



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021021817

Datum 22 juni 2021
Betreft GVS rapport SGLT-2 remmers

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

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. J.E. de Boer
T +31 (0)6 215 833 54

Onze referentie

2021021817

Geachte mevrouw van Ark,

In uw brief van 16 maart 2021 (kenmerk CIBG-21-01601) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om te beoordelen of de nadere voorwaarden van de SGLT-2 remmers canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®), empagliflozine (Jardiance®), ertugliflozine (Steglatro®), kunnen worden uitgebreid. Inmiddels heeft het Zorginstituut deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Achtergrond

In de Ronde tafel Diabeteszorg, een samenwerkingsverband op initiatief van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) en het Zorginstituut, is voorgesteld om een uitbreiding van de bijlage 2 criteria na te streven voor deze middelen, gezien de voordelen bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. De uitbreiding die wordt gevraagd, aanvullend op de huidige bijlage 2 voorwaarden, is voor patiënten met diabetes mellitus type 2, die een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten hebben, als toevoeging op de standaardbehandeling. Als onderbouwing van deze aanvraag is door de NHG en NIV een advies uitgebracht over de inzet van SGLT-2 remmers bij de genoemde patiëntengroep ¹.

De huidige bijlage 2 voorwaarden luiden als volgt:

canagliflozine, dapagliflozine

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat.

¹ Nederlands Huisartsen Genootschap – Nederlandse Internisten Vereniging. Conceptrichtlijn Farmacotherapie van hoog risico patiënten met Diabetes Mellitus type 2. 2021

empagliflozine

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige combinatie met metformine of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat.

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

Datum

22 juni 2021

Onze referentie

2021021817

ertugliflozine

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige combinatie met metformine.

Beoordeling therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat de SGLT-2 remmers canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine bij de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van placebo. Zij behoren daarmee tot de stand van de wetenschap en praktijk. Ertugliflozine heeft een gelijke waarde ten opzichte van placebo en voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Budgetimpactanalyse

Rekening houdend met de aannames rond de patiëntenaantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden voor de SGLT-2 remmers canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine met de toepassing bij patiënten met DM2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €3 miljoen tot maximaal €11,9 miljoen, afhankelijk van aannames rondom de marktpenetratie.

Kosteneffectiviteit

Hoewel de kosteneffectiviteitsanalyse op een aantal punten niet voldoende transparant is, concludeert het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende kwaliteit is. De registratiehouders rapporteren een ICER van €3.304 per QALY. Het Zorginstituut concludeert dat de SGLT-2 remmers bij de gehanteerde referentiewaarde van €50.000 per QALY kosteneffectief zijn ten opzichte van de standaardbehandeling.

Advies

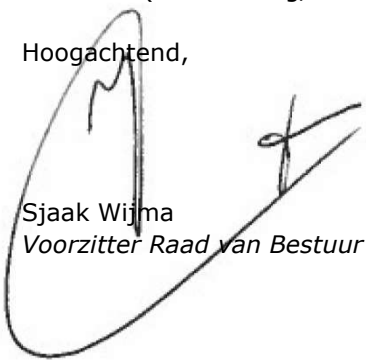
Wij adviseren u op grond van bovenstaande de bijlage 2 voorwaarden van de SGLT-2 remmers canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®) en empagliflozine (Jardiance®) uit te breiden met de volgende voorwaarde:

Voorwaarde:

Voor de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten:

- Eerder bewezen hart- en vaatziekten; en/of
- Chronische nierschade met
 - eGFR 30-59 ml/min per 1,73m² met matig verhoogde albuminurie (ACR> 3 mg/mmol/l) of
 - eGFR ≥ 60 ml/min per 1,73m² met ernstig verhoogde albuminurie (ACR>30 mg/mmol)

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

Datum

22 juni 2021

Onze referentie

2021021817



Farmacotherapeutisch rapport SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine (Forxiga®, Invokana®, Jardiance® en Steglatro®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten

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

Datum 4 juni 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019048444
Volgnummer	2021003025
	JBoer@zinl.nl , secretaris WAR CG
Auteur(s)	mevr. dr. H.G van der Meer, adviseur
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 11

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 16

2.3 Selectiecriteria 16

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Gunstige effecten interventie 19

3.3 Ongunstige effecten 32

3.4 Ervaring 37

3.5 Toepasbaarheid 37

3.6 Gebruiksgemak 39

4 Eindbeoordeling 41

4.1 Bespreking relevante aspecten 41

4.2 Eindconclusie 42

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 43

5.1 Oud advies 43

5.2 Nieuw advies 43

Bijlage 1: Zoekstrategie 45

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 47

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 53

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 55

Bijlage 5: Baseline tabel 57

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 59

Literatuur 61

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
3p-MACE	3-point major adverse cardiovascular events
ACR	Albumine/creatinine-ratio
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CVOT	Cardiovasculaire uitkomstenstudie (cardiovascular outcome trial)
CVRM	Cardiovasculair risicomanagement
DM2	Diabetes mellitus type 2
DPP4r	Dipeptidyl-peptidase-4-remmer
eGFR	Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GLP1-ra	Glucagon-like peptide-1 receptor agonist
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HR	Hazard ratio
HVZ	Hart- en vaatziekten
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NDF	Nederlandse Diabetes Federatie
NHG-NIV	Nederlands Huisartsen Genootschap – Nederlandse Internisten Vereniging
NYHA	New York Heart Association
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (randomized controlled trial)
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SGLT2	Natrium-glucose-cotransporter 2
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
ZIN	Zorginstituut Nederland

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2) remmers dapagliflozine (Forxiga®), canagliflozine (Invokana®), empagliflozine (Jardiance®) en ertugliflozine (Steglatro®) bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. De SGLT2-remmers zijn daarbij vergeleken met de standaard- of gebruikelijke behandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten de SGLT2-remmers dapagliflozine, canagliflozine en empagliflozine een meerwaarde hebben ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling en daarmee voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Ertugliflozine heeft een gelijke waarde ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling en voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 31 mei 2021.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van de natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2) remmers dapagliflozine (Forxiga®), canagliflozine (Invokana®), empagliflozine (Jardiance®) en ertugliflozine (Steglatro®) bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

SGLT2-remmers:^[1-4]

- *Dapagliflozine (Forxiga®); tablet 5 mg of 10 mg voor orale toediening*
- *Canagliflozine (Invokana®); tablet 100mg of 300mg voor orale toediening*
- *Empagliflozine (Jardiance®); tablet 10mg of 25mg voor orale toediening*
- *Ertugliflozine (Steglatro®); tablet 5 mg of 15 mg voor orale toediening*

Geregistreerde indicaties:^[1-4]

Indicaties relevant voor deze beoordeling

De SGLT2-remmers zijn geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 (DM2) die onvoldoende gereguleerd zijn of ter verbetering van de bloedglucoseregulatie, als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging:

- Als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht wegens intolerantie of contra-indicaties.
- Als aanvulling op/in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes of bloedglucoseverlagende middelen.

NB: de indicatieomschrijvingen van de SGLT2-remmers variëren enigszins in bewoording. Voor de precieze omschrijving zie de SmPC van de afzonderlijke producten.

Andere indicaties

Dapagliflozine is ook geïndiceerd voor volwassen patiënten met:

- Onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 1, als aanvulling op insuline bij patiënten met een BMI ≥ 27 kg/m², wanneer insuline alleen geen adequate bloedglucoseregulatie geeft ondanks optimale insulinetherapie.
- Symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie.

Claim van de registratiehouder:

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor het gebruik van een SGLT2-remmer als monotherapie of toegevoegd aan metformine en/of elke andere combinatie van glucose verlagende therapie (inclusief insulinetherapie) bij volwassenen met DM2 indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Deze vergoedingsaanvraag sluit aan bij het recente concept standpunt (april 2021) van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Internisten Vereniging (NHG-NIV) ten aanzien van SGLT2-remmers.^[5] De NHG-NIV adviseert als volgt:

Overweeg het gebruik van een SGLT2-remmer als monotherapie of toegevoegd aan metformine en/of elke andere combinatie van glucose verlagende therapie

(inclusief insulinetherapie) bij volwassenen met type 2 diabetes indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten:

- Eerder bewezen hart- en vaatziekten; en/of
- Chronische nierschade met: eGFR 30- 59 ml/min per 1,73 m² met matig verhoogde albuminurie (ACR > 3 mg/mmol) of eGFR ≥ 60 ml/min per 1,73 m² met ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol).

De registratiehouder claimt dat bij patiënten met DM2, met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten, het toevoegen van een SGLT2-remmer aan de standaardbehandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling.

Doseringsadvies:^[1-4]

De aanbevolen dosering bij DM2 per SGLT2-remmer is als volgt:

- Dapagliflozine: 10 mg 1x/dag
- Canagliflozine: 100 mg 1x/dag, eventueel ophogen naar 300 mg 1x/dag
- Empagliflozine: 10 mg 1x/dag, eventueel ophogen naar 25 mg 1x/dag
- Ertugliflozine: 5 mg 1x/dag, eventueel ophogen naar 15 mg 1x/dag

Samenstelling:^[1-4]

- Dapagliflozine 5 mg of 10 mg: dapagliflozinepropaandiolmonohydraat, overeenkomend met respectievelijk 5 mg of 10 mg dapagliflozine.
- Canagliflozine 100mg of 300mg: canagliflozinehemihydraat overeenkomend met 100 mg of 300 mg canagliflozine.
- Empagliflozine 10mg of 25mg: 10 mg of 25 mg empagliflozine.
- Ertugliflozine 5 mg of 15 mg: ertugliflozine L-pyroglutaminezuur overeenkomend met respectievelijk 5 mg of 15 mg ertugliflozine.

Alle tabletten zijn opgevuld met de hulpstof lactose.

Werkingsmechanisme:^[6]

SGLT2-remmers blokkeren selectief en reversibel de natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2) in het tubulussysteem van de nieren. Hierdoor wordt de renale glucosereabsorptie geremd. Dit leidt tot uitscheiding van glucose met de urine en daarmee een verlaging van de bloedglucoseconcentratie. De hoeveelheid glucose die door de nieren via dit glucoretische mechanisme wordt verwijderd, is afhankelijk van de bloedglucoseconcentratie en glomerulaire filtratiesnelheid.

Bijzonderheden:

Eerdere beoordeling

Het Zorginstituut heeft de SGLT2-remmers dapa-, cana- en empagliflozine als groep eerder beoordeeld in 2018. De vergoedingsaanvraag betrof de behandeling van DM2 patiënten met een SGLT2-remmer in combinatie met basaal-bolus insuline met als doel HbA1c daling, ongeacht het feit of deze patiënten een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten hadden. De eindconclusie luidde toen dat bij de behandeling van DM2, toevoeging van SGLT2-remmers een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van placebo indien onvoldoende regulatie door middel van een optimaal ingesteld basaal-bolus regime met insuline wordt behaald. Deze conclusie is getrokken vanwege:

- de geringe, mogelijk klinisch niet relevante afname van het HbA1c,

- klinisch niet relevante effecten op de belangrijke uitkomstmaten lichaamsgewicht en insuline gebruik,
- ook is een overigens niet klinisch relevante verbetering op cardiovasculaire uitkomstmaten niet definitief aangetoond.^[7]

Rondetafel Diabeteszorg

In het kader van verbetering van kwaliteit van zorg en gepast gebruik van hulp/geenmiddelen binnen de diabeteszorg is de Rondetafel Diabeteszorg gestart door de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) en het Zorginstituut Nederland (ZIN). Dit is een samenwerkingsverband van zorgverleners, zorgvragers, zorgverzekeraars, industrie en overheid. De Rondetafel Diabeteszorg ziet, op basis van recent gepubliceerde cardiovasculaire uitkomstenstudies (cardiovascular outcome trials; CVOT's) en renale uitkomstenstudies, de toegevoegde waarde voor SGLT2-remmers aan standaardbehandeling bij patiënten met DM2 en zeer hoog risico op hart- en vaatziekten door het verminderen van cardiovasculaire en renale risico's. Vanuit dit initiatief is vervolgens de vergoedingsaanvraag voor deze toepassing ingediend door de gezamenlijke fabrikanten.

Huidige vergoedingsvoorwaarden

De SGLT2-remmers zijn in een cluster geplaatst op bijlage 1A en op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Dit betekent dat de vergoeding van deze geneesmiddelen beperkt is tot de patiëntengroep die onder de in bijlage 2 geformuleerde nadere voorwaarden valt. Deze vergoedingsvoorwaarden luiden:

Dapagliflozine en canagliflozine

Uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat.

Empagliflozine

Uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige combinatie met metformine of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat.

Ertugliflozine

Uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige combinatie met metformine.

Uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden

De registratiehouder vraagt met de voorliggende vergoedingsaanvraag om een uitbreiding van de huidige vergoedingsvoorwaarden van SGLT2-remmers met de toepassing zoals geadviseerd door de NHG-NIV in het recente het standpunt (april 2021) ten aanzien van SGLT2-remmers (zie boven).

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is een chronische aandoening gekenmerkt door een tekort aan insuline, met als gevolg een te hoog bloedglucosegehalte. De ziekte ontstaat door onvoldoende insulineafgifte door β -cellen in de alvleesklier en

insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel. Insulineresistentie gaat vaak gepaard met een verhoogde bloeddruk, overgewicht, verhoogde triglyceridenwaarden en verlaagde HDL-cholesterolwaarden.^[8]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

De symptomen van aanhoudend verhoogde bloedglucosewaarden bestaan uit dorst, polyurie, vermagering, pruritus vulvae op hogere leeftijd, recidiverende urineweginfecties en balanitis, mono-neuropathie, neurogene pijn en sensibiliteitsstoornissen. Op de langere termijn hebben mensen met DM2 een verhoogd risico op microvasculaire complicaties, zoals schade aan ogen, nieren en zenuwen (diabetische voet), macrovasculaire complicaties (cardiovasculaire aandoeningen) en sterfte.^[9]

Patiënten met DM2 hebben een 2 tot 4 maal hoger risico op incidentele coronaire hartziekte, ischemische beroerte en een 1,5 tot 3,6-voudige toename van de mortaliteit.^[10] In Nederland werd een vermindering van de levensverwachting van 3,5 jaar verwacht bij patiënten met DM2 ten opzichte van de algemene populatie op de leeftijd van 55 jaar. Bij personen met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten was het verlies in levensverwachting 5 jaar op 55 jarige leeftijd.^[11] Chronische nierschade bij DM2 is ook geassocieerd met een verhoogd mortaliteitsrisico. Patiënten met DM2 en matig verhoogde albuminurie hebben een 2 tot 4 maal hoger risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De 4-jaars mortaliteit van DM2 patiënten met matig verhoogde albuminurie kan oplopen tot 32%; 50% van de patiënten met DM2 en ernstig verhoogde albuminurie is na vier jaar overleden.^[12]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In 2019 waren er naar schatting 1.137.800 mensen met diabetes bekend bij de huisarts (jaarprevalentie), waarvan 603.700 mannen en 534.100 vrouwen (70,1 per 1.000 mannen en 61,2 per 1.000 vrouwen).^[13] In 2019 zijn 51.600 nieuwe patiënten met diabetes bij de huisarts gediagnosticeerd. Het betrof 29.300 mannen en 22.200 vrouwen (3,4 per 1.000 mannen en 2,5 per 1.000 vrouwen).^[14] Ongeveer 91% van de door de huisarts geregistreerde diabetespatiënten heeft DM2, de rest heeft DM type 1.^[15] Bij 25% tot 35% van de DM2 patiënten is er sprake van eerder bewezen hart- en vaatziekten.^[16-18]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

In 2018 verschenen de (partieel) herziene behandelrichtlijnen voor diabetes mellitus type 2 in de eerste en tweede lijn door respectievelijk het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV).^[8, 19] Het doel van de behandeling is het voorkomen en behandelen van micro- en macrovasculaire klachten en complicaties door regulering van de bloedglucosewaarden, bloeddruk en lipidenwaarden regelmatige controle van nieren, ogen en voeten en worden leefstijladviezen met de patiënt besproken. Maatregelen om de cardiovasculaire risicofactoren gunstig te beïnvloeden worden gebaseerd op de cardiovasculair risicomangement (CVRM) richtlijn (2019).^[20] Voor de regulering van de bloedglucosewaarden wordt globaal het volgende medicamenteuze stappenplan aangehouden zoals beschreven in de NHG-Standaard:^[8]

1. start met metformine
2. voeg een sulfonylureumderivaat toe
3. Voeg insuline toe (alternatief: glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP1-ra) of dipeptidyl-peptidase-4-remmer (DPP4-r))
4. Intensiever insulinebehandeling (alternatief: DPP4-r of GLP1-ra)

In de richtlijnen van NHG en NIV wordt geen specifiek onderscheid gemaakt tussen patiënten met DM2 met of zonder een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Birkeland et al (2019) beschrijft de (standaard)behandeling van de gemiddelde DM2 populatie in Nederland. De meest gebruikte glucose verlagende middelen zijn metformine (85,1%), SU-derivaten (42,8%) en insulines (26,3%). Cardiovasculaire medicatie werd door 88% van de patiënten gebruikt waarbij statines (68,8%) en antihypertensiva (73,9%) het meest werden gebruikt.^[16]

Concept standpunt SGLT2-remmers door NHG-NIV (april 2021)

In april 2021 verscheen de conceptrychtlijn *Farmacotherapie van hoog risico patiënten met Diabetes Mellitus type 2* door het NHG en de NIV.^[5] Hierin is een nieuw concept standpunt opgesteld ten aanzien van de toevoeging van SGLT2-remmers in de medicamenteuze behandeling van volwassen personen met type 2 diabetes en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. De werkgroep NHG-NIV adviseert hierbij als volgt:

Overweeg het gebruik van een SGLT2-remmer als monotherapie of toegevoegd aan metformine en/of elke andere combinatie van glucose verlagende therapie (inclusief insulinetherapie) bij volwassenen met type 2 diabetes indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten:*

- *Eerder bewezen hart- en vaatziekten; en/of*
- *Chronische nierschade met: eGFR 30- 59 ml/min per 1,73 m² met matig verhoogde albuminurie (ACR > 3 mg/mmol) of eGFR ≥ 60 ml/min per 1,73 m² met ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol).***

*volgens de CVRM richtlijn (2019). Hieronder vallen o.a. acuut coronair syndroom, angina pectoris, coronaire revascularisatie, TIA of beroerte, aorto-iliofemorale atherosclerose, claudicatio intermittens of perifere revascularisatie; ook (hemodynamisch relevante) atherosclerotische stenose of ischemie op beeldvorming aangetoond. Ook betreft dit mensen met diabetes mellitus type 2 en orgaanschade, bijvoorbeeld chronische nierschade, of met een belangrijke risicofactor, zoals roken (ondanks advies om te stoppen) of ernstige hypercholesterolemie (TC > 8 mmol/l ondanks maximaal haalbare therapie) of ernstig verhoogde bloeddruk (≥ 180 mmHg ondanks maximaal haalbare therapie).^[20]

**De definitie van chronische nierschade komt uit de richtlijn Diabetische nefropathie (2020) en is strenger ten opzichte van de definitie voor chronische nierschade beschreven in de CVRM-richtlijn.^[12]

NB: Deze definitie van chronische nierschade is enigszins aangescherpt ten opzichte van die in de CVRM-richtlijn en komt overeen met de definitie in de richtlijn Diabetische nefropathie.

Dit standpunt is gebaseerd op een recent gepubliceerde systematische review en netwerk meta-analyse van Palmer et. al (2021),^[21] waarbij het effect van SGLT2-remmers op alle relevante uitkomstmaten binnen personen met een gradatie in risico op hart- en vaatziekten is onderzocht.^[21]

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van de SGLT2-remmers dapagliflozine (Forxiga®), canagliflozine (Invokana®), empagliflozine (Jardiance®) en ertugliflozine (Steglatro®) bij volwassenen met DM2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten vergeleken met de standaard- of gebruikelijke behandeling?

2.1.1 PICO

PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen (18 jaar en ouder) met diabetes mellitus type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten* zoals beschreven in het recente concept standpunt van de NHG-NIV ten aanzien van SGLT2-remmers ^[5] : Eerder bewezen hart- en vaatziekten; en/of chronische nierschade met: eGFR 30- 59 ml/min per 1,73 m ² met matig verhoogde albuminurie (ACR > 3 mg/mmol) of eGFR ≥ 60 ml/min per 1,73 m ² met ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol).**
Interventie	SGLT2-remmer (dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine) als monotherapie of toegevoegd aan metformine en/of elke andere combinatie van glucoseverlagende therapie.
Controle-interventie	Standaard- of gebruikelijke behandeling
Cruciale uitkomsten	Sterfte door alle oorzaken Cardiovasculaire uitkomstmaten Renale uitkomstmaten Ernstige ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Minimaal enkele jaren.
Studiedesign	Dubbelblind, gerandomiseerde, gecontroleerde cardiovasculaire/renale uitkomstenstudies.

* Volgens de CVRM richtlijn (2019).^[20] **De definitie van chronische nierschade komt uit de richtlijn Diabetische nefropathie (2020) en is strenger ten opzichte van de definitie voor chronische nierschade beschreven in de CVRM-richtlijn.^[12]

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Sterfte door alle oorzaken

Sterfte door alle oorzaken betekent sterfte ongeacht de oorzaak en wordt gezien als cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: De NHG-NIV werkgroep hanteert een number-needed-to-treat (NNT) van 100 over 5 jaar en verwijst daarbij naar de CVRM richtlijn en richtlijn Diabetische neuropathie.^[20, 12] Dit betekent dat één hart- en vaatziekte event wordt voorkomen wanneer 100 personen behandeld worden gedurende 5 jaar.

Cardiovasculaire uitkomstmaten

Sterfte aan hart- en vaatziekten, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte zijn volgens de werkgroep van de NHG-NIV cruciale uitkomstmaten. Deze uitkomstmaten worden in cardiovascular outcome trials (CVOT's) meestal gerapporteerd in de samengestelde uitkomstmaat 3-point major adverse

cardiovascular events (3p-MACE).^[5] Hospitalisatie voor hartfalen is een marker voor ernstig hartfalen en volgens de werkgroep van NHG-NIV ook een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: zelfde als bij sterfte door alle oorzaken. Daarbij geeft de werkgroep van de NHG-NIV aan dat de NNT bij samengestelde uitkomstmaten, zoals 3p-MACE, aanzienlijk lager is.^[5]

Renale uitkomstmaten

Eindstadium nierziekte (eGFR \leq 15 ml/min per 1.73 m² of start nierfunctie vervangende therapie), acuut nierfalen (plotseling verslechterde nierfunctie met noodzaak ziekenhuisopname) en het samengestelde renale eindpunt (en individuele componenten: 40% afname in eGFR ten opzichte van baseline, nierfalen of renale sterfte) worden door de werkgroep van de NHG-NIV als cruciaal beschouwd.

Klinische relevantiegrens: zelfde als bij algehele sterfte. Daarbij geeft de werkgroep van de NHG-NIV aan dat de NNT bij samengestelde uitkomstmaten, zoals 3p-MACE, aanzienlijk lager is.^[5]

Ernstige ongunstige effecten

Het Zorginstituut beoordeelt de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten graad 3-5 en de stakers als gevolg van ongunstige effecten. Daarnaast geeft het Zorginstituut een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende effecten die kunnen optreden bij SGLT2-remmers.

Klinische relevantiegrens: De NHG-NIV werkgroep hanteert in het concept standpunt ten aanzien van SGLT2-remmers voor ernstige bijwerkingen en complicaties zoals ketoacidose en amputaties een NNT (5 jaar) van 1000, omdat het hier mogelijke schadelijke effecten van behandeling met SGLT2-remmers betreft.^[5]

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in februari 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over SGLT2-remmers toegevoegd aan standaardbehandeling bij volwassenen met DM2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) 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 onderzoek of systematische review met meta-analyse
- Engelstalige artikelen

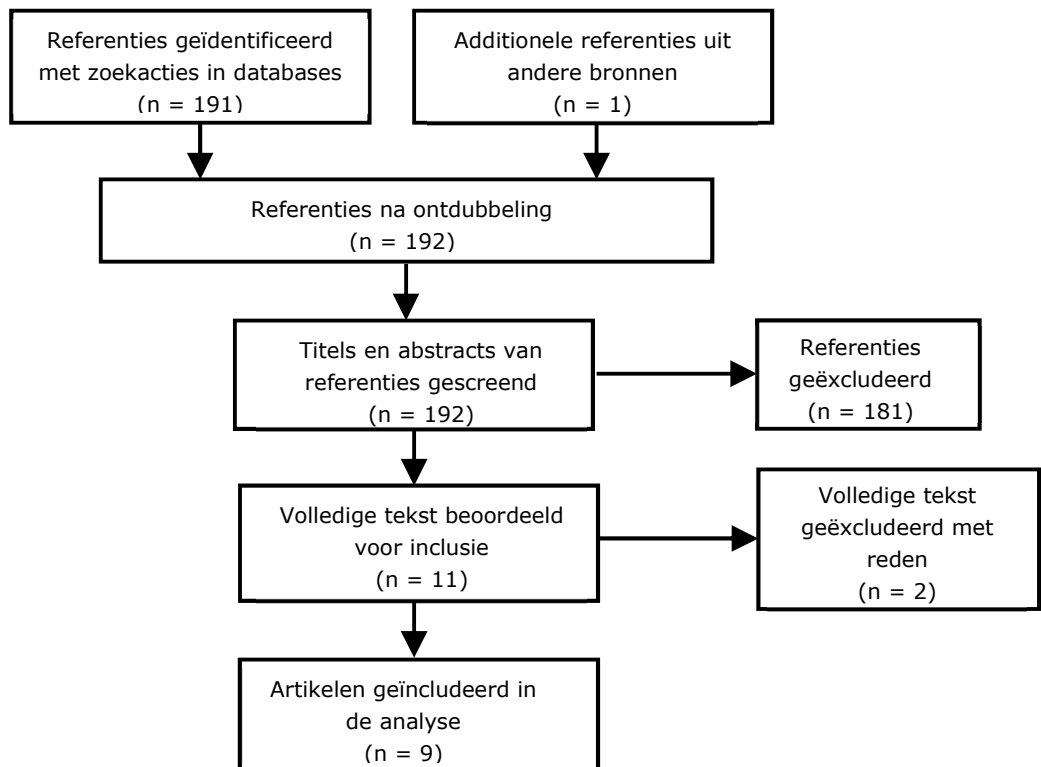
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 190 referenties, waarvan 9 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De onderstaande studies voldeden aan de PICO.

Vijf dubbelblinde placebo-gecontroleerde gerandomiseerde multicenter cardiovasculaire en renale uitkomstenstudies (een één sub-analyse):

- Zinman et al. 2015^[22]: de EMPA-REG OUTCOME studie een cardiovasculaire uitkomstenstudie (CVOT) met empagliflozine bij volwassenen met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten;
- Neal et al. 2017^[23]: de CANVAS/CANVAS-R (2 trials), een CVOT met canagliflozine bij volwassenen met DM2, waarvan 66% met eerder bewezen hart- en vaatziekten;
- Wiviott et al. 2018^[24]: de DECLARE-TIMI 58 studie een CVOT met dapagliflozine bij volwassenen met DM2, waarvan 41% met eerder bewezen hart- en vaatziekten;
- Cannon et al. 2020^[25]: de VERTIS CV een CVOT met ertugliflozine bij volwassenen met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten;
- Perkovic et al. 2019^[26]: de CREDENCE studie, een renale uitkomstenstudie met canagliflozine bij volwassenen met DM2 en chronische nierschade (verminderde nierfunctie [eGFR 30 tot <90 ml/min/1,73 m²] en albuminurie [ACR >300 mg/g]). NB: in de claim wordt chronische nierschade gedefinieerd als eGFR 30-

59 ml/min per 1,73 m² met matig verhoogde albuminurie (ACR > 3 mg/mmol) of eGFR ≥ 60 ml/min per 1,73 m² met ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol).

- Inclusief Mahaffey et al. 2019,^[27] dit betreft een sub-analyse van de CREDENCE studie bij patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten.

Twee meta-analyses die zijn gebaseerd op (een deel van) bovenstaande studies:

- Zelniker et al. 2018,^[28] een meta-analyse van de volgende CVOT's: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS/CANVAS-R en DECLARE-TIMI 58 inclusief zes secundaire analyses van diezelfde studies. In de meta-analyse is gestratificeerd naar patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten versus patiënten met multiële risicofactoren, patiënten met of zonder hartfalen in de voorgeschiedenis en nierfunctie (eGFR).
- McGuire et al. 2020,^[29] een systematische review naar cardiovasculaire en renale uitkomstenstudies en vervolgens een meta-analyse van alle bovenstaande CVOT's en de renale uitkomstenstudie CREDENCE. Ook in deze meta-analyse werden gestratificeerde analyses op baseline kenmerken waaronder eerder bewezen hart- en vaatziekten en nierfunctie (eGFR) gerapporteerd.

Een netwerk meta-analyse (NMA) die is gebaseerd op bovenstaande cardiovasculaire en renale uitkomstenstudies:

- Palmer et al. 2021,^[21] in deze NMA wordt het effect van SGLT2-remmers ten opzichte van placebo bij patiënten met DM2 en een gradatie in hart- en vaatziekten op bijna alle in de PICO beschreven relevante uitkomstmaten onderzocht. De gradaties corresponderen met de volgende risicogroepen: 'very low' = geen of minder dan drie cardiovasculaire risicofactoren; 'low' = drie of meer cardiovasculaire risicofactoren; 'moderate' = hart- en vaatziekten; 'high' = chronische nierschade (verminderde glomerulaire filtratiesnelheid of ernstig verhoogde albuminurie); 'very high' = hart- en vaatziekten en chronische nierschade. De risicogroepen 'moderate' en 'very high' komen overeen met de patiëntenpopulaties waarvoor vergoeding wordt aangevraagd. De risicogroep 'high' komt grotendeels overeen, de definitie van chronische nierschade wijkt enigszins af.¹ Deze NMA is gebaseerd op de bovenstaande cardiovasculaire en renale uitkomstenstudies van empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine en ertugliflozine. De NHG-NIV heeft haar recente concept standpunt ten aanzien van SGLT2-remmers gebaseerd op deze NMA.

Deze beoordeling zal in eerste instantie gebaseerd worden op de NMA van Palmer et al. 2021.^[21] Deze recente NMA sluit het beste aan op de PICO en is uitgevoerd volgens de laatste regels van de GRADE methodiek, waardoor de kwaliteit van de NMA hoog wordt geacht. 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. Palmer et al. (2021) hebben de SGLT2-remmers als groep beoordeeld, zij rapporteren geen individuele effecten van de verschillende SGLT2-remmers. In deze beoordeling zullen daarom ook de gevonden effecten op relevante uitkomstmaten in bovenstaande CVOT's, de renale uitkomstenstudie en gepoolde analyses worden weergegeven, om een beeld te geven van de effecten per SGLT2-remmer.

¹ Definitie in Palmer et al. (2021): eGFR 15-45 ml/min per 1,73 m² of eGFR 45-75 ml/min per 1,73 m² met ACR >30 mg/mmol. De discrepantie zit in de groep met een eGFR 45-59 ml/min per 1,73 m² en ACR 3-30 mg/mmol, die niet wordt beschreven in de NMA, maar waar wel vergoeding voor wordt aangevraagd.

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

3.2

Gunstige effecten interventie

Een overzicht uit de NMA van Palmer et al. 2021 van de verwachte absolute verschillen tussen de SGLT2-remmers dapa-, cana- empa en ertugliflozine en placebo per 1000 patiënten met DM2 en met een zeer laag tot zeer hoog cardiovasculair risico, behandeld gedurende vijf jaar, wordt weergegeven in **Tabel 1**. De uitkomsten voor de relevante patiëntenpopulaties in deze beoordeling (corresponderend met de risicogroepen in de tabel 'moderate', 'high' en 'very high') worden hieronder per uitkomstmaat besproken.

Tabel 1 Samenvatting van de verwachte absolute verschillen tussen de SGLT2-remmers dapa-, cana- empa en ertugliflozine en placebo per 1000 patiënten met DM2 en met een zeer laag tot zeer hoog cardiovasculair risico, behandeld gedurende vijf jaar, inclusief GRADE beoordeling, uit Palmer et al. 2021.^[21]

Risk*	All cause mortality	Cardiovascular mortality	Non-fatal myocardial infarction	Non-fatal stroke	Kidney failure	Hospital admission for heart failure
Very low	5 fewer (6 fewer to 3 fewer) ⊕⊕⊕	2 fewer (3 fewer to 1 fewer) ⊕⊕⊕	4 fewer (6 fewer to 1 fewer) ⊕⊕⊕	0 more (3 fewer to 4 more) ⊕⊕⊕	1 fewer (1 fewer to 0) ⊕⊕⊕	2 fewer (2 fewer to 1 fewer) ⊕⊕⊕
Low	15 fewer (19 fewer to 11 fewer) ⊕⊕⊕⊕	7 fewer (11 fewer to 4 fewer) ⊕⊕⊕⊕	7 fewer (12 fewer to 2 fewer) ⊕⊕⊕⊕	1 more (6 fewer to 8 more) ⊕⊕⊕⊕	3 fewer (4 fewer to 1 fewer) ⊕⊕⊕⊕	9 fewer (11 fewer to 7 fewer) ⊕⊕⊕⊕
Moderate	25 fewer (32 fewer to 18 fewer) ⊕⊕⊕⊕	12 fewer (18 fewer to 6 fewer) ⊕⊕⊕⊕	13 fewer (21 fewer to 3 fewer) ⊕⊕⊕⊕	1 more (11 fewer to 13 more) ⊕⊕⊕⊕	6 fewer (9 fewer to 2 fewer) ⊕⊕⊕⊕	23 fewer (28 fewer to 17 fewer) ⊕⊕⊕⊕
High	34 fewer (43 fewer to 25 fewer) ⊕⊕⊕⊕	16 fewer (25 fewer to 8 fewer) ⊕⊕⊕⊕	14 fewer (23 fewer to 3 fewer) ⊕⊕⊕⊕	1 more (12 fewer to 15 more) ⊕⊕⊕⊕	25 fewer (37 fewer to 9 fewer) ⊕⊕⊕⊕	29 fewer (36 fewer to 22 fewer) ⊕⊕⊕⊕
Very high	48 fewer (61 fewer to 35 fewer) ⊕⊕⊕⊕	24 fewer (36 fewer to 12 fewer) ⊕⊕⊕⊕	21 fewer (34 fewer to 5 fewer) ⊕⊕⊕⊕	2 more (17 fewer to 21 more) ⊕⊕⊕⊕	38 fewer (58 fewer to 14 fewer) ⊕⊕⊕⊕	58 fewer (73 fewer to 44 fewer) ⊕⊕⊕⊕

*Risk categorieën representeren de volgende patiënten populaties: very low=geen of minder dan drie cardiovasculaire risicofactoren; low=drie of meer cardiovasculaire risicofactoren; moderate=hart- en vaatziekten; high=chronische nierschade (verminderde glomerulaire filtratiesnelheid of ernstig verhoogde albuminurie); very high=hart- en vaatziekten en chronische nierschade. Kwaliteit van bewijs volgens GRADE: hoog ⊕⊕⊕⊕; middelmatig ⊕⊕⊕; laag ⊕⊕; zeer laag ⊕.

Een overzicht van de effecten van de SGLT2-remmers ten opzichte van placebo op de onderzochte cardiovasculaire en renale uitkomstmaten in de verschillende CVOT's, de renale uitkomstenstudie en gepoolde analyses is weergegeven in **Tabel 2**.

Tabel 2 Overzicht van de effecten van de SGLT2-remmers ten opzichte van placebo op de onderzochte cardiovasculaire en renale uitkomstmaten in de verschillende CVOT's, de renale uitkomstenstudie en gepoolde analyses.

Studie	Populatie		Sterfte door alle oorzaken	3p-MACE	CV sterfte	NF-MI	NF-beroerte	HHF	Renale uitkomsten ^f
EMPA-REG OUTCOME ^[22] (empagliflozine)	HVZ	HR ER NNT	0,68 (0,57-0,82) 19,4 vs 28,6 25	0,86 (0,74-0,99) 37,4 vs 43,9 38	0,62 (0,49-0,77) 12,4 vs 20,2 28	0,87 (0,70-1,09) 16,8 vs 19,3 88	1,18 (0,89-1,56) 12,3 vs 10,5 118	0,65 (0,50-0,85) 9,4 vs 14,5 42	0,54 (0,40-0,75) 6,3 vs 11,5 40
CANVAS/CANVAS-R ^[23] (canagliflozine)	HVZ*	HR ER NNT	0,89 (0,75-1,07) 21,1 vs 23,1 112	0,82 (0,72-0,95) 34,1 vs 41,3 34	0,86 (0,70-1,06) 14,8 vs 16,8 108	0,79 (0,63-0,99) 12,5 vs 16,0 61	0,88 (0,67-1,16) 8,8 vs 10,4 131	0,68 (0,51-0,90) 7,3 vs 11,3 52	0,59 (0,44-0,79) 6,4 vs 10,5 51
DECLARE-TIMI 58 ^[24] (dapagliflozine)	HVZ*	HR ER NNT	0,92 (0,79-1,08) 21,3 vs 23,2 118	0,90 (0,79-1,02) 36,8 vs 41,0 58	0,94 (0,76-1,18) 10,9 vs 11,6 302	0,87 (0,74-1,02) 21,0 vs 24,1 ^e 72	0,93 (0,74-1,17) 10,9 vs 11,7 ^e 265	0,78 (0,63-0,97) 11,1 vs 14,1 71	0,55 (0,41-0,75) 4,7 vs 8,6 53
Zelniker et al. 2018 ^[28] a	HVZ*	HR <i>I</i> ²	0,83 (0,75-0,92) 70,9%	0,86 (0,80-0,93) 0%	0,80 (0,71-0,91) 73%	0,85 (0,76-0,95) 0%	0,98 (0,84-1,14) 19,2%	0,71 (0,62-0,82) 0%	0,56 (0,47-0,67) 0%
VERTIS CV ^[25] (ertugliflozine)	HVZ	HR ER NNT	0,93 (0,80-1,08) 24,4 vs 26,2 126	0,99 (0,88-1,12) 40,0 vs 40,3 815	0,92 (0,77-1,10) 17,6 vs 19,0 157	1,04 (0,86-1,26) 17,7 vs 17,0 312	1,06 (0,82-1,37) 9,8 vs 9,3 420	0,70 (0,62-0,78) 7,3 vs 10,5 65	0,81 (0,64-1,03) 9,3 vs 11,5 96
McGuire et al. 2020 ^[29] b	HVZ*	HR <i>I</i> ²	NB NB	0,90 (0,84-0,96) 30,5%	NB NB	NB NB	NB NB	0,71 (0,63-0,81) 0%	NB NB
CREDESCENCE ^[26] (canagliflozine)	CNS	HR ER NNT	0,89 (0,63-1,26) 20,9 vs 23,7 80	0,68 (0,49-0,94) 22,0 vs 32,7 21	0,75 (0,48-1,16) 12,2 vs 16,4 51	0,70 (0,39-1,23) 7,0 vs 10,3 63	0,60 (0,34-1,08) 6,3 vs 10,7 47	0,61 (0,39-0,96) 10,6-17,5 31	0,68 (0,51-0,89) 29,9 vs 44,3 17
Mahaffey et al. 2019 ^[27] c	HVZ én CNS*	HR ER NNT	0,79 (0,61-1,02) 37,0 vs 46,3 26	0,85 (0,69-1,06) 55,6 vs 65,0 29	0,79 (0,58-1,07) 25,7 vs 32,4 35	0,93 (0,66-1,32) 22,2 vs 23,6 160	0,87 (0,58-1,31) 15,4 vs 17,7 94	0,61 (0,44-0,85) 20,6 vs 33,2 18	0,64 (0,47-0,87) 24,1 vs 36,5 19
McGuire et al. 2020 ^[29] d	HVZ met/ zonder CNS*	HR <i>I</i> ²	0,85 (0,79-0,92) 53,8%	0,89 (0,84-0,95) 11,8	0,83 (0,76-0,92) 56,1%	0,90 (0,82-0,99) 0%	0,99 (0,87-1,11) 0%	0,70 (0,62-0,78) 0%	0,64 (0,56-0,72) 34,4%

3p-MACE=3 point major adverse cardiovascular disease. CNS=chronische nierschade. CV=cardiovasculaire. ER=event rate (gerapporteerd als event rate per 1000 patiëntjaren van SGLT2-remmer(s) versus placebo). HHF=hospitalisatie voor hartfalen. HR=hazard ratio (95% betrouwbaarheidsinterval). HV=hart- en vaatziekten. MI=myocard infarct. NB=niet bekend. NF=niet fataal. NNT=number needed to treat (gerapporteerd als NNT over 5 jaar), berekening: $1/(1-EXP(-ER \text{ SGLT2-remmer}/1000 [\text{aantal patiëntjaren}] * 5 [\text{tijd voor NNT}]))-(1-EXP(-ER \text{ placebo}/1000 [\text{aantal patiëntjaren}] * 5 [\text{tijd voor NNT}]))$. **a.** gepoolde analyse van CVOT's met empa-, cana- en dapagliflozine. **b.** gepoolde analyse van CVOT's met empa-, cana-, dapa- en ertugliflozine. **c.** subanalyse van CREDESCENCE studie bij patiënten met en zonder eerder bewezen hart- en vaatziekten werden gerapporteerd. **d.** gepoolde analyse van CVOT's met empa-, cana-, dapa- en ertugliflozine + renale uitkomstenstudie CREDESCENCE. **e.** zowel fataal- als niet-fataal MI. **f.** renale uitkomstmaten verschilden tussen studies (zie bijlage 2). *gestratificeerde analyse.

