



WAR CG notulen SGLT2-remmers

SGLT2-remmers, eerste bespreking

29 maart 2021

FT-rapport

De eerste bespreking van de groepsbeoordeling van de vier SGLT2-remmers die op dit moment in Nederland op de markt zijn: dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine. Ze worden al vergoed voor specifieke patiëntengroepen. De registratiehouder vraagt om uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden. Op basis van recente cardiovasculaire uitkomstenstudies (CVOT) ziet de Rondetafel Diabeteszorg toegevoegde waarde van de SGLT2-remmers bij patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Zowel de eerste als de tweede lijn van de beroepsgroep hebben recent aangegeven dat behandeling overwogen kan worden voor volwassen personen met type 2-diabetes mellitus (DM2) met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, gedefinieerd als eerder bewezen hart- en vaatziekten volgens de CVRM-richtlijn en/of chronische nierschade. De beroepsgroep baseert zich daarbij op een recente netwerk meta-analyse (NMA), uitgevoerd volgens de laatste regels van de GRADE-methodiek.

De beoordeling van ZIN is eveneens gebaseerd op deze NMA. Daaruit blijkt dat de vier SGLT2-remmers bij DM2 patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of een chronische nierziekte resulteren in een verlaging van de kans op sterfte door alle oorzaken, sterfte door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie voor hartfalen en nierfalen na vier jaar behandeling. Het bewijs is van hoge kwaliteit. In de NMA werd geen effect verwacht op niet-fatale beroerte. De GRADE-conclusies zijn contextonafhankelijk, wat betekent dat geen klinische relevantiegrenzen zijn gehanteerd. In de NMA zijn de vier remmers niet onafhankelijk beoordeeld, noch zijn ze met elkaar vergeleken. Hier heeft ZIN in zijn beoordeling nader naar gekeken. Opvallend is dan dat ertugliflozine zich op de samengestelde uitkomstmaat 3p-MACE (de primaire uitkomstmaat in de CVOT's) anders lijkt te gedragen dan de andere drie SGLT2-remmers. Op basis van de klinische relevantiegrens die de beroepsgroep hanteert en die van de NICE kunnen cana-, empa- en dapagliflozine positief worden beoordeeld, terwijl ertugliflozine geen effect laat zien ten opzichte van placebo. Uitzondering is de uitkomstmaat hospitalisatie voor hartfalen. Daarbij moet vermeld worden dat alle CVOT's zijn opgezet om non-inferioriteit ten opzichte van placebo aan te tonen. Hoewel de discrepanties tussen SGLT2-remmers in de recente NMA niet tot downgrading obv inconsistentie hebben geleid, vraagt ZIN zich af of er wel sprake is van een groepseffect. Uit de NMA blijkt voorts als ongunstig effect dat de remmers als groep resulteren in een verhoging van de kans op genitale infecties na vijf jaar behandeling. ZIN kan geen uitspraak doen over het risico op de mogelijke ernstige bijwerkingen als diabetische ketoacidose, amputaties en het voorkomen van amputaties. De beroepsgroep waarschuwt in het conceptstandpunt om alert te zijn op deze mogelijke bijwerkingen. De ervaring in de markt met canagliflozine en ertugliflozine is beperkt; met dapagliflozine en empagliflozine is die er voldoende. De

toepasbaarheid ervan is gelijkwaardig en het gebruiksgemak is acceptabel.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021024980

ZIN komt tot de eindconclusie dat bij de behandeling van volwassenen met DM2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten de SGLT2-remmers dapagliflozine, canagliflozine en empagliflozine een meerwaarde hebben ten opzichte van placebo, en dat de SGLT2-remmers ertugliflozine een gelijke waarde heeft ten opzichte van placebo.

