



Comité voor de evaluatie van  
de medische praktijk  
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 17 november 2016

# Het rationeel gebruik van de GLP-1 receptoragonisten bij type 2- diabetes



**Juryrapport**  
Korte tekst

## Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Vicevoorzitter:* G. HANS

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

## Organisatiecomité

*Voorzitter:* GUY HANS

*Secretaris:* HERMAN BEYERS (RIZIV)

*Deskundigen:* CHANTAL MATHIEU, MARTIN BUYSSCHAERT

*Vertegenwoordiger bibliografiegroep:* BÉRENGÈRE COUNESON, GRIET GOESAERT, NATASJA MORTIER

*Voorzitter van de jury:* IVAN LEUNCKENS

*Leden CEG:* FRANCIS HELLER, KRIS VAN HAECHT

*RIZIV:* PIERRE CHEVALIER

## Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: G. GOESAERT, N. MORTIER, P. VAN CROMBRUGGE, M. VANHAEVERBEEK)

## Deskundigen (sprekers)

M. BUYSSCHAERT, I. COLIN, G. GODERIS, C. MATHIEU, F. NOBELS, A. SCHEEN, M. VAN DE CASTEELE, L. VAN GAAL

## Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

# Consensusvergadering

17 november 2016

## Het rationeel gebruik van de GLP-1 receptoragonisten bij type 2-diabetes

### Juryrapport Korte tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): Thema's - Zorgkwaliteit – Geneesmiddelen - Consensusvergaderingen: <http://www.riziv.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/geneesmiddelen/Paginas/default.aspx> ). Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail [herman.beyers@riziv.fgov.be](mailto:herman.beyers@riziv.fgov.be)).

# Samenstelling van de jury

## Vertegenwoordigers van de artsen

Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter  
Thibault Richard (specialist) Vicevoorzitter  
Jos Tits (specialist)  
Marie-Anne van Bogaert (huisarts)  
Ann Verhaegen (specialist)  
Catherine Veys (huisarts)

## Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Bernard Debbaut  
Anne Vergison

## Vertegenwoordigers van de apothekers

Daniel Duh  
Magali Van Steenkiste

## Vertegenwoordigers van de paramedici

Dominique Antoine  
Nadine Van Campenhout

## Vertegenwoordigers van het publiek

Stijn Deceukelier  
Nicole Pirotte

## Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

# Inhoudstafel

<b>LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN.....</b>	<b>1</b>
<b>INLEIDING.....</b>	<b>2</b>
i.1. Methodologie van de consensusvergadering .....	4
i.2. GRADE .....	5
i.3. Overzicht van de specialiteiten .....	6
<b>BESLUITEN .....</b>	<b>7</b>
1. Wat zijn de algemene doelstellingen van een behandeling bij een volwassen patiënt met type 2-diabetes en hoe kunnen deze doelstellingen bereikt worden?.....	7
1.1. Welke doelstellingen?.....	7
1.2. Hoe de doelstellingen te bereiken?.....	9
2. Moeten de metabole therapeutische doelen (HbA <sub>1c</sub> , gewicht, bloeddruk, lipidenprofiel) worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt.....	11
2.1. Moet het metabole therapeutische doel HbA <sub>1c</sub> worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt.....	11
2.1.1. Algemeen .....	11
2.1.2. HbA <sub>1c</sub> .....	11
2.2. Moet het metabole therapeutische doel gewicht worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt.....	13
2.3. Moet het metabole therapeutische doel bloeddruk worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt.....	13
2.4. Moet het metabole therapeutische doel lipidenprofiel worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt.....	13
3. GLP-1 receptoragonisten (albiglutide, dulaglutide, exenatide, exenatide met verlengde afgifte, liraglutide, lixisenatide).....	15
3.1. Wat is, in vergelijking met de andere antidiabetica (inclusief de insulines),.....	15
- zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?.....	15
- zijn effect op het lichaamsgewicht? .....	15
- zijn effect op de bloeddruk?.....	15
- zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?.....	15
- zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)? .....	15
3.1.1. Albiglutide .....	15
3.1.1.1. Albiglutide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?.....	15
3.1.1.2. Albiglutide: zijn effect op het lichaamsgewicht? .....	15
3.1.1.3. Albiglutide: zijn effect op de bloeddruk? .....	16
3.1.1.4. Albiglutide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)? .....	16
3.1.1.5. Albiglutide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)? .....	16
3.1.2. Dulaglutide .....	16
3.1.2.1. Dulaglutide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie? .....	16
3.1.2.2. Dulaglutide: zijn effect op het lichaamsgewicht? .....	16
3.1.2.3. Dulaglutide: zijn effect op de bloeddruk?.....	16
3.1.2.4. Dulaglutide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)? .....	17
3.1.2.5. Dulaglutide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)? .....	17
3.1.3. Exenatide (2x/dag) .....	17

3.1.3.1.	Exenatide (2x/dag): zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie? .....	17
3.1.3.2.	Exenatide (2x/dag): zijn effect op het lichaamsgewicht? .....	17
3.1.3.3.	Exenatide (2x/dag): zijn effect op de bloeddruk? .....	17
3.1.3.4.	Exenatide (2x/dag): zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)? .....	17
3.1.3.5.	Exenatide (2x/dag): zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)? .....	17
3.1.4.	Exenatide met verlengde afgifte (1x/week) .....	18
3.1.4.1.	Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?.....	18
3.1.4.2.	Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn effect op het lichaamsgewicht? .....	18
3.1.4.3.	Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn effect op de bloeddruk? .....	18
3.1.4.4.	Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)? .....	18
3.1.4.5.	Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)? .....	18
3.1.5.	Liraglutide.....	18
3.1.5.1.	Liraglutide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie? .....	18
3.1.5.2.	Liraglutide: zijn effect op het lichaamsgewicht?.....	19
3.1.5.3.	Liraglutide: zijn effect op de bloeddruk? .....	19
3.1.5.4.	Liraglutide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)? .....	19
3.1.5.5.	Liraglutide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)? .....	19
3.1.6.	Lixisenatide.....	19
3.1.6.1.	Lixisenatide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie? .....	19
3.1.6.2.	Lixisenatide: zijn effect op het lichaamsgewicht?.....	19
3.1.6.3.	Lixisenatide: zijn effect op bloeddruk.....	19
3.1.6.4.	Lixisenatide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)? .....	20
3.1.6.5.	Lixisenatide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)? .....	20
3.1.7.	Algemeen besluit betreffende effect op HbA <sub>1C</sub> gewicht, bloeddruk, klinische events (cardiovasculaire events en andere) en de veiligheid van GLP-1 receptoragonisten .....	20
3.1.7.1.	Algemeen besluit met betrekking tot effect op HbA <sub>1C</sub> .....	20
3.1.7.2.	Algemeen besluit van de jury betreffende gewichtsverlies .....	20
3.1.7.3.	Algemeen besluit met betrekking op effect op klinische events (cardiovasculaire events en andere)? .....	20
3.1.7.4.	Algemeen besluit van de jury betreffende het effect op bloeddruk .....	21
3.1.7.5.	Algemeen besluit betreffende de veiligheid van GLP-1 receptoragonisten .....	22
3.2.	<i>Welke rationele combinaties zijn mogelijk met andere antidiabetica?.....</i>	22
3.3.	<i>Voor welke doelpopulatie zijn ze bestemd?.....</i>	24
3.4.	<i>Hoe moet de therapeutische doeltreffendheid van deze geneesmiddelen opgevolgd worden?.....</i>	24
4.	Wat is de plaats van de verschillende GLP-1 receptoragonisten in een rationele strategie voor de aanpak van type 2-diabetes? .....	25
4.1.	<i>Algemeen .....</i>	25
4.2.	<i>Plaats van de GLP-1 receptoragonisten in het behandelingsalgoritme.....</i>	26
4.2.1.	Monotherapie .....	26
4.2.2.	Bitherapie .....	26
4.2.3.	Tritherapie.....	26
4.2.4.	In combinatie met basale insuline.....	27
4.2.5.	Associatie bij patiënten met basaal bolus of premix insulines .....	27
4.2.6.	Opmerkingen van de jury rond het therapeutisch algoritme .....	27
4.2.7.	Bijkomende opmerkingen van de jury.....	28

# Lijst van gebruikte afkortingen

ABD	Arteriële bloeddruk
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BID	Tweemaal per dag
BMI	Body mass index
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CV	Cardiovasculair
CVA	Cerebrovasculair accident
dL	Deciliter
DPP-4-inhibitoren	Dipeptidylpeptidase-4-inhibitoren = gliptines
EBM	Evidence Based Medecine
eGFR	Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (Estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
EXE	Exenatide
FDA	Food and Drug Administration (USA)
g	Gram
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobine A <sub>1c</sub> (geglyceerd hemoglobine)
HR	Hazard ratio
kg	Killogram
L	Liter
LDL	Low density lipoproteïnen
m <sup>2</sup>	Vierkante meter
mg	Milligram (10 <sup>-3</sup> g)
mL	Milliliter (10 <sup>-3</sup> L)
mmHg	Millimeter kwikdruk
mmol	Millimol
μmol	Micromol
NNT	Number needed to treat
OAD	Oraal antidiabeticum (oral antidiabetic drug)
QW	Eenmaal per week
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized controlled trial)
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SBD	Systolische bloeddruk
SGLT2	Sodium/glucose cotransporter 2
TC	Totaal cholesterol

# Inleiding

Op donderdag 17 november 2016 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van de GLP-1 receptoragonisten bij type 2-diabetes.