3.2.1 Cardiovasculaire uitkomstmaten

3.2.1.1 Sterfte door alle oorzaken

De GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten op sterfte door alle oorzaken van de SGLT2-remmers dapa-, cana- empa en ertugliflozine ten opzichte van placebo per 1000 patiënten met DM2 en met een zeer laag tot zeer hoog cardiovasculair risico, behandeld gedurende vijf jaar, wordt weergegeven in **Tabel 3**.

Tabel 3 GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten van SGLT2-remmers en placebo op sterfte door alle oorzaken uit Palmer et al. 2021.^[21]

Comparison	Relative effect (odds ratio (95% CI))	Anticipated absolute effects over five years		Anticipated absolute effects (95% CI) over five years	Certainty in treatment effects (GRADE)	Plain text summary	
		Baseline risk*	Risk with control				Risk with intervention
SGLT-2 inhibitor v placebo	0.77 (0.71 to 0.83)	Very low	Placebo: 20 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 15 per 1000	5 fewer per 1000 (from 3 fewer to 6 fewer)	Moderate due to indirectness	SGLT-2 inhibitor treatment probably reduces all cause mortality in people with diabetes and few or no cardiovascular risk factors
		Low	Placebo: 70 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 55 per 1000	15 fewer per 1000 (from 11 fewer to 19 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor treatment reduces all cause mortality in people with diabetes and cardiovascular risk factors
		Moderate	Placebo: 120 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 95 per 1000	25 fewer per 1000 (from 18 fewer to 32 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor treatment reduces all cause mortality in people with diabetes and established cardiovascular disease
		High	Placebo: 170 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 136 per 1000	34 fewer per 1000 (from 25 fewer to 43 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor treatment reduces all cause mortality in people with diabetes and chronic kidney disease
		Very high	Placebo: 265 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 217 per 1000	48 fewer per 1000 (from 35 fewer to 61 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor treatment reduces all cause mortality in people with diabetes and established cardiovascular disease and chronic kidney disease

Grade conclusies op basis van Palmer et al. 2021^[21]

Patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten = moderate risk

- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op sterfte door alle oorzaken: 25 (95% BI 18-32) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.

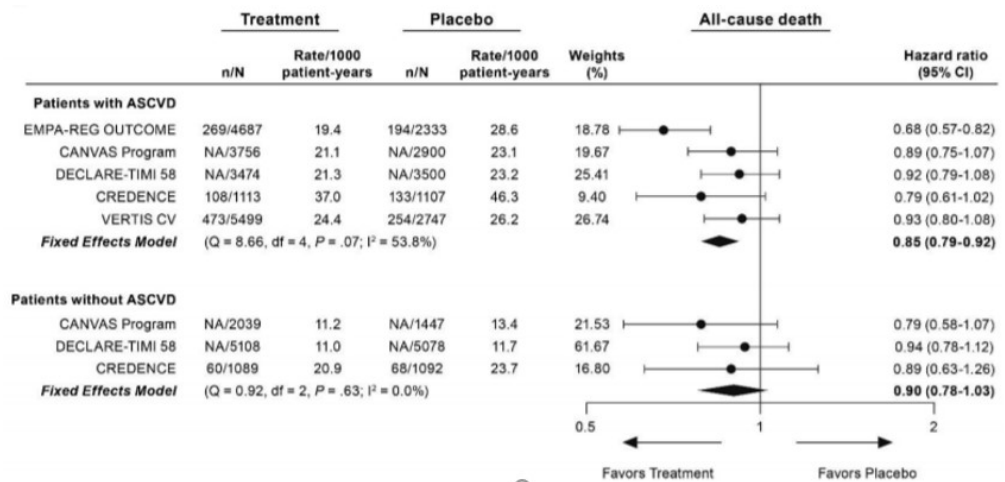
Patiënten met DM2 en chronische nierschade = high risk

- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op sterfte door alle oorzaken: 34 (95% BI 25-43) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.

Patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten én chronische nierschade = very high risk

- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op sterfte door alle oorzaken: 48 (95% BI 35-61) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.

De gevonden effecten per SGLT2-remmer ten opzichte van placebo op de sterfte door alle oorzaken in de vier CVOT's (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS/CANVAS-R, DECLARE-TIMI 58 en VERTIS-CV) en de renale uitkomstenstudie (CREDENCE) zijn weergegeven in **Figuur 1**; zie ook **Tabel 2**.



Figuur 1: Forest plot – effect van SGLT2-remmers ten opzichte van placebo op sterfte door alle oorzaken uit McGuire et al. 2020.^[29]

ASCVD=eerder bewezen hart- en vaatziekten (HVZ). EMPA-REG: empagliflozine; 100% patiënten met HVZ. CANVAS Program: canagliflozine; 66% patiënten met HVZ. DECLARE-TIMI 58: dapagliflozine; 41% patiënten met HVZ. CREDENCE: canagliflozine; 100% patiënten met chronische nierschade, 50% met HVZ. VERTIS-CV: ertugliflozine, 100% patiënten met HVZ.

3.2.1.2 Sterfte aan hart- en vaatziekten, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte (samengestelde uitkomstmaat 3p-MACE)

De GRADE samenvattingen van de verwachte absolute effecten op de sterfte aan hart- en vaatziekten, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte van de SGLT2-remmers dapa-, cana- empa en ertugliflozine ten opzichte van placebo per 1000 patiënten met DM2 en met een zeer laag tot zeer hoog cardiovasculair risico, behandeld gedurende vijf jaar, worden weergegeven in **Tabel 4-6**.

Tabel 4 GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten van SGLT2-remmers en placebo op sterfte aan hart- en vaatziekten uit Palmer et al. (2021).^[21]

Comparison	Relative effect	Baseline risk	Risk with control	Risk with intervention	Anticipated absolute effects (95% CI) over 5 years	Certainty in treatment effects (GRADE)	Plain text summary
SGLT 2 inhibitor v placebo	OR 0.84 (0.76 to 0.92)	Very low	Placebo: 13 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 11 per 1000	2 fewer per 1000 (from 1 to 3 fewer)	Moderate due to directness	SGLT-2 inhibitor therapy probably reduces cardiovascular mortality in people with diabetes and few or no cardiovascular risk factors.
		Low	Placebo: 46 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 39 per 1000	7 fewer per 1000 (from 4 fewer to 11 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces cardiovascular mortality in people with diabetes and cardiovascular risk factors.
		Moderate	Placebo: 79 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 67 per 1000	12 fewer per 1000 (from 6 fewer to 18 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces cardiovascular mortality in people with diabetes and established cardiovascular disease.
		High	Placebo: 112 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 96 per 1000	16 fewer per 1000 (from 3 fewer to 23 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces cardiovascular mortality in people with diabetes and chronic kidney disease.
		Very high	Placebo: 175 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 151 per 1000	24 fewer per 1000 (from 12 fewer to 36 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces cardiovascular mortality in people with diabetes and established cardiovascular disease and chronic kidney disease.

Tabel 5 GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten van SGLT2-remmers en placebo op niet-fataal myocardinfarct uit Palmer et al. (2021).^[21]

Anticipated absolute effects over 5 years							
Comparison	Relative effect	Baseline risk	Risk with control	Risk with intervention	Anticipated absolute effects (95% CI) over 5 years	Certainty in treatment effects (GRADE)	Plain text summary
SGLT-2 inhibitor versus placebo	OR 0.87 (0.79 to 0.97)	Very low	Placebo: 30 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 26 per 1000	4 fewer per 1000 (from 1 fewer to 6 fewer)	Moderate due to indirectness	SGLT-2 inhibitor therapy probably reduces nonfatal myocardial infarction in people with diabetes and few or no cardiovascular risk factors.
		Low	Placebo: 58 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 51 per 1000	7 fewer per 1000 (from 2 fewer to 12 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces nonfatal myocardial infarction in people with diabetes and cardiovascular risk factors.
		Moderate	Placebo: 108 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 95 per 1000	13 fewer per 1000 (from 3 fewer to 21 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces nonfatal myocardial infarction in people with diabetes and established cardiovascular disease.
		High	Placebo: 120 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 106 per 1000	14 fewer per 1000 (from 3 fewer to 23 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces nonfatal myocardial infarction in people with diabetes and chronic kidney disease.
		Very high	Placebo: 190 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 169 per 1000	21 fewer per 1000 (from 5 fewer to 34 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces nonfatal myocardial infarction in people with diabetes and established cardiovascular disease and chronic kidney disease.

Tabel 6 GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten van SGLT2-remmers en placebo op niet-fatale beroerte uit Palmer et al. (2021).^[21]

Anticipated absolute effects over 5 years							
Comparison	Relative effect	Baseline risk	Risk with control	Risk with intervention	Anticipated absolute effects (95% CI) over 5 years	Certainty in treatment effects (GRADE)	Plain text summary
SGLT-2 inhibitor versus placebo	OR 1.01 (0.89 to 1.14)	Very low	Placebo: 30 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 30 per 1000	0 fewer per 1000 (from 3 fewer to 4 more)	Moderate due to indirectness	SGLT-2 inhibitors probably do not reduce nonfatal stroke in people with diabetes and few or no cardiovascular risk factors.
		Low	Placebo: 58 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 59 per 1000	1 more per 1000 (from 6 fewer to 8 more)	High	SGLT-2 inhibitors do not reduce nonfatal stroke in people with diabetes and cardiovascular risk factors.
		Moderate	Placebo: 108 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 109 per 1000	1 more per 1000 (from 11 fewer to 13 more)	High	SGLT-2 inhibitors do not reduce nonfatal stroke in people with diabetes and established cardiovascular disease.
		High	Placebo: 120 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 121 per 1000	1 more per 1000 (from 12 fewer to 15 more)	High	SGLT-2 inhibitors do not reduce nonfatal stroke in people with diabetes and chronic kidney disease.
		Very high	Placebo: 190 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 192 per 1000	2 more per 1000 (from 21 fewer to 17 more)	High	SGLT-2 inhibitors do not have an important effect on nonfatal stroke in people with diabetes and established cardiovascular disease and chronic kidney disease.

Grade conclusies op basis van Palmer et al. 2021^[21]

Patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten = moderate risk

- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op sterfte aan hart- en vaatziekten: 12 (95% BI 6-18) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.
- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op niet-fataal myocardinfarct: 13 (95% BI 3-21) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.
- De SGLT2-remmers hebben (bewijs van hoge kwaliteit) geen effect op de kans op niet-fatale beroerte: 1 (95% BI -11-13) per 1000 patiënten meer na 5 jaar behandeling.

Patiënten met DM2 en chronische nierschade = high risk

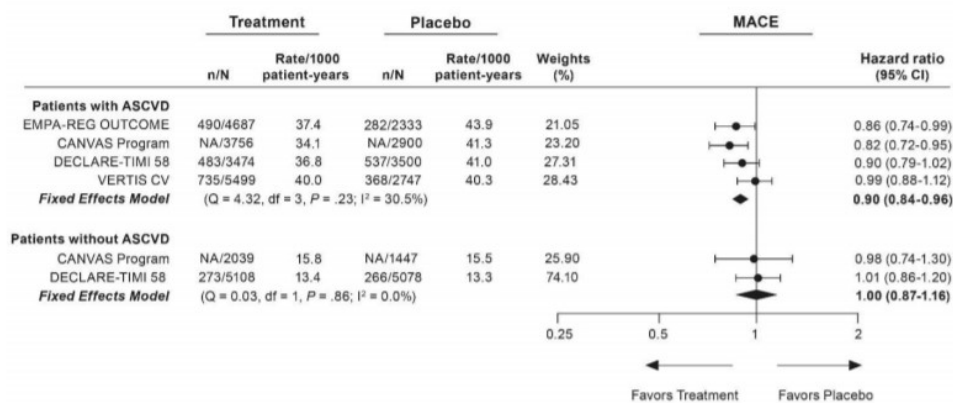
- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op sterfte aan hart- en vaatziekten: 16 (95% BI 3-23) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.
- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op niet-fataal myocardinfarct: 14 (95% BI 3-23) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.

- De SGLT2-remmers hebben (bewijs van hoge kwaliteit) geen effect op de kans op niet-fatale beroerte: 1 (95% BI -12-15) per 1000 patiënten meer na 5 jaar behandeling.

Patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten én chronische nierschade = very high risk

- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op sterfte aan hart- en vaatziekten: 24 (95% BI 12-36) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.
- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op niet-fataal myocardinfarct: 21 (95% BI 5-34) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.
- De SGLT2-remmers hebben (bewijs van hoge kwaliteit) geen effect op de kans op niet-fatale beroerte: 2 (95% BI -21-17) per 1000 patiënten meer na 5 jaar behandeling.

De gevonden effecten per SGLT2-remmer ten opzichte van placebo op 3p-MACE in de vier CVOT's (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS/CANVAS-R, DECLARE-TIMI 58 en VERTIS-CV) zijn weergegeven in **Figuur 2**; zie ook **Tabel 2** voor resultaten van de renale uitkomstenstudie en de meta-analyses.



Figuur 2: Forest plot – effect van SGLT2-remmers ten opzichte van placebo op 3p-MACE uit McGuire et al. 2020.^[29]

ASCVD=eerder bewezen hart- en vaatziekten (HVZ). EMPA-REG: empagliflozine; 100% patiënten met HVZ. CANVAS Program: canagliflozine; 66% patiënten met HVZ. DECLARE-TIMI 58: dapagliflozine; 41% patiënten met HVZ. VERTIS-CV: ertugliflozine, 100% patiënten met HVZ.

3.2.1.3 Hospitalisatie voor hartfalen

De GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten op de hospitalisatie voor hartfalen van de SGLT2-remmers dapa-, cana- empa en ertugliflozine ten opzichte van placebo per 1000 patiënten met DM2 en met een zeer laag tot zeer hoog cardiovasculair risico, behandeld gedurende vijf jaar, wordt weergegeven in **Tabel 7**.

Tabel 7 GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten van SGLT2-remmers en placebo op de hospitalisatie voor hartfalen uit Palmer et al. (2021).^[21]

Anticipated absolute effects over 5 years							
Comparison	Relative effect	Baseline risk	Risk with control	Risk with intervention	Anticipated absolute effects (95% CI) over 5 years	Certainty in treatment effects (GRADE)	Plain text summary
SGLT-2 inhibitor versus placebo	OR 0.70 (0.63 to 0.77)	Very low	Placebo: 5 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 3 per 1000	2 fewer per 1000 (from 1 fewer to 2 fewer)	Moderate due to indirectness	SGLT-2 inhibitor therapy probably reduces hospitalisation for heart failure in people with diabetes and few or no risk factors for cardiovascular disease.
		Low	Placebo: 30 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 21 per 1000	9 fewer per 1000 (from 7 fewer to 11 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces hospitalisation for heart failure in people with diabetes and cardiovascular risk factors.
		Moderate	Placebo: 80 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 57 per 1000	23 fewer per 1000 (from 17 fewer to 28 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces hospitalisation for heart failure in people with diabetes and established cardiovascular disease.
		High	Placebo: 105 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 76 per 1000	29 fewer per 1000 (from 22 fewer to 36 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces hospitalisation for heart failure in people with diabetes and chronic kidney disease.
		Very high	Placebo: 235 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 177 per 1000	58 fewer per 1000 (from 44 fewer to 73 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces hospitalisation for heart failure in people with diabetes and established cardiovascular disease and chronic kidney disease.

Grade conclusies op basis van Palmer et al. (2021)^[21]

Patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten = moderate risk

- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op de hospitalisatie voor hartfalen: 23 (95% BI 17-28) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling

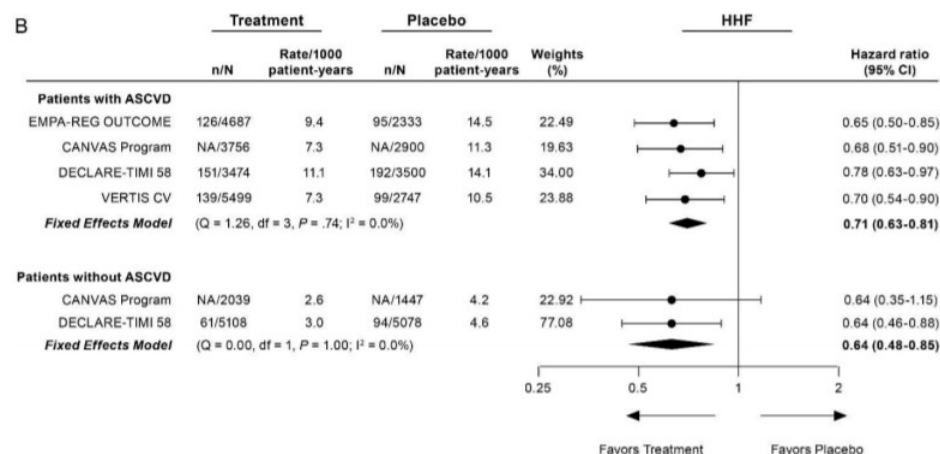
Patiënten met DM2 en chronische nierschade = high risk

- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op de hospitalisatie voor hartfalen: 29 (95% BI 22-36) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.

Patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten én chronische nierschade = very high risk

- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op de hospitalisatie voor hartfalen: 58 (95% BI 44-73) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.

De gevonden effecten per SGLT2-remmer ten opzichte van placebo op hospitalisatie voor hartfalen in de vier CVOT's (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS/CANVAS-R, DECLARE-TIMI 58 en VERTIS-CV) zijn weergegeven in **Figuur 3**; zie ook **Tabel 2** voor resultaten van de renale uitkomstenstudie en de meta-analyses.



Figuur 3: Forest plot – effect van SGLT2-remmers ten opzichte van placebo op

hospitalisatie voor hartfalen uit McGuire et al. 2020.^[29]

ASCVD=eerder bewezen hart- en vaatziekten (HVZ). EMPA-REG: empagliflozine; 100% patiënten met HVZ. CANVAS Program: canagliflozine; 66% patiënten met HVZ. DECLARE-TIMI 58: dapagliflozine; 41% patiënten met HVZ. VERTIS-CV: ertugliflozine, 100% patiënten met HVZ.

3.2.2 Renale uitkomstmaten

3.2.2.1 Nierfalen

De GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten op nierfalen van de SGLT2-remmers ten opzichte van placebo per 1000 patiënten met DM2 en met een zeer laag tot zeer hoog cardiovasculair risico, behandeld gedurende vijf jaar, wordt weergegeven in **Tabel 7**.

Tabel 7 GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten van SGLT2-remmers en placebo op nierfalen uit Palmer et al. 2021.^[21]

Comparison	Relative effect	Anticipated absolute effects over 5 years			Anticipated absolute effects (95% CI) over 5 years	Certainty in treatment effects (GRADE)	Plain text summary
		Baseline risk	Risk with control	Risk with intervention			
SGLT-2 inhibitor versus placebo	OR 0.71 (0.57 to 0.89)	Very low	Placebo: 2 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 1 per 1000	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 1 fewer)	Moderate due to indirectness	SGLT-2 inhibitor therapy probably reduces kidney failure in people with diabetes and few or no risk factors for cardiovascular disease.
		Low	Placebo: 10 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 7 per 1000	3 fewer per 1000 (from 1 to 4 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces kidney failure in people with diabetes and cardiovascular risk factors.
		Moderate	Placebo: 20 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 14 per 1000	6 fewer per 1000 (from 2 to 9 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces kidney failure in people with diabetes and established cardiovascular disease.
		High	Placebo: 92 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 67 per 1000	25 fewer (from 9 fewer to 37 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces kidney failure in people with diabetes and chronic kidney disease.
		Very high	Placebo: 148 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 110	38 fewer per 1000 (from 14 fewer to 58 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor therapy reduces kidney failure in people with diabetes and established cardiovascular disease and chronic kidney disease.

Grade conclusies op basis van Palmer et al. (2021)^[21]

Patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten = moderate risk

- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op de nierfalen: 6 (95% BI 2-9) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.

Patiënten met DM2 en chronische nierschade = high risk

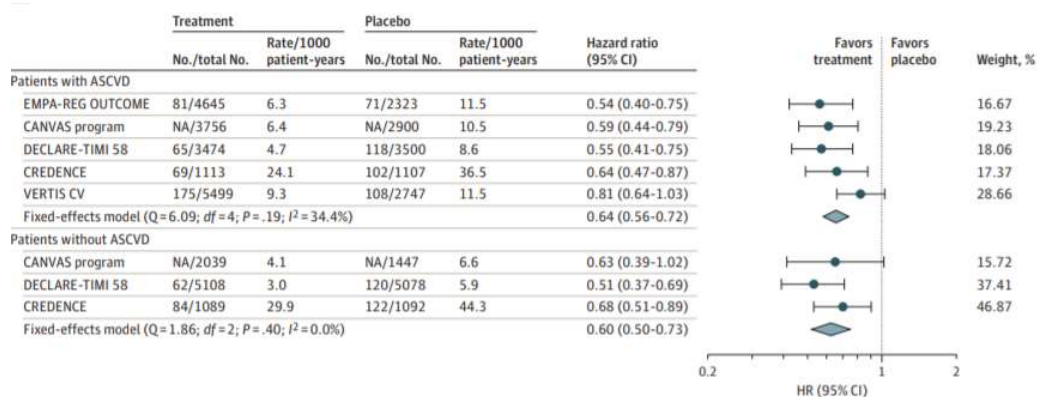
- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op de nierfalen: 25 (95% BI 9-37) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.

Patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten én chronische nierschade = very high risk

- De SGLT2-remmers resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op de nierfalen: 38 (95% BI 14-58) per 1000 patiënten minder na 5 jaar behandeling.

3.2.2.2 Samengestelde renale uitkomstmaat

De definitie van samengestelde renale uitkomstmaat verschilde per studie, zie Bijlage 2. De gevonden effecten per SGLT2-remmer ten opzichte van placebo op de samengestelde renale uitkomsten in de vier CVOT's (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS/CANVAS-R, DECLARE-TIMI 58 en VERTIS-CV) en de renale uitkomstenstudie (CREDENCE) zijn weergegeven in **Figuur 4** en **Tabel 2**.



Figuur 4: Forest plot – effect van SGLT2-remmers ten opzichte van placebo op renale uitkomsten uit McGuire et al. 2020.^[29]

ASCVD=eerder bewezen hart- en vaatziekten (HVZ). EMPA-REG: empagliflozine; 100% patiënten met HVZ. CANVAS Program: canagliflozine; 66% patiënten met HVZ. DECLARE-TIMI 58: dapagliflozine; 41% patiënten met HVZ. CREDESCENCE: canagliflozine; 100% patiënten met chronische nierschade, 50% met HVZ. VERTIS-CV: ertugliflozine, 100% patiënten met HVZ.

3.2.3

Overige overwegingen

De GRADE conclusies in de NMA van Palmer et al. (2021) luiden dat de SGLT2-remmers bij patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of een chronische nierziekte resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een verlaging van de kans op sterfte door alle oorzaken, sterfte door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie voor hartfalen en nierfalen na 5 jaar behandeling. Het absolute risico op deze uitkomstmaten was het laagste bij patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten (moderate risk in Palmer et al. 2021) en het hoogste bij patiënten met zowel eerder bewezen hart- en vaatziekten als chronische nierschade (very high risk in Palmer et al. 2021). In lijn daarmee nam de absolute risicovermindering van SGLT2-remmers ten opzichte van placebo toe met een hoger risicoprofiel. In de NMA werd geen effect verwacht op niet-fatale beroerte (bewijs van hoge kwaliteit). De GRADE conclusies van Palmer et al. (2021) zijn contextonafhankelijk, dat betekent dat er geen klinische relevantiegrenzen zijn gehanteerd in de beoordeling.

De werkgroep van de NHG-NIV heeft in haar recente standpunt ten aanzien van SGLT2-remmers de literatuurconclusies uit de NMA van Palmer et al. (2021) overgenomen, maar de zekerheid (kwaliteit van bewijs) van de literatuurconclusies verder verlaagd als er sprake was van overlap van de effectschatting met de door de huidige werkgroep bepaalde grenzen voor klinische relevantie en besluitvorming (downgraden op onnauwkeurigheid). Deze contextafhankelijke beoordeling heeft geresulteerd in een vermindering van de kwaliteit van bewijs voor sterfte door cardiovasculaire oorzaken en niet-fataal myocard infarct van hoog naar middelmatig (redelijk) en bij niet-fatale beroerte van hoog naar laag. Het Zorginstituut voert een GRADE beoordeling normaliter ook contextafhankelijk uit. Omdat het echter niet mogelijk was om de onnauwkeurigheid van de effectschatting te bepalen met de beschikbare (gepubliceerde) data van de NMA, worden de contextonafhankelijke GRADE conclusies van Palmer et al. (2021) gerapporteerd. Daarbij vermeldt het Zorginstituut dat het gebruikelijk is dat er niet wordt gedowngrade voor onnauwkeurigheid bij een NMA, vanwege een toename in power die in een NMA wordt gegenereerd.

Palmer et al. (2021) heeft de vier SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine als groep geanalyseerd en deze (over het algemeen) positief beoordeeld. Er zijn geen analyses van de individuele SGLT2-remmers getoond en de

SGLT2-remmers zijn niet met elkaar vergeleken. Wanneer de resultaten van de afzonderlijke cardiovasculaire en renale uitkomstenstudies naast elkaar worden gelegd vallen verschillen op in effecten van de individuele SGLT2-remmers op harde uitkomstmaten. De SGLT-2-remmers canagliflozine en empagliflozine tonen een statistisch significant effect op 3p-MACE, hartfalen en nierfalen. Empagliflozine toont eveneens een statistisch significant effect op sterfte door alle oorzaken. Dapagliflozine toont een statistisch significant effect op hartfalen en nierfalen. Ertugliflozine toont alleen een significant effect op hartfalen. Daarbij moet vermeld worden dat alle CVOT's zijn opgezet om non-inferioriteit (marge HR 1,3) t.o.v. placebo aan te tonen. In de NMA van Palmer et al. (2021) heeft deze discrepantie van het gevonden effect op harde uitkomstmaten in de afzonderlijke CVOT's niet geleid tot downgraden op inconsistentie. Het Zorginstituut vraagt zich echter op basis van deze resultaten af of er wel sprake is van een groepseffect. Deze twijfel wordt ook beschreven door anderen die de SGLT2-remmers met elkaar vergeleken op verschillende relevante uitkomstmaten.^[30, 31] Tsapas et al. (2020) vond in een NMA op basis van 21 studies bij patiënten met DM2 en een verhoogd cardiovasculair risico significante verschillen van de afzonderlijke SGLT2-remmers op cardiovasculaire- en algehele sterfte.^[32]

Ertugliflozine vertoont over de gehele linie geen significante risicoreductie ten opzichte van placebo op relevante uitkomstmaten bij patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten, behalve op de secundaire uitkomstmaat hospitalisatie voor hartfalen (HR 0,70; 95%BI 0,62-0,78) in de VERTIS CV studie. Daarnaast lijkt ertugliflozine zich op de samengestelde uitkomstmaat 3p-MACE, tevens de primaire uitkomstmaat in de CVOT's, anders te gedragen dan de andere drie SGLT2-remmers bij patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten (ertugliflozine: HR 0,99 (95% BI 0,88-1,12; NNT=815; VERTIS CV); canagliflozine: HR 0,82 (95% BI: 0,72-0,95); NNT=34; CANVAS/-R); empagliflozine: HR 0,86 (95%BI: 0,74-0,99; NNT=38; EMPA-REG OUTCOME); dapagliflozine: HR 0,90 (95%BI: 0,79-1,02; NNT=58; DECLARE-TIMI 58). De NHG-NIV noemt in het concept standpunt geen specifieke klinische relevantiegrens voor de samengestelde uitkomstmaat 3p-MACE, maar geeft wel aan dat deze aanzienlijk lager is dan de klinische relevantiegrens voor de individuele uitkomstmaten (NNT van 100 over 5 jaar). De NICE noemt een relatieve risicoreductie van 10% op cardiovasculaire en renale uitkomstmaten klinisch relevant. Indien deze klinische relevantiegrenzen worden gehanteerd lijken cana-, empa- en dapagliflozine een positief effect te hebben, hoewel er afgewaardeerd moet worden voor onnauwkeurigheid vanwege het doorkruizen van de klinische relevantiegrens en, in geval van dapagliflozine, de lijn van geen effect. Over ertugliflozine kan met enige zekerheid gezegd worden dat het geen effect heeft op de uitkomstmaat 3p-MACE.

De medicamenteuze achtergrondbehandeling van de patiënten in de cardiovasculaire- en renale uitkomstenstudies bestond uit glykemische en CVRM medicatie en komt grotendeels overeen met de standaardbehandeling bij de gemiddelde DM2 populatie in Nederland zoals beschreven door Birkeland et al. (2019), zie 1.2.4. Wel valt op dat het insulinegebruik in de studiepopulaties hoger ligt (gemiddeld 50% vs 26,3%) en dat het metforminegebruik in sommige studies lager was (gemiddeld 58-80% vs. 85%). Daarbij bedroeg de tijd sinds diagnose in de cardiovasculaire- en renale uitkomstenstudies gemiddeld 7,7-8,7 jaar vs. 5,3 jaar in de onderzochte Nederlandse populatie door Birkeland et al. (2019).

De definitie van chronische nierschade in de NMA van Palmer et al. (2021) overlapt grotendeels met de definitie voor chronische nierschade in de claim. De discrepantie zit in de groep met een eGFR 45-59 ml/min per 1,73 m² en ACR 3-30 mg/mmol, die niet wordt beschreven in de NMA, maar waar wel vergoeding voor wordt

aangevraagd. De werkgroep van de NHG-NIV beschrijft deze discrepantie in het recente standpunt ten aanzien van SGLT2-remmers, maar noemt daarbij dat dit *'niet leidt tot relevante problemen bij de interpretatie van de resultaten en daarom geen reden is voor de werkgroep om de bewijskracht van de literatuurconclusie (verder) af te waarden voor indirectheid.'* Verder noemt de werkgroep dat *'er aanwijzingen zijn dat bij mensen met type 2 diabetes de combinatie van een eGFR 45-59 en ACR 3-30 mg/mmol gepaard gaat met een zeer hoog risico op 10-jaars sterfte aan hart- en vaatziekten (sterfterisico >10% conform CVRM-richtlijn, NHG/NIV/NVVC 2019; Ninomiya 2009). Post-hoc analyses suggereren consistente effecten van SGLT2-remmers op alle relevante uitkomstmaten beoordeeld binnen personen met een gradatie in eGFR en ACR (Zelniker 2019; Neuen 2019).*^[21]

Het effect van SGLT2-remmers op relevante uitkomsten bij patiënten met DM2 en chronische nierschade is voornamelijk gebaseerd op de renale uitkomstenstudie (CREDENCE) met canagliflozine. Recent is wel de DAPA-CKD studie met dapagliflozine gepubliceerd (Heerspink et al. 2020). In deze studie werden 4304 patiënten, met een eGFR van 25-75 ml/min/1.73 m² en een ACR van 200-5000 mg/g geïnccludeerd, met of zonder DM2. Het primaire eindpunt was samengesteld uit een verslechtering van eGFR van minimaal 50%, eindstadium nierziekte, en renale of cardiovasculaire sterfte. Dapagliflozine reduceerde het risico op het primaire eindpunt met 39% (HR 0,61; 95% BI 0,51-0,72). Er was geen verschil in effect tussen patiënten met of zonder DM2. Daarnaast was het risico op alle componenten van het samengestelde eindpunt en de cardiovasculaire eindpunten verlaagd met dapagliflozine. De resultaten wijzen in dezelfde richting als de uitkomsten van de CREDENCE studie. Renale uitkomstenstudies bij empa- en ertugliflozine ontbreken vooralsnog. Overigens wordt in de NMA van Palmer et al. (2021) gezien dat bij patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten én chronische nierschade (high risk groep) de gunstige effecten groter zijn dan bij patiënten met alleen hart- en vaatziekten (moderate risk). Dit wijst erop dat ook bij patiënten met chronische nierschade (als oorzaak voor verhoogd risico op hart- en vaatziekten) voordeel kan worden gehaald.

Conclusie

Op basis van de NMA van Palmer et al. (2021) bij patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade resulteren de vier SGLT2-remmers dapa-, cana- en empa en ertugliflozine toegevoegd aan standaardtherapie als groep in een verlaging van de kans op sterfte door alle oorzaken, sterfte door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie voor hartfalen en nierfalen na 5 jaar behandeling (bewijs van hoge kwaliteit). In de NMA werd geen effect verwacht op niet-fatale beroerte (bewijs van hoge kwaliteit). De contextafhankelijke beoordeling van de NHG-NIV heeft geresulteerd in een vermindering van de kwaliteit van bewijs voor sterfte door cardiovasculaire oorzaken en niet-fataal myocard infarct van hoog naar middelmatig (redelijk) en bij niet-fatale beroerte van hoog naar laag.

Palmer et al. (2021) heeft de vier SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine als groep geanalyseerd en deze (over het algemeen) positief beoordeeld. Er zijn geen analyses van de individuele SGLT2-remmers getoond en de SGLT2-remmers zijn niet met elkaar vergeleken. Wanneer de resultaten van de afzonderlijke cardiovasculaire en renale uitkomstenstudies naast elkaar worden gelegd vallen verschillen op in effecten van de individuele SGLT2-remmers op harde uitkomstmaten. De SGLT-2-remmers canagliflozine en empagliflozine tonen een statistisch significant effect op 3p-MACE, hartfalen en nierfalen. Empagliflozine toont eveneens een statistisch significant effect op sterfte door alle oorzaken. Dapagliflozine toont een statistisch significant effect op hartfalen en nierfalen.

Ertugliflozine toont alleen een significant effect op hartfalen. Daarbij moet vermeld worden dat alle CVOT's zijn opgezet om non-inferioriteit (marge HR 1,3) t.o.v. placebo aan te tonen. Hoewel de discrepanties tussen SGLT2-remmers in de NMA van Palmer et al. (2021) niet tot downgraden van de inconsistentie hebben geleid, vraagt het Zorginstituut zich af of er wel sprake is van een groepseffect.

Ertugliflozine vertoont over de gehele linie geen significante risicoreductie ten opzichte van placebo op relevante uitkomstmaten bij patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten, behalve op de secundaire uitkomstmaat hospitalisatie voor hartfalen. Daarnaast lijkt ertugliflozine zich op de samengestelde uitkomstmaat 3p-MACE, tevens de primaire uitkomstmaat in de CVOT's, anders te gedragen dan de andere drie SGLT2-remmers (ertugliflozine: HR 0,99 (95% BI 0,88-1,12; NNT=815; VERTIS CV); canagliflozine: HR 0,82 (95% BI: 0,72-0,95); NNT=34; CANVAS/-R); empagliflozine: HR 0,86 (95%BI: 0,74-0,99; NNT=38; EMPA-REG OUTCOME); dapagliflozine: HR 0,90 (95%BI: 0,79-1,02; NNT=58; DECLARE-TIMI 58). Op basis van de klinische relevantiegrenzen van de NHG-NIV (NNT <100 over 5 jaar) en de NICE (10%) zouden cana-, empa- en dapagliflozine positief kunnen worden beoordeeld, maar ertugliflozine niet.

3.3

Ongunstige effecten

De meest frequent voorkomende ongunstige effecten (>10%) zijn hypoglykemie (indien toegevoegd aan insuline of een sulfonyleureumderivaat) voor alle SGLT2-remmers, en vulvovaginale candidiasis voor canagliflozine. Frequentie ongunstige effecten (1-10%) zijn voor alle SGLT2-remmers polyurie, dysurie, urineweginfecties, dyslipidemie, verhoogd hematocriet, balanitis/balanoposthitis en in geval van dapagliflozine en empagliflozine ook vulvovaginitis, zie **Tabel 8**.^[1-4]

Tabel 8 Ongunstige effecten van SGLT2-remmers

	Dapagliflozine	Canagliflozine	Empagliflozine	Ertugliflozine
Zeer vaak (>10%)	hypoglykemie bij combinatie met sulfonyleureumderivaat of insuline.	vulvovaginale candidiasis. Hypoglykemie bij combinatie met insuline of sulfonyleureumderivaat.	hypoglykemie bij combinatie met sulfonyleureumderivaat of insuline.	genitale schimmelinfecties bij vrouwen waaronder vulvovaginale schimmelinfectie.

Vaak (1-10%)	Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties, urineweginfecties. Duizeligheid. Huiduitslag. Rugpijn. Dysurie, polyurie. Dyslipidemie, verhoogd hematocriet, verminderde creatinineklaring tijdens begin van de behandeling.	balanitis of balanopostitis, urineweginfectie. Dorst, droge mond en polydipsie; misselijkheid, obstipatie. Polyurie, pollakisurie, dringende urinelozing en nachtelijke mictie. Dyslipidemie, verhoogd hematocriet.	vaginale candidiase, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties, urineweginfecties (waaronder pyelonefritis en urosepsis). Dorst. Jeuk (gegeneraliseerd), huiduitslag. Polyurie, pollakisurie, nycturie. Stijging serumlipiden.	genitale schimmelinfecties bij mannen waaronder Candida-balanitis. Hypoglykemie. Volumedepletie (vooral bij ouderen, een verminderde nierfunctie of diureticagebruik). Polyurie, pollakisurie, mictie-aandrang, nycturie. Vulvovaginale jeuk. Polydipsie, dorst. Verandering serumlipiden, stijging hemoglobine, stijging bloed-ureum-stikstof (BUN).
ernstig diabetische ketoacidose (bij diabetes mellitus type 2); Fournier-gangreen.				

In de CVOT's en renale uitkomstenstudie traden ernstige ongunstige effecten op bij 33,5% tot 38,2% van de patiënten die een SGLT2-remmer gebruikten. In de placebo arm werden vergelijkbare percentages gevonden. Het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten verschilde van 2,8% in de CREDENCE studie (canagliflozine) tot 17,3% in de EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine) studie. Het gemelde aantal stakers tussen SGLT2 arm en placebo arm was vergelijkbaar in elke studie, zie **Tabel 9**.

Tabel 9 Ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten van SGLT2-remmers ten opzichte van placebo

Studie	Geneesmiddel	N	Ernstige ongunstige effecten, n (%) of ER*	Stakers als gevolg van ongunstige effecten; n (%) of ER*
EMPA-REG OUT-COME ^[22]	Empagliflozine Placebo	4687 2333	1789 (38,2) 988 (42,3)	813 (17,3) 453 (19,4)
CANVAS/CANVAS-R ^[23]	Canagliflozine Placebo	5795 4347	104,3* 120,0*	35,5* 32,8*
DECLARE-TIMI 58 ^[24]	Dapagliflozine Placebo	8574 8569	2925 (34,1) 3100 (36,2)	693 (8,1) 592 (6,9)
VERTIS CV ^[25]	Ertugliflozine Placebo	5493 2745	1895 (34,5) 990 (36,1)	408 (7,4) 188 (6,8)
CREDENCE ^[26]	Canagliflozine Placebo	2200 2197	737 (33,5) 806 (36,7)	62 (2,8) 42 (1,9)

ER=event rate (gerapporteerd per 1000 patiëntjaren).

3.3.1 Interventiegerelateerde ongunstige effecten

3.3.1.1 Amputaties

De GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten op amputaties van de SGLT2-remmers dapa-, cana- empa en ertugliflozine ten opzichte van placebo per 1000 patiënten met DM2 en met een zeer laag tot zeer hoog cardiovasculaire risico behandeld gedurende vijf jaar, wordt weergegeven in **Tabel 10**.

