

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

Uw brief van
6 juli 2007

Uw kenmerk
Farmatec/P 2784154

Datum
17 december 2007

Ons kenmerk
PAK/27073331

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

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
Aanpassing nadere voorwaarden
rosiglitazonbevattende geneesmiddelen

Geachte heer Klink,

In de brief van 6 juli 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een advies over de uitbreiding van de nadere voorwaarden van Avandia® (rosiglitazon). Op dit moment is het toepassen van rosiglitazon in combinatie met metformine of een sulfonyleureumderivaat (tweevoudige orale therapie) reeds, onder voorwaarden, een verzekerde prestatie.

Deze advisering over een wijziging van de nadere voorwaarden betreft de uitbreiding van de geregistreerde indicaties van Avandia® met: "de behandeling van type 2 diabetes mellitus als monotherapie en als drievoudige orale therapie". Omdat de huidige nadere voorwaarden op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering van toepassing zijn op alle rosiglitazonbevattende geneesmiddelen, heeft een aanpassing van de nadere voorwaarde ook betrekking op de combinatiepreparaten Avandamet® (rosiglitazon en metformine) en Avaglim® (rosiglitazon en glimepiride).

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

Advies CVZ

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

Achtergrond

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

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

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

26. Rosiglitazon en pioglitazonbevattende geneesmiddelen

Voorwaarde:

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

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

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

De geregistreerde indicatie van beide combinatiepreparaten met rosiglitazon (*i.e.* Avandamet® en Avaglim®) is smaller dan die van het enkelvoudige preparaat Avandia®. Voor de volledige tekst van de therapeutische indicaties waarvoor deze preparaten zijn geregistreerd verwijs ik u naar de betreffende registratietekst (SPC-teksten, EMEA, 2007).

Uitkomsten CFH beoordeling.

Monotherapie:

- Bij contra-indicaties of intolerantie voor metformine heeft toepassing van rosiglitazon als monotherapie een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de toepassing van een sulfonyleureumderivaat als monotherapie. Volgens de kostenconsequentieraming resulteert deze toepassing van rosiglitazon als monotherapie in circa 1,1 miljoen euro aan meerkosten ten laste van het extramuraal farmaciebudget.

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

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

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

Drievoudige orale behandeling:

- De toevoeging van rosiglitazon aan de combinatie van metformine met een sulfonyleureumderivaat in maximale dosering komt pas in aanmerking indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit vanwege ernstige, aanhoudende problemen op de injectieplaats, lichamelijke beperkingen (handfunctie en zien), geestelijke beperkingen of prikfobie. Toevoeging van rosiglitazon heeft voor deze beperkte groep een therapeutische meerwaarde. Bij het uitbreiden van de nadere voorwaarden van rosiglitazon met deze toepassing bedragen de totale meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget circa 2,2 miljoen euro per jaar.

Reactie belanghebbende partijen

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

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

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

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

Overwegingen CVZ:

- Rosiglitazon heeft een breed geregistreerd indicatiegebied (drie situaties) bij de behandeling van diabetes mellitus type 2, maar minder breed dan dat van pioglitazon. In tegenstelling tot pioglitazon is rosiglitazon niet geregistreerd voor de combinatiebehandeling met insuline.
- Een terughoudend beleid ten aanzien van de inzet van thiazolidinedionen bij diabetes mellitus type 2 is gerechtvaardigd. De langetermijn veiligheid (zoals hartinfarct), met name voor rosiglitazon, staat nog ter discussie. Daarnaast is de effectiviteit van de thiazolidinedionen op klinisch relevante eindpunten niet aangetoond.
- De CFH is tot de conclusie gekomen dat bij het inzetten van rosiglitazon in twee situaties sprake is van een therapeutische meerwaarde. Het betreft de tweevoudige combinatiebehandeling met metformine of een sulfonyleureumderivaat (advies uitgebracht op 23 december 2004) en de drievoudige orale behandeling (deze herbeoordeling). Het CVZ is van oordeel dat nadere voorwaarden nodig zijn om de inzet van dit middel te beperken tot die indicaties waarbij een therapeutische meerwaarde is aangetoond.
- De monotherapie van rosiglitazon heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de monotherapie van een sulfonyleureumderivaat. Volgens de CFH hebben de thiazolidinedionen dan ook alleen een plaats als monotherapie indien metformine of een sulfonyleureumderivaat als monotherapie niet kan worden

toegepast. In die zeer uitzonderlijke situatie heeft de patiënt weinig mogelijkheden tot een orale behandeling. Het CVZ is van mening dat deze behandeloptie bij deze zeer beperkte groep niet uitgesloten moet zijn van een vergoeding.

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

Advies CVZ

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

26. Een thiazolidinedion

Voorwaarde:

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

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

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport rosiglitazon (Avandia®)

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

1. Samenvatting

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

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

Hierbij is de CFH tot de volgende conclusies gekomen:

