lager BMI op baseline (30 kg/m²), stijgt de ICER naar €103.906/QALY. Bij een lager ratio gewichtsverandering over de tijd voor de semaglutide arm (0,73), valt ten eerste op dat de totale incrementele gewonnen levensjaren daalt naar 0,14, en dat de ICER stijgt naar €79.482/QALY.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat semaglutide kosteneffectief is t.o.v. placebo bij een referentiewaarde van €20.000/QALY 4% is. De probabilistische ICER zoals gerapporteerd door de registratiehouder is €43.505/QALY.

De volgende scenarioanalyses hebben de grootste invloed op de ICER:

- BMI terug op baseline niveau na 8 jaar behandeling, terwijl de behandeling 20 jaar wordt gegeven: ICER: €138.591 (+221%)
- BMI terug op baseline niveau na 15 jaar behandeling, terwijl de behandeling 20 jaar wordt gegeven: ICER: €98.059 (+127%)
- Alleen sterfte wegens ziekte meegenomen (alleen rekening gehouden met sterfte door events en complicaties die zijn gemodelleerd, waarbij een additionele BMI-afhankelijke algehele mortaliteit is geëxcludeerd): ICER: €68.398 (+58%)

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

Bij de vergelijking met placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2) rapporteert de registratiehouder incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €91.490 per gewonnen levensjaar en van €83.421 per gewonnen QALY ten opzichte van placebo.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model het meest gevoelig is voor variatie van de BMI op baseline, de ratio gewichtsverandering voor de placebo arm en de semaglutide arm en de gemiddelde leeftijd op baseline. Bij een lager BMI op baseline (28 kg/m²), stijgt de ICER naar €316.990/QALY. Wanneer de ratio gewichtsverandering over tijd voor de placebo-arm wordt verhoogd naar 0,99, stijgt de ICER naar €195.960/QALY. Vergelijkbaar, wanneer de ratio gewichtsverandering over de tijd voor de semaglutide-arm wordt verlaagd naar 0,73, stijgt de ICER naar €194.857/QALY. Wanneer de gemiddelde leeftijd op baseline wordt verlaagd naar 44 jaar, stijgt de ICER naar €164.496.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat semaglutide kosteneffectief is t.o.v. placebo bij een referentiewaarde van €20.000/QALY 0% is. De probabilistische ICER zoals gerapporteerd door de registratiehouder is €84.448/QALY.

De volgende scenarioanalyses hebben de grootste invloed op de ICER:

- BMI terug op baseline niveau na 8 jaar behandeling, terwijl de behandeling 20 jaar wordt gegeven: ICER: €318.783 (+282%)
- BMI terug op baseline niveau na 15 jaar behandeling, terwijl de behandeling 20 jaar wordt gegeven: ICER: €243.565 (+192%)
- Alleen sterfte wegens ziekte meegenomen (alleen rekening gehouden met sterfte door events en complicaties die zijn gemodelleerd, waarbij een additionele BMI-afhankelijke algehele mortaliteit is geëxcludeerd): ICER: €218.886 (+162%)

Semaglutide vs. liraglutide

Semaglutide vs. liraglutide voor de totale populatie (FAS, zonder DM2) van STEP 8

Bij de vergelijking met liraglutide voor de totale populatie (FAS) van STEP 8 rapporteert de registratiehouder incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €30.483 per gewonnen levensjaar en van €18.965 per gewonnen QALY ten opzichte van liraglutide.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model het meest gevoelig is voor variatie van de BMI op baseline, de ratio gewichtsverandering over de tijd en de kans op non-response in de liraglutide arm. Bij een lager BMI op baseline (29,7) stijgt de ICER naar €60.653/QALY. Bij een lager ratio gewichtsverandering over de tijd (0,73), stijgt de ICER naar €47.860/QALY. Bij een daling van de kans op non-response in de liraglutide arm (25,5%), daalt de ICER naar €4.508/QALY.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat semaglutide kosteneffectief is t.o.v. placebo bij een referentiewaarde van €20.000/QALY 57% is. De probabilistische ICER zoals gerapporteerd door de registratiehouder is €19.189/QALY.

De volgende scenarioanalyses hebben de grootste invloed op de ICER:

- BMI terug op baseline niveau na 8 jaar behandeling, terwijl de behandeling 20 jaar wordt gegeven: ICER: €86.032 (+354%)
- BMI terug op baseline niveau na 15 jaar behandeling, terwijl de behandeling 20 jaar wordt gegeven: ICER: €57.792 (+205%)
- In aanmerking komen voor bariatrische chirurgie vanaf BMI 35kg/m²: ICER: €34.467 (+82%)

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het Zorginstituut vindt het model intransparant. Het is onmogelijk te volgen wat er precies gebeurt. Zo is bijvoorbeeld onduidelijk wanneer een patiënt in een bepaalde gezondheidstoestand wordt meegeteld, wanneer er sprake is van meerdere comorbiditeiten (bijv. DM2, post-stroke, post-ACS). Ook is de toepassing van de utiliteiten niet te volgen. Daarnaast suggereren de uitkomsten van het model dat in de controle arm meer QALYs worden gewonnen ten opzichte van de semaglutide arm in bepaalde gezondheidstoestanden, wat niet logisch lijkt. Verder ontbreekt validatie van de modeluitkomsten met Nederlandse modellen waarin de BMI ook als risicofactor is meegenomen. Dit laatste is voor het Zorginstituut cruciaal om de uitkomsten van het huidige model te valideren.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De modellering van bariatrische chirurgie. Ten eerste is aangenomen dat het effect van bariatrische chirurgie op de BMI levenslang behouden blijft. Dit is niet onderbouwd en lijkt onwaarschijnlijk. Verder lijkt de semaglutide groep meer te profiteren van bariatrische chirurgie omdat ze gemiddeld een lager BMI hebben voor de operatie en dat dan daarna levenslang ook houden. Het Zorginstituut vindt dit onrealistisch: als het gemiddelde BMI in de

semaglutide groep lager is dan in de controle groep dan zouden er dus minder patiënten in aanmerking moeten komen voor bariatrische chirurgie.

- De modellering van sterfte. De registratiehouder heeft de meest optimistische sterfteschatting gekozen in de base case. Uit de scenarioanalyses blijkt dat de gekozen methode voor het schatten van de sterfte een grote impact heeft op de resultaten van de analyse. Volgens het Zorginstituut leidt dit tot bias. Het Zorginstituut is niet overtuigd van de gekozen methode in de base case, en heeft een voorkeur voor de "Disease plus BMI mortality" obv UK Biobank methode.
- Volgens de klinische effectiviteitsdata (zoals geconcludeerd in het FT-rapport) is er geen verschil in het effect van semaglutide bij verschillende BMI-klassen, terwijl dit in het economisch model een belangrijke parameter is en veel invloed heeft op de resultaten van de analyse.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Het lange termijneffect van semaglutide. In het model is aangenomen dat het behandel-effect gemeten op 2 jaar, gedurende de hele behandelduur (20 jaar) aanhoudt. De klinische studies laten zien dat het behandel-effect al lijkt te stabiliseren na 2 jaar (weinig verschil in gewichtsverlies tussen week 68 (STEP 1) en 104 (STEP 5)). Uit scenarioanalyses blijkt dat deze aanname, waar het effect na 8 en 15 jaar terug is op baseline, een grote impact heeft op de resultaten van de analyse. De lange termijneffecten in het model zijn gebaseerd op risicovergelijkingen, waarin surrogaatuitkomsten (BMI, HbA1c, cholesterol, systolische bloeddruk) zijn gebruikt van de korte termijndata uit de STEP studies. Uit de resultaten van de analyse lijkt er buiten het voorkomen van DM2, weinig verschil te zijn in het effect op lange termijntuitkomsten tussen semaglutide en de vergelijkende arm.

Eindconclusie

De kosteneffectiviteit van semaglutide is door de registratiehouder geanalyseerd in een zeer complex ziektemodel voor overgewicht/obesitas. Ondanks de inspanningen van zowel de registratiehouder als het Zorginstituut, is de conclusie dat het farmaco-economisch model op dit moment nog van onvoldoende kwaliteit is, en onbruikbaar voor besluitvorming. Het Zorginstituut vindt het model nog altijd te intransparant, er is (vermoedelijk) sprake van bias en is er sprake van gebrek aan bewijs. Dit alles tezamen maakt het onmogelijk om het niveau van onzekerheid te kunnen bepalen. Het Zorginstituut heeft daarom momenteel onvoldoende vertrouwen in het model om een realistische ICER te kunnen bepalen. Er kan daarom momenteel geen uitspraak over de kosteneffectiviteit van semaglutide (Wegovy®) worden gedaan.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 8 april 2024.

Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
KM	Kaplan-Meier
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van semaglutide (Wegovy®) voor de indicatie obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor semaglutide. Semaglutide 2,4 mg (Wegovy®) bevat hetzelfde actieve bestanddeel als geregistreerde medicaties Rybelsus® en Ozempic®. Semaglutide (Ozempic® en Rybelsus®) is in het verleden reeds geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 (DM2), als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging:

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

De registratiehouder vraagt nu vergoeding aan van semaglutide (Wegovy®) SC 2,4 mg voor de volgende geregistreerde indicatie:

Als aanvulling op een gecombineerde leefstijl interventie (GLI) erkend door het RIVM voor de behandeling van volwassenen met een extreem verhoogd gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR) van:

- BMI ≥ 40 kg/m², of
- BMI 35 kg/m² tot 40 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit, zoals cardiovasculaire ziekte, diabetes type 2, slaapapneu en/of artrose.

én

Voor de behandeling van volwassenen met gematigde tot zwaar verhoogde GGR, na ten minste 1 jaar behandeling met een door het RIVM erkende GLI van:

- BMI ≥ 30 kg/m², of

- BMI 27 kg/m² tot 30 kg/m² in combinatie met een comorbiditeit, zoals cardiovasculaire ziekte, diabetes type 2, slaapapneu en/of artrose.

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

1.3 Epidemiologie

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van semaglutide in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in semaglutide in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van semaglutide ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

1.5 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de database van PubMed op 13 december 2022. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

In bijlage 1 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de klinische studies die zijn uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag. In het economisch model is gebruikgemaakt van de STEP 1, STEP 2, STEP 5 en STEP 8 studies.^[2-5] In het farmacotherapeutische rapport zijn alleen de STEP 2 en STEP 8 studies meegenomen in de beoordeling. In het farmaco-economisch model zijn echter ook STEP 1 en STEP 5 gebruikt. De STEP 5 studie is gebruikt voor het modelleren van de lange termijnnuitkomsten. De STEP 1 studie is gebruikt om de klinische effectiviteit van patiënten zonder DM2 te bepalen voor de vergelijking met placebo + GLI.

De STEP 1 (hoofdstudie) is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter, fase III studie. In deze studie werd de effectiviteit en veiligheid van semaglutide 2,4 mg vergeleken met placebo als aanvulling op verminderde calorie-intake en verhoogde lichamelijke inspanning bij patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² of BMI ≥ 27 kg/m² met ≥ 1 gewichtsgerelateerde comorbiditeiten zonder diabetes mellitus type 2 (DM2). De STEP 2 studie had dezelfde studieopzet, bij patiënten met een BMI ≥ 27 kg/m² én DM2. Patiënten werden behandeld met semaglutide 2,4 mg, semaglutide 1 mg of placebo als aanvulling op verminderde calorie-intake en verhoogde lichamelijke inspanning. De STEP 5 studie had dezelfde opzet als de STEP 1 studie (inclusief interventie + controle en patiëntenkenmerken), met een langere follow-up van 104 weken. De STEP 8 studie was een fase III, gerandomiseerd, actief en placebo-gecontroleerd, open label, multicenter studie bij patiënten met dezelfde kenmerken als STEP 1 en STEP 5. Patiënten werden behandeld met semaglutide, liraglutide of placebo, allen als aanvulling op verminderde calorie-intake en verhoogde lichamelijke inspanning.

Tabel 1. Overzicht geïncludeerde studies

Studie	Interventie en controle	Populatie	Achtergrond behandeling	Follow-up
STEP 1	RCT semaglutide vs. placebo	BMI ≥ 30 kg/m ² of BMI ≥ 27 kg/m ² + ≥ 1 comorbiditeit Zonder DM2	Als aanvulling op GLI	68 weken
STEP 2	RCT semaglutide vs. placebo	BMI ≥ 27 kg/m ² Met DM2	Als aanvulling op GLI	68 weken
STEP 5	RCT semaglutide vs. placebo	BMI ≥ 30 kg/m ² of BMI ≥ 27 kg/m ² + ≥ 1 comorbiditeit Zonder DM2	Als aanvulling op GLI	104 weken
STEP 8	RCT semaglutide vs. liraglutide vs. placebo	BMI ≥ 30 kg/m ² of BMI ≥ 27 kg/m ² + ≥ 1 comorbiditeit Zonder DM2	Als aanvulling op GLI	68 weken

De klinische uitkomstmaten die zijn gebruikt voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model verschillen per studie en per vergelijking. Dit wordt in detail uitgelegd in hoofdstuk 2.

2 Methoden

In het farmacotherapeutisch rapport is onderscheid gemaakt in de populatie met diabetes en de populatie zonder diabetes. Dit vloeit voort uit het feit dat liraglutide bij patiënten met diabetes in Nederland niet wordt vergoed voor sec de obesitas/overgewicht indicatie. Voor deze populatie is placebo dus de vergelijkende behandeling. Voor de patiënten zonder diabetes is liraglutide de vergelijkende behandeling. In lijn met de aanpak in het farmacotherapeutisch rapport en de budgetimpactanalyse, focust het farmaco-economische rapport zich op de vergelijking met placebo en de vergelijking met liraglutide.

2.1

PICO

In **Tabel 2** staat de PICO beschreven. De patiëntenkenmerken en de effectiviteit wordt per vergelijkende behandeling beschreven en worden in **Tabel 3** en **Tabel 4** weergegeven.

Tabel 2. PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen die een GLI volgen of hebben gevolgd met een BMI ≥ 30 kg/m ² ; of een BMI van 27 kg/m ² tot 30 kg/m ² in combinatie met een comorbiditeit ^a . Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen ^b : - Patiënten zonder DM2 - Patiënten met DM2
Interventie	Semaglutide
Controle-interventie	1. Liraglutide (bij patiënten zonder DM2) 2. Placebo (bij patiënten met DM2)
Uitkomsten	Gunstige effecten: <ul style="list-style-type: none"> • Morbiditeit en mortaliteit • cardiometabole risicofactoren (belangrijk) • Kwaliteit van leven Ongunstige effecten – Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten – Stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten

^a Comorbiditeit wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van hart- en vaatziekte, slaapapneu en/of artrose.

^b Er wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met of zonder DM2, omdat liraglutide voor de behandeling van obesitas bij patiënten met DM2 geen verzekerde zorg betreft. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de grootte van het effect van de GLP1-agonisten verschilt tussen deze subgroepen.

Zoals in **Tabel 2** naar voren komt zijn er twee vergelijkende behandelingen. Zo is de vergelijking tussen semaglutide met placebo gericht op patiënten met een BMI van ≥ 30 kg/m² of ≥ 27 kg/m² in combinatie met minimaal een gewichtsgelateerde comorbiditeit.

Wanneer semaglutide met liraglutide wordt vergeleken, wordt er gekeken naar patiënten met een BMI van ≥ 40 kg/m² of ≥ 35 kg/m² in combinatie met minimaal een gewichtsgelateerde comorbiditeit, zonder diabetes type 2 (hierna: DM2).

Hieronder wordt per vergelijking de patiëntenkenmerken en effectiviteit weergegeven.

Patiëntkarakteristieken STEP 1 en STEP 2 (semaglutide vs. placebo)

De STEP 1 studie includeerde volwassenen met een initiële BMI van ≥ 30 kg/m², of een BMI ≥ 27 kg/m² met minimaal een gewicht gerateerde comorbiditeit. In de studie heeft geen van de patiënten DM2 (N=1.961). De STEP 2 studie includeerde volwassene met een initiële BMI van ≥ 27 kg/m² met DM2 op baseline (N=1.210).

Een overzicht van de baseline karakteristieken van STEP 1 en 2 is weergegeven in **Tabel 3**. De registratiehouder heeft voor de hoofdvergelijking met placebo subgroepanalyses uitgevoerd op basis van de STEP 1 studie (mensen zonder DM2) en de STEP 2 studie (mensen met DM2).

Tabel 3. Patiëntkarakteristieken van de STEP 1 en STEP 2 en gewogen gemiddelde van deze studies

Parameter	Mean STEP 1	Mean STEP 2
Age	46.5	55.0
BMI (kg/m ²)	37.9	35.9
Height	1.67	1.7
SBP (mmHg)	126.5	130.0
Total cholesterol (mg/DI)	194.2	175.2
HDL-cholesterol (mg/DI)	51.0	45.5
Triglyceride (mg/DI)	142.78	179.7
Proportion with triglyceride level ≥ 150 mg/dL	33.2%	52%
Proportion smokers	11.6%	42%
Proportion females	74.1%	51%
Proportion on lipid-lowering drugs	18.51%	56%
Proportion on antihypertensive medication	23.61%	65%
Proportion w pre-DM2	41.87%	0%
Proportion w DM2	1.79%	100%
History of CV	2.80%	8.2%

Patiëntkarakteristieken STEP 8 (semaglutide vs. liraglutide)

De patiëntenkarakteristieken in de basecase analyse waarin semaglutide 2,4 mg vergeleken wordt met liraglutide 3,0 mg is gebaseerd op de baseline karakteristieken van de totale populatie (FAS, full analysis set) van de STEP 8 studie. In deze studie is liraglutide direct vergeleken met semaglutide. De gehele populatie betreffen patiënten zonder DM2 met een BMI ≥ 30 kg/m² of ≥ 27 kg/m² met minimaal een gewichtsgelateerde comorbiditeit.

Daarnaast heeft de registratiehouder in een subgroepanalyse de patiëntenkarakteristieken gebaseerd op de subpopulatie van patiënten met een baseline BMI ≥ 35 en < 40 kg/m² met minimaal één comorbiditeit, of BMI > 40 kg/m² van de STEP 8. Dit is in lijn met de vergoedingsvoorwaarden van liraglutide in Nederland. Zie **Tabel 4**.

Tabel 4. Baseline karakteristieken van de STEP 8

	Mean STEP 8 (subgroep BMI ≥35 - <40 kg/m² + comorbiditeit; BMI >40 kg/m²)	Mean STEP 8 (totale populatie)	Source
Age (years)	48.2	48.70	Appendix J dossier registratiehouder
BMI (kg/m ²)	41.7	37.10	Appendix J dossier registratiehouder
Height (m)	1.70	1.70	Appendix J dossier registratiehouder
SBP (mmHg)	127.8	125.80	Appendix J dossier registratiehouder
T-chol (mg/dL)	185.7	190.80	Appendix J dossier registratiehouder
HDL-chol (mg/dL)	51.2	54.30	Appendix J dossier registratiehouder
Triglycerides (mg/dL)	126.80	126.10	Appendix J dossier registratiehouder
Proportion triglyceride ≥150 mg/dL (%)	26.8	26.1	Appendix J dossier registratiehouder
HbA1c from onset of DM2 (%- points)	7.50	7.50	KOL input
DM2 duration* (years)	3.00	3.00	KOL input
Smokers (%)	29.9	30.80	Appendix J dossier registratiehouder
Females (%)	74.8	78.70	Appendix J dossier registratiehouder
On lipid-lowering medication (%)	29.9	31.20	Appendix J dossier registratiehouder
On antihypertensive medication (%)	29.1	23.70	Appendix J dossier registratiehouder
<u>Glycaemic status at baseline</u>			
Normal glucose tolerance (%)	52.7	62.40	Appendix J dossier registratiehouder
Prediabetes [†] (%)	46.5	37.20	Appendix J dossier registratiehouder
DM2 (%)	0.8	0.40	Appendix J dossier registratiehouder

History of CVD at baseline [±] (%)	3.3	3.30	Appendix J dossier registratiehouder
---	-----	------	--

Effectiviteit

De effectiviteit wordt in het model toegepast via het effect op BMI (kg/m²), systolische bloeddruk (SBP) (mmHg), totale en HDL cholesterol (mg/dl) en glykemische status (prediabetes in niet DM2 en verandering HbA1c in DM2). Het effect is toegepast op veranderingen ten opzichte van baseline voor alle behandelarmen. De waarden van deze klinische eindpunten zijn gebruikt in de risico functies toegepast in het model (dit wordt in 2.3 uitgebreid toegelicht). Zo worden op basis van deze functie de transitiekansen of het event percentage berekend die per model cyclus worden toegepast.

De STEP 5 studie (N=304) had dezelfde opzet als de STEP 1 studie (inclusief interventie + controle en patiëntenkenmerken), met een langere follow-up van 104 weken (2 jaar). De studie werd gebruikt om de verandering voor gewicht, systolische bloeddruk (SBP) en glykemisch voordeel door de behandeling na het eerste jaar te modelleren.

Daarnaast wordt de STEP 5 studie gebruikt om het geleidelijke verlies van het behandel-effect van semaglutide + GLI in te schatten. Hiervoor wordt de waargenomen verhouding aan verandering tussen week 68 en 104 in de studie doorgetrokken en toegepast in elke cyclus van het model.

De effectiviteit wordt in **Tabel 4** weergegeven. In deze tabel is te zien dat semaglutide minder effectief is bij DM2 patiënten: bij DM2 patiënten wordt een verandering in lichaamsgewicht gerapporteerd van -9,64% (STEP 2), bij patiënten zonder DM2 ligt dit percentage rond de -15% (STEP 1, STEP 5 en STEP 8). Dezelfde trend is terug te zien voor de uitkomstmaat patiënten met ≥10% gewichtsverlies.

Tabel 3: Effectiviteit van semaglutide en liraglutide

	<i>STEP 1 semaglu tide (68 weken)</i>	<i>STEP 1 placebo (68 weken)</i>	<i>STEP 2 semaglu tide (68 weken)</i>	<i>STEP 2 placebo (68 weken)</i>	<i>STEP 5 Semaglu tide (104 weken)</i>	<i>STEP 5 placebo (104 weken)</i>	<i>STEP 8 semaglu tide (totaal) (68 weken)</i>	<i>STEP 8 liraglutid e (totaal) (68 weken)</i>
<i>Primaire uitkomstmaat</i>								
Verandering lichaamsgew icht (%)	-14,85%	-2,41%	-9,64%	-3,42%	-15,2%	-2,6%	-15,8%	-6,4%
Patiënten met ≥5 % gewichtsverl ies (%)	86,4%	31,5%	68,8%	28,5%	77,1%	34,4%	87,2%	58,1%
<i>Secundaire uitkomstmaten</i>								
Patiënten met ≥10 % gewichtsverl ies (%)	69,1%	12,0%	45,6%	8,2%	61,8%	13,3%	70,9%	25,6%
Patiënten met ≥15 % gewichtsverl ies (%)	50,5%	4,9%	25,8%	3,2%	52,1%	7,0%	55,6%	12%

Patiënten met ≥ 20 % gewichtsverlies (%)	32,0%	1,7%	-	-	36,1%	2,3%	38,5%	6%
Verandering in buikvang (cm)	-13,5	-4,1	-9,4	-4,5	-14,4	-5,2	-13,2	-6,6
Verandering in systolische bloeddruk (mmHg)	-6,16	-1,06	-3,9	-0,5	-5,7	-1,6	-5,7	-2,9
Gewicht verandering van baseline tot week 68 of 104 (STEP 5) (kg)	-15,3 kg	-2,6 kg	-9,7 kg	-3,5 kg	-16,1 kg	-3,2 kg	-15,3 kg	-6,8 kg
BMI verandering van baseline tot week 68 of 104 (STEP 5)	-5,54	-0,92	-3,5	-1,3	-5,9	-1,6	-	-

Gecombineerde leefstijlinterventie (GLI)

Alle armen van de studies zijn onderzocht in combinatie met een leefstijlinterventie (GLI). In de STEP 1 en 2 studies bevatte de interventie de volgende aspecten: fysieke activiteit van ten minste 150 minuten per week, verminderen calorie inname (500 kcal onder benodigde energie inname), gezondere voeding, realisatie van gedragsverandering door middel van stappenteller en voedingsdagboek en tot slot een individuele of groepsessie.^[2, 5] Op dit moment zijn er in Nederland zeven door het RIVM erkende GLI programma's beschikbaar, deze worden vergoed vanuit de basisverzekering. Al deze programma's hebben een duur van 24 maanden en bevatten grofweg dezelfde onderdelen, namelijk de toename fysieke activiteit, begeleiding van voeding en de inname hiervan en de bewustwording van de gedragsverandering.^[7]

Tot slot geeft de registratiehouder een overzicht weer van de baseline kenmerken en effecten van vier veel gebruikte GLI programma's in Nederland. Deze worden afgezet tegen de uitkomsten gezien in de STEP 1 en 2 studie. Deze effecten zijn weergegeven in **Tabel 5**. Het valt op dat in de STEP 1 de deelnemers een stuk jonger zijn (5 tot 10 jaar) in vergelijking met de andere programma's. Verder komen de waarden tussen de programma's grofweg overeen.

Tabel 5. Overzicht baseline karakteristieken en effecten GLI

	Beweeg Kuur ^[8]	Cool ^[9]	Slimmer ^[10, 11]	Samen Sportief in Beweging	STEP 1 placebo	STEP 2 placebo
Aantal patiënten	511	138	139	222	655	403
Leeftijd	58,2	55,1	61,1	52	47	55
Man/vrouw (%)	41/59	48/52	54/46	16/84	24/76	53/47

Gewicht (kg)	95,6	105,4	89,5	89	105,2	100,5
BMI (kg/m ²)	33	36,2	30,2	32,7	38	35,9
Buikomvang (cm)	110,4	n.a.	105	105	114,8	115,5
Gewicht (%)	-3,0	-2,2	-3,4	-3,0	-2,4	-3,4
Buikomvang (cm)	-4,3	n.a.	-5,3	-3,5	-4,1	-4,5

Discussie PICO

- Er is geen vergelijking gemaakt met de Nederlandse populatie. Onduidelijk is of de studiepopulatie overeenkomt met de Nederlandse klinische praktijk. Zo valt onder andere op dat in de studies vrouwen en mensen van het blanke ras oververtegenwoordigd lijken te zijn. Ook valt op dat de gemiddelde leeftijd van de STEP studies rond de 48 jaar ligt, terwijl uit de Nederlandse GLI programma's naar voren komt dat de leeftijd van de deelnemers boven de 50 ligt. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit toe te voegen. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de representativiteit van de studiepopulatie gevalideerd bij een Nederlandse klinische expert. De registratiehouder heeft hierbij de baseline karakteristieken van de STEP 1, 2 en 8 studies vergeleken met de deelnemers van de GLI (zie tabel hieronder). Gebaseerd op deze tabel heeft de Nederlandse klinische expert aangegeven dat de studiepopulatie overeenkomt met de Nederlandse klinische praktijk.

Tabel 6. Vergelijking met de Nederlandse praktijk

	Mean STEP 1	Mean STEP 2	Mean STEP 8	GLI RIVM data(1, 2)
Age (years)	46.47	55.0	48.70	51
BMI (kg/m ²)	37.87	35.9	37.10	36.3
Height (m)	1.67	1.7	1.70	1.73*
SBP (mmHg)	126.49	130.0	125.80	
T-chol (mg/dL)	194.21	175.2	190.80	
HDL-chol (mg/dL)	51.00	45.5	54.30	
Triglycerides (mg/dL)	142.78	179.7	126.10	
Proportion triglyceride ≥150 mg/dL (%)	33.25	52.0	26.10	
Smokers (%)	11.63	42.0	30.80	
Females (%)	74.09	50.9	78.70	71%
On lipid-lowering medication (%)	18.51	56.5	31.20	**
On antihypertensive medication (%)	23.61	65.2	23.70	**
<u>Glycaemic status at baseline</u>				
Normal glucose tolerance (%)	56.35	0	62.40	
Prediabetes [†] (%)	41.87	0	37.20	
T2D (%)	1.79*	100.0	0.40	
History of CAD at baseline [‡] (%)	2.80	8.2	3.30	

Race or ethnic group				
White	0.75	0.62	0.74	0.81°

De registratiehouder heeft een scenarioanalyse gedaan waarin de patientkarakteristieken van de GLI (laatste kolom) zijn gebruikt in het model. Dit resulteert in de volgende uitkomsten:

- Semaglutide 2,4 mg vs. placebo (populatie zonder DM2, STEP 1): ICER €45.997/QALY (+6%)
- Semaglutide 2,4 mg vs. placebo (populatie met DM2, STEP 2): ICER €127.670/QALY (+53%)
- Semaglutide 2,4 mg vs. liraglutide 3,0 mg (populatie zonder DM2, STEP 8): ICER €21.115/QALY (+11%)
- Uit de resultaten van de scenarioanalyse blijkt dat de patientkarakteristieken van de GLI een enorme impact hebben op de resultaten van de analyse van DM2 patienten. Volgens de registratiehouder komt dit door het verschil in leeftijd tussen de GLI-deelnemers en de STEP 2 studiepoulatie.
- De studies hebben een korte follow-up duur, waarin zelfs al naar voren komt dat patienten (terwijl nog op behandeling) weer toenemen in gewicht of stabiel blijven (niet meer afnemen). Dit effect is wel toegepast in het economisch model maar hierbij is wel veel onzekerheid over wat het effect zal zijn op de lange termijn: zo zouden patienten sneller op het niveau van het oorspronkelijk gewicht kunnen komen na staken van de behandeling, of zou het behandel-effect op de lange termijn sneller kunnen afnemen. Het Zorginstituut heeft daarom de registratiehouders om meerdere scenarioanalyses gevraagd, die zijn in onderstaande tabel weergegeven. De registratiehouder heeft geen reactie gegeven over de onzekerheid van de effectiviteitsdata gezien de korte follow-up duur.

Tabel 7. Additionele scenarioanalyses

Scenario	Semaglutide 2,4 mg vs. placebo (populatie zonder DM2, STEP 1)	Semaglutide 2,4 mg vs. placebo (populatie met DM2, STEP 2)	Semaglutide 2,4 mg vs. liraglutide 3,0 mg (populatie zonder DM2, STEP 8)
BMI terug op hetzelfde niveau op jaar 8	ICER: €138.591/QALY (221%)	ICER: €318.783/QALY (282%)	ICER: €86.032/QALY (+354%)
BMI terug op hetzelfde niveau op jaar 15	ICER: €98.059/QALY (127%)	ICER: €243.565/QALY (192%)	ICER: €57.792/QALY (+205%)
Een twee keer zo snelle afname in behandel-effect	ICER: €43.281/QALY (0%)	ICER: ontbreekt	ICER: €18.973/QALY (+0,05%)
Bij staken behandeling keert het gewicht gelijk terug naar basisniveau	ICER: €43.296/QALY (0%)	ICER: €85.932/QALY (3%)	ICER: €18.976/QALY (+0,06%)
Behandelduur: levenslang	ICER: €54.514/QALY (+26%)	ICER: €76.242/QALY (-9%)	ICER: €27.063/QALY (+43%)
Behandelduur: 2 jaar	ICER: €26.494/QALY (-39%)	ICER: €69.726/QALY (-16%)	ICER: €4.741/QALY (-75%)

Conclusie PICO:

- De representativiteit van de studiepoulatie voor de Nederlandse situatie is gevalideerd met één Nederlands klinisch expert. Uit de scenarioanalyses

met de patientkarakteristieken van de GLI-populatie blijkt echter dat dit een grote impact heeft (ICER stijgt met 53%) op de resultaten van de analyse van de subpopulatie met DM2 (semaglutide vs. placebo, STEP 2, populatie met DM2). Voor de overige subpopulaties is dit veel minder. Het blijft het Zorginstituut daarom onduidelijk of de studiepulatie voldoende representatief is voor alle relevante subpopulaties in de Nederlandse praktijk.

- Er ontbreekt langetermijn data over de effectiviteit van semaglutide. De langst durende studie heeft een follow-up duur van 104 weken (STEP 5), waarin de effectiviteit van semaglutide is gemeten i.c.m. de GLI (diet & exercise). Er is vele onzekerheid over het lange termijneffect van semaglutide. In het economisch model is aangenomen dat de ratio gewichtsverandering in week 68 tot 104 aanhoudt gedurende 20 jaar. Uit de scenarioanalyses waarbij de BMI terug op het baseline niveau keert na 8 en 15 jaar blijkt dat dit grote impact heeft op de resultaten van de analyse, voor elke subpopulatie. Volgens de registratiehouder is het scenario waarbij de BMI na 8 jaar terugkeert op baseline, terwijl patiënten het middel 20 jaar blijven gebruiken, niet realistisch. Het Zorginstituut concludeert daarmee dat de aanname over de lange-termijneffectiviteit in het model erg onzeker is en veel impact heeft op de resultaten van de analyse.

2.2 Modelsettings

In tabel 4 staan de belangrijkste modelparameters. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

Tabel 4: Modelsettings

Modelsettings	
Type model	Markov state-transition cohort model (ziektemodel)
Gezondheidstoestanden	Zie Tabel 8
Cyclusduur	Cyclus lengte van 3 maanden in jaar 1, en jaarlijks vanaf jaar 2 en verder
Cohortgrootte	1.000 patiënten
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Patiënten starten in het model als zij een BMI ≥ 30 kg/m ² of BMI ≥ 27 kg/m ² met minimaal een gewichtsgelateerde comorbiditeit in combinatie met de GLI
Tijdshorizon	40 jaar (waarvan 20 jaar behandelduur)
Perspectief	Maatschappelijk
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten
Analysetechniek	Kosten utiliteit analyse (KUA)

De registratiehouder heeft een systematische literatuur review (SLR) uitgevoerd over economische modellen betreffende obesitas. In totaal werden zeven

gepubliceerde kost-effectiviteitsanalyses gevonden. Een studie was een piggy-back analyse, de overige zes gebruikten allemaal een vorm van modellering. In drie van deze studies werd een cohort state transitie model toegepast, in twee studies een simpele keuze analyse gebaseerd op een 1 en 5 jarige horizon en tot slot een studie waarin een microsimulatie state transitie model werd gebruikt. Verder wordt aangegeven dat de associatie van obesitas, vorming van DM2 en cardiovasculaire risico's in de literatuur onderzocht en beschreven is.

De studies gebruiken verschillende methoden voor de extrapolatie van korte termijn veranderingen in BMI tot de vorming van complicaties. Zo gebruikt de Ara et al. 2007 studie het Framingham risico model om de incidentie te berekenen van cardiovasculaire risico's als functie van de BMI.^[12, 13] Er werden daarnaast risicomodellen ontwikkeld voor: het ontstaan van DM2, incidentie van acuut myocardinfarct (AMI), beroerte en overlijden door welke oorzaak dan ook als functie van BMI, leeftijd, geslacht, rookstatus, aspirine, insuline, statine en bloeddrukbehandeling, voor DM2- en niet-DM2-cohorten. Dezelfde auteurs (Ara et al.) hebben tevens een natuurlijke ziekteprogressiemodel ontwikkeld van het BMI traject op basis van general practice research datalink (hierna: GPRD) data.

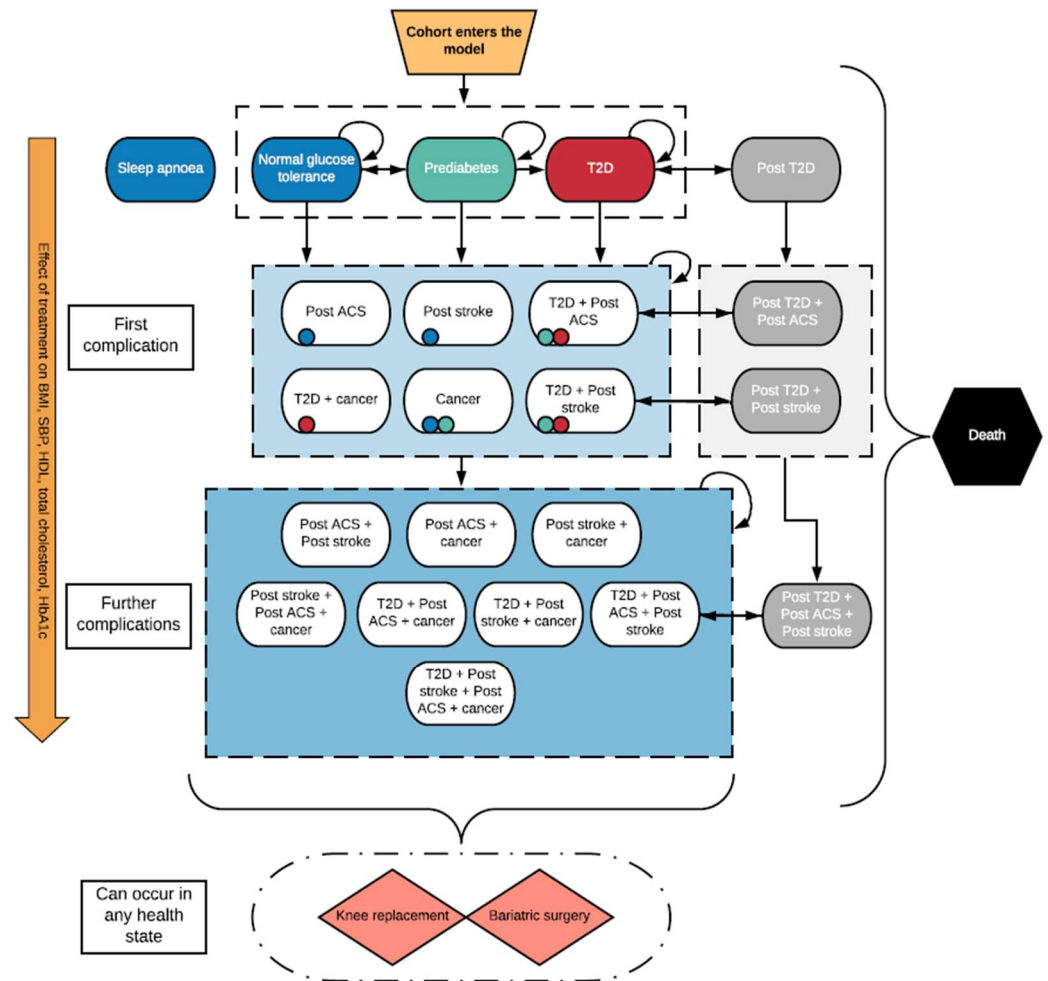
De kosteneffectiviteit van semaglutide is geëvalueerd door middel van een gepubliceerd Markov state-transitie cohort model. De modelstructuur is gebaseerd op het Core Obesity Model (COM). Patiënten bevinden zich ofwel in het normale glucose tolerantie cohort (niet hebben van DM2) ofwel in de pre diabetes fase, ofwel in het cohort met DM2. In het model kunnen in gezondheidstoestanden combinaties van maximaal vier complicaties plaatsvinden. Hiermee wordt geprobeerd om geheugen in het Markov model in te bouwen. Het model omvat de onder meer de volgende complicaties: slaap apneu, kunstnier door osteoartritis, bariatrische chirurgie, vorming van borst- en endometriumkanker na de menopauze en darmkanker. **Tabel 8** geeft de verschillende gezondheidstoestanden in het model weer.