Tabel 10 GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten van SGLT2-remmers en placebo op het voorkomen van amputaties uit Palmer et al. 2021.^[21]

Anticipated absolute effects over 5 years						
Comparison	Relative effect	Baseline risk	Risk with control	Risk with intervention	Anticipated absolute effects (95% CI) over 5 years	Certainty in treatment effects (GRADE)
SGLT-2 inhibitor versus placebo	OR 1.14 (0.96, 1.35)	Very low	Placebo: 10 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 11 per 1000	1 more per 1000 (from 1 fewer to 4 more)	Low due to serious imprecision and indirectness
		Low	Placebo: 12 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 13 per 1000	2 more per 1000 (from 1 fewer to 4 more)	Moderate due to serious imprecision
		Moderate	Placebo: 45 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 50 per 1000	6 more per 1000 (from 2 fewer to 16 more)	Moderate due to serious imprecision
		High	Placebo: 55 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 61 per 1000	8 more per 1000 (from 2 fewer to 19 more)	Moderate due to serious imprecision
		Very high	Placebo: 94 per 1000	Placebo: 104 per 1000	13 more per 1000 (from 4 fewer to 23 more)	Moderate due to serious imprecision
						Plain text summary
						SGLT-2 inhibitor therapy may have no effect on amputation in people with diabetes and few or no cardiovascular risk factors.
						SGLT-2 inhibitor therapy probably has no effect on amputation in people with diabetes and cardiovascular risk factors.
						SGLT-2 inhibitor therapy probably has no effect on amputation in people with diabetes and established cardiovascular disease.
						SGLT-2 inhibitor therapy probably has no effect on amputation in people with diabetes and chronic kidney disease
						SGLT-2 inhibitor therapy probably has no effect on amputation in people with diabetes and established cardiovascular disease and chronic kidney disease.

Grade conclusies op basis van Palmer et al. (2021)^[21]

Patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten = moderate risk

- De SGLT2-remmers hebben waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit vanwege ernstige onnauwkeurigheid) geen effect op het voorkomen van amputaties: 6 (95% BI -2-16) per 1000 patiënten meer na 5 jaar behandeling.

Patiënten met DM2 en chronische nierschade = high risk

- De SGLT2-remmers hebben waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit vanwege ernstige onnauwkeurigheid) geen effect op het voorkomen van amputaties: 8 (95% BI -2-19) per 1000 patiënten meer na 5 jaar behandeling.

Patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten én chronische nierschade = very high risk

- De SGLT2-remmers hebben waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit vanwege ernstige onnauwkeurigheid) geen effect op het voorkomen van amputaties: 13 (95% BI -4-23) per 1000 patiënten meer na 5 jaar behandeling.

3.3.1.2 Genitale infecties

De GRADE samenvatting van het verwachte gepoolde absolute effect op genitale infecties van de SGLT2-remmers dapa-, cana- empa en ertugliflozine ten opzichte van placebo per 1000 patiënten met DM2 en met een zeer laag tot zeer hoog cardiovasculaire risico behandeld gedurende vijf jaar, wordt weergegeven in **Tabel 11**.

Tabel 11 GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten van SGLT2-remmers en placebo op het voorkomen van genitale infecties uit Palmer et al.

2021.^[21]

Anticipated absolute effects over 5 years						
Comparison	Relative effect	Risk with control	Risk with intervention	Anticipated absolute effects (95% CI) over 5 years	Certainty in treatment effects (GRADE)	Plain text summary
SGLT-2 inhibitor versus placebo	OR 3.50 (3.01, 4.07)	Placebo: 73 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 216 per 1000	143 more per 1000 (from 119 more to 170 more)	High	SGLT-2 inhibitor therapy increases genital infection.

Grade conclusies op basis van Palmer et al. (2021)^[21]

Voor patiënten met DM2 met een zeer laag tot zeer hoog risico op hart- en vaatziekten resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) de SGLT2-remmers in een verhoging van de kans op genitale infecties: 143 (95% BI 119-170) per 1000 patiënten meer na 5 jaar behandeling.

3.3.1.3 Diabetische ketoacidose

De GRADE samenvatting van het verwachte gepoolde absolute effect op diabetische ketoacidose van de SGLT2-remmers dapa-, cana- empa en ertugliflozine ten opzichte van placebo per 1000 patiënten met DM2 en met een zeer laag tot zeer hoog cardiovasculaire risico behandeld gedurende vijf jaar, wordt weergegeven in **Tabel 12**.

Tabel 12 GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten van SGLT2-remmers en placebo op het voorkomen van diabetische ketoacidose uit Palmer et al. 2021.^[21]

Anticipated absolute effects over 5 years						
Comparison	Relative effect	Risk with control	Risk with intervention	Anticipated absolute effects (95% CI) over 5 years	Certainty in treatment effects (GRADE)	Plain text summary
SGLT-2 inhibitor versus placebo	OR 1.04 (0.61, 1.78)	Placebo: 2 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 2 per 1000	0 more per 1000 (from 1 fewer to 2 more)	Moderate due to serious imprecision	SGLT-2 inhibitor therapy probably has no effect on diabetic ketoacidosis.

Grade conclusies op basis van Palmer et al. (2021)^[21]

Voor patiënten met DM2 met een zeer laag tot zeer hoog risico op hart- en vaatziekten hebben de SGLT2-remmers waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit door ernstige onnauwkeurigheid) geen effect op de kans op diabetische ketoacidose: 0 (95% BI -1 tot 2) per 1000 patiënten meer/minder na 5 jaar behandeling.

3.3.1.4 Fournier gangreen

De GRADE samenvatting van het verwachte gepoolde absolute effect op Fournier gangreen van de SGLT2-remmers dapa-, cana- empa en ertugliflozine ten opzichte van placebo per 1000 patiënten met DM2 en met een zeer laag tot zeer hoog cardiovasculaire risico behandeld gedurende vijf jaar, wordt weergegeven in **Tabel 13**.

Tabel 13 GRADE samenvatting van de verwachte absolute effecten van SGLT2-remmers en placebo op het voorkomen van Fournier gangreen uit Palmer et al. 2021.^[21]

Anticipated absolute effects over 5 years						
Comparison	Relative effect	Risk with control	Risk with intervention	Anticipated absolute effects (95% CI) over 5 years	Certainty in treatment effects (GRADE)	Plain text summary
SGLT-2 inhibitors versus placebo	OR 0.56 (0.16, 19.2)	Placebo: 1 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 1 per 1000	0 fewer per 1000 (1 fewer to 18 more)	Low due to very serious imprecision	Whether or not SGLT-2 inhibitor therapy has an effect on Fournier gangrene is uncertain.

Grade conclusies op basis van Palmer et al. (2021)^[21]

Voor patiënten met DM2 met een zeer laag tot zeer hoog risico op hart- en vaatziekten is het onzeker (bewijs van lage kwaliteit door zeer ernstige onnauwkeurigheid) of de SGLT2-remmers kunnen resulteren in een verlaging/verhoging van de kans op Fournier gangreen: 0 (95% BI -1 tot 18) per 1000 patiënten meer/minder na 5 jaar behandeling.

3.3.2

Overige overwegingen

Volgens de NMA van Palmer et al. (2021) resulteren de SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine als groep bij patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of een chronische nierziekte in een verhoging van de kans op genitale infecties na 5 jaar behandeling (bewijs van hoge kwaliteit). De beroepsgroep noemt dat *'een mycotische infectie is geen reden om SGLT-2-remmers direct te staken en is over het algemeen goed te behandelen met een antimycotisch middel. Heroverweeg voortzetting SGLT-2-remmer therapie bij recidiverende mycotische infectie ondanks antimycotische behandeling.'*^[5]

Palmer et al. (2021) concludeert dat de SGLT2-remmers waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit door ernstige onnauwkeurigheid) geen effect hebben op diabetische ketoacidose, terwijl de beroepsgroep een klinische relevante toename concludeerde (eveneens bewijs van middelmatige kwaliteit). In het concept standpunt wordt genoemd dat *'gezien het (kleine) risico op ketoacidose dienen de risicofactoren en symptomen van ketoacidose met de patiënt besproken te worden. Informeer de patiënt over de noodzaak om inname van de SGLT2-remmer (tijdelijk) te staken bij misselijkheid, braken, extreme dorst en bij een chirurgische ingreep, en om in deze gevallen contact op te nemen met de behandelend arts. Wees terughoudend met het gebruik van SGLT2-remmers indien er een verhoogd risico is op ketoacidose, zoals bij alcoholisme, ondervoeding, intermitterend vasten of ketogeen dieet.'*^[5]

Het risico op het voorkomen van amputaties en Fournier gangreen was klein en de kwaliteit van bewijs laag. De beroepsgroep waarschuwt voor deze bijwerkingen, ook al is er (nog) geen causaal verband aangetoond. Zij geven aan dat SGLT2-remmers gestaakt dienen te worden bij ischemisch voetulcus en vermoeden op Fournier gangreen en dat onmiddellijk dient te worden gestart met gerichte behandeling.^[5] De SmPC's van dapagliflozine en empagliflozine vermelden dat niet bekend is of er sprake is van een klasse effect met betrekking tot het risico op amputaties.^[1, 3]

Conclusie

De SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine resulteren als groep bij patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of een chronische nierziekte in een verhoging van de kans op genitale infecties na 5 jaar behandeling (bewijs van hoge kwaliteit). Het Zorginstituut kan geen uitspraak doen over het risico op de mogelijke ernstige bijwerkingen diabetische ketoacidose, Fournier gangreen en het voorkomen van amputaties. De beroepsgroep waarschuwt in het concept standpunt om alert te zijn op deze mogelijke bijwerkingen. De SmPC's van dapagliflozine en

empagliflozine vermelden dat niet bekend is of er sprake is van een klasse effect met betrekking tot het risico op amputaties.

3.4

Ervaring

De marktintroductie van de SGLT2-remmers was in 2012 met dapagliflozine. Daarna volgden canagliflozine (2013), empagliflozine (2014) en ertugliflozine (2018). De GIP databank heeft in de periode van 2015-2019 het volgende aantal patiëntjaren geregistreerd: 30.378 voor dapagliflozine, 2075 voor canagliflozine, 21.466 voor empagliflozine en 17 voor ertugliflozine.^[33] De ervaring met SGLT2-remmers is weergegeven in **Tabel 14**.

Tabel 14: Ervaring met SGLT2-remmers

<i>SGLT2-remmers</i>	
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	Canagliflozine Ertugliflozine
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	Dapagliflozine Empagliflozine
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

3.4.1

Conclusie

De ervaring met canagliflozine en ertugliflozine is beperkt en de ervaring met dapagliflozine en empagliflozine is voldoende.

3.5

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.^[1-4]

Specifieke groepen

Nierinsufficiëntie

De werkzaamheid van SGLT2-remmers is afhankelijk van de nierfunctie. Volgens de SmPC mag canagliflozine worden gestart bij een creatinineklaring >30 ml/min; daarbij geldt het advies om bij onvoldoende effect toevoeging van andere bloedglucoseverlagende middelen te overwegen. De andere SGLT2-remmers mogen alleen worden gestart bij een creatinineklaring >60 ml/min en dienen te worden gestaakt indien de creatinineklaring aanhoudend lager is dan 45 ml/min, vanwege een verminderde werkzaamheid.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt voor dapagliflozine een startdosering van 5 mg aangeraden, en indien verdragen verhogen naar 10 mg. De therapeutische ervaring met cana-, empa- en ertugliflozine is beperkt bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen en gebruik bij deze patiënten wordt niet aangeraden.

Ouderen

Bij patiënten van 75 jaar en ouder moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op volumedepletie. De therapeutische ervaring in patiënten van 85 jaar en ouder is beperkt.

Interacties

SGLT2-remmers kunnen het effect van diuretica versterken en kunnen het risico op dehydratie en hypotensie verhogen. Bij combinatie van SGLT2-remmers met een sulfonyleureum(SU)-derivaat of insuline kan een verlaging van de dosis SU-derivaat/insuline nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verkleinen. Bij gebruik van een SGLT2-remmer worden metingen van 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) onbetrouwbaar; gebruik van een 1,5-AG assay voor het bepalen van de bloedglucoseregulatie wordt niet aanbevolen.

Middelen die enzymen induceren (zoals sint-janskruid, rifampicine, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) kunnen een verminderde blootstelling van SGLT2-remmers veroorzaken. De afnames in blootstelling kunnen de werkzaamheid verminderen. Alleen de SmpC van canagliflozine vermeld om bij gelijktijdig gebruik zo nodig de dosis te verhogen. Canagliflozine niet gebruiken binnen 1 uur vóór of 4–6 uur ná toediening van een galzuurbindend middel, vanwege mogelijke verstoring van de resorptie.

Waarschuwingen en voorzorgen

De waarschuwen en voorzorgen betreffen alle SGLT2-remmers:

- Zeldzame, waaronder levensbedreigende, gevallen van diabetische ketoacidose (DKA) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met SGLT2-remmers, tijdens klinische onderzoeken en post-marketing. Bij patiënten bij wie DKA wordt vermoed of gediagnosticeerd, dient de behandeling met SGLT2-remmers onmiddellijk gestaakt te worden.
- Op basis van het werkingsmechanisme verhogen SGLT2-remmers de diurese. SGLT2-remmers kunnen het diuretisch effect van diuretica versterken en het risico op dehydratie en hypotensie verhogen. Bij patiënten die SGLT2-remmers krijgen en waarbij gelijktijdig condities aanwezig zijn die kunnen leiden tot volumedepletie wordt zorgvuldige controle van de volumestatus en elektrolyten aanbevolen. Bij patiënten die volumedepletie ontwikkelen dient een tijdelijke onderbreking van de behandeling met SGLT2-remmers te worden overwogen totdat de depletie is gecorrigeerd. Canagliflozine wordt niet aanbevolen bij patiënten die lisdiuretica krijgen of met volumedepletie, bijvoorbeeld als gevolg van acute ziekte.
- Post-marketing zijn er gevallen gemeld van gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis en urosepsis.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een reeds aanwezig verhoogd hematocriet.
- Er zijn meldingen van Fournier-gangreen (necrotiserende fasciitis van het perineum) bij gebruik van SGLT2-remmers. Een urogenitale infectie of perineaal abces kan hieraan voorafgaan. Adviseer de patiënt met spoed medische hulp in te roepen bij symptomen als hevige pijn, gevoeligheid, erytheem of zwelling in het genitale of perineale gebied, in combinatie met koorts of malaise. Bij vermoeden van Fournier-gangreen het gebruik van de SGLT2-remmer staken en direct behandelen (incl. antibiotica en chirurgisch debridement).
- Een toename in amputaties van de onderste ledematen (voornamelijk van de tenen) is waargenomen in langlopende klinische studies met SGLT2-remmers. Het is voor patiënten belangrijk om goed geadviseerd te worden over standaard preventieve voetverzorging. De SmpC's van dapagliflozine en empagliflozine vermelden dat niet bekend is of er sprake is van een klasse effect met betrekking tot het risico op amputaties.
- Onderbreek de behandeling van SGLT2-remmers bij ziekenhuisopname voor een grote operatieve ingreep of ernstige acute ziekte. Monitoring van de

ketonwaarde (bij voorkeur in bloed) wordt aanbevolen. Herstart de behandeling met als de toestand van de patiënt stabiel is, en de ketonwaarde normaal.

- De ervaring bij hartfalen NYHA-klasse I–IV is (zeer) beperkt.

Overige overwegingen

De toepasbaarheid van de SGLT2-remmers dapagliflozine, canagliflozine en empagliflozine zijn in eerdere beoordelingen door het Zorginstituut als gelijkwaardig bevonden.^[7]

Volgens de SmPC mag canagliflozine worden gestart bij een creatinineklaring >30 ml/min, terwijl de andere SGLT2-remmers alleen mogen worden gestart bij een creatinineklaring >60 ml/min. De werkgroep van de NHG-NIV is echter van mening dat behandeling met alle SGLT2-remmers moet worden overwogen bij patiënten met een creatinineklaring >30 ml/min. Zij geven daarbij aan dat de voordelen van de SGLT2-remmers op harde eindpunten zijn aangetoond tot een eGFR van 30 mL/min per 1,73 m² en dat de SmPC de komende tijd aangepast zullen worden.^[5] De NHG-NIV adviseert om staken van de behandeling met SGLT2-remmers te overwegen bij een eGFR < 30ml/min/1,73m².

De werkgroep van de NHG-NIV adviseert om te overwegen de behandeling met SGLT2-remmers bij (kwetsbare) ouderen/ patiënten ouder dan 70 jaar tijdelijk te staken als er sprake is van een (dreigende) dehydratie.

De ervaring bij hartfalen NYHA-klasse I–IV is (zeer) beperkt. Momenteel beoordeeld het Zorginstituut de therapeutische waarde van dapagliflozine toegevoegd aan de standaardbehandeling bij volwassenen met volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction.

3.5.1

Conclusie

De toepasbaarheid van de SGLT2-remmers dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine is over het algemeen gelijkwaardig. SGLT2-remmers dienen niet te worden gestart bij een eGFR <30ml/min/1,73m². Bij dapa-, empa- en ertugliflozine is zorgvuldige monitoring nodig bij patiënten met een verhoogd risico op volumedepletie en daaraan gerelateerde bijwerkingen (bv. gebruik van lisdiuretica of andere risicofactoren voor intravasculaire ondervulling); canagliflozine wordt niet aanbevolen bij patiënten die lisdiuretica krijgen of met volumedepletie. De SGLT2-remmers zijn niet toepasbaar bij patiënten met bekende orthostatische klachten en/of een verhoogd valrisico en recidiverende genitale schimmelinfecties in de voorgeschiedenis. De ervaring bij hartfalen NYHA-klasse I–IV is (zeer) beperkt. Wel heeft het Zorginstituut in mei 2021 geconcludeerd dat dapagliflozine toegevoegd aan de standaardbehandeling bij volwassenen met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.^[34] Gebruik bij ernstige leverinsufficiëntie en bij patiënten > 85 jaar wordt niet aanbevolen wegens beperkte ervaring.

3.6

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van SGLT2-remmers is weergegeven in **Tabel 15**.

Tabel 15: Gebruiksgemak van SGLT2-remmers

<i>SGLT2-remmers</i>	
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Eenmaal daags

Dapagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine kunnen eenmaal daags oraal worden ingenomen op ieder moment van de dag, met of zonder voedsel. Canagliflozine wordt aanbevolen in te nemen voor de eerste maaltijd van de dag.

3.6.1

Conclusie

Het gebruiksgemak van de SGLT2-remmers dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine is gelijkwaardig en acceptabel.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Op basis van de NMA van Palmer et al. (2021) bij patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade resulteren de vier SGLT2-remmers dapa-, cana- en empa- en ertugliflozine toegevoegd aan standaardtherapie als groep in een verlaging van de kans op sterfte door alle oorzaken, sterfte door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie voor hartfalen en nierfalen na 5 jaar behandeling (bewijs van hoge kwaliteit). In de NMA werd geen effect verwacht op niet-fatale beroerte (bewijs van hoge kwaliteit). De contextafhankelijke beoordeling van de NHG-NIV heeft geresulteerd in een vermindering van de kwaliteit van bewijs voor sterfte door cardiovasculaire oorzaken en niet-fataal myocard infarct van hoog naar middelmatig (redelijk) en bij niet-fatale beroerte van hoog naar laag.

Palmer et al. (2021) heeft de vier SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine als groep geanalyseerd en deze (over het algemeen) positief beoordeeld. Er zijn geen analyses van de individuele SGLT2-remmers getoond en de SGLT2-remmers zijn niet met elkaar vergeleken. Wanneer de resultaten van de afzonderlijke cardiovasculaire en renale uitkomstenstudies naast elkaar worden gelegd vallen verschillen op in effecten van de individuele SGLT2-remmers op harde uitkomstmaten. De SGLT-2-remmers canagliflozine en empagliflozine tonen een statistisch significant effect op 3p-MACE, hartfalen en nierfalen. Empagliflozine toont eveneens een statistisch significant effect op sterfte door alle oorzaken. Dapagliflozine toont een statistisch significant effect op hartfalen en nierfalen. Ertugliflozine toont alleen een significant effect op hartfalen. Daarbij moet vermeld worden dat alle CVOT's zijn opgezet om non-inferioriteit (marge HR 1,3) t.o.v. placebo aan te tonen. Hoewel de discrepanties tussen SGLT2-remmers in de NMA van Palmer et al. (2021) niet tot downgraden van de inconsistentie hebben geleid, vraagt het Zorginstituut zich af of er wel sprake is van een groepseffect.

Ertugliflozine vertoont over de gehele linie geen significante risicoreductie ten opzichte van placebo op relevante uitkomstmaten bij patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten, behalve op de secundaire uitkomstmaat hospitalisatie voor hartfalen. Daarnaast lijkt ertugliflozine zich op de samengestelde uitkomstmaat 3p-MACE, tevens de primaire uitkomstmaat in de CVOT's, anders te gedragen dan de andere drie SGLT2-remmers (ertugliflozine: HR 0,99 (95% BI 0,88-1,12; NNT=815; VERTIS CV); canagliflozine: HR 0,82 (95% BI: 0,72-0,95); NNT=34; CANVAS/-R); empagliflozine: HR 0,86 (95%BI: 0,74-0,99; NNT=38; EMPA-REG OUTCOME); dapagliflozine: HR 0,90 (95%BI: 0,79-1,02; NNT=58; DECLARE-TIMI 58). Op basis van de klinische relevantiegrenzen van de NHG-NIV (NNT <100 over 5 jaar) en de NICE (10%) zouden cana-, empa- en dapagliflozine positief kunnen worden beoordeeld, maar ertugliflozine niet. Hoewel de discrepanties tussen SGLT2-remmers in de NMA van Palmer et al. (2021) niet tot downgraden van de inconsistentie hebben geleid, vraagt het Zorginstituut zich af of er wel sprake is van een groepseffect.

De SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine resulteren als groep bij patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of een chronische nierziekte in een verhoging van de kans op genitale infecties na 5 jaar behandeling (bewijs van hoge kwaliteit). Het Zorginstituut kan geen uitspraak doen over het risico op de mogelijke ernstige bijwerkingen diabetische ketoacidose, Fournier gangreen en het

voorkomen van amputaties. De beroepsgroep waarschuwt in het concept standpunt om alert te zijn op deze mogelijke bijwerkingen. De SmPC's van dapagliflozine en empagliflozine vermelden dat niet bekend is of er sprake is van een klasse effect met betrekking tot het risico op amputaties.

De ervaring met canagliflozine en ertugliflozine is beperkt en de ervaring met dapagliflozine en empagliflozine is voldoende.

De toepasbaarheid van de SGLT2-remmers dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine is over het algemeen gelijkwaardig. SGLT2-remmers dienen niet te worden gestart bij een eGFR <30ml/min/1,73m². Bij dapa-, empa- en ertugliflozine is zorgvuldige monitoring nodig bij patiënten met een verhoogd risico op volumedepletie en daaraan gerelateerde bijwerkingen (bv. gebruik van lisdiuretica of andere risicofactoren voor intravasculaire ondervulling); canagliflozine wordt niet aanbevolen bij patiënten die lisdiuretica krijgen of met volumedepletie. De SGLT2-remmers zijn niet toepasbaar bij patiënten met bekende orthostatische klachten en/of een verhoogd valrisico en recidiverende genitale schimmelinfecties in de voorgeschiedenis. De ervaring bij hartfalen NYHA-klasse I–IV is (zeer) beperkt. Wel heeft het Zorginstituut in mei 2021 geconcludeerd dat dapagliflozine toegevoegd aan de standaardbehandeling bij volwassenen met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.^[34] Gebruik bij ernstige leverinsufficiëntie en bij patiënten > 85 jaar wordt niet aanbevolen wegens beperkte ervaring.

Het gebruiksgemak van de SGLT2-remmers dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine is gelijkwaardig en acceptabel.

4.2

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten de SGLT2-remmers dapagliflozine, canagliflozine en empagliflozine een meerwaarde hebben ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling en daarmee voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Ertugliflozine heeft een gelijke waarde ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling en voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 komen orale bloedglucoseverlagende middelen in aanmerking indien geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt met voorlichting, aanpassing van de voeding, en stimulering van lichaamsbeweging. Metformine is eerste keus bij de medicamenteuze behandeling. Bij onvoldoende resultaat hiermee, kan een kortwerkend sulfonylureumderivaat (voorkeur gliclazide) worden toegevoegd. De volgende stap conform de NHG-Standaard is (toevoeging van) insulinetherapie, of als alternatief een DPP4-remmer of GLP1-agonist. De overige bloedglucoseverlagende middelen komen in aanmerking indien met bovenstaande voorkeursmiddelen niet wordt uitgekomen.

Er zijn een aantal zorgen over de veiligheid van SGLT2-remmers op de lange termijn (ketoacidose, Fournier-gangreen, noodzaak tot amputaties aan de onderste ledematen (vooral tenen), fractures).

Bij patiënten die hun HbA1c-streefwaarde niet halen ondanks behandeling met een optimaal ingesteld insuline basaal-bolusregime heeft de toevoeging van een SGLT2-remmer geen bewezen meerwaarde. Volgens de NIV-richtlijn kan een proefbehandeling met een SGLT2-remmer toegevoegd aan een optimaal ingesteld insulineregime in individuele gevallen wel worden overwogen.

Aan de vergoeding van de dapagliflozine/canagliflozine/empagliflozine/ertugliflozine zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

Farmacotherapeutisch rapport 2018 SGLT2-remmers DM2 niet gereguleerd met basaalbolus insuline (bij cana-, dapa- en empagliflozine)

5.2 Nieuw advies

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 komen orale bloedglucoseverlagende middelen in aanmerking indien geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt met voorlichting, aanpassing van de voeding, en stimulering van lichaamsbeweging. Metformine is eerste keus bij de medicamenteuze behandeling. Bij onvoldoende resultaat hiermee, kan een kortwerkend sulfonylureumderivaat (voorkeur gliclazide) worden toegevoegd. De volgende stap conform de NHG-Standaard is (toevoeging van) insulinetherapie, of als alternatief een DPP4-remmer of GLP1-agonist. De overige bloedglucoseverlagende middelen komen in aanmerking indien met bovenstaande voorkeursmiddelen niet wordt uitgekomen.

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten, blijkend uit het reeds bekend zijn met hart- of vaatziekten, nierfunctieverlies of een combinatie daarvan, kan het gebruik van een SGLT2-remmer worden overwogen als monotherapie of toegevoegd aan metformine en/of elke andere combinatie van glucose verlagende therapie, zie standpunt van de NHG-NIV. NB: Van ertugliflozine is de meerwaarde vooralsnog onvoldoende aangetoond. Er is voldoende ervaring met dapagliflozine en empagliflozine. De ervaring met canagliflozine is beperkt.

Er zijn een aantal zorgen over de veiligheid van SGLT2-remmers op de lange termijn (ketoacidose, Fournier-gangreen, noodzaak tot amputaties aan de onderste

ledematen (vooral tenen), fracturen).

Bij patiënten die hun HbA1c-streefwaarde niet halen ondanks behandeling met een optimaal ingesteld insuline basaal-bolusregime heeft de toevoeging van een SGLT2-remmer geen bewezen meerwaarde. Volgens de NIV-richtlijn kan een proefbehandeling met een SGLT2-remmer toegevoegd aan een optimaal ingesteld insulineregime in individuele gevallen wel worden overwogen.

Aan de vergoeding van canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine zijn voorwaarden verbonden, zie [Regeling zorgverzekering, bijlage 2](#).

[Farmacotherapeutisch rapport 2018 SGLT2-remmers DM2 niet gereguleerd met basaalbolus insuline](#) (bij dapa-, cana- en empagliflozine)

[Verwijzing naar voorliggend rapport]

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en Cochrane in februari 2021 met de volgende zoektermen:

```
((("Cardiovascular Diseases"[MeSH Terms] OR "Chronic Kidney Disease"[All Fields]) AND "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]) OR "Diabetic Nephropathies"[All Fields]) AND ("sodium glucose cotransporter 2"[Title/Abstract] OR "SGLT2"[Title/Abstract] OR "empagliflozin"[Title/Abstract] OR "dapagliflozin"[Title/Abstract] OR "canagliflozin"[Title/Abstract] OR "ertugliflozin"[Title/Abstract]) AND (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Publication Type]) AND "English"[Language])
```


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	Opmerkingen
Zinman, 2015 (EMPA-REG OUTCOME)	Dubbel blinde placebo gecontroleerde RCT in 42 landen; 3,1 jaar	7028	Volwassenen met DM2, 99% had eerder bewezen hart- en vaatziekten	Empagliflozine 10 mg of 25 mg (n=4687) versus placebo (n=2333)	<p>Primaire uitkomstmaat: samenstelling van overlijden door cardiovasculaire oorzaken, niet-fatale hartspier infarct (met uitzondering van een stil myocardinfarct) of niet-fatale beroerte.</p> <p>Secundaire uitkomstmaten: samenstelling van de primaire uitkomstmaat plus ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris. Veiligheid.</p>	Studies zijn opgezet om non-inferioriteit (marge HR 1,3) t.o.v. placebo aan te tonen.

<p>Neal, 2017 (CANVAS/CANVAS-R)</p>	<p>2 dubbel blinde placebo gecontroleerde RCTs in 30 landen; 2,4 jaar</p>	<p>10142</p>	<p>Volwassenen met DM2, 6656 (66%) patiënten hadden eerder bewezen hart- en vaatziekten</p>	<p>Canagliflozine 100 mg of 300 mg (n=5795) versus placebo (n=4347)</p>	<p>Primaire uitkomstmaat: samenstelling van overlijden door cardiovasculaire oorzaken, niet-fatale hartspier infarct of niet-fatale beroerte.</p> <p>Secundaire uitkomsten: overlijden ongeacht oorzaak, overlijden door cardiovasculaire oorzaken, progressie van albuminurie en de samenstelling van overlijden door cardiovasculaire oorzaken en ziekenhuisopname voor hartfalen.</p> <p>Beschrijvende analyses: niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte en ziekenhuisopname voor hartfalen en renale uitkomstmaten. Samengestelde renale uitkomstmaat (beschrijvende analyse) was gedefinieerd als vermindering eGFR met 40% die aanhoudt gedurende ten minste twee opeenvolgende maatregelen, niervervangende therapie (dialyse of transplantatie), of sterfte door renale oorzaak.</p>	
---	---	--------------	---	---	---	--

Wiviott, 2018 (DECLARE-TIMI 58)	Dubbel blinde placebo gecontroleerde fase 3 RCT in 33 landen; 4,2 jaar	17160	Volwassenen met DM2, 6974 (41%) patiënten hadden eerder bewezen hart- en vaatziekten	Dapagliflozine 10 mg (n=8582) versus placebo (n=8578)	<p>Co-primaire uitkomstmaten: MACE, sterfte aan hart- en vaatziekten en hospitalisatie voor hartfalen.</p> <p>Secundaire uitkomstmaten: Samengesteld renale uitkomstmaat gedefinieerd als aanhoudende $\geq 40\%$ afname van eGFR tot eGFR < 60 ml/min/1,73 m² en/of eindstadium nierziekte (dialyse ≥ 90 dagen of niertransplantatie of bevestigde aanhoudende eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) en/of sterfte door hart-/vaatziekten of renale oorzaak. Veiligheid.</p>	
Zelniker, 2018	Meta-analyse van EMPA-REG OUTCOME, CANVAS/CANVAS-R en DECLARE-TIMI-58	34322	Volwassenen met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten (n=20650; 60%) of MRF (n=13672; 40%)	Dapa-, cana- en empagliflozine versus placebo	<p>3p-MACE: samengestelde uitkomstmaat bestaande uit sterfte aan hart- en vaatziekten, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte. Samenstelling van cardiovasculaire dood of ziekenhuisopname wegens hartfalen en progressie van nierziekte. Specifieke bijwerkingen: amputaties, fracturen en diabetische keto-acidose.</p>	

<p>Perkovic, 2019/ Mahaffey, 2019 (CREDESCENCE)</p>	<p>Dubbelblinde placebo gecontroleerde multicenter RCT; 2,6 jaar</p>	<p>4401</p>	<p>Volwassenen met DM2 met chronische nierschade (nierfunctie eGFR 30 tot <90 ml/min/1.73 m² en ACR >300).</p>	<p>Canagliflozine 100 mg (n=2202) versus placebo (2199)</p>	<p>Primaire uitkomstmaat: samengestelde renale uitkomstmaat gedefinieerd als eindstadium nierziekten (dialyse, transplantatie of een aanhoudende geschatte GFR van eGFR <15, een verdubbeling van de serumcreatininespiegel of sterfte door hart-/vaatziekten of renale oorzaak.</p> <p>Secundaire uitkomstmaten: samenstelling van cardiovasculair overlijden of ziekenhuisopname wegens hartfalen; samenstelling van cardiovasculaire dood, hartinfarct of beroerte; ziekenhuisopname wegens hartfalen; een samenstelling van nierziekte in het eindstadium, verdubbeling van het serum creatininegehalte of nierdood; overlijden door cardiovasculaire oorzaak; overlijden door welke oorzaak dan ook; samenstelling van cardiovasculaire dood, hartinfarct, beroerte of ziekenhuisopname voor hartfalen of voor instabiele angina pectoris.</p>	<p>De studie is voortijdig gestaakt op advies van de datamonitoring comité, na een geplande interim analyse waarin de effectiviteit van de SGLT2-remmer al was waargenomen.</p>
---	--	-------------	---	---	--	---

Cannon, 2020 (VERTIS CV)	Dubbelblinde placebo gecontroleerde multicenter RCT; 3,0 jaar	8246	Volwassenen met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten	Ertugliflozine 5 of 15mg (n=5499) versus placebo (n=2747)	<p>Primaire uitkomstmaat: samengestelde uitkomstmaat overlijden door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct, of niet-fatale beroerte.</p> <p>Secundaire uitkomstmaat: samengestelde uitkomstmaat van overlijden door cardiovasculaire oorzaken of ziekenhuisopname wegens hartfalen; overlijden van cardiovasculaire oorzaken; samengestelde renale uitkomstmaat: sterfte door renale oorzaak, dialyse/transplantatie of verdubbeling van serumcreatinine ten opzichte van de uitgangswaarde. Veiligheid.</p>	Studie is opgezet om non-inferioriteit (marge HR 1,3) t.o.v. placebo aan te tonen.
McGuire, 2020	Meta-analyse van EMPA-REG OUTCOME, CANVAS/CANVAS-R, DECLARE-TIMI-58, CREDENCE en VERTIS CV	46969	Volwassenen met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten (n=31116; 66%) en MRF (n=15853; 34%)	Dapa-, cana- en empagliflozine versus placebo (zie hierboven)	<p>3p-MACE: samengestelde uitkomstmaat bestaande uit sterfte aan hart- en vaatziekten, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte; de samenstelling van ziekenhuisopname voor hartfalen of CV sterfte en de afzonderlijke uitkomstmaten; onderdeel, samengestelde renale uitkomsten.</p> <p>Alle analyses zijn voornamelijk uitgevoerd op de totale patiënt populatie van elk van de 6 geïdentificeerde onderzoeken. In secundaire analyses is gestratificeerd op baseline kenmerken: (1) eerder bewezen hart- en vaatziekten of MRF (2) geschiedenis van hartfalen; (3) geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR); (4) geglyceerd hemoglobine (HbA1c).</p>	Update van Zelniker et al. 2018. Deze meta-analyse heeft de PRISMA methode 'Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis standpunt' gevolgd.

