



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2023028301

Datum 19 juli 2023
Betreft GVS-advies kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®)

Zorginstituut Nederland

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

Mw. M. de Vries
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023028301

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 31 oktober 2022 (kenmerk CIBG-22-04609) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of het product kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®) onderling vervangbaar is met een middel dat opgenomen is in het vergoede pakket. Indien dat niet het geval is, vraagt u om de therapeutische waarde te beoordelen. Tenslotte vraagt u om de kosten per patiënt te toetsen voor de standaardtherapie en voor de nieuwe therapie (i.e. Sibnayaal®), voor zover de kosten die vallen onder het extramurale farmaciebudget, en indien relevant aangevuld met kosten die vallen onder het Budgettair Kader Zorg.

Sibnayaal® (kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat) is geregistreerd voor de behandeling van distale renale tubulaire acidose (dRTA) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder.

De registratiehouder vraagt om een opname van Sibnayaal® op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering op basis van een meerwaardeclaim ten opzichte van de niet geregistreerde behandelalternatieven.

Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling, waarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG), inmiddels afgerond. De uitkomsten hiervan treft u aan in het bijgaande GVS-rapport en de onderliggende bijlagen.

Uitkomsten van de inhoudelijke beoordeling

Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

- Sibnayaal® (granulaat met gereguleerde afgifte) is een combinatiepreparaat met kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (KCHC). Er is geen geregistreerde geneesmiddel opgenomen in het GVS voor de indicatie dRTA.

Standaard- of gebruikelijke behandeling

- De standaardbehandeling voor dRTA is een alkali-therapie. In een Europese richtlijn wordt aangegeven dat er veel verschillende vormen van alkali supplementen bestaan. Deze zijn in te delen naar type kationen (natrium (Na⁺), kalium (K⁺) of soms magnesium (Mg⁺⁺)), alkali (citraat of bicarbonaat) en formulering (vloeistof, tablet, poeder of granules). KCHC en

de andere alkali-therapieën zijn gebaseerd op hetzelfde werkingsmechanisme, namelijk het compenseren van de zuurwaarde in het plasma.

- In Nederland worden de patiënten behandeld met apotheekbereidingen zoals kaliumcitraat of magnesiumcitraat. Voor het toepassen van deze apotheekbereidingen is sprake van rationele farmacotherapie.
- Voor jonge kinderen en mensen met slikproblemen is een apotheekbereiding met kaliumcitraat drank beschikbaar. Sibnaya[®] is niet geschikt voor deze patiënten.
- Kaliumwaterstofcarbonaat als behandeling bij dRTA is niet gebruikelijk in Nederland, er is ook geen (doorgeleverde) apotheekbereiding hiervoor beschikbaar. Kaliumwaterstofcarbonaat (ook wel waterstofbicarbonaat genoemd) is beschikbaar als een Warenwetproduct dat vrij te verkrijgen is op de markt.
- In de beoordeling van het Zorginstituut wordt Sibnaya[®] vergeleken met alkali-therapieën.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
19 juli 2023

Onze referentie
2023028301

Therapeutische waarde

- De effecten van kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (KCHC) bij dRTA is onderzocht in één multicentrisch, open-label, pre-post (niet-gerandomiseerde) studie met 37 patiënten. In deze studie is behandeling met KCHC intra-patiënt vergeleken met kaliumcitraat, kaliumbicarbonaat, natriumbicarbonaat en natriumcitraat. Uit de passend onderzoek vragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde gecontroleerde studie wenselijk en haalbaar is, deze is echter niet voor handen. Vanwege het ontbreken van een voldoende kwalitatieve vergelijking tussen KCHC en de huidige standaardbehandeling met alkali-therapieën is het onduidelijk of KCHC een klinisch relevant effect heeft op de metabole controle ten opzichte van de standaardbehandeling.
- Een meerwaarde van KCHC ten opzichte van de standaardbehandeling met alkali-therapie (zoals de apotheekbereiding met kaliumcitraat) is niet aangetoond. Het voordeel van gebruiksgemak (2 keer per dag in plaats van 3 keer per dag innemen, geen nachtelijke dosering, betere smaak) vertaalt zich niet naar meer gunstige effecten of minder ongunstige effecten.
- Kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya[®]) is niet beter of slechter dan de doorgeleverde bereiding met kaliumcitraat. De conclusie is dan ook een gelijke waarde.
- Kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij distale renale tubulaire acidose (dRTA) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder.

Budgetimpactanalyse (BIA)

Er komen naar schatting 378 patiënten in aanmerking voor behandeling met KCHC. In deze schatting wordt aangenomen dat 100% van de kinderen en adolescenten vanwege het verhoogde gebruiksgemak over zal stappen op KCHC. Daarnaast stapt 33% van de volwassenen over op KCHC, hetgeen overeenkomt met het aantal volwassen dRTA patiënten die geen adequate metabole controle bereiken met de huidige alkali-therapie.

De apothek inkoopprijs van een KCHC sachet met 282 mg kaliumcitraat en 527 mg kaliumwaterstofcarbonaat is €2,30. Een kaliumcitraat capsule van 500 mg (apotheekbereiding) kost € 0,16.

De gemiddelde jaarlijkse kosten voor behandeling met KCHC liggen voor volwassenen en adolescenten rond de € 14.000 en voor kinderen rond de € 8.000 afhankelijk van de gebruikte dosering.

Rekening houdend met de verschillende aannames zal opname op bijlage 1B van Sibnayaal® bij behandeling van patiënten van 1 jaar of ouder met dRTA gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 4,2 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket. In de BIA is geen rekening gehouden met substitutie vanwege het ontbreken van gegevens met betrekking tot de inzet van alkali-therapieën bij dRTA patiënten in de Nederlandse praktijk. De impact van substitutie wordt door het Zorginstituut als erg klein ingeschat aangezien de kosten voor de apotheekbereiding laag zijn in vergelijking met KCHC.

In de BIA is aangenomen dat prevalentie volwassen patiënten die momenteel metabole controle behalen met alkali-therapie niet over zullen stappen naar KCHC. Echter, volgens de geregistreerde indicatie zouden volwassen patiënten met metabole controle ook over kunnen stappen naar KCHC vanwege het gebruiksgemak. In hoeverre dit in de praktijk zal gebeuren is niet duidelijk. Om de impact hiervan op de budgetimpact inzichtelijk te maken zijn twee scenario's uitgevoerd waarin 50% en 100% van de volwassen patiënten overstapt op KCHC. De meerkosten ten laste van het farmaciebudget voor deze scenario's bedragen respectievelijk €6,6 en €9 miljoen.

Farmaco-economische analyse

Op grond van de geschatte budgetimpact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Overwegingen

- Sibnayaal® is een vast combinatiepreparaat met kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat. Door de aanwezigheid van twee stoffen is deze niet gelijkwaardig¹ aan de enkelvoudige apotheekbereiding met kaliumcitraat.
- Op basis van de inhoudelijke beoordeling is geconcludeerd dat Sibnayaal® een therapeutische gelijke waarde heeft t.o.v. de alkali-therapie waaronder de apotheekbereiding met kaliumcitraat.
- Toelaten van Sibnayaal® in het GVS zal gepaard gaan met meerkosten.
- Het Zorginstituut is van mening dat een geneesmiddel wat therapeutisch geen meerwaarde heeft voor de patiënt, maar meerkosten met zich meebrengt, niet pakketwaardig is.
- Daarom adviseren wij om Sibnayaal® te plaatsen op bijlage 3A van de Regeling zorgverzekering. Plaatsing op bijlage 3A houdt in dat het geregistreerde geneesmiddel niet wordt vergoed, maar de apotheekbereiding met die werkzame stoffen wel indien er sprake is van rationele farmacotherapie. Hierdoor houden patiënten met dRTA toegang tot een behandeling met alkalitherapie waaronder kaliumcitraat.

Advies van het Zorginstituut

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®) voldoet aan de stand van de

¹ 'Gelijkwaardig' zoals bedoeld in Artikel 2.5 - 5 Farmaceutische zorg van het Besluit zorgverzekering.

wetenschap en praktijk, maar dat er geen verschillen zijn in klinisch effecten tussen kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®) en al beschikbare apotheekbereidingen met alkali supplementen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Vanwege een naar onze overtuiging onnodig hoge prijsstelling en uit oogpunt van behoud van solidariteit, het basisprincipe van ons zorgstelsel, adviseert het Zorginstituut u kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®) niet op te nemen op bijlage 1B van het GVS. Om toegang tot alkalitherapie via de apotheekbereidingen voor de patiënt te blijven waarborgen, adviseert het Zorginstituut kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®) op bijlage 3A van de Regeling Zorgverzekering op te nemen.

Datum
19 juli 2023

Onze referentie
2023028301

Hoogachtend,



Peter Siebers
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

**GVS-rapport
kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat
(Sibnayaal®)**

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 18 juli 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022024886
Volgnummer	2023029373
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. drs. S. de Vries
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®)—5
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS—6
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied—7
2.1.2	Gelijke toedieningsweg—7
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A—7
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9
3.1	Beoordeling therapeutische waarde—9
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit—10
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming—10
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B—10
4	Conclusie plaatsing in GVS—11
5	Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 31 oktober 2022 (kenmerk CIBG-22-04609) verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®).

1.1 Kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®)

*Samenstelling*¹

Sibnaya® (granulaat met gereguleerde afgifte) is een combinatiepreparaat met kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (KCHC).

Er zijn 2 sterktes van Sibnaya® beschikbaar:

- Eén sachet van 8 mEq bevat 282 mg kaliumcitraat en 527 mg kaliumwaterstofcarbonaat. Dit komt overeen met 7,9 mEq alkali (d.w.z. 2,6 mEq citraat en 5,3 mEq waterstofcarbonaat) en met 7,9 mEq kalium (d.w.z. 308 mg kalium).
- Eén sachet van 24 mEq bevat 847 mg kaliumcitraat en 1 582 mg kaliumwaterstofcarbonaat. Dit komt overeen met 23,6 mEq alkali (d.w.z. 7,8 mEq citraat en 15,8 mEq waterstofcarbonaat) en met 23,6 mEq kalium (d.w.z. 924 mg kalium).

*Geregistreerde indicatie*¹

Sibnaya® is geïndiceerd voor de behandeling van distale renale tubulaire acidose (dRTA) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder.

*Dosering*¹

De dosering wordt bepaald aan de hand van leeftijd en gewicht. Bij het starten van de alkaliserende therapie wordt hieronder voor elke leeftijdsgroep aangegeven welke beoogde dagelijkse startdosis dient te worden toegediend en geleidelijk te worden getitreerd om de optimale dosis te verkrijgen die leidt tot voldoende controle van metabole acidose op basis van de plasmaspiegel van bicarbonaat.

- Volwassenen: initiatie met 1 mEq/kg/dag, met een maximale geleidelijke verhoging/verlaging van 0,5 mEq/kg/dag tot een optimale dosis;
- jongeren vanaf 12 jaar: initiatie met 1 mEq/kg/dag, met een maximale geleidelijke verhoging/verlaging van 1,0 mEq/kg/dag tot een optimale dosis;
- kinderen van 4 tot en met 11 jaar: initiatie met 2 mEq/kg/dag, met een maximale geleidelijke verhoging/verlaging van 1,5 mEq/kg/dag tot een optimale dosis;
- kinderen van 1 tot en met 3 jaar: initiatie met 4 mEq/kg/dag, met een maximale geleidelijke verhoging/verlaging van 1,5 mEq/kg/dag tot een optimale dosis.

Wanneer wordt overgeschakeld van een andere alkaliserende therapie op KCHC, moet de behandeling worden gestart met de doeldosis die bij de eerdere therapie werd gebruikt (in mEq/kg/dag) en moet, indien nodig, worden getitreerd zoals hierboven beschreven. De maximale dosis, ongeacht de leeftijdsgroep, bedraagt 10 mEq/kg/dag of, indien dit lager is, een totale dagelijkse dosis van 336 mEq. De totale dagelijkse dosis moet over twee toedieningsmomenten worden verdeeld. Voor elke individuele patiënt moet de dosis die het dichtst bij de doeldosis komt worden

samengesteld door hele sachets van de twee beschikbare sterkten samen te voegen. Als de patiënt binnen twee uur na inname van het middel moet braken, moet hij/zij nog een dosis innemen. Medisch toezicht is noodzakelijk bij het gebruik van dit middel.

1.2

Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is **geen** geregistreerd geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'distale renale tubulaire acidose (dRTA)'.*

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

* Op dit moment worden patiënten met dRTA behandeld met niet-geregistreerde geneesmiddelen, dat wil zeggen alkali-therapie in de vorm van een apotheekbereiding. Apotheekbereidingen worden vergoed vanuit farmaceutische zorg indien er sprake is van rationele farmacotherapie (artikel 2.8 eerste lid van Besluit zorgverzekering).