Tabel 8. Gezondheidstoestanden

Gezondheidstoestanden in het model			
1. Geen comorbiditeit (normale glucose tolerantie)	6. post beroerte**	11. kanker	16. kanker + post ACS + post beroerte
2. prediabetes (pre DM2),	7. post ACS + post beroerte	12. kanker + DM2	17. kanker + post beroerte + DM2
3. tijdelijke prediabetes omkering	8. post beroerte + DM2	13. kanker + post beroerte	18. kanker + post ACS + post beroerte + DM2
4. DM2	9. post ACS + DM2	14. kanker + post ACS	19. sterfte
5. post acuut coronair syndroom (hierna: ACS)*	10. post ACS + post stroke + DM2	15. kanker + post ACS + DM2	

*onder ACS vallen myocard infarct (MI), ischemische aanval en instabiele angina pectoris (AP).

** onder beroerte valt ook een TIA (transient ischemic attack)



Figuur 1 : Modelstructuur van het Markov state-transition cohort model voor semaglutide bij obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit

Cardiovasculaire events

In het model worden cardiovasculaire events, waaronder MI, instabiele AP, beroerte en ischemische aanval als een gebeurtenis beschouwd. De kosten en disutiliteiten worden toegepast als eenmalig per gebeurtenis in een cyclus.

Vervanging knie en bariatrische chirurgie

Het vervangen van een knie door osteoartritis wordt in het model gezien als een gebeurtenis (event), en niet als een aparte gezondheidstoestand. Het jaarlijkse risico op een knie operatie waarin een kunstknie wordt geplaatst is toegepast op alle gezondheidstoestanden in het model in elke cyclus. Bariatrische chirurgie wordt gezien als een (volgende lijns) behandeloptie. Het deel van het cohort dat een operatie ondergaat hangt af van de gemiddelde BMI ten tijde van chirurgie, jaarlijkse incidentie en leeftijd. Wanneer het gemiddelde BMI van het cohort de BMI voorwaarden voor chirurgie bereiken kan dit worden uitgevoerd. Bariatrische chirurgie wordt in het model gezien als een vervolgbehandeling en wordt toegepast vanaf de eerste cyclus na het stoppen met medicatie. Deze kosten en disutiliteiten worden net als vervanging van de knie eenmalig meegenomen.

Slaapapneu

In het model is slaapapneu niet opgenomen als een aparte gezondheidstoestand

omdat het naast elke obesitas gerelateerde complicatie kan plaatsvinden. Het wordt aangenomen dat de aanwezigheid van slaapapneu geen invloed heeft op sterfte of op de transitiekans tussen de gezondheidstoestanden. Er worden wel kosten en disutiliteiten toegepast op het deel van het cohort dat per cyclus slaapapneu heeft.

Afname behandel-effect

Op basis van de lange termijn STEP 5 studie wordt de geleidelijk afname van het behandel-effect van semaglutide gemodelleerd. Hiervoor wordt de verandering tussen week 68 en 104 waargenomen in de studie, elke cyclus toegepast in het model zolang de behandeling voortzet (basecase behandelduur: 20 jaar).

Catch-up periode

Wanneer er wordt gestopt met de behandeling, wordt er in het model een catch-up rate (inhaalpercentage) toegepast vanaf de volgende cyclus voor het deel van het cohort dat de behandeling staakt. Dit brengt aan het einde van de catch-up periode de klinische effectiviteitsparameters terug op baseline niveau (gewicht, SBP, lipiden, prediabetes omkering).

De catch-up rate dat in de base case is gebruikt is gebaseerd op data van de STEP 1 extensiestudie. In een scenarioanalyse is de catch-up rate gebaseerd op de CPRD analyse gepubliceerd door Ara et al. (2012).

Dezelfde catch-up rate waarden zijn gebruikt voor alle behandelingen.

Tabel 9. Catch up rate in model

Cycle after treatment stop	Weight, SBP, lipids	Reference	Prediabetes reversal	Reference
Base case				
+ 1 cycle	64%	STEP extension 1	34%	Appendix H dossier registratiehouder
+ 2 cycles	87%		69%	Assumed
+ 3 cycles	95%		100%	Assumed
Scenario analysis				
+ 1 cycle	33%	Ara et al 2012	34%	Appendix H dossier registratiehouder
+ 2 cycles	67%	Same rate as in cycle 1 applied cumulatively	69%	Assumed
+ 3 cycles	100%		100%	Assumed

Aan het einde van de catch-up periode en verder, zijn de waarden van de klinische parameters gelijk tussen de behandelingen, en daardoor ook de incidentie percentages per cyclus. Echter zal het deel van het cohort in de gezondheidstoestanden wel verschillen tussen de behandelarmen. De incidentiepercentages van obesitascomplicaties worden cumulatief toegepast en zo blijven voordelen opgedaan in voorgaande cycli behouden.

Natuurlijke progressie

Na de catch-up periode, wordt in het model ook rekening gehouden met een natuurlijke toename van het gewicht. De registratiehouder neemt aan dat de

natuurlijke toename in het gewicht tot de leeftijd van 68 jaar geldt. Dit onderbouwt de registratiehouder met CBS data van de prevalentie van (ernstig) overgewicht verdeeld over leeftijd. Na de catch-up periode werd aangenomen dat gewicht op een natuurlijke wijze toeneemt met respectievelijk 0,145 kg/m² en 0,175 kg/m² per cyclus bij mannen en vrouwen (in kg 0,402 kg/jaar (mannen), 0,486 kg/jaar (vrouwen) en 0,463 kg/jaar (gemiddeld cohort)) tot een maximum leeftijd van 68 jaar. Wanneer 68 jaar wordt bereikt wordt geen verdere verhoging van gewicht toegepast. De impact van deze aanname op de resultaten is getoetst in een scenarioanalyse met een natuurlijke gewichtstoename van 0,296 kg tot de leeftijd van 66 jaar, en vervolgens een natuurlijke gewichtsafname van dezelfde grootte na 66 jaar. In de basecase wordt uitgegaan van een behandelduur van 20 jaar tot het moment dat natuurlijke gewichtstoename afneemt op 68 jarige leeftijd.

Tot slot wordt door de registratiehouder aangenomen dat de systolische bloeddruk (SBP) en lipiden niet verder veranderen na de catch-up periode omdat verwacht wordt dat de meeste patiënten met obesitas medicatie gebruiken voor verlaging van lipiden en bloeddruk. Er is voor deze klinische effectiviteitsparameters dus geen rekening gehouden in het model met natuurlijke progressie.

Discussie modelsettings:

- Uit literatuursearch blijkt dat de meeste modellen overeen komen met het gebruikte model. Daarnaast is dit een gepubliceerd (ziekte)model.
- Het Zorginstituut vraagt in hoeverre het meenemen van kanker als lange termijn complicatie van obesitas gerechtvaardigd is. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder kanker als lange termijn complicatie uit de basecase analyse gehaald, en als scenarioanalyse toegevoegd. De registratiehouder heeft daarnaast onderbouwing aangeleverd voor het wel meenemen van kanker als lange termijn complicatie van obesitas. De registratiehouder vermeldt dat de bijdrage van overgewicht/obesitas aan de toename van de incidentie van kanker is aangetoond in grootschalige epidemiologische studies. De registratiehouder onderbouwt dit met publicaties van Lauby-Secretan et al. (2016) en Sjostrom et al. (2012). In het artikel van Lauby-Secretan et al. (2016) staat het standpunt van de *International Agency for Research on Cancer* werkgroep over lichaamsvet en kanker gerapporteerd. In het artikel wordt geconcludeerd dat er voldoende bewijs was voor een kankerpreventief effect van het vermijden van gewichtstoename bij kanker van de dikke darm, slokdarm (adenocarcinoom), nier (niercel), borst (postmenopauzaal) en corpus uteri. In het artikel van Sjostrom et al. (2012) worden de resultaten van de *Swedish Obese Subjects (SOS)* trial gerapporteerd. De SOS-trial was een prospectieve studie over de effecten van bariatrische chirurgie. De gemiddelde gewichtsreductie na 2, 10, 15 en 20 jaar waren respectievelijk 23%, -17%, -16% and -18% voor patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan. Vergeleken met de controlegroep (standaardzorg), resulteerde bariatrische chirurgie in lange-termijn reductie van onder andere kanker bij vrouwen (HR = 0.58; p=0008). Ook heeft de registratiehouder de input gevraagd van de Nederlandse klinische expert. Deze heeft aangegeven zich te kunnen vinden in het meenemen van kanker als lange termijn complicatie, en refereert naar de relatieve risico's in de Nederlandse obesitas-richtlijn. Hieronder staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses waarin kanker is meegenomen:

Tabel 10. Resultaten scenarioanalyses inclusief kanker als lange termijncomplicatie

	Semaglutide vs. placebo, niet-DM2 (STEP 1)	Semaglutide vs. placebo, DM2 (STEP 2)	Semaglutide vs. liraglutide
Scenarioanalyse: kanker geïncorporeerd als lange termijncomplicatie	€30,529/QALY (-29%)	€72,497/QALY (-13%)	€12,606/QALY (-34%)

- Het Zorginstituut kan niet volgen hoe de catch-up periode precies is toegepast. Ook is onduidelijk hoe de natuurlijke progressie is toegepast in het model en hoe dit in samenhang staat met de catch-up periode. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om dit toe te lichten. De registratiehouder heeft toegelicht dat in de basecase analyse de catch-up rate (inhaalpercentage) is toegepast. Deze catch-up rate wordt toegepast in de eerste cycli nadat de behandeling is gestaakt, dit geldt voor zowel de interventie- als de controle-arm. Zodra beide behandelingen zijn geconvergeerd naar dezelfde waarde zoals gedefinieerd in het model door de 'catch-up to'-optie, wordt de natuurlijke gewichtstoename toegepast. Dit gaat met een %-gewichtstoename ten opzichte van het BMI-traject dat is gemodelleerd in de 'no treatment' arm van het model. De 'no treatment' in het model is de arm waar geen effect is gemodelleerd (d.w.z. geen gewichtsverlies wordt toegepast) en het gewicht elke cyclus toeneemt met een 'natuurlijke gewichtstoename' tot de leeftijd van 68 jaar. Het Zorginstituut merkt op dat er wordt aangenomen dat het gewicht aan het einde van de catch-up periode gelijk is aan het baseline gewicht, ipv aan het gewicht bij natuurlijk beloop. Hierdoor is er ook na stoppen van de behandeling dus een langdurig positief effect op gewicht/BMI.
- Het Zorginstituut kan niet volgen hoe de BMI lager eindigt dan de baselinewaarde aan het einde van de tijdshorizon, terwijl de registratiehouder aangeeft een catch-up periode en natuurlijke progressie toe te passen. De registratiehouder heeft toegelicht dat omdat het gewichtsverlieseffect van een operatie (bariatrische chirurgie) niet afneemt over de tijd, zal het deel van het cohort dat een operatie ondergaat nooit terugkeren naar het oorspronkelijke BMI. Daarom bereikt het cohort nooit het baseline BMI. Volgens het Zorginstituut neemt de registratiehouder aan dat bariatrische chirurgie een permanent effect heeft op de BMI, en vindt dit onrealistisch.
- Daarnaast verzocht het Zorginstituut de registratiehouder om de volgende scenarioanalyse: een reboundeffect dat optreedt na het staken van de behandeling, waarbij de BMI hoger eindigt dan de baseline BMI waarde. Het Zorginstituut kan de resultaten van deze scenarioanalyse echter niet terugvinden in het rapport van de registratiehouder.
- Het Zorginstituut kan de keuze van de cycle length en de implementatie van de STEP studies in het model niet volgen. In de eerste drie maanden wordt geen daling van het gewicht verondersteld: alle tabellen laten 0% daling voor modelcyclus 1 zien en ook in figuur 1 is dit te zien. De verlaging die vervolgens op 6 maanden wordt geobserveerd is erg groot en houdt ook de 6 maanden daarop aan. Uit de STEP studies is veel gedetailleerdere data

bekend over de eerste maanden (per 4 weken). Waarom is de modelcyclus niet per maand? Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit toe te lichten en zo nodig aan te passen. De registratiehouder geeft in de reactie aan dat:

- In het eerste modelcyclus (eerste drie maanden), geen behandelingseffect is gemodelleerd, maar de kosten van behandeling wel worden meegenomen (als ook de behandelingsgerelateerde bijwerkingen etc.).
- In studies naar gewichtsverlies doorgaans in het eerste jaar een geleidelijke gewichtsafname wordt waargenomen, waarbij rond 1 jaar een plateau wordt bereikt (zie figuur hieronder). Volgens de registratiehouder is het tot op zekere hoogte onzeker hoe lang het zou duren voordat de effecten van het gewichtsverlies zich vertalen in het uitstellen/vertragen van complicaties, hoewel recentere onderzoeken aantonen dat semaglutide 2,4 mg (en andere GLP-1) een gewichtsonafhankelijk effect kunnen hebben op diabetes en CVD. Volgens de registratiehouder is de huidige aanpak daarmee conservatief.
- Het economisch model is ontworpen als ziektemodel, om opname en vergelijking van meerdere gewichtsreducerende interventies met verschillende studie designs mogelijk te maken. Het komt niet volledig overeen met de meetmomenten van de STEP studies.
- De keuze van cyclusduur werd bepaald door overwegingen van rekenefficiëntie.
- De registratiehouder heeft tenslotte een samenvatting gegeven over het matchen van de modelcyclus met de observaties uit de STEP studies.

Conclusie modelsettings:

- Het is het Zorginstituut nog onduidelijk of een hogere incidentie van kanker, gemeten in grote epidemiologische studies, voldoende onderbouwing geeft voor het meenemen van deze lange termijncomplicatie in een ziektemodel. In de nieuwe Nederlandse richtlijn overgewicht/obesitas tabel 2.2 staan de relatieve risico's voor verschillende typen kanker weergegeven. Dit zijn er meer dan de 3 typen kanker die in de scenarioanalyse van het model zijn meegenomen, waarbij sommigen een hoger relatief risico hebben dan de typen kanker geïncorporeerd in de scenarioanalyse van het model (bijv. nier). Uit de scenarioanalyses waarin kanker wordt meegenomen als lange termijncomplicatie, blijkt dat dit een grote impact heeft op de resultaten van de analyse. De ICER/QALY gaat flink omlaag in alle analyses. Bij de vergelijkingen met placebo heeft dit geen gevolgen voor de conclusie: de ICER blijft boven de referentiewaarde. Bij de vergelijking met liraglutide heeft het wel een impact op de conclusie: de ICER valt onder de referentiewaarde.

2.3 Inputgegevens

2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden

De transitiekansen in het model zijn berekend via risicovergelijkingen met behulp van onder andere de volgende surrogaatuitkomsten: BMI, SBP (systolische bloeddruk), totaal cholesterol, HDL-cholesterol en verandering in bloedsuikerspiegel

(HbA1c). Het klinische effect van de interventie (semaglutide) is in het model opgenomen door een verandering van deze surrogaatuitkomsten weer te geven gebaseerd op de volgende klinische studies: STEP 1, STEP 2, STEP 5, en STEP 8. De belangrijkste drijver van de klinische effectiviteit in het model is de verandering in BMI, relatief aan de baseline waarde (% verandering). Verandering in de BMI heeft invloed op het risico van alle obesitas complicaties in het model, behalve de incidentie van een herhaalde CV-event. Veranderingen in SBP, HDL en totaal cholesterol hebben invloed op het risico op DM2 en CV-events (zowel eerste als herhaalde event). Veranderingen in HbA1c hebben invloed op het risico op een eerste CV-event in het DM2 cohort. Ook is in het model rekening gehouden met een tijdelijke terugkeer naar een normale glucose tolerantie van mensen met prediabetes. Ook dit is een belangrijke drijver in het model aangezien personen met prediabetes een hoger risico hebben op het ontwikkelen van DM2 en CV-events. Hieronder zal eerst de klinische effectiviteit worden beschreven voor BMI, SBP, totaal cholesterol, HDL-cholesterol en HbA1c. Dit zal worden gevolgd door de beschrijving van de risicovergelijkingen van obesitas-gerelateerde complicaties.

Klinische effectiviteit

Hieronder wordt het klinische effect beschreven voor de volgende uitkomstmaten: BMI, SBP, totaal cholesterol, HDL-cholesterol en verandering in bloedsuikerspiegel (HbA1c). Dit wordt eerst gedaan voor de vergelijking van semaglutide vs. placebo, per subgroep (zonder en met DM2). Vervolgens wordt dit beschreven voor de vergelijking van semaglutide vs. liraglutide voor de totale populatie, en de subgroep van patiënten die in aanmerking komen voor liraglutide in Nederland (d.w.z. patiënten met een BMI ≥ 35 en < 40 met een comorbiditeit of een BMI ≥ 40 én zonder DM2).

Vergelijking semaglutide vs. placebo (mensen zonder DM2 (STEP 1) en mensen met DM2 (STEP2))

Gewicht, SBP, HDL-cholesterol en totaal cholesterol

Het klinische effect van semaglutide 2,4 mg + GLI (proxy: diet & exercise) versus placebo + GLI (hierna: GLI) op het gewicht, de SBP, het HDL- en totaal cholesterol zijn gebaseerd op de STEP 1, STEP 2 en STEP 5 studies. Hierbij is gebruik gemaakt van de treatment policy estimand, wat vergelijkbaar is met de intention-to-treat analyse.

Subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

Bij de vergelijking voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 is in het eerste jaar van het model (modelcyclus 1-4) data van de STEP 1 studie gebruikt om de klinische effectiviteit van semaglutide 2,4 mg + GLI en placebo + GLI te bepalen. De klinische effectiviteit op het gewicht op de lange termijn is gebaseerd op de in trial full analysis set (FAS) populatie data van de STEP 5 studie. Hiervoor is het percentage verandering tussen week 68 en week 104 berekend (0,91) en toegepast op het gewicht vanaf het tweede jaar in het model (cyclus 5+). Voor de overige klinische uitkomstmaten (SBP, HDL- en totaal cholesterol), is alleen nog voor jaar 2 en 3 (modelcyclus 5 en 6) rekening gehouden met een behandel-effect in het model. Voor de SBP is het behandel-effect in jaar 2 en 3 (modelcyclus 5 en 6) gebaseerd op data uit STEP 5. Voor HDL- en totaalcholesterol is voor jaar 2 en 3 (modelcyclus 5 en 6) het behandel-effect, geobserveerd in week 68 uit de STEP 1 studie omdat dit niet was gemeten in de STEP 5 studie. Vanaf modelcyclus 7 is geen behandel-effect meer toegepast op SBP, HDL- en totaal cholesterol.

Subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

Bij de vergelijking voor de subpopulatie van mensen met DM2 is in het eerste jaar

van het model (modelcyclus 1-4) data van de STEP 2 studie gebruikt om de klinische effectiviteit van semaglutide 2,4 mg + GLI en placebo + GLI te bepalen. De klinische effectiviteit op het gewicht op de lange termijn is gebaseerd op de STEP 5 studie. Voor de overige klinische uitkomstmaten (SBP, HDL- en totaal cholesterol), is alleen nog voor jaar 2 en 3 (modelcyclus 5 en 6) rekening gehouden met een behandelingseffect in het model. Voor de SBP is het behandelingseffect in jaar 2 en 3 (modelcyclus 5 en 6) gebaseerd op data uit STEP 5. Voor HDL- en totaalcholesterol is voor jaar 2 en 3 (modelcyclus 5 en 6) het behandelingseffect, geobserveerd in week 68 uit de STEP 2 studie. Vanaf modelcyclus 7 is geen behandelingseffect meer toegepast op SBP, HDL- en totaal cholesterol.

Zie tabellen hieronder.

Tabel 11. Overzicht % verandering in gewicht t.o.v. baseline toegepast in het model voor de subgroepanalyses STEP 1 (zonder DM2) en STEP 2 (met DM2) - semaglutide FAS vs. placebo FAS

Model cycle	Model year	STEP 1 (zonder DM2)				STEP 2 (met DM2)			
		Semaglutide 2.4 mg – FAS		Placebo – FAS		Semaglutide 2.4 mg – FAS		Placebo – FAS	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Cycle 1	Year 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 2	Year 1	-11.19	0.16	-2.63	0.22	-8.39	0.25	-2.59	0.25
Cycle 3	Year 1	-11.19	0.16	-2.63	0.22	-8.39	0.25	-2.59	0.25
Cycle 4	Year 1	-14.86	0.25	-2.42	0.36	-9.64	0.34	-3.11	0.35
Cycle 5	Year 2	-13.6	0.25	-1.70	0.36	-8.8	0.34	-2.19	0.35
Cycle 6	Year 3	-12.4	0.25	-1.20	0.36	-8.1	0.34	-1.54	0.35
Cycle 7	Year 4	-11.3	n/a	-0.84	n/a	-7.4	n/a	-1.09	n/a
Cycle 8	Year 5	-10.4	n/a	-0.59	n/a	-6.7	n/a	-0.76	n/a
Cycle 9	Year 6	-9.5	n/a	-0.42	n/a	-6.1	n/a	-0.54	n/a
Cycle 10	Year 7	-8.7	n/a	-0.29	n/a	-5.6	n/a	-0.38	n/a
Cycle 11	Year 8	-7.9	n/a	-0.21	n/a	-5.1	n/a	-0.27	n/a
Cycle 12	Year 9	-7.2	n/a	-0.15	n/a	-4.7	n/a	-0.19	n/a
Cycle 13	Year 10	-6.6	n/a	-0.10	n/a	-4.3	n/a	-0.13	n/a
Cycle 14	Year 11	-6.0	n/a	-0.07	n/a	-3.9	n/a	-0.09	n/a
Cycle 15	Year 12	-5.5	n/a	-0.05	n/a	-3.6	n/a	-0.07	n/a
Cycle 16	Year 13	-5.0	n/a	0	n/a	-3.3	n/a	0	n/a
Cycle 17	Year 14	-4.6	n/a	0	n/a	-3.0	n/a	0	n/a
Cycle 18	Year 15	-4.2	n/a	0	n/a	-2.7	n/a	0	n/a
Cycle 19	Year 16	-3.8	n/a	0	n/a	-2.5	n/a	0	n/a
Cycle 20	Year 17	-3.5	n/a	0	n/a	-2.3	n/a	0	n/a

Cycle 21	Year 18	-3.2	n/a	0	n/a	-2.1	n/a	0	n/a
Cycle 22	Year 19	-2.9	n/a	0	n/a	-1.9	n/a	0	n/a
Cycle 23	Year 20	-2.7	n/a	0	n/a	-1.7	n/a	0	n/a
Cycle 24	Year 21	-2.4	n/a	0	n/a	-1.6	n/a	0	n/a
Cycle 25	Year 22	-2.2	n/a	0	n/a	-1.5	n/a	0	n/a
Cycle 26	Year 23	-2.0	n/a	0	n/a	-1.3	n/a	0	n/a
Cycle 27	Year 24	-1.9	n/a	0	n/a	-1.2	n/a	0	n/a
Cycle 28	Year 25	-1.7	n/a	0	n/a	-1.1	n/a	0	n/a
Cycle 29	Year 26	-1.6	n/a	0	n/a	-1.0	n/a	0	n/a
Cycle 30	Year 27	-1.4	n/a	0	n/a	-0.9	n/a	0	n/a
Cycle 31	Year 28	-1.3	n/a	0	n/a	-0.8	n/a	0	n/a
Cycle 32	Year 29	-1.2	n/a	0	n/a	-0.8	n/a	0	n/a
Cycle 33	Year 30	-1.1	n/a	0	n/a	-0.7	n/a	0	n/a
Cycle 34	Year 31	-1.0	n/a	0	n/a	-0.6	n/a	0	n/a
Cycle 35	Year 32	-0.9	n/a	0	n/a	-0.6	n/a	0	n/a
Cycle 36	Year 33	-0.8	n/a	0	n/a	-0.5	n/a	0	n/a
Cycle 37	Year 34	-0.8	n/a	0	n/a	-0.5	n/a	0	n/a
Cycle 38	Year 35	-0.7	n/a	0	n/a	-0.4	n/a	0	n/a
Cycle 39	Year 36	-0.6	n/a	0	n/a	-0.4	n/a	0	n/a
Cycle 40	Year 37	-0.6	n/a	0	n/a	-0.4	n/a	0	n/a
Cycle 41	Year 38	-0.5	n/a	0	n/a	-0.3	n/a	0	n/a
Cycle 42	Year 39	-0.5	n/a	0	n/a	-0.3	n/a	0	n/a
Cycle 43	Year 40	-0.4	n/a	0	n/a	-0.3	n/a	0	n/a

Tabel 12. Overzicht gemiddelde verandering in SBP (mmHg) t.o.v. baseline toegepast in het model voor de subgroepanalyses STEP 1 (zonder DM2) en STEP 2 (met DM2) - semaglutide FAS vs. placebo FAS

Model cycle	Model year	STEP 1 (zonder DM2)				STEP 2 (met DM2)			
		Semaglutide 2.4 mg - FAS		Placebo - FAS		Semaglutide 2.4 mg - FAS		Placebo - FAS	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Cycle 1	Year 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 2	Year 1	-5.25	0.32	-0.36	0.46	-4.61	0.57	-0.09	0.57
Cycle 3	Year 1	-5.25	0.32	-0.36	0.46	-4.61	0.57	-0.09	0.57
Cycle 4	Year 1	-6.11	0.33	-1.01	0.46	-3.93	0.63	0.02	0.63
Cycle 5	Year 2	-6.11	0.33	-1.00	0.46	-3.93	0.63	-1.00	0.63
Cycle 6	Year 3	-6.11	0.33	-0.99	0.46	-3.93	0.63	-1.00	0.63
Cycle 7+	Year 4+	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabel 13. Overzicht gemiddelde absolute verandering (mg/dl) in totaal cholesterol t.o.v. baseline toegepast in het model voor de subgroepanalyses STEP 1 (zonder DM2) en STEP 2 (met DM2) - semaglutide FAS vs. placebo FAS

Model cycle	Model year	STEP 1 (zonder DM2)				STEP 2 (met DM2)			
		Semaglutide 2.4 mg FAS		Placebo FAS		Semaglutide 2.4 mg - FAS		Placebo FAS	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Cycle 1	Year 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 2	Year 1	-13.62	0.09	1.04	0.01	-12.14	0.15	-0.20	0
Cycle 3	Year 1	-13.62	0.09	1.04	0.01	-12.14	0.15	-0.20	0
Cycle 4	Year 1	-6.71	0.05	0.40	0	-2.72	0.03	-0.38	0
Cycle 5	Year 2	-6.71	0.05	0.40	0	-2.72	0.03	-0.38	0
Cycle 6	Year 3	-6.71	0.05	0.40	0	-2.72	0.03	-0.38	0
Cycle 7+	Year 4+	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabel 14. Overzicht gemiddelde absolute verandering (mg/dl) in HDL-cholesterol t.o.v. baseline toegepast in het model voor de subgroepanalyses STEP 1 (zonder DM2) en STEP 2 (met DM2) - semaglutide FAS vs. placebo FAS

Model cycle	Model year	STEP 1 (zonder DM2)				STEP 2 (met DM2)			
		Semaglutide 2.4 mg FAS		Placebo FAS		Semaglutide 2.4 mg - FAS		Placebo FAS	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Cycle 1	Year 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 2	Year 1	-4.18	0.03	-0.89	0.01	-0.94	0.01	0.18	0.00
Cycle 3	Year 1	-4.18	0.03	-0.89	0.01	-0.94	0.01	0.18	0.00
Cycle 4	Year 1	2.53	0.02	0.78	0.01	3.24	0.04	1.63	0.02
Cycle 5	Year 2	2.53	0.02	0.78	0.01	3.24	0.04	1.63	0.02
Cycle 6	Year 3	2.53	0.02	0.78	0.01	3.24	0.04	1.63	0.02
Cycle 7+	Year 4+	0	0	0	0	0	0	0	0

Discussie gewichtsverandering, SBP, HDL- en totaal cholesterol:

- Het lange termijneffect is gebaseerd op een verandering tussen week 68 en week 104 in een populatie zonder DM2, wat wordt aangenomen te gelden voor de resterende behandelduur (behandelduur 20 jaar in totaal in base case)
- De data van de STEP 5 studie zijn niet meegenomen in het eerste jaar in het economisch model.
- Voor HDL- en totaal cholesterol is aangenomen dat het effect gemeten in week 68 aanhoudt in jaar 2 en 3 (modelcyclus 5 en 6).

Conclusie gewichtsverandering, SBP, HDL- en totaal cholesterol:

Er is geen bewijs voor effect op de lange termijn. Er wordt aangenomen dat de effecten gemeten op week 104 danwel 68 de resterende behandelduur gelden.

Terugkeer van prediabetes naar normale glucose tolerantie (NGT)

Voor de patiënten met prediabetes op baseline, is er in het model rekening gehouden met een behandel­effect voor een (tijdelijke) omkering van de prediabetes naar een normale glucose tolerantie (NGT) toestand. Dit is toegepast in modelcyclus 2, waarbij deze patiënten dan transitioneren van prediabetes naar de NGT gezondheidstoestand. Dit is gebaseerd op data van de patiënten die op baseline in STEP 1 prediabetes hadden en op week 52 NGT waren. Daarnaast is rekening gehouden met een afname in het behandel­effect, gebaseerd op data uit de STEP 5 studie: de kans op terugkeer naar prediabetes gebaseerd op de data van STEP 5 tussen week 104 en 52 is toegepast vanaf modelcyclus 3.

Wanneer patiënten de behandeling staken komen patiënten weer terug op hun glycaemische status op baseline, aan de hand van een catch-up rate. Een limitatie van het model hier is dat patiënten in de NGT gezondheidstoestand niet kunnen transitioneren naar prediabetes, maar direct naar DM2 transitioneren. Zie **Tabel 15** en **Tabel 16**.

Tabel 15. Verandering in glycaemische status, % verandering van prediabetes naar NGT in STEP 1

	Semaglutide 2.4 mg - FAS	Placebo FAS	Source
	Mean (%)	Mean (%)	
Week 52 (cycle 2)	82.00	39.48	STEP 1

Tabel 16. Terugkeer van prediabetes naar NGT in STEP 5

	Semaglutide 2.4 mg - FAS	Placebo - FAS	Source
Week 104, N	49	11	Appendix I dossier registratieho uder
Week 52, N	55	18	Appendix I dossier registratieho uder
Ratio of change:	0.89	0.61	computed

Probability of return to prediabetes (cycles 3+)	1-0.89=0.11	1-0.61=0.39	computed
--	-------------	-------------	----------

HbA1c

Veranderingen in HbA1c waarde zijn in het model alleen toegepast op patiënten met DM2 op baseline, of wanneer zij DM2 ontwikkelen onder behandeling, en alleen wanneer de UKPDS82 risicovergelijking voor CV-events wordt gebruikt (base case analyse, zie paragraaf 2.3.1.1). Het behandelingseffect op HbA1c is gebaseerd op de STEP 2 studie. Dit is gebruikt in jaar 1 van het model (modelcyclus 1 t/m 4).

Vanaf het tweede jaar(modelcyclus 5) is gebruikgemaakt van het risicovoorspellingsmodel van Clarke et al. in de UKPDS68^[14] om rekening te houden met een afname in het behandelingseffect.

Zie **Tabel 17** voor de waarden zoals toegepast in het model.

Tabel 17. Percentage punt verandering in HbA1c toegepast in de analyses in het model

Model cycle	Model year	Semaglutide 2.4 mg - FAS		Diet exercise - FAS	
		Mean	SEM	Mean	SEM
Cycle 1	Year 1	0	0	0	0
Cycle 2	Year 1	-1.68	0.04	-0.32	0.04
Cycle 3	Year 1	-1.68	0.04	-0.32	0.04
Cycle 4	Year 1	-1.64	0.06	-0.32	0.06
Cycle 5	Year 2	-1.11	0.06	-0.10	0.06
Cycle 6	Year 3	-0.69	n/a	0.08	n/a
Cycle 7	Year 4	-0.35	n/a	0.22	n/a
Cycle 8	Year 5	-0.09	n/a	0.35	n/a
Cycle 9	Year 6	0.12	n/a	0.46	n/a
Cycle 10	Year 7	0.29	n/a	0.55	n/a
Cycle 11	Year 8	0.43	n/a	0.63	n/a
Cycle 12	Year 9	0.55	n/a	0.70	n/a
Cycle 13	Year 10	0.65	n/a	0.76	n/a
Cycle 14	Year 11	0.73	n/a	0.81	n/a
Cycle 15	Year 12	0.80	n/a	0.86	n/a
Cycle 16	Year 13	0.86	n/a	0.90	n/a
Cycle 17	Year 14	0.91	n/a	0.94	n/a
Cycle 18	Year 15	0.95	n/a	0.98	n/a
Cycle 19	Year 16	1.00	n/a	1.02	n/a
Cycle 20	Year 17	1.03	n/a	1.05	n/a
Cycle 21	Year 18	1.07	n/a	1.08	n/a
Cycle 22	Year 19	1.10	n/a	1.11	n/a
Cycle 23	Year 20	1.13	n/a	1.14	n/a
Cycle 24	Year 21	1.16	n/a	1.16	n/a
Cycle 25	Year 22	1.18	n/a	1.19	n/a
Cycle 26	Year 23	1.21	n/a	1.21	n/a
Cycle 27	Year 24	1.23	n/a	1.23	n/a
Cycle 28	Year 25	1.25	n/a	1.25	n/a
Cycle 29	Year 26	1.27	n/a	1.28	n/a
Cycle 30	Year 27	1.29	n/a	1.30	n/a
Cycle 31	Year 28	1.31	n/a	1.32	n/a

Model cycle	Model year	Semaglutide 2.4 mg - FAS		Diet exercise – FAS	
		Mean	SEM	Mean	SEM
Cycle 32	Year 29	1.33	n/a	1.33	n/a
Cycle 33	Year 30	1.35	n/a	1.35	n/a
Cycle 34	Year 31	1.37	n/a	1.37	n/a
Cycle 35	Year 32	1.39	n/a	1.39	n/a
Cycle 36	Year 33	1.40	n/a	1.40	n/a
Cycle 37	Year 34	1.42	n/a	1.42	n/a
Cycle 38	Year 35	1.65	n/a	1.65	n/a
Cycle 39	Year 36	1.66	n/a	1.66	n/a
Cycle 40	Year 37	1.67	n/a	1.67	n/a
Cycle 41	Year 38	1.68	n/a	1.68	n/a
Cycle 42	Year 39	1.69	n/a	1.69	n/a
Cycle 43	Year 40	1.70	n/a	1.70	n/a

Discussie prediabetes omkering en HbA1c:

- Het risicomodel voor het Verenigd Koninkrijk (VK) is gebruikt voor de HbA1c waarde – onduidelijk is in hoeverre dit representatief is voor de Nederlandse situatie. De registratiehouder heeft toegelicht dat het gebruik van dit risicomodel is gebruikt en geaccepteerd in eerdere farmaco-economische beoordelingen voor GLP-1 agonisten in Nederland. Het Zorginstituut wil hierbij opmerken dat het in dat geval ging om een scenarioanalyse.
- In het model wordt rekening gehouden met prediabetes. Hiervoor is de definitie van het VK gebruikt. Het is onduidelijk of dit overeenkomt met de criteria die in de Nederlandse praktijk worden gehanteerd. De registratiehouder heeft dit gevalideerd met een Nederlandse klinische expert. Die heeft aangegeven dat in Nederland er twee termen worden gehanteerd om prediabetes te beschrijven: een gestoorde nuchtere glucosewaarde en/of een gestoorde glucosetolerantie:
 - o Gestoorde nuchtere glucosewaarde: 6,1-7,8 mmol/l én glucosewaarde niet nuchter <7,8 mmol/l
 - o Gestoorde glucosetolerantie: <6,1 én niet nuchter ≥7,8 en <11.
 In Nederland wordt dit niet uitgedrukt in de HbA1c, maar kan wel worden herleid en komt uit tussen de 42 en 48 mmol/mol. Volgens de klinische expert komt dit vrij goed overeen met de definitie van het VK.
- In het model transitioneren patiënten vanuit de NGT toestand direct naar DM2, i.p.v. prediabetes. Patiënten met DM2 hebben een hoger risico op lange-termijncomplicaties.

Vergelijking semaglutide met liraglutide voor de totale (full analysis set, FAS) populatie en de subpopulatie van mensen met een BMI van ≥40 kg/m² of ≥35 kg/m² in combinatie met minimaal één gewichtsgerelateerde comorbiditeit zonder DM2 (STEP 8)

Gewicht, SBP, HDL-cholesterol en totaal cholesterol

Het klinische effect van semaglutide 2,4 mg + GLI versus liraglutide 3,0 mg + GLI op het gewicht, de SBP, het HDL- en totaalcholesterol zijn gebaseerd op de STEP 5 en STEP 8 studies. Hierbij is gebruikgemaakt van de treatment policy estimand.