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

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

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

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

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

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

Eindconclusie therapeutische waarde

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

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

2. Inleiding

rosiglitazon

Geneesmiddel	Avandia®
Samenstelling	Rosiglitazon (als maleaat). Tablet, filmomhuld 4 mg, 8 mg.
Geregistreerde indicatie	<p>Bij diabetes mellitus type 2:</p> <p>Als <i>monotherapie</i>, met name bij overgewicht, indien met dieet en lichamelijke inspanning alléén onvoldoende resultaat wordt verkregen en indien tevens contra-indicaties en intolerantie voor metformine bestaan.</p> <p>Als <i>drievoudige orale combinatietherapie</i>: in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat, bij patiënten (met name bij overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks dubbele orale therapie.</p>
Dosering	Begindosering 4 mg per dag. Bij combinatie met metformine of bij gebruik als monotherapie kan de dosering na 8 weken zo nodig worden verhoogd tot 8 mg per dag. Bij combinatie met sulfonylureumderivaten een verhoging van de dosering tot 8 mg per dag pas uitvoeren nadat het risico van bijwerkingen gerelateerd aan vochtretentie is geëvalueerd.
Werkingsmechanisme	Thiazolidinedion. Het bevordert de werking van insuline doordat de gevoeligheid voor insuline toeneemt in o.a. vetweefsel, skeletspieren en de lever. Het precieze werkingsmechanisme is nog niet bekend. Het is een agonist van de kernreceptor 'peroxisomal proliferator activated receptor type gamma' (PPAR-gamma).
Bijzonderheden	<p>Rosiglitazon is al eerder beoordeeld als tweevoudig orale combinatietherapie: bij onvoldoende resultaat van maximaal verdraagbare doses metformine of een sulfonylureumderivaat: in combinatie met metformine met name bij overgewicht, in combinatie met een sulfonylureumderivaat alléén bij intolerantie of contra-indicaties voor metformine (CFH-rapport 00/18).</p> <p>De huidige vergoedingsstatus van de thiazolidinedionen is als volgt: "Uitsluitend in combinatie met een sulfonylureumderivaat of metformine voor een verzekerde die lijdt aan diabetes mellitus type 2 en die niet behandeld kan worden met een combinatie van een sulfonylureumderivaat en metformine."</p>

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

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

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

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

Bij de behandeling van diabetes mellitus kan men met een optimale bloedglucoseregulatie complicaties op de korte termijn voorkomen. De volgende streefwaarden worden hierbij gehanteerd: nuchtere glucose 4-7 mmol/l, glucose 2 uur postprandiaal <9 mmol/l, HbA1c <7%.² De glykemische controle wordt vooral beoordeeld aan de hand van de nuchtere bloedglucosewaarde en het HbA1c gehalte (vooral informatief over de metabole instelling gedurende de voorafgaande 5-8 weken). Op dit moment is er nog geen bewijs om in het algemeen bij de beoordeling van de bloedglucoseregulatie zich te richten op de postprandiale bloedglucosewaarden.³

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

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 wordt met orale bloedglucoseverlagende middelen in principe pas gestart indien met voedingsadviezen, met name gericht op gewichtsreductie, en stimulering van de lichamelijke activiteit, na drie maanden de streefwaarden voor de

bloedglucosespiegels niet worden bereikt. Het gebruik van insuline komt in aanmerking indien het niet lukt om met de orale bloedglucoseverlagende middelen een adequate regulatie van de bloedglucosewaarden te verkrijgen.

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

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

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

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

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

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde komt als monotherapie de vergelijking met een (kortwerkend) sulfonylureumderivaat in aanmerking. Drievoudige orale combinatie therapie wordt in het huidige behandelplan nog afgeraden. Indien niet wordt uitgekomen met de combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat, wordt overgegaan op de toevoeging van insuline. Tenslotte dient een vergelijking te worden gemaakt tussen de thiazolidinedionen (pioglitazon, rosiglitazon) onderling.

3.c. Methodiek van beoordeling

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

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid wordt beoordeeld op de mate van bloedglucoseregulatie.

De invloed op het lipidengehalte van rosiglitazon wordt verder niet besproken, omdat de betekenis hiervan onduidelijk is, mede omdat tegenwoordig wordt geadviseerd alle patiënten met diabetes mellitus type 2 (met een LDL-gehalte >2.5 mmol/l), in verband met het verhoogde risico van cardiovasculaire gebeurtenissen, te behandelen met cholesterolverlagers (CBO-consensus cardiovasculair risicomangement, NHG standaard diabetes mellitus type 2).

4.a.1 Rosiglitazon als tweedelijns monotherapie

Inmiddels zijn twee onderzoeken gepubliceerd waarin de werkzaamheid van rosiglitazon monotherapie is onderzocht (Lebovitz et al, Philip et al), alsmede een Cochrane review.

Tabel 1. Rosiglitazon als monotherapie

Studie, duur	Geneesmiddel	N	? in HbA1c waarde (%) t.o.v. de uitgangswaarde	p-waarde
Lebovitz et al ¹³ 26 weken Uitgangswaarde HbA1c =8.9%	rosiglitazon 4 mg/dag	166	- 0.3	Verschil rosiglitazon vs placebo: p=0.0001
	rosiglitazon 8 mg/dag	169	- 0.6	
	placebo	158	+ 0.9	
			? in HbA1c waarde (%) t.o.v. placebo	
Philips et al ¹⁴ 26 weken Uitgangswaarde HbA1c = 8.9%	rosiglitazon 2 mg 2x per dag	186	- 0.9	Verschil t.o.v. placebo (n=173) voor alle vergelijkingen: p<0.0001
	rosiglitazon 4 mg per dag	181	- 0.8	
	rosiglitazon 4 mg 2x/dag	187	-1.5	
	rosiglitazon 8 mg	181	-1.1	

In het placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoek van **Lebovitz et al** werd bij de start van het onderzoek 27% behandeld met alleen dieet en lichaamsbeweging, terwijl 73% werd behandeld met een oraal bloedglucoseverlagend middel (m.n. sulfonylureumderivaat). De duur van de diabetes was gemiddeld 5 jaar. Na een periode van 6 weken waarin de oorspronkelijke medicatie werd gestaakt, werden de patiënten gerandomiseerd tot de dubbelblinde onderzoeksperiode. In totaal 44%, 26% en 25% staakte het onderzoek tijdens de dubbelblinde periode in resp. de placebo, rosiglitazon 4 mg en 8 mg groep. Een gebrek aan werkzaamheid was de meest gemelde reden: resp. bij ca 21%, 5% en 8%.