Palmer, 2021	Netwerk meta-analyse van 764 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met GRADE beoordeling. Follow-up van studies was 24 weken of langer.	421.346	Volwassenen met diabetes type 2 en een gradatie in hart- en vaatziekten: 'very low'=geen of minder dan drie cardiovasculaire risicofactoren; 'low'=drie of meer cardiovasculaire risicofactoren; 'moderate'=hart- en vaatziekten; 'high'=chronische nierschade (verminderde glomerulaire filtratiesnelheid of ernstig verhoogde albuminurie); 'very high'=hart- en vaatziekten en chronische nierschade	SGLT2-remmers of GLP1-ra versus placebo, standaardzorg of andere glucoseverlagende behandeling.	Overlijden ongeacht oorzaak, overlijden door cardiovasculaire oorzaak, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, nierfalen, ziekenhuisopname voor hartfalen, diabetische ketoacidose, amputaties, genitale infecties, Fournier gangreen, gewicht.	
--------------	--	---------	---	---	---	--

MRF=multiële risico factoren. RCT=gerandomiseerde gecontroleerde studie. GLP1-ra=glucagonachtige peptide-1-receptor agonist.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Heerspink, 2020	Een renale uitkomstenstudie bij patiënten met chronische nierschade. De studie is geëxcludeerd omdat zowel patiënten zonder DM2, als met DM2 geïncludeerd werden.
Wanner, 2017	Sub-analyse van de EMPA-REG OUTCOME studie, we gaan uit van de hoofdpublicatie.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine (Forxiga®, Invokana®, Jardiance® en Steglatro®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten | 4 juni 2021

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2012 (laatste update 2020)	Samenvatting van de productkenmerken dapagliflozine (Forxiga®)
EMA ^[2]	2013 (laatste update 2021)	Samenvatting van de productkenmerken canagliflozine (Invokana®)
EMA ^[3]	2014 (laatste update 2020)	Samenvatting van de productkenmerken empagliflozine (Jardiance®)
EMA ^[4]	2018 (laatste update 2020)	Samenvatting van de productkenmerken ertugliflozine (Steglatro®)
EMA ^[35]	2012 (laatste update 2020)	European Public Assessment Report (EPAR) dapagliflozine (Forxiga®)
EMA ^[36]	2013 (laatste update 2020)	European Public Assessment Report (EPAR) canagliflozine (Invokana®)
EMA ^[37]	2014 (laatste update 2020)	European Public Assessment Report (EPAR) empagliflozine (Jardiance®)
EMA ^[38]	2018	European Public Assessment Report (EPAR) ertugliflozine (Steglatro®)
NHG ^[8]	2018	Standaard Diabetes mellitus type 2
NIV ^[19]	2018	Richtlijn Diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn
NHG-NIV ^[5]	2021	Conceptrichtlijn Farmacotherapie van hoog risico patiënten met Diabetes Mellitus type 2
NHG, NIV, NVvC ^[20]	2019	Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement
NIV ^[12]	2020	Diabetische nefropathie

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine (Forxiga®, Invokana®, Jardiance® en Steglatro®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten | 4 juni 2021

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	EMPA-REG OUTCOME ^[22] N=7028	CANVAS/CANVAS-R ^[23] N=10.142	DECLARE-TIMI 58 ^[24] N=17.160	CREDESCENCE ^[26] N=4401	VERTIS CV ^[25] N=8246
SGLT2-remmer	Empagliflozine	Canagliflozine	Dapagliflozine	Canagliflozine	Ertugliflozine
Aantal patiënten, n (%)					
Interventiegroep	4687 (66,7)	5795 (57,1)	8582 (50,0)	2202 (50,0)	5499 (66,7)
Controlegroep	2333 (33,2)	4347 (42,9)	8578 (50,0)	2199 (50,0)	2747 (33,3)
Leeftijd, gem. (SD)					
Interventiegroep	63,1 (8,6)	63,2 (8,3)	63,9(6,8)	62,9 (9,2)	64,4 (8,1)
Placebogroep	63,2 (8,8)	63,4 (8,2)	64,0 (6,8)	63,2 (9,2)	64,4 (8,0)
Man, aantal (%)					
Interventiegroep	3336 (71,2)	3759 (64,9)	5411 (63,1)	1440 (65,4)	3866 (70,3)
Controlegroep	1680 (72,0)	2750 (63,3)	5327 (62,1)	1467 (66,7)	1903 (69,3)
HbA1C, gem. % (SD)					
Interventiegroep	8,1 (0,9)	8,2 (0,9)	8,3 (1,2)	8,3 (1,3)	8,2 (1,0)
Controlegroep	8,1 (0,8)	8,2 (0,9)	8,3 (1,2)	8,3 (1,3)	8,2 (0,9)
Diabetes duur, gem./mediaan in jaren (SD)/(IQR)					
Interventiegroep	NR	13,5 (7,7)	11,0 (6,0-16,0)	15,5 (8,7)	12,9 (8,3)
Controlegroep	NR	17,7 (7,8)	10,0 (6,0-16,0)	16,0 (8,6)	13,1 (8,4)
Bewezen hart- en vaatziekten, n (%)					
Interventiegroep	4657 (99,4)	3756 (64,8)	3474 (40,5)	1113 (50,5)	5499 (100)
Controlegroep	2307 (98,9)	2900 (66,7)	3500 (40,8)	1107 (50,3)	2747 (100)
Hartfalen in het verleden, n (%)					
Interventiegroep	462 (9,9)	803 (13,9)	852 (9,9)	329 (14,9)	1286 (23,4)
Controlegroep	244 (10,5)	658 (15,1)	872 (10,2)	323 (14,7)	672 (24,5)
Nierfunctie, eGFR in ml/min/173 m² gem. (SD)					
Interventiegroep	74,2 (21,6)	76,7 (20,3)	85,4 (15,8)	56,3 (18,2)	76,1 (20,9)
Controlegroep	73,8 (21,1)	76,2 (20,8)	85,1 (16,0)	56,0 (18,3)	75,7 (20,8)
Verminderde nierfunctie*, n (%)		2039 (20,1)	1265 (7,4)		
Interventiegroep	1212 (25,9)	NR	NR	1308 (59,4)	119 (21,8)
Controlegroep	607 (26,0)	NR	NR	1323 (60,1)	608 (22,1)
Urine ACR ≥ 30 mg/g, n (%)					
Interventiegroep	1847 (39,4)	1728/5740 (30,1)	NR	2186 (99,3)	NR
Controlegroep	935 (40,0)	1298/4293 (30,2)	NR	2184 (99,3)	NR
Antihypertensieve medicatie, n (%)					
Interventiegroep	4446 (94,9)	NR	NR	NR	5221 (94,9)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine (Forxiga®, Invokana®, Jardiance® en Steglatro®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten | 4 juni 2021

Controlegroep	2221 (95,2)	NR	NR	NR	2632 (95,8)
ACEr/ARB					
Interventiegroep	3798 (81,0)	4645 (80,2)	6977 (81,3)	2201 (99,9)	4447 (80,9)
Controlegroep	1868 (80,1)	3471 (79,8)	6973 (81,3)	2194 (99,8)	2239 (81,5)
β-blokker					
Interventiegroep	3056 (65,2)	3039 (52,4)	4498 (52,4)	883 (40,1)	3789 (68,9)
Controlegroep	1498 (64,2)	2382 (54,8)	4532 (52,8)	887 (40,3)	1903 (69,3)
Diuretica					
Interventiegroep	2047 (43,7)	2536 (43,8)	3488 (40,6)	1026 (46,6)	2346 (42,7)
Controlegroep	988 (42,3)	1954 (45,0)	3479 (40,6)	1031 (46,9)	1196 (43,5)
Lipide verlagende medicatie					
Interventiegroep	3820 (81,5)	NR	NR	NR	4655 (84,7)
Controlegroep	167 (79,9)	NR	NR	NR	2313 (81,6)
Statine			+ezetimib		
Interventiegroep	3630 (77,4)	4329 (74,7)	6432 (74,9)	1538 (69,8)	4505 (81,9)
Controlegroep	1773 (76,0)	3270 (75,2)	6436 (75,0)	1498 (68,1)	2242 (81,6)
Antitrombotische medicatie					
Interventiegroep	4162 (88,8)	4233 (73,0)	5245 (61,1)	1341 (60,9)	4880 (88,7)
Controlegroep	2090 (89,6)	3233 (74,4)	5242 (61,1)	1283 (58,3)	2446 (89,0)
Insuline					
Interventiegroep	2252 (48,0)	2890 (49,9)	3567 (41,6)	1452 (65,9)	2556 (46,5)
Controlegroep	1135 (48,6)	2205 (50,7)	3446 (40,2)	1432 (65,1)	1344 (48,9)
Metformine					
Interventiegroep	3459 (73,8)	4447 (76,7)	7020 (81,8)	1276 (57,9)	4168 (75,8)
Controlegroep	1734 (74,3)	3378 (77,7)	7048 (82,2)	1269 (57,7)	2124 (77,3)
Sulfonylureumderivaat					
Interventiegroep	2014 (43,0)	2528 (43,6)	3615 (42,1)	612 (27,8)	2268 (41,2)
Controlegroep	992 (42,5)	1833 (42,2)	3707 (43,2)	656 (29,8)	1122 (40,8)
DPP-4 remmer					
Interventiegroep	529 (11,3)	697 (12,0)	1418 (16,5)	378 (17,2)	619 (11,3)
Controlegroep	267 (11,4)	564 (13,0)	1470 (17,1)	373 (17,0)	292 (10,6)
GLP-1 receptor agonist					
Interventiegroep	126 (2,7)	222 (3,8)	397 (4,6)	89 (4,0)	192 (3,5)
Controlegroep	70 (3,0)	185 (4,3)	353 (4,1)	94 (4,3)	86 (3,1)

*Estimated glomerular filtration (eGFR) waarde <60 ml/min per 1.73 m². ACEr=angiotensine convertende enzymremmer. ACR=albumine/creatinine ratio. ARB=angiotensinereceptorblokker. DPP-4=dipeptidylpeptidase-4. Gem=gemiddelde. GLP-1=glucagonachtige peptide-1. IQR=interquartiele range. NR=niet gerapporteerd. SD=standaarddeviatie.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation sequence concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
EMPA-REG OUTCOME^[22]	Laag	Laag	Laag	Laag	Laag	Laag
CANVAS/CANVAS-R^[23]	Laag	Laag	Laag	Laag	Laag	Laag
DECLARE-TIMI 58^[24]	Laag	Laag	Laag	Laag	Laag	Laag
CREDESCENCE^[26]	Laag	Laag	Laag	Laag	Laag	Laag
VERTIS CV^[25]	Laag	Laag	Laag	Laag	Laag	Laag

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine (Forxiga®, Invokana®, Jardiance® en Steglatro®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten | 4 juni 2021

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken dapagliflozine (Forxiga®). 2012 (laatste update 2020). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf.
2. EMA. Samenvatting van de productkenmerken canagliflozine (Invokana®). 2013 (laatste update 2021). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_en.pdf.
3. EMA. Samenvatting van de productkenmerken empagliflozine (Jardiance®). 2014 (laatste update 2020). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf.
4. EMA. Samenvatting van de productkenmerken ertugliflozine (Steglatro®). 2018 (laatste update 2020). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_en.pdf.
5. Nederlands Huisartsen Genootschap - Nederlandse Internisten Vereniging. Conceptrichtlijn Farmacotherapie van hoog risico patiënten met Diabetes Mellitus type 2. 2021.
6. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. SGLT2-remmers. 2021. Geraadpleegd op 21 februari 2021 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/sglt2_remmers.
7. Zorginstituut Nederland. GVS-advies verruiming bestaande bijlage 2 voorwaarden SGLT-2 remmers bij de behandeling van diabetes mellitus type 2. 2018. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/07/31/gvs-advies-verruiming-bestaande-bijlage-2-voorwaarden-sglt-2-remmers-bij-de-behandeling-van-diabetes-mellitus-type-2>.
8. Nederlands Huisartsen Genootschap. Standaard Diabetes mellitus type 2. 2018. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2>.
9. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas: Indicatie tekst Diabetes mellitus type 2 2021. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/diabetes_mellitus_type_2.
10. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375: 2215-22.
11. Heintjes EM, Houben E, Beekman-Hendriks WL, et al. Trends in mortality, cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes. Neth J Med 2019; 77: 317-29.
12. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Diabetische nefropathie. 2020. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/diabetische_nefropathie/startpagina_-_diabetische_nefropathie.html.
13. Volksgezondheidszorg.info. Prevalentie diabetes in huisartsenpraktijk naar leeftijd en geslacht. 2021. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via

<https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-diabetes-huisartsenpraktijk-naar-leeftijd-en-geslacht>.

14. Volksgezondheidszorg.info. Nieuwe gevallen diabetes in huisartsenpraktijk. 2021. Geraadpleegd op februari 2021 via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-nieuwe-gevallen-diabetes-huisartsenpraktijk>.
15. Volksgezondheidszorg.info. Aandeel diabetes type I in totaal naar leeftijd en geslacht. 2021. Geraadpleegd op 21 februari 2021 via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-aandeel-diabetes-type-i-totaal-naar-leeftijd-en-geslacht>.
16. Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 968-74.
17. van Oostrom SH, Picavet HSJ, van Gelder BM, et al. Multimorbiditeit en comorbiditeit in de Nederlandse bevolking: gegevens van huisartsenpraktijken. 2011.
18. Wermeling PR, Gorter KJ, van Stel HF, et al. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 121.
19. Nederlandse Internisten Vereniging. Diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn. 2018. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus_type_2_in_de_tweede_lijn/startpagina_bij_dm2_in_de_tweede_lijn.html.
20. Nederlands Huisartsen Genootschap, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). 2019. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvrmsamenvatting_cvrmsam.html.
21. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2021; 372: m4573.
22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
23. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-57.
25. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-35.
26. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-306.
27. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. *Circulation* 2019; 140: 739-50.
28. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-9.
29. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-

analysis. JAMA Cardiol 2021; 6: 148-58.

30. Giugliano D and Esposito K. Class effect for SGLT-2 inhibitors: a tale of 9 drugs. Cardiovasc Diabetol 2019; 18: 94.

31. Täger T, Atar D, Agewall S, et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Heart Fail Rev 2020.

32. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med 2020; 173: 278-86.

33. Zorginstituut Nederland. GIP databank. Aantal gebruikers 2015-2019 voor ATC-subgroep A10BK : Natriumglucose-cotransporter-2-remmers (sglt-2-remmers). 2020. Geraadpleegd op 21 februari 2021 via https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_g_00-totaal=B_01-basis&geg=gebr&spec=vs_gebr&item=A10BK.

34. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport dapagliflozine (Forxiga®) bij de behandeling van volwassenen met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejection fractie. . 2021.

35. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) dapagliflozine (Forxiga®). 2012 (laatste update 2020). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>.

36. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) canagliflozine (Invokana®). 2013 (laatste update 2020). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana>.

37. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) empagliflozine (Jardiance®). 2014 (laatste update 2017). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>.

38. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) ertugliflozine (Steglatro®). 2018. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/steglatro>.



Budgetimpactanalyse van de groep SGLT2-remmers (Forxiga, Invokana, Jardiance en Steglatro®) voor de indicatie volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 31 mei 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019048444
Volgnummer	2021006595
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. M. El Alili
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	AstraZeneca BV, Boehringer Ingelheim BV en Mundipharma pharmaceuticals BV

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.1.1	Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd—6
1.1.2	Aandoening—6
1.1.3	Symptomen en ernst—6
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—6
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.1.1	Incidentie en prevalentie—7
2.1.2	Aantal patiënten dat in aanmerking komt—7
2.1.3	Aantal patiënten dat <u>niet</u> in aanmerking komt—9
2.1.4	Marktpenetratie—9
2.1.5	Off label gebruik—11
2.2	Substitutie—11
2.3	Kosten per patiënt per jaar—11
2.4	Aannames—13
3	Budgetimpactanalyse—15
3.1	Budgetimpact: met variatie in marktpenetratie—15
3.2	Budgetimpact: variatie in percentage DM2 patiënten—16
4	Conclusie—17
5	Referenties—19
6	Bijlage—21
6.1	Budgetimpact wanneer er wordt gerekend met substitutie—21

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als voor de groep sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2)-remmers canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®), empagliflozine (Jardiance®) en ertugliflozine (Steglatro®) de bijlage 2 voorwaarden worden uitgebreid. Uitgangspunten voor de budgetimpactanalyse zijn: de subgroep patiënten waarvoor vergoeding wordt aangevraagd, 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.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde/meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling. In het bijbehorende farmacotherapeutisch rapport concludeert het Zorginstituut een meerwaarde ten opzichte van placebo voor drie van de vier SGLT2-remmers, namelijk canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine. Wat betreft ertugliflozine concludeert het Zorginstituut een gelijke waarde ten opzichte van placebo.^[1] Let op: in deze budgetimpactanalyse is ertugliflozine wel meegenomen in het bepalen van de budgetimpact. Het excluseren van ertugliflozine uit de budgetimpactanalyse zal een minimale invloed hebben op de budgetimpact aangezien ertugliflozine een verwaarloosbaar klein marktaandeel (0,1%) heeft vergeleken met de andere SGLT2-remmers (99,9%).

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De SGLT2-remmers canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®) en empagliflozine (Jardiance®) zijn geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen:^[2-4]

- met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 (DM2) als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging:
 - als monotherapie als metformine ongeschikt wordt geacht wegens intolerantie.
 - als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

Ertugliflozine (Steglatro®) is geïndiceerd bij volwassenen van 18 jaar en ouder:^[5]

- met type 2 diabetes mellitus als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging ter verbetering van de bloedglucoseregulatie:
 - als monotherapie bij patiënten bij wie het gebruik van metformine ongeschikt wordt geacht vanwege intolerantie of contra-indicaties.
 - als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

Dapagliflozine (Forxiga®) is daarnaast ook geïndiceerd bij volwassen patiënten met:

- Type 1 diabetes mellitus (DM1) als aanvulling op insuline bij patiënten met een BMI \geq 27 kg/m² wanneer insuline alleen geen adequate bloedglucoseregulatie geeft ondanks optimale insulinetherapie.
- Hartfalen voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie.

1.1.1 *Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd*

De registratiehouders vragen vergoeding aan voor het gebruik van een SGLT2-remmer als monotherapie of toegevoegd aan metformine en/of elke andere combinatie van glucose verlagende therapie (inclusief insulinertherapie) bij volwassenen met DM2 indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

De registratiehouders claimen dat bij patiënten met DM2, met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten, het toevoegen van een SGLT2-remmer aan de standaardbehandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling. Gebaseerd op deze geclaimde therapeutische meerwaarde verzoeken de registratiehouders de bijlage 2 uit te breiden met:

- patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2),
- met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten
- toegevoegd aan standaardbehandeling.

Deze vergoedingsaanvraag sluit aan bij een recent standpunt (2020) van de richtlijncommissie van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Internisten Vereniging (NHG-NIV) ten aanzien van SGLT-2 remmers.^[6]

1.1.2 *Aandoening*

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is een chronische aandoening gekenmerkt door een tekort aan insuline, met als gevolg een te hoog bloedglucosegehalte. De ziekte ontstaat door onvoldoende insulineafgifte door β -cellen in de alvleesklier en insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel. Insulineresistentie gaat vaak gepaard met een verhoogde bloeddruk, overgewicht, verhoogde triglyceridenwaarden en verlaagde HDL-cholesterolwaarden.^[7]

1.1.3 *Symptomen en ernst*

De symptomen van aanhoudend verhoogde bloedglucosewaarden bestaan uit dorst, polyurie, vermagering, pruritus vulvae op hogere leeftijd, recidiverende urineweginfecties en balanitis, mononeuropathie, neurogene pijn en sensibiliteitsstoornissen. Op de langere termijn hebben mensen met DM2 een verhoogd risico op microvasculaire complicaties, zoals schade aan ogen, nieren en zenuwen (diabetische voet), macrovasculaire complicaties (cardiovasculaire aandoeningen) en sterfte.^[8]

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

De NHG-NIV adviseert in haar standpunt een SGLT2-remmer te overwegen als monotherapie of toegevoegd aan metformine en/of elke andere combinatie van glucose verlagende therapie (inclusief insulinertherapie) bij volwassenen met type 2 diabetes indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten:^[6]

- Eerder bewezen hart- en vaatziekten; en/of
- Chronische nierschade met: eGFR 30- 59 ml/min per 1,73 m² met matig verhoogde albuminurie (ACR > 3 mg/mmol) of eGFR \geq 60 ml/min per 1,73 m² met ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol).

In deze BIA worden de SGLT-2 remmers als toevoeging op de standaardbehandeling toegediend.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

2.1.1 Incidentie en prevalentie

In 2019 waren er naar schatting 1.137.800 mensen met diabetes bekend bij de huisarts (jaarprevalentie), waarvan 603.700 mannen en 534.100 vrouwen (70,1 per 1.000 mannen en 61,2 per 1.000 vrouwen).^[9] In 2019 zijn 51.600 nieuwe patiënten met diabetes bij de huisarts gediagnosticeerd. Het betrof 29.300 mannen en 22.200 vrouwen (3,4 per 1.000 mannen en 2,5 per 1.000 vrouwen).^[10] Ongeveer 91% van de door de huisarts geregistreerde diabetespatiënten heeft DM2, de rest heeft DM type 1.^[11] Bij 25%-35% van de DM2 patiënten is er sprake van eerder bewezen hart- en vaatziekten.^[12-14] In deze budgetimpactanalyse wordt aangenomen dat de incidentie gelijk is aan de sterfte.

De patiëntenpopulatie waarvoor uitbreiding van de huidige bijlage 2 voorwaarde wordt aangevraagd door de registratiehouders is in lijn met het standpunt van de richtlijncommissie en is weergegeven in het blauwe en gele vlak van figuur 1.^[6] Dit is de patiëntenpopulatie waarop deze budgetimpactanalyse betrekking heeft. Een deel van deze populatie valt al onder de huidige bijlage 2 voorwaarden. De patiëntenpopulatie zoals weergegeven in het rode vlak valt buiten de aanvraag.

Patiënten met diabetes type 2			
Geen zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (71,4%)	Zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (28,6%)		
71,4%	25%		3,6%
Valt buiten deze aanvraag	Patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten (HVZ)	HVZ + CKD	Patiënten met chronische nierschade (CKD)

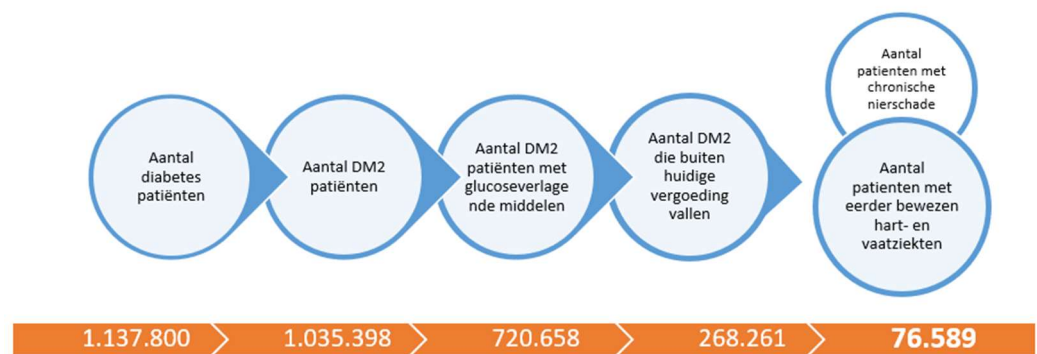
Figuur 1: Patiëntenpopulatie met diabetes type 2.

2.1.2 Aantal patiënten dat in aanmerking komt

De vergoedingsaanvraag van de registratiehouders is gericht op patiënten die naast DM2 een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (patienten met eerder bewezen hart- en vaatziekten en chronische nierschade) hebben. Deze patienten worden meestal behandeld met een glucoseverlagend middel. Het gebruik van glucoseverlagende middelen wordt als uitgangspunt gebruikt voor de berekening van het aantal patienten dat in aanmerking komt voor behandeling met SGLT2-remmers in deze budgetimpactanalyse.

SGLT2-remmers worden al vergoed in combinatie met metformine alleen, met SU alleen of met metformine en SU (zie geregistreerde indicaties). Dit is onafhankelijk van het wel of niet hebben van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. In combinatie met andere glucose verlagende middelen anders dan metformine of SU of als monotherapie worden SGLT-2 remmers niet vergoed. Deze budgetimpactanalyse richt zich op de deze populatie waarbij SGLT2-remmers nog niet vergoed zijn, dat zijn DM2 patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten die metformine gebruiken in combinatie met andere glucoseverlagende middelen dan SU derivaten, die niet behandeld kunnen worden met metformine en

een ander glucoseverlagend middel gebruiken. Patienten met een zeer hoog risico op hart en vaatziekten die alleen nog behandeld worden met leefstijl adviezen en een SGLT2-remmer als monotherapie zullen krijgen is volgens de registratiehouders verwaarloosbaar klein, omdat metformine de eerste stap blijft van de glucosegerichte behandeling van DM2. Om een schatting te maken van de potentiële patientpopulatie worden de aantallen vanuit het jaar 2019 geëxtrapoleerd.



Figuur 2: Overzicht van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met SGLT2-remmers volgens de uitbreiding van de huidige bijlage 2 voorwaarden.

Figuur 2 geeft een overzicht van hoe het potentieel aantal patiënten is berekend. Dit is als volgt gedaan:

- 1 Het aantal diabetespatiënten in 2019 was naar schatting 1.137.800.^[9]
- 2 91% heeft DM2 (1.035.398 patiënten). De overige patiënten 102.402 (1.137.800 – 1.035.398) heeft diabetes type 1 (DM1).^[11]
- 3 In 2019 waren er 823.060 patiënten met antidiabetica volgens de GIP databank.^[15] In deze budgetimpactanalyse wordt aangenomen dat alle DM1 patiënten insuline gebruiken. Daardoor komt het aantal DM2 patiënten met antidiabetica uit op 720.658 (823.060 – 102.402).
- 4 Een deel van deze patiënten valt reeds onder de huidige bijlage 2 voorwaarden en kunnen al behandeld worden met een SGLT2-remmer. Dit zijn patiënten die worden behandeld met uitsluitend metformine en/of SU. De overige patiënten die nog geen vergoeding krijgen omvatten:
 - a Patiënten met overige glucoseverlagende middelen of een combinatie hiervan met metformine vallen niet onder de huidige bijlage 2 voorwaarde en vormen de potentiële populatie van de uitbreiding van de vergoeding. In 2019 waren er 284.850 insuline gebruikers.^[15] Ervan uitgaande dat alle DM1 patiënten insuline gebruiken, waren er (284.850 – 102.402) 182.448 insuline gebruikers met DM2 in 2019.
 - b In 2019 waren 44.252 gebruikers met DPP4-remmers, 10.098 gebruikers met een combinatietherapie van metformine en DPP4-remmers, 26.276 met GLP1-agonisten, 3.253 gebruikers met TZD, 1.233 gebruikers met acarbose en 701 gebruikers met overige glucoseverlagende middelen.^[15] In totaal zijn dit 85.813 gebruikers, waarvoor wordt aangenomen dat dit voornamelijk DM2 patiënten zijn. Aangezien de bijlage 2 voorwaarden van deze middelen combinaties hiervan uitsluit gaan de registratiehouders ervan uit dat er geen overlap bestaat tussen deze gebruikers. Het Zorginstituut is er wel op geattendeerd dat er een kans is dat patiënten die DPP4-remmers gebruiken overgaan naar SGLT2-remmers. Echter, de meerkosten hiervan zijn verwaarloosbaar.

- c Er is mogelijk wel een overlap in het aantal insuline gebruikers en de overige glucoseverlagende middelen. Om hoeveel patiënten het gaat is niet precies te schatten. Uit conservatief oogpunt wordt daarom gerekend met alle insuline gebruikers in deze budgetimpactanalyse.
 - d In 2019 waren er dus (182.448 + 85.813) 268.261 DM2 patiënten met glucose verlagende therapie waarbij toevoegen van een SGLT2-remmer niet binnen de huidige bijlage 2 voorwaarde valt.
- 5 Groep 1: De proportie patiënten met diabetes en bewezen hart- en vaatziekten is 25-35%.^[12-14] De registratiehouders presenteren 3 scenario's. In de base case wordt er uitgegaan van 25%, in lijn met het percentage patiënten met DM2 en bewezen hart- en vaatziekten in Nederland.^[16, 14] Dit komt neer op 67.065 patiënten. In een alternatief scenario wordt er gekeken naar de budget impact wanneer 35% van de DM2 patiënten eerder bewezen hart- en vaatziekten heeft (progressief scenario). Ook wordt er gekeken naar de budget impact wanneer deze populatie kleiner uitvalt en maar 20% van de DM2 patiënten eerder bewezen hart- en vaatziekten heeft (conservatief scenario).
- 6 Groep 2: De proportie patiënten met diabetes en chronische nierschade met of zonder eerder bewezen hart- en vaatziekten is 7,10%.^[17] Dit komt neer op 19.047 patiënten. 50% van deze patiënten met chronische nierschade heeft daarnaast ook bewezen hart- en vaatziekten en worden dus al meegenomen in groep 1.^[18] Er blijven dan nog 9.523 patiënten over (ruim 3,5%) met chronische nierschade die geen bewezen hart- en vaatziekten hebben.
- 7 Daarmee komt het aantal potentiële patiënten dat in aanmerking komt voor een SGLT2-remmer binnen deze vergoedingsaanvraag op (67.065 + 9.523) 76.589 patiënten.

2.1.3 *Aantal patiënten dat niet in aanmerking komt*

Voor het gebruik bij ouderen geldt dat hierbij de nierfunctie en risico op volumedepletie in overweging moet worden genomen. Afhankelijk van de soort SGLT2-remmer wordt initiatie boven de leeftijd van 75 jaar of 85 jaar niet aanbevolen.^[2-5] Vanuit conservatief oogpunt is dit niet meegenomen in deze budgetimpactanalyse.

2.1.4 *Marktpenetratie*

Tijdens het vooroverleg gaf het Zorginstituut aan dat de marktpenetratie onzeker was. De registratiehouders hebben deze onzekerheid gekwantificeerd door te rekenen met 3 scenario's wat betreft de marktpenetratie. Hierbij nemen de registratiehouders in acht dat in de praktijk het behandelingschema van een stabiele patiënt niet zo maar aangepast wordt. Daarnaast zullen er volgens de richtlijn ook andere behandelopties zijn voor deze patiënten.

Conservatief scenario

Dit scenario is gebaseerd op de marktpenetratie van de SGLT2-remmers binnen de reeds vergoede indicatie. De marktpenetratie van SGLT2-remmers binnen de huidige vergoeding ontwikkelde zich als volgt: van 1.528 gebruikers in 2014, 3.517 gebruikers in 2015, 6.698 gebruikers in 2016, 11.239 gebruikers in 2017, 15.435 in 2018 tot 16.894 gebruikers in 2019.^[15] Het absolute aantal gebruikers van SGLT2-remmers voor 2020 is ingeschat op basis van de lineaire trend van de groei in het aantal gebruikers van SGLT2-remmers tussen 2014 en 2019 (zie tabel 1).

SGLT2-remmers worden momenteel vergoed voor patiënten die metformine met of zonder een SU-derivaat gebruiken. Patiënten die daarnaast ook andere glucose verlagende middelen gebruiken zijn uitgesloten van vergoeding. Om de omvang van de huidige vergoede populatie te bepalen is het aantal metformine gebruikers als uitgangspunt genomen (655.030 patiënten in 2019).^[15] Deze patiëntenpopulatie is

gecorrigeerd voor gebruikers van alle overige glucose verlagende middelen (behalve metformine en SU) (655.030 metformine gebruikers – 268.261 patiënten op overige glucose verlagende middelen= 386.769), die buiten de huidige vergoeding vallen. De registratiehouders corrigeren in de aangeleverde budgetimpactanalyse voor patiënten met een nierfunctie <60 ml/min/1,73 m². Hierbij nemen zij aan dat 60% van de patiënten met DM2 een eGFR≥60ml/min/1,73 m² heeft.^[19] Dit komt niet overeen met het standpunt omtrent de toepasbaarheid van SGLT2-remmers van het NHG-NIV en het farmacotherapeutisch rapport (zie toepasbaarheid).^[1] Hierin wordt wel doorbehandeld bij een eGFR <60 ml/min/1,73 m², namelijk vanaf een eGFR≥30 ml/min/1,73 m². Dit omvat 98,8% van de patiënten met DM2.^[19] Omdat de richtlijn recentelijk is herzien en dit standpunt nog niet vastgesteld was voor de periode 2018-2020, wordt er in deze budgetimpactanalyse gerekend met 60% van de patiënten met DM2 met een eGFR≥60ml/min/1,73 m².^[19] Daarnaast is hiervoor gekozen om een ruimere marktpenetratie te kunnen schatten, wat gevalideerd is door een Nederlands klinisch expert.^[20] De potentiële populatie binnen de huidige vergoeding komt daarmee neer op (386.769*0,6=) 232.061 patiënten in 2019, zie tabel 1.

Tabel 1: Marktpenetratie SGLT2-remmers binnen huidige vergoede populatie

	2018	2019	2020	Jaar 1 2021	Jaar 2 2022	Jaar 3 2023
SGLT2-remmers per jaar o.b.v. huidige vergoeding	15.435	16.894	20.931			
Metformine gebruikers	653.910	655.030	661.580			
Gebruikers DM2 insuline DDP4 GLP1 TZD Acarbose en overig	253.181	268.261	272.633			
Potentiële populatie huidige vergoeding	400.729	386.769	388.947			
Potentiële populatie huidige vergoeding op basis van label (eGFR≥60 ml/min)	240.437	232.061	233.368			
Marktpenetratie binnen huidige vergoeding % (SGLT2-gebruikers / potentiële populatie op basis van label)	6,42%	7,28%	8,97%			
Potentiële populatie uitbreiding vergoeding		76.589	77.354	78.128	78.909	79.698

Gebruik makend van het daadwerkelijk aantal gebruikers van SGLT2-remmers, gedeeld door de in aanmerking komende populatie, was de marktpenetratie 6,42% in 2018.^[15] In 2019 was de marktpenetratie 7,28% en in 2020 was dit toegenomen tot een percentage van 8,97%. In het conservatieve scenario zal deze uptake van de SGLT2-remmers in de laatste drie jaar binnen de huidige vergoeding de basis vormen voor de verwachte uptake van de SGLT2-remmers binnen de uitbreiding van de vergoeding (tabel 2). De groei van het aantal patiënten is vastgesteld op 1% per jaar, wat in lijn is met de groei van de diabetespopulatie. In de base-case is er gerekend met een verdubbeling van de marktpenetratie uit het conservatieve scenario en in het progressieve scenario is de marktpenetratie verdubbeld ten opzichte van de base-case. Deze drie scenario's zijn gevalideerd door een Nederlands klinisch expert.^[20]

Tabel 2: Marktpenetratie en het aantal patiënten dat behandeld zal worden met SGLT2-remmers in de verschillende scenario's

		Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Conservatief scenario	Marktpenetratie %	6,42%	7,28%	8,97%
	Aantal patiënten	5.015	5.745	7.148
Base case	Marktpenetratie %	12,84%	14,56%	17,94%
	Aantal patiënten	10.031	11.489	14.296
Progressief scenario	Marktpenetratie %	25,68%	29,12%	35,88%
	Aantal patiënten	20.062	22.978	28.593

2.1.5 Off label gebruik

SGLT2-remmers zijn of worden ook onderzocht bij patiënten met hartfalen en chronische nierschade met of zonder diabetes.

Volgens de registratiehouders wordt verwacht dat de nieuwe NHG/NIV richtlijn strikt zal worden gevolgd en dat off-label gebruik verwaarloosbaar is. Het is mogelijk dat ouderen (75+) ondanks de contra-indicatie voor deze leeftijdsgroep toch een SGLT2-remmer voorgeschreven krijgen. Echter, de kans dat dit gebeurt wordt door de registratiehouders als zeer gering tot nihil ingeschat. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden.

2.2 Substitutie

De SGLT2-remmers worden als aanvulling op de standaardbehandeling toegediend bij patiënten met DM2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. In de bijlage van dit rapport is een scenario gepresenteerd waarin er is gerekend met substitutie van glucose verlagende middelen. De registratiehouders baseren dit op de EMPA-REG OUTCOME studie, waarin patiënten die met empagliflozine werden behandeld, minder glucose verlagende middelen gebruikten dan patiënten die placebo toegevoegd kregen aan de standaardbehandeling.^[24] Deze data is niet beschikbaar voor de overige drie SGLT2-remmers. De registratiehouders geven aan dat het aannemelijk is dat substitutie bij gebruik van canagliflozine, dapagliflozine of ertugliflozine vergelijkbaar is als de waargenomen substitutie in de EMPAR-REG OUTCOME studie bij gebruik van empagliflozine.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Voor het berekenen van de kosten per patiënt per jaar wordt gebruik gemaakt van de gewogen gemiddelde dagelijkse kosten van SGLT2-remmers. De kosten per maand voor de SGLT2-remmers zijn gebaseerd op de Z-index van oktober 2020,^[21] omgerekend naar de prijs per dag en gewogen naar het marktaandeel binnen de klasse (IQVIA Xtrend XTM367).^[22] De verhoudingen in gebruik van de individuele SGLT2-remmers zijn afkomstig van recente marktdata volgens de registratiehouders (juli 2020), zie tabel 3.

De kosten per geneesmiddel en het gewogen gemiddelde van de SGLT2-remmers zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Kostenberekening van de behandeling met SGLT2-remmers per patient per jaar

SGLT2-remmers	Marktaandeel binnen de klasse				
	AIP	Aantal stuks	Prijs per dag	Aandeel binnen het product	Gewogen gemiddelde prijs
Canagliflozine	5,00%				
Dapagliflozine	44,9%				
Empagliflozine	50%				
Ertugliflozine	0,1%				
Dapagliflozine 5mg	€ 30,42	30	€ 1,01	6%	€ 0,03
Dapagliflozine 10mg	€ 44,10	30	€ 1,47	94%	€ 0,69
Empagliflozine 10mg	€ 37,72	28	€ 1,35	65%	€ 0,43
Empagliflozine 25mg	€ 38,83	28	€ 1,39	35%	€ 0,00
Canagliflozine 100mg	€ 44,00	30	€ 1,47	76%	€ 0,06
Canagliflozine 300mg	€ 55,11	30	€ 1,84	24%	€ 0,20
Ertugliflozine 5mg	€ 41,16	28	€ 1,47	93%	€ 0,00
Ertugliflozine 10mg	€ 42,78	28	€ 1,53	7%	€ 0,00
Gewogen gemiddelde prijs per dag					€ 1,41
Gewogen gemiddelde prijs per jaar					€ 514,68

Behandelschema

De dosering voor het chronisch gebruik van SGLT2-remmers is eenmaal daags een tablet.

Therapietrouw

Gezien de chronische aard van DM2 zullen patiënten gedurende het hele jaar behandeld worden. Er wordt rekening gehouden met 82% therapietrouw. Dit is gelijk aan de reeds vergoede middelen.^[23]

Aantal behandelingen per jaar

Gebruik van SGLT2-remmers is chronisch en bestaat uit een éénmaal daagse inname.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De marktaandelen van de verschillende middelen binnen de klasse SGLT2-remmers blijven de komende 3 jaar gelijk.
- De verhoudingen tussen de bestaande doseringen binnen de producten blijven de komende 3 jaar gelijk aan de verhoudingen zoals die nu zijn.
- De populatie diabetespatiënten groeit met 1% per jaar.
- De populatie DM2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten groeit ook met 1% per jaar.
- 50% van de patiënten met chronische nierschade hebben daarnaast ook eerder bewezen hart- en vaatziekten.^[18]
- Alle DM1 patiënten gebruiken insuline.
- DM1 patiënten gebruiken geen DPP4-remmers, GLP1-agonisten, acarbose, TZD's of overige glucoseverlagende middelen.
- Therapietrouw is 82% voor SGLT2-remmers, gelijk aan andere glucose verlagende middelen.^[23]
- De marktpenetratie voor de uitbreiding van de vergoeding is gebaseerd op een verdubbeling van de uptake van de SGLT2-remmers ten opzichte van de laatste 3 jaar binnen de huidige vergoeding.
- Ondanks de therapeutische meerwaarde, zal men in de praktijk het behandelingschema van een stabiele patiënt niet zomaar aanpassen.
- Een deel van de populatie zal andere glucoseverlagende middelen toegevoegd krijgen aan hun behandelregime, bijvoorbeeld een GLP1-agonist in plaats van een SGLT2-remmer.

3 Budgetimpactanalyse

In dit hoofdstuk worden verschillende scenario's gepresenteerd (conservatief, base-case en progressief). In paragraaf 3.1 wordt er gekeken naar de variatie in marktpenetratie. In paragraaf 3.2 wordt er gekeken naar de variatie in het percentage DM2 patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten in combinatie met de marktpenetratie uit de base-case.

3.1 Budgetimpact: met variatie in marktpenetratie

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer de groep SGLT2-remmers aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Daarnaast is er gerekend met drie verschillende scenario's wat betreft de marktpenetratie. In de bijlage is een extra scenario toegevoegd waarin er gerekend is met substitutie van andere glucose verlagende middelen door SGLT2-remmers, zie tabel 1 tot en met tabel 3 in bijlage 6.1.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van de groep SGLT-2 remmers aan het behandelarsenaal voor volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten

Jaar	Scenario	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar SGLT-2 remmers*
1	Conservatief	6,42%	5.015	€ 2.090.904
	Base-case	12,84%	10.031	€ 4.181.809
	Progressief	25,68%	20.062	€ 8.363.617
2	Conservatief	7,28%	5.745	€ 2.394.862
	Base-case	14,56%	11.489	€ 4.789.724
	Progressief	29,12%	22.978	€ 9.579.448
3	Conservatief	8,97%	7.148	€ 2.980.026
	Base-case	17,94%	14.296	€ 5.960.053
	Progressief	35,88%	28.593	€ 11.920.105

*Aantal patiënten x kosten per patiënt per jaar x 82% therapietrouw.

3.2 Budgetimpact: variatie in percentage DM2 patiënten

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer de groep SGLT2-remmers aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Daarnaast is er gerekend met drie verschillende scenario's wat betreft het percentage patiënten met DM2 met eerder bewezen hart- en vaatziekten. Hierin is de marktpenetratie gelijk aan de marktpenetratie in de base-case en is enkel het percentage patiënten met DM2 met eerder bewezen hart- en vaatziekten gevarieerd.

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van de groep SGLT-2 remmers aan het behandelarsenaal voor volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten

Jaar	Scenario	Percentage patiënten met hart- en vaatziekten	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar SGLT-2 remmers*
1	Conservatief	20%	12,84%	7.862	€ 3.272.839
	Base-case	25%	12,84%	10.031	€ 4.181.809
	Progressief	35%	12,84%	14.043	€ 5.854.532
2	Conservatief	20%	14,56%	9.005	€ 3.748.616
	Base-case	25%	14,56%	11.489	€ 4.789.724
	Progressief	35%	14,56%	16.085	€ 6.705.614
3	Conservatief	20%	17,94%	11.205	€ 4.664.559
	Base-case	25%	17,94%	14.296	€ 5.960.053
	Progressief	35%	17,94%	20.015	€ 8.344.074

*Aantal patiënten x kosten per patiënt per jaar x 82% therapietrouw.

4 Conclusie

Rekening houdend met de aannames rondom de patiëntaantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden voor de groep SGLT2-remmers canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®), empagliflozine (Jardiance®) en ertugliflozine (Steglatro®) bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van minimaal € 3 miljoen tot maximaal € 11,9 miljoen in het derde jaar afhankelijk van de aannames rondom de 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 tot maximaal € 8,3 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket.

In het geval van het meenemen van substitutie valt de budgetimpact lager uit. Afhankelijk van de aannames rondom marktpenetratie en het percentage patiënten met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten worden de meerkosten ten laste van het farmaciebudget geraamd op minimaal € 2,7 miljoen en maximaal € 10,9 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket (bijlage 6.1).

Wat betreft de onzekerheid in de marktpenetratie, laat dit een grote invloed zien op het kostenbeslag, wat leidt tot de genoemde range van € 3 tot € 11,9 miljoen. Wat betreft de onzekerheid rondom het percentage patiënten met DM2 met eerder bewezen hart- en vaatziekten, is dezelfde grote invloed op het kostenbeslag te observeren.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 31 mei 2021.

5 Referenties

1. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport groepsbeoordeling SGLT-2 remmers (Forxiga®, Invokana®, Jardiance® en Steglatro®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. 2021.
2. EMA. Samenvatting van de productkenmerken dapagliflozine (Forxiga®). 2012 (laatste update 2020). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf.
3. EMA. Samenvatting van de productkenmerken canagliflozine (Invokana®). 2013 (laatste update 2021). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_en.pdf.
4. EMA. Samenvatting van de productkenmerken empagliflozine (Jardiance®). 2014 (laatste update 2020). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf.
5. EMA. Samenvatting van de productkenmerken ertugliflozine (Steglatro®). 2018 (laatste update 2020). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_en.pdf.
6. Nederlands Huisartsen Genootschap - Nederlandse Internisten Vereniging. Concept standpunt richtlijncommissie t.a.v. SGLT-2-remmers. 2020.
7. Nederlands Huisartsen Genootschap. Standaard Diabetes mellitus type 2. 2018. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2>.
8. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas: Indicatietekst Diabetes mellitus type 2 2021. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/diabetes_mellitus_type_2.
9. Volksgezondheidszorg.info. Prevalentie diabetes in huisartsenpraktijk naar leeftijd en geslacht. 2021. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-diabetes-huisartsenpraktijk-naar-leeftijd-en-geslacht>.
10. Volksgezondheidszorg.info. Nieuwe gevallen diabetes in huisartsenpraktijk. 2021. Geraadpleegd op februari 2021 via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-nieuwe-gevallen-diabetes-huisartsenpraktijk>.
11. Volksgezondheidszorg.info. Aandeel diabetes type I in totaal naar leeftijd en geslacht. 2021. Geraadpleegd op 21 februari 2021 via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-aandeel-diabetes-type-i-totaal-naar-leeftijd-en-geslacht>.
12. Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 968-74.
13. van Oostrom SH, Picavet HSJ, van Gelder BM, et al. Multimorbiditeit en comorbiditeit in de Nederlandse bevolking: gegevens van huisartsenpraktijken. 2011.
14. Wermeling PR, Gorter KJ, van Stel HF, et al. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 121.

