

Utrecht, 11-juli-2019

Verslag expertmeeting 'Insulines in de eerste lijn'

Aanwezig

23 personen, waaronder patiëntenvertegenwoordiging (3 personen), diabetesverpleegkundigen (3 personen), internisten (5 personen), IVM (4 personen, inclusief voorzitter en notulist), VWS, praktijkverpleegkundige, KNMP, IBN (3 personen), openbaar apotheker, kaderhuisarts diabetes, vertegenwoordiging zorgverzekering (2 personen), ziekenhuisapotheker.

N.B. Sommige personen hadden meerdere functies.

Aanleiding

IVM en IBN organiseerden een expertmeeting op verzoek van VWS om met diverse vertegenwoordigers van artsen, praktijkondersteuners, patiënten, beleidsmakers en andere betrokkenen het gebruik van insulines in de eerste lijn bespreken. Het doel van de bijeenkomst was om in kaart te brengen welke redenen er in de eerste lijn zijn om voor een bepaalde insuline te kiezen. Flora Mulder (VWS) opende de avond, waarna Yolande Waterreus (IVM) de aanwezigen welkom heette en aangaf blij te zijn met de opkomst. De aanwezigen beslaan een brede vertegenwoordiging vanuit het veld, wat een zinvolle discussie mogelijk maakt

Vooraf gaven de deelnemers aan welke insuline hun voorkeur heeft bij nieuwe gebruikers:

Insuline	Aantal keer gestemd
NPH-insuline (Insulatard®)	8
Insuline glargine 100 E/ml (Lantus®)	4
Biosimilar insuline glargine 100 E/ml (Abasaglar®)	3
Insuline glargine 300 E/ml (Toujeo®)	0
Insuline detemir (Levemir®)	1
Insuline degludec (Tresiba®)	0
Anders	3

Deel 1: NPH-insuline: kloof tussen richtlijn en praktijk?

Marloes Dankers (apotheker, IVM) gaf een inleiding op het onderwerp met behulp van een item uit het [Themajournaal Insulines](#) (NPH-insulines versus langwerkend). De NHG-Standaard *Diabetes mellitus type 2* geeft bij patiënten die starten met (middel)langwerkend insuline de voorkeur aan NPH-insuline ([NHG, 2018](#)). Huisartsen schrijven echter relatief vaak langwerkende insuline voor bij nieuwe gebruikers. 1 op de 5 nieuwe gebruikers startte met NPH-insuline in 2016. De meeste nieuwe gebruikers startten met insuline glargine.

Stelling 1: langwerkende insulines hebben voor patiënten met DM2 in de eerste lijn duidelijke voordelen boven NPH-insuline (uitkomst: 6 eens/11 oneens)

NPH-insuline kent intra-individuele variatie in werkingsduur. Ook is bij NPH-insuline meer instructie nodig dan bij langwerkende insulines (insuline glargine, insuline detemir en insuline degludec). Patiënten moeten NPH-insuline resuspenderen voor gebruik, omdat dit middel een suspensie is. Dit is bij langwerkende insulines niet nodig, omdat deze middelen een oplossing zijn. NPH-insuline is daardoor minder gebruiksvriendelijk en er is meer risico op onjuiste dosering (onvoldoende resuspenderen, hergebruik van naaldjes). Sommige deelnemers hebben de ervaring dat de glucosewaarden bij NPH-insuline meer wisselen dan bij langwerkende insulines. Ook geven langwerkende insulines (mogelijk) minder risico op hypoglykemieën.

De zorgverlener wil het vertrouwen van de patiënt winnen en kiest daarom voor het beste middel voor die specifieke patiënt. Bij patiënten met een onregelmatige werktijden (zoals patiënten met nachtdiensten) kan er een voorkeur zijn voor langwerkende insulines. De keuze voor een insuline is enerzijds gebaseerd op klinische data, maar ook op de ervaring die de zorgverlener heeft opgedaan in de praktijk. Tegelijk moeten we hier voorzichtig mee omgaan, omdat er ook een natuurlijk beloop is. Het gaat soms wel eens slechter met de patiënt en dit kunnen we dan ten onrechte toeschrijven aan het geneesmiddel. Aan de andere kant zijn ook de resultaten uit klinische studies niet altijd een realistische afspiegeling van de praktijk.

Stelling 2: het NHG had op basis van de voorschrijfcijfers de voorkeur voor NPH-insuline moeten laten vervallen (uitkomst: 6 eens/11 oneens)

De meeste deelnemers vinden dat het NHG de voorkeur voor NPH-insuline niet moet laten vervallen. Zij vinden dat het NHG zich moet baseren op een solide wetenschappelijke onderbouwing. Een argument om de voorkeur voor NPH-insuline wel te laten vervallen is dat het NHG wat minder sturend mag zijn in het aanwijzen van voorkeursmiddelen. De zorgverleners kijken zelf per patiënt welke insuline het beste past (*shared decision making*).