Uit het placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoek van **Philips et al** kwam naar voren dat bij een dosering van 4 mg per dag een vergelijkbaar effect op het HbA1c gehalte optreedt indien de dosis in een of twee giften wordt toegediend. Bij een dosering van 8 mg per dag is toediening in twee giften werkzamer. In de rosiglitazon groepen staakte ca. 21% de behandeling versus 38% in de placebo groep. Falen van de therapie was een belangrijke reden (rosiglitazon vs placebo: ca. 7% vs 17%), daarnaast het optreden van bijwerkingen (ca. 6% vs 11%).

In een **Cochrane review** zijn de effecten van rosiglitazon bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 geanalyseerd.¹⁵ In totaal zijn 18 gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken, waarin in totaal 3888 patiënten werden gerandomiseerd tot behandeling met rosiglitazon, geïncludeerd met een duur van minimaal 24 weken. In tien van deze onderzoeken is rosiglitazon als monotherapie vergeleken met placebo of een ander bloedglucoseverlagend middel (repaglinide, metformine, pioglitazon, sulfonylureumderivaten). In de overige onderzoeken is rosiglitazon als combinatietherapie vergeleken met een vergelijkbare combinatie therapie. Conclusie was dat de metabolische controle van rosiglitazon op basis van het HbA1c gehalte niet klinisch significant

verschilt van die van andere genoemde orale bloedglucoseverlagende middelen. Er is geen aparte analyse uitgevoerd voor de toepassing van rosiglitazon als monotherapie.

Conclusie

Rosiglitazon monotherapie verbetert de glykemische controle bij patiënten met diabetes mellitus type 2. De verbetering is vergelijkbaar met die welke bereikt met metformine of sulfonylureumderivaten als monotherapie.

4.a.2 Rosiglitazon als drievoudige orale combinatietherapie

Er zijn een aantal onderzoeken gepubliceerd waarin rosiglitazon is onderzocht als drievoudige combinatietherapie (Dailey et al, Rosenstock et al). Een deel hiervan wordt vanwege het kleine aantal patiënten niet besproken (Roy R et al, 2004 (n=48); Triplitt C et al (n=20), 2006; Bell et al (n=35), 2005).

Het onderzoek van Schwart et al (2003) wordt niet verder beschreven omdat hierin niet specifiek de toevoeging van rosiglitazon aan maximaal verdraagbare doses van metformine plus een sulfonylureumderivaat is onderzocht.¹⁶

Rosiglitazon is in de hieronder genoemde onderzoeken toegevoegd aan de medicamenteuze behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2, die onvoldoende waren gereguleerd met metformine plus een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering.

Tabel 2. Drievoudige orale combinatietherapie met rosiglitazon

Studie, duur	Geneesmiddel	N	? in HbA1c waarde (%) t.o.v. uitgangswaarde
Dailey et al ¹⁷ 24 weken Uitgangswaarde HbA1c =8.1%	Glibenclamide/metformine (gem. 9.6/1914 mg) plus rosiglitazon (4 mg 2x/d)	177	- 0.9
	Glibenclamide/metformine plus placebo	181	+ 0.1
Verschil : p<0.0001			
Rosenstock et al ¹⁸ 24 weken Uitgangswaarde HbA1c =7.5-11%	SU-derivaat/metformine plus rosiglitazon	112	-1.5
	SU-derivaat/metformine plus insuline glargine	105	-1.7
Verschil : p=0.1446 (NS)			

In het gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoek van **Dailey et al** was de gebruikte dosering van glibenclamide/metformine aan het eind van de studieperiode gemiddeld 9.6/1914 mg in de rosiglitazongroep en 10.0/1992 mg in de placebogroep. De dosering van rosiglitazon was gemiddeld 7.4 mg. De nuchtere bloedglucosewaarde daalde in de rosiglitazongroep meer dan in de placebogroep (p<0.001 versus placebo). Een HbA1c waarde <7% werd bij 42% in de rosiglitazon groep bereikt versus 14% in de placebogroep.

In het open onderzoek van **Rosenstock et al** is de toevoeging van rosiglitazon (4-8 mg/dag) vergeleken met de toevoeging van insuline glargine (begindosering 10IE voor het slapengaan) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende gereguleerd waren met de combinatie van een sulfonylureumderivaat (>50% van maximale dosering) plus metformine (2000 mg/dag aan het eind van de titratieperiode). De doseringen van het sulfonylureumderivaat + metformine werden constant gehouden tijdens de behandelingsfase. Aan het eind van de behandelingsperiode was de gemiddelde dagdosering van insuline glargine 38.5± 26.5IE, van rosiglitazon 7.1±1.7mg.