Klinisch effect semaglutide totale (full analysis set, FAS) populatie

Het klinische effect van semaglutide 2,4 mg + GLI in jaar 1 van het model (modelcyclus 1-4) is gebaseerd op de FAS populatie van STEP 8. De in-trial FAS

populatie data van de STEP 5 studie is gebruikt voor de klinische effectiviteit op het gewicht op de lange termijn. Hiervoor is het percentage verandering tussen week 68 en week 104 berekend (0,91) en toegepast op het gewicht vanaf het tweede jaar in het model (cyclus 5+). Voor de overige klinische uitkomstmaten (SBP, HDL- en totaal cholesterol) is alleen nog voor jaar 2 en 3 (modelcyclus 5 en 6) rekening gehouden met een behandel­effect in het model. Hierbij is het behandel­effect geobserveerd in week 68 uit de STEP 8 studie aangehouden. Vanaf modelcyclus 7 is geen behandel­effect meer toegepast op SBP, HDL- en totaal cholesterol.

Klinisch effect semaglutide voor subpopulatie van mensen met een BMI van ≥ 40 kg/m² of ≥ 35 kg/m² in combinatie met minimaal één gewicht­gerelateerde comorbiditeit zonder DM2 (STEP 8)

Voor deze subgroep­analyse is het klinische effect van semaglutide 2,4 mg + GLI in jaar 1 van het model (modelcyclus 1-4) gebaseerd op de post-hoc sub­groep­data van de mensen met een BMI van ≥ 40 kg/m² of ≥ 35 kg/m² in combinatie met minimaal één gewicht­gerelateerde comorbiditeit zonder DM2 op baseline van de STEP 8. De in-trial FAS populatie data van de STEP 5 studie is gebruikt voor de klinische effectiviteit op het gewicht op de lange termijn. Hiervoor is het percentage verandering tussen week 68 en week 104 berekend (0,91) en toegepast op het gewicht vanaf het tweede jaar in het model (cyclus 5+). Voor de overige klinische uitkomst­maten (SBP, HDL- en totaal cholesterol) is alleen nog voor jaar 2 en 3 (modelcyclus 5 en 6) rekening gehouden met een behandel­effect in het model. Hierbij is het behandel­effect geobserveerd in week 68 uit de STEP 8 studie aangehouden. Vanaf modelcyclus 7 is geen behandel­effect meer toegepast op SBP, HDL- en totaal cholesterol.

Klinisch effect liraglutide (voor beide vergelijkingen)

Het klinische effect van liraglutide 3,0 mg + GLI in jaar 1 van het model (modelcyclus 1-4) is gebaseerd op een post-hoc­analyse van early responders van STEP 8 (zie Appendix J FE dossier registratiehouder). Dit omdat voor liraglutide een stopregel wordt gehanteerd: patiënten die niet $\geq 5\%$ gewicht­verlies hebben behaald op week 28 zijn non-responders en moeten de behandeling staken. Dit betekent dat het klinische effect van de post-hoc­analyse voor liraglutide alleen is toegepast op de proportie patiënten die wel responder zijn (n=78). Voor de non-responders wordt het klinische effect van de GLI-arm toegepast (38,58%). Voor het effect op het gewicht op de lange termijn heeft de registratiehouder aangenomen dat het geobserveerde effect van semaglutide op het gewicht in STEP 5 ook zou gelden voor liraglutide, en dezelfde aanpak wordt gehanteerd vanaf het tweede jaar (modelcyclus 5+). Voor de overige klinische uitkomst­maten (SBP, HDL- en totaal cholesterol) is alleen nog voor jaar 2 en 3 (modelcyclus 5 en 6) rekening gehouden met een behandel­effect in het model. Hierbij is het behandel­effect geobserveerd in week 68 uit de post-hoc­analyse van early responders van STEP 8 aangehouden. Vanaf modelcyclus 7 is geen behandel­effect meer toegepast op SBP, HDL- en totaal cholesterol.

Zie tabellen hieronder.

Tabel 18. Overzicht % verandering in gewicht t.o.v. baseline toegepast in het model - semaglutide vs. liraglutide early responders

Model cycle	Model year	Full analysis set (FAS)				Subpopulatie van BMI van ≥ 40 kg/m ² of ≥ 35 kg/m ² i.c.m. ≥ 1 gewicht­gerelateerde comorbiditeit zonder DM2			
		Semaglutide 2.4 mg – FAS		Liraglutide 3.0 mg – ER		Semaglutide 2.4 mg		Liraglutide 3.0 mg – ER	
		Mean (%-)	SEM	Mean (%-)	SEM	Mean (%- change)	SEM	Mean (%- change)	SEM

		change)		change)					
Cycle 1	Y 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 2	Y 1	-9.28	0.17	-9.32	0.21	-9.14	0.25	-9.83	0.31
Cycle 3	Y 1	-9.28	0.17	-9.32	0.21	-9.14	0.25	-9.83	0.31
Cycle 4	Y 1	-15.78	0.28	-8.84	0.20	-15.85	0.43	-9.70	0.31
Cycle 5	Y 2	-14.4	0.28	-8.74	0.20	-14.5	n/a	-9.60	n/a
Cycle 6	Y 3	-13.2	0.28	-8.65	0.20	-13.2	n/a	-9.49	n/a
Cycle 7	Y 4	-12.0	n/a	-7.9	n/a	-12.1	n/a	-8.67	n/a
Cycle 8	Y 5	-11.0	n/a	-7.2	n/a	-11.1	n/a	-7.93	n/a
Cycle 9	Y 6	-10.1	n/a	-6.6	n/a	-10.1	n/a	-7.2	n/a
Cycle 10	Y 7	-9.2	n/a	-6.0	n/a	-9.2	n/a	-6.6	n/a
Cycle 11	Y 8	-8.4	n/a	-5.5	n/a	-8.4	n/a	-6.0	n/a
Cycle 12	Y 9	-7.7	n/a	-5.0	n/a	-7.7	n/a	-5.5	n/a
Cycle 13	Y 10	-7.0	n/a	-4.6	n/a	-7.0	n/a	-5.0	n/a
Cycle 14	Y 11	-6.4	n/a	-4.2	n/a	-6.4	n/a	-4.6	n/a
Cycle 15	Y 12	-5.9	n/a	-3.8	n/a	-5.9	n/a	-4.2	n/a
Cycle 16	Y 13	-5.3	n/a	-3.5	n/a	-5.4	n/a	-3.9	n/a
Cycle 17	Y 14	-4.9	n/a	-3.2	n/a	-4.9	n/a	-3.5	n/a
Cycle 18	Y 15	-4.5	n/a	-2.9	n/a	-4.5	n/a	-3.2	n/a
Cycle 19	Y 16	-4.1	n/a	-2.7	n/a	-4.1	n/a	-2.9	n/a
Cycle 20	Y 17	-3.7	n/a	-2.4	n/a	-3.7	n/a	-2.7	n/a
Cycle 21	Y 18	-3.4	n/a	-2.2	n/a	-3.4	n/a	-2.5	n/a
Cycle 22	Y 19	-3.1	n/a	-2.0	n/a	-3.1	n/a	-2.2	n/a
Cycle 23	Y 20	-2.8	n/a	-1.9	n/a	-2.9	n/a	-2.0	n/a
Cycle 24	Y 21	-2.6	n/a	-1.7	n/a	-2.6	n/a	-1.9	n/a
Cycle 25	Y 22	-2.4	n/a	-1.6	n/a	-2.4	n/a	-1.7	n/a
Cycle 26	Y 23	-2.2	n/a	-1.4	n/a	-2.2	n/a	-1.6	n/a
Cycle 27	Y 24	-2.0	n/a	-1.3	n/a	-2.0	n/a	-1.4	n/a
Cycle 28	Y 25	-1.8	n/a	-1.2	n/a	-1.8	n/a	-1.3	n/a
Cycle 29	Y 26	-1.7	n/a	-1.1	n/a	-1.7	n/a	-1.2	n/a
Cycle 30	Y 27	-1.5	n/a	-1.0	n/a	-1.5	n/a	-1.1	n/a
Cycle 31	Y 28	-1.4	n/a	-0.9	n/a	-1.4	n/a	-1.0	n/a
Cycle 32	Y 29	-1.3	n/a	-0.8	n/a	-1.3	n/a	-0.9	n/a

Cycle 33	Y 30	-1.2	n/a	-0.8	n/a	-1.2	n/a	-0.8	n/a
Cycle 34	Y 31	-1.1	n/a	-0.7	n/a	-1.1	n/a	-0.8	n/a
Cycle 35	Y 32	-1.0	n/a	-0.6	n/a	-1.0	n/a	-0.7	n/a
Cycle 36	Y 33	-0.9	n/a	-0.6	n/a	-0.9	n/a	-0.6	n/a
Cycle 37	Y 34	-0.8	n/a	-0.5	n/a	-0.8	n/a	-0.6	n/a
Cycle 38	Y 35	-0.7	n/a	-0.5	n/a	-0.7	n/a	-0.5	n/a
Cycle 39	Y 36	-0.7	n/a	-0.4	n/a	-0.7	n/a	-0.5	n/a
Cycle 40	Y 37	-0.6	n/a	-0.4	n/a	-0.6	n/a	-0.4	n/a
Cycle 41	Y 38	-0.6	n/a	-0.4	n/a	-0.6	n/a	-0.4	n/a
Cycle 42	Y 39	-0.5	n/a	-0.3	n/a	-0.5	n/a	-0.4	n/a
Cycle 43	Y 40	-0.5	n/a	-0.3	n/a	-0.5	n/a	-0.3	n/a

Tabel 19. Overzicht gemiddelde verandering in SBP (mmHg) t.o.v. baseline toegepast in het model – semaglutide vs. liraglutide ER

Model cycle	Model year	Full analysis set (FAS)				Subpopulatie van BMI van ≥ 40 kg/m ² of ≥ 35 kg/m ² i.c.m. ≥ 1 gewichtsgelateerde comorbiditeit zonder DM2			
		Semaglutide 2.4 mg - FAS		Liraglutide 3.0 mg - ER		Semaglutide 2.4 mg		Liraglutide 3.0 mg - ER	
		Mean (mmHg)	SEM	Mean (mmHg)	SEM	Mean (mmHg)	SEM	Mean (mmHg)	SEM
Cycle 1	Year 1	-0	0	-0	0	0	0	0	0
Cycle 2	Year 1	-6.07	0.11	-8.81	0.20	-7.23	0.19	-6.75	0.21
Cycle 3	Year 1	-6.07	0.11	-8.81	0.20	-7.23	0.19	-6.75	0.21
Cycle 4	Year 1	-5.69	0.10	-5.52	0.10	-5.16	0.14	-4.50	0.14
Cycle 5	Year 2	-5.69	0.10	-5.52	0.10	-5.16	0.14	-4.50	0.14
Cycle 6	Year 3	-5.69	0.10	-5.52	0.10	-5.16	0.14	-4.50	0.14
Cycle 7+	Year 4+	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabel 20. Overzicht gemiddelde verandering in totaal cholesterol (mg/dl) t.o.v. baseline toegepast in het model - semaglutide vs. liraglutide ER

Model cycle	Model year	Full analysis set (FAS)				Subpopulatie van BMI van ≥ 40 kg/m ² of ≥ 35 kg/m ² i.c.m. ≥ 1 gewichtsgelateerde comorbiditeit zonder DM2			
		Semaglutide 2.4 mg - FAS		Liraglutide 3.0 mg - ER		Semaglutide 2.4 mg		Liraglutide 3.0 mg - ER	
		Mean (mg/dl)	SEM	Mean (mg/dl)	SEM	Mean (mg/dl)	SEM	Mean (mg/dl)	SEM
Cycle 1	Year 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 2	Year 1	-15.26	0.34	-5.72	0.16	-13.00	0.35	-5.57	0.18
Cycle 3	Year 1	-15.26	0.34	-5.72	0.16	-13.00	0.35	-5.57	0.18
Cycle 4	Year 1	-13.36	0.30	1.91	0.05	-13.00	0.35	3.71	0.12

Cycle 5	Year 2	-13.36	0.30	1.91	0.05	-13.00	0.35	3.71	0.12
Cycle 6	Year 3	-13.36	0.30	1.91	0.05	-13.00	0.35	3.71	0.12
Cycle 7+	Year 4+	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabel 21. Overzicht gemiddelde verandering in HDL cholesterol (mg/dl) t.o.v baseline toegepast in het model – semaglutide vs. liraglutide ER

Model cycle	Model year	Full analysis set (FAS)				Subpopulatie van BMI van ≥ 40 kg/m ² of ≥ 35 kg/m ² i.c.m. ≥ 1 gewichtsgerelateerde comorbiditeit zonder DM2			
		Semaglutide 2.4 mg – FAS		Liraglutide 3.0 mg – ER		Semaglutide 2.4 mg – FAS		Liraglutide 3.0 mg – ER	
		Mean (mg/dl)	SEM	Mean (mg/dl)	SEM	Mean (mg/dl)	SEM	Mean (mg/dl)	SEM
Cycle 1	Year 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 2	Year 1	-4.34	0.10	-1.63	0.05	-4.10	0.11	-0.51	0.02
Cycle 3	Year 1	-4.34	0.10	-1.63	0.05	-4.10	0.11	-0.51	0.02
Cycle 4	Year 1	0	0	2.17	0.06	-0.51	0.01	2.05	0.06
Cycle 5	Year 2	0	0	2.17	0.06	-0.51	0.01	2.05	0.06
Cycle 6	Year 3	0	0	2.17	0.06	-0.51	0.01	2.05	0.06
Cycle 7+	Year 4+	0	0	0	0	0	0	0	0

Discussie gewicht, SBP, HDL-cholesterol en totaal cholesterol:

- De registratiehouder neemt aan dat het lange termijneffect van semaglutide uit STEP 5 ook geldt voor liraglutide.
- De klinische effectiviteit is gebaseerd op de FAS populatie, niet de subgroep van patiënten waarvoor liraglutide in Nederland is vergoed: een BMI ≥ 35 en < 40 met een comorbiditeit of een BMI ≥ 40 . Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om de subgroepdata te gebruiken voor deze analyse. De registratiehouder heeft dit aangeleverd als scenarioanalyse, en niet in de basecase. Dit resulteert in een ICER van €21.350/QALY.
- Het is het Zorginstituut onduidelijk waarom HDL cholesterol voor de vergelijking met liraglutide in de semaglutide arm niet verandert na cyclus 4. De registratiehouder heeft toegelicht dat dit is omdat er geen verandering is geobserveerd t.o.v. de baseline (ratio HDL verandering in week 68 t.o.v. baseline was 1).
- Het is voor het Zorginstituut niet goed in te schatten wat het effect van non-responders is op de uitkomst van de analyse. Er ontbreken scenarioanalyses voor de non-respons percentage van liraglutide. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit toe te voegen. Graag ziet het Zorginstituut in ieder geval de volgende scenarioanalyses voor de variatie van het non-respons percentage:
 - o beide groepen hetzelfde percentage
 - o het percentage van de semaglutide arm op basis van respons na 1 jaar nemen
 - o De registratiehouder heeft de gevraagde scenarioanalyses aangeleverd, zie tabel hieronder:

- Scenarioanalyse waarbij beide armen dezelfde early responder percentage van liraglutide (38,6%) hebben: ICER: dominant.
 - Scenarioanalyse waarbij de early responder na 1 jaar is toegepast, voor beide armen i.p.v. alleen de semaglutide arm: ICER: €19.680/QALY
- Het Zorginstituut kan niet volgen of er voor het modelleren van de lange termijneffecten van liraglutide de analyse van early responders van de semaglutide arm in STEP 5 wel of niet is gebruikt. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit toe te lichten en de data van de early responder analyse van de semaglutide arm in STEP 5 aan te leveren.
- Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de gevraagde data aangeleverd. Echter, de registratiehouder heeft deze data niet toegepast in het model. De reden hiervoor is dat bij de early responders van de semaglutide-arm in de STEP 5 studies in week 68 tot 104 een verdere gewichtsverlies werd geobserveerd in de on-treatment analyse set (ratio gewichtsverandering: 1,02) en bijna geen gewichtstoename werd waargenomen in de in-trial analysis set (ratio gewichtstoename: 0,99). Er werd aangenomen dat deze data onrealistisch is voor lange termijnextrapolatie (20 jaar).

Prediabetes omkering

De transitiekans voor het transitioneren van prediabetes naar NGT is gebaseerd op de STEP 8 studie. Voor de lange termijneffect is de STEP 5 studie gebruikt, waarbij is aangenomen dat hetzelfde effect dat is geobserveerd voor semaglutide ook geldt voor liraglutide.

Tabel 22. Verandering in glycaemische status, STEP 8

	Semaglutide 2.4 mg injection FAS	Liraglutide – ER	Source
	Mean (%)	Mean (%)	
Week 52 (cycle 2)	81.61	63.19	Appendix J

2.3.1.1

Risicovergelijkingen

In het model zijn risicovergelijkingen gebruikt om de transitiekansen tussen obesitas-gerelateerde complicaties gezondheidstoestanden en *acute gebeurtenissen* (*acute events*) te schatten. De risicovergelijkingen gebruiken de gemiddelde klinische parameters van het cohort gecombineerd met coëfficiënten om het risico op DM2 en CV-events te schatten. Variabelen in de risicovergelijkingen die niet zijn geïncludeerd als cohortkenmerken of surrogaat uitkomsten in het model, zijn de gemiddelde waarden van het afgeleide cohort (*derivation cohort*) van de risicovergelijkingen gebruikt en constant gehouden over de hele tijdshorizon. Hieronder worden de risicovergelijkingen één voor één beschreven.

DM2

De QDiabetes-2018 risicovergelijking is gebruikt om de incidentie van DM2 te schatten bij de patiënten die op baseline geen DM2 hebben. Het QDiabetes-2018 algoritme schat het 10-jaarsrisico op DM2 bij patiënten tussen de 25-84 jaar. QDiabetes is een prospectieve open cohortstudie die routinematig data verzamelt van 1.094 huisartsenpraktijken in Engeland en Wales. Het meest recente algoritme is gebaseerd op een cohort van 11,5 miljoen patiënten. Een limitatie van deze

risicovergelijking is dat het een maximale BMI toestaat van 40 kg/m². In het economisch model is daarom voor elke BMI waarde >40 kg/m² hetzelfde risico aangehouden als bij BMI van 40 kg/m².

Een Cox proportionele hazards model is gebruikt om de effecten van de risicofactoren in de *derivation cohort* te schatten en om zo risicovergelijkingen voor mannen en vrouwen te verkrijgen. De resulterende 10-jaars risico op DM2 is vervolgens omgezet naar een 3-maandelijks risico voor toepassing in het eerste jaar in het economisch model, en vervolgens jaarlijks.

Gabaseerd op de QDiabetes-2018 vergelijking, is het risico om DM2 te ontwikkelen groter in het cohort met prediabetes ten opzichte van het NGT cohort.

Discussie DM2:

- Het is onduidelijk waar de hbA1c waarden voor NGT en prediabetes op zijn gebaseerd en waarom dit niet lijkt te variëren gebaseerd op het Markov model. Het lijkt een aanneme te zijn van de registratiehouder. Het Zorginstituut vraagt of de waardes zijn gebaseerd op de gepoolde STEP 1 & STEP 2 data. De registratiehouder heeft toegelicht dat de HbA1c waarden voor NGT en prediabetes niet worden gebruikt in het model. De registratiehouder geeft aan dat dit is gedaan om dubbeltelling van behandel-effecten bij prediabetes te voorkomen, waarbij een omkering van de prediabetesstatus wordt toegepast (% van de patiënten die terugkeren van prediabetes naar een tijdelijke normale glucosetolerantietoestand). Voor patiënten die bij aanvang normoglycemisch (NGT) zijn, wordt aangenomen dat veranderingen in de bloedglucose geen invloed zullen hebben op de uitkomsten.
- In het economisch model wordt de incidentie van prediabetes niet geschat. De registratiehouder geeft aan dat hiervoor geen risicovergelijking kon worden geïdentificeerd uit de literatuur. Hierdoor zal het NGT cohort op baseline, direct transitioneren naar DM2. Een uitzondering is het transitioneren van het prediabetes cohort naar behandeling geïnduceerde NGT status terug naar prediabetes, wat geleidelijk gebeurt tijdens de catch-up periode na staken behandeling.

CVD

In het model is cardiovasculaire ziekte (CVD) als volgt gedefinieerd: acuut coronair syndroom (ACS, waaronder myocardinfarct of instabiele angina pectoris) en beroerte, waaronder transient-ischemic attack (TIA). Er zijn verschillende risicovergelijkingen gebruikt om het risico op een eerste en herhaalde CV event te schatten. DM2 is een risicofactor in alle gebruikte risicovergelijkingen, wat het mogelijk maakt om het risico op een CV-event te onderscheiden voor patiënten met versus zonder DM2.

CVD bij NGT

Eerste CV event bij NGT

Het QRisk 3 model is gebruikt om de eerste CV event te schatten bij patiënten met NGT. Het QRisk 3 model schat het 10-jaars risico op een CV-event bij patiënten tussen de 25-84 jaar. Het is gebaseerd op een cohortstudie van de QResearch database waarin 1.500 huisartsenpraktijken in het Verenigd Koninkrijk (VK) zijn aangesloten. Vergelijkbaar met de QDiabetes-2018 risicovergelijking, geldt ook hier de limitatie dat het model een maximale BMI toestaat van 40 kg/m². Tevens geldt

ook hier dat het resulterende 10-jaars risico op dezelfde manier is omgerekend om het passend te maken naar de cycli in het economisch model.

Discussie eerste CV event bij NGT:

- In de publicatie van Hippisley-Cox et al. (2017)^[17] worden de gemiddelde baseline waarden voor mannen en vrouwen van het derivatie cohort apart gerapporteerd. Het Zorginstituut merkt op dat het lijkt alsof in het economisch model de gemiddelde waarde voor het hele cohort (dus man:vrouw gecombineerd) is toegepast. Het risico op een eerste CV event wordt vervolgens voor mannen en vrouwen apart berekend. Zo wordt bijvoorbeeld impotentie niet meegenomen als risicofactor in de formule voor vrouwen. Het zou netter zijn geweest om de geslacht specifieke waarden te gebruiken en te berekenen. Het Zorginstituut kan zich echter vinden in de huidige aanpak, aangezien dit het model minder complex maakt.

Herhaalde CV event bij NGT

Het Framingham Recurrent Coronary Heart Disease model is gebruikt om een herhaalde CV event te schatten bij patiënten met NGT. Het model schat het 2-jarig risico op een herhaalde CV event gebaseerd op een Amerikaanse cohort. Beroerte is geen CV event uitkomst. BMI is geen geïnccludeerde parameter in het model. Er is gebruikgemaakt van een Weibull model om de effecten van de risicofactoren in het derivatie cohort te schatten en een risicovergelijking te verkrijgen voor mannen en vrouwen. Omdat beroerte niet is geïnccludeerd als CV uitkomst, is het algoritme opwaarts aangepast om de totale CVD te voorspellen, inclusief beroerte.

CVD bij prediabetes

Het risico op een eerste CV event is gelijk aan het risico bij NGT, voor een gedetailleerde beschrijving, zie hierboven. Het risico op een herhaalde CV event is gelijk aan het risico bij DM2, omdat in het model prediabetes patiënten na een eerste CV event verplaatsen naar de DM2 gezondheidstoestand.

Discussie:

- Het Zorginstituut kan niet volgen waarom patiënten in de prediabetes gezondheidstoestand na een eerste CV event transitioneren naar de DM2 gezondheidstoestand. De registratiehouder heeft aangegeven dat dit is omdat er in het model geen gezondheidstoestand is voor prediabetes + een CV-event. Hierdoor kan een prediabetes patient na een CV-event transitioneren naar een post-CV event + DM2 gezondheidstoestand, of een post-CV event + NGT. De registratiehouder heeft de aanname gemaakt dat de patiënten naar de DM2 + post-CV event gezondheidstoestand transitioneren, omdat anders de verminderde glucosetolerantiestatus van de patient verloren zou gaan. Verder geeft de registratiehouder aan dat de impact van deze aanname klein zou zijn, onderbouwd met de NICE beoordeling voor semaglutide, waarbij het testen van deze aanname resulteerde in een stijging van de ICER met 3,4% t.o.v. de basecase. Het Zorginstituut wil opmerken dat een onderbouwing met uitkomsten van het model voor NICE niet bevestigend is, aangezien het Nederlandse model op meerdere punten afwijkt van het model voor de VK.

CVD bij DM2

Eerste CV-event bij DM2

Het UKPDS82 risicomodel is in de base case analyse gebruikt om een eerste CV-event te schatten bij patiënten met DM2. In een scenarioanalyse is gebruikgemaakt

van het QRisk 3 model (voor details over het QRisk 3 model, zie hierboven). Het UKPDS 82 risicomodel gebaseerd op een patiëntencohort uit het VK. Het schat meerdere diabetes-gerelateerde uitkomsten, waaronder het risico op een eerste myocardinfarct, eerste beroerte, en ischemische hartziekte (IHD). BMI is niet geïncorporeerd als risicofactor in de risicovergelijkingen voor IHD, eerste myocardinfarct en eerste beroerte.

De significante covariaten voor de finale risicomodellen werden geselecteerd via *backwards stepwise regression* bij p-waarde <0,05. De parametrische vorm van de onderliggende *hazard* werd visueel beoordeeld, en parametrische modellen werden gekozen o.b.v. AIC voor de exponentiele, Weibull en Gompertz distributies. Het best fittende model voor eerste myocardinfarct bij mannen was exponential en Weibull voor de rest.^[18]

Discussie:

- Het QRisk 3 model heeft ook de optie om een eerste CV event te schatten bij patiënten met DM2, echter, in dat risicomodel wordt geen rekening gehouden met de ernst van de DM2. Wel is in het QRisk3 model BMI meegenomen als risicofactor. Aangezien dit een obesitas model is, vraagt het Zorginstituut of de voorkeur niet zou uitgaan naar een risicovergelijking waarbij BMI is meegenomen als risicofactor. Daarnaast gebruik je daarmee ook hetzelfde risicomodel voor beide populaties (DM2 versus NGT). De registratiehouder heeft geen antwoord gegeven op de gestelde vraag, maar een scenarioanalyse uitgevoerd met het QRisk 3 model. Dit resulteert in de volgende uitkomsten:
 - o Semaglutide vs. placebo (patienten zonder DM2, STEP 1): ICER: €35.038/QALY (-19%)
 - o Semaglutide vs. placebo (patienten met DM2, STEP 2): ICER: €81.929/QALY (-2%)
 - o Semaglutide vs. liraglutide (STEP 8): ICER: €14.837/QALY (-22%)

Herhaalde event bij DM2

Het UKPDS82 risicomodel is in de base case analyse gebruikt om een herhaalde CV-event te schatten bij patiënten met DM2. In een scenarioanalyse is gebruikgemaakt van het Framingham Recurrent Coronary Heart Disease model (voor details over het Framingham Recurrent Coronary Heart Disease model, zie hierboven). Het UKPDS 82 model schat het risico op een herhaalde myocardinfarct en herhaalde beroerte. BMI is niet geïncorporeerd als risicofactor.

Ook hier geldt dat dezelfde methode werd aangehouden voor de selectie van covariaten in de finale modellen, en het kiezen van een parametrische distributie. Het best fittende model voor herhaalde myocardinfarct was exponential en voor herhaalde beroerte was dit de Weibull.^[18]

Omdat de UKPDS 82 risicomodel geen risicovergelijking voor herhaalde ischemische hartziekte rapporteerde, werd het risico omhoog aangepast om de totale herhaalde CVD risico te voorspellen.

Discussie herhaalde CV-event bij DM2:

- Ook in het Framingham Recurrent Coronary Heart Disease model is BMI niet geïncorporeerd als risicofactor.

Slaapapneu

Slaapapneu is in het model geïnccludeerd als prevalentie en kan tegelijkertijd optreden met alle andere gezondheidstoestanden. Het beïnvloedt de transitiekansen niet. Slaapapneu heeft een prevalentie op baseline welke verandert per eenheid BMI. Hiervoor is de Sleep Heart Health Study (SHHS) gebruikt.^[19] De studie van Young et al. (2002) onderzocht data van een steekproef van 5.615 personen tussen de 40-98 jaar die waren geïnccludeerd in SHHS in de Verenigde Staten. Zij hebben multiële logistische regressie analyse toegepast om risicofactoren voor slaapverstoorde ademhaling te evalueren welke was gedefinieerd als een apneu-hypopneu index (AHI) van ≥ 15 . In **Tabel 23** is de slaapapneu prevalentie per BMI waarde gerapporteerd.

Tabel 23. Prevalentie slaapapneu Sleep Heart Health Study, bron: Young, Shahar et al. (2002)^[19]

BMI (kg/m ²)	Prevalentie slaapapneu	BMI (kg/m ²)	Prevalentie slaapapneu	BMI (kg/m ²)	Prevalentie slaapapneu
24	0%	32	22,2%	40	47,5%
25	11,4%	33	24,4%	41	52,3%
26	12,5%	34	26,8%	42	57,5%
27	13,8%	35	29,5%	43	63,3%
28	15,2%	36	32,5%	44	69,6%
29	16,7%	37	35,7%	45	76,5%
30	18,3%	38	39,3%	46	84,2%
31	20,2%	39	43,2%	47	92,6%

Discussie:

- De prevalentie van slaapapneu is gebaseerd op data van de VS. Onduidelijk is of dit ook representatief is voor de Nederlandse situatie. De registratiehouder heeft de prevalentie van slaapapneu aangepast naar de gegevens van de Nederlandse GLI-deelnemers. Gebaseerd op de GLI monitor jaarrapportage 2022, heeft 13% van de GLI-participanten met een BMI 25-30 kg/m² slaapapneu als additionele verwijfsreden. De registratiehouder heeft aangenomen dat 13% voor de hoogste BMI-waarde in deze categorie hoort: 30 kg/m². Vervolgens is de BMI-afhankelijke prevalentie berekend op basis van de SHHS studie. Dit resulteert in een lagere prevalentie, zie tabel hieronder. De registratiehouder heeft deze tabel voorgelegd aan de Nederlandse klinische expert. Die heeft aangegeven dat er geen of weinig Nederlandse data te vinden zijn over slaapapneu, en dat gevoelsmatig de prevalentie in onderstaande tabel te hoog is, vooral voor de hogere BMI-niveau. De registratiehouder zegt daarom een scenarioanalyse te hebben meegenomen waarbij de prevalentie van slaapapneu start bij een BMI van 30 kg/m² met 13%, en per 1 hogere BMI-niveau de prevalentie met 1% stijgt. (Dit zou uitkomen op een prevalentie van 30% bij een BMI van 47). Het Zorginstituut mist de resultaten van deze scenarioanalyse.

Tabel 24. Herberekende prevalentie slaapapneu

BMI (kg/m ²)	Prevalentie slaapapneu	BMI (kg/m ²)	Prevalentie slaapapneu	BMI (kg/m ²)	Prevalentie slaapapneu
24	n.v.t.	32	16%	40	34%
25	8%	33	17%	41	37%
26	9%	34	19%	42	41%
27	10%	35	21%	43	45%
28	11%	36	23%	44	49%

29	12%	37	25%	45	54%
30	13%	38	28%	46	60%
31	14%	39	31%	47	66%

- Het is het Zorginstituut onduidelijk waarom bij het bepalen van de prevalentie van slaapapneu de predictoren leeftijd en geslacht, welke significant zijn in het regressiemodel dat wordt gefit en ook in het model zitten, niet worden meegenomen. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit toe te lichten. De registratiehouder heeft toegelicht dat alleen de odds ratio is gebruikt, en dat na het herberekenen van de prevalentie naar de nederlandse prevalentie, verder aanpassingen o.b.v. leeftijd en geslacht niet meer mogelijk zijn.

Kanker

- In het model zijn drie typen kanker geïncludeerd in scenarioanalyses, welke volgens de registratiehouder bekend zijn geassocieerd te zijn met verhoogd gewicht: colorectaal kanker, postmenopauzaal borstkanker en postmenopauzaal endometriumkanker. De incidentie van deze drie typen kanker is afhankelijk van de BMI van het cohort per modelcyclus en gebaseerd op de volgende studies: Colorectaal kanker:
 - De incidentie van colorectaal kanker in het model is in de basecase analyse gebaseerd op een combinatie van de de *Body Mass and Colorectal Risk* in de NIH-AARP Cohort Study en een meta-analyse van Schlesinger et al. 2015.^[20, 21]
 - Postmenopauzaal borstkanker: De incidentie van postmenopauzaal borstkanker in het model is in de basecase analyse gebaseerd op de studie van Ahn et al. (2007) en een meta-analyse van Renehan et al. (2015).^[22, 23]
 - Postmenopauzaal endometriumkanker: De incidentie van postmenopauzaal borstkanker in het model is in de basecase analyse gebaseerd op de *Million Women Study* (Yang et al. ,2012) en een meta-analyse van Renehan et al. (2008).^[24, 25]

Knievervanging

De incidentie van knievervanging is in het model gebaseerd op de associatie tussen BMI met totale knievervanging uit een case-control studie van Wendelboe et al. (2003).^[26] De studie van Wendelboe et al. (2003) was een retrospectieve review van elektronische patiëntengegevens uit een groot ziekenhuis in de Verenigde Staten, met data van 1.764 knieoperaties. In **Tabel 25** staan de populatie-gebaseerde incidentie percentages voor een knieoperatie (niet gestratificeerd naar geslacht).

Tabel 25. Population-based incidence rate, bron: Wendelboe et al. (2003)

Age	Total knee
55-64 yrs	0,0005352
65-74 yrs	0,0012022

De populatie-gebaseerde incidentie op knievervanging was het baseline risico waarop de odds-ratio (OR) per BMI categorie en geslacht werd toegepast (zie **Tabel 26**).

Tabel 26. Risico op knievervanging, bron: Wendelboe et al. (2003)

Mean BMI	BMI range		Male			Female		
			n	OR	(95% CI)	n	OR	(95% CI)
18,75	17,50	19,99	7	2,06	(0.35-12.10)	56	0,71	(0.26-1.99)

21,25	20,00	22,49	68	1		187	1	
23,75	22,50	24,99	153	1,43	(0.67-3.03)	323	1,16	(0.68-1.97)
26,25	25,00	27,49	259	2,14	(1.06-4.31)	338	2,07	(1.25-3.44)
28,75	27,50	29,99	192	2,98	(1.47-6.06)	269	4,62	(2.81-7.59)
31,25	30,00	32,49	100	3,61	(1.69-7.75)	215	6,42	(3.86-10.69)
33,75	32,50	34,99	74	5,88	(2.64-13.13)	147	7,52	(4.37-12.96)
36,25	35,00	37,49	40	8,62	(3.35-22.20)	89	11,9	(6.41-22.03)
38,75	37,50	39,99	25	16,4	(5.19-51.86)	59	8,72	(4.42-17.21)
41,25	40,00	42,49	19	14,89	(4.24-52.32)	84	19,1	(9.79-37.08)

De incidentie percentages per BMI categorie werden *linear regressed* op BMI² en BMI, daarbij werd een *second-order polynomial trend* gefit in de incidentie van knieoperatie incidentie zoals voorspeld door BMI.

Discussie:

- Het Zorginstituut vraagt zich af in hoeverre een obesitas geneesmiddel effect kan hebben op chronische slijtage van de knieën, wanneer een patiënt bijv. al 20 jaar obesitas heeft en start met een geneesmiddel voor obesitas. De registratiehouder heeft toegelicht dat er geen causaal effect is aangetoond tussen gewichtsreductie en knieartrose of knieervangingsoperatie. Wel zijn er studies die een associatie aantonen tussen gewichtsverlies en incidentie van knieartrose. De registratiehouders refereren hiervoor naar een studie uit 1997 (Framingham studie) en een eigen studieprotocol.

Bariatrische chirurgie

Bariatrische chirurgie is in het model jaarlijks als event toegepast als een vervolgbehandeling op het gehele cohort (na jaar 1). De effectiviteit van bariatrische chirurgie op gewichtsverlies is gebaseerd op een gewogen gemiddelde effect van de volgende typen bariatrische chirurgie: gastric bypass, laparoscopic banding en sleeve gastrectomy. De verdeling hiervan is gebaseerd op de prevalentie uit de Nederlandse Bariatrische Kwaliteitsregister.^[27] Hierbij is de aanname gemaakt dat *other procedures* laparoscopic banding betreft (4%).

In **Tabel 27** staat de gemodelleerde effectiviteit van bariatrische chirurgie op BMI, SBP, totaal cholesterol, HDL cholesterol, HbA1c, en overlijden. De volgende publicaties zijn hiervoor gebruikt: Sjöström et al. 2004, Demssie et al. 2012, en Alam et al. 2017. Wanneer iemand bariatrische chirurgie ondergaat, is er geen toepassing meer van catch-up na behandeling, maar wel nog de jaarlijkse natuurlijke gewichtstoename.

Tabel 27. Effect bariatrische chirurgie in model

	Treatment effect		Reference	Weights (%-patients)	
	Mean	SEM		Mean	SEM
Weight, %-change	-27.8	0.1	Calculated		
Gastric bypass	-32.0	0.1		78.30%	0.1
Lap banding	-20.0	0.1		4.00%	0.0
Sleeve gastrectomy	-25.0	0.1	^[28, 29] [6, 7]	17.70%	0.1
SBP, mean change (mmHg)	-9.0	2.3			
T-chol, mean change (mg/dl)	-29.0	7.2			

HDL-chol, mean change (mg/dl)	6.3	1.6			
HbA1c %-point change	-2.2	0.0			

Aangezien bariatrische chirurgie in het model meegenomen is als event, worden er ook kosten (eenmalig/one-off) en disutiliteiten aan gerekend. Dit is beschreven in paragrafen 2.3.2 en 2.3.3 .