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de aanpak van de beoordeling en de eindconclusie.
- Een referent denkt dat geen sprake is van een groepseffect. Wel wordt gezegd dat ertugliflozine geschikt kan zijn als middel voor de behandeling van hartfalen, maar niet voor diabetesgeassocieerde cardiovasculaire uitkomsten.
- Een referent is kritisch over de klinische relevantiegrens met een NNT van 100 over vijf jaar, gezien discussies daarover binnen andere categorieën medicijnen.
- Van belang is om bij dit soort groepsbeoordelingen oog te houden voor de verschillen tussen de afzonderlijke middelen. Het is nuttig om ook dit artikel mee te nemen in het FT-rapport. In algemene zin is het belangrijk bij dit soort groepsbeoordelingen oog te houden voor het groepseffect.
- Pagina 38 beschrijft dat de werking van de remmers afhankelijk is van de nierfunctie en dat drie van de remmers niet meer mogen worden voorgeschreven, indien de creatinineklaring aanhoudend lager is dan 45 ml/min. Toch worden ze juist ook voorgeschreven bij een lage nierfunctie. Dat is tegenstrijdig. De beoordelaar antwoordt dat de beroepsgroep hierbij aangeeft dat de SmPC hierop binnenkort zal worden aangepast.
- Een referent vindt de opzet, waarbij non-inferioriteit voor efficacy ten opzichte van placebo wordt aangetoond wat vreemd. Ervan uitgaande dat de interventiegroep al iets boven de verwachting van de controlegroep ligt, kan gepowerd worden op non-inferioriteit om met een uitkomst die de klinische relevantiegrens niet haalt toch een goede score te behalen.

ZIN zal het artikel en enkele tekstuele opmerkingen verwerken in het rapport.

BIA

Uitbreiding van de bijlage 2-voorwaarden voor genoemde groep SGLT2-remmers bij volwassenen met DM2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van minimaal € 3 miljoen tot maximaal € 11,9 miljoen in het derde jaar, afhankelijk van aannames rondom marktpenetratie. Hierbij gaat het om 7.148 patiënten in het conservatieve scenario en om 28.593 patiënten in het progressieve scenario. Wanneer het percentage patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten wordt gevarieerd, en de marktpenetratie gelijk wordt gesteld aan de marktpenetratie uit de base-case, worden de meerkosten ten laste van

het farmaciebudget geraamd op minimaal € 4,6 miljoen en maximaal € 8,3 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. In de BIA wordt ervan uitgegaan dat ertugliflozine een gelijke waarde heeft ten opzichte van placebo. Het effect van het excluseren van ertugliflozine heeft bovendien een verwaarloosbaar effect op de uitkomsten, omdat het marktaandeel van dit middel zeer klein is. De grootste bron van onzekerheid is het aantal patiënten met DM2 dat reeds onder de huidige bijlage 2-voorwaarden valt.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021024980

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de aannames en de eindconclusie.
- In de scenario-analyse is niet gevarieerd in de patiëntaantallen van DM2-patiënten met glucoseverlagende therapie voor wie de SGLT2-remmer niet binnen de huidige bijlage 2-voorwaarde valt, terwijl er werd aangegeven dat dit de grootste onzekerheid in de BIA is. De beoordelaar verklaart dat gebruik is gemaakt van gegevens uit de GIP-databank. Er is geen percentage beschikbaar om mee te variëren. Bovendien is de onzekerheid misschien beperkter dan nu is opgeschreven, gezien dit gebaseerd op daadwerkelijk geobserveerd gebruik in de GIP-databank.
- In de BIA wordt uitgegaan van een lineaire groei in het aantal gebruikers tussen 2014-2019. Dat is niet helemaal conform de werkelijke cijfers. Als de werkelijke cijfers worden genomen, komt het aantal patiënten uiteindelijk lager uit. De beoordelaar zal opnieuw een berekening maken en bij een grote afwijking het rapport aanpassen.

ZIN past de BIA aan op basis van het besprokene.

FE-rapport

ZIN concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is. De belangrijkste punten van kritiek daarbij zijn:

- Ertugliflozine wordt geschaard onder het klasse-effect van de vier SGLT2-remmers. Door het klasse-effect te baseren op de EMPA-REG OUTCOME-studie wordt mogelijk de effectiviteit van ertugliflozine overschat;
- Scenarioanalyses worden wel beschreven, maar de resultaten ervan worden niet gepresenteerd;
- Patiënt- en familiekosten worden niet geïncludeerd volgens de richtlijn economische evaluaties. Er wordt gesteld dat deze kosten mogelijk lager zullen zijn voor de interventiegroep, maar deze stelling wordt niet onderbouwd;
- De langetermijnextrapolaties laten een grote variatie zien. De statistische fit op geobserveerde data was vergelijkbaar tussen de verschillende parametrische distributies. Daarom is er gekeken naar klinische plausibiliteit. De keuze voor bepaalde parametrische distributies op basis van deze klinische plausibiliteit is niet voorgelegd aan klinisch experts en lijkt willekeurig.