15. Zorginstituut Nederland. GIP databank. 2020.
16. Serné E. Op weg naar persoonsgerichte diabeteszorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2019; 163:D3494.
17. Eder S, Leierer J, Kerschbaum J, et al. A Prospective Cohort Study in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus for Validation of Biomarkers (PROVALID) - Study Design and Baseline Characteristics. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43: 181-90.
18. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-306.
19. Bilo H, Logtenberg S, Dikkeschei L, et al. Assessment of renal function according to the NHG protocol'Diabetes mellitus type 2': risk of overestimating the number of diabetes patients with renal dysfunction. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2007; 151: 1024-8.
20. Serné E. Validatie marktpenetratie SGLT2-remmers. 2020.
21. Z-Index. G-Standaard oktober 2020.
22. IQVIA. Xtrend data July 2020. 2020.
23. SFK. Therapietrouw. 2019.
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.

6 Bijlage

6.1 Budgetimpact wanneer er wordt gerekend met substitutie

Substitutie van andere glucoseverlagende middelen is gebaseerd op data uit de EMPAR-REG OUTCOME studie, waarin het gebruik van glucoseverlagende middelen in de empagliflozine gebruikende patiënten lager is dan bij de patiënten die placebo toegevoegd aan standaardzorg kregen.^[24] Deze data is niet beschikbaar voor de andere cardiovasculair outcome trials (CVOTs). De registratiehouders geven aan dat het aannemelijk is dat substitutie bij gebruik van canagliflozine, dapagliflozine of ertugliflozine vergelijkbaar is als de waargenomen substitutie in de EMPAR-REG OUTCOME studie bij gebruik van empagliflozine.

Tabel 1: Verwachte jaarlijkse kosten patiënten met diabetes mellitus type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten met toevoeging van SGLT2-remmers op basis van een lagere marktpenetratie schatting (conservatief scenario)

	<i>Jaar 1</i>	<i>Jaar 2</i>	<i>Jaar 3</i>
Aantal patiënten	78.128	78.909	79.698
Marktpenetratie	6,42%	7,28%	8,97%
Populatie	5.015	5.745	7.148
Therapietrouw	82,0%	82,0%	82,0%
Meerkosten	€ 2.090.904	€ 2.394.862	€ 2.980.026
Substitutie DM2 medicatie	- € 173.027	- € 198.180	- € 246.604
Totale kosten SGLT-2 remmers	€ 1.917.877	€ 2.196.682	€ 2.733.422

Tabel 2: Verwachte jaarlijkse kosten patiënten met diabetes mellitus type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten met toevoeging van SGLT2-remmers op basis van de base-case marktpenetratie én base-case variatie patiënten met diabetes mellitus type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten

	<i>Jaar 1</i>	<i>Jaar 2</i>	<i>Jaar 3</i>
Aantal patiënten	78.128	78.909	79.698
Marktpenetratie	12,84%	14,56%	17,94%
Populatie	10.031	11.489	14.296
Therapietrouw	82,0%	82,0%	82,0%
Meerkosten	€ 4.181.809	€ 4.789.724	€ 5.960.053
Substitutie DM2 medicatie	- € 346.055	- € 396.361	- € 493.208
Totale kosten SGLT-2 remmers	€ 3.835.754	€ 4.393.363	€ 5.466.844

Tabel 3: Verwachte jaarlijkse kosten patiënten met diabetes mellitus type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten met toevoeging van SGLT2-remmers op basis van hogere marktpenetratie (progressief scenario)

	<i>Jaar 1</i>	<i>Jaar 2</i>	<i>Jaar 3</i>
Aantal patiënten	78.128	78.909	79.698
Marktpenetratie	25,68%	29,12%	35,88%
Populatie	20.062	22.978	28.593
Therapietrouw	82,0%	82,0%	82,0%
Meerkosten	€ 8.363.617	€ 9.579.448	€ 11.920.105
Substitutie DM2 medicatie	- € 692.109	- € 792.722	- € 986.417
Totale kosten SGLT-2 remmers	€ 7.671.508	€ 8.786.726	€ 10.933.688

Tabel 4: Kleinere populatie DM2 met eerder bewezen hart- en vaatziekten (20%): Verwachte jaarlijkse kosten patiënten met diabetes mellitus type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten met toevoeging van SGLT2-remmers

	<i>Jaar 1</i>	<i>Jaar 2</i>	<i>Jaar 3</i>
Aantal patiënten	61.234	61.847	62.465
Marktpenetratie	12,84%	14,56%	17,94%
Populatie	7.862	9.005	11.205
Therapietrouw	82,0%	82,0%	82,0%
Meerkosten	€ 3.272.839	€ 3.748.616	€ 4.664.559
Substitutie DM2 medicatie	- € 272.341	- € 311.931	- € 388.149
Totale kosten SGLT-2 remmers	€ 3.000.498	€ 3.436.685	€ 4.276.410

Tabel 5: Grotere populatie DM2 met eerder bewezen hart- en vaatziekten (35%): Verwachte jaarlijkse kosten patiënten met diabetes mellitus type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten met toevoeging van SGLT2-remmers

	<i>Jaar 1</i>	<i>Jaar 2</i>	<i>Jaar 3</i>
Aantal patiënten	109.379	110.473	111.578
Marktpenetratie	12,84%	14,56%	17,94%
Populatie	14.043	16.085	20.015
Therapietrouw	82,0%	82,0%	82,0%
Meerkosten	€ 5.854.532	€ 6.705.614	€ 8.344.074
Substitutie DM2 medicatie	- € 484.476	- € 554.905	- € 690.492
Totale kosten SGLT-2 remmers	€ 5.370.056	€ 6.150.708	€ 7.653.582



Farmaco-economisch rapport voor de groep
SGLT2-remmers (Forxiga, Invokana,
Jardiance en Steglatro®) bij de behandeling
van volwassenen met diabetes mellitus type 2
met een zeer hoog risico op hart- en
vaatziekten

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

Datum 31 mei 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019048444
Volgnummer	2021006572
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. M. El Alili
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	AstraZeneca BV, Boehringer Ingelheim BV en Mundipharma Pharmaceuticals BV

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—12
1.3	Epidemiologie—12
1.4	Onderzoeksvraag—12
2	Methoden—15
2.1	Patiëntenpopulatie—15
2.2	Interventie—17
2.3	Vergelijkende behandeling—17
2.4	Klinische uitkomsten—18
2.5	Tijdshorizon—21
2.6	Analyse techniek—21
2.7	Economisch model—21
2.7.1	Modelstructuur en gezondheidstoestanden—21
2.7.2	Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—23
2.7.3	Perspectief—23
2.7.4	Discontering—23
2.8	Inputgegevens—23
2.8.1	Extrapolatie—24
2.8.2	Utiliteiten—27
2.8.3	Kosten—29
2.8.4	Modelaannames—37
2.9	Validatie—38
2.9.1	Validatie van het conceptuele model—38
2.9.2	Validatie van de input data—38
2.9.3	Technische validatie—38
2.9.4	Output validatie—39
2.10	Gevoeligheids- en scenarioanalyses—39
2.10.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—39
2.10.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—40
2.10.3	Scenarioanalyses—42
2.10.4	Value Of Information (VOI) analyse—43
2.11	Literatuurstudie—43
3	Resultaten farmaco-economische evaluatie—53
3.1	Ziekte last—53
3.2	Incrementele en totale effecten—53
3.3	Incrementele en totale kosten—53
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—54
3.5	Gevoeligheidsanalyses—54
3.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—54
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—56
3.5.3	Scenarioanalyses—57
4	Discussie en Conclusies—59

5 Literatuur—61

6 Bijlagen—67

6.1 Time-to-event curves—67

6.2 Predictoren toegevoegd aan de regressiemodellen—77

6.3 Survival regressiemodellen voor de verschillende events—79

6.4 Zoekstrategie literatuurstudie—85

Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van de groep sodium-glucose-cotransporter 2 (SGLT-2 remmers canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®), empagliflozine (Jardiance®) en ertugliflozine (Steglatro®) in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouders zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

De groep SGLT-2 remmers (Forxiga, Invokana, Jardiance en Steglatro®) is geïndiceerd voor behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten voor drie van de vier SGLT2-remmers, namelijk canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®) en empagliflozine (Jardiance®) ten opzichte van placebo. Wat betreft ertugliflozine (Steglatro®) concludeert het Zorginstituut een gelijke waarde ten opzichte van placebo. Let op: in dit rapport wordt een klasse-effect beschreven van de vier SGLT2-remmers tezamen.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De registratiehouders hebben een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een individueel time-to-event model. De studieresultaten gemeten over een periode van 3,1 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdsperiode (elke patiënt in het model overlijdt op een ander tijdstip). De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie zijn SGLT-2 remmers toegevoegd aan de standaardbehandeling vergeleken met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouders rapporteren een gemiddelde gezondheid van 8,22 QALY per patiënt door inzet van SGLT-2 remmers. Bij de standaardbehandeling is dit 7,11 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 1,11 QALYs per patiënt ten opzichte van de standaardbehandeling. Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddeld aantal LYG van 13,78 door inzet van SGLT-2 remmers, bij de standaardbehandeling is dit 11,72 LYG (onverdisconteerd). De totale gemiddelde gezondheidswinst is 2,06 LYGs per patiënt ten opzichte van de standaardbehandeling (onverdisconteerd).

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €41.393 voor SGLT-2 remmers en €37.723 voor de standaardbehandeling. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €3.670.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouders rapporteren incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €1.785 per LYG (onverdisconteerd) en van €3.304 per QALY (verdisconteerd) ten opzichte van de standaardbehandeling. De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van productiviteitskosten, medicijnkosten van de SGLT2-remmers en utiliteit op baseline.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouders laten zien dat de kans dat SGLT-2 remmers kosteneffectief is ten opzichte van de standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY 100% is. De gemiddelde ICER van de 1.000 simulaties die de registratiehouders deden was €2.896 per QALY.

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van SGLT-2 remmers bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten van voldoende methodologische kwaliteit is.

Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY zijn SGLT-2 remmers kosteneffectief ten opzichte van de standaardbehandeling.

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

In een eerdere versie van dit rapport was de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit. De registratiehouders hebben de kritiekpunten van het Zorginstituut voldoende geadresseerd in hun reactie. De additionele toelichtingen en scenarioanalyses zijn toegevoegd aan de huidige versie van het rapport.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het Zorginstituut concludeert een meerwaarde uitsluitend voor drie van de vier SGLT2-remmers, namelijk canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®) en empagliflozine (Jardiance®). Voor ertugliflozine (Steglatro®), concludeert het Zorginstituut een gelijke waarde ten opzichte van placebo.^[1] Dit middel wordt in het huidige rapport door de registratiehouders geschaard onder het klasse-effect van de hele groep van vier SGLT2-remmers. De effectiviteit van ertugliflozine is beduidend minder dan dat van de andere SGLT2-remmers.^[1] Mogelijk is voor dit specifieke middel, ertugliflozine, de effectiviteit overschat door het te baseren op een betere effectiviteit van empagliflozine uit de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] De registratiehouders

hebben de onzekerheid rondom de effectiviteit van SGLT2-remmers ondervangen in scenarioanalyses waarbij het behandel-effect kunstmatig is aangepast met ± 20 tot 50%. Dit laat geen grote invloed zien op de ICER, de ICER blijft namelijk ver onder de referentiewaarde.

- In het corrigeren van de survival regressie modellen geven de registratiehouders aan dat er werd vastgehouden aan de p-waarde $< 0,2$ vanwege het lage aantal events voor een aantal uitkomsten. Dit zorgt voor een gereduceerd statistisch vermogen om significante associaties te detecteren (tussen uitkomsten en belangrijke covariaten). Het Zorginstituut vindt deze aanpak alsnog suboptimaal. Verdere scenarioanalyses waarin ongecorrigeerde regressie modellen of regressie modellen waarin vastgehouden werd aan een p-waarde $< 0,10-0,15$ zijn geen onderdeel van het ingediende dossier. Het Zorginstituut heeft daarom de precieze impact van het corrigeren voor variabelen niet kunnen valideren.
- In een aantal scenarioanalyses wordt het behandel-effect kunstmatig verhoogd of verlaagd door de regressiecoëfficiënten in het model te vermenigvuldigen met een bepaald percentage. Het Zorginstituut merkt op dat wanneer het behandel-effect wordt gehalveerd de QALY's stijgen en de kosten lager worden in beide behandelarmen vergeleken met de base case.^[3] Men zou verwachten dat wanneer het behandel-effect verlaagd wordt, de totale QALY's in beide behandelarmen ook omlaag gaan. Dit wekt de indruk dat alle variabelen in de modellen zijn vermenigvuldigd met een specifiek percentage, ongeacht het type variabele (bv. de schaal van de variabele, continu of dichotoom, o.a.) wat mogelijk heeft gezorgd voor vertekende resultaten.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 31 mei 2021.

Afkortingen

3p-MACE	3-point Major Adverse Cardiovascular Events
95%BI	95% betrouwbaarheidsinterval
AIC	Akaike Information Criterion
BIC	Bayesian Information Criterion
BMI	Body Mass Index
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CVRM	Cardiovasculair risicomanagement
DBC	Diagnose-Behandelcombinatie
DM1	Diabetes Mellitus type 1
DM2	Diabetes Mellitus type 2
DPP-4R	Dipeptidyl-peptidase-4-remmer
EVPI	Expected value of perfect information
GLP-1RA	Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist
HbA1c	Hemoglobine A1c
HDL	High-density-lipoproteïne
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
ISM	Individual Sampling Model
KEA	Kosteneffectiviteitsanalyse
KUA	Kostenutiliteitanalyse
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
NHG	Nederlands Huisarts Genootschap
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
PAID	Practical Application to Include Disease Costs
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
SGLT2	Sodium-glucose-cotransporter 2
TIA	Kortstondige ischemische aanval
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van de groep SGLT-2 remmers (Forxiga, Invokana, Jardiance en Steglatro®) voor de indicatie behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouders zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor de groep SGLT-2 remmers. Deze groep SGLT2-remmers bestaat uit 4 geneesmiddelen die reeds geregistreerd zijn voor andere indicaties:

De SGLT2-remmers canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®) en empagliflozine (Jardiance®) zijn geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen:^[4-6]

- met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 (DM2) als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging:
 - als monotherapie als metformine ongeschikt wordt geacht wegens intolerantie.
 - als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

Ertugliflozine (Steglatro®) is geïndiceerd bij volwassenen van 18 jaar en ouder:^[7]

- met DM2 als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging ter verbetering van de bloedglucoseregulatie:
 - als monotherapie bij patiënten bij wie het gebruik van metformine ongeschikt wordt geacht vanwege intolerantie of contra-indicaties.
 - als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

Dapagliflozine (Forxiga®) is daarnaast ook geïndiceerd bij volwassen patiënten met:

- Type 1 diabetes mellitus (DM1) als aanvulling op insuline bij patiënten met een BMI \geq 27 kg/m² wanneer insuline alleen geen adequate bloedglucoseregulatie geeft ondanks optimale insulinetherapie.
- Hartfalen voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie.

De indicatie die centraal staat in dit rapport en waarvoor de registratiehouders vergoeding aanvragen is het gebruik van een SGLT2-remmer als monotherapie of toegevoegd aan metformine en/of elke andere combinatie van glucoseverlagende therapie (inclusief insulinetherapie) bij volwassenen met DM2 indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

De registratiehouders claimen dat bij patiënten met DM2, met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten, het toevoegen van een SGLT2-remmer aan standaardbehandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaardbehandeling. Gebaseerd op deze geclaimde therapeutische meerwaarde verzoeken de registratiehouders de bijlage 2 uit te breiden met:

- patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2),
- met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten
- toegevoegd aan standaardbehandeling.

Deze vergoedingsaanvraag sluit aan bij een recent standpunt (2020) van de richtlijncommissie van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Internisten Vereniging (NHG-NIV) ten aanzien van SGLT-2 remmers.^[8]

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

DM2 is een chronische aandoening gekenmerkt door een tekort aan insuline, met als gevolg een te hoog bloedglucosegehalte. De ziekte ontstaat door onvoldoende insulineafgifte door β -cellen in de alvleesklier en insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel. Insulineresistentie gaat vaak gepaard met een verhoogde bloeddruk, overgewicht, verhoogde triglyceridenwaarden en verlaagde HDL-cholesterolwaarden.^[9]

De symptomen van aanhoudend verhoogde bloedglucosewaarden bestaan uit dorst, polyurie, vermagering, pruritus vulvae op hogere leeftijd, recidiverende urineweginfecties en balanitis, mononeuropathie, neurogene pijn en sensibiliteitsstoornissen. Op de langere termijn hebben mensen met DM2 een verhoogd risico op microvasculaire complicaties, zoals schade aan ogen, nieren en zenuwen (diabetische voet), macrovasculaire complicaties (cardiovasculaire aandoeningen) en sterfte.^[10]

1.3 Epidemiologie

In 2019 waren er naar schatting 1.137.800 mensen met diabetes bekend bij de huisarts (jaarprevalentie), waarvan 603.700 mannen en 534.100 vrouwen (70,1 per 1.000 mannen en 61,2 per 1.000 vrouwen).^[11] In 2019 zijn 51.600 nieuwe patiënten met diabetes bij de huisarts gediagnosticeerd. Het betrof 29.300 mannen en 22.200 vrouwen (3,4 per 1.000 mannen en 2,5 per 1.000 vrouwen).^[12] Ongeveer 91% van de door de huisarts geregistreerde diabetespatiënten heeft DM2, de rest heeft DM1.^[13] Bij 25% tot 35% van de DM2 patiënten is er sprake van eerder bewezen hart- en vaatziekten.^[14-16]

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van SGLT-2 remmers in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief

is, dat wil zeggen dat de investering in SGLT-2 remmers in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van SGLT-2 remmers ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

In dit farmaco-economische rapport staat de volgende patiëntenpopulatie centraal: volwassenen met DM2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de EMPA-REG OUTCOME studie voor het modelleren van de kosteneffectiviteit.^[2] Belangrijk om in acht te nemen is dat de registratiehouders deze trial als uitgangspunt gebruiken voor het klasse-effect van alle vier de SGLT2-remmers. Ondanks het feit dat er meerdere studies beschikbaar zijn, waaronder de CANVAS studie,^[17] CREDENCE studie,^[18] DECLARE-TIMI 58 studie^[19] en VERTIS-CV studie^[20] (zie farmacotherapeutisch rapport),^[1] geven de registratiehouders aan dat de EMPA-REG OUTCOME studie het meest in lijn is met de geïndiceerde patiëntenpopulatie. Als reden wordt er opgegeven dat in de eerder genoemde studies een bredere patiëntenpopulatie werd geïnccludeerd, ook zonder eerder bewezen hart- en vaatziekten. Verder geven de registratiehouders aan dat de populatie uit de EMPA-REG OUTCOME studie overeenkomt met de Nederlandse diabetespopulatie zoals gerapporteerd door een recente cohort analyse van de Nederlandse PHARMO database.^[21] Echter, de registratiehouders geven wel aan dat de PHARMO database betrekking heeft op de totale Nederlandse DM2 populatie die breder is dan de EMPA-REG OUTCOME populatie (DM2 met zeer hoog risico op hart- en vaatziekten). Dit betekent dat de PHARMO populatie en de EMPA-REG OUTCOME populatie niet één op één met elkaar te vergelijken zijn. Zie tabel 1 voor de patiënt karakteristieken uitgezet tegen de PHARMO database. De registratiehouders hebben op verzoek van het Zorginstituut klinisch experts gevraagd of de populatie zoals onderzocht in de EMPA-REG OUTCOME studie overeenkomt met de Nederlandse populatie. Deze geven aan dat de beschreven patiëntkarakteristieken in lijn zijn met de Nederlandse populatie met uitzondering van het percentage patiënten met beroerte (stroke), wat aan de hoge kant is.^[22] Zie tabel 2 voor de patiëntkarakteristieken van de EMPA-REG OUTCOME studie. Er zijn geen significante verschillen op baseline tussen de behandelarmen gevonden.

Tabel 1: Patiëntkarakteristieken in de EMPA-REG OUTCOME studie en de PHARMO database

	EMPA-REG OUTCOME empa+SoC	PHARMO (2015)
Male (%)	71.2	54
Age (mean)	63.1 (8.6)	69 (11)
BMI kg/m ²	30.6 (5.3)	30 (5)
SBP mmHG	135.3 (16.9)	137 (16)
DBP mmHG	76.6(9.7)	77 (9)
LDL-C mean mmol/l	2.22 (0.9)	2.4 (0.9)
Antihypertensives (%)	94.9	74
Statins (%)	77.4	69
Platelet aggregation Inhibitors (%)	88.8	31

Abbreviations: empa, empagliflozine; SoC, standard of care

Tabel 2: Patiëntkarakteristieken in beide behandelarmen in de EMPA-REG OUTCOME studie

	Empagliflozin + SoC 4,687 (66.8%)	Placebo + SoC 2,333 (33.2%)
Age - years, mean ± sd	63.1 ± 8.6	63.2 ± 8.8
Male - no. (%)	3,336 (71.2)	1,680 (72.0)
Co-morbidities		
Weight - kg, mean ± sd	86.2 ± 18.9	86.6 ± 19.1
Body mass index - kg/m ²	30.6 ± 5.3	30.7 ± 5.2
CV risk factor - no. (%)	4,657 (99.4)	2,307 (98.9)
History of coronary artery disease – no. (%)	3,545 (75.6)	1,763 (75.6)
Multi-vessel coronary artery disease – no. (%)	2,179 (46.5)	1,100 (47.1)
Myocardial infarction – no. (%)	2,190 (46.7)	1,083 (46.4)
Coronary artery bypass graft – no. (%)	1,175 (25.1)	563 (24.1)
Stroke – no. (%)	1,084 (23.1)	553 (23.7)
Peripheral artery disease – no. (%)	982 (21)	479 (20.5)
Single vessel coronary artery disease – no. (%)	498 (10.6)	238 (10.2)
Cardiac failure – no. (%)	462 (9.9)	244 (10.5)
Systolic blood pressure – mmHg, mean ± sd	135.3±16.9	135.8±17.2
Diastolic blood pressure – mmHg, mean ± sd	76.6±9.7	76.8±10.1
Total cholesterol – mg/dL, mean ± sd	163.5±44.2	161.9±43.1
Low density lipoprotein cholesterol – mg/dL, mean ± sd	85.9±36	84.9±35.3
High density lipoprotein cholesterol – mg/dL, mean ± sd	44.6±11.9	44±11.3
Triglycerides – mg/dL, mean ± sd	170.5±129.7	170.7±121.2
Glycated hemoglobin – %, mean ± sd	8.07±0.85	8.08±0.84
Estimated glomerular filtration rate – mL/min/1.73m ² , mean ± sd		
	74.2±21.6	73.8±21.1
Estimated glomerular filtration rate – no. (%)		
≥90 mL/min/1.73m ²	1,050 (22.4)	488 (20.9)
60 to <90 mL/min/1.73m ²	2,423 (51.7)	1,238 (53.1)
<60 mL/min/1.73m ²	1,212 (25.9)	607 (26)
Urine albumin-to-creatinine ratio – no. (%)		
<30 mg/g	2,789 (59.5)	1,382 (59.2)
30 to 300 mg/g	1,338 (28.5)	675 (28.9)
>300 mg/g	509 (10.9)	260 (11.1)
Time since diagnosis of type 2 diabetes – no. (%)		
≤1 years	128 (2.7)	52 (2.2)
>1 – 5 years	712 (15.2)	371 (15.9)
>5 – 10 years	1,175 (25.1)	571 (24.5)
> 10 years	2,672 (57.0)	1,339 (57.4)
Co-medication		

Glucose-lowering therapy – no. (%)		
Metformin	3,459 (73.8)	1,734 (74.3)
Insulin	2,252 (48)	1,135 (48.6)
Median daily dose – IU	54	52
Sulfonylurea	2,014 (43)	992 (42.5)
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	529 (11.3)	267 (11.4)
Thiazolidinedione	198 (4.2)	101 (4.3)
Glucagon-like peptide-1 agonist	126 (2.7)	70 (3)
Monotherapy	1,380 (29.4)	691 (29.6)
Dual therapy	2,259 (48.2)	1,148 (49.2)
Anti-hypertensive therapy – no. (%)		
Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers	3,798 (81)	1,868 (80.1)
Beta-blockers	3,056 (65.2)	1,498 (64.2)
Diuretics	2,047 (43.7)	988 (42.3)
Calcium channel blockers	1,529 (32.6)	788 (33.8)
Mineralocorticoid receptor antagonists	305 (6.5)	136 (5.8)
Renin inhibitors	27 (0.6)	19 (0.8)
Other	383 (8.2)	191 (8.2)
Lipid-lowering therapy – no. (%)		
Statins	3,630 (77.4)	1,773 (76)
Fibrates	431 (9.2)	199 (8.5)
Ezetimibe	189 (4)	81 (3.5)
Niacin	91 (1.9)	35 (1.5)
Other	365 (7.8)	175 (7.5)
Anti-coagulants – no. (%)		
Acetylsalicylic acid	3,876 (82.7)	1,927 (82.6)
Clopidogrel	494 (10.5)	249 (10.7)
Vitamin K antagonists	266 (5.7)	156 (6.7)

Klasse-effect

De vier SGLT2-remmers in dit farmaco-economisch rapport worden door de registratiehouders geschaard onder een klasse-effect van SGLT2-remmers waarvoor de effectiviteit uit bovenstaande studie bepalend is. De registratiehouders dragen verschillende meta-analysen aan die dit klasse-effect onderbouwen, waaronder een studie van Zelniker et al.^[23] en McGuire et al.^[24]. Het Zorginstituut merkt op dat in de studie van McGuire et al.^[24] de SGLT2-remmer ertugliflozine (Steglatro®) een beduidend lagere effectiviteit heeft op cardiovasculaire en renale uitkomsten t.o.v. de andere drie SGLT2-remmers (zie ook farmacotherapeutisch rapport).^[1] Mogelijk is voor dit specifieke middel, ertugliflozine, de effectiviteit overschat door het te baseren op een beduidend betere effectiviteit van empagliflozine uit de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2]

2.2 Interventie

De interventie bestaat uit behandelingen met één van de vier SGLT2-remmers (canagliflozine 100mg of 300mg; dapagliflozine 5 mg of 10mg; empagliflozine 10mg of 25mg; ertugliflozine 5mg of 15mg). Het model is gebaseerd op de EMPA-REG OUTCOME studie waar empagliflozine oraal werd toegediend in dagelijkse doses van 10 mg of 25 mg toegevoegd aan de standaardbehandeling.^[2]

2.3 Vergelijkende behandeling

In 2018 verschenen de (partieel) herziene behandelrichtlijnen voor diabetes mellitus type 2 in de eerste en tweede lijn door respectievelijk het Nederlands Huisartsen

Genootschap (NHG) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV).^[9, 25] Het doel van de behandeling is het voorkomen en behandelen van micro- en macrovasculaire klachten en complicaties door regulering van de bloedglucosewaarden, bloeddruk en lipidenwaarden regelmatige controle van nieren, ogen en voeten en worden leefstijladviezen met de patiënt besproken. Maatregelen om de cardiovasculaire risicofactoren gunstig te beïnvloeden worden gebaseerd op de cardiovasculair risicomanagement (CVRM) richtlijn (2019).^[26] Voor de regulering van de bloedglucosewaarden wordt globaal het volgende medicamenteuze stappenplan aangehouden zoals beschreven in de NHG-Standaard:^[9]

- 1 start met metformine
- 2 voeg een sulfonyleureumderivaat toe
- 3 Voeg insuline toe (alternatief: glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1ra) of dipeptidyl-peptidase-4-remmer (DPP-4r))
- 4 Intensieveer insulinebehandeling (alternatief: DPP4-remmer of GLP1-agonist)

In de richtlijnen van NHG en NIV wordt geen specifiek onderscheid gemaakt tussen patiënten met DM2 met of zonder een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. In de controlegroep is dus een placebo toegevoegd aan bovenstaande standaardbehandeling. In de studie van Birkeland et al.^[14] wordt de gemiddelde Nederlandse diabetes patiënt beschreven. De meest gebruikte glucoseverlagende middelen omvatten metformine (85,1%), sulfonyleureumderivaten (42,8%) en insuline (26,3%). Hart- en vaatziekten medicatie werd gebruikt door 88% van de patiënten waaronder statinen (68,8%) en bloeddrukverlagende middelen (73,9%) het meest voorkwamen.

Discussie:

Het Zorginstituut concludeert een meerwaarde ten opzichte van placebo uitsluitend voor drie van de vier SGLT2-remmers, namelijk canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®) en empagliflozine (Jardiance®). Voor ertugliflozine (Steglatro®), concludeert het Zorginstituut een gelijke waarde ten opzichte van placebo.^[1] Dit middel wordt in het huidige rapport door de registratiehouders geschaard onder het klasse-effect van de hele groep van vier SGLT2-remmers. De effectiviteit van ertugliflozine is beduidend minder dan dat van de andere SGLT2-remmers.^[1]

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de beschrijving van de patiëntenpopulatie.

2.4

Klinische uitkomsten

Tabel 2 geeft een samenvatting van de uitkomstmaten die gerapporteerd zijn in de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] Primaire uitkomstmaten omvatten de samengestelde uitkomstmaat 3-point major adverse cardiovascular events (3p-MACE), hospitalisatie als gevolg van hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit en een gecombineerd renaal eindpunt. Zie het farmacotherapeutisch rapport voor een uitgebreide beschrijving van deze uitkomstmaten.^[1]

Gecombineerde uitkomstmaten zijn niet bruikbaar in farmaco-economische modellen. Daarom is er gekozen voor de analyse van event rates voor enkelvoudige uitkomstmaten. Deze event rates zijn geschat op basis van data uit de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] Enkelvoudige events omvatten niet-fataal myocardiaal infarct, niet-fatale beroerte, instabiele angina pectoris, hospitalisatie als gevolg van hartfalen, kortstondige ischemische aanval (TIA), revascularisatie (dotteren), ontwikkeling van macroalbuminurie, nierschade, nierfalen, algemene mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit. In paragraaf 2.8 wordt uitgebreid beschreven hoe event rates voor deze uitkomstmaten zijn meegenomen in het model en gebruikt zijn voor

extrapolatie.

Er is geen generiek kwaliteit van leven instrument geïnccludeerd in de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] Utiliteiten zijn daarom gebaseerd op de literatuur.

Tabel 3: Effectiviteit van empagliflozine en placebo zoals geobserveerd in de EMPA-REG OUTCOME studie uit Zinman et al.^[2] met een mediane follow-up duur van 3,1 jaar

	Empagliflozin + SoC 4687 (66.8%)	Placebo + SoC 2333 (33.2%)	P ¹
Primary outcome measure			
Death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke			
No. (%)	490 (10.5)	282 (12.1)	
rate/1000 patient-yr	37.4	43.9	
Hazard ratio (95% CI)		0.86 (0.74–0.99)	
Significance, non-inferiority			<0.001
Significance, superiority			0.04
Secondary outcome measures			
Key secondary outcome: Death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for unstable angina			
No. (%)	599 (12.8)	333 (14.3)	
rate/1000 patient-yr	46.4	52.5	
Hazard ratio (95% CI)		0.89 (0.78–1.01)	
Significance, non-inferiority			<0.001
Significance, superiority			0.08
Death			
From any cause - no. (%)	269 (5.7)	194 (8.3)	
Rate/1000 patient-yr	19.4	28.6	
Hazard ratio (95% CI)		0.68 (0.57–0.82)	<0.001
From cardiovascular causes - no. (%)	172 (3.7)	137 (5.9)	
Rate/1000 patient-yr	12.4	20.2	
Hazard ratio (95% CI)		0.62 (0.49–0.77)	<0.001
Fatal or non-fatal myocardial infarction excluding silent myocardial infarction - no. (%)			
Rate/1000 patient-yr	16.8	19.3	
Hazard ratio (95% CI)		0.87 (0.70–1.09)	0.23
Non-fatal myocardial infarction excluding silent myocardial infarction - no. (%)			
Rate/1000 patient-yr	16	18.5	
Hazard ratio (95% CI)		0.87 (0.70–1.09)	0.22
Silent myocardial infarction - no. (%)			
Rate/1000 patient-yr	7	5.4	
Hazard ratio (95% CI)		1.28 (0.70–)	0.42

		2.33)	
Hospitalization for unstable angina - no. (%)	133 (2.8)	66 (2.8)	
Rate/1000 patient-yr	10	10	
Hazard ratio (95% CI)		0.99 (0.74–1.34)	0.97
Coronary revascularization procedure - no. (%)	329 (7)	186 (8)	
Rate/1000 patient-yr	25.1	29.1	
Hazard ratio (95% CI)		0.86 (0.72–1.04)	0.11
Fatal or non-fatal stroke - no. (%)	164 (3.5)	69 (3)	
Rate/1000 patient-yr	12.3	10.5	
Hazard ratio (95% CI)		1.18 (0.89–1.56)	0.26
Non-fatal stroke - no. (%)	150 (3.2)	60 (2.6)	
Rate/1000 patient-yr	11.2	9.1	
Hazard ratio (95% CI)		1.24 (0.92–1.67)	0.16
Transient ischemic attack - no. (%)	39 (0.8)	23 (1)	
Rate/1000 patient-yr	2.9	3.5	
Hazard ratio (95% CI)		0.85 (0.51–1.42)	0.54
Hospitalization for heart failure - no. (%)	126 (2.7)	95 (4.1)	
Rate/1000 patient-yr	9.4	14.5	
Hazard ratio (95% CI)		0.65 (0.50–0.85)	0.002
Hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes excluding fatal stroke - no. (%)	265 (5.7)	198 (8.5)	
Rate/1000 patient-yr	19.7	30.1	
Hazard ratio (95% CI)		0.66 (0.55–0.79)	<0.001

2.5 Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouders zijn uitgegaan van een levenslange tijdshorizon.

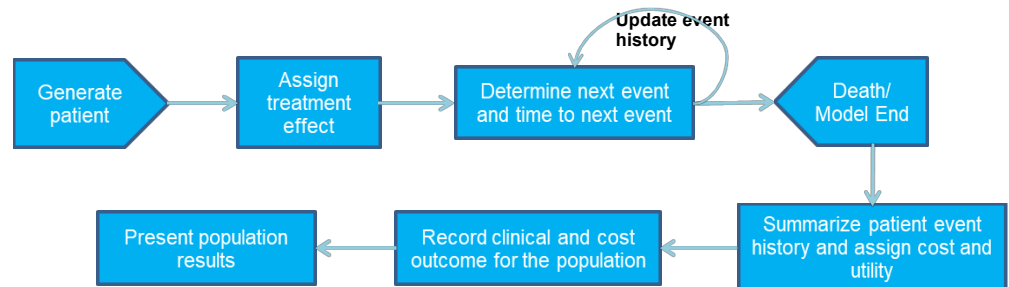
2.6 Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met SGLT-2 remmers aan te kunnen tonen.

2.7 Economisch model

2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur van het time-to-event model voor SGLT-2 remmers bij behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

De registratiehouders hebben een eigen model ontwikkeld voor empagliflozine gebaseerd op de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] De reden om een eigen ontwikkeld model te gebruiken is dat dit type model een directe invloed van SGLT2-remmers op cardiovasculaire events incorporeert in plaats van via hemoglobine A1c (HbA1c). Er was ook een mogelijkheid om eerder gevalideerde modellen zoals het UKPS, CARDIFF en CORE model te gebruiken. De registratiehouders wijken hiervan af en geven aan dat deze traditionele modellen niet helemaal toepasbaar zijn voor cardiovasculaire uitkomsten wanneer er geen specifieke time-to-event regressie modellen zijn gespecificeerd voor cardiovasculaire events. Daarnaast betreft dit een individual sampling model (ISM), waarbij er wordt gesampled uit de EMPA-REG OUTCOME studie wat maakt dat het in lijn is met de geïndiceerde populatie. In een ISM worden de patiëntkarakteristieken meegenomen die invloed hebben op de progressie van een patiënt door het model. Alle patiënten doorlopen het model onafhankelijk van elkaar. Een schematische weergave van hoe de patiënt het model doorloopt is weergegeven in figuur 1.

Het model begint met een gesimuleerde patiënt met bepaalde karakteristieken. Voor elke patiënt worden de uitkomsten gesimuleerd voor beide behandelarmen. Daarna wordt er in beide armen een periode tot aan algemene mortaliteit geschat, die de maximale tijdshorizon voor de specifieke patiënt definieert. Eerdere cardiovasculaire mortaliteit is ook mogelijk in het model. Achtergrondmortaliteit is gebaseerd op Nederlandse levenstabellen van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) en een Gompertz distributie. De Gompertz distributie is een frequent gebruikte distributie met een goede fit op levenstabellen data.^[27]

Voorspelde time-to-event is toegewezen aan elk van de 10 mogelijke cardiovasculaire en renale events. Deze voorspelling is gedaan aan de hand van statistische extrapolatie van de event rates uit de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] De enkelvoudige uitkomstmaten zoals eerder beschreven in paragraaf 2.4 vormen de gezondheidstoestanden in dit model:

- Niet-fataal myocardiaal infarct
- Niet-fatale beroerte
- Instabiele angina pectoris
- Hospitalisatie als gevolg van hartfalen
- Kortstondige ischemische aanval (TIA)
- Revascularisatie (dotteren)
- Ontwikkeling van macroalbuminurie
- Nierschade
- Nierfalen
- Cardiovasculaire mortaliteit

De gesimuleerde patiënt doorloopt bovenstaande events. Een patiënt hoeft niet persé te beginnen bij het eerste bovengenoemde event, maar wanneer het event niet terminaal is (dood of einde tijdshorizon van model) dan wordt het risico op toekomstige events alsook de voorspelde time-to-next-event geüpdatet. Mocht dat event een terminaal punt zijn (dood of einde tijdshorizon model), dan worden de events, de kosten en de QALYs opgeslagen en gaat het verder met de volgende gesimuleerde patiënt. Het eerste event wordt dan weer geselecteerd en het proces van het updaten van het risico op het volgende event en de voorspelde time-to-next-event wordt herhaald totdat de patiënt overlijdt.

Patiënten werden gevolgd totdat zij overleden, of tot wanneer de maximale tijdshorizon per patiënt werd bereikt. Wanneer een patiënt nog in leven is na 6 van de bovengenoemde niet-fatale events, dan werd er aangenomen dat het 7^e event ofwel algemene mortaliteit ofwel cardiovasculaire mortaliteit is.

Wanneer alle patiënten het model hebben doorlopen voor beide behandelarmen, werden de resultaten bij elkaar opgeteld om de kosteneffectiviteit te berekenen van SGLT2-remmers toegevoegd aan standaardbehandeling ten opzichte van placebo toegevoegd aan standaardbehandeling.

2.7.2 *Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom*

Omdat dit een ISM betreft, is cyclusduur niet van toepassing. De cohortgrootte is 1.000 patiënten die willekeurig zijn gekozen uit de EMPA-REG OUTCOME studiepopulatie (random sampling with replacement).^[2] De patiëntkarakteristieken aan de start van het model zijn weergegeven in tabel 2. Patiënten starten in beide behandelarmen. Zie voor meer informatie over modelstroom, de eerdere paragraaf 2.7.1.

2.7.3 *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

2.7.4 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen aanpak voor het modelleren van de kosteneffectiviteit.

2.8 **Inputgegevens**

Het model maakt gebruik van data uit de EMPA-REG OUTCOME studie aangevuld met inputgegevens uit gepubliceerde literatuur voor kosten en kwaliteit van leven. Er zijn geen transitiekansen berekend aangezien het een time-to-event model betreft. In een time-to-event model worden parametrische distributies toegewezen aan verschillende uitkomstmaten (zie 2.7.1) die tegelijkertijd de gezondheidstoestanden vormen. Transitie van gezondheidstoestand tot gezondheidstoestand wordt dus bepaald door de gefitte time-to-event curves.