Na 24 weken was de daling in het HbA1c gehalte vergelijkbaar tussen beide onderzoeksgroepen. Alleen indien de uitgangswaarde = 9.5% was, was de daling van het HbA1c gehalte in de insuline groep statistisch significant groter dan in de rosiglitazongroep. In de insuline glarginegroep werden grotere reducties in het nuchtere bloedglucosegehalte bereikt dan in de rosiglitazongroep (-3.60 ± 0.23 vs -2.57 ± 0.22 mmol/l; $p=0.001$). Een HbA1c waarde =7% werd bij 48% in de rosiglitazon groep bereikt versus 49% in de insuline glargine groep.

Daarnaast is er een groot observationeel onderzoek van **Rosak et al** gepubliceerd ($n=22.808$) met een vervolgduur van 6 maanden.¹⁹ Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met een onvoldoende glykemische controle (HbA1c 8.2% en nuchtere bloedglucosewaarde 9.8 mmol/l) werd rosiglitazon toegevoegd aan de bestaande behandeling volgens de dagelijkse praktijk in Duitsland. De werkzaamheid werd per behandelingsgroep geanalyseerd: rosiglitazon monotherapie ($n=1017$), rosiglitazon+metformine ($n=7160$), rosiglitazon +sulfonylureumderivaat ($n=5033$), drievoudige orale combinatietherapie ($n=4247$) en de overige groep ($n=2505$).

Na 6 maanden verlaagde rosiglitazon toevoeging de mediane HbA1c waarde met 1.3% ($8.2 \pm 1.5\%$ vs $6.9 \pm 1.2\%$) en de nuchtere bloedglucosewaarde met 2.75 mmol/l ten opzichte van de uitgangswaarde ($p<0.001$ voor beide vergelijkingen). Het aantal patiënten dat het streefdoel van de HbA1c = 6% en =7% bereikte nam toe van ca 5.7% tot 33.8%, en van 13.9% tot 55.5% ($p<0.001$ voor beide).

In totaal staakte 12.3% ($n=2795$) de behandeling met rosiglitazon. De redenen hiervoor waren start van insulinetherapie (42%; $n=1173$), onvoldoende effectiviteit (ca. 42%; $n=1159$) of op verzoek van de patiënt (ca. 33%; $n=917$).

Discussie:

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

Conclusie:

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

4.b. Effectiviteit

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

In het gerandomiseerde, open onderzoek van **St John Sutton et al** is rosiglitazon (4 mg 2x/dag) vergeleken met glibenclamide (gem. 10.5 mg/dag).²⁰ Primair eindpunt van dit onderzoek was het langetermijn effect op de structuur en functie van het hart (LMVI=linkerventrikel massa index), secundair eindpunt was o.a. de glykemische controle.

Na een screening en instroomperiode van 6 weken werden 203 patiënten gerandomiseerd tot behandeling met rosiglitazon of glibenclamide. Van 118 patiënten is na 52 weken behandeling een echocardiogram gemaakt. Op basis van een non-inferioriteits analyse is geconcludeerd dat behandeling met rosiglitazon niet leidde tot een hogere incidentie van cardiale effecten of echocardiografische veranderingen dan behandeling met glibenclamide.

In de dubbelblinde, gerandomiseerde **ADOPT studie** is bij 4360 patiënten met nieuw gediagnosticeerde diabetes mellitus type 2 (nuchtere bloedglucosewaarde 7-10 mmol/l) het gebruik van rosiglitazon (4 mg/dag), metformine 500 mg/dag) en glyburide (=glibenclamide) (2.5 mg) als initiële therapie geëvalueerd.²¹ In dit onderzoek is tevens het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen geanalyseerd. Streefwaarde voor behandeling was een nuchtere bloedglucosewaarde < 7.8 mmol/l), hierbij kon de dosering van elk middel worden verhoogd tot de maximale effectieve dosis (rosiglitazon 8 mg, metformine 2000 mg, glibenclamide 15 mg).

Primair eindpunt van dit onderzoek was de tijd tot aan falen van de monotherapie van rosiglitazon versus metformine en glibenclamide. Falen was hierbij gedefinieerd als een nuchtere bloedglucosewaarde >10 mmol/l.

Secundaire eindpunten waren o.a. nuchtere bloedglucosewaarden en HbA1c waarden.

Na 5 jaar faalde de therapie bij 15% in de rosiglitazon groep versus 21% in de metformine groep en 34% in de glibenclamidegroep ($p < 0.001$ voor beide vergelijkingen).

Na een vervolgduur van 4 jaar had 40% in de rosiglitazongroep een HbA1c gehalte <7%, vergeleken met 36% in de metformine groep ($p = 0.03$) en 26% in de glibenclamidegroep ($p < 0.0001$). In de rosiglitazongroep bleef een HbA1c gehalte <7% gedurende 57 maanden gehandhaafd, gedurende 45 maanden in de metforminegroep en 33 maanden in de glibenclamidegroep.

Het optreden van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (incl. hartfalen) was in de rosiglitazon en metformine groep vergelijkbaar (3.2 vs 3.4%); gebruik van glibenclamide was geassocieerd met een lager risico dan gebruik van rosiglitazon (1.8 vs 3.4%; $p < 0.05$).

De uitval in dit onderzoek was hoog: 37%, 38% en 44% in resp. de rosiglitazon, metformine en glibenclamide groep voltooiden het onderzoek niet.

In een **Cochrane review** zijn de effecten van rosiglitazon bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 geanalyseerd.²² In totaal zijn 18 gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken, waarin in totaal 3888 patiënten werden gerandomiseerd tot behandeling met rosiglitazon, geïncludeerd met een duur van minimaal 24 weken.