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

Er is geen Nederlandse richtlijn voor dRTA beschikbaar. Wel is er door de European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet) en de European Society of Pediatric Nephrology een publicatie geschreven met klinische praktijk punten voor dRTA.² Alkali-therapie vormt de standaardbehandeling bij dRTA om normale bicarbonaatgehalten in serum te bereiken

3.1 **Beoordeling therapeutische waarde**

De werkzaamheid en veiligheid van KCHC voor de behandeling van dRTA werden onderzocht in één multicentrisch, open-label, sequentieel (pre-post, niet-gerandomiseerd), non-inferioriteit onderzoek (B21SC studie).³ In de studie werden 37 patiënten geïncludeerd met een vastgestelde diagnose van dRTA (7 volwassenen, 10 adolescenten (12-17 jaar), 15 kinderen (4-11 jaar), 5 zuigelingen (1-4 jaar). De belangrijkste inclusiecriteria waren een vastgestelde diagnose van dRTA met metabole acidose, mannen of vrouwen, waaronder kinderen met een leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar oud en volwassenen van 18 jaar of ouder en 55 jaar of jonger.

De studie bestond uit drie studiefases. Patiënten werden in de eerste fase behandeld met de standaardbehandeling (SoC, standard of care) bestaande uit herhaalde dagelijkse inname van kortwerkende alkaliserende middelen. De patiënten kregen de SoC gedurende 5 dagen toegediend (n=35). Vervolgens kregen patiënten in de tweede studiefase tweemaal daags KCHC aanvankelijk tijdens een titratieperiode om de optimale dosis vast te stellen (tot maximaal 30 dagen) en daarna gedurende 5 dagen met deze optimale dosis (derde studiefase; n=32).

Het primaire behandeldoel is het bereiken van de normaalwaarde van plasmabicarbonaat. In de studie werd gemeten hoeveel patiënten op SoC met alkali-therapie de (onderste grens van de) normaalwaarde van plasmabicarbonaat bereikten (responders) in de eerste studiefase, en vervolgens het aantal patiënten dat de normaalwaarde bereikten op behandeling met KCHC op basis van de ITT studiepopulatie. Gedurende een behandeling van 5 dagen met SoC had 43% van de patiënten een gemiddelde plasmabicarbonaat waarde boven de ondergrens van de normaalwaarde. Na 5 dagen behandeling met KCHC bereikte 90% van de patiënten deze waarde. Dit betekent dat van de 17 patiënten die gemiddeld niet de normaalwaarde bereikten op SoC, 14 patiënten dit wel bereikten met KCHC. Een meer conservatieve schatting betreft het aantal patiënten dat op alle metingen gedurende 5 dagen behandeling met SoC of KCHC de onderste grens van de normaalwaarde bereikten. Dit betrof 33% met SoC en 76% met KCHC. Omdat alle patiënten werden overgezet van SoC naar KCHC, kan het effect van continuering met SoC niet worden beoordeeld.

Een vergelijkbaar effect van KCHC en de alkali-therapieën is op basis van het vergelijkbare werkingsmechanisme (alkaliserende werking van zouten) wel te verwachten.

Conclusie:

Kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij dRTA bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder. Een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met alkali-therapie is niet aangetoond.

Sibnaya® (kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat) is niet beter of slechter dan de standaardbehandeling met alkali-therapie waardoor er sprake is van een gelijke waarde.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Op grond van de geschatte budgetimpact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Rekening houdend met de verschillende aannames zal opname op lijst 1B van het GVS van kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®) bij behandeling van patiënten van 1 jaar of ouder met dRTA gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €4,2 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket.

In de BIA is aangenomen dat prevalentie volwassen patiënten die momenteel metabole controle behalen met alkali-therapie niet over zullen stappen naar KCHC. Echter, volgens de geregistreerde indicatie zouden volwassen patiënten met metabole controle ook over kunnen stappen naar KCHC vanwege het gebruiksgemak. In hoeverre dit in de praktijk zal gebeuren is niet duidelijk. Om de impact hiervan op de budgetimpact inzichtelijk te maken zijn twee scenario's uitgevoerd waarin 50% en 100% van deze patiënten overstapt op KCHC. De meerkosten ten laste van het farmaciebudget voor deze scenario's bedragen respectievelijk €6,6 en €9 miljoen.

Conclusie:

Opname van kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®) in het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €4,2 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®) kan in principe op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®) is niet onderling vervangbaar met enig ander geregistreerd geneesmiddel in het GVS. Een meerwaarde van kaliumcitraat/kaliumwaterstofcarbonaat ten opzichte van de standaardbehandeling met alkali-therapie is niet aangetoond. De conclusie is dat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van andere alkali-therapieën, die in Nederland in de vorm van apotheekbereidingen worden aangeboden en vergoed.

Opname op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 4,2 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket.

Het Zorginstituut is van mening dat een geneesmiddel wat therapeutisch geen meerwaarde heeft voor de patiënt, maar meerkosten met zich meebrengt, niet pakketwaardig is.

Sibnaya® komt in aanmerking voor een plaatsing op bijlage 3A van de Regeling zorgverzekering. Dit betekent dat het geregistreerd geneesmiddelen (in dit geval Sibnaya®) niet wordt opgenomen in het GVS, maar dat de apotheekbereidingen wel kunnen worden vergoed.

5 Literatuur

- ¹ SmPC kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®). 2021.
- ² Trepiccione F, Walsh SB, Ariceta G, et al. Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1585-96.
- ³ Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silvan MA, et al. Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 83-91.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya[®]) bij distale renale tubulaire acidose

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 17 juli 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022036992
Volgnummer	2022038326
Contactpersoon	Mw. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. drs. S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 15

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 18

3.3 Gunstige effecten interventie 19

3.4 Ongunstige effecten 22

3.5 Ervaring 23

3.6 Toepasbaarheid 23

3.7 Gebruiksgemak 25

4 Eindbeoordeling 27

4.1 Bespreking relevante aspecten 27

4.2 Eindconclusie 27

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 29

5.1 Oud advies 29

5.2 Nieuw advies 29

Bijlage 1: Zoekstrategie 31

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 35

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 37

Bijlage 5: Baseline tabel 39

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 41

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 43

Literatuur 45

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
Alkali-therapie	Standaard zorg, d.w.z. een behandeling met kaliumcitraat, natriumcitraat, kaliumwaterstofcarbonaat en/of natriumwaterstofcarbonaat of andere citraatzouten
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
dRTA	Distale renale tubulaire acidose
eGFR	Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
ERKNet	European Rare Kidney Disease Reference Network
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
ITT	Intention-to-treat
K ⁺	Kalium
KCHC	kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®)
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
Mg ⁺⁺	Magnesium
Na ⁺	Natrium
PP	Per protocol
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SoC	Standardbehandeling (Standard of Care)
UMC	Universitair Medisch Centrum

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van de combinatie kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®) bij de behandeling van distale renale tubulaire acidose (dRTA) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder. Sibnayaal® is daarbij vergeleken met standaard zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effecten van kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (KCHC) ten opzichte van de standaardbehandeling met alkali-therapieën bij de behandeling van distale renale tubulaire acidose (dRTA) is onderzocht in één multicentrisch, open-label, pre-post (niet-gerandomiseerde) studie. In de studie werden 37 patiënten geïncludeerd met een vastgestelde diagnose van dRTA (7 volwassenen, 10 adolescenten (12-17 jaar), 15 kinderen (4-11 jaar), 5 zuigelingen (1-4 jaar)). Het (behouden van) metabole controle, gemeten door middel van de surrogaat uitkomstmaat 'het bereiken van de normaalwaarde van plasma bicarbonaat' is als cruciale uitkomstmaat beoordeeld. Het observationele design van de registratiestudie bemoeilijkt de beoordeling en interpretatie van de vergelijking tussen de twee middelen. Vanwege een zeer lage kwaliteit van bewijs is het onduidelijk of KCHC een klinisch relevant effect heeft op de metabole controle ten opzichte van de standaardbehandeling.

Een vergelijkbaar effect van KCHC en de alkali-therapieën is op basis van het vergelijkbare werkingsmechanisme (alkaliserende werking van zouten) wel te verwachten. Voor sommige patiënten die nachtelijke doseringen van de alkali-therapieën nodig hebben kan behandeling met KCHC een voordeel hebben in het gebruiksgemak. KCHC hoeft namelijk maar 2 keer per dag worden ingenomen. Echter is in de beschikbare studies niet voldoende aangetoond dat dit de therapietrouw en de effectiviteit of veiligheid klinisch relevant verbetert.

Kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van distale renale tubulaire acidose bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder. Een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met alkali-therapie is niet aangetoond, waardoor er sprake is van een gelijke waarde.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 17 april 2023

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van het combinatiepreparaat kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®), hierna KCHC, voor de behandeling van distale renale tubulaire acidose (dRTA) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam: kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya®), granulaat met verlengde afgifte van 8 of 24 mEq

Geregistreerde indicatie:

KCHC is geïndiceerd voor de behandeling van distale renale tubulaire acidose (dRTA) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder.

Claim van de registratiehouder:

KCHC heeft een meerwaarde ten opzichte van de niet geregistreerde behandelalternatieven, bij de behandeling van distale renale tubulaire acidose (dRTA) van patiënten van 1 jaar en ouder.

Doseringsadvies:^[1]

De dosering wordt bepaald aan de hand van leeftijd en gewicht. Bij het starten van de alkaliserende therapie dient de hieronder voor elke leeftijdsgroep aangegeven beoogde dagelijkse startdosis te worden toegediend en geleidelijk te worden getitreerd om de optimale dosis te verkrijgen die leidt tot voldoende controle van metabole acidose op basis van de plasmaspiegel van bicarbonaat.

- Volwassenen: initiatie met 1 mEq/kg/dag, met een maximale geleidelijke verhoging/verlaging van 0,5 mEq/kg/dag tot een optimale dosis;
- jongeren vanaf 12 jaar: initiatie met 1 mEq/kg/dag, met een maximale geleidelijke verhoging/verlaging van 1,0 mEq/kg/dag tot een optimale dosis;
- kinderen van 4 tot en met 11 jaar: initiatie met 2 mEq/kg/dag, met een maximale geleidelijke verhoging/verlaging van 1,5 mEq/kg/dag tot een optimale dosis;
- kinderen van 1 tot en met 3 jaar: initiatie met 4 mEq/kg/dag, met een maximale geleidelijke verhoging/verlaging van 1,5 mEq/kg/dag tot een optimale dosis.

Wanneer wordt overgeschakeld van een andere alkaliserende therapie op KCHC, moet de behandeling worden gestart met de doeldosis die bij de eerdere therapie werd gebruikt (in mEq/kg/dag) en moet, indien nodig, worden getitreerd zoals hierboven beschreven. De maximale dosis, ongeacht de leeftijdsgroep, bedraagt 10 mEq/kg/dag of, indien dit lager is, een totale dagelijkse dosis van 336 mEq. De totale dagelijkse dosis moet over twee toedieningsmomenten worden verdeeld. Voor elke individuele patiënt moet de dosis die het dichtst bij de doeldosis komt worden samengesteld door hele sachets van de twee beschikbare sterkten samen te voegen. Als de patiënt binnen twee uur na inname van het middel moet braken, moet hij/zij nog een dosis innemen. Medisch toezicht is noodzakelijk bij het gebruik van dit middel.

Samenstelling:^[1]

Granulaat met verlengde afgifte van 8 of 24 mEq. Eén sachet van 8 mEq bevat 282 mg kaliumcitraat en 527 mg kaliumwaterstofcarbonaat. Dit komt overeen met 7,9 mEq alkali (d.w.z. 2,6 mEq citraat en 5,3 mEq waterstofcarbonaat) en met 7,9 mEq kalium (d.w.z. 308 mg kalium). Eén sachet van 24 mEq bevat 847

mg kaliumcitraat en 1 582 mg kaliumwaterstofcarbonaat. Dit komt overeen met 23,6 mEq alkali (d.w.z. 7,8 mEq citraat en 15,8 mEq waterstofcarbonaat) en met 23,6 mEq kalium (d.w.z. 924 mg kalium).

Werkingsmechanisme:^[1]

KCHC is een vaste-dosiscombinatie van kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (ook bekend als kaliumbicarbonaat) in de vorm van granulaat met verlengde afgifte. De farmacologische eigenschappen houden rechtstreeks verband met het vermogen van kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat om de elektrolytenbalans in stand te houden. Beide werkzame stoffen werken als alkaliserende stoffen en bufferen de metabole acidose. KCHC biedt een kaliumbron voor de behandeling van hypokaliëmie. Daarnaast werkt citraat ook als calciumchelerend middel.