2.8.1 *Extrapolatie*

De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 3,1 jaar (mediaan). Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van de groep SGLT-2 remmers en placebo. Dit is als volgt gedaan:

Gebaseerd op de EMPA-REG OUTCOME studie,^[2] werd er een parametrische distributie bepaald voor het time-to-event afhankelijk van specifieke karakteristieken van een patiënt. Time-to-event distributies waren:

- Exponential voor niet-fataal myocardiaal infarct
- Weibull voor niet-fatale beroerte
- Exponential voor instabiele angina pectoris
- Weibull voor hospitalisatie als gevolg van hartfalen
- Exponential Kortstondige ischemische aanval (TIA)
- Exponential voor revascularisatie (dotteren)
- Gompertz voor ontwikkeling van macroalbuminurie
- Exponential voor nierschade
- Weibull voor nierfalen
- Weibull voor cardiovasculaire mortaliteit

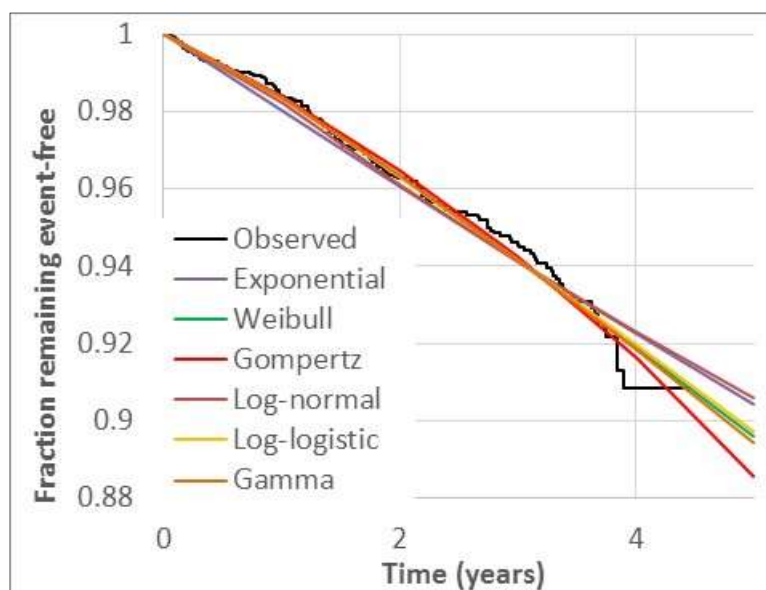
De registratiehouders zijn uitgegaan van de proportional hazards assumptie. De aanname van proportional hazards voor SGLT2-remmers ten opzichte van de standaardbehandeling werd visueel beoordeeld en statistisch getoetst door het fitten van het Cox proportional hazards model en het toevoegen van een interactie term voor de behandelarm als functie van de tijd. Op basis hiervan werden p-waarden voor de interactie coëfficiënten bepaald. Alleen voor hospitalisatie als gevolg van hartfalen en macroalbuminurie bleek de interactieterm tussen behandeling als functie van de tijd statistisch significant. De registratiehouders geven aan de modelvoorspellingen erg nauwkeurig waren en dat de bovenstaande significante uitkomstmaten geen doorslaggevende invloed hebben op de kosteneffectiviteit.

De selectie van bovenstaande distributies is tot stand gekomen na het toetsen van verschillende parametrische distributies (Exponential, Weibull, Log-Normal, Log-Logistic and Gompertz). Er werd eerst gekeken naar de visuele fit op geobserveerde data. Daarnaast werd er ook gekeken naar de statistische fit en klinische plausibiliteit. De registratiehouders geven aan dat voor alle events meerdere parametrische distributies een goede fit gaven met een heel klein verschil in de Akaike Information Criterion (AIC) en de Bayesian Information Criterion (BIC). Zie tabel 4. Voor het event cardiovasculaire mortaliteit wordt onder tabel 3 grafisch weergegeven hoe de registratiehouders de best passende parametrische distributie hebben gekozen. Voor de andere events wordt verwezen naar de bijlage (6.1). Het Zorginstituut merkt in het initiële dossier op dat de parametrische distributies leiden tot zeer verschillende extrapolaties. De keuze voor een bepaalde distributie werd daarom voornamelijk geleid door de AIC/BIC. Echter, de best statistisch fittende distributie werd niet voorgelegd aan klinisch experts ter validatie. In de huidige versie van het rapport hebben de registratiehouders op verzoek van het Zorginstituut de base-case extrapolaties voorgelegd aan klinische experts alsook een aantal scenarioanalyses toegevoegd waarin er is gemodelleerd met de parametrische distributie die resulteren in de minst gunstige extrapolaties. De klinische experts gaven aan de extra levensverwachting voor patiënten bij gebruik van SGLT2-remmers realistisch te vinden.^[22]

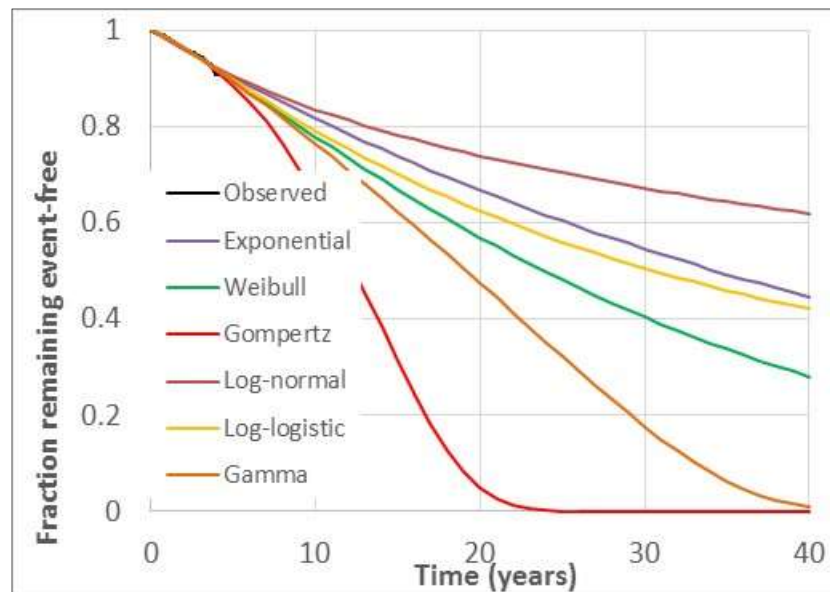
Tabel 4: Statistische fit van de verschillende distributies op de events

	CV death		Non-fatal MI		Non-fatal Stroke		HF hospitalization		UA hospitalization	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	2986	3006	3304	3325	2308	2329	2350	2371	2235	2256
Log-normal	2995	3016	3303	3324	2302	2323	2360	2380	2235	2255
Log-logistic	2986	3007	3304	3325	2308	2329	2351	2371	2235	2256
Exponential	2998	3012	3303	3317	2307	2320	2350	2363	2235	2248
Generalized gamma	2988	3015	3305	3332	2303	2330	2352	2379	2237	2265
Gompertz	2986	3006	3305	3325	2305	2326	2347	2368	2235	2256
	Revasc		TIA		CKD		Macro-albuminuria		Renal Replacement	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	4664	4684	842	862	1419	1440	5965	5985	397	418
Log-normal	4659	4680	840	861	1425	1445	6011	6031	397	418
Log-logistic	4662	4683	842	862	1419	1440	5969	5989	397	418
Exponential	4662	4675	840	854	1436	1450	5980	5994	396	410
Generalized gamma	4660	4688	841	868	1421	1448	5963	5990	399	427
Gompertz	4663	4684	841	862	1422	1442	5946	5967	398	418

Voor cardiovasculaire mortaliteit, gaven alle distributies een goede visuele fit op geobserveerde data. Zie figuur 2. Maar na de geobserveerde data verschilden de gefitte distributies aanzienlijk van elkaar. Zie figuur 3. De Gompertz en de Gamma distributies voorspelden bijna 100% mortaliteit binnen 40 jaar, terwijl de Exponential resulteerde in iets meer dan 40% mortaliteit binnen deze 40 jaar. Van de overige geteste parametrische distributies, Log-normal, Log-logistic en Weibull, werd de Weibull gekozen omdat deze de beste statistische fit had.



Figuur 2: Visuele fit op geobserveerde data van de zes parametrische distributies



Figuur 3: Geëxtrapoleerde fits van de zes parametrische distributies

De bovenstaande trend weergegeven in figuur 2 en 3 werd ook geobserveerd voor de andere events (bijlage 6.1). Voor alle andere events gaven alle distributies namelijk een redelijk goede fit op geobserveerde data. Het meeste verschil tussen de gefitte parametrische distributies vond plaats na de follow-up duur van 3,1 jaar (extrapolatie). Omdat deze onzekerheid niet getoetst kan worden, is er gebruik gemaakt van de distributie met de beste statistische fit, klinisch plausibele extrapolatie na de tijdshorizon van de trial alsook eenvoudigheid van de parametrische distributie.

De survival regressie modellen werden additioneel uitgebreid door het corrigeren voor bepaalde baseline variabelen en time-dependent predictoren. Het Zorginstituut merkte in het initiële rapport op dat dit proces niet transparant was. De registratiehouders hebben hier toelichting op gegeven. De correctie voor variabelen werd in twee stappen gedaan:

1. Factoren werden een voor een aan het model toegevoegd waarin alleen behandeling als predictor was opgenomen. P-waardes werden bepaald voor de factoren die werden geïnccludeerd in deze univariate modellen en de factoren die een p-waarde $< 0,2$ bereikten, werden geselecteerd.
2. Een multivariaat model werd vervolgens gefit met gebruik van alle factoren die in stap 1 werden geïdentificeerd. Vervolgens werd een *backward selection* uitgevoerd, waarbij factoren met een p-waarde $> 0,2$ werden verwijderd. Het proces werd herhaald totdat alle overige factoren een p-waarde $< 0,2$ bereikten.

Daarnaast geven de registratiehouders aan dat er werd vastgehouden aan de p-waarde $< 0,2$ vanwege het lage aantal events voor een aantal uitkomsten. Dit zorgt voor een gereduceerd statistisch vermogen om significante associaties te detecteren (tussen uitkomsten en belangrijke covariaten). De predictoren zijn dus niet geforceerd aan het model toegevoegd. Logischerwijs, is dit voor de treatment indicator wel het geval. De registratiehouders hebben een tabel toegevoegd met de verschillende predictoren en de bijbehorende p-waarden. Zie bijlage 6.2. Het Zorginstituut vindt deze aanpak alsnog niet optimaal. Verdere scenarioanalyses waarin ongecorrigeerde regressie modellen of regressie modellen waarin vastgehouden werd aan een p-waarde $< 0,10-0,15$ zijn geen onderdeel van het

ingediende dossier. Het Zorginstituut heeft daarom de precieze impact van het corrigeren voor variabelen niet kunnen valideren.

2.8.2

Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden hebben de registratiehouders verschillende gepubliceerde bronnen als uitgangspunt genomen. In de EMPA-REG OUTCOME studie is namelijk geen gebruik gemaakt van een generiek kwaliteit van leven instrument (bv. EQ-5D-5l of EQ-5D-3L).^[2]

De kwaliteit van leven van een patiënt in het model is gebaseerd op een baseline utiliteit en een permanente vermindering (decrement) van kwaliteit van leven geassocieerd met elk van de events. Nederlandse utiliteiten zijn hiervoor geïdentificeerd door middel van een systematisch literatuuronderzoek. Base-case utiliteiten werden gebaseerd op de studie van Sullivan et al.^[28] omdat er geen Nederlandse bron kon worden gevonden waarin utiliteiten voor alle events gezamenlijk werden gerapporteerd. Het voordeel van de utiliteiten uit de enkele studie van Sullivan et al.^[28] is dat deze allemaal uit één studie komen en daardoor zorgen voor consistentie in de utiliteiten voor de gemodelleerde events. In de studie van Sullivan et al.^[28] is kwaliteit van leven gemeten aan de hand van de Short-Form 12 (SF-12) vragenlijst en omgezet naar EQ-5D-3L scores met gebruik van multinomiale logistische regressies.

Omdat de studie van Sullivan et al.^[28] een Britse diabetespopulatie omvat, is er in een scenarioanalyse ook gemodelleerd met Nederlandse utiliteiten uit Nederlandse bronnen om de impact hiervan op de resultaten te kunnen kwantificeren. De bronnen voor deze utiliteiten zijn heterogeen ten opzichte van de base-case waar alle utiliteiten gebaseerd zijn op de studie van Sullivan et al.^[28]

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen (blaasontstekingen en genitale infecties) toegepast. Deze zijn geïncorporeerd in het model door middel van de incidentie van deze events in de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] Omdat deze events relatief eenvoudig te behandelen zijn, werd de duur van de bijbehorende disutiliteiten op 1 maand vastgesteld (1/12 van de utiliteit zoals gerapporteerd in de studie van Sullivan et al.^[28]). De registratiehouders stellen in het initiële dossier in scenarioanalyses de incidentie van deze events te hebben gevarieerd door deze te baseren op de CANVAS studie^[17] en de DECLARE-TIMI 58 studie.^[19] Deze kon het Zorginstituut niet valideren. De registratiehouders geven aan dat op basis van een laag basisrisico voor het krijgen van de bijwerkingen blaasontsteking en genitale infectie destijds bij de indiening van het dossier besloten is dat dit een minder relevante variabele is voor variatie in een scenarioanalyse. Om die reden is deze scenario analyse in eerste instantie uiteindelijk toch niet uitgevoerd. In het huidige rapport wordt dit toch meegenomen, door een scenario door te rekenen waarin de incidentie halveert en een scenario met een tweemaal hogere incidentie, wat conform de incidentie is in de CANVAS studie^[17] en de DECLARE-TIMI 58 studie.^[19]

In tabel 5 zijn de (dis)utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouders in het model zijn verwerkt.

Tabel 5: Utiliteiten zoals gebruikt in het model

	Base case (dis)utilities	Source	(Dis)utilities used in scenario analysis 4	Source
Baseline utility				
Type 2 diabetes mellitus	0.719	Sullivan et al. ^[28]	0.880	Konerding et al. ^[29]
Event disutilities				
Non-fatal myocardial infarction	-0.047	Sullivan et al. ^[28]	-0.047	Sullivan et al. ^[28] (no Dutch source identified)
Non-fatal stroke	-0.060	Sullivan et al. ^[28]	-0.110	Visser et al. ^[30] , based on a mean utility of 0.77 in the control group
Transient ischemic attack	-0.070	Sullivan et al. ^[28]	-0.070	Sullivan et al. ^[28] (no Dutch source identified)
Unstable angina	-0.042*	Sullivan et al. ^[28]	-0.042*	Sullivan et al. ^[28] (no Dutch source identified)
Heart failure	-0.050	Sullivan et al. ^[28]	-0.200	Kraai et al. ^[31] , based on a mean utility of 0.68 in the total group
Revascularization	-0.042*	Sullivan et al. ^[28]	-0.090	Osnabrugge et al. ^[32] , based on a mean utility of 0.79 (0.74 and 0.83 for CABG and PCI, respectively)
Development of macroalbuminuria	-0.038 [†]	Sullivan et al. ^[28]	-0.145 [†]	Mazairac et al. ^[33] , based on a mean utility of 0.735 (0.74 and 0.73 for haemodiafiltration and haemodialysis, respectively)
Renal injury	-0.038 [†]	Sullivan et al. ^[28]	-0.145 [†]	Mazairac et al. ^[33] , based on a mean utility of 0.735 (0.74 and 0.73 for haemodiafiltration and haemodialysis, respectively)
Renal failure	-0.038 [†]	Sullivan et al. ^[28]	-0.145 [†]	Mazairac et al. ^[33] , based on a mean utility of 0.735 (0.74 and 0.73 for haemodiafiltration and haemodialysis, respectively)
Urinary tract infection	-0.002 (obtained by dividing -0.025 by 12, to correct for the transient nature of this condition)	Sullivan et al. ^[28]	-0.020	Van 't Hout et al. ^[34] , based on the decrement after the first urinary tract infection
Genital infection	-0.003 (obtained by dividing -0.038 by 12, to correct for the transient nature of this condition)	Sullivan et al.	-0.020	Van 't Hout et al. ^[34] : assumed equal to urinary tract infection, due to a lack of Dutch data on the disutility associated with genital tract infections
*Since Sullivan et al. ^[28] did not report the disutilities associated with unstable angina and revascularization, the disutility of stable angina was used for both these events. This can be considered a				

conservative assumption as both other complications might be considered more severe.
†Sullivan et al.^[28] and Mazairac et al.^[33] did not discriminate between the disutility of macroalbuminuria, renal injury and renal failure. In the base case, the disutility of "nephropathy" was used for each of these events. In the scenario analysis, the mean of the disutilities for haemodiafiltration and haemodialysis were used for each of these events.

2.8.3

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouders hebben kosten binnen de gezondheidszorg en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten is data uit verschillende bronnen en gepubliceerde studies gebruikt.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2020.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

Medicijnkosten

In tabel 6 zijn de inputgegevens voor de kosten weergegeven die gebruikt zijn in het model. Kosten voor de groep van vier SGLT2-remmers zijn gebaseerd op de Z-index van oktober 2020.^[35] Om tot één inputparameter voor de medicijnkosten van de SGLT2-remmers te komen is er een gewogen gemiddelde berekend op basis van het marktaandeel van elk van de vier middelen zoals in de bijbehorende budgetimpactanalyse is gedaan. Hiervoor is gebruikt gemaakt van IQVIA Xtrend data.^[36] Dit is inclusief 9% BTW. Dit resulteerde in medicijnkosten van €1,41 per dag. Zoals eerder aangegeven door het Zorginstituut is er een gelijke waarde vastgesteld voor ertugliflozine. Het excluseren van dit middel uit de berekening van de gemiddelde medicijnkosten heeft géén grote invloed op de medicijnkosten. Het middel ertugliflozine heeft namelijk een marktaandeel van 0,1%.

Kosten van bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen waren blaasontstekingen en genitale infecties.^[37] Kosten voor behandeling van deze bijwerkingen zijn meegenomen in het model gebaseerd op hoe vaak deze bijwerkingen plaatsvonden in de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] Dagelijkse kosten per patiënt werden gebaseerd op het percentage patiënten met deze bijwerkingen (1 maand) binnen de tijdshorizon van de studie en een mediane behandelduur van 2,6 jaar (gemiddelde werd niet gerapporteerd).

In de CANVAS studie werd een additionele bijwerking geobserveerd, namelijk amputatie.^[17] Dit was alleen het geval voor de SGLT2-remmers canagliflozine. In de CREDENCE studie met canagliflozine werd geen verhoogd risico op amputatie waargenomen.^[18] De registratiehouders geven aan dat amputaties zelden voorkomen, en niet geassocieerd zijn met het klasse-effect van SGLT2-remmers. Daarom is deze bijwerking niet meegenomen in het model.

Kosten voor gebruikelijke zorg in de interventiearm en de controlearm werden vastgesteld op €3,77 per dag in de base-case, gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek van Peters et al.^[38] In een scenarioanalyse werd een alternatieve bron (Portrait et al.^[39]) gebruikt voor de gebruikelijke behandeling van DM2.

Kosten voor klinische events

De kosten voor klinische events zijn gebaseerd op een literatuuronderzoek (zie 2.11). In tabel 6 worden deze weergegeven. Wanneer er meerdere betrouwbare bronnen werden gevonden voor de kosten van een bepaald event, werd er gebruik gemaakt van de meest recente bron omdat deze mogelijk het meest in lijn is met de huidige klinische praktijk. In een scenarioanalyse is er gebruik gemaakt van gewogen gemiddelden van DBC-zorgproducten die werden ingezet voor de klinische events in 2018. Deze DBC-prijzen zijn prijzen na onderhandeling, waardoor ze geen opportuniteitskosten meenemen die geassocieerd zijn met de verschillende events.

Tabel 6: Kosten zoals gedefinieerd in het model

Resources	Input parameter Mean (SE)			Source		
Medication costs						
Daily SGLT2i cost	€1.41 (€0.15)			Weighted average between canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin and ertugliflozin, based on market shares.		
Market shares	Canagliflozin: 5.00% (82% 100 mg, 18% 300 mg) Dapagliflozin: 44.95% (2% 5 mg, 98% 10 mg) Empagliflozin: 49.99% (69% 10 mg, 31% 25 mg) Ertugliflozin: 0.06% (93% 5 mg, 7% 15 mg)			Recent market data (July 2020) as used in the budget impact analysis, obtained from IQvia Xtrend data. ^[36]		
AIPs, excl. VAT	Canagliflozin, 100 mg, 30 tabs: €44.00 Canagliflozin, 300 mg, 30 tabs: €55.11 Dapagliflozin, 5 mg, 30 tabs: €30.42 Dapagliflozin, 10 mg, 30 tabs: €44.10 Empagliflozin, 10 mg, 28 tabs: €37.72 Empagliflozin, 25 mg, 28 tabs: €38.83 Ertugliflozin, 5 mg, 28 tabs: €41,16 Ertugliflozin, 15 mg, 28 tabs: €42,78			G-standard, October 2020. ^[35]		
Diabetes costs	Base case costs as reported	Inflated to 2020	Source	Costs used for scenario-analysis	Inflated to 2020	Source
Mean daily cost per DM2 patient	€3.46, sd €1.73 (2016 costs)*	€3.76, sd €1.88	Peters et al. ^[38]	€1.21, sd assumed €0.60 (2008 costs)	€1.46, sd €0.73	Portrait et al. ^[39]
Event costs	Base case costs as reported	Inflated to 2020	Source	Costs used for scenario-analysis, based on average price "DBC-zorgproduct" in 2018	Inflated to 2020	Source
Non-fatal MI	€5,021, sd €6,906 (2012 costs)	€5,682, sd €7,815	Soekhlal et al. ^[40]	€3,929	€4,149	Weighted average of costs of "zorgproduct" 99499020 and 99499028: up to 5 or 6-28

						day-care treatments or inpatient days due to MI.
Non-fatal stroke	€5,328, sd €4,346 (2012 costs) [†]	€6,030, sd €4,919	Buisman et al. ^[41]	€4,770	€5,030	Weighted average of costs of "zorgproduct" 99999019, 99999020, 99999030 and 99999031: diagnostics and treatment with thrombolytics, with up to 5 or 6-28 inpatient days.
Transient ischemic attack	€2,470, sd €1,939 (2012 costs) [†]	€2,795, sd €2,195	Buisman et al. ^[41]	€3,883	€4,096	Weighted average of costs of "zorgproduct" 99999017, 99999018, 99999026, and 99999027: diagnostics and up to 5 or 6-28 inpatient days.
Unstable angina	€5,021, sd €6,906 (2012 costs)	€5,682, sd €7,815	Dutch source not available. Assumed equal to the costs of non-fatal MI.	€5,815	€6,133	"Zorgproduct" 99499032 for 6-28 day-care treatments or inpatient days for MI or signs of insufficient blood supply to the heart.
Heart failure	€9,693, sd €15,227 (2009 costs)	€11,573, sd €18,181	Postmus et al. ^[42]	€4,407	€4649	Weighted average of costs of "zorgproduct" 99899024, 99899049 and 99899050: up to 5, 6-28 or more than 28 day-care treatments or inpatient days for acute heart failure.
Revascularization	€24,429 [‡] , sd assumed €12,215 [§] (2012 costs)	€27,646, sd €13,823	Osnabrugge et al. ^[32]	€6,043	€6,374	Weighted average of costs of "zorgproduct" 979001219, 979001220, 979001221, 979001222, 979001223, 979001224, 979001225, and

						979001226 for Dotter treatment, plus weighted average of "zorgproduct" 219699008, 219699009, 219699019 and 219699021 for follow-up after Dotter treatment.
Development of macroalbuminuria	€245 ⁴ , sd assumed €123 ⁵ (2008 costs)	€295, sd €149	Boersma et al. ^[43]	€1,640	€1,730	Sum of the costs of "zorgproduct" 140301031 and 140301011: diagnostics and treatment (outpatient or day-care) for renal insufficiency without dialysis.
Renal injury	€245 ⁴ , sd assumed €123 ⁵ (2008 costs)	€295, sd €149	Dutch source not available. Assumed equal to the costs of macroalbuminuria.	€4,674	€4,929	Weighted average of costs of "zorgproduct" 140301012 and 140301033: up to 5 or 6-28 inpatient days for renal insufficiency without dialysis.
Renal failure	€88,622, sd €19,272 (2009 costs)	€1035,811, sd €23,010	Mazairac et al. ^[33]	€20,020	€21,116	Sum of the costs of "zorgproduct" 140301008 (3 times, for dialysis 1-3) and 140301024 (2 times, for dialysis 4-5). Costs for dialysis 6+ were not reported.
Genital infection	€46, sd €23 (2011 costs)	€53, sd €27	Van Haalen et al. ^[44]	€160	€168	Weighted average of the costs of "zorgproduct" 149399031 and 149899012 for outpatient consultation for urogenital symptoms.
Urinary tract infection	€19 ⁶ , sd €9 (2011 costs)	€22, sd €10	Bosmans et al. ^[45]	€160	€168	

Abbreviations: AIP, apotheek inkoop prijs; MI, myocardial infarction; mg, milligram; SGLT2i, sodium glucose cotransporter 2 inhibitor; tab, tablet.

*Based on total healthcare costs excluding costs of complications, since these are reflected in event costs.

†Costs for inpatient ischemic stroke and inpatient TIA were used.

#Weighted average of the costs for coronary artery bypass graft (€26,348, n=870) and percutaneous coronary intervention (€23,819, n=896).

§If sd was not reported, it was assumed 50% of the point estimate, assuming substantial variation in the cost estimates.

¥This includes screening costs and one year of treatment costs, prescription fees and primary care costs.

◇Including dipslide, incubator, consultations with GP assistant, and antibiotics.

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De registratiehouders nemen dit soort kosten, namelijk reiskosten en informele zorgkosten, niet mee in het model. Dit is een conservatieve benadering geven de registratiehouders aan, omdat van SGLT2-remmers toegevoegd aan standaardbehandeling verwacht wordt dat ze niet zorgen voor een stijging in artsbezoek en reiskosten, terwijl dit in de standaardbehandeling met placebo mogelijk wel hoger is. Klinische experts geven aan dat er geen verschil te verwachten valt in het gebruik van mantelzorg en reiskosten als gevolg van zorggebruik tussen de twee behandelgroepen. Uitsluitend in de acute fase is het aannemelijk dat tijdelijk extra mantelzorg- en reiskosten worden gemaakt.^[22] Dit presenteren de registratiehouders in een scenarioanalyse waarbij onderstaande gegevens werden gebruikt:

- Reiskosten:
 - o De reiskosten voor de acute fase van ernstige events (myocardinfarct, beroerte, angina pectoris, hartfalen, TIA en nierfalen) bevatten additionele ambulance kosten en een terugreis naar huis (€677);
 - o De reiskosten voor de acute fase van revascularisatie, macroalbuminuria en chronische nierziekten bevatten de additionele kilometerkosten van en naar het ziekenhuis (€16);
 - o Voor CV-mortaliteit is de aanname dat de helft van de patiënten gebruik maakt van ambulancevervoer (€662*50%= €331).
- Mantelzorgkosten:
 - o Het krijgen van een event zal in de regel niet leiden tot extra mantelzorg;
 - o Als het krijgen van een event toch tijdelijk leidt tot extra mantelzorg dan is dat bij de ernstige acute events (myocardinfarct, beroerte, angina pectoris, hartfalen, TIA en nierfalen);
 - o Bij een ernstig acuut event wordt een half jaar lang elke dag 3,6 uur mantelzorg verleend ($365/2 * 3,6 * €15,14 = €9.947$). De 3,6 uur mantelzorg is gebaseerd op een Australische studie,^[46] een schatting die in een eerder rapport werd gebruikt.^[47] De klinische experts gaven wel aan dat dit aan de hoge kant was.

Alle kosten alsook de afstand naar het ziekenhuis zijn gebaseerd op de handleiding kostenonderzoek van het Zorginstituut.^[48]

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. Deze werden conform de richtlijn voor economische evaluaties meegenomen in het model aan de hand van de frictiekosten methode.^[49] Hiervoor werden standaard referentieprijzen gebruikt voor de productiviteitskosten per uur. Er werd niet gewerkt met een standaard werkweek zoals in de richtlijn wordt aangegeven, omdat volgens de adviesraad DM2 patiënten minder werken.^[50] In de base-case was de gemiddelde werkweek voor DM2 patiënten 25 uur per week. In een scenarioanalyse (als onderdeel van de univariate gevoeligheidsanalyse) is dit verhoogd naar de waarde conform de richtlijn, namelijk 31 uur per week.^[49]

Om tot productiviteitskosten per event te komen, werden de events onderverdeeld in drie categorieën:

- Serieuze (disabling) events:
 - o Niet-fatale beroerte, instabiele angina pectoris, hartfalen, nierfalen, cardiovasculaire mortaliteit en algemene mortaliteit

- Aanname: wanneer een patiënt een van deze events meemaakte, dan kon deze patiënt niet meer werken in de toekomst.
- Voorbijgaande (transient) events:
 - Niet-fataal myocardiaal infarct, kortstondige ischemische aanval en revascularisatie
 - Aanname: wanneer een patiënt een van deze events meemaakte werd eenmaal productiviteit verloren (volledige frictieperiode), maar daarna ging de patiënt weer terug aan het werk.
- Productiviteit verlagende events:
 - Ontwikkeling van macroalbuminurie en nierschade
 - Aanname: wanneer een patiënt een van deze events meemaakte, dan bleef de patiënt nog werkzaam, maar was minder productief. Echter, deze patiënt verloor geen volledige frictieperiode voordat deze weer terug aan het werk was.

Gepubliceerde peer-reviewed literatuur bevestigt dat patiënten die een myocardiaal infarct, een kortstondige ischemische aanval, revascularisatie, beroerte, instabiele angina pectoris, hartfalen of nierfalen ervaren, gemiddeld langer dan de frictieperiode (85 dagen) ziek zijn en niet werken. Het Zorginstituut merkt op dat er een frictieperiode is gebruikt uit 2014 uit de richtlijn voor economische evaluaties.^[49] De registratiehouders hebben op verzoek van het Zorginstituut de frictieperiode verhoogd naar 102 dagen (2020) in een scenarioanalyse.

Tabel 7: Bronnen over het aantal verloren werkdagen geassocieerd met serieuze en voorbijgaande events

Disabling and transient events	Sources on work days lost
Myocardial infarction	Isaaz et al. ^[51] , Slebus et al. ^[52]
Transient ischemic attack	Hamy ^[53] , Hällberg et al. ^[54]
Revascularization	Isaaz et al. ^[51]
Stroke	Lindgren et al. ^[55] , Hamy ^[53] , Edwards et al. ^[56]
Unstable angina	Slebus et al. ^[52]
Heart failure	Ericson et al. ^[57]
Renal failure	Naim et al. ^[58]
Death (CV or other)	No sources identified (self-evident)
Abbreviations: CV, cardiovascular.	

De productiviteitskosten zijn berekend aan de hand van: Productiviteitskosten per uur * gemiddeld aantal werkbare uren per werkweek * periode in dagen) / 7. Dit resulteerde in productiviteitskosten van €11.504 voor de serieuze en voorbijgaande events, en €2.707 voor de events met verlaagde productiviteit.

Niet-gerelateerde medische kosten in gewonnen levensjaren zijn gebaseerd op de PAID tool (imta.nl/paid/) en meegenomen in een scenarioanalyse.

2.8.4

Modelaannames

In tabel 8 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouders.

Tabel 8: Modelaannames

	Assumption	Source
1.	Costs for renal injury and development of macro-albuminuria are the same.	Advisory council 02/02/2017.
2.	SGLT2i's are given on top of medical SoC.	Advisory council 19/07/2016.
3.	Stroke, unstable angina, heart failure, renal failure, CV death, and other death can be defined as a disabling event, which means that a patient experiencing any of these events, will not be able to work in the future.	Advisory council 19/07/2016.
4.	Non-fatal myocardial infarction, transient ischemic attack, and revascularization can be defined as a transient effect, which means that a patient will lose productivity (equal to the friction cost period), but will return to work later.	Advisory council 19/07/2016.
5.	Development of macro-albuminuria and renal injury can be defined as an event that limits the amount of work done during a working year. The total number of days lost is 20 per year (friction cost period in sensitivity analysis), until the next event.	Advisory council 19/07/2016.
6.	Average length of work week for the patient population is 25 hours	Advisory council 19/07/2016.
Abbreviations: CV, cardiovascular; SGLT2i, sodium glucose cotransporter 2 inhibitor; SoC, standard of care.		

2.9 Validatie

2.9.1 Validatie van het conceptuele model

Model assumpties zijn gevalideerd middels een klinische ad board. De registratiehouders hebben hiervan het verslag aangeleverd dat kon worden ingezien door het Zorginstituut.^[50]

2.9.2 Validatie van de input data

Het model is gebaseerd op de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] Volgens een recente cohort analyse komt de populatie uit de EMPA-REG OUTCOME studie overeen met de Nederlandse diabetespopulatie (zie 2.1).^[21] Verder werd de EMPA-REG OUTCOME studie ook vergeleken met andere individuele studies, waarbij de EMPA-REG OUTCOME studie het meest in lijn was met de Nederlandse populatie.^[59] Verder werd het gebruik van deze studie in het model goed bevonden door de Nederlandse richtlijnencommissie en door een vooraanstaand klinisch expert.^[8] Op verzoek van het Zorginstituut hebben de registratiehouders de lange termijn extrapolaties gevalideerd bij klinische experts. Deze gaven aan het moeilijk te vinden om hier een uitspraak over te doen, maar vonden deze wel klinisch plausibel.^[22]

2.9.3 Technische validatie

Het time-to-event model is ontwikkeld door Evidera. Het model is gewijzigd door het modelleringsteam van Evidera voor de specifieke Nederlandse situatie. Het eindmodel werd daarna geëvalueerd en aangepast door Health-Ecore, prof.dr Maarten Postma en prof.dr. Cornelis Boersma. Evaluatie en aanpassingen vonden plaats op het gebied van validiteit (modelstructuur, inputgegevens en model uitkomsten), generaliseerbaarheid naar de Nederlandse populatie en representativiteit voor het klasse-effect van SGLT2-remmers. De registratiehouders hebben een aanvullende technische validatie uitgevoerd. Hieruit kwam naar voren dat de voorspellingen in het model vergelijkbaar zijn met de EMPA-REG OUTCOME studie. Voor twee uitkomsten, revascularisatie en niet-fatale beroerte, was dit wel verschillend. Echter, deze HR's zijn iets minder gunstig en zorgen daarmee voor een conservatiever behandeloeffect van SGLT-2 remmers dan op basis van de HRs uit de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] Zie onderstaande tabel 9.

Tabel 9: Validatie van EMPA-REG OUTCOME studie ten opzichte van model voorspellingen

	EMPA-REG OUTCOME			Netherlands Model Predictions*		
	Rate per 100 Patient-Years			Rate per 100 Patient-Years		
Events	Empagliflozin + SoC	SoC	HR	Empagliflozin + SoC	SoC	HR
CV death	1.24	2.02	0.62	1.15	1.81	0.64
Non-fatal MI	1.60	1.85	0.87	1.86	2.14	0.87
Non-fatal stroke	1.12	0.91	1.24	1.13	0.85	1.32
Hospitalization for UA	1.00	1.00	0.99	1.01	1.00	1.01
Hospitalization for HF	0.94	1.45	0.65	0.86	1.41	0.61
Transient ischemic attack	0.29	0.35	0.85	0.29	0.33	0.88
Revascularization	2.51	2.91	0.86	2.86	3.04	0.94
Onset of macroalbuminuria	4.18	6.49	0.62	4.88	7.44	0.66

Renal Injury	0.55	0.97	0.56	0.43	0.80	0.54
Renal Failure	0.10	0.21	0.45	0.11	0.20	0.55

Abbreviations: So, standard of care; HR, hazard ratio; CV, cardiovascular; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; UA, unstable angina

*Note that a large number of patient profiles (10,000 patients) must be simulated for the validation as the short 3-year time horizon and relatively low rate of events make the validation sensitive to random variation.

2.9.4 *Output validatie*

Het huidige model is vergeleken met meerdere economische evaluaties uit een internationaal literatuuronderzoek van Rahman et al.^[60]. Zie literatuurstudie (2.11). Daarnaast hebben de registratiehouders de output van het model gepresenteerd aan klinische experts in een tweede gesprek. De klinische experts gaven aan de extra levensverwachting voor patiënten die SGLT-2 remmers gebruiken realistisch te vinden.^[22]

2.10 **Gevoeligheids- en scenarioanalyses**

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.10.1 *Univariate gevoeligheidsanalyses*

Univariate gevoeligheidsanalyses werden uitgevoerd door een individuele parameters te variëren, en daarna het volledige model te runnen, met 1.000 patiënten. Zie tabel 10 voor de gevarieerde parameters. Er werd een variatie van ±20% toegepast op alle parameters, behalve voor discontering en productiviteitskosten. Voor discontering werd dit gevarieerd naar 0% en 4%. Voor productiviteitskosten werd er gerekend met een werkweek van 25 uur per week in de base-case. Dit is in de univariate gevoeligheidsanalyse verhoogd naar 31 uur voor de events die resulteren in een verlaagde productiviteit (ontwikkeling van macroalbuminurie en nierschade). Hierbij werd er voor de ondergrens geen productiviteitsverlies aangenomen, en voor de bovengrens €11,504 zoals voor de serieuze en voorbijgaande events (zie 2.8.3).

Tabel 10: Univariate gevoeligheidsanalyses

Parameter	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Source
Drug costs SGLT2i's ±20%	€ 1,41	€ 1,13	€ 1,69	Assumption; variation of 20%
SoC costs ±20%	€3,76	€3,01	€4,51	Assumption
Discount rates	1,5% outcomes, 4% costs	0% for outcomes and 4% costs	1,5% for outcomes and 0% for costs	Assumption
Utilities ±20%				
Utility baseline	0,719	0,58	0,86	Assumption
Non-fatal myocardial infarction	-0,047	-0,038	-0,056	Assumption
Non-fatal stroke	-0,060	-0,048	-0,072	Assumption
Unstable angina	-0,042	-0,038	-0,05	Assumption
Heart failure	-0,050	-0,040	-0,060	Assumption
Transient ischemic attack	-0,070	-0,056	-0,084	Assumption
Revascularization	-0,042	-0,024	-0,036	Assumption
Development of macroalbuminuria	-0,038	-0,030	-0,046	Assumption
Renal injury	-0,038	-0,030	-0,046	Assumption
Renal failure	-0,038	-0,030	-0,046	Assumption
Event costs ±20%				
Non-fatal Myocardial infarction	€5.682	€4.546	€6.818	Assumption
Stroke	€6.030	€4.824	€7.236	Assumption
Unstable Angina	€5.682	€4.546	€6.818	Assumption
Heart Failure	€11.573	€9.258	€13.888	Assumption
Transient ischemic attack	€2.795	€2.236	€3.354	Assumption
Revascularization	€27.646	€22.117	€33.175	Assumption
Development of Macro-albuminuria	€295	€236	€354	Assumption
Renal injury	€295	€236	€354	Assumption
Renal failure	€105.811	€84.649	€126.973	Assumption
CV death	€2.842	€2.274	€3.410	Assumption
Productivity costs				
Productivity costs of disabling/transient events	€11.504	€9.203	€13.805	Assumption
Productivity costs for events resulting in working less	€2.707	€0	€11.504	Assumption
Abbreviations: CV, cardiovascular; SGLT2i, sodium glucose cotransporter 2 inhibitor; SoC, standard of care.				

2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Tabel 11 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de PSA en de bijbehorende kansverdelingen. Er werd gebruikt gemaakt van 1.000 iteraties, waardoor er per iteratie 1.000 patiënten willekeurig geselecteerd uit de gehele EMPA-REG OUTCOME studie het model doorliepen. In elke iteratie werden alle events tot aan overlijden voor elke patiënt berekend. Gebaseerd op de Cholesky decompositie van de survival curves, werden er in elke iteratie nieuwe parameters getrokken. Andere parameters die in de PSA zijn geïncludeerd zijn utiliteiten,

disutiliteiten en directe zorgkosten. Het Zorginstituut merkte in het initiële dossier op dat het aantal simulaties mogelijk aan de lage kant is. In ISM wordt in het algemeen een hoger aantal simulaties gebruikt.^[61] De registratiehouders hebben daarom de invloed van het aantal simulaties op de gemiddelde PSA uitkomsten onderzocht in een aanvullende analyse waarin het aantal simulaties werd gehalveerd en verdubbeld. Hieruit blijkt dat de resultaten stabiel blijven bij het verhogen en verlagen van het aantal simulaties.^[3]

Tabel 11: Distributies en onder- bovengrenzen van de inputparameters in de PSA

Parameter	Distribution	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Source
Parameters of the clinical event risk equations	Cholesky decomposition ¹	See tables in appendix 6.3	-	-	Trial equations. Zinman et al. ^[2]
Utilities					
Mean patient characteristics	Beta	0,719	0,683	0,755	Sullivan et al. ^[28] , 95% CI
Non-fatal myocardial infarction	Beta	-0,047	-0,057	-0,036	Sullivan et al. ^[28] , 95% CI
Non-fatal stroke	Beta	-0,060	-0,074	-0,046	Sullivan et al. ^[28] , 95% CI
Unstable angina	Beta	-0,047	-0,057	-0,036	Sullivan et al. ^[28] , 95% CI
Heart failure	Beta	-0,050	-0,064	-0,036	Sullivan et al. ^[28] , 95% CI
Transient ischemic attack	Beta	-0,070	-0,131	-0,008	Sullivan et al. ^[28] , 95% CI
Revascularization	Beta	-0,030	-0,100	0,000	Sullivan et al. ^[28] , 95% CI
Development of macroalbuminuria	Beta	-0,038	-0,059	-0,016	Sullivan et al. ^[28] , 95% CI
Renal injury	Beta	-0,038	-0,059	-0,016	Sullivan et al. ^[28] , 95% CI
Renal failure	Beta	-0,038	-0,059	-0,016	Sullivan et al. ^[28] , 95% CI
Event costs					
	Distribution	Base case analysis	SE	Source	
Non-fatal myocardial infarction	Gamma	€ 5.682	€ 7.815	Soekhlal et al. ^[40]	
Non-fatal stroke	Gamma	€ 6.030	€ 4.919	Buisman et al. ^[41]	
Unstable angina	Gamma	€ 5.682	€ 7.815	Assumed equal to non-fatal MI.	
Heart failure	Gamma	€ 11.573	€ 18.181	Postmus et al. ^[42]	
Transient ischemic attack	Gamma	€ 2.795	€ 2.195	Buisman et al. ^[41]	
Revascularization	Gamma	€ 27.646	€ 13.823	Osnabrugge et al. ^[32]	
Development of macroalbuminuria	Gamma	€ 295	€ 168	Boersma et al. ^[43]	
Renal injury	Gamma	€ 295	€ 168	Assumed equal to macroalbuminuria.	
Renal failure	Gamma	€ 105.811	€ 23.010	Mazairac et al. ^[33]	

CV death	Gamma	€ 2.842	€ 3.908	Dutch source not available. Assumed to be 50% of the costs of a non-fatal MI, similar to Van Haalen et al. ^[44]
¹ Coefficients were varied using Cholesky decomposition of the covariance matrix.				