De deelnemers geven aan dat de hoeveelheid ervaring die opgedaan is met NPH-insuline en insuline glargine niet veel van elkaar verschilt. Bij NPH-insuline zijn er in ieder geval geen zorgen over de langetermijnveiligheid, maar het veroorzaakt mogelijk wel iets meer hypoglykemieën. De lijstprijs van NPH-insuline is wel lager dan van de langwerkende insulines, maar de deelnemers geven aan dat het belangrijker is om te kijken naar kosteneffectiviteit, met daarin ook de kosten van (niet-ernstige) hypoglykemieën.

Stelling 3: de voorkeur bij voorschrijvers voor langwerkende insulines is een gevolg van goede marketing van de fabrikanten van langwerkende insulines (uitkomst: 9 eens/8 oneens)

De deelnemers geven aan dat ze de voorkeur voor een insuline niet bepalen aan de hand van de informatie van een artsbezoeker; er zijn meer argumenten nodig. Toch onderkennen de deelnemers dat marketingstrategieën misleidend kunnen zijn. Vooral bij de me-too's speelt marketing een grote rol, omdat deze middelen niet duidelijk verschillen van de andere middelen. De kleine verschillen worden overbelicht. Aan de andere kant is marketing en voorlichting voor nieuwe middelen wel nodig om ze onder de aandacht te brengen bij de zorgverleners.

Deel 2: Nieuwe insulines: toegevoegde waarde voor de patiënt in de eerste lijn?

Frits Holleman (internist) gaf een inleiding op het onderwerp aan de hand van een presentatie over (mogelijke) misleiding in klinische studies. Hij gaf aan dat het belangrijk is om te kijken naar het uitgangrisico op hypoglykemieën. Bij diabetes mellitus type 2 is het risico op een hypoglykemie sowieso al zeldzaam. In een meta-regressie was het aantal hypoglykemieën met NPH-insuline 1,5 per patiëntjaar. Bij nachtelijke hypoglykemieën is het belangrijk om te kijken naar het tijdstip van toediening. Elke insuline heeft na een bepaalde tijd een piekconcentratie en dan is het risico op een hypoglykemie het hoogst. Door het tijdvenster aan te passen, kunnen - afhankelijk van de insulinepiek - meer of minder hypoglykemieën gesignaleerd worden. Daarnaast is het belangrijk om te kijken naar de absolute risicoreductie. Uit een studie bleken geen nadelige effecten bij patiënten die van langwerkende insulines omgezet werden naar humane insuline ([Luo, 2019](#)).

Stelling 1: de nieuwere basale analogen voegen niets aan toe aan ons therapeutisch arsenaal (uitkomst: 12 eens/6 oneens)

De deelnemers zijn het eens dat de nieuwere insulines (insuline degludec, Tresiba®; insuline glargine 300 E/ml, Toujeo®) geen plaats hebben in de eerste lijn bij patiënten die starten met insuline, onder andere vanwege de hogere kosten. In de tweede lijn kunnen deze middelen wel toegevoegde waarde hebben bij sommige patiënten die niet uitkomen met NPH-insuline andere langwerkende insulines. Er zijn signalen uit het veld dat vanwege het preferentiebeleid van CZ, Menzis en VGZ (Abasaglar® is preferent) het aantal starters van insuline glargine 300 E/ml (Toujeo®) toeneemt. Deze patiënten hoeven dan niet te switchen van Lantus® naar Abasaglar®. CZ en KNMP bevestigen dat het aantal eerste voorschriften voor insuline glargine 300 E/ml en insuline degludec stijgt bij nieuwe gebruikers van insuline. Alle deelnemers geven aan dat ze niet als eerste zouden starten met één van de nieuwere insulines. Een genoemde verklaring voor het stijgende aantal voorschriften voor insuline degludec en insuline glargine 300 E/ml is de marketing vanuit de fabrikanten.

Stelling 2: elk verschil in hypoglykemieën – hoe klein ook – is relevant voor de patiënt (uitkomst: 12 eens/7 oneens)

De deelnemers geven aan dat de marketing het belang van hypoglykemieën als uitkomstmaat overschat. Aan de andere kant is het risico op hypoglykemieën wel een klinisch relevante uitkomstmaat. Een ernstige hypoglykemie kan een grote impact hebben op de patiënt. Hypoglykemieën kunnen patiënten onzeker en angstig maken en kunnen daarom een barrière zijn voor goed-gereguleerde diabetes.

Het aantal hypoglykemieën in studies is waarschijnlijk verschillend met de praktijk. In studies doen patiënten goed hun best en hebben ze de mogelijkheid om meerdere keren per dag het bloedglucose te meten. In de praktijk kan het zijn dat patiënten onbewust hypoglykemieën doormaken en daardoor meer eten (en na verloop van tijd aankomen in gewicht).

Het is belangrijk om in studies te kijken naar de absolute risicoreductie. De relatieve risicoreductie kan namelijk de suggestie wekken dat er een enorme daling is van het aantal hypoglykemieën, terwijl er qua absolute aantallen weinig hypoglykemieën worden voorkomen.