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de conclusies uit het FE-rapport.
- De registratiehouder stelt dat informele kosten niet worden meegenomen, omdat de remmers niet tot een verhoogd aantal huisartsbezoeken leiden. Dat argument is onduidelijk. Het is beter om mantelzorgkosten wel mee te nemen.
- Volgens de richtlijn van ZIN kunnen samengestelde uitkomstmaten worden gebruikt bij twee uitkomsten die duidelijk klinisch met elkaar verbonden zijn. In het FE-rapport wordt echter gesteld dat een samengestelde uitkomstmaat niet geschikt is voor een FE-model. De vraag is of dat zo sterk kan worden gesteld. De QALY is nu eenmaal een samengestelde uitkomst van kwantiteit en kwaliteit van leven. Andere samengestelde uitkomstmaten zoals bv. de 3-point MACE worden normaliter niet gebruikt. De referent geeft aan dat het niet precies te schatten is welk van de 3 events (niet-fatale hartinfarct, myocardinfectie en cardiovasculaire sterfte) in de 3-point MACE het meeste invloed heeft.
- Op verzoek zal aan het rapport een tabel worden toegevoegd die inzicht geeft in de Nederlandse populatie en de populatie uit de EMPA-REG OUTCOME.
- Er is een aantal van 1.000 patiënten in het model gebruikt. Voor elke patiënt zijn nog eens 1.000 iteraties opgenomen. Het is de moeite waard de registratiehouder te vragen waarom met deze omvang een betrouwbaar resultaat verwacht kan worden.
- Op pagina 25 staat: "Backwardselectie van variabelen in een regressiemodel heeft een aantal limitaties, waaronder de kans dat belangrijke verklarende variabelen worden geëxcludeerd, omdat deze als niet significant worden bevonden." Dit kritiekpunt wordt verder echter niet uitgewerkt. ZIN voegt aan het rapport een verzoek toe om meer toelichting over de regressiemodellen en de keuze om bepaalde covariaten toe te voegen aan de regressiemodellen
- Uit het rapport wordt niet geheel duidelijk welke gezondheidszorgkosten bij alle events worden meegenomen. Dat dient in een extra tabel of anderszins verhelderd worden. In de scenarioanalyses is gebruikgemaakt van prijzen van DBC-zorgproducten, maar de vraag is of dat hier een passend uitgangspunt is.
- In het rapport wordt stellig opgemerkt dat diabetespatiënten minder werken dan anderen. Een referent wil weten waarop deze stelling gebaseerd is.
- Op pagina 38 worden in analyse 7 de kosten voor nierfalen en nierschade op € 0 gezet, omdat de kosten voor behandeling van deze events in de praktijk erg hoog zijn. Dat vraagt meer toelichting.
- In tabel 16 worden de resultaten van de scenarioanalyses getoond, met opvallende uitkomsten bij een vijf- en tienjaarshorizon, zeker wat betreft de negatieve ICERS voor maatschappelijke effecten. De verklaring hierbij is dat productiviteitsverliezen zich vooral in het eerste jaar voordoen, terwijl de medische kosten blijven doorlopen. Een toelichtende

- voetnoot kan dit verhelderen.
- De registratiehouder gebruikt een eigen model, terwijl er ook gevalideerde modellen zijn voor DM-gerelateerde studies. De registratiehouder stelt dat de bestaande modellen in deze situatie niet helemaal toepasbaar zijn. De opmerking in het FE-rapport dat de gevalideerde modellen tot andere uitkomsten kunnen leiden, is daarom niet van toegevoegde waarde.
 - Een herberekening van productiviteitsverliezen met een wat langere frictieperiode dan de nu vermelde 85 dagen is, gezien het moment waarop de studie werd verricht, opportuun.
 - Tabel 10 gaat over vergoeding en kosteneffectiviteit in andere landen. Verzocht wordt om de gegevens daarin beter vergelijkbaar te maken door deze om te rekenen naar euro's per QALY met behulp van purchasing power parities.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021024980

ZIN zal het rapport aanpassen op grond van de bespreking.