2.10.3

Scenarioanalyses

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd worden hieronder beschreven:

1. Inclusie van niet-gerelateerde medische kosten volgens de PAID tool.^[62]
2. Lagere kosten voor de standaardbehandeling:
 - a. In deze analyse werd er gebruik gemaakt van een alternatieve bron voor de kosten van de standaardbehandeling (tabel 6) in beide de interventiegroep (SGLT2-remmers toegevoegd aan standaardbehandeling) en controle (placebo toegevoegd aan standaardbehandeling).
3. Aangepast behandel-effect (groter effect):
 - a. In deze analyse werd het behandel-effect met 20% en 50% verhoogd door alle regressie coëfficiënten van de behandel-effecten te vermenigvuldigen met 1,20 en 1,50 (zie bijlage 6.3 voor de regressie vergelijkingen).
4. Aangepast behandel-effect (kleiner effect);
 - a. In deze analyse werd het behandel-effect verlaagd met 20% en 50% zoals in scenarioanalyse 3. Er dus vermenigvuldigd met 0,80 en 0,50, respectievelijk.
5. Andere bronnen voor de utiliteiten:
 - a. In deze analyse werd gebruik gemaakt van Nederlandse bronnen voor de utiliteiten in plaats van de utiliteiten uit de studie van Sullivan et al.^[28] (tabel 5)
6. Andere bron voor de kosten van de verschillende events:
 - a. In deze analyse werd er gebruik gemaakt van DBC-zorgproducten als bron voor de kosten van de verschillende events (tabel 6).
7. Exclusie van kosten voor nier-events:
 - a. In deze analyse werden de kosten voor events nierfalen en nierschade op €0 gezet. Reden hiervoor is dat kosten voor behandeling van deze events in de praktijk erg hoog zijn. Deze hoge kosten zijn voornamelijk het gevolg van bv. jaarlijks terugkerende kosten voor dialyse. Daarnaast heerst er onzekerheid rondom deze kosten. Daarom is er een analyse toegevoegd waarbij geen kosten worden gemaakt voor nier-events.
8. Subgroep analyse:
 - a. Alle niet-Europese patiënten uit de EMPA-REG OUTCOME studie werden geëxcludeerd, en er werd alleen gerekend met Europese patiënten ter verbetering van de generaliseerbaarheid naar de Nederlandse populatie.^[2]
9. Tijdenhorizon:
 - a. Dit model is gebaseerd op extrapolatie van de resultaten uit de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] In deze analyse werd de tijds-horizon verlaagd naar de follow-up duur van de studie, 5 en 10 jaar in plaats van een levenslange tijds-horizon zoals in de base-case.
10. Lange termijn extrapolaties:
 - a. In deze analyse werd er gebruik gemaakt van de parametrische distributies met de meest gunstige en minst gunstige extrapolaties voor beide behandelarmen (proportional hazards).^[63]
11. Productiviteitskosten:
 - a. Frictieperiode aangepast naar 102 dagen (2020).

12. Bijwerkingen:

- a. Incidentie van genitale infecties en urineweginfecties gehalveerd en verdubbeld.

13. Patiënt- en familiekosten:

- a. In deze analyse worden reis- en mantelzorgkosten meegenomen in de acute fase van een event. Hierbij worden de reis- en mantelzorgkosten toegevoegd aan de base case kosten.

2.10.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van SGLT-2 remmers. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. Het risico van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt. De registratiehouders hebben geen VOI aangeleverd.

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut kon een aantal scenarioanalyses in het eerder ingediende dossier niet valideren. Deze zijn door de registratiehouders aangeleverd. Daarnaast zijn er een aantal aanvullende scenarioanalyses uitgevoerd op verzoek van het Zorginstituut. Het Zorginstituut merkt wel op dat bij de scenarioanalyses waarin het behandelingseffect kunstmatig wordt verhoogd en verlaagd door de regressiecoëfficiënten te vermenigvuldigen met een bepaald percentage, er mogelijk wat verkeerd gaat. Zie de beschrijving in paragraaf 3.5.3.

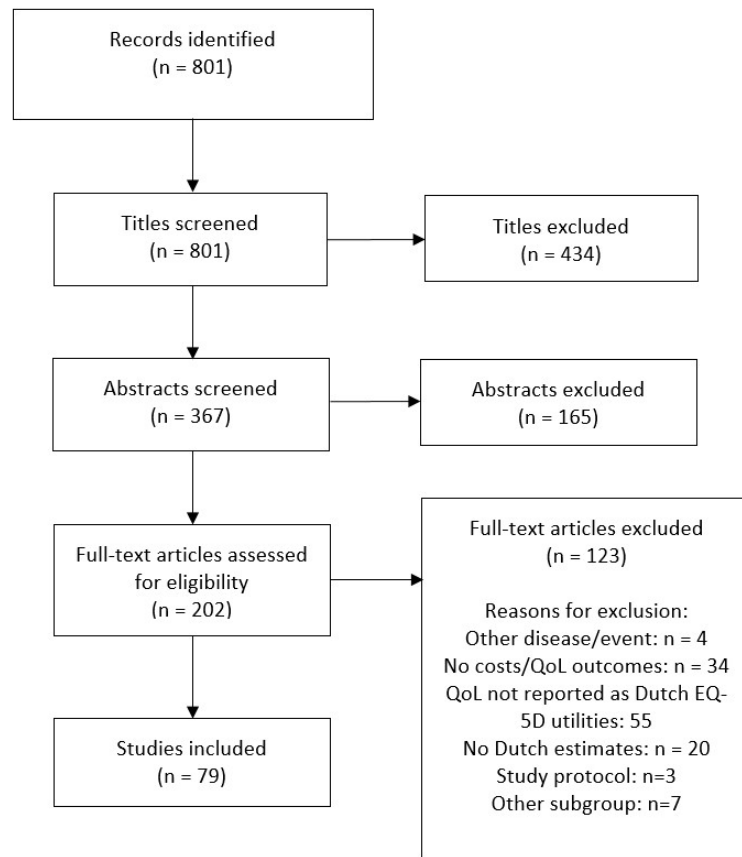
Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de beschrijving van de validatie en gevoeligheidsanalyses.

2.11 Literatuurstudie

De registratiehouders hebben een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline, Embase en Cochrane op 1 mei 2019. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van andere bronnen.

In een internationaal literatuuronderzoek van Rahman et al.^[60] werd er geconcludeerd dat SGLT2-remmers toegevoegd aan standaardbehandeling een kosteneffectief alternatief waren ten opzichte van orale antidiabetica (inclusief combinatietherapie) en insuline voor de behandeling van DM2. De resultaten van dit literatuuronderzoek zijn weergegeven in tabel 11. Naast dit geïdentificeerde literatuuronderzoek werd er ook een additioneel literatuuronderzoek uitgevoerd gebaseerd op een zoekstrategie van van Schoonhoven et al.^[64] om inputgegevens te achterhalen voor kosten en utiliteiten. De zoekstrategie is toegevoegd in de bijlage (bijlage 6.4). In figuur 4 wordt de flowchart van dit systematische literatuuronderzoeken getoond.



Figuur 4: Flowchart van het systematisch literatuuronderzoek

Voor de effectiviteit (incidentie van de verschillende events) is gebruik gemaakt van de EMPA-REG OUTCOME studie,^[2] waar voor elk event kosten en utiliteiten zijn gebaseerd op studies geïdentificeerd in bovenstaand systematisch literatuuronderzoek.

Tabel 11: Vergoeding en kosteneffectiviteit in andere landen^a

Country	Reimbursement as / as add-on to									[ICER] vs [comparator] ([treatment combination], [perspective]) ^b
	Mono	MET	SU	MET+SU	insulin	MET+insulin	DPP4i	MET+DPP4i	GLP1	
Netherlands	-	+	+	+	-	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> 5.502 EUR/QALY vs insulin (when added to insulin, Dutch societal perspective)^[44] Dominant vs DPP4i (when added to MET+SU, Dutch societal perspective)^[65]
Australia	-	+	+	+	+	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> 6.649 EUR/QALY vs MET (when added to MET, Australian healthcare system perspective).^[66]
Belgium	-	+	+	+	+	+	-	-	-	
Canada	-	+	+	+	-	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Dominant vs sitagliptin (when added to MET+SU, CADTH perspective)^[67] 3.873 EUR/QALY vs SoC (when added to SoC, Ontario government perspective)^[68]
Denmark	+	+	+	+	+	+	+	+	-	<ul style="list-style-type: none"> 7.944 EUR/QALY vs SU (when added to MET, Nordic healthcare system perspective)^[69]
Finland	+	+	+	+	+	+	+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> 5.424 EUR/QALY vs SU (when added to MET, Nordic healthcare system perspective)^[69]
France	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> 1.411 EUR savings vs liraglutide (when added to MET+SU, perspective NR)^[70]
Germany	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Greece	+	+	+	+	+	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> 10.545 EUR/QALY vs SU (when added to MET, Greek payer perspective)^[71] 17.871 EUR/QALY vs DPP4i (when added to MET, Greek payer perspective)^[71] 4.633 EUR/QALY vs SoC (when added to SoC, Greek payer perspective)^[72]
Ireland	+	+	+	+	+	+	+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> Dominant vs liraglutide (when added to MET, Irish payer perspective)^[73] 11.191 EUR/QALY vs SU (when added to MET, perspective NR)^[74] 2.352 EUR/QALY vs glargine (when added to MET, perspective NR)^[73]
Italy	+	+	-	-	+	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> 4.811 EUR/QALY vs SoC (when added to SoC, Italian NHS perspective)^[75]
Luxembourg	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Norway	-	+	+	+	+	+	+	+	-	<ul style="list-style-type: none"> 4.769 EUR/QALY vs SU (when added to MET, Nordic healthcare system perspective)^[69]
Portugal	-	+	+	+	+	+	+	+	+	

Sweden	-	+	-	+	-	+	-	+	-	<ul style="list-style-type: none"> 6.093 EUR/QALY vs SU (when added to MET, Nordic healthcare system perspective)^[69]
Spain	+	+	+	+	+	+	+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> 3.560 EUR/QALY vs SU (when added to MET, Spanish NHS perspective)^[76] 2.007 EUR/QALY vs TZD (when added to MET, Spanish NHS perspective)^[76] 2.159 EUR/QALY vs DPP4i (when added to insulin, Spanish payer perspective)^[77]
Switzerland	+	+	+	-	+	+	+	+	-	
United States of America	-	+	+	+	+	-	+	+	-	<ul style="list-style-type: none"> 14.938 EUR/QALY vs SU (when added to MET, US payer perspective)^[78] 20.306 EUR/QALY vs TZD (when added to MET, US payer perspective)^[78] 93.711 EUR/QALY vs linagliptin (when added to MET, US societal perspective)^[79] 59.867 EUR/QALY vs SoC (when added to SoC, US payer perspective)^[80]
United Kingdom	+	+	-	+	+	+	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> 2.122 – 35.387 EUR/QALY vs DPP4i (UK health perspective)^[81] 12.635 EUR/QALY vs DPP4i (when added to MET+SU, UK NHS perspective)^[82] 5.195 EUR/QALY vs SU (when added to MET, UK NHS perspective)^[83] 9.461 EUR/QALY vs SU followed by insulin (when added to MET, UK NHS perspective)^[84] 3.069 EUR/QALY vs SU (when added to MET, perspective NR)^[74] 7.769 EUR/QALY vs DPP4i (when added to MET, UK Healthcare perspective)^[85] 5.016 EUR/QALY vs SoC (when added to SoC, UK NHS perspective)^[86] Dominant vs liraglutide (when added to SoC, UK NHS perspective). This analysis includes CVOT data.^[87] 8.284 EUR/QALY vs sitagliptin (when added to SoC, UK NHS perspective). This analysis includes CVOT data.^[88] 5.265 EUR/QALY vs saxagliptin (when added to SoC, UK NHS perspective). This analysis includes CVOT data.^[88]

Abbreviations: AUD, Australian dollar; CAD, Canadian dollar; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; EUR, euro; GBP, pound sterling; MET, metformin; NHS, national health system; QALY, quality adjusted life year; SoC, standard of care; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione; UK, United Kingdom; USA, United States of America.
^aThis table was created based on the knowledge available to the registrationholder at the time (early 2019), based on web resources and input from international colleagues. Errors cannot be ruled out, and reimbursement status may change over time.
^bICERs in foreign currencies are converted to Euros using Purchasing Power Parities for the year 2019

In tabel 12 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag (pivotal studie).

Tabel 12: Pivotal tabel

<i>study name/ subgroup</i>	<i>research design (level of evidence)</i>	<i>patients number</i>	<i>patients characteristics</i>	<i>intervention & comparator</i>	<i>followup</i>	<i>primary outcome measures</i>
EMPA-REG OUTCOME	Multi-center, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	7.020	Population with DM2 and at high risk for CV events.	Empagliflozin (10mg or 25mg, pooled) compared to placebo on top of SoC.	Median: 3.1 years.	Combined endpoint: death from CV causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke.

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

3.1 Ziekteelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziekteelast (tabel 13) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziekteelast tussen de 0,41 en 0,70 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €50.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 13: Berekening ziekteelast van behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Resterende QALYs met standaard behandeling	8,01
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	17,67
Absoluut QALY verlies (fair innings)	9,99
Proportional shortfall	0,55

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met SGLT-2 remmers resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van standaardbehandeling (zie tabel 14).

Tabel 14: Incrementele effecten van behandeling met SGLT-2 remmers versus, discontering 1,5%

	<i>SGLT-2 remmers</i>	<i>Standaard-behandeling</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG): niet verdisconteerd	13,78	11,72	2,06
QALYs: niet verdisconteerd	9,41	8,01	1,40
QALYs: verdisconteerd met 1,5%	8,22	7,11	1,11

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met SGLT-2 remmers resulteert in €3.670 extra kosten (verdisconteerd) ten opzichte van de standaardbehandeling. Zie tabel 15 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 15: Verdisconteerde en onverdisconteerde (incrementele) kosten

Cost categories	SGLT2i + SoC	SoC	Difference
Undiscounted			
Healthcare costs per patient			
- Treatment costs	€26.035	€16.106	€9.929
- Event costs	€22.547	€23.209	-€662
Indirect costs per patient			
- Productivity losses	€9.340	€11.308	-€1.968
Total health care costs	€48.582	€39.314	€9.267
Total costs, societal perspective	€57.922	€50.622	€7.299
Discounted at 4%			
Healthcare costs per patient			
- Treatment costs	€18.474	€11.880	€6.593
- Event costs	€15.505	€16.675	-€1.170
Indirect costs per patient			
- Productivity losses	€7.414	€9.167	-€1.753
Total health care costs	€33.979	€28.555	€5.423
Total costs, societal perspective	€41.393	€37.723	€3.670

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouders rapporteren de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €1.785 per LYG en €3.304 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling (zie tabel 16).

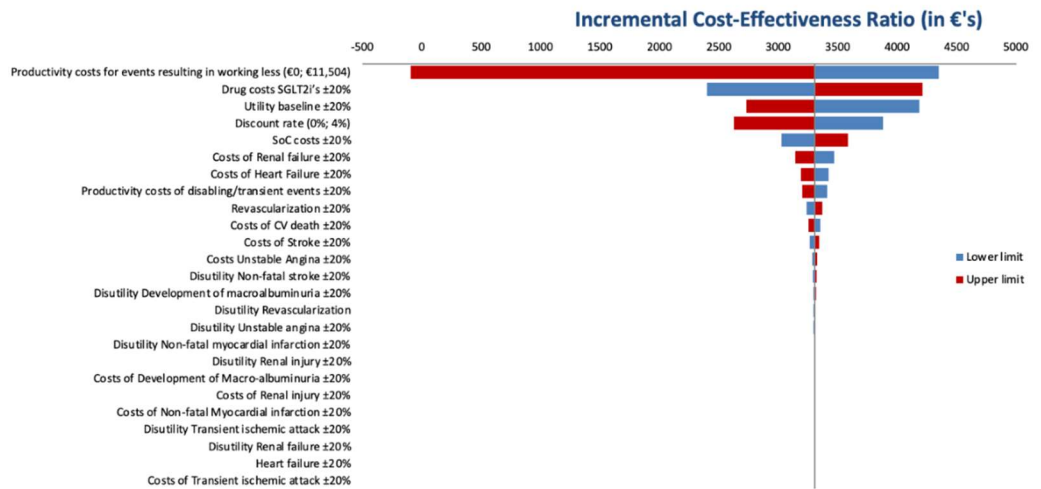
Tabel 16: Incrementele kosteneffectiviteit van SGLT-2 remmers versus placebo.

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€1.785/LYG (niet verdisconteerd)
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€3.304/QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Figuur 5 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouders.



Figuur 5: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouders.

In onderstaande tabel 17 wordt de univariate gevoeligheidsanalyse numeriek weergegeven.

Tabel 17: Univariate gevoeligheidsanalyses

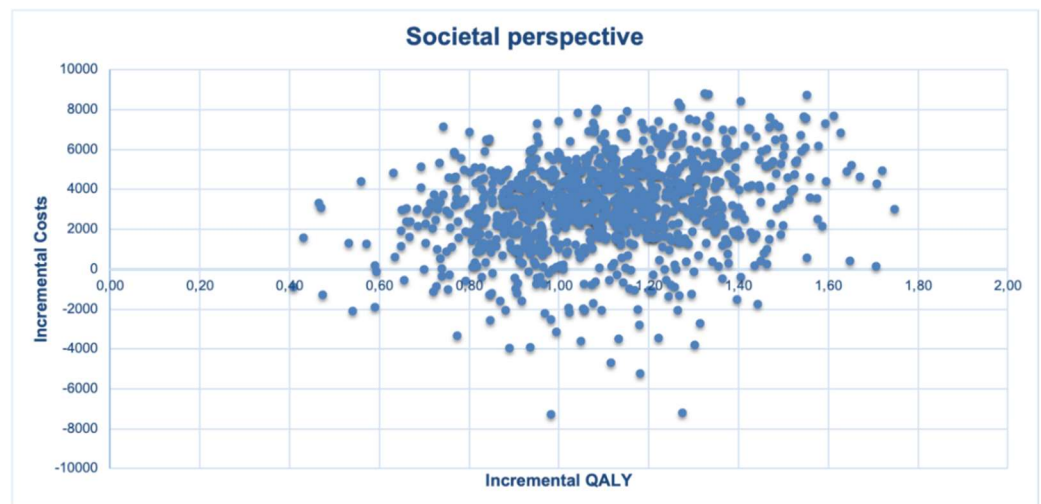
Subject	Inputs		ICER (€/QALY), health care perspective		ICER (€/QALY), societal perspective	
	Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit
Base case			€4,882		€3,304	
Drug costs SGLT2i's ±20%	€1.13	€1.69	€3.978	€5.787	€2.398	€4.209
SoC costs ±20%	€3.01	€4.51	€4.602	€5.161	€3.024	€3.583
Discount rates	0% for outcomes and 4% costs	1,5% for outcomes and 0% for costs	€8,341	€6,570	€3,880	€2,626
Utilities ±20%						
Utility baseline	0,58	0,86	€6.182	€4.033	€4.184	€2.729
Non-fatal myocardial infarction	-0,038	-0,056	€4.872	€4.891	€3.297	€3.310
Non-fatal stroke	-0,048	-0,072	€4.859	€4.904	€3.288	€3.319
Unstable angina	-0,038	-0,05	€4.870	€4.893	€3.296	€3.311
Heart failure	-0,040	-0,060	€4.883	€4.880	€3.304	€3.303
Transient ischemic attack	-0,056	-0,084	€4.879	€4.884	€3.302	€3.305
Revascularization	-0,024	-0,036	€4.869	€4.894	€3.295	€3.312
Development of macroalbuminuria	-0,030	-0,046	€4.865	€4.898	€3.293	€3.315
Renal injury	-0,030	-0,046	€4.886	€4.877	€3.307	€3.301
Renal failure	-0,030	-0,046	€4.883	€4.880	€3.305	€3.303
Event costs ±20%						

Non-fatal Myocardial infarction	€4.546	€6.818	€4.883	€4.880	€3.306	€3.302
Stroke	€4.824	€7.236	€4.843	€4.920	€3.265	€3.342
Unstable Angina	€4.546	€6.818	€4.859	€4.904	€3.281	€3.326
Heart Failure	€9.258	€13.888	€4.996	€4.767	€3.419	€3.189
Transient ischemic attack	€2.236	€3.354	€4.881	€4.882	€3.303	€3.304
Revascularization	€22.117	€33.175	€4.816	€4.947	€3.238	€3.369
Development of Macro-albuminuria	€236	€354	€4.884	€4.879	€3.306	€3.301
Renal injury	€236	€354	€4.884	€4.879	€3.306	€3.301
Renal failure	€84.649	€126.973	€5.046	€4.717	€3.469	€3.139
CV death	€2.274	€3.410	€4.932	€4.831	€3.354	€3.253
Productivity costs						
Productivity costs of disabling/transient events	€9.203	€13.805	€4.882	€4.882	€3.410	€3.197
Productivity costs for events resulting in working less	€0	€11.504	€4.882	€4.882	€4.350	-€96

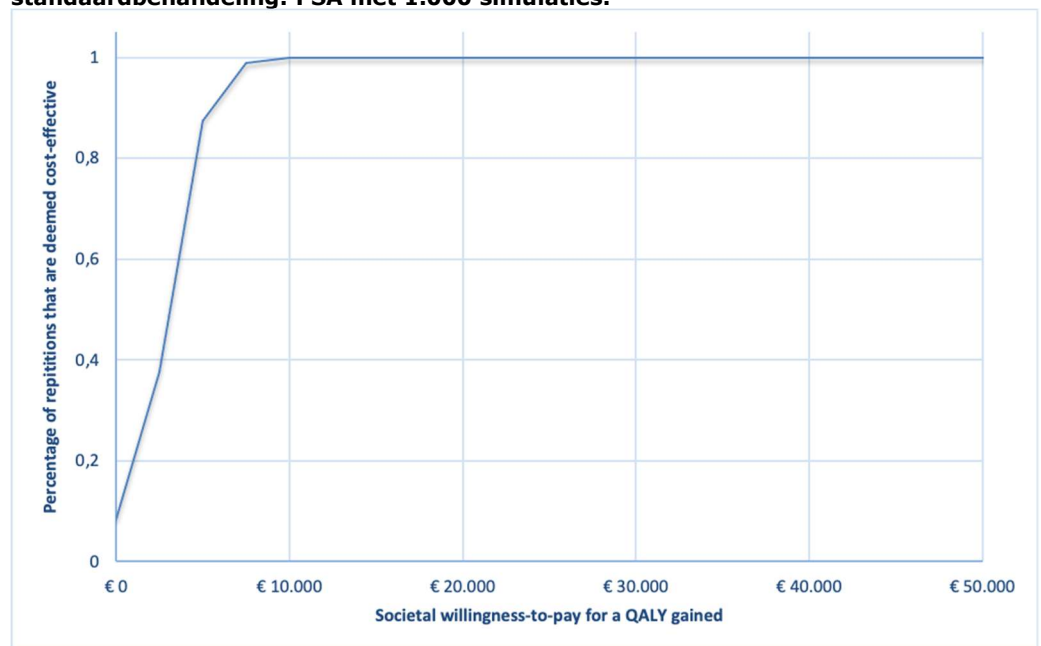
Het valt op de resultaten gevoelig zijn voor de verandering in productiviteitskosten voor productie verlagende events waarbij de ICER varieert van €-96 tot €4.305 per QALY. Ook het aanpassen van de medicijnkosten van SGLT2-remmers laat een relatief grote impact zien op kosteneffectiviteit resultaten (€2.398 tot €4.209 per QALY). Daarnaast lieten utiliteit op baseline, discontering en kosten van de standaardbehandeling ook een redelijk invloed zien op de ICER. Het Zorginstituut merkt op dat alle ICERs in de univariate gevoeligheidsanalyse ver onder de referentiewaarde van €50.000 per QALY liggen.

3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 6 en 7 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van de standaardbehandeling weer. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is de kans dat de groep SGLT-2 remmers kosteneffectief is 100%. De ICER uit de PSA was €2.896 per QALY, wat relatief in de buurt zit van de deterministische ICER van €3.304 per QALY. Aangezien de SGLT2-remmers al kosteneffectief werden bevonden bij een referentiewaarde van €10.000 per QALY, hebben de registratiehouders geen VOI aangeleverd.



Figuur 6: Incrementele kosten en effecten van SGLT-2 remmers ten opzichte van standaardbehandeling: PSA met 1.000 simulaties.



Figuur 7: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen SGLT-2 remmers en standaardbehandeling (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).

3.5.3

Scenarioanalyses

In tabel 18 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouders. De impact op de ICER was niet zo groot zoals evident door het feit dat alle ICERs ver onder de referentiewaarde van €50.000 per QALY liggen. Daarnaast merkt het Zorginstituut op dat wanneer de tijdshorizon verkort wordt naar de follow-up duur van de EMPA-REG OUTCOME studie, 5 en 10 jaar, de behandeling met SGLT-2 remmers dominant is ten opzichte van de vergelijkende behandeling. De ICERs vanuit een maatschappelijk perspectief zijn de eerste 10 jaar (de periode met de minste onzekerheid in extrapolatie van data) dominant. Wanneer een levenslange tijdshorizon wordt toegepast dan verschuift dit van dominant (kostenbesparend) naar kosteneffectief (€3,304 bij een referentiewaarde van €50,000 per QALY). Deze verschuivingen zijn met name te wijten aan het effect van productiviteitskosten. De gemiddelde leeftijd van de

patiënten bedroeg 63 jaar, waarmee het effect van productiviteitskosten met een tijdshorizon boven de gemiddelde pensioenleeftijd afneemt. Het scenario waarin de tijdshorizon verkort wordt naar de follow-up duur van de EMPA-REG OUTCOME studie heeft wel een grote impact op de ICER vanuit een zorgperspectief. Hierin stijgt de ICER boven de referentiewaarde van €50.000 per QALY en daalt deze naarmate de tijdshorizon wordt verlengd. Daarnaast merkt het Zorginstituut op dat in de scenario's waarin de regressiecoëfficiënten kunstmatig worden verhoogd of verlaagd er iets bijzonders optreedt. Namelijk, wanneer het behandel-effect wordt gehalveerd stijgen de QALY's en worden de kosten lager in beide behandelarmen vergeleken met de base case.^[3] Men zou verwachten dat de QALY's juist zouden dalen wanneer het behandel-effect wordt gehalveerd. Dit wekt de indruk dat alle variabelen in de modellen zijn vermenigvuldigd met een bepaald percentage, ongeacht het type variabele (bv. de schaal van de variabele, continu of dichotoom, o.a.). Dit kan mogelijk zorgen voor vertekende resultaten.

Tabel 18: Resultaten van de scenarioanalyses

	Scenario	ICER (€/QALY), health care perspective	ICER (€/QALY), societal perspective
	Base case	€4.882	€3.304
1	Inclusion of unrelated medical costs in life years gained.	€10.357	€8.779
2	Reduced costs for standard of care	€4.027	€2.450
3	Adjusted treatment coefficients to represent larger effect of SGLT2i on all events: - 20% increase in coefficients - 50% increase in coefficients	€4.468 €4.069	€2.662 €2.268
4	Adjusted treatment coefficients to represent a smaller effect of SGLT2i on all events: - 20% decrease in coefficients - 50% decrease in coefficients	€5.126 €6.166	€3.643 €4.748
5	Using another source for utilities: Dutch published studies.	€4.186	€2.833
6	Using another source for event costs: DBC product prices.	€5.367	€3.789
7	Excluding costs for renal events.	€5.718	€4.140
8	Excluding all non-European EMPA-REG OUTCOME patients from the modelled cohort.	€4.705	€3.584
9	Time-horizon*: - Trial period - 5-years - 10-years	€52.935 €17.903 €5.492	-€5.146 -€3.885 -€432
11	Upper extreme survival curves Lower extreme survival curves	€5.825 €4.458	€3.495 €2.414
12	Frictionperiod adjusted to 102 days (2020)	€4.882	€2.951
13	Adverse events: - GI an UTI incidence -50% - GI and UTI incidence times 2	€4.890 €4.896	€3.313 €3.317
14	Patient and family costs	€4.882	€3.197

Abbreviations: ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality adjusted life year; SGLT2i, sodium glucose cotransporter 2 inhibitor; DBC, diagnose behandel combinatie; GI, genital infection; UTI, urinary tract infection

*Cost-effectiveness results from a societal perspective slightly increase with the time-horizon (from trial period to lifetime) as a result of the decreasing impact of productivity losses. In particular, no productivity losses were conservatively assumed for subjects aged >65 years

4 Discussie en Conclusies

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

In een eerdere versie van dit rapport was de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit. De registratiehouders hebben de kritiekpunten van het Zorginstituut voldoende geadresseerd in hun reactie. De additionele toelichtingen en scenarioanalyses zijn toegevoegd aan de huidige versie van het rapport.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het Zorginstituut concludeert een meerwaarde uitsluitend voor drie van de vier SGLT2-remmers, namelijk canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®) en empagliflozine (Jardiance®). Voor ertugliflozine (Steglatro®), concludeert het Zorginstituut een gelijke waarde ten opzichte van placebo.^[1] Dit middel wordt in het huidige rapport door de registratiehouders geschaard onder het klasse-effect van de hele groep van vier SGLT2-remmers. De effectiviteit van ertugliflozine is beduidend minder dan dat van de andere SGLT2-remmers.^[1] Mogelijk is voor dit specifieke middel, ertugliflozine, de effectiviteit overschat door het te baseren op een betere effectiviteit van empagliflozine uit de EMPA-REG OUTCOME studie.^[2] De registratiehouders hebben de onzekerheid rondom de effectiviteit van SGLT2-remmers ondervangen in scenarioanalyses waarbij het behandelings-effect kunstmatig is aangepast met ± 20 tot 50%. Dit laat geen grote invloed zien op de ICER, de ICER blijft namelijk ver onder de referentiewaarde.
- In het corrigeren van de survival regressie modellen geven de registratiehouders aan dat er werd vastgehouden aan de p-waarde $< 0,2$ vanwege het lage aantal events voor een aantal uitkomsten. Dit zorgt voor een gereduceerd statistisch vermogen om significante associaties te detecteren (tussen uitkomsten en belangrijke covariaten). Het Zorginstituut vindt deze aanpak alsnog suboptimaal. Verdere scenarioanalyses waarin ongecorrigeerde regressie modellen of regressie modellen waarin vastgehouden werd aan een p-waarde $< 0,10-0,15$ zijn geen onderdeel van het ingediende dossier. Het Zorginstituut heeft daarom de precieze impact van het corrigeren voor variabelen niet kunnen valideren.
- In een aantal scenarioanalyses wordt het behandelings-effect kunstmatig verhoogd of verlaagd door de regressiecoëfficiënten in het model te vermenigvuldigen met een bepaald percentage. Het Zorginstituut merkt op dat wanneer het behandelings-effect wordt gehalveerd de QALY's stijgen en de kosten lager worden in beide behandelarmen vergeleken met de base case.^[3] Men zou verwachten dat wanneer het behandelings-effect verlaagd wordt, de totale QALY's in beide behandelarmen ook omlaag gaan. Dit wekt de indruk dat alle variabelen in de modellen zijn vermenigvuldigd met een specifiek percentage, ongeacht het type variabele (bv. de schaal van de

variabele, continu of dichotoom, o.a.) wat mogelijk heeft gezorgd voor vertekende resultaten.

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van SGLT-2 remmers bij de behandeling van behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten van voldoende methodologische kwaliteit is.

Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY zijn SGLT-2 remmers kosteneffectief ten opzichte van de standaardbehandeling.

5 Literatuur

1. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport groepsbeoordeling SGLT-2 remmers (Forxiga®, Invokana®, Jardiance® en Steglatro®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. 2021.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
3. Reactie registratiehouders op FE rapport SGLT-2 remmers 2021.
4. EMA. Samenvatting van de productkenmerken dapagliflozine (Forxiga®). 2012 (laatste update 2020). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf.
5. EMA. Samenvatting van de productkenmerken canagliflozine (Invokana®). 2013 (laatste update 2021). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_en.pdf.
6. EMA. Samenvatting van de productkenmerken empagliflozine (Jardiance®). 2014 (laatste update 2020). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf.
7. EMA. Samenvatting van de productkenmerken ertugliflozine (Steglatro®). 2018 (laatste update 2020). Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_en.pdf.
8. Nederlands Huisartsen Genootschap - Nederlandse Internisten Vereniging. Concept standpunt richtlijncommissie t.a.v. SGLT-2-remmers. 2020.
9. Nederlands Huisartsen Genootschap. Standaard Diabetes mellitus type 2. 2018. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2>.
10. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas: Indicatie tekst Diabetes mellitus type 2 2021. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/diabetes_mellitus_type_2.
11. Volksgezondheidszorg.info. Prevalentie diabetes in huisartsenpraktijk naar leeftijd en geslacht. 2021. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-diabetes-huisartsenpraktijk-naar-leeftijd-en-geslacht>.
12. Volksgezondheidszorg.info. Nieuwe gevallen diabetes in huisartsenpraktijk. 2021. Geraadpleegd op februari 2021 via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-nieuwe-gevallen-diabetes-huisartsenpraktijk>.
13. Volksgezondheidszorg.info. Aandeel diabetes type I in totaal naar leeftijd en geslacht. 2021. Geraadpleegd op 21 februari 2021 via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-aandeel-diabetes-type-i-totaal-naar-leeftijd-en-geslacht>.
14. Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials

- with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 968-74.
15. van Oostrom SH, Picavet HSJ, van Gelder BM, et al. Multimorbiditeit en comorbiditeit in de Nederlandse bevolking: gegevens van huisartsenpraktijken. 2011.
 16. Wermeling PR, Gorter KJ, van Stel HF, et al. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 121.
 17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
 18. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-306.
 19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-57.
 20. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-35.
 21. Heintjes EM, Houben E, Beekman-Hendriks WL, et al. Trends in mortality, cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes. *Neth J Med* 2019; 77: 317-29.
 22. Gespreksverslag online validatie input en uitkomsten FE-dossier 2021.
 23. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-9.
 24. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 148-58.
 25. Nederlandse Internisten Vereniging. Diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn. 2018. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus_type_2_in_de_tweede_lijn/startpagina_bij_dm2_in_de_tweede_lijn.html.
 26. Nederlands Huisartsen Genootschap, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). 2019. Geraadpleegd op 22 februari 2021 via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvrmsamenvatting_cvrmsam.html.
 27. Eakin T and Witten TM. Mechanics of population aging and survival. *Biogerontology* 2018; 19: 251-69.
 28. Sullivan PW and VhjiH G. EQ-5D scores for diabetes-related comorbidities. *Value Health* 2016; 19: 1002-08.
 29. Konerding U, Bowen T and Elkhuzen SG. The impact of travel distance, travel time and waiting time on health-related quality of life of diabetes patients: An investigation in six European countries. *Diab Res Clin Pract* 2017; 126: 16-24.
 30. Visser MM, Heijenbrok-Kal MH, Van't Spijker A, et al. Problem-Solving Therapy During Outpatient Stroke Rehabilitation Improves Coping and Health-Related Quality of Life: Randomized Controlled Trial. *Stroke* 2016; 47: 135-42.
 31. Kraai IH, Vermeulen KM and Luttik MLA. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1113-21.
 32. Osnabrugge RL, Magnuson EA and Serruys PW. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention versus bypass surgery from a Dutch perspective. *Heart* 2015; 101: 1980-88.
 33. Mazairac AH, Blankestijn PJ and Grooteman MP. The cost-utility of haemodiafiltration versus haemodialysis in the Convective Transport Study. *Nephrol Dial Transpl* 2013; 28: 1865-73.

34. Wb H, Ma C and H P. Cost-Effectiveness of Cranberry Capsules to Prevent Urinary Tract Infection in Long-Term Care Facilities: Economic Evaluation with a Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 111-16.
35. Z-Index. G-Standaard oktober 2020.
36. IQVIA. Xtrend data July 2020. 2020.
37. Li D, Wang T and Shen S. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 348-55.
38. Peters M, Huisman E and Schoonen M. The current total economic burden of diabetes mellitus in the Netherlands. *Neth J Med* 2017; 75: 281-97.
39. Portrait FR, Galiën O and Berg Bjehe V. Measuring healthcare providers' performances within managed competition using multidimensional quality and cost indicators. *Health Econ* 2016; 25: 408-23.
40. Soekhlal R, Burgers L and Redekop W. Treatment costs of acute myocardial infarction in the Netherlands. *Neth Heart J* 2013; 21: 230-35.
41. Buisman LR, Tan SS and Nederkoorn PJ. Hospital costs of ischemic stroke and TIA in the Netherlands. *Neurology* 2015; 84: 2208-15.
42. Postmus D, Pari AAA and Jaarsma T. A trial-based economic evaluation of 2 nurse-led disease management programs in heart failure. *Am Heart J* 2011; 162: 1096-104.
43. Boersma C, Gansevoort RT and Pechlivanoglou P. Screen-and-treat strategies for albuminuria to prevent cardiovascular and renal disease: cost-effectiveness of nationwide and targeted interventions based on analysis of cohort data from the Netherlands. *Clin Ther* 2010; 32: 1103-21.
44. van Haalen HG, Pompen M and Bergenheim K. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. 2014.
45. Bosmans JE, Coupé VM and Knottnerus BJ. Cost-effectiveness of different strategies for diagnosis of uncomplicated urinary tract infections in women presenting in primary care. *Plos One* 2017; 12.
46. Tooth L, McKenna K, Barnett A, et al. Caregiver burden, time spent caring and health status in the first 12 months following stroke. *Brain Inj* 2005; 19: 963-74.
47. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies evolocumab (Repatha). 2016.
48. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, et al. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. In opdracht van Zorginstituut Nederland. Geactualiseerde versie 2015.
49. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg 2016.
50. Notulen adviesraad 19-07-2016. 2016.
51. Isaz K, Coudrot M and Sabry MH. Return to work after acute ST-segment elevation myocardial infarction in the modern era of reperfusion by direct percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 310-16.
52. Slebus FG, Jorstad HT and Peters RJ. Return to work after an acute coronary syndrome: patients' perspective. *Safety and Health at Work* 2012; 3: 117-22.
53. Hamy O. Return to work after transient ischemic attack or an ischemic stroke: A study of associated factors in cohort of patients from Amiens. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2013; 56(S1):e58-e59.
54. Hällberg V, Palomäki A and Kataja M. Return to work after coronary artery bypass surgery. A 10-year follow-up study. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2009; 43.
55. Lindgren P, Glader EL and Jönsson B. Utility loss and indirect costs after stroke in Sweden. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2008; 15: 230-33.
56. Edwards JD, Kapoor A and Linkewich E. Return to work after young stroke: a

- systematic review. *International Journal of Stroke* 2018; 13: 243-56.
57. Ericson L, Bergfeldt L and Björholt I. Atrial fibrillation: the cost of illness in Sweden. *The European Journal of Health Economics* 2011; 12: 479-87.
 58. Naim DM, Wagner S and Piech C. Assessing Work Productivity Loss and Disability Among Chronic Kidney Disease Sufferers in the United States. 2010.
 59. Zelniker TA, Wiviott SD and Raz I. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-9.
 60. Rahman W, Solinsky PJ and Munir KM. Pharmacoeconomic evaluation of sodium-glucose transporter-2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 151-61.
 61. Krijkamp EM, Alarid-Escudero F, Enns EA, et al. Microsimulation Modeling for Health Decision Sciences Using R: A Tutorial. *Med Decis Making* 2018; 38: 400-22.
 62. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, et al. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 175-87.
 63. Evidera. Memo additional analyses 2021.
 64. van Schoonhoven AV, Gout-Zwart JJ, de Vries MJ, et al. Costs of clinical events in type 2 diabetes mellitus patients in the Netherlands: A systematic review. *PLoS one* 2019; 14: e0221856.
 65. Van Olst S, Nekeman S, van der Linden N, et al. PDB81-DAPAGLIFLOZIN IS COST-EFFECTIVE COMPARED TO DPP-4 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE NETHERLANDS. *Value in Health* 2018; 21: S132.
 66. Chin KL, Ofori-Asenso R and Si S. Cost-effectiveness of first-line versus delayed use of combination dapagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Sci Res* 2019; 9.
 67. Sabapathy S, Neslusan C and Yoong K. Cost-effectiveness of canagliflozin versus sitagliptin when added to metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes in Canada. *J Pop Ther Clin Pharm* 2016; 23.
 68. Mettam S, Bajaj H and Kansal A. Cost effectiveness of empagliflozin in patients with T2DM and high CV risk in Canada. *Value in Health* 2016; 19.
 69. Sabale U, Ekman M, Granström O, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Primary care diabetes* 2015; 9: 39-47.
 70. Troelsgaard A, Pitcher A and Granados D. The Cost-effectiveness of canagliflozin compared with liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulfonylurea in France. *Value in Health* 2014; 17.
 71. Tzanetakos C, Tentolouris N and Kourlaba G. Cost-effectiveness of dapagliflozin as add-on to metformin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Greece. 2016.
 72. Gourzoulidis G, Tzanetakos C and Ioannidis I. Cost-effectiveness of empagliflozin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus at increased cardiovascular risk in Greece. *Clin Drug Investig*; 2018: 1-10.
 73. Bacon T, Willis M and Johansen P. The cost-effectiveness of canagliflozin versus liraglutide in patients with type 2 diabetes (T2dm) failing to achieve glycaemic control on metformin monotherapy in Ireland. *Value in Health* 2014; 17.
 74. Bacon T, Willis M and Johansen P. The cost-effectiveness of canagliflozin versus insulin-secretagogues (sulphonylureas) or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2dm) as an add-on to metformin in Ireland. *Value in Health* 2014; 17.
 75. Iannazzo. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease in Italy, based on the results of the EMPA-REG OUTCOME study. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2017; 18: 43-53.
 76. Abad EP, Casado PE and Fernández JR. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin compared to DPP4 inhibitors and other oral antidiabetic drugs in the treatment of type-2 diabetes mellitus in Spain. *Aten Primaria* 2015; 47: 505-13.