Discussie bariatrische chirurgie:

- Volgens de richtlijn Chirurgische behandeling van obesitas^[30] hebben patiënten in Nederland een indicatie voor bariatrische chirurgie bij een BMI boven de 40 kg/m², of bij een BMI boven de 35 kg/m² met een comorbiditeit. Daarnaast geldt specifiek bij patiënten met een BMI <35 i.c.m. DM2 dat bariatrische chirurgie overwogen kan worden en wordt sinds mei 2023 ook vergoed. Hieruit valt op te maken dat niet het gehele patiëntencohort jaarlijks in aanmerking komt voor bariatrische chirurgie. De registratiehouder heeft toegelicht dat de jaarlijkse incidentie is berekend o.b.v. de BMI-inclusiecriteria van de STEP studies. De registratiehouder heeft de toepassing van bariatrische chirurgie gevalideerd met de Nederlandse klinische expert.
- Ook lijkt het niet realistisch dat patiënten levenslang in aanmerking zullen komen voor bariatrische chirurgie. Zo kan de leeftijd en de klinische conditie van de patiënt een reden zijn om af te wijken. Het lijkt het Zorginstituut niet realistisch dat patiënten >65 jaar nog in aanmerking komen voor bariatrische chirurgie. De registratiehouder heeft toegelicht dat de maximum leeftijd voor bariatrische chirurgie op 68 jaar is gesteld in het model.
- Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder een scenarioanalyse zonder bariatrische chirurgie aan te leveren. De registratiehouder heeft de gevraagde scenarioanalyse uitgevoerd:
 - o Semaglutide vs. placebo (patienten zonder DM2, STEP 1): ICER: €47.188/QALY (9%)
 - o Semaglutide vs. placebo (patienten met DM2, STEP 2): ICER: €125.225/QALY (50%)
 - o Semaglutide vs. liraglutide (STEP 8): ICER: €18.395/QALY (-3%)
 - Uit de resultaten van de scenarioanalyses blijkt dat rekening houden met bariatrische chirurgie in het economisch model heel veel impact heeft op de resultaten van de analyse in de subgroep van DM2 patienten. Volgens de registratiehouder heeft dit te maken met de gemiddelde leeftijd van het cohort. In dit cohort wordt in de base case de maximum leeftijd tot gewichtstoename en toepassen van bariatrische chirurgie eerder wordt bereikt dan dat de BMI van de twee behandelarmen in het model geconvergeerd zijn. Dit resulteert in dat patienten met semaglutide en bariatrische chirurgie (~7% van het cohort) op een lager gemiddelde BMI blijven aangezien er geen catch-up wordt toegepast na bariatrische chirurgie. Dit, omdat wordt aangenomen dat na bariatrische chirurgie geen waning van het effect van bariatrische chirurgie is en omdat ook het maximum leeftijd voor gewichtstoename is bereikt. Wanneer bariatrische

chirurgie niet is geïncludeerd (scenarioanalyse), dan convergeert de BMI van de twee behandelarmen volledig vanaf jaar 23+, wat resulteert een stijging van de ICER met ~50% t.o.v. de basecase.

Per cycle treatment discontinuation

In de base case analyse (treatment policy estimand) is er een per-cycle treatment discontinuation toegepast op de kosten. In de scenarioanalyses met de trial product estimand data is dit toegepast op effecten en kosten.

Bijwerkingen

Bijwerkingen meegenomen in het model betreffen ernstige gastro-intestinale bijwerkingen en hypoglycemische events. Voor gastro-intestinale bijwerkingen is geen rekening gehouden met type bijwerking. De keuze voor het meenemen van deze bijwerkingen onderbouwt de registratiehouder als volgt: gastro-intestinale bijwerkingen kwamen het vaakst voor ($\geq 10\%$ in STEP 1). Hypoglycaemie is meegenomen om consistent te zijn met submissions in DM2.

Zie **Tabel 28** en **Tabel 29**.

Tabel 28. Percentage bijwerkingen, gewogen gemiddelde STEP 1 (mensen zonder DM2) & STEP 2 (mensen met DM2)

	Years of observation	Events	Rate per 100 patient-years
Non-severe hypoglycaemia			
Semaglutide 2.4 mg	1680.4	54.9	8.6
Placebo	866.6	17.6	2.8
Severe hypoglycaemia			
Semaglutide 2.4 mg	1680.4	0.13	0.0
Placebo	866.6	0.0	0.0
Severe gastrointestinal			
Semaglutide 2.4 mg	1680.4	80.49	4.6
Placebo	866.6	7.6	0.9

Tabel 29. Percentage bijwerkingen in vergelijking semaglutide vs. liraglutide

	Years of observation	Events	Rate per 100 patient-years	Source	
Non-severe hypoglycaemia					
Semaglutide 2.4 mg	177.9	0	0.0	Appendix J FE dossier registratiehouder	
Liraglutide 3.0 mg	178.2	0	0.0		
Severe hypoglycaemia					
Semaglutide 2.4 mg	177.9	0	0		
Liraglutide 3.0 mg	178.2	1	0.6		
Severe gastrointestinal					

	Years of observation	Events	Rate per 100 patient-years	Source
Semaglutide 2.4 mg	177.9	6	3.5	
Liraglutide 3.0 mg	178.2	5	3.1	

Deze rate per 100 patiënt jaren is vervolgens omgerekend naar de rate per patiënt per cyclus. Een overzicht van de kans per cyclus is weergegeven in **Tabel 30**.

Tabel 30. Kans op bijwerkingen

Modelcyclus	Non-severe hypoglycaemia		Severe hypoglycaemia		Severe GI adverse events	
	Semaglutide	Liraglutide	Semaglutide	Liraglutide	Semaglutide	Liraglutide
Cyclus 1	2,12%	0,71%	0,007%	0,00%	1,13%	0,22%
Cyclus 2	2,12%	0,71%	0,007%	0,00%	1,13%	0,22%
Cyclus 3	2,12%	0,71%	0,007%	0,00%	1,13%	0,22%
Cyclus 4	2,12%	0,71%	0,007%	0,00%	1,13%	0,22%
Cyclus 5+	8,20%	2,80%	0,0027%	0,00%	4,45%	0,87%

Sterfte

In het model is sterfte als volgt toegepast:

- Eerst is de leeftijd en geslachtsspecifieke jaarlijkse kans op sterfte van de algemene Nederlandse populatie gebaseerd op CBS data (2021) geïmporteerd.
- Vervolgens is dit aangepast om sterfte door obesitas gerelateerde complicaties meegenomen in het model te excluseren. Dit resulteerde in een niet ziekte-specifieke mortaliteit. Ook dit is gebaseerd op CBS data (2019).
- Vervolgens is deze niet ziekte-specifieke mortaliteit aangepast met hazard ratios (HRs) per eenheid verandering in BMI van een studie uit de VK (CPRD, N=3,6 miljoen volwassenen) om rekening te houden met een verhoogde mortaliteit door overgewicht en obesitas.
- Vervolgens zijn sterftecijfers geassocieerd met fatale events in het model (MI, instabiele angina, beroerte, knie vervanging en bariatrische chirurgie) toegepast in elke cyclus waarbij dit event plaatsvond, evenals HRs voor hogere mortaliteit na ACS, beroerte en DM2 geobserveerd in de algemene bevolking.

Discussie sterfte:

- Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om de 6 gedefinieerde scenario's voor sterfte in het model door te rekenen en aan te leveren.
- De registratiehouder heeft waar mogelijk de gedefinieerde scenarioanalyses voor sterfte aangeleverd:
 - Semaglutide vs. placebo (patienten zonder DM2, STEP 1):
 - Disease plus BMI mortality UK Biobank (Wade et al.): ICER: €52.509/QALY (21%)
 - BMI mortality only (CPRD Study): ICER: €43.019/QALY (0%)
 - BMI mortality only (UK Biobank): ICER: €54.210/QALY (25%)

- Disease mortality only (i.e., considering only mortality due to events and conditions modelled, and excluding an additional BMI-dependent all-cause mortality): ICER: €68.398/QALY (58%)
- Semaglutide vs. placebo (patienten met DM2, STEP 2):
 - Disease plus BMI mortality UK Biobank (Wade et al.): ICER: €112.394/QALY (35%)
 - BMI mortality only (CPRD Study): ICER: €84.257/QALY (1%)
 - BMI mortality only (UK Biobank): ICER: €121.154/QALY (45%)
 - Disease mortality only (i.e., considering only mortality due to events and conditions modelled, and excluding an additional BMI-dependent all-cause mortality): ICER: €218.886/QALY (162%)
- Semaglutide vs. liraglutide (STEP 8):
 - Disease plus BMI mortality UK Biobank (Wade et al.): ICER: €23.310/QALY (23%)
 - BMI mortality only (CPRD Study): ICER: €17.317/QALY (-9%)
 - BMI mortality only (UK Biobank): ICER: €21.789/QALY (15%)
 - Disease mortality only (i.e., considering only mortality due to events and conditions modelled, and excluding an additional BMI-dependent all-cause mortality): ICER: €34.393/QALY (81%)

Uit de resultaten van de scenarioanalyses blijkt dat het scenario waarbij alleen ziektegerelateerde mortaliteit wordt meegenomen, het grootste effect heeft op de resultaten, voor alle 3 subgroepen (waarvan de meeste impact in de subgroep van mensen met DM2). Volgens het Zorginstituut heeft de methode voor het meenemen van sterfte veel impact op de resultaten van de analyse. De methode gekozen in de base case is volgens het Zorginstituut te optimistisch. Het Zorginstituut heeft een voorkeur voor de "Disease plus BMI mortality" obv UK Biobank methode in de base case.

2.3.2

Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de SF-36 data uit de STEP 1 studie als uitgangspunt genomen. De SF-36 score werd gemeten op week 0, 8, 16, 20, 36, 52 en 68.

De SF-36 scores van de ITT populatie (FAS populatie) uit de STEP 1 studie zijn gemapped naar EQ-5D-3L waarden op basis van de methode van Rowen et al. (2009).

Correlatie tussen BMI en baseline utiliteit

De correlatie tussen utiliteitwaarden op baseline en BMI op baseline (zie **Tabel 31**) werd geanalyseerd met multiële lineaire regressieanalyses, waarbij de volgende covariaten werden meegenomen: BMI, prediabetes status, leeftijd, geslacht, aanwezigheid van hart- en vaatziekten, hypertensie en rokersstatus. Het is onduidelijk of alle juiste voorspellende variabelen zijn meegenomen, deze zijn niet gevalideerd met een klinisch expert. De resulterende regressiemodellen voor mannen en vrouwen apart zijn gebruikt in het economisch model.

Tabel 31. Baseline BMI en EQ-5D waarde

	Semaglutide 2,4 mg (N=1306)		Placebo (N=655)	
	Mean (SD)	Median [min; max]	Mean (SD)	Median [min; max]
BMI	37,79 (6,175)	36,71 [26,5-83]	38,03 (6,538)	36,52 [27,5-67,0]

EQ-5D	0,896 (0,0997)	0,931 [0,24-0,99]	0,892 (0,1106)	0,929 [0,09-0,99]
--------------	----------------	-------------------	----------------	-------------------

Vervolgens zijn de resulterende utiliteitwaarden omgezet naar het NLse tarief. De resulterende BMI-afhankelijke utiliteiten zijn weergegeven in **Tabel 32** hieronder. Volgens de registratiehouder zijn deze utiliteitwaarden representatief voor de baseline leeftijd van het cohort (48 jaar), en veranderen met elk levensjaar, gebaseerd op de leeftijd coëfficiënten in **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** hierboven.

Tabel 32. BMI en geslachts afhankelijke baseline utiliteiten

BMI (Kg/m ²)	EQ-5D-3L English preferences		EQ-5D-3L transformed to Dutch preferences	
	Utility Females	Utility Males	Utility Females	Utility Males
23	0.952	0.955	0.937	0.940
24	0.947	0.955	0.933	0.939
25	0.943	0.954	0.929	0.939
26	0.938	0.953	0.926	0.938
27	0.934	0.952	0.922	0.937
28	0.929	0.950	0.918	0.935
29	0.925	0.947	0.915	0.933
30	0.920	0.945	0.911	0.931
31	0.916	0.942	0.907	0.929
32	0.911	0.939	0.904	0.926
33	0.907	0.935	0.900	0.923
34	0.902	0.932	0.896	0.920
35	0.898	0.928	0.892	0.917
36	0.893	0.924	0.888	0.914
37	0.888	0.919	0.884	0.910
38	0.883	0.915	0.880	0.906
39	0.878	0.910	0.876	0.903
40	0.873	0.906	0.872	0.899
41	0.868	0.901	0.868	0.895
42	0.863	0.896	0.864	0.891
43	0.858	0.892	0.859	0.887
44	0.853	0.887	0.855	0.883
45	0.847	0.882	0.851	0.879
46	0.842	0.878	0.846	0.876
47	0.836	0.873	0.841	0.872
48	0.830	0.869	0.836	0.868

49	0.824	0.864	0.832	0.865
50	0.818	0.860	0.826	0.861

Discussie baseline utiliteit:

- De utiliteitwaarden lijken heel hoog te blijven, ook voor morbide obesitas. Het Zorginstituut vraagt of de utiliteiten representatief zijn voor de BMI-categorieën en of dit ook is gevalideerd met klinische experts? De registratiehouder is het ermee eens dat de baselineutiliteiten in het model hoger zijn vergeleken met de utiliteitwaarde gerapporteerd door GLI-deelnemers bij de intake, wat 0,76 was (EQ-5D-5L). In de GLI-jaarrapportage (2022) werd aangegeven dat de utiliteitscore daarmee 13 procent lager dan de gemiddelde utiliteit van 0,87 die voor Nederlanders gemiddeld geldt. De registratiehouder geeft aan dat andere Nederlandse bronnen ook hogere utiliteitwaarden rapporteerden, en geeft daarbij als voorbeeld het artikel van Hecker et al. In deze studie werd onder andere de EQ-5D-5L utiliteitwaarde van Nederlandse patiënten met overgewicht/obesitas (N=97, gemiddelde baseline BMI: 33 kg/m²) geanalyseerd. Het artikel rapporteert een gemiddelde utiliteitwaarde van 0,81 (EQ-5D-5L, 0,86 voor overgewicht en 0,77 voor obesitas).

De registratiehouder erkent dat de baseline utiliteitwaarden van de STEP 1 studie mogelijk hoger zijn kunnen geweest door de inclusie/exclusiecriteria en de onderrepresentatie van bepaalde aandoeningen die aanwezig zijn in de algemene bevolking (bijv. depressie, psychische problemen, bewegingsapparaatproblemen, ademhalingsproblemen). De registratiehouder heeft daarom een scenarioanalyse uitgevoerd waarbij de baseline utiliteit werd aangepast om rekening te houden met langdurende aandoeningen die niet zijn meegenomen in het model. De aanpassingen (toegepast op de baseline utiliteit uit STEP 1) representeren coëfficiënten op basis van een lineaire regressieanalyse van EQ-5D waarden t.o.v. de BMI in de Health and England Survey (2017/2018). Deze aanpassingen (of regressiecoëfficiënten) weerspiegelen marginale disutiliteiten als gevolg van de aanwezigheid van psychische stoornissen, ademhalingsproblemen, problemen aan het bewegingsapparaat en kanker in de algemene bevolking, terwijl wordt gecontroleerd voor BMI, leeftijd en andere demografische factoren (zoals roken, opleiding, etniciteit in de beroepsstatus enz.), zie tabel hieronder. Met deze andere demografische factoren is geen rekening gehouden vanwege de onzekerheid over hun prevalentie in de doelpopulatie, ook al kunnen ze de basisvoorzieningen verder beïnvloeden.

Tabel 33. Marginale disutiliteiten toegepast in scenarioanalyse

Health condition	Prevalence in HSE 2017/18	Marginal disutility by gender	
		Females	Males
Cancer	2%	-0.111	-0.088
Mental disorder	9%	-0.182	-0.217
Respiratory	8%	-0.039	-0.041
Musculoskeletal	16%	-0.204	-0.183

De resultaten van de scenarioanalyse zijn hieronder weergegeven:

- Semaglutide vs. placebo (patienten zonder DM2, STEP 1): ICER: €44.350/QALY (3%)
 - Semaglutide vs. placebo (patienten met DM2, STEP 2): ICER: €86.929/QALY (4%)
 - Semaglutide vs. liraglutide (STEP 8): ICER: €19.503/QALY (3%)
- Het Zorginstituut kan niet volgen welke utiliteiten zijn gebruikt voor de vergelijking met liraglutide. Ook is onduidelijk of voor deze analyse nog rekening is gehouden met de *early responders* versus *non-responders*, zoals dat is gedaan voor de klinische effectiviteit. De registratiehouder heeft toegelicht dat voor de vergelijking met liraglutide dezelfde regressieanalyse is gebruikt die werd onderbouwd in de dataset van het STEP 1 studie. Deze regressieanalyse houdt rekening met de BMI van het cohort in elke cyclus, maar is onafhankelijk van de behandeling. Daarom weerspiegelen de utiliteiten die in de liraglutide-arm van het model worden toegepast de BMI van het cohort in de liraglutide-arm (daarmee ook het gewichtsverlies als gevolg van de respons, en respectievelijk het stopzetten wegens gebrek aan respons).

Ziekte-specifieke disutiliteiten

In het model zijn ook ziekte-specifieke disutiliteiten toegepast. Ziekte- en eventspecifieke disutiliteiten zijn herleid uit verschillende bronnen uit de literatuur. De keuze voor inclusie van disutiliteiten werd gemaakt door rekening te houden met het voorkomen van mogelijke dubbel telling. De EQ-5D waarden die zijn gevonden zijn gebaseerd op de VK. Een overzicht van de waarden toegepast in het model is weergegeven in **Tabel 34**.

Tabel 34. Disutiliteiten

	Mean	SEM	Source
<u>Disutility applied in health state</u>			
DM2	-0.029	0.007	Gough et al. (2009)
Post-ACS	-0.037	0.009	Sullivan et al. (2011)
Obstructive sleep apnoea	-0.013	0.003	Gough et al. (2009)
Cancer	-0.073	0.018	Gough et al. (2009)
Post-stroke	-0.035	0.009	Sullivan et al. (2011)
Prediabetes	-0,004	0,001	IQVIA/Novo nordisk data on file
<u>Disutility per event</u>			
Bariatric Surgery	-0.184	0.046	Campbell (2010) ^[33] [8]
ACS	-0.129	0.032	Clarke (2002)
Musculoskeletal	-0.023	0.006	Sullivan et al. (2011)
Stroke	-0.181	0.045	Clarke (2002)
Transient Ischaemic Attacks	-0.033	0.008	Sullivan et al. (2011)
Severe GI Events	-0.001	0.0002	NICE TA naltrexone/bupropion 2017
Severe Hypoglycaemia	-0.015	0.002	Foos (2018)

Non-severe Hypoglycaemia	-0.0062	0.004	Foos (2018)
--------------------------	---------	-------	-------------

Discussie disutiliteiten:

- De disutiliteit voor gastro-intestinale klachten lijkt laag. De registratiehouder heeft toegelicht dat de disutiliteit -0,05 is. Er werd aangenomen dat gastro-intestinale klachten 1 week duren, en dus is de -0,05 gedeeld door 52. Volgens de registratiehouder komt deze waarde overeen met de disutiliteit voor gastro-intestinale klachten bij een andere beoordeling van gewichtsvermindering medicatie (naltrexone/bupropion) door NICE. Uit de beschrijving in het NICE rapport lijkt de -0,05 representatief te zijn voor klachten van 1 week: *'As previously discussed, disutility data were not available to inform the impact of AEs on patient HRQL. To account for this, all AEs were assumed to be associated with a utility decrement of 0.05 that persisted for a 1 week duration (in line with the application of AE costs in the model).'*
- Onduidelijk hoe lang deze disutiliteiten worden toegepast, en voor hoe lang. De registratiehouder heeft toegelicht dat disutiliteiten elke modelcyclus worden toegepast, zolang de patient onder behandeling is. De toepassing van disutiliteiten bij bijwerkingen is te zien in rij #117 van de Markov-bladen, afhankelijk van het aantal/incidentie van gebeurtenissen (aangepast per cycluslengte). Het Zorginstituut vindt deze toelichting minimaal.
- De bronnen voor de disutiliteiten zijn oud en gebaseerd op de VK.
- Het Zorginstituut kan niet volgen waarom de disutiliteit, bijv. van -0.029 voor DM2 (zie excel sheet QoL inputs), niet samenhangt met de DM2 coefficient in de utiliteit modellen, die de waarde -0.0528 heeft (zie excel sheet Baseline Utility). Het lijkt het Zorginsituut logischer om de disutiliteit van DM2 en mogelijk andere events ook te baseren op de gebruikte utiliteit modellen, i.p.v. te baseren op andere studies. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit toe te lichten. De registratiehouder heeft toegelicht dat de baseline utiliteitsmodel dat wordt gebruikt in de base case analyse data gebruikt uit de STEP 1 studie. In de STEP 1 studie werden patienten met DM2 geexcludeerd op baseline, en heel weinig patienten had een voorgeschiedenis van CV-events. Het was daarom niet mogelijk om disutiliteiten te verkrijgen voor deze gezondheidstoestanden o.b.v. de STEP 1 studiedata.

Conclusie utiliteiten:

Het Zorginstituut vindt de berekening van de utiliteiten complex en niet makkelijk te volgen. De baseline utiliteit lijkt hoog voor patienten met overgewicht/obesitas. Zo blijkt uit de Nederlandse GLI-monitor dat GLI-deelnemers een 13% lagere utiliteitwaarde hebben vergeleken met de algemene Nederlandse bevolking. Gebaseerd op de scenarioanalyse uitgevoerd door de registratiehouder lijkt het toepassen van extra marginale disutiliteiten weinig impact te hebben op de resultaten van de analyse.

2.3.3

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patienten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patient en

familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2022.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

In het economisch model zijn de volgende kosten meegenomen: kosten van behandelingen, ziekte management en monitoring, kosten van bijwerkingen, kosten van obesitas-gerelateerde complicaties op de lange termijn en obesitas gerelateerde events. Kosten in de laatste fase van het leven zijn niet meegenomen in het model: de registratiehouder onderbouwt dit door de inclusie van obesitas gerelateerde complicaties op de lange termijn. Ook is geen scenarioanalyse uitgevoerd voor toekomstige kosten in de gezondheidszorg niet-gerelateerd aan obesitas. De registratiehouder onderbouwt deze keuze vanwege de verwachting dat er weinig verschil zal zijn in kosten van niet-gerelateerde ziekten.

De kosten zijn in het model meegenomen per gezondheidstoestand per modelcyclus. In het eerste jaar zijn dit drie maandelijks kosten (modelcyclus 1-4), vanaf het tweede jaar zijn dit jaarlijkse kosten. Kosten van events zijn als eenmalig kostenpost meegenomen, de disutiliteiten gedurende de duur van de gebeurtenis.

Discussie meegenomen kosten binnen de gezondheidszorg

- Volgens de richtlijn economische evaluaties horen kosten in de laatste levensfase (end-of-life costs) en een scenarioanalyse van indirecte medische kosten ook in een economische analyse. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit aan te leveren. De registratiehouder heeft nu end-of-life kosten meegenomen en een scenarioanalyse van indirecte medische kosten uitgevoerd. De registratiehouder heeft de end-of-life kosten berekend op basis van terminale ziekenhuiszorg, verpleeghuiszorg en mantelzorg, en komt uit op €5,403 per patient. De scenarioanalyse met indirecte medische kosten resulteert in de volgende uitkomsten:
 - o Semaglutide vs. placebo (patienten zonder DM2, STEP 1): ICER: €44.870/QALY (4%)
 - o Semaglutide vs. placebo (patienten met DM2, STEP 2): ICER: €88.255/QALY (6%)
 - o Semaglutide vs. liraglutide (STEP 8): ICER: €21.113/QALY (11%)

Behandelkosten

Kosten voor de behandeling bestaat uit medicijnkosten, kosten van de GLI en chirurgie (bestaande uit preoperatieve bezoeken en onderzoeken, chirurgische

ingrepen en postoperatieve ziekenhuisopname, bezoeken en onderzoeken).

Semaglutide

In het model is rekening gehouden met het opbouwschema van semaglutide voor 16 weken, gevolgd door een onderhoudsfase:

- Week 1-4: 0,25 mg/week
- Week 5-8: 0,5 mg/week
- Week 9-12: 1,0 mg/week
- Week 13-16: 1,7 mg/week
- Onderhoudsfase: 2,4 mg/week

De medicijnkosten zijn berekend per 3 maanden in het eerste jaar (gebaseerd op de lengte van modelcycli 1-4) gevolgd door jaarlijkse kosten. In de base case is een behandelduur van 20 jaar aangehouden. Injectienaalden zitten al in de verpakking, waardoor geen rekening hoeft te worden gehouden met de kosten daarvan.

In de vergelijking van semaglutide 2,4 mg + GLI met placebo + GLI, zijn 1 jaar GLI kosten meegenomen, om rekening te houden met de bijlage 2 voorwaarden van de huidige obesitasmiddelen, waarbij gesteld wordt dat eerst een jaar GLI dient te worden gevolgd alvorens te starten met medicatie. De behandelresultaten voor beide armen zijn meegenomen voor 20 jaar.

In de vergelijking van semaglutide 2,4 mg+ GLI met liraglutide 3,0 mg + GLI, zijn GLI kosten voor 2 jaar meegenomen in de semaglutide arm, en voor 1 jaar in de liraglutide arm. De behandelresultaten voor beide armen zijn meegenomen voor 20 jaar.

Tabel 35. Kosten semaglutide

Cost component	Cost	Source
Price per pack (4 prefilled pens of 0.25mg/0.5mg/1mg)	211.97	NovoNordisk, December 2022
Price per pack (4 prefilled pens of 1.7mg)	211.97	NovoNordisk
Price per pack (4 prefilled pens of 2.4mg)	211.97	NovoNordisk
Pens per pack	4.00	NovoNordisk
mg per pack	9.60	NovoNordisk
Weekly dose in week 1-4 titration period (mg)	0.25	NovoNordisk
Total semaglutide 2.4 mg cost in week 1-4 titration period	211.97	Calculated
Weekly dose in week 5-8 titration period (mg)	0.50	NovoNordisk
Total semaglutide 2.4 mg cost in week 5-8 titration period	211.97	Calculated
Weekly dose in week 9-12 titration period (mg)	1.00	NovoNordisk
Total semaglutide 2.4 mg cost in week 9-12 titration period	211.97	Calculated
Weekly dose in week 13-16 titration period (mg)	1.70	NovoNordisk
Total semaglutide 2.4 mg cost in week 13-16 titration period	211.97	Calculated
Maintenance dose per day (mg)	2.40	NovoNordisk
Total cost of semaglutide 2.4 mg maintenance dose per quarter	691.27	Calculated
Total cost of semaglutide 2.4 mg maintenance dose per year	2,765.07	Calculated
Total cost of semaglutide 2.4 mg in 1st quarter	691.27	Calculated

Total cost of semaglutide 2.4 mg in 2nd quarter	688.90	Calculated
---	--------	------------

Liraglutide

In het model is rekening gehouden met het opbouwschema van liraglutide voor 4 weken, gevolgd door een onderhoudsfase:

- Week 1: 0,6 mg/dag
- Week 2: 1,2 mg/dag
- Week 3: 1,8 mg/dag
- Week 4: 2,4 mg/dag
- Onderhoudsfase: 3,0 mg/dag

In de verpakking van liraglutide zijn geen naalden bijgevoegd. Deze horen bij de kosten te worden gerekend. De totale kosten voor liraglutide per modelcyclus is berekend door het benodigde aantal mg per cyclus te vermenigvuldigen met de kosten per mg, waarop de naaldkosten zijn toegevoegd.

Tabel 36. Kosten liraglutide

Cost component	Cost	Source
Price per pack (prefilled pens of 18mg/3ml)	229.80	Novo Nordisk / Z-index tax December 2022
Pens per pack	5.00	Novo Nordisk
mg per pack	90.00	Novo Nordisk
Cost per mg	2.55	Calculated
Cost needles per annum	60.96	Z-index Oct 2021: b-d microfine + pennaald 5mm thinwall 100 needles 16,69
Total cost titration phase	111.91	Calculated
Daily dose in week 1 titration period (mg)	0.60	Novo Nordisk
Total liraglutide cost in week 1 titration period	10.72	Calculated
Daily dose in week 2 titration period (mg)	1.20	Novo Nordisk
Total liraglutide cost in week 2 titration period	21.45	Calculated
Daily dose in week 3 titration period (mg)	1.80	Novo Nordisk
Total liraglutide cost in week 3 titration period	32.17	Calculated
Daily dose in week 4 titration period (mg)	2.40	Novo Nordisk
Total liraglutide cost in week 4 titration period	42.90	Calculated
Maintenance dose per day (mg)	3.00	Novo Nordisk
Total cost of liraglutide maintenance dose per quarter	714.69	Calculated
Total cost of liraglutide maintenance dose per year	2,858.78	Calculated
Total cost of liraglutide in 1st quarter	607.45	Calculated

De kosten voor de GLI zijn gebaseerd op gegevens van de Nederlandse Zorgautoriteit. De registratiehouder heeft een gemiddelde berekend van de kosten in jaar 1 en 2 voor de GLI, omdat volgens de registratiehouder in het model geen verschillende jaarlijkse kosten kunnen worden toegepast. Dit wordt in het model toegepast als GLI kosten voor 2 jaar worden meegenomen. Wanneer GLI kosten voor 1 jaar worden meegenomen dan neemt het model alleen de kosten in het tweede jaar mee. In het model zijn de GLI kosten als volgt meegenomen per analyse:

- Vergelijking semaglutide 2,4 mg + GLI vs. placebo + GLI: GLI kosten voor 1 jaar meegenomen, welke de kosten voor het tweede jaar van de GLI representeert (€370,84)
- Vergelijking semaglutide 2,4 mg + GLI vs. liraglutide 3,0 mg + GLI:
 - o Semaglutide arm: GLI kosten voor 2 jaar meegenomen, waarbij jaarlijks €589,66 is toegepast.
 - o Liraglutide arm: GLI kosten voor 1 jaar meegenomen, welke de kosten voor het tweede jaar van de GLI representeert (€370,84)

Tabel 37. GLI kosten gerapporteerd door registratiehouder

Cost component	Cost	Source
Intake	77.28	Nederlandse Zorgautoriteit ^[34] Dec 2022
Maintenance phase per quarter (first year GLI)	182.80	Nederlandse Zorgautoriteit ^[34] Dec 2022
Cost of first year (intake plus maintenance)	808.48	Calculation, Intake +Treatment phase per quarter * 4
Maintenance phase per quarter (second year GLI)	92.71	Nederlandse Zorgautoriteit ^[34] Dec 2022
Cost of second year GLI	370.84	Calculation, Treatment phase per quarter * 4
Average cost when considering 2 years of GLI	589.66	Average of cost in year 1 and 2

Overige geneesmiddelenkosten

In het model worden er ook geneesmiddelenkosten meegenomen voor de volgende twee co-morbiditeiten: DM2 en hypertensie.

DM2

De kosten voor DM2 medicatie zijn gebaseerd op de studie van Peters et al. (2017), die rapporteert over de totale economische last van DM en DM-gerelateerde complicaties in Nederland. Hiervoor werd een SLR uitgevoerd, dat werd gecombineerd met een targeted review. De volgende kosten werden berekend: directe gezondheidszorgkosten, kosten van DM-gerelateerde complicaties, en indirecte kosten. De studie rapporteerde ook de totale jaarlijkse geneesmiddelenkosten in 2016 voor DM2 patiënten. De registratiehouder heeft deze kosten gebruikt in het economisch model. De gerapporteerde jaarlijkse geneesmiddelenkosten zijn gedeeld door het totaal aantal diabetes patiënten in Nederland in 2019, om te komen tot de kosten per patiënt. Zie **Tabel 38**.

Hypertensie

De kosten voor de behandeling van hypertensie zijn gebaseerd op de jaarlijkse

kosten van enalapril 10 mg.

Tabel 38. Kosten overige geneesmiddelen

Cost component	Cost	Comment	Source
Blood pressure treatment (most used ACE inhibitor), annual	7.30		https://www.medicijnkosten.nl/zoeken, Enalapril maleaat aurobindo tablet 10 mg
DM2 weighted cost of insulin and OAD treatment, annual	279.54		Calculation (med. cost/ (total pop. * DM2 prevalence))
Medication costs	204,449,590	Inflated from 2016	Peters 2017
Total population	17,030,314	Total population in 2019 (average of start of year and end of year population)	CBS
DM2 prevalence	0.052	DM2 prevalence in 2019, age >18	CBS

Discussie kosten overige geneesmiddelen:

- Het is het Zorginstituut onduidelijk waarom geen kosten voor lipidenverlagende middelen zijn meegenomen, maar wel voor hypertensie.
- Het is het Zorginstituut onduidelijk waarom voor de berekening van de DM2 geneesmiddelenkosten de gegevens van de populatie in 2019 zijn gebruikt terwijl de publicatie gegevens over 2016 rapporteert. In tabel B1 in de Appendix van de publicatie van Peters et al. (2017) zijn de epidemiologische gegevens weergegeven. Hier wordt trouwens ook gerapporteerd dat 26,6% van de DM2 patiënten niet wordt behandeld met medicatie. Het Zorginstituut vraagt of in het economisch model hiermee is rekening gehouden. Het lijkt alsof alle patiënten die DM2 ontwikkelen ook gelijk starten met behandeling. De registratiehouder heeft de berekening van de kosten aangepast: de DM2 geneesmiddelenkosten zijn gebaseerd op de populatie van 2016, waarna de DM2 kosten zijn geïndexeerd naar 2022. Dit heeft een klein effect op de jaarlijkse DM2 medicatiekosten (284,97 → 279,54). Dezelfde aanpassing is doorgevoerd voor de DM2 monitoringkosten (390,45 → 383,01). Verder heeft de registratiehouder toegelicht dat bij de berekening van de jaarlijkse DM2-medicatiekosten er rekening mee wordt gehouden dat een groot deel van de DM2-populatie geen medicijnen gebruikt, aangezien de totale DM2-medicatiekosten worden gedeeld door de totale DM2-populatie (inclusief degenen die geen medicijnen gebruiken).
- In tabel B2 van de Appendix van de publicatie van Peters et al. (2017) staat de geneesmiddelen-data, waaruit blijkt dat er veel verschillende DM2 medicatie is meegenomen in de berekening van de geneesmiddelenkosten, waarbij een deel bestaat uit insuline. Het Zorginstituut vraagt of dit tot een overschatting kan leiden van de geneesmiddelenkosten. Immers, patiënten die met DM2 worden gediagnosticeerd starten vaak met metformine alleen, en insuline wordt op een later stadium voorgeschreven. De registratiehouder heeft toegelicht dat de in het model gebruikte DM2-medicatiekosten worden berekend door de totale DM2-medicatiekosten te delen door de totale DM2-populatie (inclusief degenen die geen medicatie gebruiken). Voor nieuw gediagnosticeerde patiënten kan dit een overschatting zijn, maar aangezien

zij na verloop van tijd een DM2-patiënt blijven, zal dit tot een onderschatting leiden en afvlakken.

Monitoring kosten obesitas

Monitoringkosten voor obesitas zijn gebaseerd op een bezoek aan de huisarts, welke per modelcyclus is meegenomen.

Tabel 39. Obesitas monitoring kosten

Cost component	BMI	Visits	Cost*	Source
Standard GP visit	25	1	40.32	Kostenhandleiding (inflated to 2022) A higher body mass index was related to increased attendance rate in both males and females: relative risk (RR) 1.02
	26	1.02	41.12	
	27	1.04	41.95	
	28	1.06	42.79	
	29	1.08	43.64	
	30	1.10	44.51	
	31	1.13	45.40	
	32	1.15	46.31	
	33	1.17	47.24	
	34	1.20	48.18	
	35	1.22	49.15	
	36	1.24	50.13	
	37	1.27	51.13	
	38	1.29	52.15	
	39	1.32	53.20	
	40	1.35	54.26	
	41	1.37	55.35	
	42	1.40	56.45	
	43	1.43	57.58	
	44	1.46	58.73	
45	1.49	59.91		
46	1.52	61.11		

Discussie monitoringkosten:

- Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder toe te lichten of één huisartsbezoek per jaar representatief is voor de klinische praktijk. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit te valideren met klinische experts, en toe te lichten of monitoringkosten variëren per BMI-categorie. De registratiehouder heeft toegelicht dat mensen met overgewicht/obesitas

vaker de huisarts bezoeken, en dat van degenen die actief werken aan het verbeteren van hun leefstijl wordt verwacht dat zij iedere 3 maanden de huisarts raadplegen. Echter, data over monitoringskosten/huisartsbezoeken bij overgewicht/obesitas zijn schaars. De registratiehouder heeft daarom conservatief aangenomen dat patiënten met een BMI van 25 1x per jaar de huisarts bezoeken, en dat dit bezoek per extra BMI-punt met 2% wordt verhoogd. Volgens de registratiehouder acht de Nederlandse klinische expert dit realistisch. Verder geeft de registratiehouder aan dat het aantal en de kosten van huisartsbezoeken vanwege obesitas gerelateerde comorbiditeiten worden meegerekend in de kosten per specifieke comorbiditeit.

Kosten gezondheidstoestanden

De kosten van de obesitas-gerelateerde complicaties gezondheidstoestanden bestaan uit kosten van monitoring + behandeling van de specifieke complicatie. Een uitzondering is DM2, waarbij medicatiekosten apart zijn meegenomen (zie paragraaf kosten overige geneesmiddelen hierboven). Voor gezondheidstoestanden bestaande uit meerdere obesitas-gerelateerde complicaties, worden de kosten hiervan bij elkaar opgeteld. Om rekening te houden met hogere kosten bij start van een ziekte, worden in het model kosten voor het eerste jaar en vervolgjaren apart berekend voor de volgende complicaties: CVD en kanker.

In **Tabel 40** staat een overzicht van de resulterende kosten per gezondheidstoestand met obesitas-gerelateerde complicatie.

Tabel 40. Kosten gezondheidstoestanden obesitas-gerelateerde complicaties

Obesity-related complication	Comment	Direct cost	Travel and informal care costs
Diabetes monitoring and microvascular complications	This cost includes monitoring of diabetes, as well as the average annual cost associated with microvascular complications. It does not include the cost of treatment with medication, which is accounted for separately, in the DM2 pharmacy cost parameter.	979.5	4
Prediabetes	Increased monitoring associated with HbA1c higher than normal	0	0
Colorectal cancer, 1st year	Including treatment, monitoring, hospitalisation	6,771	53
Post-menopausal breast cancer, 1st year	Including treatment, monitoring, hospitalisation	6,683	53
Post-menopausal endometrial cancer, 1st year	Including treatment, monitoring, hospitalisation	20,594	53
Cancer treatment follow-up years	The same annual follow-up cost was assumed for all types of cancer included in the analysis. Applied from 2 nd year from event onwards	7,130	5

Myocardial infarction (MI), 1 st year	Excluding acute event cost	469	27
Unstable angina, 1st year	Excluding acute event cost	469	27
Post-ACS, from 2 nd year from event onwards	Average cost of MI and angina from 2 nd year from event onwards	961	17
Stroke, 1 st year	Excluding acute event cost	15,904	4,380
TIA, 1st year	Excluding acute event cost	977	5.7
Post-stroke, from 2 nd year from event onwards	Average cost of TIA and stroke from 2 nd year from event onwards	5,429	1,362
Sleep apnoea	Annual cost of treated sleep apnoea	675	27

Discussie overzichtstabel kosten gezondheidstoestanden:

- De kosten voor postmenopauzaal borstkanker in het eerste jaar zijn opvallend hoog. Ook de kosten van een beroerte in het eerste jaar zijn heel hoog, gevolgd door de kosten voor de vervolgjaren na een beroerte. Verder zijn de kosten van de behandelingen van de overige kankertypen geïncorporeerd in het model hoog.