Bijzonderheden:

Kaliumcitraat als monopreparaat in drankvorm wordt momenteel onder nadere voorwaarden als magistrale bereiding voor de indicaties niersteenlijden of renale tubulaire acidose.^[2]

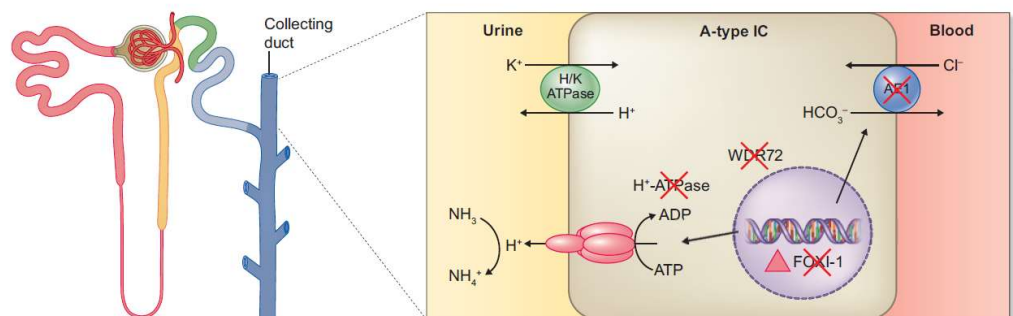
1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

De term "renale tubulaire acidose" (RTA) verwijst naar een groep aandoeningen waarbij, ondanks een relatief goed behouden glomerulaire filtratiesnelheid, metabole acidose ontstaat door defecten in het vermogen van de renale tubuli om de normale functies uit te voeren die nodig zijn om het zuur-base-evenwicht te handhaven.^[3] Alle vormen van RTA worden gekenmerkt door een metabole acidose met een normale anion gap. Deze vorm van metabole acidose is meestal het gevolg van hetzij de netto retentie van waterstofchloride of een zout dat gemetaboliseerd wordt tot waterstofchloride (zoals ammoniumchloride), hetzij het netto verlies van natriumbicarbonaat of het equivalent daarvan.

Distale renale tubulaire acidose (dRTA) is een zeldzame genetische (primaire) of verworven (secundaire) aandoening van de niertubulus, gekenmerkt door hyperchloremische metabole acidose. Primaire distale renale tubulaire acidose (dRTA), ook wel type I dRTA, is vaak geassocieerd met hypokaliëmie.^[4] Bij distale tubulaire acidose is de distale tubulus in de nier niet in staat om zuur (H⁺) uit te scheiden, waardoor er een metabole acidose ontstaat bij de patiënt. Dit houdt in dat het lichaam verzuurt en dus een te lage zuurgraad heeft. Bij gezonde personen houden de nieren de zuurtegraad op peil, maar bij dRTA patiënten kunnen de nieren dit dus niet. Voor de primaire oorzaak van dRTA type 1 (defect renale tubuli) is geen behandeling.^[5]



Figuur 1. Moleculaire basis van dRTA

1.2.2 *Symptomen en ernst*

De ziekte kan optreden op elke leeftijd, afhankelijk van de oorzaak. Erfelijke vormen zijn onder meer autosomaal dominante (AD) en autosomaal recessieve (AR) dRTA. Patiënten met primaire dRTA kunnen asymptomatisch zijn of zich presenteren met polyurie, polydipsie, zwakte en vermoeidheid (symptomen geassocieerd met hypokaliëmie). Niet-gedijen, rachitis, vertraagde groei (bij kinderen) en osteomalacie of osteopenie (volwassenen) zijn het resultaat van verlies van calcium via urine en verlies van calciumzouten uit bot. Hypercalciurie, nefrolithiasis en nefrocalcinose komen meestal voor. Lage kaliumgehalten in plasma bij de klassieke vorm kunnen ook leiden tot hartritmestoornissen, verlamming en zelfs overlijden. Bij AR-vormen kan bilateraal sensorineuraal gehoorverlies aanwezig zijn bij de diagnose of later optreden, na een progressief en onomkeerbaar verloop met zeer variabele ernst. Chronische nierziekte, met name stadium 2 en 3 komen meer voor en op een eerdere leeftijd dat in de gezonde populatie.^[5]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Distale renale tubulaire acidose is een zeldzame aandoening. De incidentie en prevalentie zijn niet duidelijk. De meest recente epidemiologische data berusten op een retrospectieve analyse van Bianic et al.^[6], uit 2021. Gebruikmakend van de 'Clinical Practice Research Datalink' database - een database met geanonimiseerde patiënt data uit een groot huisartsen netwerk in de UK - berekenden Bianic et al.^[6] een prevalentie van 0,46 per 10.000 inwoners (primair en secundair). Erfelijke vormen komen meer voor in gebieden met veel bloedverwantschap (het Arabische schiereiland en Noord-Afrika), terwijl verworven dRTA frequenter wordt gerapporteerd in Westerse landen. In de budgetimpactanalyse die eerder door het Zorginstituut werd uitgevoerd in het kader van de farmaco-economische vrijstelling wordt geschat dat er in het derde jaar na markttoelating 378 patiënten in Nederland worden behandeld met KCHC.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Er is geen Nederlandse richtlijn voor dRTA beschikbaar. Wel is er door de European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet) en de European Society of Pediatric Nephrology een publicatie geschreven met klinische praktijk punten voor dRTA.^[5] Deze Europese richtlijn is ook aangedragen door de beroepsgroep (Nederlandse Federatie voor Nefrologie). Voor de behandeling van dRTA wordt alkali-therapie aanbevolen om de plasma HCO_3^- , Cl^- en K^+ -waarden te behouden en om de excretie van de urine-calcium binnen het normale leeftijdsbereik te houden. Alkali-therapie, meestal met natriumbicarbonaat of natriumcitraat, vormt de standaardbehandeling om normale bicarbonaatgehalten in serum te bereiken. Adequate behandeling met alkali-therapieën zorgt ervoor dat ziekteverschijnselen worden teruggedraaid of gestopt.^[5] Bij dRTA patiënten is alkali-therapie noodzakelijk.

In de normale fysiologie is de uitscheiding van zuur door de nieren overeen met de zuurbelasting en handhaaft zo de algemene homeostase. In dRTA wordt de zuurbelasting in evenwicht gehouden door alkali supplementatie en voldoende behandeling is terug te zien in normalisatie van de biochemie. Dit moet resulteren in normalisatie van de groei (bij kinderen) en botmineralisatie en voorkomt progressie van nefrocalcinose.^[5]

Er zijn veel verschillende vormen van alkali supplementen. Deze zijn hoofdzakelijk in te delen naar type kationen (natrium (Na^+), kalium (K^+) of soms magnesium (Mg^{++})), alkali (citraat of bicarbonaat) en formulering (vloeistof, tablet, poeder of granules). Er zijn enkele overwegingen voor de keuze van het alkalisupplement:

- Het gebruik van K^+ -bevattende zou gelijktijdig de hypokaliëmie aanpakken.

- Natrium-bevattende alkali zou de hypercalciurie kunnen verergeren.
- Citraat is een pro-drug: het wordt in de lever gemetaboliseerd tot bicarbonaat. Deze stap kan de halfwaardetijd van het supplement verlengen.
- In vloeibare formuleringen is de alkali gewoonlijk meer geconcentreerd in citraat-bevattende supplementen (2-3 mEq/mL) dan in die bicarbonaat bevatten (1 mEq/ml), waardoor minder de hoeveelheid benodigde medicatie.
- Veel patiënten vinden citraat-bevattende formules onsmakelijk.
- Bicarbonaat bevattende supplementen worden vaak geassocieerd met gasproductie in de maag (CO₂) en oprispingen.^[5]

Er is echter geen solide bewijs voor de eerste drie overwegingen. In de internationale studie van Lopez-Garcia et al. uit 2019 werd geen verschil in de prevalentie van hypercalciurie gezien tussen natrium- en kalium-bevattende formuleringen.^[7] In de klinische praktijk zijn pragmatische overwegingen, zoals beschikbaarheid, betaalbaarheid en de smaak het belangrijkste om een effectieve behandeling en therapietrouw te ondersteunen. Indien een Na⁺-bevattende formulering wordt gebruikt, kan afzonderlijke kalium-suppletie nodig zijn om normale plasmaspiegels te behouden. In de richtlijn wordt daarnaast gesproken over een langwerkende microgranulaire formulering met kaliumcitraat en kaliumbicarbonaat. Het ontbreekt echter aan langdurige ervaring met dit product.^[5]

De frequentie van de follow-up hangt af van de leeftijd en de stabiliteit van de plasma HCO₃⁻ niveaus: bij zuigelingen kan follow-up om de 1-3 maanden kan helpen om een adequate controle van de acidose door aanpassing van de dosis aan de groei van de patiënt. Bij oudere, stabiele kinderen kan een follow-up om de 6 maanden voldoende zijn. Volwassenen met een stabiele ziekte en - eGFR hebben voldoende aan een jaarlijkse follow-up. Voor patiënten met een actievere steenziekte, kan frequentere follow-up wenselijk zijn, bijvoorbeeld 3-4 maandelijks. Een frequenter follow-up schema is ook nodig in de titratiefase van alkali suppletie. Patiënten dienen levenslang behandeld te worden met alkali supplementen. De Nederlandse beroepsgroep geeft aan dat goede compliance met inname van de vereiste behandeling met alkali belangrijk is voor deze patiënten.

Kinderen vereisen zeer hoge doses (4-8 mEq/kg/dag) in vergelijking met volwassenen (1-2 mEq/kg/dag). Vervanging met kalium, meestal met kaliumcitraat, is nodig bij hypokaliëmie patiënten. Hyperkaliëmie types vereisen een dieet met weinig inname van kalium alsook bijkomende therapieën.

Expertisecentra Nederland

In Nederland worden kinderen met primaire dRTA voornamelijk behandeld in de twee erkende expertisecentra: Amsterdam UMC, Expertisecentrum voor Zeldzame Pediatrische aandoeningen van Nieren en Urinewegen, en UMC Utrecht, Expertisecentrum voor Erfelijke en Aangeboren Nier- en Urinewegaandoeningen. De zorg voor volwassenen met dRTA is niet geconcentreerd in expertisecentra.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat bij distale renale tubulaire acidose (dRTA) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder vergeleken met standaard zorg?

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder met distale renale tubulaire acidose (dRTA)
Interventie	Kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®), afgekort als KCHC
Controle-interventie	Alkali-therapieën zoals kaliumcitraat, kaliumbicarbonaat, natriumbicarbonaat en natriumcitraat
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: <ul style="list-style-type: none">- Voorkomen van nierschade- Voorkomen van fracturen/groeiachterstand- Verbeteren van metabole controle Ongunstige effecten: <ul style="list-style-type: none">- Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten- Incidentie stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Om effecten op de harde uitkomstmaten aan te tonen is een follow-up duur van meer dan 1 jaar nodig. Wanneer er voldoende zekerheid is dat de surrogaat uitkomstmaat 'verbeteren van de metabole controle' te gebruiken is om de klinische relevantie van de behandeling te bepalen, is een kortere studieduur mogelijk.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) haalbaar is. Blinding is mogelijk lastig vanwege de herkenbare smaak van de standaardbehandeling.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Voorkomen van nierschade

Een cruciale uitkomstmaat bij de behandeling van dRTA is het voorkomen van nierschade. Een maat voor nierfunctie is de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid. De GFR is het totale volume van dat in een gedefinieerde tijdseenheid gefilterd wordt door alle glomeruli van beide nieren en geeft weer hoe de nieren functioneren. Met behulp van de plasmaconcentratie kan de GFR ook geschat worden (*estimated* GFR [eGFR]). De geschatte eGFR wordt uitgedrukt in ml/min/1,73m². Op basis van de eGFR kan de mate van nierfunctie gecategoriseerd worden:^[8]

- eGFR \geq 90: normaal of hoog (stadium G1)
- eGFR 60-89: mild afgenomen (stadium G2)
- eGFR 30-44: mild tot matig afgenomen (stadium G3b)
- eGFR 15-29: ernstig afgenomen (stadium G4)
- eGFR <15: nierfalen (Stadium G5)

Klinische relevantiegrens: Voor de klinische relevantiegrens kan uit worden gegaan van de normaalwaarden voor eGFR. Er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar voor het verschil (toename of afname) in eGFR.

Voorkomen van fractures en groeiachterstand

Het voorkomen van fractures en groeiachterstand acht het Zorginstituut als cruciale uitkomstmaat. Door de metabole acidose zal het lichaam de zure pH van het bloed proberen te bufferen. Hierdoor zal bicarbonaat en fosfaat uit het bot worden gehaald en richting het plasma stromen. Dit resulteert in verschijnselen zoals osteomalacie bij volwassenen en rachitis bij kinderen, en fractures. Aangezien de pH-homeostase in het bloed essentieel is voor de afscheiding van groeihormoon, vooral 's nachts wanneer de afscheiding maximaal is, leidt metabole acidose ook tot een beperkte groei bij kinderen. Als dRTA dus onbehandeld of verkeerd behandeld wordt, kan het leiden tot nierfunctiestoornissen, verzwakking van de spierkracht, aantasting van de botstructuur en tot volwassenen met een korte gestalte.^[9]

Klinische relevantiegrens: Er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar.

Adequate metabole controle [surrogaat uitkomstmaat]

Het doel van de behandeling met alkali-therapie is het bereiken van adequate metabole controle. Adequate behandeling met alkali-therapieën zorgt ervoor dat ziekteverschijnselen worden teruggedraaid of gestopt.^[5] Bij dRTA patiënten is alkali-therapie noodzakelijk. In dRTA wordt de zuurbelasting in evenwicht gehouden door alkali supplementatie en voldoende behandeling is terug te zien in normalisatie van de biochemie. Dit moet resulteren in normalisatie van de groei (bij kinderen) en botmineralisatie en voorkomt progressie van nefrocalcinose.^[5] Het bereiken van metabole controle betreft dus een surrogaat uitkomstmaat voor morbiditeit en mortaliteit.