Deze consensusvergadering is de zesendertigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen.

Voorgaande consensusvergaderingen hebben reeds de behandeling van type 2-diabetes aan bod laten komen. Meer bepaald de vergadering van 29 mei 2008 die betrekking had op “het efficiënt gebruik van insulines, in monotherapie en/of in associatie met andere orale antidiabetica, in de behandeling van diabetes”. Op 29 november 2012 had de consensusvergadering betrekking op het volgende onderwerp “medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes in de eerste lijn”. De huidig geplande consensusvergadering van 17 november 2016 zal de hoger beschreven onderwerpen niet meer aansnijden maar zal specifiek handelen over de rationele plaats van de recent geïntroduceerde GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptoragonisten in de behandeling van type 2-diabetes.

Na een opfrissing van de algemene doelstellingen van de behandeling van een volwassen patiënt met type 2-diabetes, zal in tweede instantie een stand van zaken verschaft worden van de huidige wetenschappelijke gegevens omtrent de te hanteren metabole therapeutische doelen, meer bepaald op het vlak van glycemische controle. We zullen, in het kader van een algoritme voor een glycemie-verlagende behandeling, in detail de nodige aanpassingen bespreken die doorgevoerd moeten worden op basis van patiëntenkenmerken zoals leeftijd, duur van diabetes, aanwezigheid van comorbiditeiten, verminderde nierfunctie, overgewicht.

Vervolgens presenteren we de verschillende GLP-1 receptoragonisten die beschikbaar zijn op de Belgische markt, met vermelding van eventuele verschillen in termen van terugbetaling. Daarna zullen we de beschikbare evidentie omtrent de werkzaamheid en veiligheid/tolerantie van deze farmaca bespreken, in vergelijking met andere behandelingen, om aldus beter het potentieel van deze GLP-1 receptoragonisten in een rationele therapeutische strategie voor type 2-diabetes te bepalen.

Tenslotte sluiten we de consensusvergadering af met een analyse van de toekomstperspectieven in dit domein.

Net als de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich vooral toe op de eerstelijnsgezondheidszorg maar deze consensusvergadering richt zich, gezien het onderwerp, ook op de diabetologen om aldus een betere samenwerking tussen de verschillende gezondheidsniveaus tot stand te brengen. De diagnostische evaluaties of opvolging van behandelingen die in een ziekenhuisomgeving moeten worden verricht, zullen derhalve niet aan bod komen.

Bepaalde onderwerpen zullen bewust niet worden aangesneden wegens tijdsgebrek. Bepaalde aspecten zullen dus niet aan bod komen tijdens de voordrachten door de sprekers. Dit is echter niet de beslissing van een individuele spreker maar een beslissing van het organisatiecomité op basis van praktische haalbaarheid van literatuurstudie en programmatie. Tenslotte dient men ook rekening te



houden met het feit dat de literatuurstudie twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten waardoor zeer recente publicaties soms niet opgenomen zijn in het literatuuroverzicht. Dergelijke publicaties kunnen, indien nodig, wel aan bod komen tijdens de voordrachten van de deskundigen (of aangekondigd indien nog niet verschenen op het moment van de consensusvergadering).

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (<http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>).

Die volledige tekst bevat eveneens alle referenties naar literatuur en/of deskundigen.

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)).

# i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie<sup>1</sup>) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensusvergaderingen-methodologie.pdf>

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medecine* (EBM).
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 17 november 2016. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5



## i.2. GRADE

### Niveaus van bewijskracht

#### A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

#### B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

#### C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

### Graad van aanbeveling

#### Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

#### Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

## i.3. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

**Tabel 1.** De GLP-1 receptoragonisten die door de bibliografiegroep worden vergeleken met placebo of met andere antidiabetica die op dit moment op de markt zijn in België (2 mei 2016)

GLP-1 receptoragonist
Albiglutide
Dulaglutide
Exenatide
Exenatide met verlengde afgifte
Lixisenatide
Liraglutide

**Tabel 2.** Antidiabetica die worden geïncludeerd in het literatuuroverzicht van de bibliografiegroep

Comparator	
Placebo	
Andere antidiabetica	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformine</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfonylurea</li> </ul>	Glibenclamide Gliclazide Glimepiride Glipizide Gliquidon
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thiazolidinediones</li> </ul>	Pioglitazon
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DPP-4 inhibitoren</li> </ul>	Alogliptine Linagliptine Saxagliptine Sitagliptine Vildagliptine
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere GLP-1 receptoragonisten</li> </ul>	(within-class comparisons)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SGLT2-inhibitoren</li> </ul>	Canagliflozine Empagliflozine
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuline</li> </ul>	Basaal insuline (insuline NPH, glargine, detemir) of Basaal-bolus insulien of 2-3x/dag (pre)mixed insuline



# Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 17 november 2016 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

## 1. Wat zijn de algemene doelstellingen van een behandeling bij een volwassene patiënt met type 2-diabetes en hoe kunnen deze doelstellingen bereikt worden?

### 1.1. Welke doelstellingen?

Type 2-diabetes is een complexe aandoening, gekenmerkt door een pathogenese die veel ingewikkelder is dan wat vroeger in het klassieke model insuline resistentie /  $\beta$ -celfalen werd gedacht. Centraal staat echter, meer dan wat vroeger werd gedacht, de progressieve achteruitgang van de  $\beta$ -celactiviteit waardoor er een progressieve achteruitgang van de metabole controle is en meestal ook de noodzaak tot progressieve intensificatie van de behandeling.

Het ingewikkeld pathogenetisch mechanisme en de talrijke comorbiditeiten en verwickelingen maken van de behandeling van type 2-diabetes een complexe zaak.

Alle richtlijnen stellen dat een doelmatige behandeling van type 2-diabetes moet nagestreefd worden. Hierbij moet niet alleen rekening gehouden worden met glycemische doelstellingen maar eveneens met doelstellingen op gebied van bloeddruk, lipiden en gezonde levensstijl waaronder gewichtsreductie. De STENO 2-studie suggereert dat een multifactoriële aanpak van type 2-diabetes patiënten (met microalbuminurie) een daadwerkelijke reductie geeft van zowel cardiovasculaire harde eindpunten en mortaliteit.

Het glycemisch streefdoel wordt in eerste instantie gebaseerd op de bepaling van het  $HbA_{1c}$ , op voorwaarde dat deze betrouwbaar kan bepaald worden. Indien dit niet kan (bijv. bij nierinsufficiëntie, anemie,...), gebruiken we de streefwaarden voor nuchtere en postprandiale glycemie. Deze laatste worden eveneens gebruikt om bij te sturen als er een grote glycemievariabiliteit is en/of wanneer er te veel hypoglycemieën voorkomen.

De diversiteit van de klinische conditie van de patiënten met type 2-diabetes noodzaakt een individualisering van de streefwaarden. De criteria voor individualisering worden verder besproken.

De jury adviseert, in navolging van de meeste consensus- en opinieteksten

- een waarde voor het  $HbA_{1c}$   $<7\%$  na te streven als algemeen streefdoel.
- Bij een strikte streefwaarde wordt voor een waarde  $<6,5\%$
- en bij minder strikte voor een waarde tot  $8\%$  geopteerd (*GRADE B, sterke aanbeveling*).



Voor de streefwaarden van bloeddruk, baseert de jury zich op de literatuur en op het jurybesluit van de consensus tekst “Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie, vergadering dd. 5/11/2015”: streefwaarde bloeddruk <140/90 mmHg (*GRADE C, sterke aanbeveling*). Bij aanwezigheid van microvasculaire complicaties, in het bijzonder aanwezigheid van microalbuminurie, of bij een hoog cerebrovasculair risico en/of cardiovasculair antecedent wordt een diastolische druk van 85 mmHg nagestreefd (*zwakke aanbeveling*).