In de met rosiglitazon behandelde groep varieerde het aantal patiënten dat het onderzoek staakte van 5-40% ten opzichte van 4-44% in de controlegroep ($n = 4544$).

Geconcludeerd wordt dat er geen enkele aanwijzing is dat rosiglitazon een positief effect heeft op morbiditeit en mortaliteit. Het optreden van oedeem was significant verhoogd in de met rosiglitazon behandelde groep (Odds ratio 2.27; 95%BI: 1.83-2.81). Daarnaast wordt gewezen op een verhoogde kans op fracturen bij gebruik van rosiglitazon.

In de meta-analyse van **Nissen et al** is het effect van rosiglitazon op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (gem. HbA1c waarde ca. 8.3%) onderzocht.²³ In deze meta-analyse werden 42 onderzoeken geïncludeerd met een minimale duur van 24 weken, met een controlegroep en met de aanwezigheid van cardiovasculaire uitkomstmaten. In totaal gebruikten 15.560 patiënten rosiglitazon, terwijl 12.283 patiënten de controlegroep vormden. Een deel van deze onderzoeken is niet gepubliceerd.

Primair eindpunt van dit onderzoek was hartinfarct en cardiovasculaire sterfte. Gebruik van rosiglitazon was geassocieerd met een verhoogd risico van een hartinfarct ten opzichte van de controlegroep (Odds ratio 1.43; 95% BI: 0.98-2.74; $p = 0.03$) en een niet statistisch significant verhoogd risico van sterfte aan cardiovasculaire oorzaken (Odds ratio 1.64; 95% BI: 0.98-2.74; $p = 0.06$). De totale sterfte was niet toegenomen in de met rosiglitazon behandelde groep. Beperking van deze analyse is dat de duur tot het optreden van een cardiovasculaire oorzaak niet kon worden meegenomen. Daarnaast is niet uit te sluiten dat er onnauwkeurigheid is opgetreden bij het stellen van de diagnose hartinfarct en overlijden door cardiovasculaire oorzaak.

In de meta-analyse van **Singh et al** is het effect van rosiglitazon op het langetermijn risico van cardiovasculaire aandoeningen onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 2.²⁴ In deze meta-analyse werden 4 gerandomiseerde onderzoeken geanalyseerd met een minimale duur van 12 maanden en met de aanwezigheid van cardiovasculaire uitkomstmaten. In totaal gebruikten 6421 patiënten rosiglitazon, terwijl 7870 patiënten de controlegroep vormden. Gebruik van rosiglitazon was geassocieerd met een verhoogd risico van hartinfarct (RR=1.42; 95% BI: 1.06 - 1.91; $p = 0.02$) en hartfalen (RR=2.09; 95%BI: 1.52-2.88; $p < 0.001$) ten opzichte van de controlegroep. Er was geen toename van de sterfte aan cardiovasculaire oorzaken in de met rosiglitazon behandelde groep (RR=0.90; 95%BI: 0.63-1.26; $p = 0.53$).

In de meta-analyse van **Lago et al** zijn de effecten van de thiazolidinedionen op hartfalen en cardiale sterfte onderzocht bij patiënten met prediabetes of diabetes mellitus type 2.²⁵ In deze meta-analyse werden 7 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken opgenomen, waarin gegevens van de genoemde uitkomstmaten zijn gerapporteerd. Het optreden van hartfalen was bij gebruik van thiazolidinedionen significant hoger (2.3% vs 1.4%) dan bij gebruik van de vergelijkende behandeling [RR 1.72, 95% BI: 1.21- 2.42; $p = 0.002$], terwijl gebruik niet geassocieerd was met een significant verhoogd risico van hartdood (RR 0.93, 95% BI: 0.67 - 1.29, $p = 0.68$). Het verhoogde risico van hartfalen werd gevonden bij patiënten met een verschillend uitgangsrisko van cardiovasculaire aandoeningen. Hoewel het relatieve risico in de verschillende

groepen gelijk was, varieerde het absolute risico afhankelijk van het uitgangrisico. Beperking van deze analyse is de vervolgduur en het feit dat de definitie van hartfalen verschilde in de geïncludeerde onderzoeken. Daarnaast zijn verschillende vergelijkende behandelingen (placebo, metformine, SU-derivaat) meegenomen.

Momenteel lopen er nog drie langetermijn studies die het effect van rosiglitazon onderzoeken op de ontwikkeling en progressie van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Het gaat hierbij om het **BARI 2D** (Bypass Angio-plasty Revascularisation Investigation DM2) onderzoek, de **ACCORD** (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) studie en de **RECORD** (Rosiglitazon Evaluation for Cardiac Outcome and Regulation of glycemia in Diabetes) studie. Resultaten van deze onderzoeken worden in resp. 2009, 2010 en 2009 verwacht.

Inmiddels is een interim-analyse van het open, gerandomiseerde **RECORD** onderzoek (n=4447) van **Horne et al** gepubliceerd. Deze analyse gaf geen bevestiging van een verhoogd cardiovasculair risico (gedefinieerd als hospitalisatie of sterfte t.g.v. een cardiovasculaire aandoening) bij gebruik van rosiglitazon. Wel werd een associatie gevonden met een tweemaal verhoogd risico van hartfalen in de rosiglitazon groep (rosiglitazon + metformine of SU-derivaat) ten opzichte van in de controlegroep (metformine + SU-derivaat) (OR 2.24 (1.27 – 3.97); p=0.006).²⁶ De interpretatie van deze uitkomsten is echter beperkt omdat de vervolgduur van deze interim-analyse kort was. Bovendien is dit onderzoek niet geblindeerd.