Metabole controle wordt gemeten door middel van plasma bicarbonaat. In onderstaande tabel zijn de normaalwaarden van bicarbonaatspiegels in het bloed per leeftijdscategorie weergegeven.^[10, 11]

Tabel 2. Plasma bicarbonaat normaalwaarden

Leeftijd	Concentratie
< 7 dagen	13-22 mmol/l
7-14 dagen	14-27 mmol/l
15 dagen – 4 jaar	20-28 mmol/l
5-17 jaar	20-28 mmol/l
18-60 jaar	22-29 mmol/l
>60 jaar	23-31 mmol/l

Klinische relevantiegrens: Voor de klinische relevantiegrens kan uit worden gegaan van de normaalwaarden voor plasma bicarbonaat. Er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar voor het verschil (toename of afname) in plasma bicarbonaat.

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

De incidentie ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten is een cruciale uitkomstmaat. Wanneer er geen ernstige uitkomstmaten zijn gerapporteerd worden de interventie gerelateerde ongunstige effecten beoordeeld.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van (interventie-gerelateerde) ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in december 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (KCHC) bij distale renale tubulaire acidose (dRTA) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

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

2.3 Selectiecriteria

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

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek over KCHC vergeleken met alkali-therapie bij dRTA bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder. Indien een RCT niet beschikbaar is, zal worden gezocht naar ander soort gecontroleerde studies;
- Engelstalige artikelen.

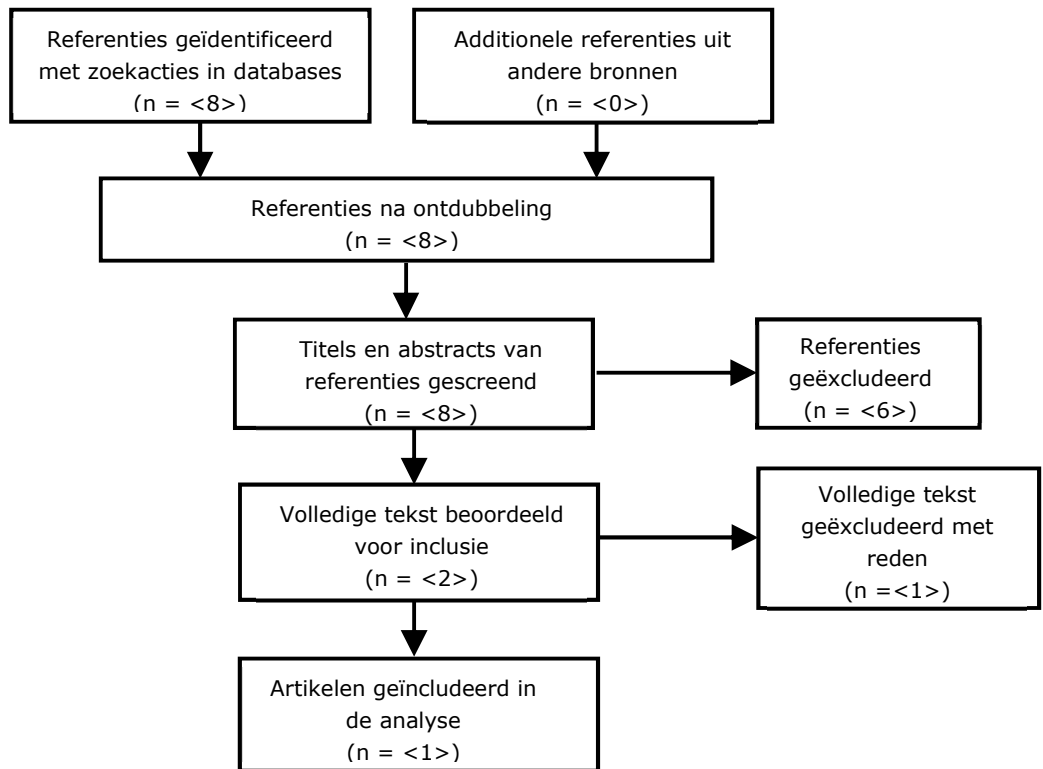
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

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

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 8 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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

Er is één studie geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

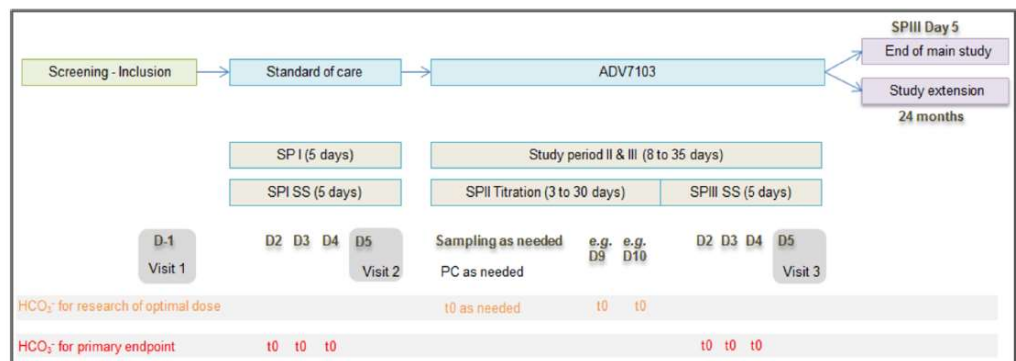
- Een publicatie van Bertholet-Thomas et al. waarin KCHC werd vergeleken met de standaardbehandeling (alkali-therapie) bij kinderen, adolescenten en volwassen patiënten met distale renale tubulaire acidose (B21CS studie).^[12]

De geëxcludeerde studie van Bertholet-Thomas et al. over de lange-termijn gegevens van behandeling met KCHC gedurende 4 maanden (OLE studie) is toegevoegd aan de overige overwegingen.^[13]

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

De werkzaamheid en veiligheid van KCHC voor de behandeling van dRTA werden onderzocht in één multicentrisch, open-label, sequentieel (pre-post, niet-gerandomiseerd), non-inferioriteit onderzoek (B21SC studie).^[12] In de studie werden 37 patiënten geïnccludeerd met een vastgestelde diagnose van dRTA (7 volwassenen, 10 adolescenten (12-17 jaar), 15 kinderen (4-11 jaar), 5 zuigelingen (1-4 jaar)). De belangrijkste inclusiecriteria waren een vastgestelde diagnose van dRTA met metabole acidose, mannen of vrouwen, waaronder kinderen met een leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar oud en volwassenen van 18 jaar of ouder en 55 jaar of jonger.

De studie bestond uit drie studiefases. Patiënten werden in de eerste fase behandeld met de standaardbehandeling (SoC, standard of care) bestaande uit herhaalde dagelijkse inname van kortwerkende alkaliserende middelen. De patiënten kregen de SoC gedurende 5 dagen toegediend (n=35). Vervolgens kregen patiënten in de tweede studiefase tweemaal daags KCHC (naar verwezen met 'ADV7103' in de studie), aanvankelijk tijdens een titratieperiode om de optimale dosis vast te stellen (tot maximaal 30 dagen) en daarna gedurende 5 dagen met deze optimale dosis (derde studiefase; n=32). Het was mogelijk om na de initiële studieperiode deel te nemen aan de lange-termijn open-label follow-up studie van 24 maanden (OLE studie).^[13]



Figuur 2. Design van de B21SC studie^[12]

Afkortingen: D: dag, h: uur, PC: telefonisch gesprek, SP: studie periode, SS: steady state, t0 tijdstip voor eerste ochtend dosering

De *intention-to-treat* (ITT) analyse set bestond uit alle patiënten die tenminste één dosis van de studiemedicatie ontvingen in steady state (studiefase 1 en 3) en met tenminste één beoordeling van de werkzaamheid. De per protocol (PP) set bestond uit alle patiënten die het onderzoek voltooiden zonder grote protocolafwijkingen die van invloed waren op de werkzaamheid. De primaire uitkomstmaat was het verbeteren van metabole acidose, zoals gemeten met het gemiddelde bicarbonaatspiegel in het bloed in mmol/L gedurende 3 dagen behandeling *in steady state* met KCHC en SoC (dag 2 tot dag 4, vóór de eerste dagelijkse dosis, van respectievelijk studiefase 3 en studiefase 1). De primaire analyse werd uitgevoerd in de per protocol studiepopulatie. De grens van voor non-inferioriteit was gebaseerd op wetenschappelijke literatuur, statistische berekening en klinische expert input, en werd bereikt wanneer de onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in bicarbonaatspiegel in het bloed tussen KCHC en SoC groter dan -2,5 mmol/L was.

In de totale studiepopulatie was de meerderheid van de patiënten vrouw (23 [62%] vrouwen tegenover 14 [38%] mannen) en de gemiddelde leeftijd van de patiënten 11,5 jaar (spreiding: 1-46 jaar). Bij aanvang van de studie omvatte de standaardbehandeling een verscheidenheid aan alkaliserende behandelingen. Bijna 50% van de patiënten nam 2 alkalische middelen, en ongeveer 87% van de patiënten nam ten minste 3 innames van SoC per dag (en maximaal 6 innames per dag).

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

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

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

Voorkomen van nierschade [cruciaal]

Gegevens over nierschade zijn niet gerapporteerd.

Voorkomen van fracturen en groeiachterstand [cruciaal]

Gegevens over fracturen en groeiachterstand zijn niet gerapporteerd.

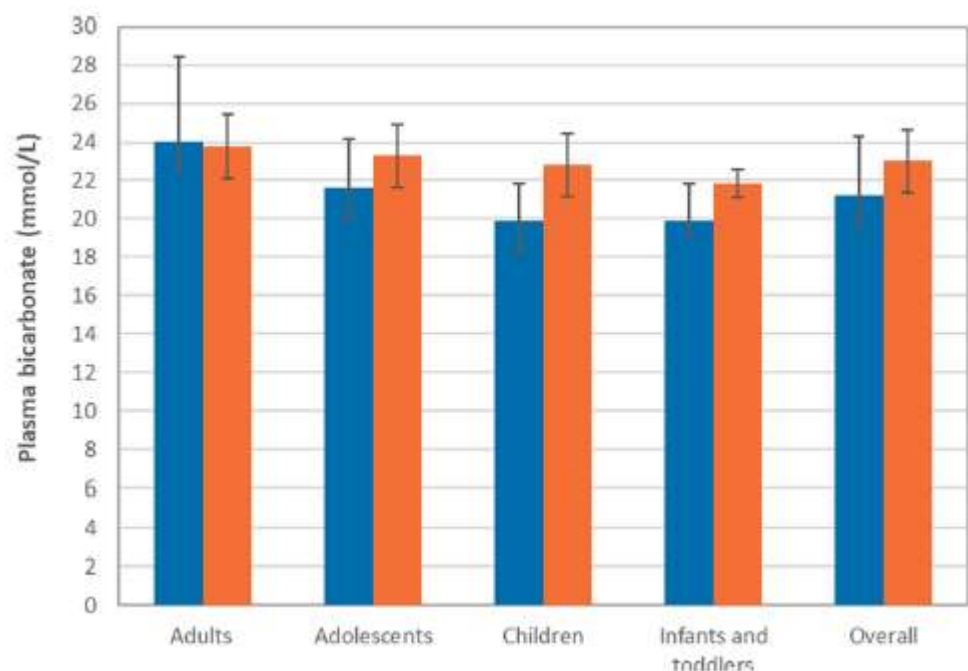
Verbeteren van metabole controle [surrogaat uitkomstmaat]

In de studie van Bertholet-Thomas et al. [12] werd als primaire uitkomstmaat het gemiddelde verschil in bicarbonaatspiegel in het bloed berekend tussen de gemiddelde waarde tijdens 5 dagen behandeling op de standaardbehandeling en tijdens 5 dagen (geoptimaliseerde) behandeling met KCHC. Dit betrof een non-inferioriteitanalyse in de per protocol studiepopulatie waarbij een marge van -2,5 mmol/L werd gehanteerd. De gemiddelde bicarbonaatspiegel in het bloed was $21,7 \pm 3,1$ bij de standaardbehandeling (n=29) en $23,1 \pm 1,6$ mmol/L bij behandeling met KCHC (n=30). Het gemiddelde verschil was 1,42 mmol/L (95% BI: 0,41 – 2,42). Er is dus sprake van non-inferioriteit omdat de marge van -2,5 mmol/L buiten het bereik van de onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval ligt.

Het primaire behandeldoel is echter het bereiken van de normaalwaarde van plasmabicarbonaat. In de studie werd tevens gemeten hoeveel patiënten op SoC met alkali-therapie de (onderste grens van de) normaalwaarde van plasmabicarbonaat bereikten (responders) in de eerste studiefase, en vervolgens het aantal patiënten dat de normaalwaarde bereikten op behandeling met KCHC op basis van de ITT studiepopulatie. Gedurende een behandeling van 5 dagen met SoC had 43% van de patiënten een gemiddelde plasmabicarbonaat waarde boven de ondergrens van de normaalwaarde. Na 5 dagen behandeling met KCHC bereikte 90% van de patiënten deze waarde. Dit betekent dat van de 17 patiënten die

gemiddeld niet de normaalwaarde bereikten op SoC, 14 patiënten dit wel bereikten met KCHC. Een meer conservatieve schatting betreft het aantal patiënten dat op alle metingen gedurende 5 dagen behandeling met SoC of KCHC de onderste grens van de normaalwaarde bereikten. Dit betrof 33% met SoC en 76% met KCHC. Er is in deze vergelijking sprake van indirect bewijs omdat de interventie en controle arm niet overeenkomen met de PICO: alle patiënten worden overgezet van SoC naar KCHC, waardoor het effect van continuering met SoC niet kan worden beoordeeld.