Stelling 3: het omzetten van patiënten van langwerkende naar NPH-insuline is haalbaar en vanwege de kosten gewenst (uitkomst: 3 eens/14 oneens)

De meeste deelnemers zijn het met de stelling oneens. Er wordt geopperd om nieuwe gebruikers van insuline die gestart zijn met insuline degludec of insuline glargine 300 E/ml om te zetten naar insuline glargine 100 E/ml. Volgens de lijstprijzen is insuline glargine 100 E/ml goedkoper dan de nieuwere insulines. De lijstprijzen kunnen echter wel afwijken van de werkelijke prijzen.

Deel 3: Biosimilar insuline in de eerste lijn: waarom wel of niet?

Anton Franken (internist-endocrinoloog) gaf een inleiding op het onderwerp aan de hand van een [animatiefilmpje](#) over biosimilars. Daarna gaf hij uitleg over de ontwikkeling en registratie van biosimilars. De komst van biosimilars leidt tot marktwerking en lagere prijzen, waardoor de toegankelijkheid toeneemt. Er is momenteel één biosimilar van insuline glargine 100 E/ml op de markt: Abasaglar®. Mogelijk komt later dit jaar een tweede biosimilar in Nederland op de markt: Semglee®. De registratie van de biosimilar Lusduna® is ingetrokken. De Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) heeft aandachtspunten ontwikkeld voor overstap van patiënten naar biosimilars van insulines ([NDF, 2018](#)).

Voor succesvol omzetten van een referentiegeneesmiddel naar een biosimilar zijn 4 punten essentieel:

1. Multi-stakeholder benadering
2. One voice
3. Gain sharing
4. Shared decision making

Stelling 1: er is voor voorschrijvers voldoende stimulans om biosimilars voor te schrijven aan nieuwe en bestaande patiënten (uitkomst: 2 eens/17 oneens)

Vrijwel alle deelnemers zien in de eerste lijn onvoldoende stimulans om biosimilars voor te schrijven. Er zijn in ieder geval financiële afspraken nodig om de extra te leveren zorg te bekostigen. Er zijn wel wat initiatieven, bijvoorbeeld zorgverzekeraars die afspraken maken met zorggroepen. Voor individuele zorgverleners in de eerste lijn is het echter niet duidelijk welke afspraken er met de zorggroep zijn en waar de financiële vergoeding naar toe gaat (geen *gain sharing*). Daarnaast is het voor zorgverleners onduidelijk welke winst het voorschrijven van biosimilars oplevert. Dit komt doordat de lijstprijzen van Abasaglar® en Lantus® nagenoeg gelijk zijn. De werkelijke korting die zorgverzekeraars bij fabrikanten kunnen bedingen blijft geheim. Als de werkelijke kostenbesparing niet transparant is, ervaren zorgverleners onvoldoende stimulans om biosimilar insuline voor te schrijven.

In de eerste lijn ontbreekt voldoende kennis over biosimilars bij zorgverleners. Een gevolg daarvan is dat het lastig is om de patiënten voldoende te informeren (*shared decision making*).

Stelling 2: biosimilar insulines komen in aanmerking voor substitutie door de apotheek (uitkomst: 4 eens/11 oneens)

Volgens de Europese wetgeving mag de apotheek geen patiënten switchen van een originele biologische geneesmiddel naar een biosimilar of andersom. Zorgverleners zien in de praktijk dat dit wel gebeurt, met alle gevolgen van dien (verontwaardiging bij patiënten, ontregeling van diabetes, verwarring over andere verpakking, onvoldoende instructie over nieuwe pen etc.)

Bij een goede voorbereiding en afspraken met alle stakeholders, zou omzetting mogelijk kunnen plaatsvinden in de apotheek. Insuline is een relatief eenvoudig molecuul en er zijn geen zorgen over de immunogeniciteit. Momenteel is er echter nog onvoldoende kennis en draagvlak in de eerste lijn, waardoor de kans van slagen gering is.

Waarom is omzetting in de eerste lijn niet succesvol?

- Groot aantal zorgverleners die bij de patiënt betrokken zijn, waardoor afspraken en afstemming lastig zijn (onvoldoende *multi-stakeholder benadering*). Vooraf goede afspraken maken met alle zorgverleners is essentieel voor het slagen van omzetting.
- Gebrek aan communicatie tussen stakeholders onderling (geen *one voice*).
- Gebrek aan communicatie met de patiënt (geen *shared decision making*). Voor patiënten heeft behandeling met insuline (met subcutane toediening) een heel andere gevoelswaarde dan bijvoorbeeld met statines. Diabetesverpleegkundigen zien veel problemen door omzetting bij patiënten die niet goed geïnformeerd zijn.
- Geen duidelijkheid over de kostenbesparing en onvoldoende financiële tegemoetkoming voor de extra te leveren zorg (geen *gain sharing*).

Landelijk gezien zijn er verschillen waar omzetting naar biosimilar insuline glargine wel goed gaat en waar niet. Inventariseren van *best practices* in de eerste lijn kan de omzetting naar biosimilars mogelijk bevorderen.

Ten slotte is aandacht nodig over hoe om te gaan met patiënten die overstappen naar een andere zorgverzekeraar en die daardoor zouden moeten wisselen naar een ander preferent biologisch geneesmiddel.