SGLT2-remmers, eerste bespreking

31 mei 2021

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021.024980

In haar vorige vergadering kwam de WAR tot de conclusie dat de SGLT2-remmers dapagliflozine, canagliflozine en empagliflozine voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Voor ertugliflozine geldt dat niet.

De registratiehouders hebben na het ontvangen van de rapporten een klokstop aangevraagd. Zij zijn het niet eens met de conceptconclusie. Ze vinden dat de SGLT2-remmers als klasse beoordeeld moeten worden. Er zijn in de reactie geen nieuwe argumenten aangeleverd. De beroepsgroep geeft aan dat ertugliflozine geen voorkeursmiddel zal zijn, maar vraagt om dit middel niet op voorhand uit te sluiten van vergoeding. Het NHG en de zorgverzekeraars kunnen zich in de conclusie van ZIN vinden.

Voorts is recent nog een reactie ontvangen van de nefrologen. Zij stemmen in met de conclusie van ZIN. Ze geven onder meer aan dat in verschillende studies een klasse-effect is gevonden, maar gaan niet in op specifieke SGLT-2 remmers. De reactie van de nefrologen leidt niet tot aanpassingen in de rapporten of de eindconclusie.

Antwoordbrieven

Rapport en conceptconclusie zijn niet gewijzigd. Op die basis zijn de antwoordbrieven verzonden.

FT-rapport

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in het rapport en de eindconclusie;
- De studie van Tsapas et al. zou eerder in het rapport kunnen worden beschreven;
- In het Farmacotherapeutisch Kompas valt op dat canagliflozine niet expliciet genoemd wordt met betrekking tot de ervaring met de producten.

Discussie

De formulering van de eindconclusie waarin een behandeling vergeleken wordt met placebo is vreemd. ZIN wordt gevraagd daarvoor een alternatief aan te dragen.

BIA

Zorgverzekeraars Nederland en de nefrologen hebben op de BIA gereageerd. Zij geven aan dat ook een grotere groep patiënten mogelijk overgaat op het gebruik van SGLT2-remmers. De meerkosten daarvan zullen echter nihil zijn, hierdoor is de BIA onveranderd gebleven.

FE-rapport

De registratiehouders hebben de kritiekpunten van ZIN geadresseerd door toelichtingen en extra scenarioanalyses toe te voegen. Ook de nefrologen hebben recent op het FE-rapport gereageerd. Alle partijen kunnen zich in de conclusie van ZIN vinden, namelijk dat de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende methodologische kwaliteit is.

Daarbij wordt een ICER van ongeveer € 3.300 per QALY gerapporteerd ten opzichte van de standaardbehandeling. ZIN concludeert dat SGLT-2-remmers kosteneffectief zijn ten opzichte van de standaardbehandeling.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021024980

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in het FE-rapport en de BIA;
- Voor de ziektelast wordt uitgegaan van € 50.000 per QALY, terwijl in de conclusie nog wordt gerefereerd naar € 80.000;
- In een van de scenario's die zijn toegevoegd ligt de ICER boven de € 50.000 per QALY. Die uitschieter wordt nergens toegelicht;
- De toegevoegde passage over de studiepopulatie en het feit dat een vergelijking met de Nederlandse populatie niet mogelijk is, is onduidelijk;
- De registratiehouders hebben een toelichting gegeven op het criterium om predictoren te excluseren. De argumentatie daarbij is niet sterk;
- In het behandel-effect hebben de registratiehouders de regressiegewichten gehalveerd. Dat heeft invloed op het aantal QALY's. Het aantal QALY's is niet alleen toegenomen door de effectiviteitsreductie met 50%; ook het aantal QALY's in de standard of care-arm is toegenomen, en de kosten zijn omlaaggegaan. Die aanpassingen lijken niet te kloppen: de geldigheid van halvering van regressiecoëfficiënten als representatie van 50% effectiviteitsreductie hangt immers af van het teken van de coëfficiënt en van het type parametrische functie

De opsteller zal het rapport aanpassen op basis van het besprokene. De conclusie blijft ongewijzigd.