De gemiddelde bicarbonaatspiegel in het bloed was hoger bij behandeling met KCHC bij de subset van adolescenten (12-17 jaar), kinderen (4-11 jaar) en jonge kinderen (1-3 jaar). Het aantal patiënten in elke subset naar leeftijd is echter zeer beperkt. Daarnaast werd voor de normaalwaarde van plasma bicarbonaat uitgegaan van een waarde van 22 mmol/L voor alle patiënten in de studie. Zoals beschreven bij de relevante uitkomstmaten wordt voor (jonge) kinderen en adolescenten uitgegaan van een ondergrens van 20 mmol/L. Indien rekening wordt gehouden met de leeftijd-specifieke normaalwaarde van plasma bicarbonaat, zou dit resulteren in andere percentages responders en non-responders. Het verschil in het percentage patiënten dat de normaalwaarde bereikt tussen SoC en KCHC is in dat geval minder groot en in het nadeel van KCHC.



Figuur 3. Plasma bicarbonaatspiegel naar leeftijdscategorie in de B21SC studie^[12]

Gradeconclusie: Het is onzeker of KCHC een effect heeft op metabole controle [zeer lage kwaliteit van bewijs vanwege de studieopzet en indirect bewijs].

3.3.1

Overige overwegingen

De werkzaamheid en veiligheid van KCHC is onderzocht in de B21SC studie, een multicentrisch, open-label, *sequential* (pre-post, niet-gerandomiseerd), non-inferioriteit onderzoek. Uit de passend bewijs vragenlijst van het Zorginstituut komt naar voren dat gerandomiseerd, gecontroleerd en bij voorkeur geblindeerd onderzoek wenselijk is. Blinding is mogelijk lastig vanwege de herkenbare smaak

van de standaardbehandeling. Daarnaast kan de toedieningsfrequentie verschillen tussen SoC met alkali-therapie (mediaan van 3 toedieningen in de B21SC studie ten opzichte van 2 toedieningen van KCHC). Door de onderzoeksopzet van de B21SC studie zijn er een aantal kanttekeningen te plaatsen bij de uitkomsten en conclusies van het onderzoek. In de studie wordt aangenomen dat patiënten een optimale SoC-dosis kregen op basis van hun gebruikelijke langdurige zorg tijdens de follow-up van 5 dagen. Er is dus niet gecontroleerd of patiënten wel optimaal waren ingesteld bij aanvang van de studie. Op het moment dat deze patiënten werden omgezet naar KCHC is wel een titratiefase (tot 30 dagen) toegepast om de optimale dosis van KCHC vast te stellen, wat ten onrechte een voordeel zou kunnen geven aan KCHC in vergelijking met de SoC. Het is aannemelijk dat patiënten die al geruime tijd behandeld werden met alkali-therapie, gezien het chronische karakter van de ziekte, het te verwachten is dat dit bij aanvang van de studie een geoptimaliseerde behandeling betrof. Er kan echter niets over compliance van de behandeling worden gezegd.

De bicarbonaat spiegels waren voor de volwassenen en kinderen ten tijde van de screening binnen het normale bereik. Voor de adolescenten en zuigelingen was de bicarbonaatspiegel net onder het normale bereik. Na de meting tijdens de eerste studiefase waarin patiënten behandeld werden met SoC waren de volwassenen goed op controle maar de adolescenten, kinderen en zuigelingen vielen onder het normale bereik. De CHMP concludeert dat met name die laatste groepen behoefte hebben aan titratie om normale bicarbonaatwaarden in het bloed te bereiken.^[9]

Het pre-post design van de studie (cross-over van SoC naar KCHC) bemoeilijkt de evaluatie en interpretatie van de vergelijking tussen de twee middelen. De studie was opgezet als non-inferioriteitsstudie, waarbij uit werd gegaan van een non-inferioriteitsmarge van 2,5 mmol/L op basis van de onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen SoC en KCHC. Er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar voor het verschil in plasma bicarbonaat. Het primaire behandeldoel is het bereiken van de normaalwaarde van plasma bicarbonaat, deze surrogaat uitkomstmaat is daarom meegenomen in de GRADE beoordeling. Indien in de beschikbare studie wordt gekeken naar het effect van KCHC bij patiënten die geen respons vertoonden op SoC, toonden 14 van de 17 patiënten (82,35%, (95%CI: 56,6-96,2)) wel een respons op een vervolgbehandeling met KCHC. Alhoewel ook dit effect met de nodige armslag beschouwd moet worden (GRADE blijft zeer laag vanwege kleine aantallen en observationele enkelarmige studie) sluit dit mogelijk beter aan bij een klinische praktijk waarin KCHC overwogen zal kunnen worden bij uitblijven van een effect van de standaardbehandeling met alkali. Een meer passend onderzoeksdesign kan mogelijk resulteren in een toename in het vertrouwen in het bewijs.

Na de initiële studie was het mogelijk om deel te nemen aan de open-label extensiestudie van 24 maanden (OLE studie). Het primaire doel van de studie was het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van KCHC op de lange termijn. In totaal namen 30 patiënten (6 volwassenen, 8 adolescenten, 13 kinderen en 3 jonge kinderen) deel aan de OLE studie en van 29 van hen werden gegevens verzameld tot 24 maanden. De onderzoekers rapporteerden dat in totaal, wanneer er bloedonderzoeken werden gedaan vóór inname van het studiegenesmiddel, 13 patiënten (52,0%) bij baseline, 21 patiënten (91,3%) bij 3 maanden follow-up, 12 patiënten (63,2%) bij 6 maanden follow-up, 15 patiënten (78,9%) bij 12 maanden follow-up, 17 patiënten (85,0%) bij 18 maanden follow-up en 15 patiënten (62,5%) bij 25 maanden follow-up plasmabicarbonaatspiegels hadden in het normale bereik (22 mmol/L). De CHMP concludeert dat het aantal responders in de follow-up studie lager lag dan in de initiële studie (56-92% vs. 75-97%) en vergelijkbaar is met de

SoC (38-76%).^[9] Het Zorginstituut heeft het Clinical Study Report van de lange termijn follow-up tot aan 72 maanden ingezien. Hieruit blijkt dat de effecten van KCHC op de metabole controle behouden blijven.

De groei van kinderen en kwaliteit van leven werden in de OLE studie meegenomen als exploratieve eindpunten. De meeste kinderen bevonden zich tussen de 2-3 standaarddeviaties van het normaal bereik van gewicht, lengte en BMI. De kwaliteit van leven werd gemeten met de 100-mm VAS en verbeterde tijdens de OLE studie.^[13]

3.4 Ongunstige effecten

De meest gemelde bijwerkingen zijn buikpijn (14%, zeer vaak), pijn in de bovenbuik (8%, vaak) en gastro-intestinale pijn (2%, vaak). Bij aanvang van de behandeling kan misselijkheid (2%, vaak) optreden.^[1]

Gastro-intestinale pijn, buikpijn en pijn in de bovenbuik waren doorgaans licht of matig van ernst en verdwenen binnen 24 uur zonder dat het nodig was de behandeling aan te passen of stop te zetten. Alle andere gastro-intestinale bijwerkingen (dyspepsie, braken, diarree) waren ook licht of matig van ernst en verdwenen binnen 1 tot 3 dagen, zonder aanpassing of onderbreking van de behandeling.^[1]

Tabel 3. Ongunstige effecten van kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat vergeleken met alkali-therapieën bij patiënten met distale renale tubulaire acidose (dRTA) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder

	kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat ^[1]	Alkali-therapieën ^[2]
meest frequent	Buikpijn, pijn in de bovenbuik, diarree, dyspepsie, maag-darmstelselaandoening, gastro-intestinale pijn, misselijkheid en braken	Zelden: Hyperkaliëmie, misselijkheid, braken, maagpijn, diarree, laesies zoals ulcera, bloedingen, obstructie en winderigheid
ernstig		

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten / Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de B21SC studie ervoeren 6/32 (18,8%) van de patiënten een bijwerking door de behandeling met KCHC wat vergelijkbaar was met 7/37 (18,9%) patiënten die een bijwerking ervoeren door de behandeling met de SoC. Echter wanneer werd gekeken naar het aantal interventiegerelateerde bijwerkingen was dit lager bij de behandeling met KCHC, namelijk respectievelijk 1/32 (3,1%) en 4/37 (10,8%). Het Zorginstituut berekende op basis hiervan een relatief risico (RR) van 0,29 (95% BI: 0,03; 2,46)

Gradeconclusie: Het effect van KCHC op de incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten is zeer onzeker [bewijs van zeer lage kwaliteit].

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de B21SC studie waren er geen stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Gradeconclusie: Er zijn geen aanwijzingen dat KCHC resulteert in een klinisch relevant effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten [bewijs van lage kwaliteit].

3.5

Ervaring

De ervaring met KCHC ten opzichte van alkali-therapieën is weergegeven in Tabel 4. De ervaring met KCHC is beperkt, de ervaring met de alkali-therapieën is ruim.

Tabel 4. Ervaring met KCHC vergeleken met alkali-therapieën

	KCHC	Alkali-therapieën
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X*

* *Alhoewel alkali-therapieën niet geregistreerd zijn worden ze al wel tientallen jaren ingezet bij deze indicatie en bij andere indicaties waar een alkaliserende (zuur afdrijvende) werking gewenst is waaronder het behandelen van nier- en urinestenen bij kinderen.*

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.^[1] In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen. Omdat er geen SmPC beschikbaar is voor alkali-therapieën wordt hier de belangrijkste informatie over de toepasbaarheid uit de SmPC van KCHC besproken. Gezien KCHC en de alkali-therapieën overeenkomstige zouten bevatten is het aannemelijk dat de toepasbaarheid van deze producten niet van elkaar verschilt.

Contra-indicaties

KCHC mag alleen worden gebruikt bij personen met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) >44 ml/min/1,73 m². Bij personen met een GFR tussen 45 en 59 ml/min/1,73 m² mag KCHC alleen worden gebruikt als de potentiële voordelen groter worden geacht dan de potentiële risico's. KCHC is gecontra-indiceerd bij hyperkaliëmie.

Specifieke groepen

Zwangere vrouwen

Er zijn geen gegevens over het gebruik van KCHC bij zwangere vrouwen. De resultaten van onderzoek bij dieren duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, ontwikkeling van het embryo of de foetus, partus of postnatale ontwikkeling. KCHC mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen groter zijn dan de potentiële risico's. Hoewel tijdens de zwangerschap en in sterkere mate tijdens de bevalling het risico in verband met potentieel ernstige acidose en hypokaliëmie bij dRTA-patiënten groter is dan het risico in verband met een behandeling met alkali, kan er bij vrouwen met een problematische zwangerschap sprake zijn van een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyperkaliëmie wanneer de kaliuminname hoog is.

Hyperkaliëmie en cardiotoxiciteit

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van KCHC bij patiënten met aandoeningen die predisponerend zijn voor hyperkaliëmie, zoals nierfunctiestoornis of crush syndroom, aangezien een verdere stijging van de plasmakaliumspiegel kan leiden tot hartstilstand. Bij de aanvangsdosis en na elke nieuwe dosisverhoging of in geval van verergering van de reeds bestaande ziekte is nauwgezette controle van de plasmakaliumspiegel noodzakelijk. De frequentie is afhankelijk van de criteria van de arts, maar ten minste tweemaal per jaar. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van KCHC indien het wordt gebruikt in combinatie met andere middelen die tot een stijging van de plasmakaliumspiegel leiden of predisponerend zijn voor hartritmestoornissen.

Maag-darmstelselaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van KCHC bij patiënten met maag-darmstelselaandoeningen, zoals malabsorptie, vertraagde maaglediging, diarree, misselijkheid en braken, aangezien die van invloed kunnen zijn op de werkzaamheid en veiligheid. In dergelijke gevallen moet de bicarbonaatspiegel in het bloed regelmatig worden gecontroleerd en moet de dosis worden aangepast om deze binnen het normale bereik te houden.

Nierinsufficiëntie

Bij deze patiënten dienen de doses te worden aangepast op basis van regelmatige controle van de plasmabicarbonaat- en kaliumspiegels. Voorzichtigheid is geboden bij ouderen, die mogelijk een verminderde nierfunctie hebben.

Interacties

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.^[1] Bij gebruik van geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen of hyperkaliëmie kunnen induceren (bijvoorbeeld ACE-remmers, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten, ciclosporine of andere geneesmiddelen zoals heparine-natrium of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) is controle van de plasmakaliumspiegels noodzakelijk.