Voor de lipiden neemt de jury de tekst over uit de consensus “Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen, dd. 22/5/2014”: De jury beveelt geen systematische dosisbepaling aan van biologische parameters (TC, LDL,...) met het oog op het bereiken van een streefwaarde, maar dit kan wel worden uitgevoerd om de therapietrouw van de patiënt te evalueren en te verbeteren in het kader van de dokter-patiënt-relatie. (*zwakke aanbeveling*)

De jury beveelt aan om alle patiënten met type 2-diabetes en patiënten met type 1-diabetes met tekenen van microangiopathie of met een geassocieerde majeure risicofactor te beschouwen als patiënten met een hoog tot zeer hoog risico op cardiovasculaire verwickelingen.

De streefwaarden voor cholesterol die in de literatuur vooropgesteld worden, zijn tentatief en gebaseerd op consensus.

Richtlijnen voor voedingshygiëne zijn essentieel in het kader van diabetescontrole, maar ook in het kader van de preventie van cardiovasculaire aandoeningen in het algemeen: deze richtlijnen moeten bij elke consultatie besproken worden.

Gewichtsdoelstellingen:

- Bij patiënten met een start BMI >25 kg/m<sup>2</sup> wordt gestreefd naar een gewichtsreductie van 5 - 10%.
- Bij patiënten met een BMI <25 kg/m<sup>2</sup> streven we naar gewichtsbehoud.

Levensstijldoelstellingen:

- rookstop moet nagestreefd worden bij elke diabetespatiënt.
- lichaamsbeweging: streven naar matig actieve beweging, minimaal 150 minuten per week

Bloedplaatjesaggregatieremmers: enkel bij personen met cardiovasculaire ziekte

**Tabel 3. Samenvattend: algemene streefwaarden**

Parameter	Streefdoel
HbA <sub>1c</sub>	7 %
Glycemie nuchter	70-130 mg/dL
Glycemie postprandiaal	<180 mg/dL
Bloeddruk	140/90 mmHg 140/85 mmHg bij microvasculaire complicaties en/of hoog cerebrovasculair risico
Levensstijlaanpassingen	Gewichtsreductie 5-10% als BMI >25 kg/m <sup>2</sup> Lichaamsbeweging: 150 minuten/week Rookstop
Bloedplaatjes aggregatieremmers	Enkel bij cardiovasculaire ziekte



## 1.2. Hoe de doelstellingen te bereiken?

**1.2.1.** In eerste instantie wil de jury er op wijzen dat een multifactoriële aanpak noodzakelijk is.

Door de complexiteit van de aandoening en daarmee gepaard gaande behandeling, is een engagement van de patiënt noodzakelijk. Educatie en dieetadvies moeten van bij de aanvang ingebed zijn in de behandeling; tevens moet het belang van voldoende lichaamsbeweging bij elke raadpleging benadrukt worden.

Aangezien diabetes meerdere systemen aantast, en een vroegtijdige, aangepaste behandeling belangrijk is om complicaties te voorkomen, moet deze multidisciplinair zijn en moet de verantwoordelijkheid gespreid worden over de zorgverleners. Het is fundamenteel om de patiënt te betrekken bij zijn behandeling. Het zorgtraject is gericht op de optimalisatie van deze multidisciplinaire aanpak.

NB: De zorgtrajecten komen laat op gang bij de behandeling van diabetespatiënten omdat het enkel patiënten betreft die een insuliner therapie volgen of aan het overstappen zijn, omdat hun orale behandelingen onvoldoende controle bieden.

Zie: <http://www.zorgtraject.be/NL/Patienten/Diabetes/default.asp>

**1.2.2.** Concreet vraagt deze aanpak

1.2.2.1. Algemene maatregelen

- a. Rookstop, waarbij rookstopbegeleiding aan te bevelen is
- b. Dieet
  - Een evenwichtig dieet met als streefdoel het bereiken van een gewichtsreductie van 5-10% van het lichaamsgewicht bij BMI >25
  - Welk dieet: er zijn in de literatuur geen specifieke aanbevelingen omtrent het type dieet dat moet gevolgd worden  
Omwille van cardiovasculaire risicoreductie is het wel aan te bevelen:
    - een verminderde inname van verzadigde vetten en meer onverzadigde vetten
    - algemene vermindering van vetinname
  - Elke patiënt moet (minstens eenmaal) bij een diëtiste begeleid worden
- c. Lichaamsbeweging:
  - Minimaal 150 minuten lichaamsbeweging per week
  - matig tot intensieve lichaamsbeweging
  - combinatie van duur en krachttraining genieten de voorkeur (consensus hypertensie<sup>2</sup>)
  - bij sterk sedentaire patiënten, patiënten met obesitas en/of met belangrijke comorbiditeiten moet professionele begeleiding aanbevolen worden
- d. Educatie door een diabetesverpleegkundige moet ingebed zijn in de behandeling van type 2-diabetes van bij de diagnose met vooral aandacht voor empowerment en engagement van de patiënt
- e. Alle patiënten met een cardiovasculaire ziekte of antecedent hebben nood aan bloedplaatjesaggregatieremmers

---

<sup>2</sup> Consensusvergadering van 5.11.2015 "Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie": Fysieke activiteit wordt aanbevolen om de arteriële bloeddruk overdag te doen dalen. De literatuur is echter heterogeen; de gegevens betreffende de frequentie, de intensiteit en het soort activiteit worden niet gepreciseerd en zijn vooral gebaseerd op adviezen van experts. Momenteel lijkt op basis van bepaalde RCT's de minimumaanbeveling overeen te stemmen met een activiteitsniveau dat schommelt tussen 40-60% van het maximale zuurstofverbruik, met een frequentie van minstens twee sessies per week en een duur van minstens 30 minuten. (GRADE B, sterke aanbeveling)



1.2.2.2. Om de glycemische doelstellingen te bereiken en te behouden is een progressieve titratie van de medicatie noodzakelijk, startend met monotherapie waarbij voorkeur gegeven wordt aan metformine, evoluerend naar duo- en tritherapie om vervolgens verder te intensifiëren naar complexe insulineschema's.

Een herevaluatie van de glycemische en de algemene streefwaarden moet op regelmatige basis gebeuren om de behandeling bij te sturen. Een regelmatige controle van het HbA<sub>1c</sub> en herevaluatie van de behandeling in functie van het individueel streefdoel van die patiënt kan therapeutische inertie voorkomen.

Algemeen stelt de jury een herevaluatie voor van het HbA<sub>1c</sub> om de 3 maand. Wanneer minder strikte streefwaarden nagestreefd worden, kan deze periode verlengd worden tot 6 maand, eveneens wanneer een patiënt al langer zijn streefwaarden behaald heeft en behoudt. Anders gezegd, als er weinig evolutie is in het klinisch beeld en/of de glycemie/HbA<sub>1c</sub>, kan de controlefrequentie aangepast worden naar 2-3 x per jaar.

Voor de titratie baseert de jury zich in principe op het ADA-schema. Hij is zich er van bewust dat de keuzemogelijkheden op individuele basis niet gebaseerd zijn op strikte en/of wetenschappelijke criteria.

1.2.2.3. Voor de medicamenteuze aanpak van bloeddruk en lipiden verwijst de jury naar de consensusvergaderingen die deze thema's hebben behandeld.





## 2. Moeten de metabole therapeutische doelen (HbA<sub>1c</sub>, gewicht, bloeddruk, lipidenprofiel) worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt

meer bepaald

- zijn leeftijd en/of frailty (kwetsbaarheid)
- hoe lang de diabetes al aanwezig is (bèta-celfunctie)
- de aanwezigheid van comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoening, verhoogd cardiovasculair risico,...)
- beperkte nierfunctie
- overgewicht?

*Nota*

*De precieze doelstellingen voor elk geneesmiddel afzonderlijk zullen in een andere vraag (meer bepaald vraag 3) worden gepreciseerd.*

### 2.1. Moet het metabole therapeutische doel HbA<sub>1c</sub> worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt

#### 2.1.1. Algemeen

De therapeutische doelstellingen moeten aangepast worden in functie van de vermelde criteria namelijk leeftijd, diabetesduur, aanwezigheid van comorbiditeiten en beperking van nierfunctie. Over obesitas/overgewicht is er geen wetenschappelijke evidentie, zodat de jury geen aanbeveling doet omtrent het aanpassen van de streefwaarden in functie van het gewicht, tot er eventueel extra wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn. Op basis van de gegevens aangebracht door een deskundige adviseert de jury wel om bij voorkeur gebruik te maken van producten die potentieel minder hypoglycemie induceren bij patiënten met overgewicht/obesitas, gezien de beschreven associatie tussen gewichtstoename en het voorkomen van hypoglycemie.