Diabetes monitoring & microvasculaire complicaties

De kosten voor DM2 monitoring zijn gebaseerd op de publicatie van Peters et al. (2017). Complicaties bestaan uit de volgende microvasculaire complicaties: retinopathie/blindheid, nefropathie/eindstadium nierfalen, neuropathie/amputatie. De jaarlijkse kans op deze complicaties is gebaseerd op de publicatie van Peters et al. (2017). De kosten per complicatie zijn ook gerapporteerd in de publicatie van Peters et al. (2017), respectievelijk voor blindheid, amputatie en eindstadium nierfalen. De registratiehouder heeft er echter voor gekozen om een microkostenberekening uit te voeren, waarvoor verschillende, voornamelijk Nederlandse bronnen zijn gebruikt. De totale kosten per jaar per complicatie zijn weergegeven in **Tabel 41**.

Tabel 41. Overzicht kosteninputs diabetes monitoring & microvasculaire complicaties

	€	Bron	Jaarlijkse kans	Bron
Jaarlijkse DM2 monitoringkosten	383,01	Peters et al. (2017)		
Retinopathie/blindheid	5.871,18	Meerdere bronnen, zie excelsheet 'Background calc', cellen D125:D132	0,20%	Peters et al. (2017)
Nefropathie	81.711,01	OpenDISdata en medicijnkosten.nl	0,70%	
Neuropathie	6.371,29	Meerdere bronnen, zie excelsheet 'Background calc', cellen D226:D234	0,20%	
Jaarlijkse gewogen kosten complicaties	596,46			

Totale jaarlijkse kosten DM2 monitoring + complicaties	979,5			
--	-------	--	--	--

Prediabetes

Voor de gezondheidstoestand prediabetes zijn geen additionele kosten meegenomen.

Kanker: colorectaal, post-menopauzaal borstkanker en post-menopauzaal endometriumkanker

Voor de berekening van colorectaal kanker, post-menopauzaal borstkanker en post-menopauzaal endometriumkanker is gebruikgemaakt van volksgezondheidszorg.info. De registratiehouder heeft de jaarlijkse kosten per kankertype berekend door de totale kosten te delen door de prevalentie. De resulterende kosten zijn in het model toegepast voor het 1^e jaar van de complicatie. Voor de vervolgjaar is een gewogen gemiddelde berekend van de kosten van de drie typen kankers. Voor post-menopauzaal borstkanker en post-menopauzaal endometriumkanker is 51 jaar aangehouden als menopauze leeftijd. Zie **Tabel 40** hierboven voor de resulterende jaarlijkse kosten in het model.

ACS: MI + instabiele AP

Voor de gezondheidstoestand ACS zijn in het model zijn de kosten voor MI en instabiele AP apart berekend, en is een onderscheid gemaakt in het 1^e jaar vs. vervolgjaar. Daarnaast zijn voor de kosten in het 1^e jaar de acute eventkosten niet geïncludeerd. De berekening van de kosten van MI en instabiele AP zijn gebaseerd op een microkostenberekening bestaande uit verschillende Nederlandse bronnen. Voor de kosten van het vervolgjaar is er een gewogen gemiddelde berekend van de kosten van MI respectievelijk instabiele AP.

Beroerte

Ook de kosten van de gezondheidstoestand beroerte zijn opgesplitst naar het 1^e jaar en vervolgjaar. De kosten zijn gebaseerd op een microkostenberekening bestaande uit verschillende Nederlandse bronnen.

Slaapapneu

De kosten van slaapapneu zijn gebaseerd op de publicatie van Geessinck et al. (2018). Dit betreft een kosten-effectiviteitsanalyse van een screening tool voor slaapapneu in Nederland. Hierin staan ook de jaarlijkse kosten voor CPAP gerapporteerd. Dit is gebruikt voor de kosten van slaapapneu in het model.

Discussie kosten slaapapneu:

- Het is het Zorginstituut onduidelijk of de kosten voor CPAP representatief zijn voor de kosten van slaapapneu. Het Zorginstituut vraagt of iedereen met slaapapneu een CPAP apparaat gebruikt, en vraagt de registratiehouder of deze aanname is gevalideerd met klinische experts. De registratiehouder heeft toegelicht dat de studie van Nijland (2023) rapporteert dat 89,4% van de patiënten met matig/ernstig OSAS een CPAP gebruikt. Dit is ook gevalideerd met de Nederlandse klinische expert. Die heeft echter ook aangegeven dat het de vraag is of mensen met overgewicht/obesitas dan ook altijd leiden aan ernstig OSAS. Hier heeft de registratiehouder geen toelichting over gegeven.

Acute event kosten

In het model zijn acute eventkosten als one-off cost toegepast voor de volgende events: MI, instabiele AP, beroerte, bariatrische chirurgie, knie vervanging. Hierbij is onderscheid gemaakt in kosten voor een niet-fataal event en een fataal event. Voor TIA is aangenomen dat de kosten hiervan al zijn meegenomen in de specifieke obesitas-gerelateerde gezondheidstoestand. Een overzicht van de kosten is weergegeven in **Tabel 42**.

Tabel 42. Kosten acute events

Acute episode	Comment	Direct cost per event	Travel and informal care costs	Source
MI, non-fatal	Cost of managing and treating a non-fatal MI. This includes hospitalisation.	7,355	5,3	Calculated based on in-hospital treatment costs: 6,510.24€ Source: Zorginstituut Nederland and other Dutch sources, for details see Background calc sheet of the model
MI, fatal	Cost of managing and treating a fatal MI. This includes hospitalisation.	7,355	5,3	Aanname zelfde als niet-fataal
Angina, non-fatal	Cost of managing and treating a non-fatal acute angina event. This includes hospitalisation.	3,374	5,3	Calculated based on in-hospital treatment costs: 2,986.57€ Source: Zorginstituut Nederland and other Dutch sources, for details see Background calc sheet of the model
Angina, fatal	Cost of managing and treating a fatal acute angina event. This includes hospitalisation.	3,374	5,3	Aanname zelfde als niet-fataal
Stroke, non-fatal	Cost of managing and treating a non-fatal stroke. This includes hospitalisation.	7.128	5,3	Calculated based on imaging tests, laboratory investigations, medical visits, hospital stay and other health services: 6,309.32€ Source: Nederlandse Zorgautoriteit (NZA)

				tariffs, Dutch costing manual and other Dutch sources, for details see Background calc sheet of the model
Stroke, fatal	Cost of managing and treating a fatal stroke. This includes hospitalisation.	7.128	5,3	Calculated based on hospital stay costs: 4,505.79€ Source: Nederlandse Zorgautoriteit (NZA) tariffs, Dutch costing manual and other Dutch sources, for details see Background calc sheet of the model
TIA	Cost of managing and treating a TIA. This includes hospitalisation.	Included in year 1 state cost		Aanname
Bariatric surgery, non-fatal	Preoperative + weighted average surgery + follow-up	8,927	11	Calculated based on preoperative management, weighted average cost of surgery, follow-up management costs Berekend o.b.v. gegevens van www.obesitaskliniek.nl en DICA
Bariatric surgery, fatal	Preoperative + weighted average cost of surgery + complications	20,269	11	Calculated based on preoperative management, weighted average cost of surgery, follow-up management costs Berekend o.b.v. gegevens van www.obesitaskliniek.nl en DICA
Knee replacement, non-fatal	Cost of knee replacement surgery, hospitalisation.	9,670	21	Medisch specialisten, orthopedie; Diagnose 1801 - Arthrosis knie Zorgproduct - 13199910

Knee replacement, fatal	Cost of knee replacement surgery, hospitalisation.	9,670	21	Aanname, gelijk aan niet-fataal
-------------------------	--	-------	----	---------------------------------

Kosten bijwerkingen

Kosten van bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling zijn ook meegenomen in het model voor: niet-ernstige hypoglycaemie, ernstige hypoglycaemie en ernstige GI-event. Voor de kosten van niet-ernstige en ernstige hypoglycaemie is gebruikgemaakt van de studie van Groot et al. (2018). Dit was een cost-of-illness studie van DM patiënten in Nederland die worden behandeld met insuline. De kosten van een ernstig GI-event zijn gebaseerd op een tweedelijnsconsult bij een GI-specialist.

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut de reiskosten toegevoegd. Kosten voor mantelzorg zijn niet expliciet gerapporteerd als apart kostencategorie, maar lijken wel meegenomen in de volgende kostenonderdelen: gezondheidstoestand beroerte, hypoglycaemie, microvasculaire complicatie DM2 retinopathie/blindheid.

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

Productiviteitsverliezen

Productiviteitsverliezen zijn in het model niet gerelateerd aan BMI, maar aan de obesitas-gerelateerde complicaties gezondheidstoestanden en de acute events bariatrische chirurgie en knie-operatie. Productiviteitsverliezen zijn alleen meegenomen voor het deel van het cohort onder de pensioenleeftijd (<68 jaar). De registratiehouder heeft hierbij rekening gehouden met zowel betaald als onbetaald werk. De productiviteitsverliezen per obesitas-gerelateerde complicatie zijn bepaald door eerst te berekenen wat de productiviteitskosten zijn van de populatie zonder obesitas-gerelateerde complicaties (normal condition). Vervolgens is voor elke gezondheidstoestand met obesitas-gerelateerde complicatie een assumptie gemaakt over het percentage patiënten dat nog werkt in die gezondheidstoestand. Dit is zoveel mogelijk gebaseerd op de literatuur. Hiermee is berekend wat de productiviteitsverliezen zijn per gezondheidstoestand. De productiviteitsverliezen zijn meegenomen in de totale kosten per gezondheidstoestand. In **Tabel 43** hieronder worden de gegevens voor de berekening van de productiviteitskosten weergegeven.

Tabel 43. Productiviteitsverliezen per gezondheidstoestand

	Employment rate	Average working hours	Vs General	Source
General population	65,80%	32,22		CBS
Chronic illness and/or disability	26,00%	25,7		NIVEL

1 chronic illness	30,00%	28,2		NIVEL
2 chronic illness	25,00%	27,8		NIVEL
Diabetes (RIVM)	40,00%			RIVM
Cancer	64,00%	30	2.2	NIVEL
2-5 years after diagnose	53,20%	28,7	3.5	NIVEL
Stroke (of those who had work before stroke)	40,00%			Federatie Medisch Specialisten
Knee replacement (of those who had work before)	71,70%			Kuijer et al. (2016)
	Productivity loss of working patients			Source
Bariatric surgery, non-fatal (calculated)	6,73%*			Thuisarts.nl en Catharina Ziekenhuis

*3,5 weeks sick leave, i.e. (3,5/52 weeks) = 6,73% productivity loss due to bariatric surgery

Discussie productiviteitsverliezen:

- Er geldt dat de productiviteitsverliezen per obesitas-gerelateerde complicatie gebaseerd zijn op aannames. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder deze aannames te valideren met klinische experts dan wel te onderbouwen met literatuur. De registratiehouder heeft waar mogelijk de productiviteitsverliezen per obesitas-gerelateerde complicatie gebaseerd op de literatuur. Daarnaast is de berekening van de productiviteitsverliezen en de aannames voorgelegd aan de klinische expert. Die heeft aangegeven te herkennen dat er minder arbeidsparticipatie is onder patienten met overgewicht/obesitas, maar dat dit niet haar expertise is.
- Ten slotte is onduidelijk of er rekening is gehouden met mogelijke dubbel telling wanneer meerdere obesitas-gerelateerde complicaties tegelijk optreden. De registratiehouder heeft toegelicht dat het, aangezien er gebruik wordt gemaakt van een cohortmodel, per definitie niet mogelijk is dat twee aan obesitas gerelateerde complicaties zich tegelijkertijd op individueel niveau voordoen. Bovendien wordt verwacht dat, wanneer mensen in het echte leven tegelijkertijd meerdere aan obesitas gerelateerde complicaties ondergaan, het productiviteitsverlies groter zal zijn vergeleken met het hebben van 1 obesitas-gerelateerde complicatie, zoals blijkt uit Nivel. Verder is er slechts één follow-up kost toegepast na een beroerte of TIA, en ook slechts één kost toegepast na angina of MI, en meerdere CV-events van dezelfde aard (bijvoorbeeld meerdere ACS-events) verhogen de toegepaste vervolgcosten niet.

2.3.4

Modelaannames

In Tabel 9 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder, ook staat er aangegeven of deze aannames zijn onderzocht in scenarioanalyses.

Tabel 9: Overzicht van gedane aannames

Overall settings	Base case (BC)	Scenario	Justification/ Assumption
Target population baseline	Weighted average of STEP 1	STEP 1 only, FAS population	The proportion of obese people with DM2 is assumed to represent 13.3% of the analysed cohort, in line with published data on the Dutch population with obesity

Overall settings	Base case (BC)	Scenario	Justification/Assumption
characteristics	(86,7%; nonDM2 patients) and STEP 2 (13.3%; DM2 patients).	STEP 8 FAS and subgroup vs liraglutide 3.0 mg Characteristics of GLI participants	having DM2 ^[35] ; thus baseline cohort characteristics are source from STEP 1 and 2 trials and weighted accordingly to the proportion of people without (86,7%) and with DM2 (13.3%) respectively. The baseline characteristics from STEP 1 and 2 combined are assumed to be representative of the population enrolled in the Dutch GLI programme. However, to illustrate the analyses results sensitivity to a real-life population in the Dutch care setting, a scenario has been conducted using baseline characteristics from ~40,000 people reported ^[36] to be enrolled in a Dutch GLI programme: starting BMI 36.1 kg/m ² , average starting age 52 years, and 71% females from the latest annual report available.
Analysis settings			
tijds horizon (jaren):	40	20 en 30 jaar	The BC analysis was conducted on a cohort with baseline age 48 years (BC vs NB-32) and a treatment duration of 20 years. It can be assumed that most costs and quality-of-life benefits be captured within a 40-years analysis. Additionally, most risk equation models informing the prediction of CV risks have 2, 5 or maximum 10-years of follow-up data, thus, applying the prediction of these risk equations over longer periods is associated with uncertainty. Shorter time horizons were explored in scenarios.
Discount rate kosten en effecten	4% costs 1.5% effects	0% and 6% on both costs and effects	Undiscounted results are reported in the base case results section
Perspectieve	maatschappelijk	gezondheidszorg	As per Dutch health-economic guidelines
Include early responders' analysis (i.e., stop treatment if ≥5% weight loss not achieved after 28 weeks)	No for semaglutide 2.4mg, NB-32 and diet and exercise. Yes for liraglutide 3.0 mg	Yes, for both semaglutide 2.4mg and NB-32	In line with EMA products labels. The analyses comparing semaglutide with NB-32 were conducted using FAS in base case, to preserve the estimated treatment differences from the NMA. Data on early responders to NB-32 was not included in the NMA, and no other publication shows the relative efficacy of semaglutide versus NB-32. However, and to align with NB-32 use whereby non-responders discontinue treatment, a scenario analysis was conducted using assumptions to estimate efficacy after applying stopping rules for both semaglutide 2.4 mg and NB-32. Data for liraglutide 3.0 mg early responders was available from post-hoc analyses of STEP 8 and was therefore used as such in base case analyses vs. liraglutide 3.0 mg
Estimand	Treatment policy	Trial Product	The treatment policy estimand included data from all subjects regardless of premature trial product discontinuation and/or use of rescue medication, consequently per-cycle discontinuation was included only for costs, as indeed policy estimand reflects the efficacy of both subjects who remained on and off-treatment. The trial product estimand estimates the achievable treatment effect without any confounding. The effects of treatment discontinuation are accounted for separately in the model, via non-responder discontinuation and discontinuation due to other reasons. The proportion of the cohort discontinuing takes the efficacy observed with placebo full analysis set (FAS) in the STEP trial, and the projected results for semaglutide 2.4 mg arm are calculated as the weighted average between efficacy observed in

Overall settings	Base case (BC)	Scenario	Justification/Assumption
			responders and that observed with placebo FAS.
Per-cycle discontinuation before end of fixed treatment period:	Included on costs only when conducting treatment policy estimand analyses	Included on both costs and effects when conducting trial product estimand analyses	An annual discontinuation rate reflects possible treatment stop due to medication non-adherence, tolerability etc. This is reflective of the discontinuation observed in STEP 1 trial in the first 5 cycles of the model (years 1 and 2), while for year 3 of the analysis, the same discontinuation rate as applied in year 2 (observed at 68 weeks in STEP 1 and STEP 2) for semaglutide 2.4 mg (and assumed equivalent for NB-32 in lack of data). Discontinuation observed in STEP 8 was applied to semaglutide 2.4 mg and liraglutide 3.0 mg in the corresponding analyses. Beyond year 3, all patients are assumed to remain on treatment until the maximum treatment duration, i.e., 20 years in base case and no cycle discontinuation is applied. Diet and exercise are assumed to be continued lifetime in people with obesity and thus no discontinuation is applied.
Cohort discontinu es to:	Diet & Exercise	Not conducted	Diet and exercise are assumed to be continued lifetime in people with obesity.
Maximum duration of treatment (years):	20 years	40 years (lifetime)	To reflect chronic use, and considering that the majority of patients would have discontinued treatment by that time considering a starting age of 48 years old; lifetime treatment duration (40 years) is explored in scenario analysis
Assumpti on about efficacy in 2 nd + years of treatment :	Based on STEP 5 (weight SBP changes and prediabetes reversal) Based on UKPDS68 for HbA1c progression in DM2	Not conducted	STEP 5 data (ratio week 104 to week 68) was applied in each consecutive year on treatment to inform a gradual loss of the initial treatment benefit while on treatment with semaglutide 2.4 mg and diet and exercise in lack of long-term data, to all treatments. The same treatment efficacy maintenance rates were applied for semaglutide 2.4 mg, liraglutide 3.0 mg and NB-32, in lack of specific data.
Treatment effects			Assumption: a unit reduction in weight is assumed to have the reversed consequence of a unit weight gain on the incidence of complications. Further, it is assumed that a change in weight will have in an immediate impact on in the risk of complications, either as reduction or increase in risk ^[37] .
Adverse events			
Include disutility and costs of adverse events:	Yes: severe gastrointestinal (all treatments) , severe and non-severe hypoglycaemia (semaglutide 2.4 mg and liraglutide 3.0 mg)	Exclude all adverse events	Gastrointestinal adverse events are the most common adverse events observed with semaglutide 2.4 mg ^[38] Table 14.3.1.10; the impact on costs and QALYs of severe events was included in base case analyses while moderate in mild events were assumed to resolve at home, without use of significant healthcare resources. Other adverse events observed with treatment, such as hepatobiliary events were only noted in a minority of patients and thus their impact on costs and QALYs can expected not to influence the conclusions of the CEA conducted. More frequent events occurring with semaglutide 2.4 mg but not placebo diet, such as headache, and dizziness were considered not to have important, prolonged effect on healthcare costs or quality-of-life and were thus not included.
Post-treatment assumptions			

Overall settings	Base case (BC)	Scenario	Justification/Assumption
Fading of treatment effect after treatment stop based on:	Catch-up rate		
Catch-up rates applied and assumptions:	Catch-up rate from STEP 1 Extension: weight, SBP, lipids: 64% Y1, 87% Y2, 95% Y3, 100% Y4 Drug-induced NGT status: 34% Y1, 69% Y2, 100% Y3	Catch-up rate from Ara et al.2012: Weight, SBP, lipids: 33% Y1, 67% Y2, 100% Y3	The catch-up rate applied in BC analyses for weight, SBP and lipids is informed by the data observed in the STEP 1 Extension trial. To explore the uncertainty around catch-up rate, a scenario analysis for weight, SBP and lipids is supported by evidence from an independent assessment of cost-effectiveness for obesity treatments commissioned by NICE. The return to prediabetes status in the first year is sourced data observed with semaglutide 2.4 mg in clinical setting and is well aligned to the rate of weight regain applied by Ara <i>et al.</i> The same catch-up rates were applied to all treatment arms in the model, in lack of specific data.
Weight at the end of catch-up period:	Return to baseline value	Not conducted	
Natural weight increase after treatment stop:	0.463 kg increase per year [32] until the age of 68, then no change [39, 32]	0.296 kg increase per year then 0.296 kg decrease after age 66 [40] [39]	The annual weight increase in the BC analysis was sourced from a large study with data from the CPRD and the age until weight increased was defined in consultation with a clinical expert. after this age it can be assumed that patients no longer increase in weight and that weight decreases as consequence of muscular mass with possibly no effect on obesity-associated diseases. A scenario was conducted to test the sensitivity of the CEA results to changes in these parameters.
Utilities			
Method to derive baseline, "complications-free", BMI, gender and age-dependent utility:	Regression analysis of STEP 1 SF-36 scores at baseline mapped to EQ-5D-3L and transformed (at aggregate level) into Dutch preferences using the algorithm of Versteegh	(1) Using the original STEP 1 dataset with English preferences (2) Using a published model by Soltoft <i>et al.</i>	The BMI, gender and age-dependent utility values were sourced from observed STEP 1, baseline SF-36 scores mapped to EQ-5D-3L utilities, using the algorithm of Rowen <i>et al.</i> , controlling for complications present at baseline. Given Rowen <i>et al.</i> was developed using English preferences, a further step involved the transformation of average utilities to Dutch preferences using the algorithm of Versteegh; the original English preferences utilities were applied in a scenario. In a scenario analysis, the baseline utilities were sourced from a published study, which controlled for expected confounding effects on the association between weight and quality-of-life; expected confounding effects in the study were: age, gender, and presence of obesity complications: musculoskeletal, cardiovascular and cancers.
Bariatric surgery			
Include bariatric surgery:	Yes, as next line therapy in all treatment arms	Not conducted	Assumption: Bariatric surgery was foreseen as a next line treatment option for all comparators. The proportion of the cohort undergoing bariatric surgery will depend upon eligibility, availability of the surgery and willingness of the patients to undergo surgery. This proportion has been

Overall settings	Base case (BC)	Scenario	Justification/Assumption
			defined to reflect Dutch specific data
Bariatric surgery criteria - minimum BMI:	27 kg/m ²		In line with the analysed target cohort BMI; the annual incidence rate for surgery is expected to reflect surgery eligibility criteria in the target population, and given the cohort modelling approach, is applied to the entire cohort
Incidence (%) of bariatric surgery per year:	0.58%		Calculated as per table: the proportion of patients with BMI ≥27 and <30 in the GLI programme was assumed to represent 50% of the patients with BMI ≥25 - <30, as no data could be found on the actual distribution.
Complications included in the model			
Acute coronary syndrome (ACS)	Yes, predicted incidence based on QRisk3 during NGT, and UKPDS82 for first and recurrent events respectively in DM2	Yes, based on QRisk3 during NGT, QRisk3 and Framingham Recurrent for first and recurrent events respectively in DM2	Based on evidence on the increased risk associated with obesity as well as demonstrated risk reductions associated with weight loss
Pre-diabetes	Yes, included as baseline prevalence based on trial characteristics	Not conducted	Assumption: When experiencing a CV-events, for reasons of simplicity (keeping number of health states reasonable and not increasing run-time) prediabetes patients transition directly to DM2 + post-ACS or DM2 + post-stroke, i.e., there is no health state to encompass prediabetes + post-ACS or + post-stroke. In turn, there is no addition risk of CV disease applied to patients residing in prediabetes state, additional to what is applied in the NGT/no comorbidity state (contrary to what is observed in real-life whereby patients with prediabetes are at increased risk of CV disease). This has the effect of counterbalancing the potential effect of overestimating secondary CV risks after transition from prediabetes to DM2+ ACS or stroke, as mentioned above.
DM2	Yes, predicted incidence based on QDiabetes risk model	Not conducted	Based on evidence on the increased risk associated with obesity as well as demonstrated risk reductions associated with weight loss Assumptions 1 & 2: once the cohort develops diabetes, an average HbA1c of 7.5%-points and average duration of diabetes is assumed based on advice from a clinical expert in obesity (as these values are used to inform the UKPDS risk models for CVD), and this is fixed throughout the time horizon of this analysis. These values are applied from onset of DM2 throughout the model time horizon as given the cohort modelling approach, they cannot be tracked at individual level; they have been set as such to reflect a cohort that develops DM2 during the time horizon of the analysis, and therefore cannot have a long history of DM2. Assumption 3: DM2 microvascular complications are not

Overall settings	Base case (BC)	Scenario	Justification/Assumption
			included as distinct health states. Rather, for a proportion of the cohort residing in a DM2 health state, higher costs apply, reflective of possible microvascular complications. More details on this are provided in the cost section of this report
Stroke (including TIA)	Yes, predicted incidence based on same risk models as for ACS	Yes, based on same risk models as for ACS	Based on evidence on the increased risk associated with obesity as well as demonstrated risk reductions associated with weight loss
Sleep apnoea	Yes, as prevalence at baseline based on the Sleep Heart Study	Not conducted	Based on evidence on the increased risk associated with obesity as well as demonstrated risk reductions associated with weight loss Assumption: Sleep apnoea is included as a prevalent complication at baseline thus it is not mutually exclusive to other states, i.e., it will co-occur with any other of the complications considered. This is a simplifying assumption (i.e., does not affect transitions to or from other states), as having it as a health state would have doubled the number of modelled health states. Furthermore, the presence of sleep apnoea was assumed not to impact mortality nor to increase the risk of CV-events, to avoid adding substantial complexity to the model. As such, the model will underestimate effects for the more efficacious treatments.
Knee replacement	Yes, based on the large (n=911 cases and n=5,578 controls) study of Wendelboe et al	Not conducted	Based on evidence on the increased risk associated with obesity as well as demonstrated risk reductions associated with weight loss Assumption: Osteoarthritis is represented in the model as an event, rather than health state. This is because osteoarthritis per se is not expected to be associated with high costs, while these may occur at the moment of a knee replacement surgery. The surgery event can happen at any time. An annual probability of knee replacement is applied. Despite osteoarthritis being a chronic condition, it is not accounted for as a health state as this would have tripled the number of health states considered. To compensate for the loss in quality-of-life, a once-off disutility is applied with the knee replacement event, and this is multiplied by 3 to account for the years spent in less health before surgery. Pre-surgery costs from one year before surgery are also accounted for within the cost of knee replacement surgery
Colon cancer	Yes, based on the large study of Adams et al (n~500,000 subjects of whom 3,300 developed colorectal cancer over the study period)	Yes, based on the NIH AARP Cohort	Based on empirical evidence of the increased risk associated with obesity as well as demonstrated risk reductions associated with weight loss

Overall settings	Base case (BC)	Scenario	Justification/Assumption
Post-menopausal endometrial cancer	Yes, based on a systematic literature review reporting incidence of cancer in association with overweight	Yes, based on Million Women Study	Based on evidence on the increased risk associated with obesity as well as demonstrated risk reductions associated with weight loss
Post-menopausal breast cancer	Yes, based on a systematic literature review reporting incidence of cancer in association with overweight	Yes, based on Ahn et al 2007 [41]	Based on evidence on the increased risk associated with obesity as well as demonstrated risk reductions associated with weight loss
Option to apply BMI-adjustment to mortality:	Disease mortality & BMI (CPRD)	Not conducted	Other approaches have been shown to underestimate mortality with increasing BMI [42, 43]

ACS – acute coronary syndrome; BC – base case; BMI – Body mass index; CEA – Cost-effectiveness analysis; CV – Cardiovascular; EOT – End of treatment; FAS – full analysis set; NA – Not applicable; NGT – normal glucose tolerance; NDR – National Diabetes Registry; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; OSA – Obstructive sleep apnoea; PRO – patients reported outcomes; SBP – systolic blood pressure; DM2 – Type 2 diabetes; TIA – Transient ischaemic attack; US – United states; Y – year

2.4 Validatie

2.4.1 Validatie van het conceptuele model

De structuur van het model is gebaseerd op het gepubliceerde 'core obesity model'. De conceptuele validatie werd voor het eerst uitgevoerd ten tijde van de modelontwikkeling (2017) met een klinische expert op het gebied van obesitas. Hierbij zijn de volgende punten besproken en gevalideerd: de structuur, geïncorporeerde complicaties, gebruikte eindpunten (efficacy), aannames rondom gewichtstoename na staken behandeling, catch-up periode, natuurlijke progressie van HbA1c, meenemen van utiliteiten geassocieerd met BMI en de gebruikte risico formules. De registratiehouder heeft deze conceptuele validatie toegevoegd als bijlage.

2.4.2 Validatie van de input data

De registratiehouder heeft, op verzoek van het Zorginstituut, de input data gevalideerd met een Nederlands klinische expert.

2.4.3 Technische validatie

Voorafgaand aan de adaptatie van het model aan de Nederlandse situatie zijn er diversie technische validaties uitgevoerd op diverse versies van het model. Tevens geeft de registratiehouder aan dat het model tevens is gebruikt voor vergoedingstoepassingen van onder andere liraglutide (Saxenda®). Met name de evaluatie en conclusie van NICE hebben geleid tot verdere updates van het model. Zo is er bijvoorbeeld naar aanleiding van de evidence review group een per cycle discontinuatie ingebouwd in het model.

Voor versie 5.0 is de compleetheid en consistentie gecontroleerd waarbij gelet is op de berekeningen van input, transitiekansen en onzekerheid. Tevens is een stress test uitgevoerd waarin parameters zijn getoetst op extreme waarden en of de uitkomsten waren zoals verwacht (black box verificatie). De registratiehouder heeft deze technische validatie toegevoegd als bijlage.

2.4.4

Output validatie

Een gepubliceerde externe (afhankelijke en onafhankelijke) validatie van het model toonde aan dat deze op betrouwbare wijze het optreden van aan obesitas gerelateerde complicaties voorspelt. De onafhankelijke validatie liet een mate van onderschatting van de voorstellingen van CV ziekte, mortaliteit en DM2 zien. De voorspellingen genereerd door de risico formules in het model toonde een goede overeenstemming met de onderzoeken gebruikt voor de ontwikkeling van het model als onderzoeken die niet in het model zijn opgenomen. De registratiehouder geeft aan dat de impact van bestaande CV ziekterisico en mortaliteit belangrijke gebieden zijn voor verfijning in het model. Hiermee moet de betrouwbaarheid worden vergroot en onzekerheid verminderd (versie 6.2).

Een tweede validatie vond plaats op versie 8 van het model. Deze validatie concludeerde dat het model het optreden van CV ziekte en DM2 met een goede mate van nauwkeurigheid kon voorspellen, met name wanneer prediabetes ook werd meegenomen. Echter toonde de validatie ook aan dat de sterftcijfers van een clinical practice research datalink-hospital episode statistics (CPRD-HES) consistent hoger waren dan de voorspellingen met het model, met name in de hogere BMI groepen.

Om laatstgenoemde reden is het model geüpdatet om BMI gecorrigeerde mortaliteit op te nemen. Het huidige model bevat ook een per cycle discontinuatie en gebruikt bijgewerkte input met betrekking tot de werkzaamheid van semaglutide, Nederlandse kosteninput en land specifieke sterfte. De cohort kenmerken (bijv. start BMI), discontering percentages en gewichtsvermindering voor behandeling zijn allemaal variabelen die op dezelfde manier met de risicoberekeningen samenhangen in het model.

Tot slot geeft de registratiehouder aan dat er ook een cross-check validatie is uitgevoerd waarbij het model (v6.2) is vergeleken met de resultaten afkomstig uit twee externe modellen. Namelijk IQVIA CORE diabetes model v9 en een aangepaste versie van het Global obesity model voor de beoordeling van naltrexon-bupropion ingediend bij NICE.

Discussie validatie

Er is geen validatie uitgevoerd met een gepubliceerd Nederlands model waarin de BMI als risicofactor is meegenomen. Dit is cruciaal voor het valideren van de uitkomsten van het huidige model. Zo zijn er bijvoorbeeld het RIVM ziektemodel Diabetes en een obesitas model gepubliceerd door van Hoogendoorn et al. (2023).

2.5

Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

- 2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*
De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 2. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout (SE), wat voor veruit de meeste parameters het geval was.
- 2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*
De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 3. Er wordt uitgegaan van de volgende parameter kansverdeling: een gamma distributie voor kosten, bèta distributie voor (dis)utiliteiten en een Dirichlet distributie voor proporties opgeteld tot 100%. Voor de PSA heeft de registratiehouder 1000 simulaties gerund. Er wordt voor de PSA eenzelfde variatie aangehouden als voor de DSA, i.e. wanneer geen betrouwbaarheidsinterval beschikbaar is wordt uitgegaan van $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde als SE.
- 2.5.3 *Scenarioanalyses*
In de tabel met de aannames (paragraaf 2.3.4) staan al verschillende scenarioanalyses genoemd. In bijlage 4 staat een overzichtstabel van alle scenario- en subgroepanalyses uitgevoerd door de registratiehouder.
- 2.5.4 *Value Of Information (VOI) analyse*
Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van semaglutide. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. De consequentie van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

Zoals in het rapport naar voren komt zijn er twee vergelijkende behandelingen:

- De vergelijking tussen semaglutide en placebo is gericht op patiënten met een BMI van ≥ 30 kg/m² of ≥ 30 kg/m² in combinatie met minimaal een gewichtsgerelateerde comorbiditeit.
- De vergelijking tussen semaglutide en liraglutide is gericht op patiënten met een BMI van ≥ 40 kg/m² of ≥ 35 kg/m² in combinatie met minimaal een gewichtsgerelateerde comorbiditeit, zonder DM2.

Hieronder wordt per vergelijking de resultaten weergegeven. De resultaten worden per subgroep als volgt gerapporteerd:

- Semaglutide vs. placebo:
 - Resultaten populatie **zonder** DM2 (STEP 1)
 - Resultaten populatie **met** DM2 (STEP 2)
- Semaglutide vs. liraglutide:
 - Resultaten totale populatie (FAS) **zonder** DM2 (STEP 8)

3.1 Ziekteelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziekteelast. Omdat de ziekteelast tussen de 0,1 en 0,4 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening voor alle drie de vergelijkingen.

Tabel 44. Berekening ziekteelast voor de vergelijking met placebo + GLI van mensen zonder DM2 (STEP 1)

Resterende QALYs met standaard behandeling	26,46
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	33,11
Absoluut QALY verlies (fair innings)	5,65
Proportional shortfall	0,18

Tabel 45. Berekening ziekteelast voor de vergelijking met placebo + GLI van de mensen met DM2 (STEP 2)

Resterende QALYs met standaard behandeling	20,13
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	24,34
Absoluut QALY verlies (fair innings)	4,21
Proportional shortfall	0,17

3.2 Incrementele en totale effecten

Semaglutide vs. placebo

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

Behandeling met semaglutide resulteert in een winst van 0,251 gewonnen levensjaren en 0,443 QALYs ten opzichte van de placebo bij de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1), zie tabel **Tabel 46**.

Tabel 46. Incrementele effecten van behandeling met semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1) (met en zonder discontering)

Outcome	Discounted (1.5%)			Undiscounted (0%)		
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ
Life-years	24.808	24.557	0.251	31.408	31.067	0.341
QALYs	21.420	20.978	0.443	26.998	26.449	0.549
Breakdown QALYs						
No comorbidity + prediabetes reversal	11.426	9.249	2.178	13.652	11.183	2.469
Sleep apnoea	-0.065	-0.076	0.011	-0.084	-0.095	0.011
Pre-T2D	3.363	3.941	-0.578	4.146	4.609	-0.463
T2D	4.748	6.021	-1.273	6.569	8.190	-1.621
Post-ACS	1.324	1.235	0.089	1.846	1.718	0.128
Cancer	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Post-stroke	0.730	0.715	0.015	1.024	0.999	0.025
CV-events	-0.075	-0.075	-0.001	-0.117	-0.115	-0.002
Bariatric surgery	-0.018	-0.017	-0.0001	-0.021	-0.020	-0.0002
Knee replacement	-0.013	-0.015	0.002	-0.018	-0.020	0.002

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

Behandeling met semaglutide resulteert in een winst van 0,305 gewonnen levensjaren en 0,334 QALYs ten opzichte van de placebo bij de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2), zie tabel

Tabel 47.

Tabel 47. Incrementele effecten van behandeling met semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2) (met en zonder discontering)

Outcome	Discounted (1.5%)			Undiscounted (0%)		
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ
Life-years	20.014	19.709	0.305	24.322	23.918	0.404
QALYs	16.94	16.61	0.334	20.540	20.115	0.425
Breakdown QALYs						
No comorbidity + prediabetes reversal	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Sleep apnoea	-0.047	-0.053	0.006	-0.057	-0.064	0.007
Pre-T2D	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
T2D	15.325	15.015	0.310	18.516	18.124	0.392
Post-ACS	0.990	0.983	0.008	1.239	1.228	0.012
Cancer	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Post-stroke	0.794	0.784	0.010	1.004	0.989	0.015
CV-events	-0.101	-0.100	-0.001	-0.137	-0.135	-0.002
Bariatric surgery	-0.011	-0.011	-0.0001	-0.012	-0.012	-0.0001
Knee replacement	-0.010	-0.011	0.001	-0.013	-0.014	0.001

Semaglutide vs. liraglutide

Semaglutide vs. liraglutide voor de totale populatie (FAS, zonder DM2) van STEP 8
Behandeling met semaglutide resulteert in een winst van 0,176 gewonnen levensjaren en 0,283 QALYs ten opzichte van liraglutide voor de totale populatie (FAS, zonder DM2) van STEP 8 (zie **Tabel 48**).