Discussie:

De genoemde uitkomstonderzoeken hebben ertoe geleid dat de FDA een veiligheidswaarschuwing (safety alert) heeft doen uitgaan over rosiglitazon. Daarnaast heeft een adviescommissie van de FDA zich opnieuw gebogen over de veiligheid en heeft recent geconcludeerd dat de beschikbare data duidelijke aanwijzingen geven voor een verhoogd risico van hartischemie, maar dat dit op dit moment geen aanleiding vormt om het middel van de markt te halen.²⁷

Tevens is er een EMEA standpunt verschenen over de cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazon.²⁸ Hierin wordt opgemerkt dat de sPC tekst van rosiglitazon in een eerder stadium reeds is uitgebreid met informatie over het risico van ischemische gebeurtenissen van het hart. Daarbij wordt de voorschrijver nogmaals gewezen op de restricties voor gebruik bij patiënten met bestaande hartziekte.

In een recent editorial in de JAMA wordt ervoor gepleit de registratie van nieuwe geneesmiddelen te baseren op verbetering van klinische uitkomsten in plaats van op surrogaatparameters zoals het HbA1c gehalte.²⁹

Conclusie:

Voor rosiglitazon is de effectiviteit, gebaseerd op een positief effect op morbiditeit en mortaliteit, niet aangetoond. Wel zijn er duidelijke aanwijzingen voor een verhoogd risico van cardiale ischemische gebeurtenissen en hartfalen.

Voor pioglitazon ontbreken eveneens definitieve gegevens over de effectiviteit. Voor de sulfonylureumderivaten en metformine, alsmede insuline is de effectiviteit op met name microvasculaire complicaties, wel aangetoond.

4.c. Bijwerkingen

De bijwerkingen die het meeste aandacht vragen zijn vochtretentie en hartfalen, cardiovasculaire aandoeningen, leverfunctiestoornissen, gewichtstoename, hypoglykemie. Daarnaast zijn recent meldingen gekomen van een toename van fracturen bij gebruik van thiazolidinedionen.

Vochtretentie, hartfalen

Thiazolidinedionen kunnen vochtretentie veroorzaken, waardoor tekenen of symptomen van hartfalen kunnen worden uitgelokt of verergeren. In de meta-analyse van Singh et al nam het risico van hartfalen door gebruik van rosiglitazon met een factor 2 toe ten opzichte van de controlegroep (van ca. 0.8% naar 1.6%). In deze analyse werden overigens ook patiënten geïncludeerd die rosiglitazon in combinatie met insuline gebruikten. In Nederland is deze combinatie niet geregistreerd.

Indien rosiglitazon wordt toegevoegd aan de behandeling met een sulfonylureumderivaat (in 2- of 3-voudige orale combinatietherapie) treedt een toegenomen incidentie van hartfalen op, met name bij een totale dagdosis van 8 mg. Het voorkomen van hartfalen in drievoudige orale combinatietherapie was 1.4% in de dubbelblinde studie ten opzichte van 0.4% voor combinatietherapie van metformine plus sulfonylureumderivaat. Hartfalen in een combinatie met insuline (rosiglitazon toegevoegd aan een ingestelde insuline therapie) kwam in 2.4% van de gevallen voor, vergeleken met 1.1% bij een therapie met alleen insuline. Bovendien trad in een placebogecontroleerd onderzoek (duur 1 jaar) bij 6.4% van de met rosiglitazon behandelde patiënten een (mogelijke) verslechtering van congestief hartfalen NYHA klasse I-II op, vergeleken met 3.5% bij placebogebruikers. [registratietekst].

In de Cochrane review werd een toename van oedeem gevonden bij gebruik van rosiglitazon [Odds ratio 2.27[95% BI: 1.83, 2.81; p<0.00001].

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

Cardiovasculaire aandoening

De meta-analyse van Nissen et al en Singh et al laat zien dat gebruik van rosiglitazon is geassocieerd met een toename van het aantal hartinfarcten met ruim 40%. Omdat de geanalyseerde onderzoeken niet primair waren opgezet om het effect op cardiovasculaire uitkomsten te bestuderen, moet de uitkomst met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Tevens kan onnauwkeurigheid bij het stellen van de diagnose hartinfarct en overlijden door cardiovasculaire oorzaken niet geheel worden uitgesloten.

Een interim-analyse van een open, gerandomiseerd onderzoek (n=4447) gaf geen bevestiging van een verhoogd cardiovasculair risico (gedefinieerd als hospitalisatie of sterfte t.g.v. een cardiovasculaire aandoening) bij gebruik van rosiglitazon. Wel werd een associatie gevonden met een tweemaal verhoogd risico van hartfalen dan in de controlegroep (OR 2.24 (1.27 – 3.97); p=0.006) (Horne et al, 2007). De waarde van deze uitkomst wordt beperkt door de korte vervolgduur van deze interim-analyse. Bovendien is het onderzoek niet geblindeerd. Daarnaast is het aantal gevallen van hartinfarct gering, waardoor twijfels bestaan of de studiepopulatie representatief is.