Periodieke controle van de plasmakaliumspiegel en het ECG wordt aanbevolen wanneer KCHC wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die worden beïnvloed door een verstoring van de plasmakaliumspiegel vanwege het potentiële risico op een pro-aritmisch effect (bijvoorbeeld digitalisglycosiden, corticosteroïden, antiaritmica zoals kinidine, amiodaron, chloorpromazine, cisapride of sparfloxacin).

Patiënten met dRTA hebben alkalische urine als gevolg van hun protonsecretiedefect. Dit kan van invloed zijn op de uitscheiding van het geneesmiddel in de urine (zoals een grotere eliminatie van salicylaten, tetracyclines en barbituraten en een geringere eliminatie van kinidine) of tot een verminderde werkzaamheid van methenamine leiden. Aangezien KCHC kan leiden tot een geringe verdere stijging van de urine-pH, kan de interactie van alkalische urine met deze geneesmiddelen worden versterkt.

Waarschuwingen en voorzorgen

Kaliumgehalte

KCHC 8 mEq bevat 308 mg kalium per sachet. Hiermee moet rekening worden gehouden als de patiënt een verminderde nierfunctie heeft of als de patiënt een kaliumbeperkt dieet volgt. KCHC 24 mEq bevat 924 mg kalium per sachet. Hiermee moet rekening worden gehouden als de patiënt een verminderde nierfunctie heeft of als de patiënt een kaliumbeperkt dieet volgt.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van KCHC ten opzichte van alkali-therapieën is weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5. Gebruiksgemak van KCHC vergeleken met alkali-therapieën

	KCHC	Alkali-therapieën
Toedieningswijze	Oraal granulaat met vertraagde afgifte	Oraal
Toedieningsfrequentie	Tweemaal daags	Mediaan van driemaal daags

Voor de standaardbehandeling met alkali-therapieën worden veel verschillende alkaliserende zouten gebruikt. In Nederland zijn voor de indicatie dRTA geen geregistreerde producten beschikbaar, maar worden producten bereid op individueel patiëntniveau. Het gaat om producten zoals kaliumcitraat, kaliumbicarbonaat, natriumcitraat en natriumbicarbonaat welke afzonderlijk of in combinaties worden gegeven. Er is geen voorkeursbehandeling en de behandeling hangt waarschijnlijk af van de beschikbaarheid in een land en de voorkeur in de praktijk. Deze zouten werken direct en hebben geen gewijzigde afgifte. De producten met onmiddellijke afgifte hebben over het algemeen een bittere smaak wanneer er geen coating is aangebracht. Door de directe werkingen zijn meerdere dagelijkse innames van 2 tot 6 keer per dag nodig. Met name bij jonge kinderen kan een nachtelijke dosis nodig zijn. Dagelijkse inname van 4 keer per dag of meer is een bijzondere uitdaging, omdat dit waarschijnlijk ook een nachtelijke dosering omvat.

KCHC (Sibnayaal®) is een product dat een vaste combinatie van kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat bevat welke in een granulaat met vertraagde afgifte zijn verwerkt. De combinatie van deze twee verschillende alkaliserende-middelen houdt de metabole acidose en de gevolgen daarvan onder controle te houden en zorgt voor aanvulling van het kalium (kaliumsuppletie). Door de vertraagde afgifte van dit product hoeft deze behandeling slechts tweemaal daags te worden toegediend. Voor patiënten die met de alkali-therapieën nachtelijke doseringen nodig hebben kan dit een voordeel zijn. Het gebruiksgemak van KCHC is dus mogelijk voor een deel van de patiënten beter, maar in de beschikbare studies is niet voldoende aangetoond dat dit de therapietrouw en de effectiviteit klinisch relevant verbetert. De beroepsgroep verwacht op basis van beschikbare onderzoeken dat een tweemaal daagse toediening met een vertraagde afgifte leidt tot een betere compliance, waarbij in een kwetsbare leeftijdsgroep zoals adolescenten controle van metabole acidose van belang is voor hun lengtegroei.

Daarnaast wordt geclaimd dat de smaak van KCHC beter is door de toedieningsvorm. Er wordt gesteld dat een deel van de patiënten de smaak beter vindt dan de behandeling met alkali-therapie (68,6%), maar er is dus ook een groot deel van de patiënten die de smaak van de oude behandeling niet slechter vond. De CHMP noemt dat de data met voorzichtigheid moet worden geïnterpreteerd omdat er een potentieel risico op informatie en *recall bias* is en de toon in de vraagstelling over de smaak lijkt suggestief in het voordeel van KCHC: "*As compared to your previous alkalinising treatment, what is/are the reason(s) for which you prefer keep ADV7103 rather than your previous alkalinising product?*"^[9]

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effecten van kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (KCHC) ten opzichte van de standaardbehandeling met alkali-therapieën bij de behandeling van distale renale tubulaire acidose (dRTA) is onderzocht in één multicentrisch, open-label, pre-post (niet-gerandomiseerde) studie. In de studie werden 37 patiënten geïncludeerd met een vastgestelde diagnose van dRTA (7 volwassenen, 10 adolescenten (12-17 jaar), 15 kinderen (4-11 jaar), 5 zuigelingen (1-4 jaar)). Het design van de registratiestudie bemoeilijkt de beoordeling en interpretatie van de vergelijking tussen de twee middelen. Daarnaast is er sprake van indirect bewijs omdat de interventie en controle arm in de studie niet overeenkomen met de PICO. Alle patiënten in de klinische studie werden overgezet van de standaardbehandeling met alkali-therapie naar KCHC, waardoor het effect van continuering met de standaardbehandeling niet kan worden beoordeeld. Uit de passend onderzoek vragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde gecontroleerde studie wenselijk en haalbaar is. Vanwege het ontbreken van een voldoende kwalitatieve vergelijking tussen KCHC en de huidige standaardbehandeling met alkali-therapieën het onduidelijk of KCHC een klinisch relevant effect heeft op de metabole controle ten opzichte van de standaardbehandeling.

Een vergelijkbaar effect van KCHC en de alkali-therapieën is op basis van het vergelijkbare werkingsmechanisme (alkaliserende werking van zouten) wel te verwachten. Door de vertraagde afgifte granulaat hoeft KCHC maar tweemaal daags te worden ingenomen door de patiënt. Voor sommige patiënten die nachtelijke doseringen van de alkali-therapieën nodig hebben kan dit een voordeel zijn. Het gebruiksgemak van KCHC is dus mogelijk voor een deel van de patiënten beter, maar in de beschikbare studies is niet voldoende aangetoond dat dit de therapietrouw en de effectiviteit of veiligheid klinisch relevant verbetert. Daarnaast wordt geclaimd dat de smaak van KCHC beter is door de toedieningsvorm. In de beschikbare studies is onvoldoende aangetoond dat dit voor alle patiënten geldt en dat de therapietrouw hierdoor verbetert.

4.2 Eindconclusie

Kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij distale renale tubulaire acidose (dRTA) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder. Een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met alkali-therapie is niet aangetoond waardoor er sprake is van een gelijke waarde.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies
Niet van toepassing

5.2 Nieuw advies
Bij patiënten met distale renale tubulaire acidose (dRTA) vormt alkali-therapie, meestal met natriumbicarbonaat of natriumcitraat, de standaardbehandeling om normale bicarbonaatgehalten in serum te bereiken. Indien patiënten meerdere toedieningen per dag of een nachtelijke toediening van kortwerkende alkali-therapieën vereisen, kan een combinatiepreparaat van kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat worden overwogen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in december 2022 met de volgende zoektermen:

("potassium citrate" AND "potassium bicarbonate") OR "sibnaya" OR "ADV7103")
AND "distal renal tubular acidosis"

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Bertholet-Thomas, A., 2020 ^[12] B21CS studie	Multicenter, open-label niet-gerandomiseerd, cross-over, non-inferioriteit fase II/III onderzoek.	N=37	Mannen en vrouwen binnen de leeftijd van 6 maanden en 55 jaar met primaire of secundaire dRTA.	KCHC en standaard behandeling met alkali	<i>Primair:</i> Plasma bicarbonaatpiegel in mmol/L	Patiënten werden eerst vijf dagen behandeld met steady state standaardbehandeling en kalium supplementen volgens de normale therapeutische dosering en toedieningsschema. Vervolgens werden alle patiënten overgezet op KCHC in een titratie fase. Daarna werden ze vijf dagen steady state behandeld met KCHC in de optimale dosis.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Bertholet-Thomas, 2021	Open-label extensiestudie kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat bij distale renale tubulaire acidose

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG, ^[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat
EMA / CBG, ^[9]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat
ERKNet / ESPN, ^[5]	2021	Richtlijn <i>Distal renal tubular acidosis: ERKNET/ESPN clinical practice points</i>

Bijlage 5: Baseline tabel

	Volwassenen ≥18 jaar	Adolescenten 12- 17 jaar	Kinderen 4-11 jaar	Jonge kinderen 0,5 – 3 jaar	Alle leeftijden
Aantal geïncludeerde patiënten	7	10	15	5	37
Aantal vrouwen (%)	5 (71%)	8 (80%)	9 (60%)	1 (20%)	23 (62%)
Aantal mannen (%)	2 (29%)	2 (20%)	6 (40%)	4 (80%)	14 (38%)
Leeftijd, jaar					
Gemiddeld (SD)	23,3 (9,9)	14,0 (1,7)	7,3 (2,4)	2,6 (1,1)	11,5 (8,2)
Mediaan (bereik)	19,3 (19-46)	13,6 (12-17)	7,4 (5-12)	3,0 (1-4)	11,5 (1-46)
Gewicht, kg					
Gemiddeld (SD)	69,1 (22,6)	43,7 (7,6)	26,5 (12,5)	13,4 (3,8)	37,4 (22,3)
Mediaan (bereik)	60,5 (51-114)	41,9 (32-57)	23,3 (12-54)	12,5 (9-19)	39,0 (9-114)
Lengte, cm					
Gemiddeld (SD)	160,3 (7,5)	156,6 (10,0)	119,7 (16,5)	90,9 (11,1)	133,5 (27,8)
Mediaan (bereik)	164 (149-168)	157 (139-170)	117 (91-154)	94 (75-102)	139 (75-170)
BMI, kg/m ²					
Gemiddeld (SD)	26,6 (7,1)	17,8 (2,6)	17,5 (3,7)	16,0 (1,4)	19,1 (5,4)
Mediaan (bereik)	23,8 (20-41)	16,7 (15-23)	15,9 (13-24)	15,9 (14-18)	16,8 (13-41)
Aantal patiënten dat studiefase 1 heeft afgerond	7	10	14	4	35
Aantal patiënten dat studiefase 3 heeft afgerond	7	8	14	3	32
Aantal stakers	0	2	1	2	5

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Bertholet-Thomas 2021	Random sequence generation (selection bias)	⊖
	Allocation concealment (selection bias)	?
	Blinding of participants and personnel (performance bias)	⊖
	Blinding of outcome assessment (detection bias)	⊖
	Incomplete outcome data (attrition bias)	+
	Selective reporting (reporting bias)	+
	Other bias	?

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking KCHC versus alkali-therapieën bij Distale renale tubulaire acidose (dRTA) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van één jaar en ouder: GRADE evidence profile.

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

Voorkomen van nierschade (vastgesteld met: eGFR)

1	observationale studies	Het bewijs voor deze uitkomstmaat ontbreekt									CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	----------

Voorkomen van fracturen en groeiachterstand

1	observationale studies	Het bewijs voor deze uitkomstmaat ontbreekt									CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	----------

Verbeteren van metabole controle (follow up: 5 dagen; vastgesteld met bereiken van normaalwaarde plasma bicarbonaat [22 mmol/L]))

1	observationale studies	niet ernstig	n.v.t.	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	27/30 (90.0%)	13/30 (43.3%)	-	470 meer per 1.000 (from 290 meer tot 650 meer) ^b	⊕○○○ Zeer laag	BELANGRIJK
---	------------------------	--------------	--------	----------------------	--------------	---------------	---------------	---------------	---	------------------------------------------------------------------------	-------------------	------------

Interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: 5 dagen)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	KCHC	SoC	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	observationale studies	ernstig	n.v.t.	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	1/32 (3.1%)	4/37 (10.8%)	RR 0.29 (0.03 tot 2.46)	77 minder per 1.000 (from 105 minder tot 158 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

Incidentie stakers (follow up: 5 dagen)

1	observationale studies	ernstig	n.v.t.	niet ernstig	n.v.t.	niet gevonden	0/0	0/0	Niet te berekenen		⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------	--------	--------------	--------	---------------	-----	-----	-------------------	--	-------------------	----------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

- Absoluut verschil en betrouwbaarheidsinterval berekend op basis van McNemar test voor gepaarde proporties.
- De gemiddelde bicarbonaatpiegel in het bloed is een valide surrogaat uitkomstmaat voor harde eindpunten zoals nierschade, en fracturen en groeiachterstand. Er is echter wel sprake van indirect bewijs omdat de interventie en controle arm niet overeenkomen met de PICO.
- De bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de default klinische relevantiegrens van 1,25.