Tabel 48. Incrementele effecten van de behandeling met semaglutide vs. liraglutide voor de totale populatie (FAS, zonder DM2) van STEP 8 (met en zonder discontering)

Outcome	Discounted (1.5%)			Undiscounted (0%)		
	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Δ	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Δ
Life-years	23.660	23.484	0.176	29.663	29.425	0.238
QALYs	20.412	20.129	0.283	25.476	25.123	0.353
Breakdown QALYs						
No comorbidity + prediabetes reversal	11.430	10.439	0.991	13.543	12.420	1.123
Sleep apnoea	-0.057	-0.063	0.006	-0.072	-0.079	0.007
Pre-T2D	2.815	2.994	-0.180	3.439	3.556	-0.117
T2D	3.856	4.476	-0.619	5.299	6.080	-0.781
Post-ACS	1.625	1.558	0.066	2.246	2.152	0.094
Cancer	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Post-stroke	0.860	0.840	0.019	1.190	1.162	0.029
CV-events	-0.089	-0.087	-0.001	-0.134	-0.132	-0.003
Bariatric surgery	-0.016	-0.015	-0.0001	-0.018	-0.018	-0.0001
Knee replacement	-0.012	-0.013	0.001	-0.017	-0.018	0.001

Discussie resultaten effecten semaglutide vs. liraglutide:

- Het valt het Zorginstituut op dat in sommige comorbiditeiten in de semaglutide arm de QALYs lager zijn t.o.v. de vergelijkende arm. Het Zorginstituut kan niet goed volgen hoe dit verklaard wordt en verzoekt de registratiehouder dit toe te lichten. De registratiehouder heeft dit niet toegelicht.

3.3 Incrementele en totale kosten

Semaglutide vs. placebo

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

De behandeling met semaglutide resulteert in €19.142 extra kosten (verdisconteerd), zie **Tabel 49**.

Tabel 49. Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

Outcome	Discounted (4.0%)			Undiscounted (0%)		
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ
Total healthcare costs	42,763	18,511	24,252	71,717	38,447	33,270

Outcome	Discounted (4.0%)			Undiscounted (0%)		
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ
Total of pharmacy and monitoring	28,780	2,751	26,029	41,095	5,170	35,925
Obesity	27,636	1,286	26,351	38,496	1,986	36,510
Hypertension	31	31	0	55	54	1
T2D pharmacy	1,113	1,435	-321	2,545	3,130	-585
Total of events costs	3,287	3,492	-205	6,912	7,115	-203
Cost of CV-events	1,471	1,477	-7	3,404	3,360	43
Cost of bariatric surgery	669	664	5	997	988	9
Cost of knee replacement	1,147	1,351	-203	2,511	2,766	-255
Total of health state costs	10,695	12,268	-1,573	23,710	26,162	-2,452
Cost of sleep apnoea	2,368	2,846	-478	4,346	4,940	-594
Cost of pre-T2D	0	0	0	0	0	0
Cost of T2D microvascular	4,121	5,280	-1,160	9,445	11,558	-2,113
Costs post-ACS	1,610	1,614	-4	3,880	3,839	41
Costs cancer states	0	0	0	0	0	0
Costs post-stroke	2,596	2,527	69	6,039	5,824	215
Indirect costs (productivity losses)	20,793	25,903	-5,110	36,533	44,448	-7,914
Indirect costs (travel costs and informal care)	849	848	1	1,990	1,965	25
Total costs	64,404	45,262	19,142	110,240	84,859	25,382

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

De behandeling met semaglutide resulteert in €27.868 extra kosten (verdisconteerd), zie **Tabel 50**.

Tabel 50. Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

Outcome	Discounted (4.0%)			Undiscounted (0%)		
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ
Total healthcare costs	59,724	31,957	27,768	91,403	52,901	38,502
Total of pharmacy and monitoring	33,340	5,410	27,930	46,924	8,483	38,441
Obesity	28,996	1,122	27,874	39,905	1,578	38,326
Hypertension	73	72	1	118	116	2
T2D pharmacy	4,271	4,216	54	6,902	6,789	112
Total of events costs	3,681	3,793	-112	6,527	6,638	-111
Cost of CV-events	2,285	2,282	2	4,179	4,140	39
Cost of bariatric surgery	465	461	3	599	594	5

Outcome	Discounted (4.0%)			Undiscounted (0%)		
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Δ
Cost of knee replacement	932	1,050	-118	1,750	1,905	-155
Total of health state costs	22,703	22,753	-50	37,951	37,779	172
Cost of sleep apnoea	1,808	2,077	-269	2,974	3,312	-338
Cost of pre-T2D	0	0	0	0	0	0
Cost of T2D microvascular	15,561	15,366	195	25,261	24,853	408
Costs post-ACS	2,487	2,477	9	4,588	4,544	44
Costs cancer states	0	0	0	0	0	0
Costs post-stroke	2,848	2,833	15	5,129	5,071	58
Indirect costs (productivity losses)	59,980	59,890	90	78,592	78,376	216
Indirect costs (travel costs and informal care)	1,154	1,144	10	2,088	2,058	29
Total costs	120,858	92,991	27,868	172,083	133,335	38,747

Semaglutide vs. liraglutide

Semaglutide vs. liraglutide voor de totale populatie (FAS, zonder DM2) van STEP 8
De behandeling met semaglutide resulteert in €5.373 extra kosten (verdisconteerd) gebaseerd op de rapportage van de registratiehouder in het dossier. Zie **Tabel 51**. **Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van semaglutide vs. liraglutide voor de totale populatie (FAS, zonder DM2) van STEP 8** Tabel 51 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 51. Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van semaglutide vs. liraglutide voor de totale populatie (FAS, zonder DM2) van STEP 8

Outcome	Discounted (4.0%)			Undiscounted (0%)		
	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide	Δ	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide	Δ
Total healthcare costs	39,175	31,445	7,730	65,846	55,138	10,707
Total of pharmacy and monitoring	25,038	16,441	8,597	35,418	23,523	11,895
Obesity	24,068	15,313	8,755	33,253	21,078	12,175
Hypertension	30	30	0	52	51	0
T2D pharmacy	940	1,098	-158	2,113	2,394	-281
Total of events costs	3,463	3,575	-112	7,145	7,242	-97
Cost of CV-events	1,772	1,760	12	3,975	3,911	64
Cost of bariatric surgery	612	609	3	869	865	5
Cost of knee replacement	1,079	1,206	-127	2,301	2,467	-166
Total of health state costs	10,674	11,430	-756	23,282	24,372	-1,090

Outcome	Discounted (4.0%)			Undiscounted (0%)		
	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide	Δ	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide	Δ
Cost of sleep apnoea	2,092	2,365	-273	3,733	4,089	-356
Cost of pre-T2D	0	0	0	0	0	0
Cost of T2D microvascular	3,516	4,087	-570	7,926	8,935	-1,009
Costs post-ACS	1,889	1,872	17	4,441	4,368	74
Costs cancer states	0	0	0	0	0	0
Costs post-stroke	3,177	3,106	71	7,182	6,981	201
Indirect costs (productivity losses)	17,796	20,163	-2,367	29,855	33,317	-3,462
Indirect costs (travel costs and informal care)	1,007	997	10	2,297	2,257	40
Total costs	57,978	52,605	5,373	97,997	90,712	7,285

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

Semaglutide vs. placebo

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €76.219 per gewonnen levensjaar en €43.231 per gewonnen QALY ten opzichte van placebo bij de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1) (zie **Tabel 52**).

Tabel 52. Incrementele kosteneffectiviteit van semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 76.219/gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 43.231/gewonnen QALY

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €91.490 per gewonnen levensjaar en €83.421 per gewonnen QALY ten opzichte van placebo bij de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2) (zie **Tabel 53**).

Tabel 53. Incrementele kosteneffectiviteit van semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 91.490/gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 83.421/gewonnen QALY

Semaglutide vs. liraglutide

Semaglutide vs. liraglutide voor de totale populatie (FAS, zonder DM2) van STEP 8
 De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €30.483 per gewonnen levensjaar en €18.965 per gewonnen QALY ten opzichte van liraglutide (zie **Tabel 54**).

Tabel 54. Incrementele kosteneffectiviteit van semaglutide vs. liraglutide voor de totale populatie (FAS, zonder DM2) van STEP 8

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 30.483/gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 18.965/gewonnen QALY

Discussie ICER semaglutide vs. liraglutide:

Daarnaast verzoekt het Zorginstituut de registratiehouder toe te lichten hoe het uitkomt op een positieve ICER. De registratiehouder heeft hier geen antwoord op gegeven.

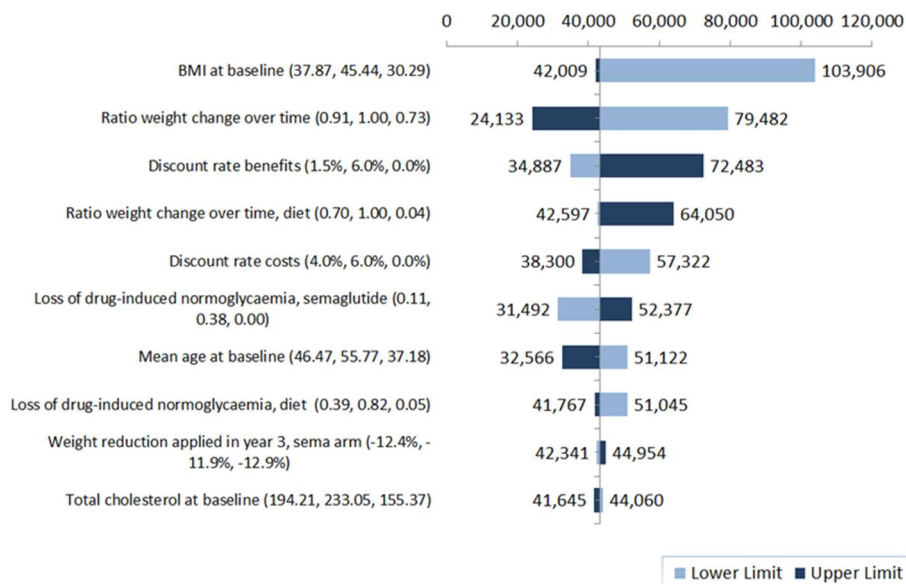
3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses

Semaglutide vs. placebo

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

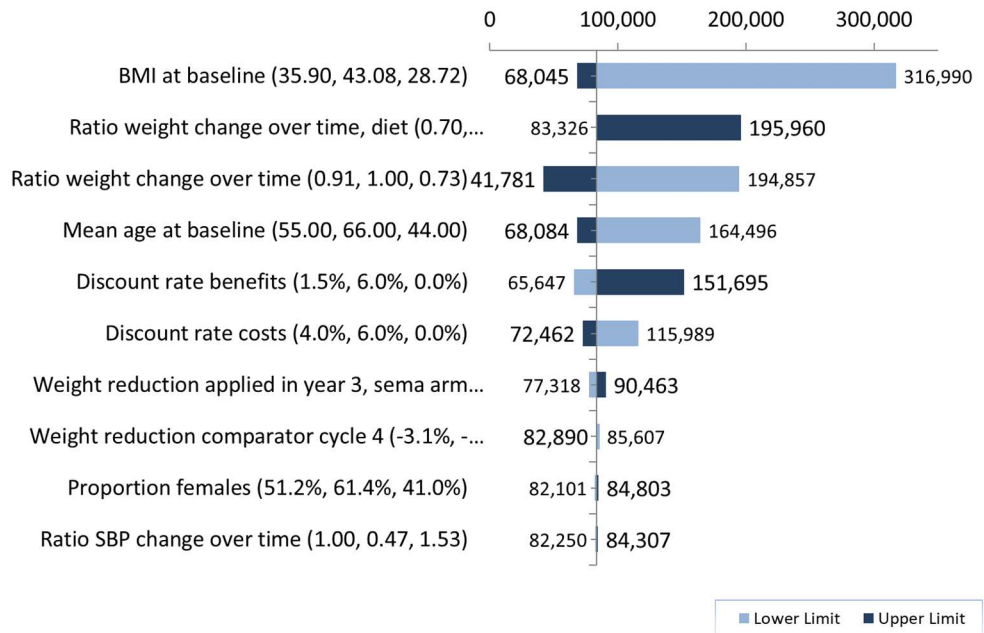
Figuur 1 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Uit deze figuur blijkt dat de BMI op baseline, en de ratio gewichtsverandering over de tijd de grootste impact hebben op de ICER.



Figuur 1. Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder

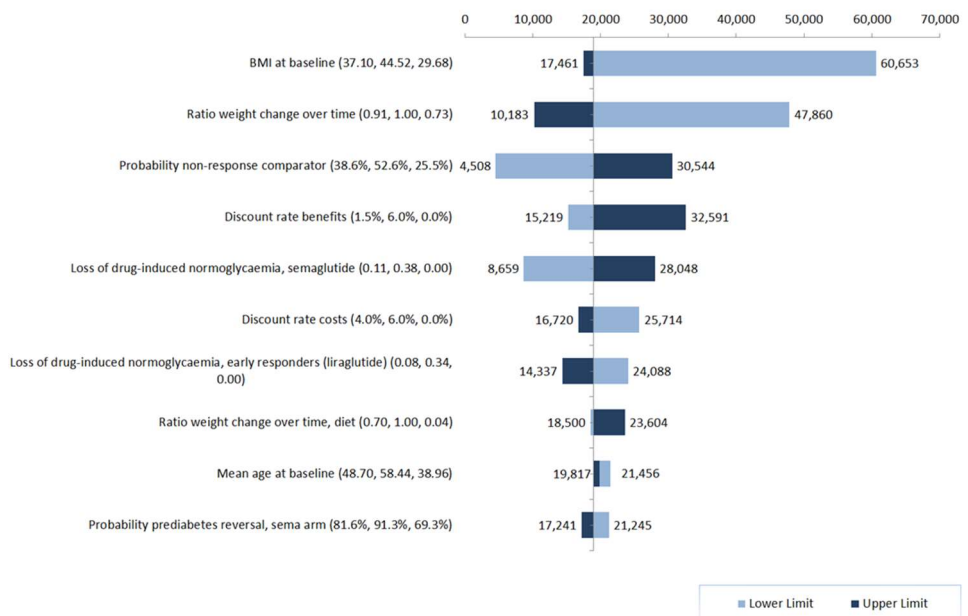
Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

Figuur 2 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Uit deze figuur blijkt dat de BMI op baseline, de ratio gewichtsverandering over de tijd, en de gemiddelde leeftijd op baseline de grootste impact hebben op de ICER.



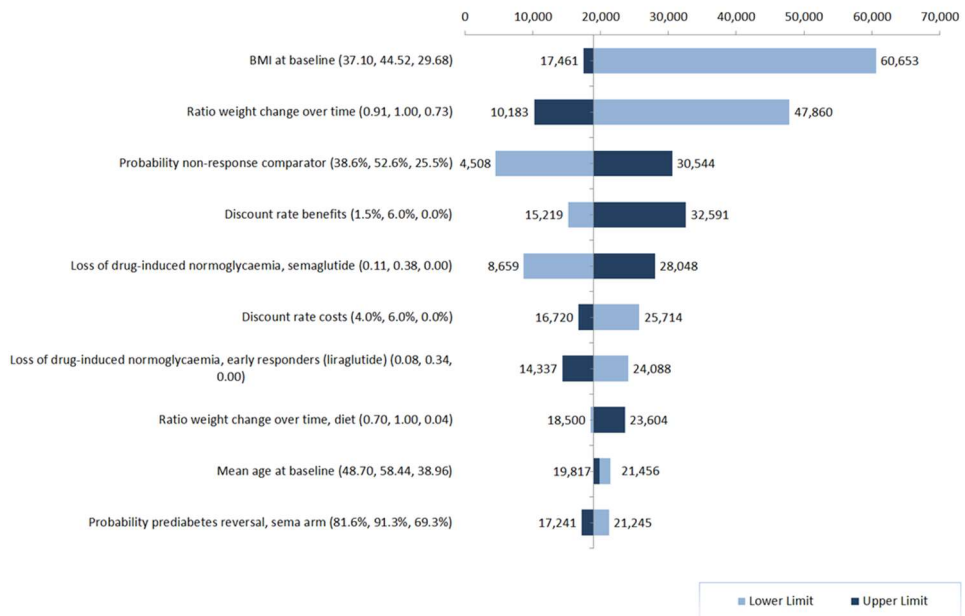
Figuur 2. Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder

Liraglutide



Figuur 3 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Uit deze figuur blijkt dat de BMI op

baseline, de ratio gewichtsverandering over de tijd, en de kans op non-respons in de comparator arm de grootste invloed hebben op de ICER.



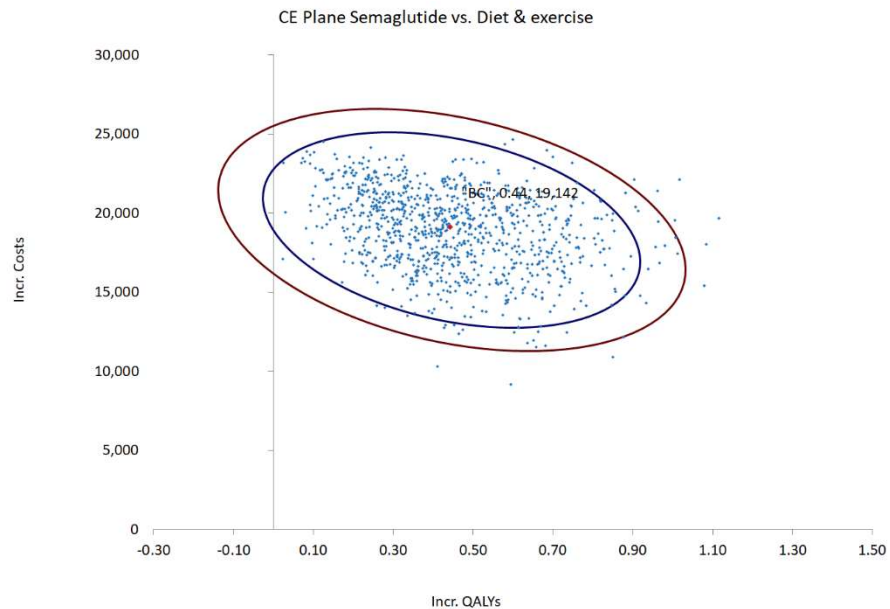
Figuur 3. NMB tornadodiagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder

3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

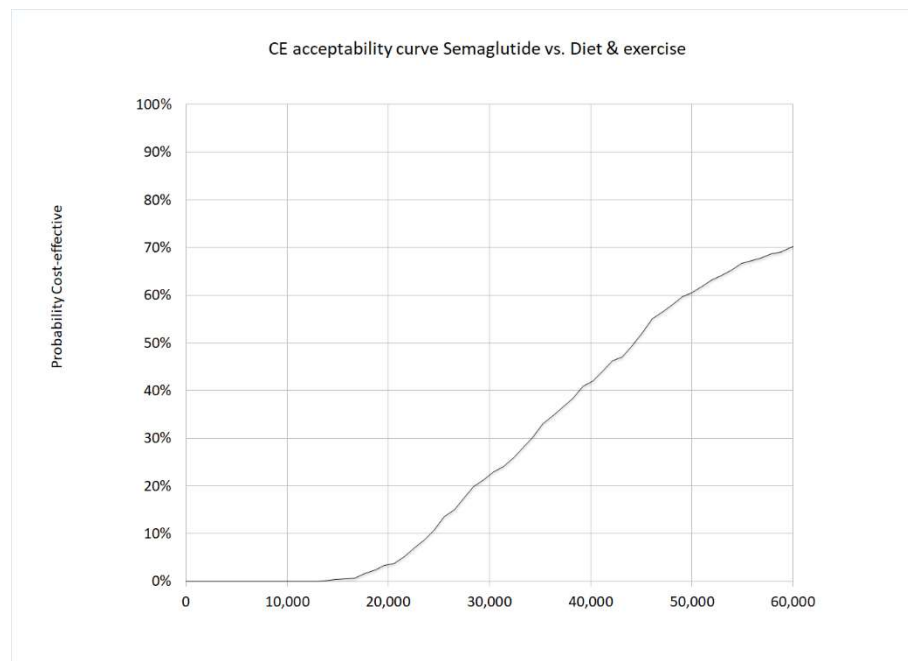
Semaglutide vs. placebo

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

Figuur 4 en **Figuur 5** geven de resultaten van de PSA ten opzichte van placebo weer. Bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY is de kans dat semaglutide kosteneffectief is ongeveer 4%.



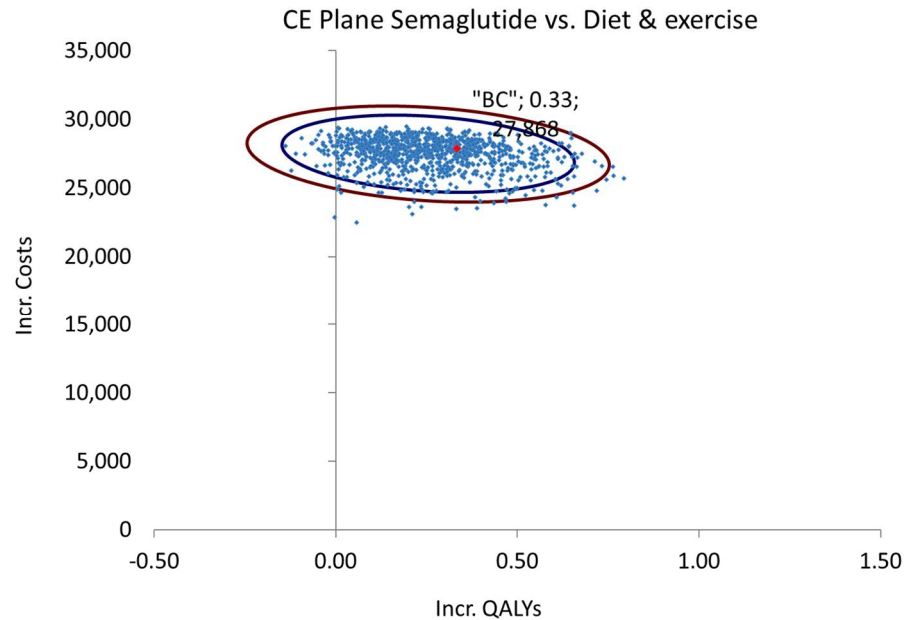
Figuur 4. Incrementele kosten en effecten van semaglutide ten opzichte van placebo, mensen zonder DM2 (STEP 1): PSA met 1.000 simulaties.



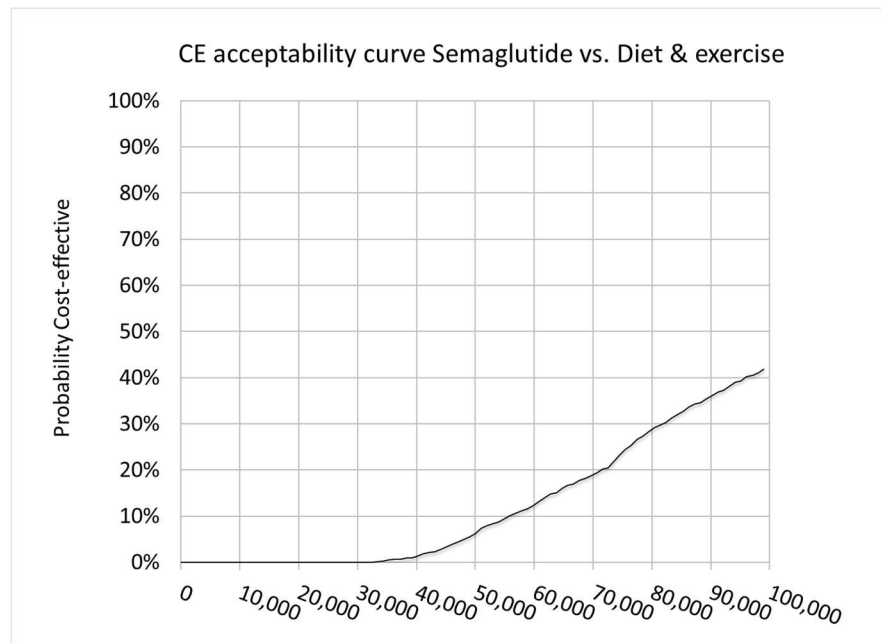
Figuur 5. Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen semaglutide en placebo, mensen zonder DM2 (STEP 1) (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties)

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

Figuur 6 en **Figuur 7** weergeven de resultaten van de PSA ten opzichte van placebo weer. Bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY is de kans dat semaglutide kosteneffectief is 0%.



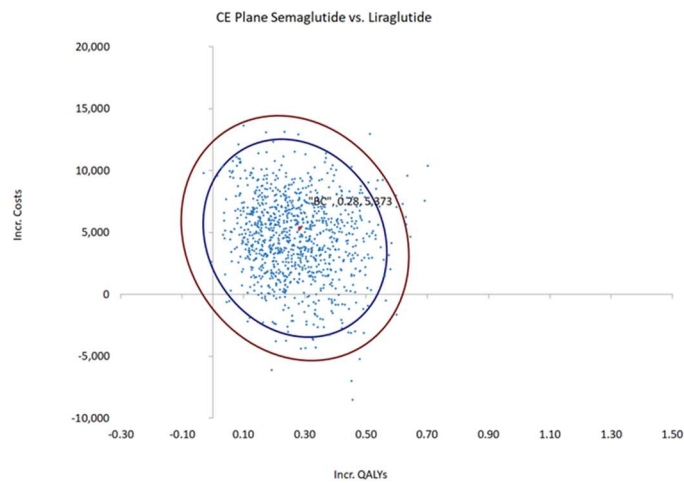
Figuur 6. Incrementele kosten en effecten van semaglutide ten opzichte van placebo, mensen met DM2 (STEP 2): PSA met 1.000 simulaties.



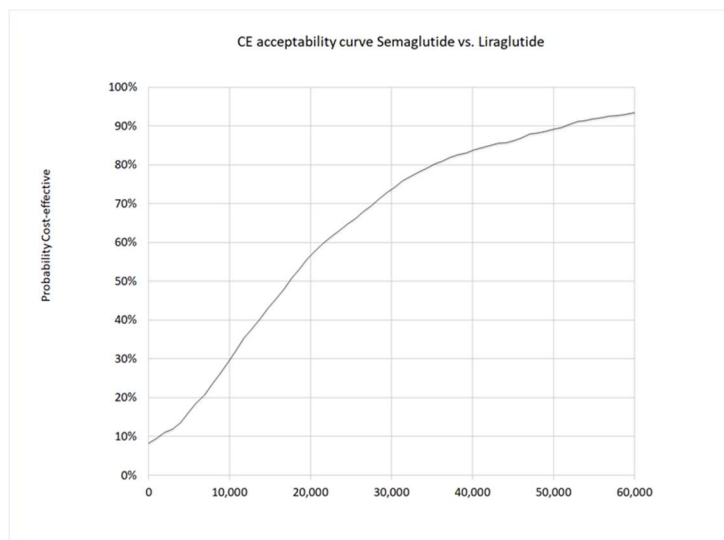
Figuur 7. Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen semaglutide en placebo, mensen met DM2 (STEP 2) (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties)

Liraglutide

Figuur 8 en **Figuur 9** geven de resultaten van de PSA ten opzichte van liraglutide weer. Bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY is de kans dat semaglutide kosteneffectief is ongeveer 57%.



Figuur 8. Incrementele kosten en effecten van semaglutide t.o.v. liraglutide: PSA met 1.000 simulaties.



Figuur 9. Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen semaglutide en liraglutide (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties)

3.5.3 Scenarioanalyses

Semaglutide vs. placebo

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen zonder DM2 (STEP 1)

In **Tabel 55** staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Uit de scenarioanalyses blijkt dat meerdere scenario's veel invloed hebben op de resultaten van de analyse. De grootste invloed blijkt de scenarioanalyse waarin de BMI terugkeert op baseline niveau na 8 jaar (δ ICER/QALY: +221%), gevolgd door de scenarioanalyse waarin de BMI terugkeert op baseline niveau na 15 jaar (δ ICER/QALY: +127%). De scenarioanalyse waarin alleen sterfte wegens ziekte is meegenomen, exclusief additionele BMI-afhankelijke algehele sterfte heeft ook een grote invloed op de

resultaten (δ ICER/QALY: +58%).

Tabel 55. Resultaten scenarioanalyses - semaglutide vs .placebo, mensen zonder DM2 (STEP 1)

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
Base case analysis	64,404	45,262	24.808	24.557	76,219	21.420	20.978	43,231	n/a
SA1: Bariatric surgery eligibility set to 35kg/m2	64,500	45,262	24.757	24.557	96,537	21.357	20.978	50,710	17%
SA2: Using trial product estimand + cycle discontinuation on both costs and effects	64,889	45,130	24.837	24.558	70,991	21.473	20.980	40,077	-7%
SA3: Early responder on semaglutide (at 28 weeks), using trial product estimand + cycle discontinuation	59,347	45,130	24.802	24.558	58,482	21.435	20.980	31,240	-28%
SA4: Responder on semaglutide (at 1 year), using trial product estimand + cycle discontinuation	59,587	45,130	24.801	24.558	59,708	21.433	20.980	31,887	-26%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
SA5: Treatment duration 2 years	48,480	46,017	24.162	24.114	51,468	20.551	20.459	26,494	-39%
SA6: Treatment duration 40 years (lifetime), all treatments	72,515	45,265	24.857	24.557	91,060	21.477	20.977	54,514	26%
SA7: Varying time horizons to 20 years	53,006	33,291	16.574	16.452	160,770	14.523	14.200	61,086	41%
SA8: Only statistically significant effects need to be applied in the model efficacy	64,430	45,262	24.804	24.557	77,664	21.416	20.978	43,687	1%
SA9: Catch-up rate-based on Ara et al 2014: 33-67-100%	64,400	45,262	24.815	24.557	74,246	21.428	20.978	42,444	-2%
SA10: Catch up to natural disease progression after treatment stop	64,423	45,280	24.808	24.557	76,211	21.420	20.977	43,231	0%
SA11: No Catch-up rate, so assuming 100% Y1,	64,430	45,273	24.808	24.557	76,289	21.420	20.977	43,296	0%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
100% Y2, 100% Y3									
SA12: A two times faster gradual loss of efficacy	64,427	45,273	24.808	24.557	76,271	21.420	20.977	43,281	0%
SA13: BMI back on baseline after 8 years, while on 20 yrs treatment (using ratio weight change to baseline of 0.35)	66,384	45,403	24.631	24.556	283,153	21.127	20.976	138,591	221%
SA14: BMI back on baseline after 15 years, while on 20 yrs treatment (using ratio weight change to baseline of 0.65)	65,928	45,298	24.664	24.557	193,486	21.188	20.977	98,059	127%
SA15: Natural weight progression: increase of 0.296 kg / year then decrease	64,390	45,248	24.860	24.608	75,984	21.477	21.033	43,145	0%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
-0.296 kg / year after age 66									
SA16: Without bariatric surgery	64,304	45,120	24.599	24.370	83,456	21.189	20.782	47,118	9%
SA17: Natural weight progression: increase of 0.296 kg / year then decrease -0.296 kg / year after age 66 and excluding bariatric surgery	64,278	45,094	24.631	24.401	83,298	21.224	20.816	47,060	9%
SA18: Exclude adverse events of treatment	64,346	45,251	24.808	24.557	76,031	21.422	20.978	43,062	-0.4%
SA19: Include cancer states	65,624	46,565	23.956	23.489	40,847	20.673	20.049	30,529	-29%
SA20: Incidence of CV event in T2D: first event - QRisk3; recurrent event: Framingham Recurrent	65,887	47,207	24.516	24.168	53,685	21.138	20.605	35,038	-19%
SA21: Disease	64,211	45,266	24.700	24.546	122,656	21.329	20.968	52,509	21%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
plus BMI mortality UK Biobank (Wade et al.)									
SA22: BMI mortality only (CPRD Study)	72,711	53,837	26.342	26.107	80,466	22.641	22.203	43,019	0%
SA23: BMI mortality only (UK Biobank)	72,473	53,838	26.214	26.092	152,419	22.534	22.190	54,210	25%
SA24: Disease mortality only (i.e., considering only mortality due to events and conditions modelled, and excluding an additional BMI-dependent all-cause mortality)	65,291	46,485	25.583	25.532	374,253	22.063	21.788	68,398	58%
Utilities									
SA25: Method to derive baseline utility based on polynomial	64,404	45,262	24.808	24.557	76,219	21.780	21.357	45,216	5%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
SA26: Include disutilities for long-standing illnesses	64,404	45,262	24.808	24.557	76,219	20.318	19.887	44,350	3%
SA27: EQ-5D-3L data-English preferences	64,404	45,262	24.808	24.557	76,219	21.755	21.274	39,809	-8%
Costs									
SA28: Public payer perspective only	42,763	18,511	24.808	24.557	96,562	21.420	20.978	54,770	27%
SA29: Apply both 1st and 2nd year costs of GLI program	65,202	46,060	24.808	24.557	76,220	21.420	20.978	43,232	0%
SA30: Include indirect medical care costs	189,208	169,340	24.808	24.557	79,109	21.420	20.978	44,870	4%
SA31: 20% Lower complication costs (all costs varied at once)	57,063	36,497	24.808	24.557	81,888	21.420	20.978	46,446	7%
SA32: 20% Higher complication costs (all costs varied at once)	71,745	54,026	24.808	24.557	70,551	21.420	20.978	40,016	-7%
Subgroups									

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
SG1: BMI ≥ 35 kg/m ² cohort	83,516	64,837	22.972	22.656	59,140	19.308	18.789	36,041	-17%
SG2: Dutch GLI population characteristics	58,999	39,134	22.848	22.569	71,269	19.793	19.361	45,997	6%

Semaglutide vs. placebo voor de subpopulatie van mensen met DM2 (STEP 2)

In **Tabel 56** staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Uit de scenarioanalyses blijkt dat meerdere scenario's erg veel invloed hebben op de resultaten van de analyse. De grootste invloed blijkt de scenarioanalyse waarin de BMI terugkeert op baseline niveau na 8 jaar (δ ICER/QALY: +282%), gevolgd door de scenarioanalyse waarin de BMI terugkeert op baseline niveau na 15 jaar (δ ICER/QALY: +192%). De scenarioanalyse waarin alleen sterfte wegens ziekte is meegenomen, exclusief additionele BMI-afhankelijke algehele sterfte heeft ook een grote invloed op de resultaten (δ ICER/QALY: +162%). Opvallend is ook dat de subgroepanalyse waarbij de patientenkenmerken van de Nederlandse GLI deelnemers is toegepast, een grote invloed heeft op de resultaten van de analyse (δ ICER/QALY: +50%). Dit is niet het geval bij de analyse van mensen zonder DM2 (STEP 1, zie **Tabel 55** hierboven).

Tabel 56. Resultaten scenarioanalyses - semaglutide vs .placebo, mensen met DM2 (STEP 2)

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
Base case analysis	120,858	92,991	20.014	19.709	91,490	16.940	16.606	83,421	n/a
SA2: Using trial product estimand + cycle discontinuation on both costs and	120,891	92,992	20.070	19.708	77,167	17.011	16.605	68,696	-18%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
effects									
SA3: Early responder on semaglutide (at 28 weeks), using trial product estimand + cycle discontinuation	110,427	92,992	20.048	19.708	51,380	16.990	16.605	45,305	-46%
SA4: Early responder on semaglutide (at 1 year), using trial product estimand + cycle discontinuation	110,673	92,992	20.050	19.708	51,800	16.995	16.605	45,315	-46%
SA5: Treatment duration 2 years	97,734	92,896	19.545	19.486	81,303	16.461	16.391	69,726	-16%
SA6: Treatment duration 40 years (lifetime), all treatments	126,721	92,993	20.136	19.709	78,918	17.044	16.602	76,242	-9%
SA7: Varying time horizons to 20 years	113,228	85,571	15.357	15.189	165,223	13.063	12.845	126,826	52%
SA8: Only statistically	120,879	92,991	20.004	19.709	94,592	16.931	16.606	85,779	

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
significant effects need to be applied in the model efficacy									
SA9: Catch-up rate-based on Ara et al 2014: 33-67-100%	120,867	92,991	20.023	19.709	88,675	16.950	16.606	81,058	-3%
SA10: Catch up to natural disease progression after treatment stop	120,858	92,990	20.014	19.709	91,490	16.940	16.606	83,421	0%
SA11: No catch-up rate, so assuming 100% Y1, 100% Y2, 100% Y3	120,849	92,991	20.004	19.709	94,457	16.930	16.606	85,932	3%
SA12: BMI back on baseline after 8 years, while on 20 years treatment (using ratio weight change to baseline of 0.35)	120,591	93,004	19.804	19.709	289,550	16.692	16.606	318,783	282%
SA13: BMI back on baseline	120,623	92,994	19.824	19.709	239,785	16.719	16.606	243,565	192%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
after 15 years, while on 20 years treatment (using ratio weight change to baseline of 0.65)									
SA14: Natural weight progression: increase of 0.296 kg / year then decrease -0.296 kg / year after age 66	120,932	93,050	20.116	19.795	86,951	17.037	16.687	79,792	-4%
SA15: Without bariatric surgery	120,339	92,659	19.878	19.673	135,076	16.804	16.583	125,225	50%
SA16: Natural weight progression: increase of 0.296 kg / year then decrease -0.296 kg / year after age 66 and exclusion of bariatric surgery	120,338	92,657	19.897	19.692	134,868	16.822	16.600	125,058	50%
SA17:	120,816	92,9	20.014	19.7	91,392	16.981	16.6	76,979	-8%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
Exclude adverse events of treatment		78		09			19		
SA18: Include cancer states	121,341	93,604	19.719	19.356	76,488	16.677	16.294	72,497	-13%
SA19: Incidence of CV event in T2D: first event - QRisk3; recurrent event: Framingham Recurrent	127,934	101,176	17.835	17.531	88,237	14.902	14.575	81,929	-2%
SA20: Disease plus BMI mortality UK Biobank (Wade et al.)	120,011	92,591	19.703	19.506	139,347	16.682	16.438	112,394	35%
SA21: BMI mortality only (CPRD Study)	135,786	106,706	22.125	21.812	92,863	18.592	18.247	84,257	1%
SA22: BMI mortality only (UK Biobank)	134,635	106,105	21.728	21.547	157,466	18.266	18.030	121,154	45%
SA23: Disease mortality only (excluding additional mortality by BMI)	122,332	95,009	20.839	20.787	522,194	17.622	17.497	218,886	162%

	TOTAL COSTS		TOTAL LYs			TOTAL QALYs			
Scenario	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Discounted ICER (€/LY)	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
Utilities									
SA24: Method to derive baseline utility based on polynomial (Soltoft et al.)	120,858	92,991	20.014	19.709	91,490	17.067	16.716	79,438	-5%
SA25: Include disutilities for long-standing illnesses	120,858	92,991	20.014	19.709	91,490	16.055	15.734	86,929	4%
SA26: EQ-5D-3L data-English preferences	120,858	92,991	20.014	19.709	91,490	17.221	16.863	77,748	-7%
Costs									
SA27: Public payer perspective only	59,724	31,957	20.014	19.709	91,161	16.940	16.606	83,121	0%
SA28: Apply 2 years of GLI costs	121,654	93,785	20.014	19.709	91,492	16.940	16.606	83,423	0%
SA29: Include indirect medical care costs	265,600	236,117	20.014	19.709	96,791	16.940	16.606	88,255	6%
SA30: 20% Lower complication costs (all costs varied at once)	102,707	74,854	20.014	19.709	91,442	16.940	16.606	83,378	0%
SA31: 20%	139,010	111,128	20.014	19.709	91,538	16.940	16.606	83,465	0%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICER (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	D&E	Semaglutide 2.4 mg	D&E		Semaglutide 2.4 mg	D&E		
Higher complication costs (all costs varied at once)									
Subgroups									
SA1: Dutch GLI population cohort	134,642	106,229	22.205	22.010	146,163	18.626	18.404	127,670	53%

Semaglutide vs. liraglutide

In **Tabel 57** staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Uit de scenarioanalyses blijkt dat meerdere scenario's veel invloed hebben op de resultaten van de analyse. De scenarioanalyse waarbij de BMI terugkeert op baseline niveau na 8 jaar heeft de grootste invloed op de ICER (δ : +354%), gevolgd door de scenarioanalyse waarbij de BMI terugkeert op baseline niveau na 15 jaar (δ : +205%). Verder heeft het verhogen van de BMI-grens voor het in aanmerking komen voor bariatrische chirurgie naar BMI: ≥ 35 kg/m² een grote invloed op de UCER (δ : +82%). Het toepassen van een stopregel voor early responders/non-responders voor semaglutide heeft ook een grote invloed op de ICER, waarbij het effect een daling is: de scenarioanalyse waarbij een stopregel werd toegepast na 28 weken resulteerde in een daling van de ICER met 88%. Wanneer er een stopregel op 1 jaar werd toegepast, was semaglutide dominant.