In het NHG-standpunt over de diabetesmiddelen rosiglitazon en pioglitazon wordt de huisarts het advies gegeven bij de eerstvolgende controle van patiënten die rosiglitazon gebruiken de recente berichtgeving over de cardiovasculaire veiligheid te bespreken, de indicatie voor een glitazon te heroverwegen en het stappenplan uit de NHG standaard te volgen.³⁰ Op basis van de beschikbare gegevens is er slechts een beperkte plaats voor thiazolidinedionen (m.n. voor rosiglitazon).³¹ Het is nog niet duidelijk of hierbij sprake is van een klasseneffect. In de PROactive studie werd geen verhoging van het risico van hartinfarct gemeld, wel was er een toename van het optreden van hartfalen in de met pioglitazon behandelde groep. Pioglitazon en rosiglitazon hebben een verschillend effect op de lipiden. Pioglitazon verlaagt het triglyceridegehalte, verhoogt het HDL cholesterol sterker en geeft minder aanleiding tot stijging van het LDL-cholesterol dan rosiglitazon.^{32 33} De betekenis hiervan is onduidelijk, mede omdat tegenwoordig wordt geadviseerd alle patiënten met diabetes mellitus type 2, in verband met het verhoogde risico van cardiovasculaire gebeurtenissen, te behandelen met cholesterolverlagers.

Gewichtstoename

Bij gebruik van de thiazolidinedionen treedt gewichtstoename op. Voor een deel berust deze toename op vochtretentie. De gewichtstoename is het grootst in combinatie met een sulfonylureumderivaat of met insuline [Scientific discussion]. In de Cochrane analyse werd bij de met rosiglitazon behandelde patiënten een gewichtstoename tot ca. 5 kg waargenomen.

Leverfunctiestoornissen

In dubbelblinde onderzoeken met rosiglitazon was de incidentie van ALT-verhogingen van meer dan driemaal de bovengrens van normaal vergelijkbaar met placebo (0.2%) en geringer dan die van de actieve vergelijkende medicatie (0.5% metformine/SU-derivaten). De incidentie van alle aan de lever en galwegen gerelateerde bijwerkingen was <1.5% in alle behandelingsgroepen en vergelijkbaar met placebo [registratietekst].

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

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

Hypoglykemie

Bij gebruik van thiazolidinedionen in dubbele of drievoudige orale combinatietherapie met een sulfonylureumderivaat kan een dosisgerelateerde hypoglykemie optreden. In verband hiermee kan een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat aan de orde zijn.

In de Cochrane analyse was het optreden van hypoglykemie bij de met rosiglitazon monotherapie behandelde patiënten lager dan in de controle groep, met name in vergelijking met sulfonylureumderivaten als monotherapie. Ernstige hypoglykemische gebeurtenissen worden zelden gemeld.

Fracturen

In het ADOPT onderzoek is een verhoogde incidentie van botfracturen gemeld bij de met rosiglitazon behandelde vrouwen (9.3% versus ca. 5% voor metformine ($p < 0.01$) en 3.5% voor glibenclamide ($p < 0.01$)). De toename van botbreuken werd met nameesignaleerd in de bovenarm (humerus), hand en voet. De incidentie van heupfracturen verschilde niet.

Het farmacologische mechanisme dat ten grondslag ligt aan dit verhoogde risico op fracturen is nog niet bekend. De thiazolidinedionen lijken de botvorming te remmen.^{34 35} Overigens werd in een retrospectieve studie die recent is gepubliceerd ook een statistisch significante afname van de botmineraaldichtheid bij mannen gevonden die werden behandeld met rosiglitazon.³⁶

Discussie:

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

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

Conclusie:

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

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

4.d. Ervaring

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

De ervaring met metformine en sulfonylureumderivaten is ruim.

4.e. Toepasbaarheid

Rosiglitazon is gecontra-indiceerd bij (voorgeschiedenis van) hartfalen (NYHA klasse I tot IV) en bij leverfunctiestoornissen. Omdat een toegenomen incidentie van hartfalen is waargenomen in klinische studies als rosiglitazon wordt gecombineerd met insuline, is gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min.) is voorzichtigheid geboden, omdat over gebruik hierbij beperkt informatie beschikbaar is.

Daarnaast wordt gebruik niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar omdat de beschikbare gegevens geen ondersteuning geven voor de werkzaamheid in de kinderopopulatie.

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

Discussie:

Sulfonylureumderivaten zijn eveneens gecontra-indiceerd bij ernstige lever of nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) en bij overgevoeligheid voor sulfonylureumderivaten of verwante stoffen (thiazidediuretica, sulfonamiden). Metformine is vanwege het risico van lactaatacidose gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornissen, hypoxie bij hart-en vaatziekten en fors alcoholgebruik. Bij creatinineklaring van 30-60 ml/min. kan het gebruik van metformine worden gecontinueerd, op voorwaarde dat het gebruik bij braken, diarree en/of dreigende dehydratie direct wordt gestaakt. Een creatinineklaring < 30 ml/min. is een contra-indicatie.

Conclusie:

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

4.f. Gebruiksgemak

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

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

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

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

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van rosiglitazon

6.a. Claim van de fabrikant

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

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

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

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met contra-indicaties of intolerantie voor metformine vormt rosiglitazon slechts een alternatief, indien een sulfonylureumderivaat als eerste stap in de behandeling niet kan worden toegepast. Reden hiervoor is dat voor de sulfonylureumderivaten de effectiviteit op harde eindpunten (vermindering van microvasculaire complicaties) en de veiligheid op langere termijn is aangetoond.³⁷

De toepassing van rosiglitazon als drievoudige orale combinatietherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat kan het gebruik van insuline uitstellen.