#### 2.1.2. HbA<sub>1c</sub>

a) Standaardstreefwaarde 7%, strikte streefwaarde <6,5% en minder strikte streefwaarde <8%. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)



## b) Aanpassingen in functie van:

- Leefstijl
  - Bij ouderen met comorbiditeit kan een minder strikte streefwaarde nagestreefd worden. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
  - Bij ouderen zonder comorbiditeiten moet geen rekening gehouden worden met diabetesduur voor het bepalen van de streefdoelen en kan de standaardstreefwaarde gehandhaafd worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Diabetesduur
  - Bij jonge patiënten wordt geen rekening gehouden met de diabetesduur voor het bepalen van de HbA<sub>1c</sub> streefwaarde. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
  - Bij patiënten >65 jaar met reeds aanwezige comorbiditeiten en een langere diabetesduur kan een minder strikte HbA<sub>1c</sub> streefwaarde tussen 7 en 8% nagestreefd worden. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

**Tabel 4.** Behandelingsdoelen in functie van leeftijd, diabetesduur en complicaties

Table 2. Proposed Approximate HbA <sub>1c</sub> Targets Determined by Clinical Characteristics (in the Absence of Severe Hypoglycemia)*					
Age	Duration of Diabetes Mellitus	Complications			Treatment Intensity (HbA <sub>1c</sub> Target)†
		Macrovascular		Microvascular	
<45 y	Any	None	and	None or early	Most intensive (≤6.5%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Less intensive (~7.0%)
45–65 y	Short‡	None	and	None or early	Intensive (6.5%–7.0%)
	Long§	None	and	None or early	Less intensive (~7.0%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Not intensive (7.0%–8.0%)
>65 y	Short‡	None	and	None or early	Less intensive (~7.0%)
	Long§	None	and	None or early	Not intensive (7.0%–8.0%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Moderated (~8.0%)
>75 y or infirm at any age	Any	Any	and/or	Any	Moderated (~8.0%)

- Comorbiditeiten
  - Gezien er geen informatie in het dossier teruggevonden wordt in verband met de soort comorbiditeiten kan de jury geen uitspraak doen.
- Nierinsufficiëntie
  - De streefwaarde voor HbA<sub>1c</sub> is meestal 7,0% (53 mmol/mol). (*GRADE B, sterke aanbeveling*)
  - De streefwaarde voor HbA<sub>1c</sub> is hoger dan 7,0% (53 mmol/mol) bij patiënten met belangrijke comorbiditeit of bij patiënten met een beperkte levensverwachting en risico op hypoglycemie. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- Ernstige hypoglycemie
  - Bij patiënten met frequente hypoglycemie en/of een sterk verhoogd risico op ernstige hypoglycemie (langdurige insulinetherapie, eGFR <60 mL/minuut, gekende diabetische neuropathie, reeds doorgemaakte ernstige hypoglycemie) moet een minder strikte streefwaarde nagestreefd worden. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)



## 2.2. Moet het metabole therapeutische doel gewicht worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt

Een gewichtsreductie van 5 - 10% moet nagestreefd worden bij de aanwezigheid van overgewicht/obesitas. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Bij een BMI <25 kg/m<sup>2</sup> moet men een stabilisatie van het gewicht nastreven. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Er zijn onvoldoende wetenschappelijke argumenten om de gewichtsdoelstellingen aan te passen in functie van de vermelde criteria.

## 2.3. Moet het metabole therapeutische doel bloeddruk worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt

- a. Bij fitte ouderen kan een drempelwaarde van 150 mmHg systolisch gehanteerd worden. (GRADE C)  
In de meeste richtlijnen wordt vermeld dat voor de niet-fragiele (of fitte) hoogbejaarden (80 jaar of ouder) de behandelingsdoelstelling een SBD <150 mmHg is. De meeste richtlijnen en expertopinions vermelden dat bij het nemen van een beslissing over de behandelingsdoelstellingen bij hoogbejaarden rekening moet worden gehouden met de algemene gezondheidstoestand, de graad van kwetsbaarheid en de behandelingstolerantie. De jury sluit zich hierbij aan. (GRADE C, sterke aanbeveling) Bij 'fraile' ouderen wordt geadviseerd de systolische bloeddruk niet onder de 130 mmHg te laten zakken. (GRADE C, sterke aanbeveling)
- b. Bij diabetespatiënten met een eGFR <45 mL/minuut: in deze populatie wordt een zelfde streefwaarde aanbevolen als in de algemene diabetespopulatie. (GRADE C, sterke aanbeveling)
- c. Microalbuminurie en/of een sterk verhoogd risico op cerebrovasculaire aandoeningen: striktere streefwaarde < 140/85 mmHg.
- d. Er zijn geen specifieke aanbevelingen over bloeddrukstreefwaarden in functie van de diabetesduur of bij obese personen.

## 2.4. Moet het metabole therapeutische doel lipidenprofiel worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt

De jury sluit zich aan bij de besluiten van de consensusvergadering van 22 mei 2014 "Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen"



([http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_korte\\_tekst\\_20140522.pdf](http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_korte_tekst_20140522.pdf)):

- De jury beveelt geen systematische dosisbepaling aan van biologische parameters (TC, LDL,...) met het oog op het bereiken van een streefwaarde, maar dit kan wel worden uitgevoerd om de therapietrouw van de patiënt te evalueren en te verbeteren in het kader van de relatie dokter-patiënt.
- De jury beveelt aan om alle patiënten met type 2-diabetes te beschouwen als patiënten met een hoog tot zeer hoog risico op cardiovasculaire complicaties.
- De streefwaarden voor cholesterol die in de literatuur vooropgesteld worden, zijn tentatief en gebaseerd op consensus.
- Bij nieuw ontstane type 2-diabetes onder statinetherapie wordt aanbevolen de therapie verder te zetten (*GRADE B, sterke aanbeveling*).
- Bij de beslissing om therapie op te starten moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit...) en met de andere risicofactoren die eveneens adequaat moeten worden aangepakt.
- Een statinebehandeling wordt aanbevolen voor alle patiënten met cardiovasculaire voorgeschiedenis (met uitzondering van hemorragisch CVA). Een statine wordt ook aanbevolen voor patiënten zonder voorgeschiedenis, maar met een verhoogd risico. Het is belangrijk dat de behandelende arts het individueel risico bepaalt en dit aan zijn patiënt uitlegt in termen van aantal te behandelen patiënten voor het voorkomen van een voorval. (*Sterke aanbeveling*)

De jury meent dat de streefwaarden dezelfde blijven, onafhankelijk van de nierfunctie, maar volgt wel een richtlijn die stelt dat bij diabetes en een eGFR <45 mL/minuut de dosis van hypolipemiërende medicatie moet worden aangepast aan de nierfunctie en niet aan de streefwaarden.



## 3. GLP-1 receptoragonisten (albiglutide, dulaglutide, exenatide, exenatide met verlengde afgifte, liraglutide, lixisenatide)

### 3.1. Wat is, in vergelijking met de andere antidiabetica (inclusief de insulines),

- zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?
- zijn effect op het lichaamsgewicht?
- zijn effect op de bloeddruk?
- zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?
- zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

Nota van de jury: De jury merkt op dat de deskundige ook een verschillend effect op de hartfrequentie aanhaalt:

Wat betreft de hartfrequentie werden een verhoging van 1,86 slagen/minuut versus placebo en 1,90 slagen/minuut versus referentieproduct gemeld in deze meta-analyse waarin onderzoeken met betrekking op liraglutide, exenatide BID en exenatide QW inbegrepen waren.

De "head-to-head" onderzoeken hebben een minder sterke verhoging van de hartfrequentie vertoond met exenatide BID dan met liraglutide en exenatide QW. Dulaglutide lijkt ook een verhoogde hartfrequentie te veroorzaken, net als liraglutide. Albiglutide en lixisenatide worden niet geassocieerd met een verhoging van de hartfrequentie. De zeer matige verhoging van de hartfrequentie zou liggen aan een reflexmechanisme als reactie op de verlaagde ABD en de vaatverwijding veroorzaakt door sommige GLP-1 receptoragonisten.

In hoeverre dit effect het optreden van cardiovasculaire events beïnvloedt is niet duidelijk en zeker niet uit de voorliggende documenten op te maken.