Tabel 57. Scenarioanalyses semaglutide vs. liraglutide

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICUR (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		
Base case analysis	57,978	41,477	23.660	23.374	30,483	20.412	19.944	18,965	n/a
SA1: Trial product estimated + per cycle discontin	59,113	41,359	23.627	23.375	37,289	20.374	19.945	21,711	14%

	TOTAL COSTS		TOTAL LYs			TOTAL QALYs			
Scenario	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Discounted ICER (€/LY)	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Discounted ICUR (€/QALY)	% deviation
uation ("reasons as observed in trial") on both costs and effects									
SA2: Include early responder efficacy for both semaglutide (at 28 weeks) and liraglutide, trial product estimated + cycle discontinuation	53,904	41,359	23.609	23.375	4,226	20.369	19.945	2,218	-88%
SA3: Incl. early responder using ER prob. from liraglutide (38.6%) in both arms, trial product estimated + cycle discontinuation	50,079	41,359	23.538	23.375	Dominant	20.263	19.945	Dominant	n/a

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICUR (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		
SA4: Include responder efficacy at 1 year for all treatments, trial product estimated + cycle discontinuation	54,785	41,359	23.604	23.375	33,603	20.357	19.945	19,680	4%
SA5: Include responder efficacy at 1 year for all treatments using ER prob. from liraglutide, trial product estimated + cycle discontinuation	47,127	41,359	23.474	23.375	Dominant	20.163	19.945	Dominant	n/a
SA6: Apply early responder weight loss from STEP 5 to liraglutide only (as observed)	59,113	41,359	23.627	23.375	43,789	20.374	19.945	24,817	31%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICUR (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		
with semaglutide, treatment policy; semarm uses full set efficacy from STEP 5) + trial product in STEP 8 + cycle disc.									
SA5: Treatment duration 2 years	44,371	41,899	22.927	22.882	9,362	19.486	19.400	4,741	-75%
SA6: Treatment duration 40 years (lifetime), all treatments	64,282	41,488	23.667	23.374	43,113	20.422	19.944	27,063	43%
SA7: Varying time horizons to 20 years	49,808	33,257	16.352	16.204	61,863	14.307	13.963	26,302	39%
SA8: Only statistically significant effects need to	57,962	41,477	23.662	23.374	29,989	20.414	19.944	18,762	-1%

	TOTAL COSTS		TOTAL LYs			TOTAL QALYs			
Scenario	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Discounted ICER (€/LY)	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Discounted ICUR (€/QALY)	% deviation
be applied in the model efficacy (HDL equal to liraglutide at week 68 (cycles 4, 5 and 6))									
SA9: Catch-up rate-based on Ara et al 2014: 33-67-100%	57,975	41,477	23.660	23.374	30,476	20.412	19.944	18,957	- 0.04%
SA10: Catch up to natural disease progression after treatment stop	57,978	41,477	23.660	23.374	30,483	20.412	19.944	18,965	- 0.000004%
SA11: No Catch up rate, so assuming 100% Y1, 100% Y2, 100% Y3 (incl return to preD)	57,984	41,477	23.660	23.374	30,494	20.412	19.944	18,976	0.06%
SA12: A two times faster	57,982	41,477	23.660	23.374	30,491	20.412	19.944	18,973	0.05%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICUR (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		
gradual loss of efficacy (100% catch-up on weight in Y1, 69% catch-up on preD reversal in Y1)									
SA13: BMI back on baseline after 8 years, while on 20 yrs treatment (using ratio weight change to baseline of 0.37 both sema and lira)	59,717	41,477	23.443	23.374	178,140	20.086	19.944	86,032	354%
SA14: BMI back on baseline after 15 years, while on 20 yrs treatment (using ratio weight change to baseline of 0.65 both)	59,302	41,477	23.469	23.374	114,280	20.133	19.944	57,792	205%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICUR (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		
sema and lira)									
SA15: Natural weight progression: increase of 0.296 kg / year then decrease -0.296 kg / year after age 66	57,964	41,459	23.687	23.394	29,440	20.440	19.965	18,563	-2%
SA16: Without bariatric surgery	57,708	41,194	23.307	22.990	29,261	20.040	19.535	18,395	-3%
SA17: Combined SA15 with SA16	57,735	41,219	23.409	23.089	29,061	20.143	19.636	18,316	-3%
SA18: Exclude adverse events of treatment	57,937	41,432	23.660	23.374	30,509	20.413	19.945	19,001	0.2%
SA19: Include cancer states	59,514	43,172	22.818	22.239	15,589	19.672	18.956	12,606	-34%
SA20: Incidence of CV event in T2D: first event - QRisk3; recurrent event: Framing	59,478	43,519	23.347	22.938	21,132	20.111	19.529	14,837	-22%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICUR (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		
ham Recurrent									
SA21: Disease plus BMI mortality UK Biobank (Wade et al.)	57,639	41,355	23.431	23.258	48,789	20.221	19.848	23,310	23%
SA22: BMI mortality only (CPRD Study)	66,990	50,660	25.517	25.212	27,318	21.895	21.399	17,317	-9%
SA23: BMI mortality only (UK Biobank)	66,545	50,483	25.236	25.066	46,291	21.661	21.279	21,789	15%
SA24: Disease mortality only	58,763	42,662	24.338	24.309	344,734	20.972	20.719	34,393	81%
Utilities									
SA25: Method to derive baseline utility based on polynomial	57,978	41,477	23.660	23.374	30,483	20.737	20.258	17,822	-6%
SA26: Include disutilities for long-standing illnesses	57,978	41,477	23.660	23.374	30,483	19.361	18.905	19,503	3%
SA27: EQ-5D-3L data-English preferences	57,978	41,477	23.660	23.374	30,483	20.750	20.242	17,484	-8%

Scenario	TOTAL COSTS		TOTAL LYs		Discounted ICER (€/LY)	TOTAL QALYs		Discounted ICUR (€/QALY)	% deviation
	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		
ces									
Costs									
SA28: Public payer perspective only	39,175	18,282	23.660	23.374	43,854	20.412	19.944	27,283	44%
SA29: Apply two-year GLI costs (both arms)	58,776	42,274	23.660	23.374	32,484	20.412	19.944	20,210	7%
SA30: Include indirect medical care costs	193,103	175,630	23.660	23.374	33,935	20.412	19.944	21,113	11%
SA31: 20% Lower complication costs (all costs varied at once)	51,268	33,520	23.660	23.374	34,292	20.412	19.944	21,335	12%
SA32: 20% Higher complication costs (all costs varied at once)	64,689	49,435	23.660	23.374	26,674	20.412	19.944	16,595	-12%
Other									
SA33: Bariatric surgery eligibility set to 35kg/m ²	57,889	41,477	23.444	23.374	90,161	20.177	19.944	34,467	82%

3.5.4 Subgroepanalyses: vergelijking met liraglutide

De registratiehouder heeft aanvullend de volgende twee subgroepanalyses uitgevoerd voor de vergelijking met liraglutide:

1. Subgroepanalyse van de populatie met een BMI ≥ 35 en < 40 i.c.m. een comorbiditeit of een BMI ≥ 40 , zonder DM2 in STEP 8
2. Subgroepanalyse met de baselinekarakteristieken van het Nederlandse GLI cohort

Subgroepanalyse 1 resulteert in een ICER van €21.350 per QALY (verdisconteerd).

Subgroepanalyse 2 resulteert in een ICER van €21.115 per QALY (verdisconteerd).

4 Discussie en Conclusies

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het Zorginstituut vindt het model intransparant. Het is onmogelijk te volgen wat er precies gebeurt. Zo is bijvoorbeeld onduidelijk wanneer een patient in een bepaalde gezondheidstoestand wordt meegeteld, wanneer er sprake is van meerdere comorbiditeiten (bijv. DM2, post-stroke, post-ACS). Ook is de toepassing van de utiliteiten niet te volgen. Daarnaast suggereren de uitkomsten van het model dat in de controle arm meer QALYs worden gewonnen ten opzichte van de semaglutide arm in bepaalde gezondheidstoestanden, wat niet logisch lijkt. Verder ontbreekt validatie van de modeluitkomsten met Nederlandse modellen waarin de BMI ook als risicofactor is meegenomen. Dit laatste is voor het Zorginstituut cruciaal om de uitkomsten van het huidige model te valideren.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De modellering van bariatrische chirurgie. Ten eerste is aangenomen dat het effect van bariatrische chirurgie op de BMI levenslang behouden blijft. Dit is niet onderbouwd en lijkt onwaarschijnlijk. Verder lijkt de semaglutide groep meer te profiteren van bariatrische chirurgie omdat ze gemiddeld een lager BMI hebben voor de operatie en dat dan daarna levenslang ook houden. Het Zorginstituut vindt dit onrealistisch: als het gemiddelde BMI in de semaglutide groep lager is dan in de controle groep dan zouden er dus minder patiënten in aanmerking moeten komen voor bariatrische chirurgie.
- De modellering van sterfte. De registratiehouder heeft de meest optimistische sterfteschatting gekozen in de base case. Uit de scenarioanalyses blijkt dat dit gekozen methode voor het schatten van de sterfte een grote impact heeft op de resultaten van de analyse. Volgens het Zorginstituut leidt dit tot bias. Het Zorginstituut is niet overtuigd van de gekozen methode in de base case, en heeft een voorkeur voor de "Disease plus BMI mortality" obv UK Biobank methode.
- Volgens de klinische effectiviteitsdata (zoals geconcludeerd in het FT-rapport) is er geen verschil in het effect van semaglutide bij verschillende BMI-klassen, terwijl dit in het economisch model een belangrijke parameter is en veel invloed heeft op de resultaten van de analyse.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Het lange termijneffect van semaglutide. In het model is aangenomen dat het behandel-effect gemeten op 2 jaar, gedurende de hele behandel-duur (20 jaar) aanhoudt. De klinische studies laten zien dat het behandel-effect al lijkt te stabiliseren na 2 jaar (weinig verschil in gewichtsverlies tussen week 68 (STEP 1) en 104 (STEP 5)). Uit scenarioanalyses blijkt dat deze aanname, waar het effect na 8 en 15 jaar terug is op baseline, een grote impact heeft op de resultaten van de analyse. De lange termijneffecten in het model zijn gebaseerd op risicovergelijkingen, waarin surrogaatuitkomsten (BMI, HbA1c, cholesterol, systolische bloeddruk) zijn gebruikt van de korte termijndata uit de STEP studies. Uit de resultaten van de analyse lijkt er buiten het voorkomen van DM2, weinig verschil te zijn in het effect op lange termijnutkomsten tussen semaglutide en de vergelijkende arm.

Eindconclusie

De kosteneffectiviteit van semaglutide is door de registratiehouder geanalyseerd in een zeer complex ziektemodel voor overgewicht/obesitas. Ondanks de inspanningen van zowel de registratiehouder als het Zorginstituut, is de conclusie dat het farmaco-economisch model op dit moment nog van onvoldoende kwaliteit is, en onbruikbaar voor besluitvorming. Het Zorginstituut vindt het model te intransparant, er is (vermoedelijk) sprake van bias en is er sprake van gebrek aan bewijs. Dit alles tezamen maakt het onmogelijk om het niveau van onzekerheid te kunnen bepalen. Het Zorginstituut heeft daarom momenteel onvoldoende vertrouwen in het model om een realistische ICER te kunnen bepalen. Er kan daarom momenteel geen uitspraak over de kosteneffectiviteit van semaglutide (Wegovy®) worden gedaan.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 8 april 2024.

1. FK.(2023).semaglutide.2023,from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/semaglutide#indicaties>.
2. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 971-84.
3. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28: 2083-91.
4. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022; 327: 138-50.
5. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989-1002.
6. CBS. (2016). Vaker diabetes bij mensen met obesitas. 2023, from <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2016/45/vaker-diabetes-bij-mensen-met-obesitas>.
7. RIVM.(2023).GLI-programma's.2023,from <https://www.rivm.nl/gecombineerde-leefstijlinterventie/programmas>.
8. Helmerk JH, Kremers SP, Van Boekel LC, et al. The BeweegKuur programme: a qualitative study of promoting and impeding factors for successful implementation of a primary health care lifestyle intervention for overweight and obese people. *Fam Pract* 2012; 29 Suppl 1: i68-i74.
9. van Rinsum C, Gerards S, Rutten G, et al. The Coaching on Lifestyle (Cool) Intervention for Overweight and Obesity: A Longitudinal Study into Participants' Lifestyle Changes. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15.
10. Duijzer G, Bukman AJ, Meints-Groenveld A, et al. Cost-effectiveness of the SLIMMER diabetes prevention intervention in Dutch primary health care: economic evaluation from a randomised controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2019; 19: 824.
11. Duijzer G, Haveman-Nies A, Jansen SC, et al. SLIMMER: a randomised controlled trial of diabetes prevention in Dutch primary health care: design and methods for process, effect, and economic evaluation. *BMC Public Health* 2014; 14: 602.
12. Ara R and Brennan A. The cost-effectiveness of sibutramine in non-diabetic obese patients: evidence from four Western countries. *Obes Rev* 2007; 8: 363-71.
13. Warren E, Brennan A and Akehurst R. Cost-effectiveness of sibutramine in the treatment of obesity. *Med Decis Making* 2004; 24: 9-19.
14. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004; 47: 1747-59.
15. Caldwell D. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. A Briggs, M Sculpher, K Claxton. *International Journal of Epidemiology* 2007; 36: 476-7.
16. Hippisley-Cox J and Coupland C. Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: cohort study. *Bmj* 2017; 359: j5019.

17. Hippisley-Cox J, Coupland C and Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *Bmj* 2017; 357: j2099.
18. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, et al. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013; 56: 1925-33.
19. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
20. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, et al. Body mass and colorectal cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 36-45.
21. Schlesinger S, Lieb W, Koch M, et al. Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev* 2015; 16: 607-19.
22. Renehan AG, Zwahlen M and Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 484-98.
23. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, Jr., et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2091-102.
24. Yang TY, Cairns BJ, Allen N, et al. Postmenopausal endometrial cancer risk and body size in early life and middle age: prospective cohort study. *Br J Cancer* 2012; 107: 169-75.
25. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-78.
26. Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med* 2003; 25: 290-5.
27. Poelmeijer YQM, Liem RSL and Nienhuijs SW. A Dutch Nationwide Bariatric Quality Registry: DATO. *Obes Surg* 2018; 28: 1602-10.
28. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-93.
29. Torgerson JS and Sjöström L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study--rationale and results. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 Suppl 1: S2-4.
30. Richtlijndatabase. (2020). Chirurgische behandeling van obesitas. 2023, from https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chirurgische_behandeling_van_obesitas/startpagina_-_chirurgische_behandeling_van_obesitas.html.
31. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1553-64.
32. Ara R, Blake L, Gray L, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2012; 16: iii.
33. Campbell J, McGarry LA, Shikora SA, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic gastric banding and bypass for morbid obesity. *Am J Manag Care* 2010; 16: e174-87.
34. Nederlandse Zorgautoriteit (2021). Prestatie- en tariefbeschikking gecombineerde leefstijlinterventie. Retrieved 14 Jun, 2022, from https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_711496_22/.
35. Statistics Netherlands (CBS) (2016). Vaker diabetes bij mensen met obesitas. Retrieved 14 May 2022 from <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2016/45/vaker-diabetes-bij-mensen-met-obesitas>.

36. RIVM (2022). Drie jaar Gecombineerde Leefstijlinterventie: bijna 40.000 deelnemers bereikt. 15 Jun from <https://www.rivm.nl/nieuws/gecombineerde-leefstijlinterventie-bereikt-in-drie-jaar-bijna-40000-deelnemers#:~:text=Gecombineerde%20Leefstijlinterventie%20bereikt%20in%20drie%20jaar%20bijna%2040.000%20deelnemers,-Publicatiedatum%2020%2D06&text=Van%202019%20tot%20en%20met,in%20de%20laatste%20vier%20maanden>.
37. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, et al. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *Int J Obes (Lond)* 2021; 45: 1249-58.
38. NovoNordisk. Data on file: STEP-1 CTR table 14.3.1.58 2021.
39. NICE. Final Appraisal Document - Semaglutide for managing overweight and obesity. 2022: pagina's. Geraadpleegd op 22 May 2022 via <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10765/documents/final-appraisal-determination-document>.
40. Iyen B, Weng S, Vinogradova Y, et al. Long-term body mass index changes in overweight and obese adults and the risk of heart failure, cardiovascular disease and mortality: a cohort study of over 260,000 adults in the UK. *BMC Public Health* 2021; 21: 576.
41. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Archives of internal medicine* 2007; 167: 2091-102.
42. Lopes S, Johansen P, Lamotte M, et al. External Validation of the Core Obesity Model to Assess the Cost-Effectiveness of Weight Management Interventions. *Pharmacoeconomics* 2020; 38: 1123-33.
43. Lopes S, Meincke HH, Lamotte M, et al. A novel decision model to predict the impact of weight management interventions: The Core Obesity Model. *Obesity science & practice* 2021; 7: 269-80.
44. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, et al. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie 2015.
45. de Groot S, Enters-Weijnen CF, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. A cost of illness study of hypoglycaemic events in insulin-treated diabetes in the Netherlands. *BMJ open* 2018; 8: e019864.
46. Volksgezondheidszorg (2022). VZinfo: Information about public health and care. Retrieved 14 Jun, 2022, from <https://www.vzinfo.nl/>.
47. Center Bureau of Statistics (2020, 08/04/2021). Vacancies; SIC 2008; private firms and government sectors. Retrieved 15 May, 2022, from <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/en/dataset/80472eng/table?ts=1610967356820>.
48. van Schoonhoven AV, Gout-Zwart JJ, de Vries MJ, et al. Costs of clinical events in type 2 diabetes mellitus patients in the Netherlands: A systematic review. *PloS one* 2019; 14: e0221856.
49. Geessinck FA, Pleijhuis RG, Mentink RJ, et al. Cost-effectiveness analysis of the DiagnOSAS screening tool compared with polysomnography diagnosis in Dutch primary care. *Journal of clinical sleep medicine* 2018; 14: 1005-15.

Bijlage 1: Klinische studies

Tabel bijlage 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Studie	Onderzoek opzet	Patiënten		Interventie en controle	Follow-up	Belangrijkste uitkomstmaten
		Aantal	Kenmerken			
STEP 1	Fase 3, gerandomiseerd (2:1), placebo-gecontroleerd, dubbelblind, multicenter	1.961	<ul style="list-style-type: none"> Leeftijd ≥ 18 jaar BMI ≥ 30 kg/m² of BMI ≥ 27 kg/m² met ≥ 1 van de volgende gewichtsgelateerde comorbiditeiten: hypertensie, dyslipidemie, obstructief slaapapneu of hart- en vaatziekte ≥ 1 eerdere mislukte dieetpoging(en) Zonder DM1 of DM2 Zonder >5 kg gewichtsverandering binnen 90 dagen voorafgaand aan screening 	Semaglutide SC 2,4 mg (n=1.306) vs. placebo (n=655), beiden als aanvulling op een GLI*	68 weken behandeling + 7 weken follow-up	<p>Co-primaire eindpunten (week 0-68):</p> <ul style="list-style-type: none"> Verandering in lichaamsgewicht (%) Patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies (%) <p>Belangrijkste secundaire eindpunten (week 0-68):</p> <ul style="list-style-type: none"> Patiënten met $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 20\%$ gewichtsverlies (%) Verandering in buikomvang (cm) Verandering in systolische bloeddruk (mmHg) Verandering in kwaliteit van leven (SF-36 en IWQoL-Lite)
STEP 2	Fase 3, gerandomiseerd (1:1:1), actief en placebo-gecontroleerd, dubbelblind, multicenter	1210	<ul style="list-style-type: none"> Leeftijd ≥ 18 jaar BMI ≥ 27 kg/m² Diagnose van DM2 minstens 180 dagen voor de screening ≥ 1 eerdere mislukte dieetpoging(en) HbA1c 7-10% (53-86 mmol/l) Gebruik van ≤ 3 orale glucoseverlagende medicijnen voor tenminste 90 dagen Geen gebruik van GLP-1 agonisten in de voorafgaande 180 dagen. 	Semaglutide SC 2,4 mg (n=404) vs. semaglutide SC 1,0 mg (n=403) vs. placebo (n=403), allen als aanvulling op een GLI*	68 weken behandeling + 7 weken follow-up	<p>Co-primaire eindpunten (week 0-68; voor semaglutide SC 2,4 mg versus placebo tenzij anders vermeldt):</p> <ul style="list-style-type: none"> Verandering in lichaamsgewicht (%) Patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies (%) <p>Belangrijkste secundaire eindpunten (week 0-68):</p>

			<ul style="list-style-type: none"> Zonder >5 kg gewichtsverandering binnen 90 dagen voorafgaand aan screening 			<ul style="list-style-type: none"> Patiënten met $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ gewichtsverlies (%) Verandering in buikomvang (cm) Verandering in lichaamsgewicht (semaglutide SC 2,4 versus semaglutide SC 1,0 mg) Verandering in HbA1c (%) Verandering in systolische bloeddruk (mmHg) Verandering in kwaliteit van leven (SF-36 en IWQoL-Lite)
STEP 5	Fase 3, gerandomiseerd (1:1), placebo-gecontroleerd, dubbelblind, multicenter	304	<ul style="list-style-type: none"> Leeftijd ≥ 18 jaar BMI ≥ 30 kg/m² of BMI ≥ 27 kg/m² met ≥ 1 van de volgende gewichtsgelateerde comorbiditeiten: hypertensie, dyslipidemie, obstructief slaapapneu of hart- en vaatziekte ≥ 1 eerdere mislukte dieetpoging(en) Zonder DM1 of DM2 Zonder >5 kg gewichtsverandering binnen 90 dagen voorafgaand aan screening 	Semaglutide SC 2,4 mg (n=152) vs. placebo (n=152), beiden als aanvulling op een GLI*	104 weken behandeling + 7 weken follow-up	<p>Co-primaire eindpunten (week 0-104):</p> <ul style="list-style-type: none"> Verandering in lichaamsgewicht (%) Patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies (%) <p>Belangrijkste secundaire eindpunten (week 0-104):</p> <ul style="list-style-type: none"> Patiënten met $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 20\%$ gewichtsverlies (%) Verandering in buikomvang (cm) Verandering in systolische bloeddruk (mmHg)
STEP 8	Fase 3, gerandomiseerd (3:1:3:1), actief en placebo-gecontroleerd, open label, multicenter	338	<ul style="list-style-type: none"> Leeftijd ≥ 18 jaar BMI ≥ 30 kg/m² of BMI ≥ 27 kg/m² met ≥ 1 van de volgende gewichtsgelateerde comorbiditeiten: hypertensie, dyslipidemie, obstructief slaapapneu of hart- en vaatziekte ≥ 1 eerdere mislukte dieetpoging(en) Zonder DM1 of DM2 	Semaglutide SC 2,4 mg (n=126) vs. liraglutide SC 3,0 mg (n=127) vs. placebo (n=85), beiden als aanvulling op een GLI*	68 weken behandeling + 7 weken follow-up	<p>Primair eindpunt (week 0-68):</p> <ul style="list-style-type: none"> Verandering in lichaamsgewicht (%) <p>Belangrijkste secundaire eindpunten (week 0-68):</p> <ul style="list-style-type: none"> Patiënten met $\geq 10\%$ gewichtsverlies (%)

			<ul style="list-style-type: none">• Zonder >5 kg gewichtsverandering binnen 90 dagen voorafgaand aan screening			<ul style="list-style-type: none">• Patiënten met $\geq 15\%$ gewichtsverlies (%)• Patiënten met $\geq 20\%$ gewichtsverlies (%)• Verandering in buikomvang (cm)• Verandering in systolische bloeddruk (mmHg)
--	--	--	---	--	--	--

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse

Tabel 58. Parameter limits used in the univariate sensitivity analysis in populatie zonder DM2 (STEP 1)

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
Mean age at baseline	46.5	55.8	37.2
BMI at baseline	37.9	45.4	30.3
Height at baseline	1.7	2.1	1.4
SBP at baseline	126.5	151.8	101.2
Total cholesterol at baseline	194.2	233.1	155.4
HDL at baseline	51.0	61.2	40.8
HbA1c at baseline	0.1	0.1	0.1
T2D duration	3.0	4.0	2.0
Triglyceride ≥ 150 ml/l at baseline	0.3	0.4	0.3
Age at menopause	51.0	61.2	40.8
Proportion smokers	0.1	0.1	0.1
Proportion females	0.7	0.9	0.6
Natural weight increase	0.0	0.0	0.0
Maximum age weight increase	68.0	81.6	54.4
Weight reduction sema cycles 2, 3	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction sema cycle 4	-0.1	-0.1	-0.2
Weight reduction applied in year 2, sema arm	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction applied in year 3, sema arm	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction comparator cycles 2, 3	0.0	0.0	0.0
Weight reduction comparator cycle 4	0.0	0.0	0.0
Weight reduction applied in year 2, comparator arm	0.0	0.0	0.0
Weight reduction applied in year 3, comparator arm	0.0	0.0	0.0
SBP change sema cycles 2, 3	-5.3	-4.6	-5.9
SBP change sema cycle 4	-6.1	-6.8	-5.5
SBP change applied in year 2, sema arm	-6.1	-5.5	-6.8
SBP change applied in year 3, sema arm	-6.1	-5.5	-6.8
SBP change comparator cycles 2, 3	0.0	0.0	0.0
SBP change comparator cycle 4	0.0	0.0	0.0
SBP change applied in year 2, comparator arm	0.0	0.0	0.0
SBP change applied in year 3, comparator arm	0.0	0.0	0.0
Total chol change sema cycles 2, 3	-13.6	-13.5	-13.8
Total chol change sema cycle 4	-6.7	-6.6	-6.8
Total chol change sema cycle 5	-6.7	-6.6	-6.8
Total chol change sema cycle 6	-6.7	-6.6	-6.8
Total chol change comparator cycles 2, 3	0.0	0.0	0.0
Total chol change comparator cycle 4	0.0	0.0	0.0
Total chol change comparator cycle 5	0.0	0.0	0.0

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
Total chol change comparator cycle 6	0.0	0.0	0.0
HDL change sema cycles 2, 3	-4.2	-4.1	-4.2
HDL change sema cycle 4	2.5	2.6	2.5
HDL change sema cycle 5	2.5	2.6	2.5
HDL change sema cycle 6	2.5	2.6	2.5
HDL change comparator cycles 2, 3	0.0	0.0	0.0
HDL change comparator cycle 4	0.0	0.0	0.0
HDL change comparator cycle 5	0.0	0.0	0.0
HDL change comparator cycle 6	0.0	0.0	0.0
A1c change sema cycles 2,3	0.0	0.0	0.0
A1c change sema cycle 4	0.0	0.0	0.0
A1c change cycles 2,3 comparator	0.0	0.0	0.0
A1c change cycles 4 comparator	0.0	0.0	0.0
A1c change cycles 5 comparator	0.0	0.0	0.0
A1c change cycle 6, comparator	0.0	0.0	0.0
Probability prediabetes reversal, sema arm	0.8	0.9	0.8
Probability prediabetes reversal, comparator	0.0	0.0	0.0
weightReduction_discont	0.0	0.0	0.0
Probability non-response sema	0.2	0.2	0.2
Probability non-response comparator	0.4	0.4	0.4
Catch-up time	1.0	1.0	1.0
Proportion MI of CVD	0.3	0.3	0.3
Probability MI is fatal	0.3	0.4	0.2
Proportion angina of CVD	0.4	0.4	0.4
Probability angina is fatal	0.3	0.4	0.2
Proportion stroke of CVD	0.3	0.3	0.3
Probability stroke is fatal	0.2	0.3	0.1
Proportion TIA of stroke	0.2	0.3	0.1
Rate fatal knee replacement	0.0	0.0	0.0
Rate fatal knee colon cancer	0.2	0.3	0.2
Rate fatal knee breast cancer	0.0	0.1	0.0
Rate fatal knee endometrial cancer	0.1	0.2	0.1
Long-term cancer mortality	0.1	0.2	0.1
Baseline incidence colon cancer males	0.0	0.0	0.0
Baseline incidence colon cancer females	0.0	0.0	0.0
Rate post menopausal breast cancer	0.0	0.0	0.0
Baseline incidence post menopausal endometrial cancer	0.0	0.0	0.0
Baseline incidence knee replacement under 64 years	0.0	0.0	0.0
Baseline incidence knee replacement over 64 years	0.0	0.0	0.0
Cost monitoring pharmacotherapy public	51.1	61.4	40.9
Cost monitoring pharmacotherapy public - first	370.8	445.0	296.7

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
visit			
Cost monitoring surgery public	2.0	2.4	1.6
Cost hypertension treatment	7.3	8.8	5.8
Cost T2D pharmacy public	279.5	335.4	223.6
Cost T2D microvascular complications public	979.5	1,175.4	783.6
Cost prediabetes public	0.0	51.1	0.0
Cost colon cancer public	6,770.6	8,124.8	5,416.5
Cost breast cancer public	6,683.2	8,019.9	5,346.6
Cost endometrial cancer public	20,593.7	24,712.4	16,474.9
Cost cancer follow-up	7,130.1	8,556.1	5,704.1
Cost post MI first year public	469.0	562.7	375.2
Cost post angina first year public	469.0	562.7	375.2
Cost post ACS public	960.7	1,152.8	768.5
Cost post stroke first year public	15,904.4	19,085.3	12,723.5
Cost post TIA first year public	977.1	1,172.6	781.7
Cost post stroke public	5,429.3	6,515.2	4,343.5
Cost sleep apnoea public	674.9	809.9	540.0
Cost non-fatal MI	7,354.6	8,825.5	5,883.7
Cost fatal MI	7,354.6	8,825.5	5,883.7
Cost non-fatal angina	3,373.9	4,048.7	2,699.1
Cost fatal angina	3,373.9	4,048.7	2,699.1
Cost non-fatal stroke	7,127.6	8,553.2	5,702.1
Cost fatal stroke	7,127.6	8,553.2	5,702.1
Cost TIA	0.0	0.0	0.0
Cost non-fatal knee replacement	9,670.0	11,604.0	7,736.0
Cost fatal knee replacement	9,670.0	11,604.0	7,736.0
Discount rate costs	0.0	0.1	0.0
Disutility T2D	0.0	0.0	0.0
Disutility post ACS	0.0	0.0	0.0
Disutility cancer	-0.1	-0.1	-0.1
Disutility stroke	0.0	0.0	0.0
Disutility bariatric surgery	-0.2	-0.1	-0.2
Disutility MI/angina	-0.1	-0.1	-0.2
Disutility knee replacement	0.0	0.0	0.0
Disutility stroke	-0.2	-0.1	-0.2
Disutility TIA	0.0	0.0	0.0
Discount rate benefits	0.0	0.1	0.0
Time with osteoarthritis	3.0	5.0	1.0
Probability baseline history CVD	0.0	0.0	0.0
Ratio weight change over time	0.9	1.0	0.7
Ratio weight change over time, diet	0.7	1.0	0.0
Ratio SBP change over time	1.0	0.5	1.5
Ratio SBP change over time, diet	1.0	0.6	1.4

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
Loss of drug-induced normoglycaemia, semaglutide	0.1	0.4	0.0
Loss of drug-induced normoglycaemia, diet	0.1	0.3	0.0

Tabel 59. Parameter limits used in the univariate sensitivity analysis in populatie met DM2 (STEP 2)

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
Mean age at baseline	55.0	66.0	44.0
BMI at baseline	35.9	43.1	28.7
Height at baseline	1.7	2.1	1.4
SBP at baseline	130.0	156.0	104.0
Total cholesterol at baseline	175.2	210.3	140.2
HDL at baseline	45.5	54.6	36.4
HbA1c at baseline	0.1	0.1	0.1
T2D duration	8.2	10.0	7.0
Triglyceride \geq 150 ml/l at baseline	0.5	0.6	0.4
Age at menopause	51.0	61.2	40.8
Proportion smokers	0.4	0.5	0.3
Proportion females	0.5	0.6	0.4
Natural weight increase	0.0	0.0	0.0
Maximum age weight increase	68.0	81.6	54.4
Weight reduction sema cycles 2, 3	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction sema cycle 4	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction applied in year 2, sema arm	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction applied in year 3, sema arm	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction comparator cycles 2, 3	0.0	0.0	0.0
Weight reduction comparator cycle 4	0.0	0.0	0.0
Weight reduction applied in year 2, comparator arm	0.0	0.0	0.0
Weight reduction applied in year 3, comparator arm	0.0	0.0	0.0
SBP change sema cycles 2, 3	-4.6	-3.5	-5.7
SBP change sema cycle 4	-3.9	-5.2	-2.7
SBP change applied in year 2, sema arm	-3.9	-2.7	-5.2
SBP change applied in year 3, sema arm	-3.9	-2.7	-5.2
SBP change comparator cycles 2, 3	-0.1	1.0	-1.2
SBP change comparator cycle 4	0.0	-1.2	1.3
SBP change applied in year 2, comparator arm	0.0	1.3	-1.2
SBP change applied in year 3, comparator arm	0.0	1.3	-1.2
Total chol change sema cycles 2, 3	-12.1	-11.9	-12.4
Total chol change sema cycle 4	-2.7	-2.7	-2.8
Total chol change sema cycle 5	-2.7	-2.7	-2.8
Total chol change sema cycle 6	-2.7	-2.7	-2.8

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
Total chol change comparator cycles 2, 3	-0.2	-0.2	-0.2
Total chol change comparator cycle 4	-0.4	-0.4	-0.4
Total chol change comparator cycle 5	-0.4	-0.4	-0.4
Total chol change comparator cycle 6	-0.4	-0.4	-0.4
HDL change sema cycles 2, 3	-0.9	-0.9	-1.0
HDL change sema cycle 4	3.2	3.3	3.2
HDL change sema cycle 5	3.2	3.3	3.2
HDL change sema cycle 6	3.2	3.3	3.2
HDL change comparator cycles 2, 3	0.2	0.2	0.2
HDL change comparator cycle 4	1.6	1.7	1.6
HDL change comparator cycle 5	1.6	1.7	1.6
HDL change comparator cycle 6	1.6	1.7	1.6
A1c change sema cycles 2,3	0.0	0.0	0.0
A1c change sema cycle 4	0.0	0.0	0.0
A1c change cycles 2,3 comparator	0.0	0.0	0.0
A1c change cycles 4 comparator	0.0	0.0	0.0
A1c change cycles 5 comparator	0.0	0.0	0.0
A1c change cycle 6, comparator	0.0	0.0	0.0
Probability prediabetes reversal, sema arm	0.0	0.0	0.0
Probability prediabetes reversal, comparator	0.0	0.0	0.0
weightReduction_discont	0.0	0.0	0.0
Probability non-response sema	0.3	0.4	0.3
Probability non-response comparator	0.8	0.8	0.7
Catch-up time	1.0	1.0	1.0
Proportion MI of CVD	0.4	0.4	0.4
Probability MI is fatal	0.3	0.4	0.2
Proportion angina of CVD	0.4	0.4	0.4
Probability angina is fatal	0.3	0.4	0.2
Proportion stroke of CVD	0.2	0.2	0.2
Probability stroke is fatal	0.2	0.3	0.1
Proportion TIA of stroke	0.2	0.3	0.1
Rate fatal knee replacement	0.0	0.0	0.0
Rate fatal knee colon cancer	0.2	0.3	0.2
Rate fatal knee breast cancer	0.0	0.1	0.0
Rate fatal knee endometrial cancer	0.1	0.2	0.1
Long-term cancer mortality	0.1	0.2	0.1
Baseline incidence colon cancer males	0.0	0.0	0.0
Baseline incidence colon cancer females	0.0	0.0	0.0
Rate post menopausal breast cancer	0.0	0.0	0.0
Baseline incidence post menopausal endometrial cancer	0.0	0.0	0.0
Baseline incidence knee replacement under 64 years	0.0	0.0	0.0
Baseline incidence knee replacement over 64	0.0	0.0	0.0