Literatuur

1. SmPC kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®). 2021.
2. Farmacotherapeutisch Kompas. Preparaattekst kaliumcitraat. Geraadpleegd op 2 december 2022 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/k/kaliumcitraat>.
3. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2160-70.
4. Orphanet. Distale renale tubulaire acidose. Geraadpleegd op 2 december 2022 via https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=18&Ing=NL.
5. Trepiccione F, Walsh SB, Ariceta G, et al. Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points. Nephrol Dial Transplant 2021; 36: 1585-96.
6. Bianic F, Guelfucci F, Robin L, et al. Epidemiology of Distal Renal Tubular Acidosis: A Study Using Linked UK Primary Care and Hospital Data. Nephron 2021; 145: 486-95.
7. Lopez-Garcia SC, Emma F, Walsh SB, et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 981-91.
8. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Laboratoriumdiagnostiek Nieraandoeningen (LESA). 2019.
9. EMA. EPAR kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnayaal®). 2021.
10. Referentiewaarden Franciscus Klinisch Chemisch Laboratorium. Biologische referentie-intervallen of medische beslissingswaarden. 2019. Geraadpleegd op 2 december 2022 via https://www.franciscus.nl/uploads/themasite/verwijzers/20190724_referentiewaardenlijst_franciscus_voor_tms1.pdf.
11. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. Algemeen overzicht referentiewaarden. . Geraadpleegd op 2 december 2022 via <https://www.nvkc.nl/algemeen-overzicht-referentiewaarden>.
12. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silvan MA, et al. Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments. Pediatr Nephrol 2021; 36: 83-91.
13. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silvan MA, et al. Safety, efficacy, and acceptability of ADV7103 during 24 months of treatment: an open-label study in pediatric and adult patients with distal renal tubular acidosis. Pediatr Nephrol 2021; 36: 1765-74.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van kaliumcitraat/
kaliumwaterstofcarbonaat Sibnaya[®] voor de
behandeling van distale renale tubulaire
acidose (dRTA) in patiënten van 1 jaar en
ouder

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 17 juli 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022024886
Volgnummer	2022030917
Contactpersoon	Dhr. drs. K.G. Watson +31 (0)6 420 243 15
Auteur(s)	Dhr. P.C.G. Klein
Afdeling Team	Zorg Geneesmiddelen
Fabrikant	TwinPharma

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—10
2.4	Aannames—12
3	Budgetimpactanalyse—15
4	Conclusie—17
5	Referenties—19

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat (hierna: KCHC; merknaam Sibnaya®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de Budget Impact Analyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

KCHC (Sibnaya®) is geregistreerd voor de behandeling van distale renale tubulaire acidose (dRTA) van patiënten van 1 jaar en ouder.

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

In Nederland is er geen richtlijn voor de behandeling van patiënten met dRTA en er is eveneens geen sprake van een standaardbehandeling. De Europese richtlijn vermeldt de te kiezen behandelopties in algemene termen waardoor er ook op Europees niveau geen standaardbehandeling voorgeschreven wordt.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Incidentie en prevalentie

dRTA is een zeldzame aandoening. De incidentie en prevalentie zijn niet duidelijk. De diagnose is complex, gaat vaak gepaard met comorbiditeit en kan zowel aangeboren (primair) als later verworven (secundair) zijn. Hierdoor wordt de diagnose vaak pas laat vastgesteld.

In Nederland worden kinderen met primaire dRTA voornamelijk behandeld in de twee erkende expertisecentra: Amsterdam UMC, Expertisecentrum voor Zeldzame Pediatrische aandoeningen van Nieren en Urinewegen, en UMC Utrecht, Expertisecentrum voor Erfelijke en Aangeboren Nier- en Urinewegaandoeningen. De zorg voor volwassenen met dRTA is niet geconcentreerd in expertisecentra. Derhalve is het exacte aantal patiënten met dRTA in Nederland niet bekend. De voor de Horizonscan^[1] geraadpleegde experts gaven aan dat er naar verwachting mogelijk zo'n 50-100 kinderen in aanmerking komen voor behandeling en 250-500 volwassen (volgens verdeling 20% kinderen, 80% volwassenen); met een maximum van totaal 600 patiënten.

De meest recente epidemiologische data berusten op een retrospectieve analyse van Bianic et al.^[2], uit 2021. Gebruikmakend van de 'Clinical Practice Research Datalink' database - een database met geanonimiseerde patiënt data uit een groot huisartsen netwerk in de UK - berekenden Bianic et al.^[2] een prevalentie van 0,46 per 10.000 inwoners (primair en secundair). Van de gerapporteerde diagnoses was 22% primaire en 78% secundaire dRTA.

Het Zorginstituut gebruikt bij voorkeur prevalentiecijfers uit de epidemiologische studies in plaats van expert opinie. Hoewel de studie van Bianic et al.^[2] geen Nederlandse studie is, is het redelijk om aan te nemen dat prevalentiecijfers vergelijkbaar zullen zijn. In deze BIA wordt dan ook de prevalentie van 0,46 per 10.000 inwoners aangehouden. Dit komt neer op een totaal van 816 dRTA patiënten in Nederland bij een bevolkingsgrootte van 17.732.642 (CBS^[3]; 09-08-2022).

Omdat dRTA vaak moeilijk te diagnosticeren is, en dus niet alle dRTA patiënten in deze database als zodanig gecodeerd zijn, berekenen Bianic et al.^[2] ook een 'werkelijke' prevalentie van 1,60 per 10.000 inwoners. Deze 'werkelijke' prevalentie is geschat op basis van een algoritme dat patiënten met mis-gediagnosticeerde, niet gerapporteerde, of fout-gecodeerde dRTA kan detecteren op basis van bepaalde veelvoorkomende comorbiditeiten en het gebruik van dRTA-specifieke medicijnen. Indien de 'werkelijke' prevalentie van 1,60 per 10.000 inwoners gebruikt zou worden, zou de budgetimpact sterk toenemen. Dit prevalentiecijfer lijkt het Zorginstituut echter niet realistisch.

In de berekening is aangenomen dat ieder jaar evenveel patiënten in- (incidentie) als uitstromen (mortaliteit).

Tabel 1: Geschat aantal patiënten met dRTA dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met KCHC

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Kinderen*	163	163	163

Volwassenen*	653	653	653
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor KCHC in aanmerking komt	816	816	816

* op basis van klinisch expert opinie (~20% kinderen, 80% volwassenen)

Behandelingsalgoritme

De voorgestelde plaats in de behandeling is direct na de diagnose dRTA om snel adequate metabole controle te bereiken. Metabole controle is hierbij gedefinieerd als plasma- of serumbicarbonaat 22,0 mmol/l en de afwezigheid van hypercalciurie. Alle nieuwe dRTA patiënten (incident) kunnen daarom in principe behandeld worden met KCHC zodra het instroomt als verzekerde zorg. Echter, omdat dRTA een zeldzame aandoening is, en er jaarlijks maar een beperkt aantal nieuwe patiënten gediagnosticeerd worden, maakt het Zorginstituut de versimpelende aanname dat de jaarlijkse instroom en uitstroom van dRTA patiënten overeenkomt.

Indien (prevalente) patiënten geen metabole controle bereiken, is er een duidelijke aanleiding om deze patiënten over te zetten naar KCHC. Als sprake is van goede metabole controle, bestaat deze aanleiding in principe niet. Derhalve is de verwachting dat niet alle 816 dRTA patiënten in aanmerking komen voor behandeling met KCHC.

Door de verlengde afgifte van KCHC, is het mogelijk zowel overdag als 's nachts controle van de metabole acidose te behouden bij een tweemaal daagse toediening. Vier- tot zesmaal daagse toediening (waaronder ook 's nachts) is gebruikelijk voor de niet geregistreerde zouten waar de patiënten momenteel mee behandeld worden. Daarnaast heeft de formulering een maskering van de gebruikelijke bittere smaak van citraat. De registratiehouder en geconsulteerde experts verwachten dan ook dat dit de therapietrouw ten goede zal komen. Deze is momenteel met name onder kinderen met dRTA erg laag. Mede gezien de onomkeerbare schadelijke impact die dRTA kan hebben indien de metabole acidose niet gecontroleerd is, wordt verwacht dat artsen bij onvoldoende metabole controle zullen overwegen patiënten om te zetten naar KCHC.

De registratiehouder en geconsulteerde experts verwachten dat het aannemelijk is dat KCHC sneller zal worden toegepast bij met name kinderen (1-12 jaar) gezien de therapietrouwproblematiek. Ten behoeve van de maximale budget impact gaat het Zorginstituut mee in de aanname van de registratiehouder dat alle kinderen worden omgezet. De studie van Lopez-Garcia et al.^[4] toont aan dat de mate van het bereiken van metabole controle sterk samenhangt met het bruto binnenlands product (BBP). Zo wordt in landen met een hoog BBP (zoals Nederland) bij 67% van de (volwassen) dRTA patiënten adequate metabole controle bereikt. Het Zorginstituut gaat mee in de aanname van de registratiehouder dat in Nederland in 33% van de volwassen dRTA patiënten geen metabole controle bereikt wordt. Dit percentage is eveneens door de registratiehouder bevestigd bij verschillende klinische experts middels een schriftelijke consultatie. Het Zorginstituut heeft de samenvattende documenten dienaangaande kunnen inzien.

Op grond van de bovenstaande aannames kan worden berekend dat in Nederland 163 kinderen (=100% van de kinderen) en 215 volwassenen (= 653 patiënten x 33% zonder metabole controle) in aanmerking komen voor behandeling met KCHC. In totaal komt dit neer op 378 dRTA patiënten. Deze schatting is iets hoger dan de schatting van de registratiehouder, maar lager dan de maximum schatting uit de Horizonscan.^[1] Er bestaat enige onzekerheid over of volwassen patiënten die wel metabole controle bereiken in de praktijk mogelijk toch overstappen op KCHC vanwege het gebruiksgemak. Om de mogelijke impact hiervan te toetsen rekent het

Zorginstituut met twee additionele scenario's waarbij 50% (=219) en 100% (=438) van de volwassenen met metabole controle op alkali-therapie alsnog overstappen op KCHC.

Marktpenetratie

De verwachte marktpenetratie is niet uitgevraagd bij (Nederlandse) klinisch experts. Het Zorginstituut is daarom uitgegaan van een oplopende marktpenetratie van 30%, 60% en 100% in de eerste drie jaar na opname van KCHC in het pakket. Deze BIA geeft zodoende een maximum schatting in het 3^e jaar na markttoelating.

Tabel 2: Het geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met KCHC voor dRTA

Jaar	Totaal aantal patiënten met dRTA	Marktpenetratie	Totaal aantal patiënten die behandeld zullen worden met KCHC
basecase			
1	378	30%	114
2	378	60%	227
3	378	100%	378
Scenario 1: 50% volwassenen met metabole controle stappen over op KCHC			
1	597	30%	179
2	597	60%	358
3	597	100%	597
Scenario 1: 100% volwassenen met metabole controle stappen over op KCHC			
1	816	30%	245
2	816	60%	490
3	816	100%	816

Off-label gebruik en indicatie uitbreidingen

De registratiehouder geeft aan dat er geen risico is op off-label gebruik.

2.2 Substitutie

In de EU zijn verschillende alkaliserende zouten toegelaten voor indicaties zoals metabole acidose, hypokaliaemie of nefrolithiasis (nierstenen). Soms worden magistrale bereidingen gebruikt. Deze omvatten onder andere kaliumcitraat, kaliumbicarbonaat, natriumbicarbonaat en natriumcitraat; elk als een enkele werkzame stof of in verschillende productcombinaties. In Nederland zijn kaliumcitraat, kaliumbicarbonaat en natriumcitraat als werkzame stoffen (en als los zout) niet geregistreerd. Natriumbicarbonaat als los zout is wel geregistreerd (Hospasol®). De kosten van natriumbicarbonaat liggen tussen de € 0,12 en € 0,28 per tablet (taxe juli 2023). Kaliumbicarbonaat/kalium-waterstofcarbonaat wordt niet vergoed.

Kaliumcitraat wordt momenteel onder nadere voorwaarden vergoed als apotheekbereiding voor de indicaties niersteenlijden of renale tubulaire acidose. De apotheekbereiding van kaliumcitraat wordt geleverd in verpakkingen van 500 of 1000 capsules van 500mg werkzame stof (taxe juli 2023). De verpakking met 500 capsules kost € 79,95 wat neerkomt op € 0,16 per capsule ($\text{€ } 79,95 / 500 = \text{€ } 0,1599$). Er zijn twee apotheekbereidingen met een verpakking van 1000 capsules beschikbaar. Deze kosten € 158,76 en € 186,04 wat respectievelijk neerkomt op € 0,16 ($\text{€ } 158,76 / 1000 = \text{€ } 0,15876$) en € 0,19 ($\text{€ } 186,04 / 1000 = \text{€ } 0,18604$).