#### 3.1.1. Albiglutide

##### 3.1.1.1. Zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?

Albiglutide geeft een bewezen HbA<sub>1c</sub>-daling (HbA<sub>1c</sub>-daling 0,84-1,04). (GRADE B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA<sub>1c</sub> van dezelfde grootteorde. (GRADE C)

##### 3.1.1.2. Zijn effect op het lichaamsgewicht?

Albiglutide geeft, versus placebo, geen bewezen gewichtsdaling. (GRADE C)



In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht enkel significant ten opzichte van volgende molecules: sulfonyleurea, pioglitazon, insulines in een grootteorde van 2 – 5 kg. (*GRADE C*)

### 3.1.1.3. Zijn effect op de bloeddruk?

Deze vraag betreft enkel het effect op de bloeddruk.  
Het therapeutisch doel wordt beschreven onder vraag 2.

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

### 3.1.1.4. Zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?

Gezien het ontbreken van gegevens kan de jury hier geen besluit nemen.

### 3.1.1.5. Zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

## 3.1.2. Dulaglutide

### 3.1.2.1. Zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?

Dulaglutide geeft een bewezen HbA<sub>1c</sub>-daling (HbA<sub>1c</sub>-daling 0,84 – 1,3). (*GRADE C*)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA<sub>1c</sub> van dezelfde grootteorde (*GRADE C*) behalve voor sitagliptine 100 mg dat minder HbA<sub>1c</sub>-daling geeft dan dulaglutide 1,5 mg (*GRADE C-B*).

### 3.1.2.2. Zijn effect op het lichaamsgewicht?

Dulaglutide geeft, versus placebo, een bewezen gewichtsdaling van maximum 1,3 kg. (*GRADE B*)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht enkel significant ten opzichte van volgende molecules: DPP-4-inhibitoren (sitagliptine) en insuline in een grootteorde van 1-3 kg. (*GRADE C*)

### 3.1.2.3. Zijn effect op de bloeddruk?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.



### **3.1.2.4. Zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?**

Gezien het ontbreken van gegevens kan de jury hier geen besluit nemen

### **3.1.2.5. Zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?**

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

## **3.1.3. Exenatide (2x/dag)**

### **3.1.3.1. Zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?**

Exenatide geeft een bewezen HbA<sub>1c</sub>-daling (HbA<sub>1c</sub>-daling 0,5 - 0,7). (GRADE B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA<sub>1c</sub> van dezelfde grootteorde echter telkens niet statistisch significant. (GRADE C)

### **3.1.3.2. Zijn effect op het lichaamsgewicht?**

Exenatide geeft, versus placebo, een bewezen gewichts­daling van 0,7 - 2,8 kg. (GRADE C-B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht enkel significant ten opzichte van volgende molecules: sulfonylurea en insuline in een grootteorde van 3-6 kg. (GRADE C)

### **3.1.3.3. Zijn effect op de bloeddruk?**

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

### **3.1.3.4. Zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?**

Gezien het ontbreken van gegevens kan de jury hier geen besluit nemen.

### **3.1.3.5. Zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?**

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.



### 3.1.4. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week)

#### 3.1.4.1. Zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?

Voor exenatide met verlengde afgifte, in vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA<sub>1c</sub> van dezelfde grootteorde (*GRADE C-B*) behalve voor sitagliptine 100 mg dat minder HbA<sub>1c</sub>-daling geeft dan exenatide met verlengde afgifte 2 mg (*GRADE B*).

#### 3.1.4.2. Zijn effect op het lichaamsgewicht?

Voor exenatide met verlengde afgifte, versus placebo, is er geen informatie beschikbaar.

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht enkel significant ten opzichte van volgende molecules: pioglitazon, sitagliptine en insuline in een grootteorde van 1,5 - 5,1 kg. (*GRADE C-B*)

#### 3.1.4.3. Zijn effect op de bloeddruk?

Deze vraag betreft enkel het effect op de bloeddruk. Het therapeutisch doel wordt beschreven onder vraag 2.

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

#### 3.1.4.4. Zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?

Gezien het ontbreken van gegevens kan de jury hier geen besluit nemen.

#### 3.1.4.5. Zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

### 3.1.5. Liraglutide

#### 3.1.5.1. Zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?

Liraglutide geeft een bewezen HbA<sub>1c</sub>-daling (HbA<sub>1c</sub>-daling 0,6 - 1,4). (*GRADE C-B*)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA<sub>1c</sub> van dezelfde grootteorde (*GRADE C-B*) behalve voor sitagliptine 100 mg dat minder HbA<sub>1c</sub>-daling geeft dan liraglutide 1,8 mg (*GRADE C-B*).





### 3.1.5.2. Zijn effect op het lichaamsgewicht?

Liraglutide geeft, versus placebo, een bewezen gewichts­daling van 0,3 – 3,8 kg. (GRADE C-B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht enkel significant ten opzichte van volgende molecules: sulfonyleurea, DPP-4-inhibitoren (sitagliptine), insuline in een grootteorde van 1,62 – 4,9 kg. (GRADE C-B)

### 3.1.5.3. Zijn effect op de bloeddruk?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

### 3.1.5.4. Zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7

### 3.1.5.5. Zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

## 3.1.6. Lixisenatide

### 3.1.6.1. Zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?

Lixisenatide geeft een bewezen HbA<sub>1c</sub>-daling (HbA<sub>1c</sub>-daling 0,27 - 0,74). (GRADE C-B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA<sub>1c</sub> van dezelfde grootteorde. (GRADE C)

### 3.1.6.2. Zijn effect op het lichaamsgewicht?

Lixisenatide geeft, versus placebo, een bewezen gewichts­daling van maximum 1,3 kg. (GRADE C-B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht enkel onderzocht en aangetoond ten opzichte van volgende molecules: insulines in een grootteorde van 0,9 - 2 kg. (GRADE C)

### 3.1.6.3. Zijn effect op bloeddruk

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.



### **3.1.6.4. Zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?**

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

### **3.1.6.5. Zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?**

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

## **3.1.7. Algemeen besluit betreffende effect op HbA<sub>1c</sub>, gewicht, bloeddruk, klinische events (cardiovasculaire events en andere) en de veiligheid van GLP-1 receptoragonisten**

### **3.1.7.1. Algemeen besluit met betrekking tot effect op HbA<sub>1c</sub>**

Wat het effect van de GLP-1 receptoragonisten op het HbA<sub>1c</sub> betreft, besluit de jury dat de verkregen vermindering van het HbA<sub>1c</sub> vergelijkbaar is met alle andere antidiabetica. Enkel in vergelijking met sitagliptine 100 mg zijn dulaglutide, liraglutide en exenatide met verlengde afgifte beter. (*GRADE C*)

### **3.1.7.2. Algemeen besluit van de jury betreffende gewichtsverlies**

Wat betreft het lichaamsgewicht stelt de jury vast dat het gewichtsverlies beperkt is in absolute cijfers. Men kan niet besluiten dat het verkregen gewichtsverlies ook een positief effect heeft op harde eindpunten.

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht aangetoond ten opzichte van volgende moleculen: sulfonylurea, glitazone, DPP-4-inhibitoren en insuline in een grootteorde van 0,9 - 6 kg. (*GRADE C*)

### **3.1.7.3. Algemeen besluit met betrekking op effect op klinische events (cardiovasculaire events en andere)?**

Voor alle GLP-1-RA's hebben slechts 2 onderzoeken sterke, klinisch relevante beoordelingscriteria geëvalueerd. Deze onderzoeken werden opgezet om te voldoen aan de eisen van het FDA met betrekking tot de cardiovasculaire betrouwbaarheid van antidiabetica. Ze wilden dus aantonen dat deze stoffen de kans op cardiovasculaire voorvallen niet verhoogden en hebben hun methodologie daaraan aangepast. Het ELIXA-onderzoek (lixisenatide) waarin enkel patiënten werden opgenomen met een anamnese van acute coronaire accidenten (tertiaire preventie) en het LEADER-onderzoek