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
years			
Cost monitoring pharmacotherapy public	49.1	59.0	39.3
Cost monitoring pharmacotherapy public - first visit	370.8	445.0	296.7
Cost monitoring surgery public	2.0	2.4	1.6
Cost hypertension treatment	7.3	8.8	5.8
Cost T2D pharmacy public	279.5	335.4	223.6
Cost T2D microvascular complications public	979.5	1,175.4	783.6
Cost prediabetes public	0.0	49.1	0.0
Cost colon cancer public	6,770.6	8,124.8	5,416.5
Cost breast cancer public	6,683.2	8,019.9	5,346.6
Cost endometrial cancer public	20,593.7	24,712.4	16,474.9
Cost cancer follow-up	7,130.1	8,556.1	5,704.1
Cost post MI first year public	469.0	562.7	375.2
Cost post angina first year public	469.0	562.7	375.2
Cost post ACS public	960.7	1,152.8	768.5
Cost post stroke first year public	15,904.4	19,085.3	12,723.5
Cost post TIA first year public	977.1	1,172.6	781.7
Cost post stroke public	5,429.3	6,515.2	4,343.5
Cost sleep apnoea public	674.9	809.9	540.0
Cost non-fatal MI	7,354.6	8,825.5	5,883.7
Cost fatal MI	7,354.6	8,825.5	5,883.7
Cost non-fatal angina	3,373.9	4,048.7	2,699.1
Cost fatal angina	3,373.9	4,048.7	2,699.1
Cost non-fatal stroke	7,127.6	8,553.2	5,702.1
Cost fatal stroke	7,127.6	8,553.2	5,702.1
Cost TIA	0.0	0.0	0.0
Cost non-fatal knee replacement	9,670.0	11,604.0	7,736.0
Cost fatal knee replacement	9,670.0	11,604.0	7,736.0
Discount rate costs	0.0	0.1	0.0
Disutility T2D	0.0	0.0	0.0
Disutility post ACS	0.0	0.0	0.0
Disutility cancer	-0.1	-0.1	-0.1
Disutility stroke	0.0	0.0	0.0
Disutility bariatric surgery	-0.2	-0.1	-0.2
Disutility MI/angina	-0.1	-0.1	-0.2
Disutility knee replacement	0.0	0.0	0.0
Disutility stroke	-0.2	-0.1	-0.2
Disutility TIA	0.0	0.0	0.0
Discount rate benefits	0.0	0.1	0.0
Time with osteoarthritis	3.0	5.0	1.0
Probability baseline history CVD	0.1	0.1	0.1
Ratio weight change over time	0.9	1.0	0.7

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
Ratio weight change over time, diet	0.7	1.0	0.0
Ratio SBP change over time	1.0	0.5	1.5
Ratio SBP change over time, diet	1.0	0.6	1.4
Loss of drug-induced normoglycaemia, semaglutide	0.1	0.4	0.0
Loss of drug-induced normoglycaemia, diet	0.4	0.8	0.0

Tabel 60. Parameter limits used in the univariate sensitivity analyses vs liraglutide (STEP 8)

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
Mean age at baseline	48.7	58.4	39.0
BMI at baseline	37.1	44.5	29.7
Height at baseline	1.7	2.1	1.4
SBP at baseline	125.8	151.0	100.6
Total cholesterol at baseline	190.8	229.0	152.6
HDL at baseline	54.3	65.2	43.4
HbA1c at baseline	0.1	0.1	0.1
T2D duration	3.0	4.0	2.0
Triglyceride ≥ 150 ml/l at baseline	0.3	0.3	0.2
Age at menopause	51.0	61.2	40.8
Proportion smokers	0.3	0.4	0.2
Proportion females	0.8	0.9	0.6
Natural weight increase	0.0	0.0	0.0
Maximum age weight increase	68.0	81.6	54.4
Weight reduction sema cycles 2, 3	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction sema cycle 4	-0.2	-0.2	-0.2
Weight reduction applied in year 2, sema arm	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction applied in year 3, sema arm	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction comparator cycles 2, 3	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction comparator cycle 4	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction applied in year 2, comparator arm	-0.1	-0.1	-0.1
Weight reduction applied in year 3, comparator arm	-0.1	-0.1	-0.1
SBP change sema cycles 2, 3	-6.1	-5.9	-6.3
SBP change sema cycle 4	-5.7	-5.9	-5.5
SBP change applied in year 2, sema arm	-5.7	-5.5	-5.9
SBP change applied in year 3, sema arm	-5.7	-5.5	-5.9
SBP change comparator cycles 2, 3	-8.8	-8.4	-9.2
SBP change comparator cycle 4	-5.5	-5.8	-5.3
SBP change applied in year 2, comparator arm	-5.5	-5.3	-5.8
SBP change applied in year 3, comparator arm	-5.5	-5.3	-5.8
Total chol change sema cycles 2, 3	-15.3	-14.7	-15.8

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
Total chol change sema cycle 4	-13.4	-12.9	-13.8
Total chol change sema cycle 5	-13.4	-12.9	-13.8
Total chol change sema cycle 6	-13.4	-12.9	-13.8
Total chol change comparator cycles 2, 3	-5.7	-5.5	-6.0
Total chol change comparator cycle 4	1.9	2.0	1.8
Total chol change comparator cycle 5	1.9	2.0	1.8
Total chol change comparator cycle 6	1.9	2.0	1.8
HDL change sema cycles 2, 3	-4.3	-4.2	-4.5
HDL change sema cycle 4	0.0	0.0	0.0
HDL change sema cycle 5	0.0	0.0	0.0
HDL change sema cycle 6	0.0	0.0	0.0
HDL change comparator cycles 2, 3	-1.6	-1.6	-1.7
HDL change comparator cycle 4	2.2	2.3	2.1
HDL change comparator cycle 5	2.2	2.3	2.1
HDL change comparator cycle 6	2.2	2.3	2.1
A1c change sema cycles 2,3	0.0	0.0	0.0
A1c change sema cycle 4	0.0	0.0	0.0
A1c change cycles 2,3 comparator	0.0	0.0	0.0
A1c change cycles 4 comparator	0.0	0.0	0.0
A1c change cycles 5 comparator	0.0	0.0	0.0
A1c change cycle 6, comparator	0.0	0.0	0.0
Probability prediabetes reversal, sema arm	0.8	0.9	0.7
Probability prediabetes reversal, comparator	0.6	0.7	0.5
weightReduction_discont	0.0	0.0	0.0
Probability non-response sema	0.2	0.4	0.1
Probability non-response comparator	0.4	0.5	0.3
Catch-up time	1.0	1.0	1.0
Proportion MI of CVD	0.3	0.3	0.3
Probability MI is fatal	0.3	0.4	0.2
Proportion angina of CVD	0.4	0.4	0.4
Probability angina is fatal	0.3	0.4	0.2
Proportion stroke of CVD	0.3	0.3	0.3
Probability stroke is fatal	0.2	0.3	0.1
Proportion TIA of stroke	0.2	0.3	0.1
Rate fatal knee replacement	0.0	0.0	0.0
Rate fatal knee colon cancer	0.2	0.3	0.2
Rate fatal knee breast cancer	0.0	0.1	0.0
Rate fatal knee endometrial cancer	0.1	0.2	0.1
Long-term cancer mortality	0.1	0.2	0.1
Baseline incidence colon cancer males	0.0	0.0	0.0
Baseline incidence colon cancer females	0.0	0.0	0.0
Rate post menopausal breast cancer	0.0	0.0	0.0
Baseline incidence post menopausal	0.0	0.0	0.0

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
endometrial cancer			
Baseline incidence knee replacement under 64 years	0.0	0.0	0.0
Baseline incidence knee replacement over 64 years	0.0	0.0	0.0
Cost monitoring pharmacotherapy public	51.1	61.4	40.9
Cost monitoring pharmacotherapy public - first visit	370.8	445.0	296.7
Cost monitoring surgery public	2.0	2.4	1.6
Cost hypertension treatment	7.3	8.8	5.8
Cost T2D pharmacy public	279.5	335.4	223.6
Cost T2D microvascular complications public	979.5	1,175.4	783.6
Cost prediabetes public	0.0	51.1	0.0
Cost colon cancer public	6,770.6	8,124.8	5,416.5
Cost breast cancer public	6,683.2	8,019.9	5,346.6
Cost endometrial cancer public	20,593.7	24,712.4	16,474.9
Cost cancer follow-up	7,130.1	8,556.1	5,704.1
Cost post MI first year public	469.0	562.7	375.2
Cost post angina first year public	469.0	562.7	375.2
Cost post ACS public	960.7	1,152.8	768.5
Cost post stroke first year public	15,904.4	19,085.3	12,723.5
Cost post TIA first year public	977.1	1,172.6	781.7
Cost post stroke public	5,429.3	6,515.2	4,343.5
Cost sleep apnoea public	674.9	809.9	540.0
Cost non-fatal MI	7,354.6	8,825.5	5,883.7
Cost fatal MI	7,354.6	8,825.5	5,883.7
Cost non-fatal angina	3,373.9	4,048.7	2,699.1
Cost fatal angina	3,373.9	4,048.7	2,699.1
Cost non-fatal stroke	7,127.6	8,553.2	5,702.1
Cost fatal stroke	7,127.6	8,553.2	5,702.1
Cost TIA	0.0	0.0	0.0
Cost non-fatal knee replacement	9,670.0	11,604.0	7,736.0
Cost fatal knee replacement	9,670.0	11,604.0	7,736.0
Discount rate costs	0.0	0.1	0.0
Disutility T2D	0.0	0.0	0.0
Disutility post ACS	0.0	0.0	0.0
Disutility cancer	-0.1	-0.1	-0.1
Disutility stroke	0.0	0.0	0.0
Disutility bariatric surgery	-0.2	-0.1	-0.2
Disutility MI/angina	-0.1	-0.1	-0.2
Disutility knee replacement	0.0	0.0	0.0
Disutility stroke	-0.2	-0.1	-0.2
Disutility TIA	0.0	0.0	0.0
Discount rate benefits	0.0	0.1	0.0

Parameter	Base case analysis	Upper limit	Lower limit
Time with osteoarthritis	3.0	5.0	1.0
Probability baseline history CVD	0.0	0.0	0.0
Ratio weight change over time	0.9	1.0	0.7
Ratio weight change over time, diet	0.7	1.0	0.0
Ratio SBP change over time	1.0	0.5	1.5
Ratio SBP change over time, diet	1.0	0.6	1.4
Loss of drug-induced normoglycaemia, semaglutide	0.1	0.4	0.0
Loss of drug-induced normoglycaemia, diet	0.1	0.3	0.0

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses

Tabel 61. Distribution and parameter limits used in the probabilistic sensitivity analysis

	Base Case	Distribution	SEM
Age	46.47	normal	4.74
BMI (kg/m ²)	37.87	normal	3.86
Height	1.745	normal	0.178
SBP (mmHg)	126.49	normal	12.91
Total cholesterol (mg/dL)	194.21	normal	19.82
HDL-cholesterol (mg/dL)	51.00	normal	5.20
Average HbA1c from onset of T2DM	7.50%	normal	0.77%
T2DM duration (average applied over time horizon)	3.00	normal	0.31
Triglyceride (mg/dL)	142.78	normal	14.57
Proportion with triglyceride level ≥150 mg/dL	33.2%	beta	3.4%
Proportion smokers	11.6%	beta	1.2%
Proportion females	74.1%	beta	7.6%
Proportion Mexican Americans (for US cohort only)	0.0%	beta	0.0%
Proportion on lipid-lowering drugs	18.5%	beta	1.9%
Proportion on antihypertensive medication	23.6%	beta	2.4%
Co-morbidities in starting cohort			
Proportion w no preT2DM, T2DM	56.3%	Dirichlet	11.3%
Proportion w pre-T2DM	41.9%	Dirichlet	8.4%
Proportion w T2DM	1.8%	Dirichlet	0.4%
History of MI, stroke or angina at baseline	2.80%	beta	0.29%
Age at menopause	51	normal	5
BARIATRIC SURGERY			
Average BMI at bariatric surgery	27	gamma	5
Incidence of bariatric surgery per year	0.58%	beta	0.12%
Maximum age for bariatric surgery	68	gamma	14
Incidence of severe adverse events after bariatric surgery	4.20%		

	Base Case	Distribuition	SEM
Types of bariatric surgery			
Percentage gastric bypass	78.3%	Dirichlet	15.7 %
Percentage laparoscopic banding	4.0%	Dirichlet	0.8 %
Percentage of sleeve gastrectomy	17.7%	Dirichlet	3.5 %
Efficacy of bariatric surgery			
Percent (%) weight loss at 1 year - average bariatric surgery	-30.3%	beta	6.1 %
<i>Gastric bypass percent (%) weight loss at 1 year</i>	-32.0%	beta	6.4 %
<i>Laparoscopic banding percent (%) weight loss at 1 year</i>	-20.0%	beta	4.0 %
<i>Sleeve gastrectomy percent (%) weight loss at 1 year</i>	-25.0%	beta	5.0 %
Change in SBP (mmHg, positive = increase) at 1 year - average bariatric surgery	-8.99	normal	1.80
<i>Gastric bypass change in SBP (mmHg, positive = increase) at 1 year</i>	-8.99	normal	1.80
<i>Laparoscopic banding change in SBP (mmHg, positive = increase) at 1 year</i>	-8.99	normal	1.80
<i>Sleeve gastrectomy change in SBP (mmHg, positive = increase) at 1 year</i>	-8.99	normal	1.80
Change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) at 1 year - average bariatric surgery	-29.35	normal	5.87
<i>Gastric bypass change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) at 1 year</i>	-29.35	normal	5.87
<i>Laparoscopic banding change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) at 1 year</i>	-29.35	normal	5.87
<i>Sleeve gastrectomy change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) at 1 year</i>	-29.35	normal	5.87
Change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) at 1 year - average bariatric surgery	6.38	normal	1.28
<i>Gastric bypass change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) at 1 year</i>	6.38	normal	1.28
<i>Laparoscopic banding change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) at 1 year</i>	6.38	normal	1.28
<i>Sleeve gastrectomy change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) at 1 year</i>	6.38	normal	1.28
Change in HbA1c (% positive = increase) at 1 year - average bariatric surgery	-2.15%	beta	0.43 %
<i>Gastric bypass change in HbA1c (% positive = increase) at 1 year</i>	-2.15%	beta	0.43 %
<i>Laparoscopic banding change in HbA1c (% positive = increase) at 1 year</i>	-2.15%	beta	0.43 %
<i>Sleeve gastrectomy change in HbA1c (% positive = increase) at 1 year</i>	-2.15%	beta	0.43 %
Case fatality	0.07%	beta	0.01 %

	Base Case	Distribution	SEM
Natural weight increase			
Natural weight increase per year (kg)	0.508	gamma	0.102
Maximum age until weight increases (yrs)	68.00	gamma	13.60
Natural weight decrease after maximum age until weight increase (kg)	0.00	gamma	0.00
Natural change in other parameters			
Annual change in SBP	0.24	gamma	0.05
Annual change in Tchol	-0.12	gamma	0.02
Annual change in HDL	0.37	gamma	0.07
TREATMENT EFFICACY PARAMETERS			
Percent (%) weight loss vs. baseline in cycles 2 and 3 [months 4-9]			
Semaglutide	-11.19%	normal	0.16%
Diet & exercise	-2.63%	normal	0.22%
Percent (%) weight loss vs. baseline in cycle 4 [months 10-12]			
Semaglutide	-14.86%	normal	0.25%
Diet & exercise	-2.42%	normal	0.36%
Percent (%) weight loss vs. baseline in cycle 5 [year 2]			
Semaglutide	-13.58%	normal	0.25%
Diet & exercise	-1.70%	normal	0.36%
Percent (%) weight loss vs. baseline in cycle 6 [year 3] - looped through 'Efficacy tables'			
Semaglutide	-12.41%	normal	0.25%
Diet & exercise	-1.20%	normal	0.36%
Change in SBP (mmHg, positive = increase) in cycles 2 and 3 [months 4-9]			
Semaglutide	-5.25	normal	0.32
Diet & exercise	-0.36	normal	0.46

	Base Case	Distribution	SEM
Change in SBP (mmHg, positive = increase) in cycle 4 [months 10-12]			
Semaglutide	-6.11	normal	0.33
Diet & exercise	-1.01	normal	0.46
Change in SBP (mmHg, positive = increase) in cycle 5 [year 2] - looped through 'Efficacy tables'			
Semaglutide	-6.11	normal	0.33
Diet & exercise	-1.00	normal	0.46
Change in SBP (mmHg, positive = increase) in cycle 6 [year 3] - looped through 'Efficacy tables'			
Semaglutide	-6.11	normal	0.33
Diet & exercise	-0.99	normal	0.46
Change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycles 2 and 3 [months 4-9]			
Semaglutide FAS (cycle 2)	-13.62	normal	0.08
Semaglutide	-13.62	normal	0.08
Diet & exercise	1.04	normal	0.01
Change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 4 [months 10-12]			
Semaglutide	-6.71	normal	0.04
Diet & exercise	0.40	normal	0.00
Change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 5 [year 2]			
Semaglutide	-6.71	normal	0.04
Diet & exercise	0.40	normal	0.00
Change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 6 [year 3] - looped through 'Efficacy tables'			
Semaglutide	-6.71	normal	0.04
Diet & exercise	0.40	normal	0.00
Change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycles 2 and 3 [months 4-9]			
Semaglutide	-4.18	normal	0.02
Diet & exercise	-0.89	normal	0.01
Change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 4 [months 10-12]			
Semaglutide	2.53	normal	0.01
Diet & exercise	0.78	normal	0.01
Change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 5 [year 2]			

	Base Case	Distribution	SEM
Semaglutide	2.53	normal	0.01
Diet & exercise	0.78	normal	0.01
Change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 6 [year 3] - looped through 'Efficacy tables'			
Semaglutide	2.53	normal	0.01
Diet & exercise	0.78	normal	0.01
Change in HbA1c (% positive = increase) in cycles 2 and 3 [months 4-9]			
Semaglutide	0.00%	normal	0.00%
Diet & exercise	0.00%	normal	0.00%
Change in HbA1c (% positive = increase) in cycle 4 [months 10-12]			
Semaglutide	0.00%	normal	0.00%
Diet & exercise	0.00%	normal	0.00%
Change in HbA1c (% positive = increase) in cycle 5 [year 2] - UKPDS68 trajectory in Efficacy tables			
Semaglutide	0.11%	normal	0.00%
Diet & exercise	0.11%	normal	0.00%
Change in HbA1c (% positive = increase) in cycle 6 [year 3] - UKPDS68 trajectory in Efficacy tables			
Semaglutide	0.23%	normal	0.00%
Diet & exercise	0.23%	normal	0.00%
Probability reversing from preT2DM to NGT in cycle 2			
Semaglutide	82.00%	beta	1.64%
Diet & exercise	39.48%	beta	2.97%
Probability loss of drug-induced NGT in cycles 5+ [years 2+]			
Semaglutide, assumed equal for lira	10.91%	beta	10.33%
In early responders (semaglutide, assumed equal for lira)	8.00%	beta	9.43%
Diet & exercise	38.89%	beta	21.25%

	Base Case	Distribution	SEM
Ratio of weight change (STEP 5) -always sourced from full efficacy set			
Semaglutide, assumed equal for liraglutide and NB	91.4%	beta	7.2 %
Diet & exercise	70.4%	beta	31.0 %
Ratio of SBP change (STEP 5)			
Semaglutide, assumed equal for liraglutide	100.0 %	normal	26.8 %
In early responders (semaglutide, assumed equal for lira, NB)	100.0 %	normal	25.1 %
Diet & exercise	98.8%	normal	19.8 %
TREATMENT DISCONTINUATION			
Non-responders discontinue to:	Base Case	Distribution	SE
Diet & Exercise	100%		
No treatment	0%		
Check			
Proportion NOT achieving early responder, i.e., >=5% weight loss vs bsl	Base Case	Distribution	SE
Semaglutide	17.4%	beta	1.0 %
Liraglutide	40.8%	beta	2.1 %
Diet & exercise	75.1%	beta	1.7 %
EPIDEMIOLOGICAL INPUTS			
Proportion CVD events which are MI	0.33	dirichlet	0.07
Case fatality MI /death within event year (fatality at 28 days)	0.31	beta	0.06
Proportion CVD events which are angina	0.40	dirichlet	0.08
Case fatality angina /death within event year	0.31	beta	0.06
Proportion CVD events which are stroke	0.26	dirichlet	0.05
Case fatality stroke /death within event year	0.23	beta	0.05
Proportion of TIA events of total strokes	0.22	beta	0.04
Case fatality knee replacement	0.003	beta	0.001
Colorectal cancer fatality (year 1)	0.245	beta	0.049
Breast cancer fatality (year 1)	0.041	beta	0.008

	Base Case	Distribution	SEM
Endometrial cancer fatality (year 1)	0.105	beta	0.021
Cancer fatality (year 2+)	0.118	beta	0.024
Incidence rates in reference group (baseline incidence) used in risk equations (see Risk eq. 2 sheet)			
Colorectal cancer males (ref group BMI 18.5-23)	0.001	beta	0.000
Colorectal cancer females (ref group BMI 18.5-23)	0.001	beta	0.000
Post-menopausal breast cancer (ref BMI 18.5-22.4)	0.002	beta	0.000
Post-menopausal endometrial (ref BMI 26)	0.001	beta	0.000
Knee replacement ≤64 yrs (ref BMI 20-22.5)	0.001	beta	0.000
Knee replacement >64 yrs (ref BMI 20-22.5)	0.001	beta	0.000
ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH TREATMENT			
Rate per patient per cycle semaglutide, incremental to diet and exercise in STEP 1			
Non-severe hypoglycaemia	Base Case	Distribution	SE
Non-severe hypoglycaemia cycle 1	0.20%	normal	0.04%
Non-severe hypoglycaemia cycle 2	0.20%	normal	0.04%
Non-severe hypoglycaemia cycle 3	0.20%	normal	0.04%
Non-severe hypoglycaemia cycle 4	0.20%	normal	0.04%
Non-severe hypoglycaemia cycle 5	0.80%	normal	0.16%
Non-severe hypoglycaemia cycle 6+	0.80%	normal	0.16%
Severe hypoglycaemia			
Severe hypoglycaemia cycle 1	0.00%	normal	0.00%
Severe hypoglycaemia cycle 2	0.00%	normal	0.00%
Severe hypoglycaemia cycle 3	0.00%	normal	0.00%
Severe hypoglycaemia cycle 4	0.00%	normal	0.00%
Severe hypoglycaemia cycle 5	0.00%	normal	0.00%
Severe hypoglycaemia cycle 6+	0.00%	normal	0.00%

	Base Case	Distribution	SEM
Severe gastrointestinal (GI) adverse events			
Severe GI cycle 1	1.22%	normal	0.24 %
Severe GI cycle 2	1.22%	normal	0.24 %
Severe GI cycle 3	1.22%	normal	0.24 %
Severe GI cycle 4	1.22%	normal	0.24 %
Severe GI cycle 5	4.78%	normal	0.96 %
Severe GI cycle 6+	4.78%	normal	0.96 %

Tabel 62. Distribution and parameter limits used in the probabilistic sensitivity analysis, cost parameters

COSTS ADVERSE EVENTS			
Public payer	Base Case	Distribution	SEM
Adverse event costs applied per event (Semaglutide and Liraglutide)			
Non-severe hypoglycaemia, cost per event	1.32	gamma	0
Severe hypoglycaemia, cost per event	589.0	gamma	60
Severe gastrointestinal adverse events, cost per event	160.0	gamma	16
Direct non-medical (travel, informal care)			
Adverse event costs applied per event (Semaglutide and Liraglutide)			
Non-severe hypoglycaemia, cost per event	1.32	gamma	0
Severe hypoglycaemia, cost per event	26.35	gamma	3
Severe gastrointestinal adverse events, cost per event	5.29	gamma	1
STATE COSTS (annual) - exclude acute care costs related to events			
Public payer	Base Case	Distribution	SEM
Diabetes monitoring and microvascular complications costs (excl. insulin treatment)	979.5	gamma	100
Pre-diabetes cost	0.0	gamma	13
Post diabetes	0.0	gamma	0
Cancer treatment colon, 1st year cost	6,771	gamma	691
Cancer treatment breast, 1st year cost	6,683	gamma	682
Cancer treatment endometrial, 1st year cost	20,594	gamma	2,101
Cancer treatment, follow-up year	7,130	gamma	728
MI 1st year cost, excl. acute event cost	469	gamma	48
Unstable angina 1st year, excl. acute event cost	469	gamma	48

Post ACS (average MI and angina following year)	961	gamma	98
Stroke 1st year, excl. acute event cost	15,904	gamma	1,623
TIA 1st year, excl. acute event cost	977	gamma	100
Post stroke (average stroke and TIA following year)	5,429	gamma	554
Sleep apnoea cost (annual CPAP treatment)	675	gamma	69
<u>Direct non-medical (travel and informal care)</u>			
Diabetes and microvascular complications costs	4	gamma	0
Pre-diabetes cost		gamma	0
Post diabetes		gamma	0
Cancer treatment colon, 1st year cost	53	gamma	5
Cancer treatment breast, 1st year cost	53	gamma	5
Cancer treatment endometrial, 1st year cost	53	gamma	5
Cancer treatment, follow-up year	5	gamma	1
MI 1st year cost, excl. acute event cost	27	gamma	3
Angina 1st year, excl. acute event cost	27	gamma	3
Post ACS (average MI and angina following year)	17	gamma	2
Stroke 1st year, excl. acute event cost	4,380	gamma	447
TIA 1st year, excl. acute event cost	5.7	gamma	1
Post stroke (average stroke and TIA following year)	1,362	gamma	139
Sleep apnoea cost (annual CPAP treatment)		gamma	0
<u>Productivity losses / indirect costs [cohort age < retirement age]</u>			
Diabetes monitoring and microvascular complications costs	4,784	gamma	488
Pre-diabetes cost	169	gamma	17
Post diabetes		gamma	0
Cancer treatment colon, 1st year cost	3,492	gamma	356
Cancer treatment breast, 1st year cost	3,492	gamma	356
Cancer treatment endometrial, 1st year cost	3,492	gamma	356
Cancer treatment, follow-up year	1,242	gamma	127
MI 1st year cost, excl. acute event cost	6,573	gamma	671
Angina 1st year, excl. acute event cost	6,573	gamma	671
Post ACS (average MI and angina following year)	6,573	gamma	671
Stroke 1st year, excl. acute event cost	7,231	gamma	738
TIA 1st year, excl. acute event cost	169	gamma	17
Post stroke (average stroke and TIA following year)	3,700	gamma	378
Sleep apnoea cost (annual CPAP treatment)	169	gamma	17
<u>EVENT COSTS (one-off cost, acute care)</u>			
<u>Public payer</u>	Base Case	Distributi on	SEM
MI non fatal event cost	7,355	gamma	750

MI fatal event cost (cost within 30 days after event)	7,355	gamma	750
Unstable angina non fatal event cost	3,374	gamma	344
Unstable angina fatal event cost (cost within 30 days after event)	3,374	gamma	344
Stroke non fatal event cost	7,128	gamma	727
Stroke fatal event cost (cost within 30 days after event)	7,128	gamma	727
Bariatric surgery, TOTAL non-fatal	8,927	gamma	911
Bariatric surgery, TOTAL fatal	20,269	gamma	2,068
Knee replacement, non-fatal	9,670	gamma	987
Knee , fatal	9,670	gamma	987
<u>Direct non-medical (travel and informal care)</u>			
MI non-fatal event cost	5.3	gamma	1
MI fatal event cost (cost within 30 days after event)	5.3	gamma	1
Angina non-fatal event cost	5.3	gamma	1
Angina fatal event cost (cost within 30 days after event)	5.3	gamma	1
Stroke non-fatal event cost	5.3	gamma	1
Stroke fatal event cost (cost within 30 days after event)	5.3	gamma	1
TIA event		gamma	0
Bariatric surgery, TOTAL non-fatal	11	gamma	1
Bariatric surgery, TOTAL fatal	11	gamma	1
Knee replacement, non-fatal	21	gamma	2
Knee replacement, fatal	21	gamma	2
<u>Productivity losses / indirect costs [cohort age < retirement age]</u>			
MI non-fatal event cost		gamma	0
MI fatal event cost (cost within 30 days after event)		gamma	0
Angina non-fatal event cost		gamma	0
Angina fatal event cost (cost within 30 days after event)		gamma	0
Stroke non-fatal event cost		gamma	0
Stroke fatal event cost (cost within 30 days after event)		gamma	0
TIA event		gamma	0
Bariatric surgery, TOTAL non-fatal	804	gamma	82
Bariatric surgery, TOTAL fatal	11,938	gamma	1,218
Knee replacement, non-fatal	3,500	gamma	357
Knee, fatal	11,938	gamma	1,218

Tabel 63. Distribution and parameter limits used in the probabilistic sensitivity analysis, utility parameters

HEALTH-STATES DISUTILITIES	Base Case	Distributio n	SEM
T2DM	-0.029	beta	0.003

Post ACS	-0.037	beta	0.004
OSA	-0.013	beta	0.001
Cancer	-0.073	beta	0.007
Post stroke	-0.035	beta	0.004
Post diabetes	0.000	beta	0.000
Pre-diabetes	-0.004	beta	0.000
EVENT DISUTILITIES			
Bariatric Surgery	-0.184	beta	0.019
ACS	-0.129	beta	0.013
Musculoskeletal	-0.023	beta	0.002
Stroke	-0.181	beta	0.018
TIA	-0.033	beta	0.003
TREATMENT ASSOCIATED DISUTILITIES			
Include treatment associated disutility (e.g., disutility due to AEs)			
<i>Semaglutide/Liraglutide - disutilities applied per event</i>			
Disutility severe gastrointestinal events	-0.001	beta	0.000
Disutility non-severe hypoglycaemia	-0.006	beta	0.001
Disutility severe hypoglycaemia	-0.015	beta	0.002

Bijlage 4: Scenarioanalyses

Tabel 64. Scenario- en subgroepanalyses

	Analyses comparing semaglutide 2.4 mg with diet and exercise in non-T2D (STEP 1)	Analyses comparing semaglutide 2.4 mg with diet and exercise in T2D (STEP 2)	Analyses comparing semaglutide 2.4 mg with liraglutide 3.0 mg
Scenarios	<p>SA1: Dutch GLI population characteristics</p> <p>SA2: Using trial product estimand + cycle discontinuation on both costs and effects</p> <p>SA3: Early responder on semaglutide (at 28 weeks), using trial product estimand + cycle discontinuation</p> <p>SA4: Responder on semaglutide (at 1 year), using trial product estimand + cycle discontinuation</p> <p>SA5: Treatment duration 2 years</p> <p>SA6: Treatment duration 40 years (lifetime), all treatments</p> <p>SA7: Varying time horizons to 20 years</p> <p>SA8: Only statistically significant effects need to be applied in the model efficacy</p> <p>SA9: Catch- up rate- based on Ara et al 2014: 33-67-100%</p> <p>SA10: Catch up to natural disease progression after treatment stop</p> <p>SA11: No Catch up rate, so assuming 100% Y1, 100% Y2, 100% Y3</p> <p>SA12: A two times faster gradual loss of efficacy</p> <p>SA13: BMI back on baseline after 8 years, while on 20 yrs treatment (using ratio weight change to baseline of 0.35 both sema and lira)</p> <p>SA14: BMI back on baseline after 15 years,</p>	<p>SA1: Dutch GLI population char.</p> <p>SA2: Using trial product estimand + cycle discontinuation on both costs and effects</p> <p>SA3: Early responder on semaglutide (at 28 weeks), using trial product estimand + cycle discontinuation</p> <p>SA4: Early responder on semaglutide (at 1 year), using trial product estimand + cycle discontinuation</p> <p>SA5: Treatment duration 2 years</p> <p>SA6: Treatment duration 40 years (lifetime), all treatments</p> <p>SA7: Varying time horizons to 20 years</p> <p>SA8: Only statistically significant effects need to be applied in the model efficacy</p> <p>SA9: Catch- up rate- based on Ara et al 2014: 33-67-100%</p> <p>SA10: Catch up to natural disease progression after treatment stop</p> <p>SA11: No Catch up rate, so assuming 100% Y1, 100% Y2, 100% Y3</p> <p>SA12: A two times faster gradual loss of efficacy</p> <p>SA12: BMI back on baseline after 8 years, while on 20 yrs treatment (using ratio weight change to baseline of 0.35 both sema and lira)</p> <p>SA13: BMI back on baseline after 15 years,</p>	<p>SA1: Trial product estimand + per cycle discontinuation ("reasons as observed in trial") on both costs and effects</p> <p>SA2: Include early responder efficacy for both semaglutide (at 28 weeks) and liraglutide, trial product estimand + cycle discontinuation</p> <p>SA3: Incl. early responder using ER prob. from liraglutide (38.6%) in both arms, trial product estimand + cycle discontinuation</p> <p>SA4: Include responder efficacy at 1 year for all treatments, trial product estimand + cycle discontinuation</p> <p>SA5: Include responder efficacy at 1 year for all treatments using ER prob. from liraglutide, trial product estimand + cycle discontinuation</p> <p>SA6: Apply early responder weight loss from STEP 5 to liraglutide only (as observed with semaglutide, treatment policy; sema arm uses full set efficacy from STEP 5) + trial product in STEP 8 + cycle disc.</p> <p>SA5: Treatment duration 2 years</p> <p>SA6: Treatment duration 40 years (lifetime), all treatments</p> <p>SA7: Varying time horizons to 20 years</p> <p>SA8: Only statistically significant effects need to</p>

	<p>while on 20 yrs treatment (using ratio weight change to baseline of 0.65 both sema and lira) SA15: Natural weight progression: increase of 0.296 kg / year then decrease -0.296 kg / year after age 66 SA16: Without bariatric surgery SA17: Combined SA15 with SA16 SA18: Exclude adverse events of treatment SA19: Include cancer states SA20: Incidence of CV event in T2D: first event - QRisk3; recurrent event: Framingham Recurrent SA21: Disease plus BMI mortality UK Biobank(Wade et al.) SA22: BMI mortality only (CPRD Study) SA23: BMI mortality only (UK Biobank) SA24: Disease mortality only Utilities: SA25: Method to derive baseline utility based on polynomial SA26: Include disutilities for long-standing illnesses SA27: EQ-5D-3L data-English preferences Costs: SA28: Public payer perspective only SA29: Apply both 1st and 2nd year costs of GLI program SA30: Include indirect medical care costs SA31: 20% Lower complication costs (all costs varied at once) SA32: 20% Higher complication costs (all costs varied at once) SA33: Bariatric surgery eligibility set to 35kg/m2</p>	<p>while on 20 yrs treatment (using ratio weight change to baseline of 0.65 both sema and lira) SA14: Natural weight progression: increase of 0.296 kg / year then decrease -0.296 kg / year after age 66 SA15: Without bariatric surgery SA16: Combined SA15 with SA16 SA17: Exclude adverse events of treatment SA18: Include cancer states SA19: Incidence of CV event in T2D: first event - QRisk3; recurrent event: Framingham Recurrent SA20: Disease plus BMI mortality UK Biobank(Wade et al.) SA21: BMI mortality only (CPRD Study) SA22: BMI mortality only (UK Biobank) SA23: Disease mortality only Utilities: SA24: Method to derive baseline utility based on polynomial SA25: Include disutilities for long-standing illnesses SA26: EQ-5D-3L data-English preferences Costs: SA27: Public payer perspective only SA28: Apply 2 years of GLI costs SA29: Include indirect medical care costs SA30: 20% Lower complication costs (all costs varied at once) SA31: 20% Higher complication costs (all costs varied at once)</p>	<p>be applied in the model efficacy (HDL equal to liraglutide at week 68 (cycles 4, 5 and 6) SA9: Catch- up rate- based on Ara et al 2014: 33-67-100% SA10: Catch up to natural disease progression after treatment stop SA11: No Catch up rate, so assuming 100% Y1, 100% Y2, 100% Y3 (incl return to preD) SA12: A two times faster gradual loss of efficacy (100% catch-up on weight in Y1, 69% catch-up on preD reversal in Y1) SA13: BMI back on baseline after 8 years, while on 20 yrs treatment (using ratio weight change to baseline of 0.37 both sema and lira) SA14: BMI back on baseline after 15 years, while on 20 yrs treatment (using ratio weight change to baseline of 0.65 both sema and lira) SA15: Natural weight progression: increase of 0.296 kg / year then decrease -0.296 kg / year after age 66 SA16: Without bariatric surgery SA17: Combined SA15 with SA16 SA18: Exclude adverse events of treatment SA19: Include cancer states SA20: Incidence of CV event in T2D: first event - QRisk3; recurrent event: Framingham Recurrent SA21: Disease plus BMI mortality UK Biobank(Wade et al.) SA22: BMI mortality only (CPRD Study) SA23: BMI mortality only (UK Biobank)</p>
--	--	--	--

			<p>SA24: Disease mortality only</p> <p>Utilities:</p> <p>SA25: Method to derive baseline utility based on polynomial</p> <p>SA26: Include disutilities for long-standing illnesses</p> <p>SA27: EQ-5D-3L data-English preferences</p> <p>Costs:</p> <p>SA28: Public payer perspective only</p> <p>SA29: Apply two-year GLI costs (both arms)</p> <p>SA30: Include indirect medical care costs</p> <p>SA31: 20% Lower complication costs (all costs varied at once)</p> <p>SA32: 20% Higher complication costs (all costs varied at once)</p> <p>SA33: Bariatric surgery eligibility set to 35kg/m²</p>
Subgroups (SG)	<p>SG1: BMI ≥ 35</p> <p>SG2: Dutch GLI population</p>	SG1: Dutch GLI population	<p>SG1: BMI ≥ 35 and < 40 with ≥ 1 co-morbidity or BMI ≥ 40</p> <p>SG2: Dutch GLI population</p>