Bij opname van KCHC in het pakket zal het bovenstaande zouten, mogelijke volledig, substitueren. Het Zorginstituut is van mening dat nog veel onduidelijk is over deze mogelijke substitutie omdat de gegevens ontbreken over de inzet van bovenstaande geneesmiddelen/bereidingen in de Nederlandse praktijk. Het is daarom niet mogelijk om een inschatting te maken van de substitutie die mogelijk zal optreden bij opname van KCHC. In de BIA wordt hier daarom geen rekening mee gehouden. Dit kan tot een overschatting van de budgetimpact van KCHC leiden.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Apotheekinkooprijks KCHC (Sibnaya®)

KCHC is beschikbaar in sachets van 8 mEq en 24 mEq. De bijbehorende AIP per sachet bedraagt respectievelijk € 2,30 en € 6,90. Dit medicijn kan worden ingekocht in verpakkingen van 60 sachets.

Behandelschema

De dosering van KCHC is gebaseerd op leeftijd en gewicht. De gemiddelde dosering en gewicht per leeftijdsgroep uit de (follow-up) studie van Bertholet-Thomas et al.^[5] is gebruikt in de berekening van de totale kosten.

Volgens het schema in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC)^[6] dient de hieronder voor elke leeftijdsgroep aangegeven dagelijkse startdosis te worden toegediend en geleidelijk te worden getitreerd om de optimale dosis te bereiken die leidt tot voldoende controle van metabole acidose.

Tabel 3: Doseringsschema KCHC

Leeftijdscategorie	Startdosering	Titratie	Max. dosering
Volwassenen	1 mEq/kg/dag	Maximale titratie van 0,5 mEq/kg/dag meer/minder tot de optimale dosering is bereikt	De maximale dosis, ongeacht de leeftijdsgroep, bedraagt 10 mEq/kg/dag of, indien dit lager is, een totale dagelijkse dosis van 336 mEq.
Adolescenten (vanaf 12 jaar)	1 mEq/kg/dag	Maximale titratie van 1 mEq/kg/dag meer/minder tot de optimale dosering is bereikt	
Kinderen (4 t/m 11 jaar)	2 mEq/kg/dag	Maximale titratie van 1,5 mEq/kg/dag meer/minder tot de optimale dosering is bereikt	
Kinderen (1 t/m 3 jaar)	4 mEq/kg/dag	Maximale titratie van 1,5 mEq/kg/dag meer/minder tot de optimale dosering is bereikt	

Volgens de SmPC moet de totale dagelijkse dosis over twee toedieningsmomenten worden verdeeld. Het Zorginstituut is ervan uit gegaan dat de daarbij gebruikte dosering gelijk is. Voor elke individuele patiënt moet de dosis, die de doeldosering het dichtst benadert, worden samengesteld door hele sachets van de twee beschikbare sterkten samen te voegen. Zodoende kan het voorkomen dat de combinatie, die de doeldosering het dichtst benadert, resulteert in een lichte onder-/overdosering. Indien twee verschillende combinaties van sachets even ver van de doeldosering afliggen, is ten behoeve van de maximum budgetimpact gekozen voor de optie die uitkomt op (lichte) overdosering.

Tabel 4: Kosten per patiënt per patiëntgroep voor toepassing van KCHC bij dRTA

KCHC (Sibnaya®)			
<i>Dagelijkse doeldosering*</i>			
	Dosering (gemiddeld)	Gewicht* (Gemiddeld)	Doeldosering
Volwassenen	2,3 mEq/kg/dag	62,30kg	143 mEq (72 mEq per toediening)
Adolescenten	2,6 mEq/kg/dag	47,16kg	123 mEq (61 mEq per toediening)
Kinderen (4 t/m 11 jaar)	3,4 mEq/kg/dag	24,65kg	84 mEq (42 mEq per toediening)
Kinderen (1 t/m 3 jaar)	4,8 mEq/kg/dag	15,80kg	76 mEq (38 mEq per toediening)
<i>Aantal sachets per dag (dichtst bij doeldosering per toediening) en werkelijke dosering**</i>			
	Aantal 8 mEq sachets	Aantal 24 mEq sachets	Dosering
Volwassenen	0	6	144 mEq (72 mEq per toediening)
Adolescenten	4	4	128 mEq (64 mEq per toediening)
Kinderen (4 t/m 11 jaar)	4	2	80 mEq (40 mEq per toediening)
Kinderen (1 t/m 3 jaar)	4	2	80 mEq (40 mEq per toediening)
<i>Inkoopkosten (AIP)</i>			
Inkoopkosten 8 mEq (AIP)			€ 2,30 per sachet
Inkoopkosten 24 mEq (AIP)			€ 6,90 per sachet
<i>Gemiddelde dagelijkse kosten per patiëntgroep**</i>			
Volwassenen			€41,40
Adolescenten			€36,80
Kinderen (4 t/m 11 jaar)			€23,00
Kinderen (1 t/m 3 jaar)			€23,00
<i>Gemiddelde jaarlijkse dosering per patiëntgroep</i>			
Volwassenen			52.560 mEq
Adolescenten			46.720 mEq
Kinderen (4 t/m 11 jaar)			29.200 mEq
Kinderen (1 t/m 3 jaar)			29.200 mEq
<i>Gemiddelde totale kosten per jaar per patiënt per patiëntgroep</i>			
Volwassenen			€15.111
Adolescenten			€13.432
Kinderen (4 t/m 11 jaar)			€8.395
Kinderen (1 t/m 3 jaar)			€8.395

* gebaseerd op gewicht (gemiddelde) per groep uit de longterm follow-up studie van Bertholet-Thomas et al.^[5] Deze data staat in de supplementaire data en is opgevraagd bij de fabrikant ** gebaseerd op de combinatie van sachets die samen per toedieningsmoment het dichtst bij de doeldosering komen zoals beschreven in het SmPC^[6] (dit kan betekenen dat er over-/onder gedoseerd wordt).

De totale kosten per jaar per groep variëren van €8.395 (kinderen) tot €15.111 (volwassenen). Om de totale kosten per groep een adequate weging te geven in de berekening van de gemiddelde kosten per dRTA patiënt is er aangenomen dat de weging van groepen overeenkomt met de grootte van de groepen in de follow-up studie van Bertholet-Thomas et al.^[5]; zie Tabel 5.

Tabel 5: Weging van de patiëntgroepen

	Patiënten in trial (n)	Weging
Volwassenen	6	20%
Adolescenten	8	27%
Kinderen (4 t/m 11 jaar)	13	43%
Kinderen (1 t/m 3 jaar)	3	10%
Totaal	30	100%

Zodoende komen de totale gemiddelde kosten per Nederlandse dRTA patiënt die behandeld wordt met KCHC uit op €11.081 per jaar. Dit ligt iets hoger dan de berekening van de registratiehouder (€10.074).

Therapietrouw

Het Zorginstituut neemt in de berekening een therapietrouw van 100% aan.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- In Nederland zijn er maximaal 816 dRTA patiënten. Dit is gebaseerd op de prevalentiecijfers zoals gepubliceerd in de studie van Bianic et al.^[2] uit het Verenigd Koninkrijk.
- Het Zorginstituut maakt de versimpelende aanname dat er jaarlijks evenveel patiënten instromen (incidentie) als uitstromen.
- Voor de schatting van het aantal patiënten wordt een verdeling van 20/80 aangehouden wat betreft kinderen/volwassen dRTA patiënten. Dit is gebaseerd op (Nederlandse) klinisch expert opinie.
- De BIA gebruikt de gemiddelde toegepaste dosering zoals voorgeschreven in de longterm follow-up studie van Bertholet-Thomas et al.^[5] (in supplementaire data; opgevraagd bij de fabrikant), gebaseerd op gemiddelde gewicht uit de studie.
- Het Zorginstituut sluit zich aan bij de registratiehouder in haar aanname dat ongeveer 67% van de dRTA patiënten metabole controle bereikt met de huidige standaard behandeling(en) in Nederland. Deze aanname berust op een recente studie van Lopez-Garcia et al.^[4] en is bevestigd door (Nederlandse) klinisch experts.
- Omdat de therapietrouw onder kinderen in de praktijk lager is dan onder volwassenen, stemt Het Zorginstituut in met de aanname van de registratiehouder dat Nederlandse artsen bij alle kinderen de huidige therapie zullen vervangen door KCHC vanwege het voordeel van een tweemaal daagse toediening
- In de basecase gaat het Zorginstituut ervan uit dat alleen de volwassen patiënten die geen metabole controle bereiken met alkali-therapie over zullen stappen naar KCHC. In de praktijk kunnen volwassenen echter ook overstappen naar KCHC indien metabole controle bereikt wordt met een (andere) alkali-therapie vanwege het gebruiksgemak. Er is echter grote onzekerheid over in hoeverre dit ook daadwerkelijk zal gebeuren in de praktijk. Om de mogelijke impact hiervan inzichtelijk te maken rekent het Zorginstituut met twee additionele scenario's waarin 50% en 100% van de volwassen patiënten met metabole controle overstappen op KCHC.
- In de BIA wordt aangenomen dat de tweemaal daagse toedieningen gelijk gedoseerd dienen te zijn.

- Het Zorginstituut gaat uit van een marktpenetratie 30% in het eerste jaar, 60% in het tweede jaar, en 100% in het derde jaar.
- In deze BIA wordt geen rekening gehouden met substitutie. Mogelijk is de budgetimpact van KCHC hierdoor overschat.
- KCHC zal niet off-label voorgeschreven worden.
- De BIA gaat uit van een therapietrouw van 100%.

3 Budgetimpactanalyse

Tabel 6 vermeldt een overzicht van de totale budgetimpact wanneer KCHC aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie dRTA in patiënten van 1 jaar of ouder. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 6: Totale kosten van de toevoeging van KCHC aan het dRTA behandelarsenaal

Jaar	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar KCHC*
Basecase			
Jaar 1	30%	114	€1.263.280
Jaar 2	60%	227	€2.515.478
Jaar 3	100%	378	€4.188.769
Scenario 1: 50% volwassenen met metabole controle stappen over op KCHC			
Jaar 1	30%	179	€1.983.571
Jaar 2	60%	358	€3.967.141
Jaar 3	100%	597	€6.615.596
Scenario 2: 100% volwassenen met metabole controle stappen over op KCHC			
Jaar 1	30%	245	€2.714.943
Jaar 2	60%	490	€5.418.805
Jaar 3	100%	816	€9.042.422

*Berekend met gebruik van gemiddelde kosten per patiënt per jaar van €11.081.

4 Conclusie

Rekening houdend met de verschillende aannames zal opname op lijst 1B van het GVS van KCHC (Sibnaya®) bij behandeling van patiënten van 1 jaar of ouder met dRTA gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €4,2 miljoen.

In de BIA is aangenomen dat prevalentie volwassen patiënten die momenteel metabole controle behalen met alkali-therapie niet over zullen stappen naar KCHC. Echter, binnen het label zouden volwassen patiënten met metabole controle ook over kunnen stappen naar KCHC vanwege het gebruiksgemak. In hoeverre dit in de praktijk zal gebeuren is niet duidelijk. Om de impact hiervan op de budgetimpact inzichtelijk te maken zijn twee scenario's uitgevoerd waarin 50% en 100% van deze patiënten overstapt op KCHC. De meerkosten ten laste van het farmaciebudget voor deze scenario's bedragen respectievelijk €6,6 en €9 miljoen.

In de BIA bestaat verder onzekerheid over het werkelijke aantal patiënten dat in aanmerking komen voor behandeling met KCHC. Omdat het Zorginstituut niet over geschikte (Nederlandse) data beschikt, is in de BIA de prevalentie van deze zeldzame aandoening gebaseerd op een epidemiologische studie uit het Verenigd Koninkrijk. Deze schatting komt redelijk overeen met de inschatting van Nederlandse experts zoals vermeld in de Horizonscan. Daarnaast is er onzekerheid over substitutie omdat de verschillende vergelijkende behandelingen niet geregistreerd zijn in Nederland of alleen onder nadere voorwaarden vergoed worden als apotheekbereiding. Substitutie is daarom niet in de BIA meegenomen. De impact van substitutie wordt door het Zorginstituut als erg klein ingeschat aangezien de kosten voor de apotheekbereiding van kaliumcitraat en het geregistreerde natriumbicarbonaat erg laag zijn in vergelijking met KCHC.

5 Referenties

1. Het Zorginstituut (2021). Horizonscan: Kaliumcitraat / kaliumwaterstofcarbonaat (Sibnaya). from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/kaliumcitraat---kaliumwaterstofcarbonaat-stofwisseling-en-endocrinologie-stofwisselingsziekten/versie8>.
2. Bianic F, Guelfucci F, Robin L, et al. Epidemiology of Distal Renal Tubular Acidosis: A Study Using Linked UK Primary Care and Hospital Data. *Nephron* 2021; 145: 486-95.
3. CBS (2022). Bevolkingsteller. from <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-bevolking/bevolkingsteller>.
4. Lopez-Garcia SC, Emma F, Walsh SB, et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019; 34: 981-91.
5. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silvan MA, et al. Safety, efficacy, and acceptability of ADV7103 during 24 months of treatment: an open-label study in pediatric and adult patients with distal renal tubular acidosis. *Pediatric Nephrology* 2021; 36: 1765-74.
6. EMA. Sibnaya: EPAR - Bijlage 1 - Samenvatting van productkenmerken. 2022: pagina's. Geraadpleegd op via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sibnaya-epar-product-information_en.pdf.