(liraglutide) dat een meerderheid aan patiënten opnam met een anamnese van CV aandoeningen (tertiaire preventie) en 20% aan patiënten met secundaire preventie of misschien primaire preventie, voldeden aan de niet-inferioriteitscriteria (hogere BI-marge = 1,3, wat betekent dat men een aanvullend risico van 30% neemt). Bovendien heeft LEADER na een tweede analyse die voorzien was door het onderzoeksprotocol een superioriteit aangetoond voor het primaire samengestelde beoordelingscriterium HR 0,87 (95%BI 0,78-0,97), NNT 67 (BI 95% 39-285) en voor de secundaire beoordelingscriteria van de cardiovasculaire mortaliteit (HR 0,78 (95%BI 0,66-0,93); NNT 95 (95%BI 61-298)) en totale mortaliteit HR 0,85 (95%BI 0,74-0,97), NNT over 3 jaar 89 (95%BI 51-444). (*GRADE B*) Voor dit onderzoek moet gepreciseerd worden dat de analyses van de subgroepen een verschillend risico vertoonden, afhankelijk van antecedenten van cardiovasculaire aandoeningen (en dat het dus om tertiaire preventie ging): cardiovasculair antecedent en leeftijd  $\geq 50$  jaar: HR 0,83 (95%BI 0,74-0,93) en met risico op cardiovasculaire aandoeningen (primaire/secundaire preventie) en leeftijd  $\geq 60$  jaar: HR = 1,20 (95%BI 0,86 – 1,67). Met een p-waarde voor interactie tussen de twee groepen = 0,04. Zo was ook voor de nierfunctie  $< 60$  mL/minuut/1,73 m<sup>2</sup> of  $\geq 60$  mL/minuut/1,73 m<sup>2</sup> het risico respectievelijk HR = 0,69 (95%BI 0,57 – 0,85) en HR = 0,94 (95%BI 0,83 - 1,07) met een p-waarde voor de interactie tussen de twee groepen = 0,01.

Men kan dus besluiten dat enkel liraglutide de cardiovasculaire voorvallen lijkt te verminderen in een patiëntensubpopulatie in tertiaire preventie. Het is echter niet duidelijk of het waargenomen voordeel in de liraglutidegroep te wijten is aan liraglutide (en aan een mogelijk beschermend effect), of dat het (deels) een gevolg is van het gebruik van andere orale bloeddrukverlagers in de placebogroep. Het is mogelijk dat deze het cardiovasculaire risico vergroot hebben, bijvoorbeeld als gevolg van hypoglycemie. Het kan ook zijn dat dit effect het gevolg is van een betere beheersing van de glycemie en het waargenomen gewichtsverlies in de liraglutidegroep.

Zouden obese patiënten met een anamnese van coronaire aandoeningen meer voordeel kunnen halen uit een behandeling met liraglutide dan andere subgroepen? Het is wachten op de bevestiging van een eventueel cardiobeschermend effect van de klasse van de GLP-1 receptoragonisten of van liraglutide door andere studies die specifiek gericht zijn op het beantwoorden van deze vraag.

NB: het recente onderzoek betreffende semaglutide, vermeld in de uiteenzetting van de deskundigen, is ook een niet-inferioriteitsonderzoek, opgezet om de cardiovasculaire veiligheid te bevestigen, maar met een niet-inferioriteitsgrens van 1,8, wat de aanvaarding inhoudt van een aanvullend risico van 80%). Dit onderzoek levert een geruststelling op met betrekking tot het cardiovasculaire risico (dat niet hoger is dan de gestelde grens), maar er kan geen conclusie uit getrokken worden met betrekking tot het cardioprotectieve effect van semaglutide.

In het licht van deze gegevens acht de jury dat het nog te vroeg is om een precieze aanbeveling te formuleren.

### 3.1.7.4. Algemeen besluit van de jury betreffende het effect op bloeddruk

De studies zijn oorspronkelijk niet opgezet geweest om een effect op de bloeddruk te onderzoeken. Voor lira-exe (liraglutide 1 x per dag, exenatide 2 x per dag) is er echter een meta-analyse die een significant effect aantoont met daling van de bloeddruk met 1,79 - 2,39 mmHg systolisch. (*GRADE C*)

De jury meent dat het klinisch effect van dergelijke beperkte bloeddrukdalingen niet aangetoond is en wil dus besluiten dat de GLP-1 receptoragonisten niet als additieve bloeddrukverlagende medicatie moeten gekozen worden maar dat iedere daling in bloeddruk kan bijdragen tot een betere metabole toestand van de diabetespatiënt. (*GRADE C*)



### 3.1.7.5. Algemeen besluit betreffende de veiligheid van GLP-1 receptoragonisten

De jury benadrukt de slechte kwaliteit van de onderzoeken met betrekking tot bijwerkingen en het opzet die niet voorzien is voor de evaluatie van veiligheidsgegevens en dit verklaart dat de statistische analyse voor deze effecten vaak ontbreekt. Bovendien gaat het om kortlopende onderzoeken, waardoor het niet mogelijk is om de zeldzame effecten te evalueren die pas jaren na de blootstelling aan het geneesmiddel optreden.

- De GLP-1 receptoragonisten lijken relatief veilige stoffen te zijn, die meestal vaker **gastro-intestinale bijwerkingen** vertonen dan de antidiabetica van andere geneesmiddelklassen. Dit effect houdt waarschijnlijk verband met de tragere maaglediging en de stoffen met een kortere werkingsduur zoals exenatide BID en lixisenatide lijken dit vaker te vertonen (*expert opinion*). Deze effecten verbeteren met de tijd.
- De **reacties op de injectieplaats** lijken niet zeer ernstig, maar komen vaker voor met GLP-1 receptoragonisten met langdurige werking, behalve dulaglutide (*expert opinion*). **Hypoglycemie** lijkt geen ernstig risico voor deze klasse van geneesmiddelen. Niettemin verhogen ze bij combinatie met insuline of een hypoglycemiërende sulfamide het risico ten opzichte van insuline of een hypoglycemiërend sulfamide als monotherapie. Daaraan valt toe te voegen dat de beoordeling van het risico op hypoglycemie door geneesmiddelen sterk beïnvloed wordt door het type gerekruteerde patiënten, de therapeutische doelstellingen en de gebruikte referentiebehandeling
- Sommige GLP-1 receptoragonisten kunnen **neutraliserende antilichamen** induceren, die theoretisch de werkzaamheid van deze stoffen zouden kunnen beperken en het risico op lokale reacties kunnen verhogen. De jury beschikt niet over informatie over de klinische gevolgen van deze vaststelling. De jury acht dat er geen reden is om deze antilichamen te doseren, maar bij een verminderde klinische respons moet de behandeling wel aangepast worden.
- Voor **ernstig congestief hartfalen** hebben de onderzoeken ELIXA en LEADER geruststellende gegevens opgeleverd over de afwezigheid van een extra risico (*GRADE C tot B*).
- Een aantal fysiologische effecten van deze stoffen, zoals een lichte versnelling van het hartritme, een trofische werking op de bètacellen in de pancreas en C-cellen in de schildklier, alsook gegevens over kanker bij dieren, lijken enigszins zorgwekkend voor een verhoogd risico op pancreatitis, pancreas- en schildklierkanker. Tot op heden is er over de periode van slechts een paar jaar geen verhoogde frequentie van deze aandoeningen waargenomen bij patiënten behandeld in het kader van de klinische onderzoeken. Bovendien hebben de enkele observationele onderzoeken en de (passieve) bewaking van de geneesmiddelbureaus geen signalen gedetecteerd van dit soort aandoeningen bij de behandelde patiënten. Niettemin is voorzichtigheid geboden omdat geen enkel onderzoek is opgezet om deze vragen te beantwoorden en het EMA heeft gepreciseerd dat we tot op heden niet formeel kunnen concluderen dat er geen verband is tussen deze aandoeningen en de toediening van deze geneesmiddelen. (EMA Press release 26 juli 2013)

## 3.2. Welke rationale combinaties zijn mogelijk met andere antidiabetica?

De jury volgt zowel richtlijnen als de deskundige dat alle combinaties mogelijk zijn behalve de combinatie GLP-1 receptoragonist met DPP-4-inhibitoren en GLP-1 receptoragonist met SGLT2-inhibitoren omdat ze respectievelijk op hetzelfde mechanisme werken en er nog maar 1 studie is.



Momenteel bestaat er ook nog geen EMA-goedkeuring voor de combinatie SGLT2/GLP-1 receptoragonist.