Jaarlijks komen 5-10% van een eerstelijns populatie met diabetes mellitus type 2 in aanmerking voor behandeling met insuline. Barrières bij zowel arts als patiënt kunnen leiden tot uitstel van de noodzakelijke behandeling met insuline. Angst voor bijwerkingen (gewichtstoename, hypoglykemieën), tijdgebrek, onvoldoende kennis en de noodzaak te moeten verwijzen naar de tweede lijn kunnen hierbij een rol spelen. Anderzijds heeft gebruik van insuline door verbetering van de glykemische controle, naast een kleinere kans op diabetische complicaties, een positief effect op het algemeen welbevinden en kwaliteit van leven, vooral indien 'simpele' insulineregimes worden gebruikt en niet te strikte streefwaarden worden gehanteerd. [NHG-standaard Diabetes mellitus type 2, 2006]. Toediening van insuline per injectie lijkt in de praktijk tot weinig problemen aanleiding te geven: naast een kleinere kans op diabetische complicaties kan het een positief effect op de tevredenheid met de behandeling hebben.³⁸

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

7. CFH-advies

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

8. Literatuur

-

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

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

-
- ¹ RIVM, 2005, www.rivm.nl
- ² Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.
- ³ NDF Richtlijn Medicamenteuze (glucoseverlagende) behandeling diabetes mellitus type 2. Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Amersfoort 2004.
- ⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
- ⁵ UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998c:352:854-65.
- ⁶ UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998b:352:837-53.
- ⁷ Van der Laan J, Walma E. Onvoldoende bewijs voor thiazolidinederivaten bij diabetes mellitus. Huisarts Wet 2007;50(3):116-7
- ⁸ Rutten G, de Grauw W et al. Beperkte plaats voor pioglitazon bij de behandeling van diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet 2007;50(3):118
- ⁹ Avandia meta-analysis best data we will get, Nissen says. Scrip 2007, no 3273, July 4th.
- ¹⁰ Rosen CJ. The rosiglitazone story - Lessons from an FDA Advisory Committee meeting. New Engl J Med. Published at www.nejm.org on August 8, 2007.
- ¹¹ Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. Editorial. New Engl J Med 2007; 356(24):2522-4
- ¹² Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007;298(10):1180-8.
- ¹³ Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:280-8.
- ¹⁴ Phillips LS, Grunberger G, Miller E et al. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2001;24:308-15.
- ¹⁵ Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.:CD006063.
- ¹⁶ Schwartz S, Sievers R, Strange P et al. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs. Diabetes Care 2003;26:2238-43.
- ¹⁷ Dailey GE, Noor MA, Park J-S et al. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. Am J Med 2004;116:223-9.
- ¹⁸ Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P et al. Triple therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:554-9.
- ¹⁹ Rosak C, Standl E, Reblin T et al. Rosiglitazone is effective and well-tolerated in a range of therapeutic regimens during daily practice in patients with type 2 diabetes. J Clin Pract 2006;60(9):1040-7.
- ²⁰ St John Sutton M, Rendell M, Dandona P et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:2058-64.
- ²¹ Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43.
- ²² Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.:CD006063.
- ²³ Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. New Engl J Med 2007;356:2457-71.
- ²⁴ Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. JAMA 2007;298(10): 1189-95.
- ²⁵ Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007;370:1129-36.
- ²⁶ Horne PD, Phil D, Pocock SJ et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes. An interim analysis. N Engl J Med 2007;357:28-38.
- ²⁷ www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007
- ²⁸ EMEA statement on recent publication on cardiac safety of rosiglitazone, London 23 May 2007 EMEA/230057/2007.
- ²⁹ Solomon DH, Winkelmayr WC. Cardiovascular risk and the thiazolidinediones. Déjà vu all over again. Editorial. JAMA 2007;298(10):1216-8.
- ³⁰ NHG-standpunt diabetesmiddelen rosiglitazon en pioglitazon. www.nhg.nl
- ³¹ Hoekstra JBL, Bossuyt PMM, Vries de, JH. Twijfels aan de cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazon. Ned Tijdschr Geneesk 2007; 51:1449-50.
- ³² Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 2005;28:1547-54.
- ³³ Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB et al. Pioglitazon and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes care published online June 26, 2007.
- ³⁴ Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3349-54.
- ³⁵ Grey A, Bolland M, Gamble G et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-Y agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1305-10.
- ³⁶ Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. Diab Care 2007;30(6):1574-6.
- ³⁷ UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998b:352:837-53.

³⁸ De Sonnaville JJJ, Snoek FJ, Colly LP et al. Well-being and symptoms in relation to insulin therapy in type 2 diabetes. *Diab Care* 1998;21(6):919-24.

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

1. Inleiding

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

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

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

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

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

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

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

Indicatie 1: Monotherapie

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

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

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

Indicatie 2: drievoudige orale combinatietherapie

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

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

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

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

Indicatie 3: Combinatietherapie van pioglitazon en insuline

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

Kosten van gebruik⁷

Indicatie 1: Monotherapie

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

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

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

Indicatie 2: Drievoudige orale combinatietherapie

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

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

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

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

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

Indicatie 3: Gebruik pioglitazon in combinatie met insuline.

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

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

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

Verdeling gebruik pioglitazon en rosiglitazon

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

3. Kostenconsequentieraming

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

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

Indicatie 1: Monotherapie

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

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

Indicatie 2: Drievoudige orale combinatietherapie

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

Indicatie 3: Gebruik pioglitazon in combinatie met insuline.

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

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

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

5. Referenties

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