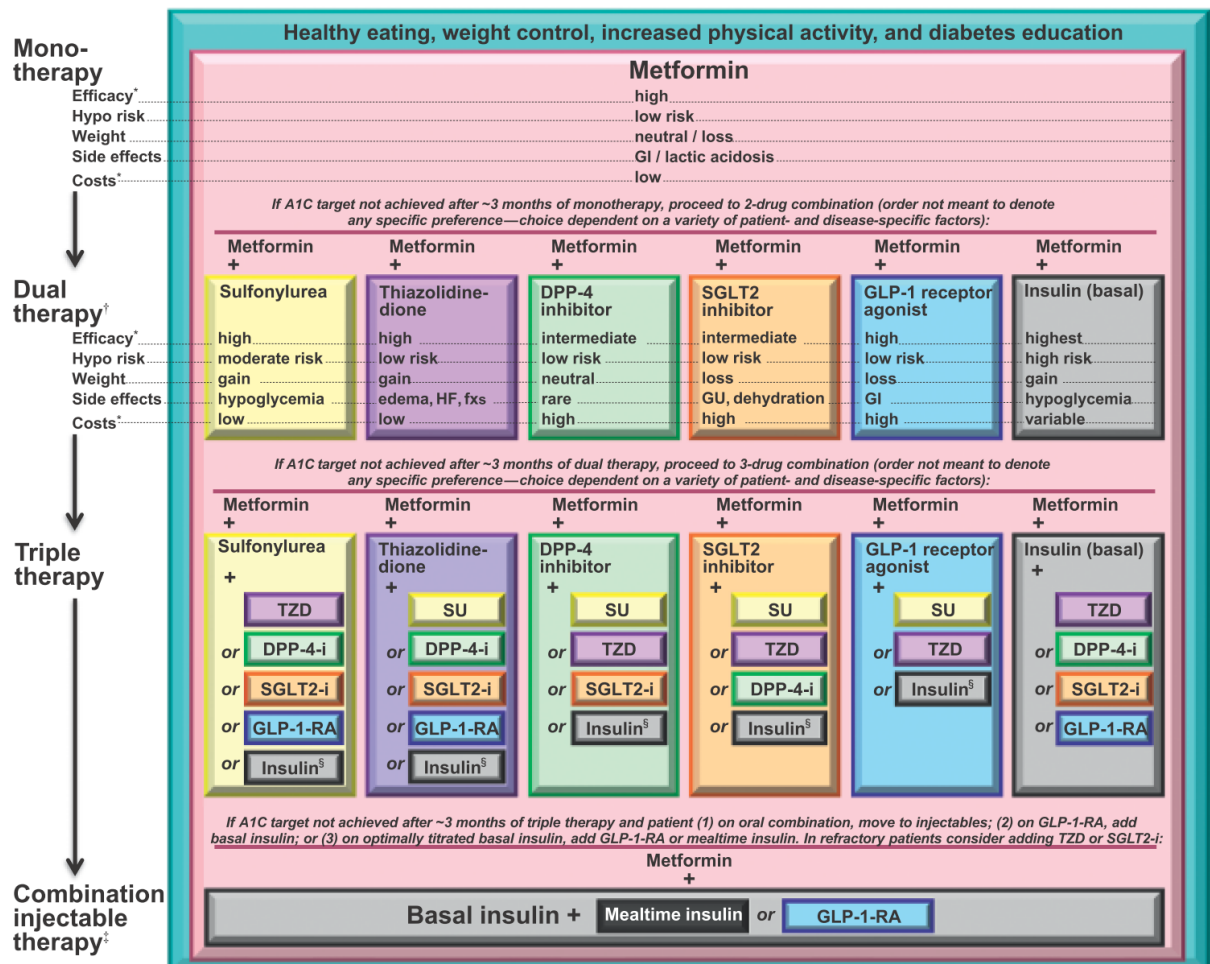
Zoals uit de tabel van de ADA-EASD blijkt is niet alleen de boodschap IN de tabel van belang maar ook de tekst links van de tabel (efficacy-hypo risk-weight-cost-side effects) waar duidelijk uit blijkt dat individualisering zeer belangrijk is in het maken van een rationele keuze.

Aangezien diabetes een evolutieve ziekte is met progressieve uitputting van de bèta-cel wil de jury wel benadrukken dat een rationele combinatie op een bepaald moment van de behandeling niet definitief hoeft te zijn, maar dat andere rationele combinaties tijdens het verdere verloop van de ziekte ook kunnen.

De jury volgt hier zowel literatuur als deskundigen dat er geen rationele eerste keuze combinatie is op basis van de productkenmerken. (*sterke aanbeveling*)

Farmaco-economisch en volgens individuele patiëntkenmerken kan wel een keuze gemaakt worden.

**Tabel 5. ADA/EASD-richtlijn**





### 3.3. Voor welke doelpopulatie zijn ze bestemd?

In de literatuur is weinig nuttige informatie te vinden rond de ideale doelpopulatie voor GLP-1 receptoragonisten omdat de studies worden uitgevoerd op een populatie waarvoor de vooraf bepaalde subgroepen niet werden gespecificeerd en geen enkel onderzoek homogene patiëntensubgroepen heeft vastgelegd met het oog op een betere omschrijving van de doelwitpopulaties.

De deskundigen en de richtlijnen suggereren daarom dat er dient geëvolueerd te worden naar een individuele benadering in de behandeling van de diabetespatiënt type 2. (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)

Wat wel duidelijk is, zijn de beschreven effecten en de beschreven ongewenste effecten in de studies.

De jury stelt vast dat uit de studies geen specifieke doelpopulatie te definiëren is.

Patiënten met absolute contra indicaties voor de GLP-1 receptoragonisten zijn uitgesloten.

Contra indicaties zijn de volgende:

- een voorgeschiedenis van pancreatitis.
- exenatide (2x/dag en 1/week) en lixisenatide mogen niet gebruikt worden bij
  - o nierinsufficiëntie (eGFR <30 mL/minuut)
  - o ernstige gastro-intestinale aandoeningen (bijv. gastroparese)
- liraglutide, albiglutide, dulaglutide, en exenatide 1x/week zijn tegenaangewezen bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van medullaire schildklierkanker of bij endocriene neoplasma.
- liraglutide, albiglutide en dulaglutide moeten met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met chronisch nierlijden.

### 3.4. Hoe moet de therapeutische doeltreffendheid van deze geneesmiddelen opgevolgd worden?

De jury kan de guidelines volgen in de suggestie om, zoals voor alle antidiabetica, HbA<sub>1c</sub> op te volgen elke 3 maanden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Indien het HbA<sub>1c</sub> reeds lang onder controle is, kan opvolging 2-3 x/jaar voldoende zijn. (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)

De jury volgt de NICE-aanbeveling ook dat een HbA<sub>1c</sub> daling van 1% na 6 maanden nastreven een goede target is. (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)

De jury wil eraan toevoegen dat, om therapeutische inertie te vermijden, best niet wordt vastgepind op een bepaalde (combinatie)therapie als de targets niet gehaald worden gezien de talrijke mogelijkheden. (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)



## 4. Wat is de plaats van de verschillende GLP-1 receptoragonisten in een rationele strategie voor de aanpak van type 2-diabetes?

### 4.1. Algemeen

- De jury kan zich vinden in het advies van de deskundigen en stelt dat de uitgevoerde literatuurstudie waarbij de GLP-1 receptoragonisten werden bestudeerd van wisselende kwaliteit zijn, maar dat ze globaal aantonen dat ze doeltreffend en veilig zijn, en zoals alle producten voor- en nadelen hebben.
- De GLP-1 receptoragonisten hebben zowel in monotherapie als in combinatietherapie met de verschillende andere hypoglycemiërende farmaca een gunstig effect op het HbA<sub>1c</sub> versus placebo.
- Het effect op het HbA<sub>1c</sub> is daarbij gelijkwaardig aan het effect van metformin, sulfonyleurea, pioglitazon, basale insuline en premix insuline. Er is een beperkte superieure daling van het HbA<sub>1c</sub> vastgesteld ten opzichte van de DPP-4 inhibitoren. Er zijn geen vergelijkende studies met SGLT2-inhibitoren.
- De GLP-1 receptoragonisten hebben zowel in monotherapie als in combinatietherapie geen negatief effect op het gewicht. Het effect op gewicht is vergelijkbaar met dat van metformine en DPP-4-inhibitoren. Er is een superieure gewichtsddaling ten opzichte van sulfonyleurea, pioglitazon en insuline. Ook hier zijn geen vergelijkende data met SGLT2-inhibitoren.
- Het is niet duidelijk of de beperkte gewichtsddaling en/of het vermijden van gewichtstoename bij het voorschrijven van een alternatief antidiabeticum, ook een effect heeft op harde eindpunten zoals reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.
- De GLP-1 receptoragonisten hebben zowel in monotherapie als in combinatietherapie een beperkt bloeddrukdalend effect. (1-3 mmHg systolische). Ook hier is het niet duidelijk of dit bijdraagt tot een daling van het cardiovasculaire risico.
- Het risico op ernstige hypoglycemie is lager bij de GLP-1 receptoragonisten dan bij sulfonyleurea en insuline. De incidentie van ernstige hypoglycemieën is vergelijkbaar met deze bij gebruik van metformine, DPP-4-inhibitoren en pioglitazones in vergelijkende studies. Het risico op ernstige hypoglycemie neemt toe bij combinatietherapie met sulfonyleurea en insuline.
- Contra-indicaties voor GLP-1 receptoragonisten zijn:
  - een voorgeschiedenis van pancreatitis.
  - exenatide (2x/dag en 1/week) en lixisenatide mogen niet gebruikt worden bij
    - nierinsufficiëntie (eGFR <30 mL/minuut)
    - ernstige gastro-intestinale aandoeningen (bijv. gastroparese)
  - liraglutide, albiglutide, dulaglutide en exenatide 1x/week zijn tegenaangewezen bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van medullaire schildklierkanker of bij endocriene neoplasma.
  - liraglutide, albiglutide en dulaglutide moeten met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met chronisch nierlijden.



## 4.2. Plaats van de GLP-1 receptoragonisten in het behandelingsalgoritme

### 4.2.1. Monotherapie

- Metformin blijft ondanks het feit dat er weinig hard bewijs is omtrent zijn cardiovasculaire superioriteit nog steeds eerste keuze bij het aanvangen van een medicamenteuze therapie van type 2-diabetes. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- GLP-1 receptoragonisten zijn efficiënt in monotherapie op reductie van HbA<sub>1c</sub>. De jury besluit echter dat er momenteel onvoldoende argumenten zijn om deze producten in monotherapie naar voor te schuiven. Hoogst uitzonderlijk zouden langwerkende GLP-1 receptoragonisten overwogen kunnen worden bij patiënten die door een fysieke of psychische aandoening onvoldoende therapietrouw kunnen zijn (bijv. bepaalde NKO-problematiek, ernstige slikstoornissen, psychose,...). (*Expert opinion*)

### 4.2.2. Bitherapie

De jury volgt hier zowel literatuur als deskundigen dat er geen rationele eerste keuze combinatie is op basis van de productkenmerken.

Farmaco-economisch en volgens individuele patiëntkenmerken kan wel een keuze gemaakt worden.

- De opstart van GLP-1 receptoragonisten kan in bitherapie na metformine overwogen worden bij:
  - Patiënten met morbiede obesitas (BMI >40 kg/m<sup>2</sup>) waarbij verdere gewichtstoename absoluut niet gewenst is.
  - Wanneer andere perorale antidiabetica niet kunnen door contra-indicatie, allergie of overgevoeligheid, hoog risico op ernstige hypoglycemie (langdurige insulinetherapie, GFR <60 mL/minuut, gekende diabetische neuropathie, reeds doorgemaakte ernstige hypoglycemie).
- Het behouden van GLP-1 receptoragonisten in bitherapie na opstarten in tritherapie met sulfonylurea en metformine moet mogelijk zijn wanneer het sulfonylureum kan afgebouwd worden omwille van goede metabole controle en/of het optreden van hypoglycemieën.
- Als metformine niet kan gebruikt worden omwille van contra-indicatie of intolerantie.
- Voor volgende bitherapiecombinaties met een GLP-1 receptoragonist bestaan er reserves:
  - De combinatie GLP-1 receptoragonist en DPP-4-inhibitor heeft geen zin.
  - Er is momenteel slechts beperkt wetenschappelijk bewijs i.v.m. de combinatie SGLT2-inhibitor/ GLP-1 receptoragonisten (momenteel nog geen EMA goedkeuring)

### 4.2.3. Tritherapie

- Het opstarten van GLP-1 receptoragonisten kan overwogen worden bij patiënten op bitherapie metformine/ sulfonylurea, metformine/pioglitazon en metformine/basale insuline.
- Aan twee OAD (metformine, sulfonylurea) kan met ofwel een derde oraal geneesmiddel toevoegen, ofwel een basaal insuline of een GLP-1 receptoragonist inspuiten. Een GLP-1 receptoragonist is zonder twijfel interessant bij patiënten met morbide obesitas die met insuline zouden kunnen aankomen.





- De alternatieve behandeling is de drievoudige combinatie van metformine, sulfonyleureum en een DPP-4- dan wel een SGLT2-inhibitor of een combinatie van één of twee van deze middelen met basale insuline.

## 4.2.4. In combinatie met basale insuline

- Het opstarten van GLP-1 receptoragonisten kan overwogen worden bij patiënten waarvan de metabole controle onvoldoende is op tritherapie metformine/sulfonyleureum/basale insuline al dan niet gecombineerd met één of meerdere perorale middelen.
- Indien een patiënt op tritherapie staat van metformine en een sulfonyleureum en een GLP-1 receptoragonist, kan een basale insuline aan de behandeling worden toegevoegd indien de metabole controle van deze patiënt onvoldoende is.
- Gezien er geen indicatie is voor het gebruik van pioglitazon in combinatie met insuline, kan het toevoegen van een basale insuline niet bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd zijn met metformine/pioglitazon/GLP-1 receptoragonist
- De in de studies beproefde basale insuline is glargine. Er is een studie met de combinatie liraglutide/detemir. De combinatie met NPH als basale insuline is nog niet beproefd.

## 4.2.5. Associatie bij patiënten met basaal bolus of premix insulines

- Er is momenteel slechts beperkte wetenschappelijke evidentie (enkel voor liraglutide) dat associatie van een GLP-1 receptoragonist zou overwogen kunnen worden bij patiënten op basaal bolus en/of premix insulinetherapie, zeker bij morbiede obesitas, met als doel het snelwerkend insuline terug te kunnen stoppen of afbouwen.
- Echter de associatie van een GLP-1 receptoragonist aan premix- of bolusinsuline is nog niet goedgekeurd door het EMA.

## 4.2.6. Opmerkingen van de jury rond het therapeutisch algoritme

- Type 2-diabetes is een complexe aandoening, gekenmerkt door een pathogenese die veel ingewikkelder is dan wat vroeger in het klassieke model insuline resistentie/ bèta-celfalen werd gedacht. Centraal staat echter, meer dan wat vroeger werd gedacht, de progressieve achteruitgang van de bèta-celactiviteit waardoor progressieve achteruitgang van de metabole controle en meestal de noodzaak tot progressieve intensificatie van de behandeling.
- Maatregelen op het vlak van voedingshygiëne zijn essentieel in het kader van diabetescontrole, maar ook in het kader van de preventie van cardiovasculaire aandoeningen in het algemeen: deze maatregelen moeten bij elke consultatie besproken worden.
- Intensificatie van de behandeling moet gebeuren wanneer de patiënt zijn individuele streefwaarde niet bereikt of erin slaagt ze te behouden na 3 maand.
- De individuele keuze tussen de verschillende farmaca is gebaseerd op de eigenschappen van de patiënt (zie het antwoord op vraag 2) en de aanwezigheid van eventuele comorbiditeiten wanneer andere perorale antidiabetica niet kunnen door contra-indicatie, allergie of overgevoeligheid, hoog risico op ernstige hypoglycemie (langdurige insulinetherapie, GFR <60 mL/minuut, gekende diabetische neuropathie, reeds doorgemaakte ernstige hypoglycemie).



## 4.2.7. Bijkomende opmerkingen van de jury

- Er is een grote heterogeniteit in de individuele reactie van patiënten op medicatie. In het algemeen, is het reducerend effect op het HbA<sub>1c</sub> het grootst bij hoge start HbA<sub>1c</sub>. Dit wordt overigens bij alle antidiabetica vastgesteld. De gewichtsdeling is ook zeer sterk afhankelijk van persoon tot persoon en er zijn geen duidelijke voorspellende factoren. Er is geen correlatie tussen de gewichtsdeling en het effect op het HbA<sub>1c</sub>.
- De wetenschappelijke kennis omtrent de GLP-1 receptoragonisten is momenteel nog volop in ontwikkeling. De mogelijkheden tot gebruik van bepaalde GLP-1 receptoragonisten moeten aangepast worden in functie van deze evoluerende kennis en de indicaties zoals bepaald door EMA.
- Aanbevelingen voor de behandeling van type 2-diabetes moeten rekening houden met de budgettaire mogelijkheden van de Belgische ziekteverzekering. Hierbij moet rekening worden gehouden met zowel directe kosten (farmaca op zich) als de indirecte kosten zoals educatie, opname voor het opstarten van insulinetherapie of hypoglycemie, de kost van frequente zelfcontrole, ziekteverzuim door hypoglycemie, levenskwaliteit etc.
- Ook de industrie moet aangespoord worden de prijzen onder controle te houden om een breed gebruik van de nieuwe middelen in de steeds uitbreidende indicaties mogelijk te maken en te houden.