77. Sánchez-Covisa J, Capel M and Schmidt R. The cost-effectiveness of dapagliflozin in combination with insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Spain. *Value in Health* 2014; 17.
78. Chakravarty A, Rastogi M and Dhankhar P. Comparison of costs and outcomes of dapagliflozin with other glucose-lowering therapy classes added to metformin using a short-term cost-effectiveness model in the US setting. *J Med Econ* 2018; 21: 497-509.
79. Henkhaus LE and JwjiH H. Cost effectiveness of empagliflozin/linagliptin as 2nd-line therapy for adults with type 2 diabetes. *Value in Health* 2016; 19.
80. Nguyen E, Coleman CI and Nair S. Cost-utility of empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *J Diabetes Complications* 2018; 32: 210-15.
81. Charokopou M, Vioix H and Verheggen B. Cost-effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors as monotherapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus from a UK health care perspective. *Value in Health* 2014; 17.
82. Charokopou M, Vioix H and Eddowes L. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin Compared To Dpp-4 Inhibitors as Triple Therapy In Combination With Metformin and A Sulphonylurea In The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus From A Uk Health Care Perspective. *Value in Health* 2014; 17.
83. Charokopou M, Vioix H and Verheggen B. Dapagliflozin (Forxiga®) Versus Glipizide As Add-On Therapies In Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm); An Update of The Cost-Effectiveness Based On Long-Term Clinical Evidence From Uk Nhs Perspective. *Value in Health* 2014; 17.
84. Charokopou M, Vioix H and Verheggen B. Economic assessment of delaying insulin treatment through the use of newer anti-diabetic agents, dapagliflozin (Forxiga®) and exenatide (Bydureon®), both as add-on to metformin; a cost-effectiveness analysis from a UK NHS perspective. *Value in Health* 2014; 17.
85. Vega-Hernandez G, Wojcik R and Schlueter MJDT. Cost-effectiveness of liraglutide versus dapagliflozin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes Ther* 2017; 8: 513-30.
86. Daacke I, Kandaswamy P and Tebboth A. Cost-effectiveness of empagliflozin (jardiance) in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the UK based on EMPA-REG outcome data. *Value in Health* 2016; 19.
87. Lamotte M, Ramos M and Salem A. Cost-effectiveness of empagliflozin in comparison to liraglutide based on cardiovascular outcome trials. *Value in Health* 2018; 21:S131.
88. Ramos. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin in comparison to standard of care, sitagliptin and saxagliptin based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Ther* 2019; 10: 2153-67.

6 Bijlagen

6.1 Time-to-event curves

CV death

Over the observed trial period all fits considered provided good agreement with the observed data.

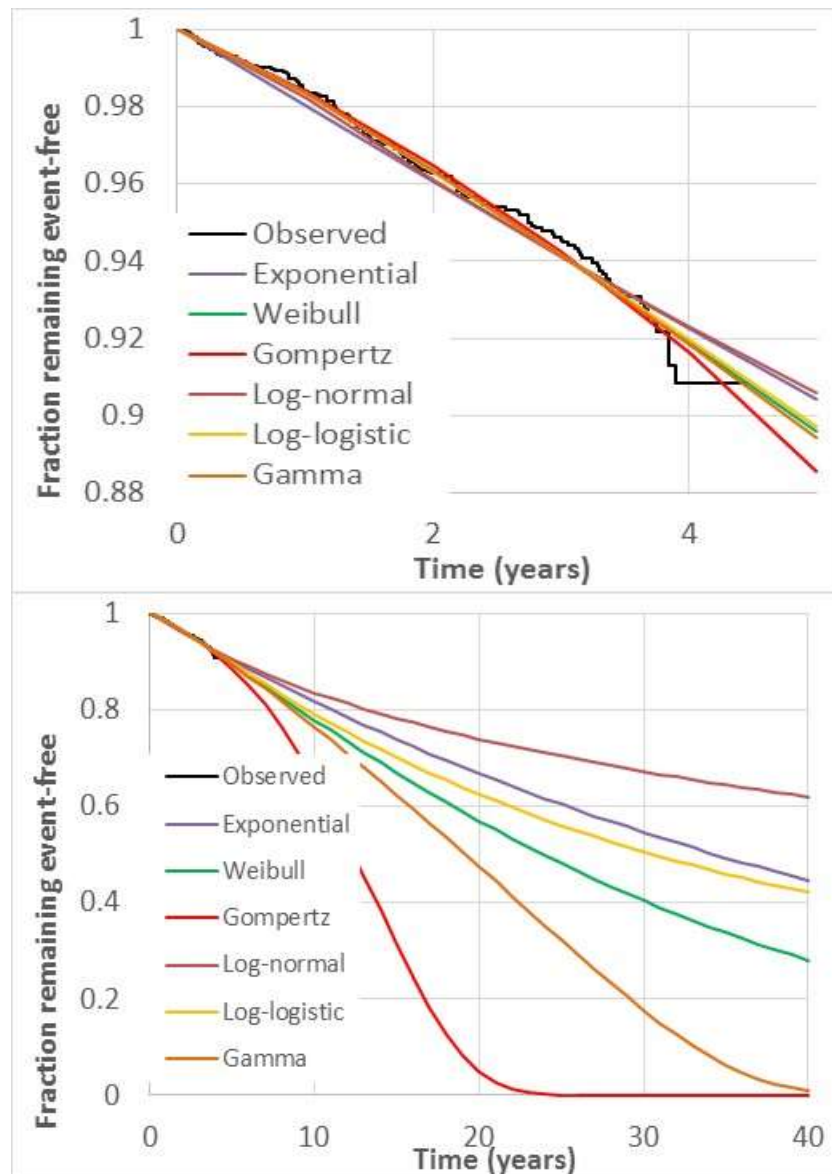


Figure 1 Comparison of statistical fits to observed data for CV death

Over a longer time horizon, however, the fits separate, with the Gompertz and Gamma functions predicting nearly 100% mortality due to CV death within 40 years, while the Exponential predicts <40%. Of the remaining 3 fits, Weibull was chosen based on having the best AIC value.

Non-fatal MI

Over the observed trial period all fits considered provided good agreement with the observed data.

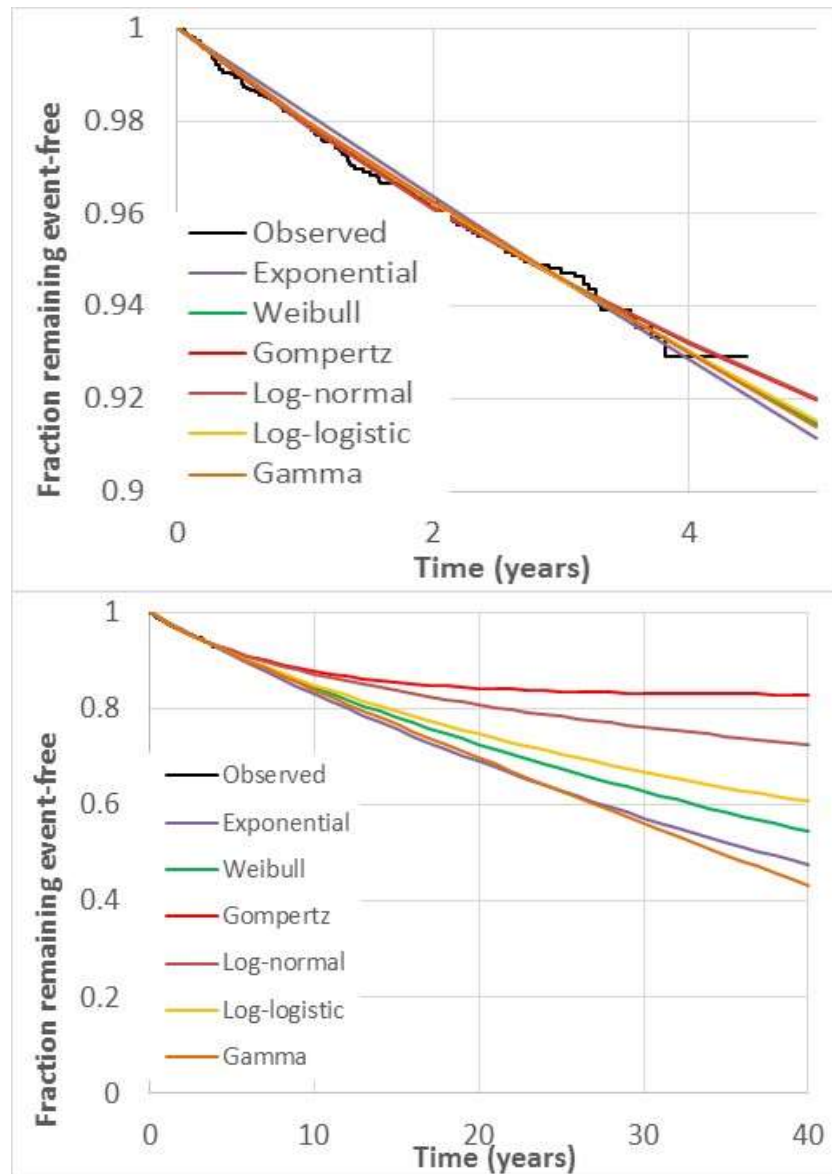


Figure 2 Comparison of statistical fits to observed data for non-fatal MI

Exponential was chosen for non-fatal MI based on having the best AIC and BIC values. Log-normal had similar AIC values, but poorer BIC, and plateaus at implausibly high values (>80% event-free at 40 years) in the long time projections.

Non-fatal Stroke

Over the observed trial period all fits considered provided good agreement with the observed data. The one exception was the Gamma distribution, which failed to converge.

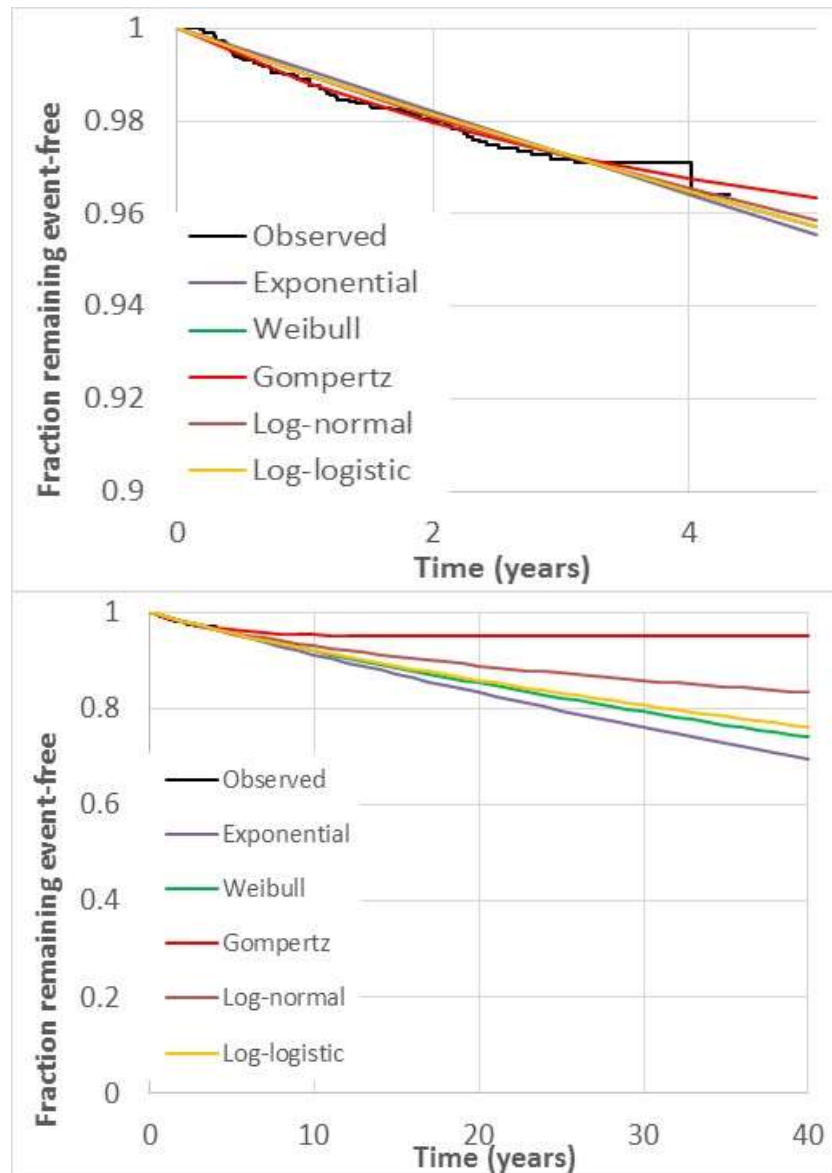


Figure 3 Comparison of statistical fits to observed data for non-fatal stroke

Over a longer time horizon, the fits separate slightly, but all predict >70% of the population to remain event-free after 40 years. The Gompertz and Log-Normal plateau at the highest values and were considered to predict too few events at longer times, with the remaining three distributions clustered in their predictions. The Weibull distribution was selected as mid-point among these.

Hospitalization for HF

Over the observed trial period all fits considered provided good agreement with the observed data, though none picked up the steep drop observed for the (few) patients with the longest follow-up times.

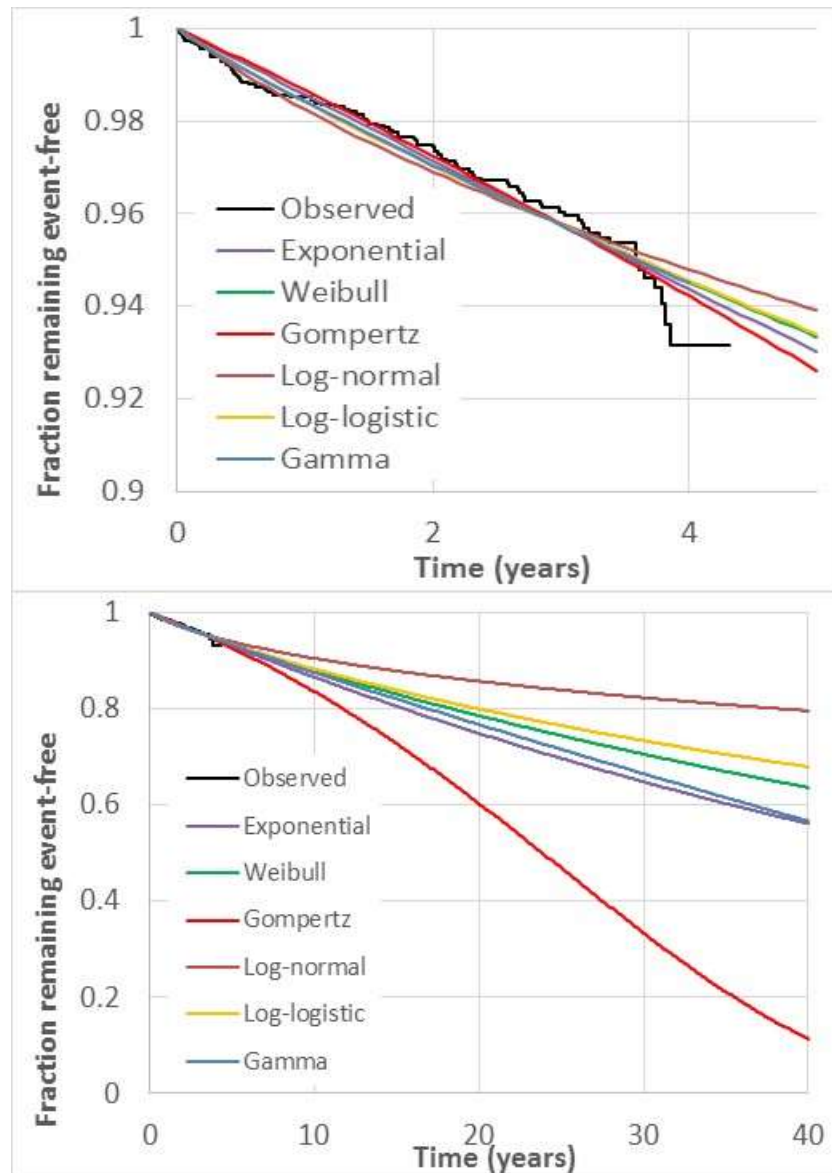


Figure 4 Comparison of statistical fits to observed data for HF hospitalization

Over a longer time horizon, the Gompertz predicts a very high rate of events, with nearly 100% experiencing an event. Among those with lower rates, Weibull and Exponential had the lowest AIC and BIC values, followed by Log-logistic. Weibull was selected over exponential as it predicted a slightly lower rate of HF hospitalization (conservative for evaluation of empagliflozin).

Hospitalization for UA

Over the observed trial period all fits considered provided good agreement with the observed data. There was a fairly low rate of UA hospitalization (approximately 1%/year) with little curvature in the observed event-free survival curve.

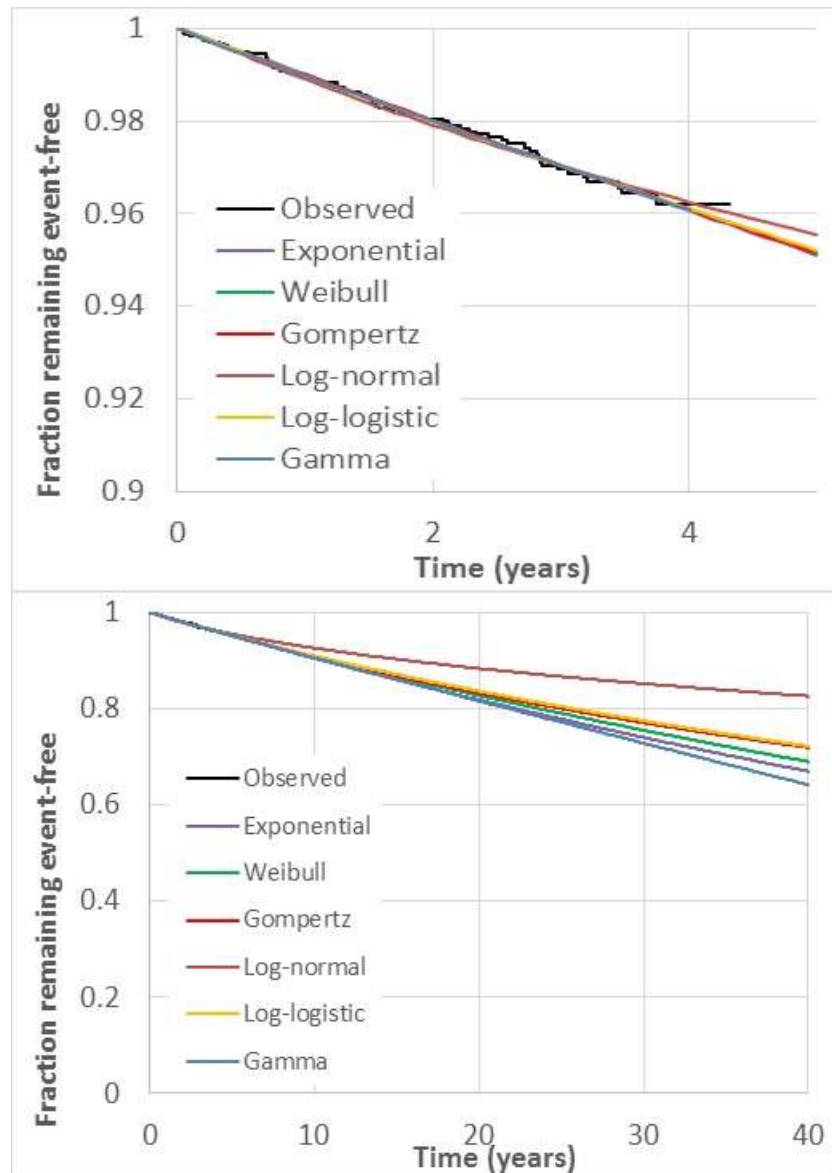


Figure 5 Comparison of statistical fits to observed data for UA hospitalization

The limited curvature in the observed data results in a smaller variance among long-term predictions for the potential fitting equations. Exponential was selected in the model based on parsimony (it was the simplest equation form).

Revascularization

Over the observed trial period all fits considered provided good agreement with the observed data, with very little spread between them in the 4 year fittings.

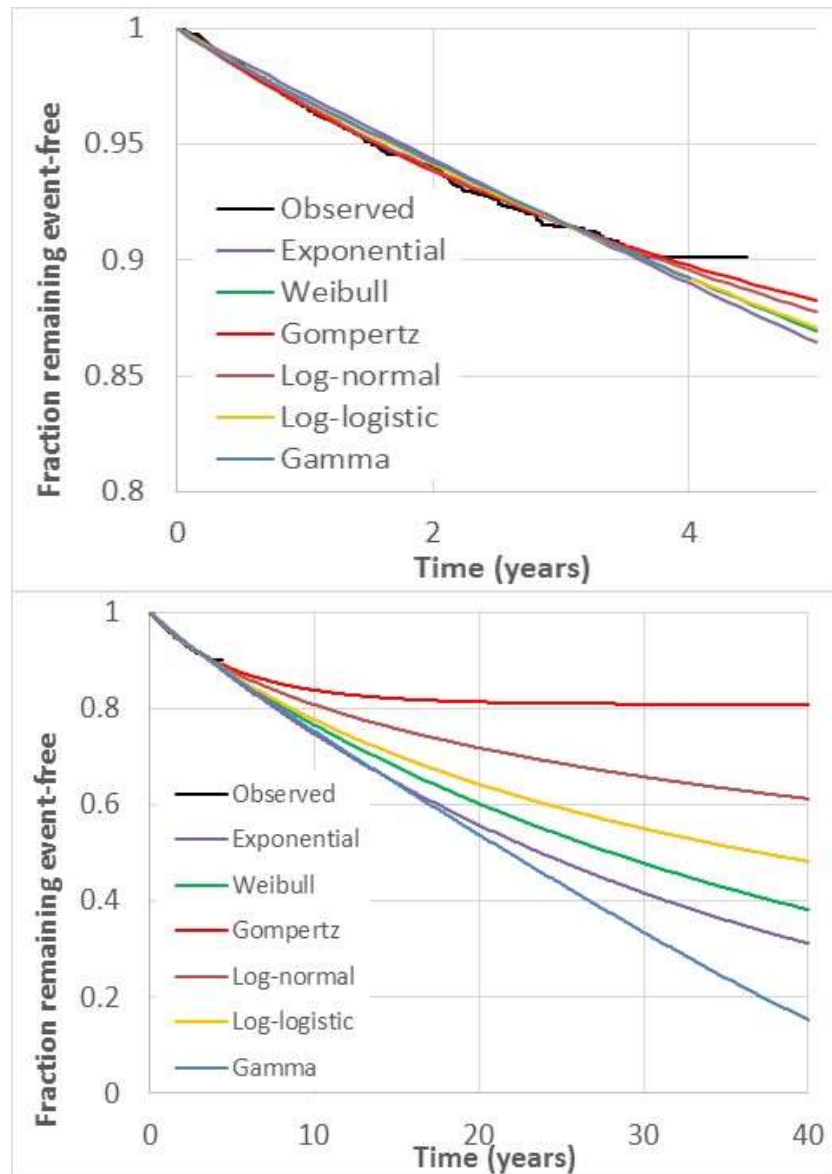


Figure 6 Comparison of statistical fits to observed data for revascularization

The first separate after 4 years, though they remain relatively tightly spread through 10 years. Exponential was selected due to having the lowest BIC (along with an acceptable AIC) and the simplest overall form.

Transient Ischemic Attack

Over the observed trial period all fits considered provided good agreement with the observed data, which showed a very low rate of events.

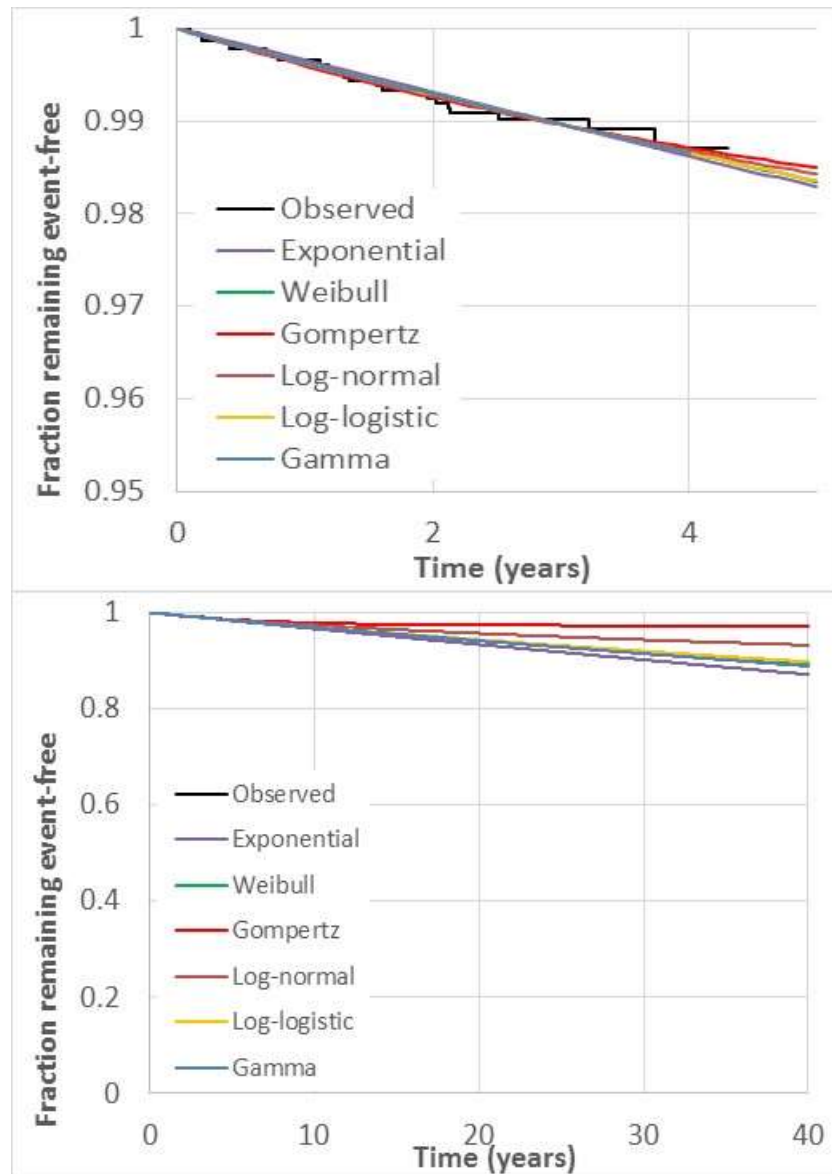


Figure 7 Comparison of statistical fits to observed data for TIA

The Exponential fit was selected for TIA as it has the best BIC and 2nd best AIC, along with a simple form.

Development of CKD (doubling of serum creatinine)

Over the observed trial period all fits considered provided good agreement with the observed data. Only the Gompertz tracks a slight acceleration at the end of the follow-up period, however.

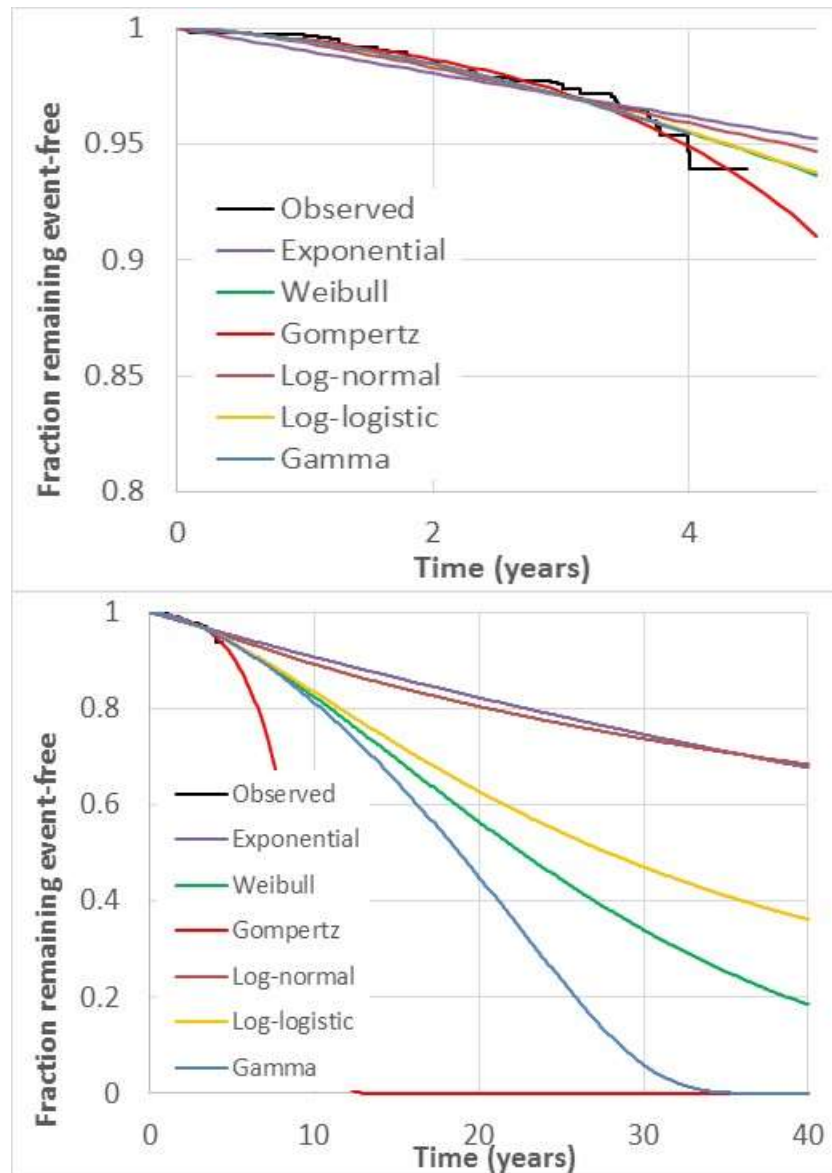


Figure 8 Comparison of statistical fits to observed data for development of CKD

Over a longer time horizon, the Gompertz and Gamma functions predict continued acceleration of the event rate, as do the Weibull and Log-logistic to a lesser extent. Given the small number of observed events driving that acceleration, however, the Exponential function was selected to be more conservative despite a comparatively high AIC.

Development of macroalbuminuria

Over the observed trial period all fits considered provided good agreement with the observed data, with only the Log-normal showing a slight separation at 4 years.

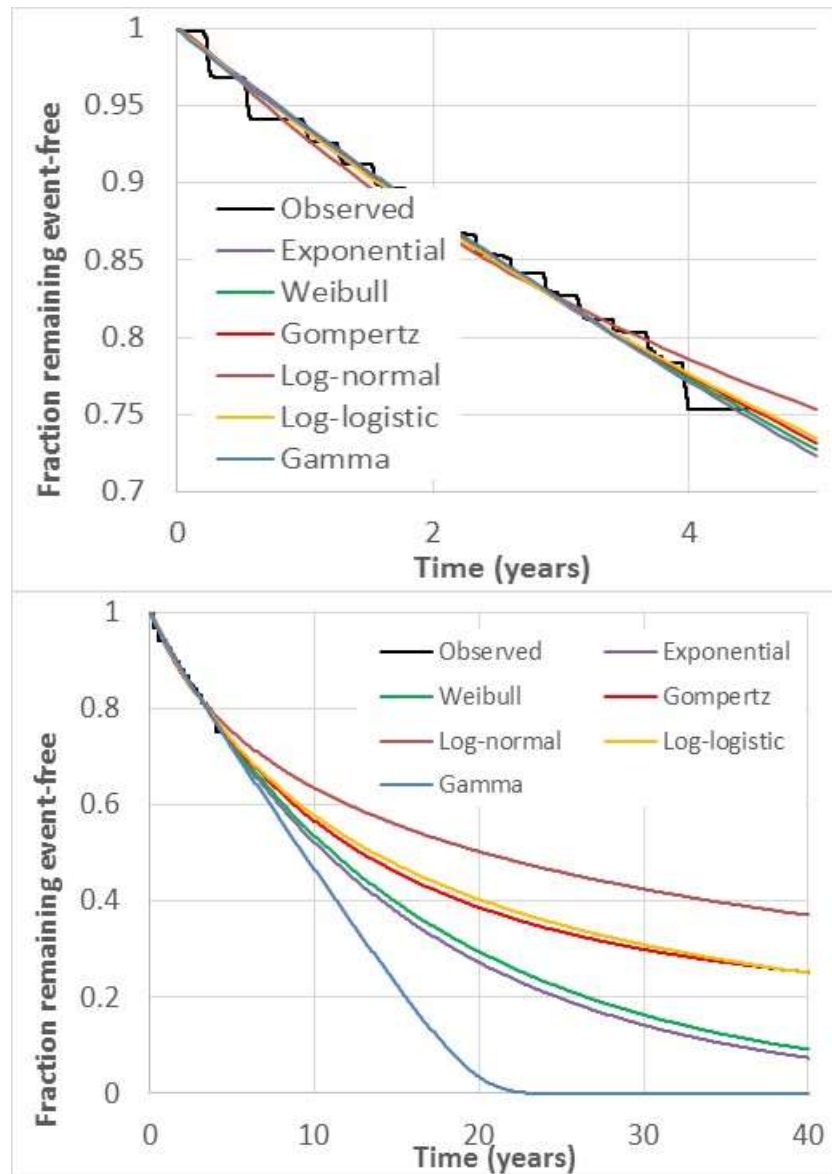


Figure 9 Comparison of statistical fits to observed data for development of macroalbuminuria

The Gompertz curve was selected for macroalbuminuria due to its much lower AIC and BIC values compared to the other fits considered. Over a longer time horizon, the Gompertz fit remains in the middle of the various fits considered.

Need for renal replacement therapy

Over the observed trial period all fits considered provided good agreement with the observed data.

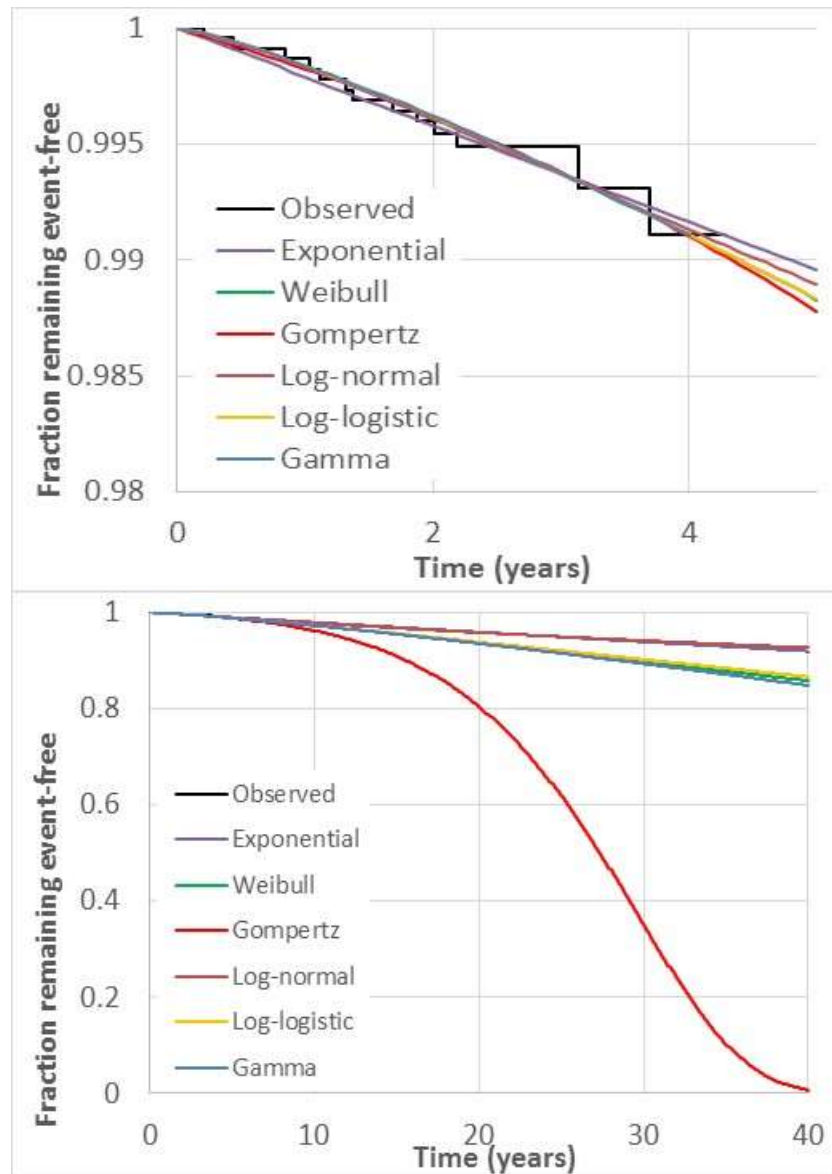


Figure 10 Comparison of statistical fits to observed data for renal replacement therapy

There are very few observations of requiring renal replacement therapy, so the simple Exponential fit was selected to limit the risk of overfitting. The Exponential form also had the lowest AIC and BIC scores, further supporting its use.

6.2 Predictoren toegevoegd aan de regressiemodellen

Factors		Non-fatal MI	Nonfatal stroke	UA	HF	TIA	Revas	CV death	Macro-albuminuria	Renal injury	Renal failure
Baseline characteristics	Age (years)										
	Female										
	BMI>=30										
	HbA1c>=8.5										
	History of stroke										
	History of MI										
	CABG										
	MCAD										
	SVCAD										
	PAD										
	eGFR <60(moderate/severe)										
	eGFR 60 to 90 (mild)										
	Region (Africa)										
	Region (Asia)										
	Region (Europe)										
Region (Latin America)											

Factors		Non-fatal MI	Nonfatal stroke	UA	HF	TIA	Revas	CV death	Macro-albuminuria	Renal injury	Renal failure
	Empagliflozin										
On-treatment events	Non-fatal MI										
	Non-fatal stroke										
	UA										
	CHF										
	TIA										
	Revascularization										
	Macroalbuminuria										
	Renal injury										
	Renal failure										

Legend

Factors with a p-value <0.1

Factors with a p-value ≥0.1 but <0.15, included in the base case models

Factors with a p-value ≥0.15 included in the base case models

Factors forced in the models



Abbreviations: BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbA1c = Hemoglobin A1C; CABG = coronary artery bypass grafting; CV = cardiovascular; CHF = chronic heart failure; MCAD = Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MI = Myocardial infarction; SVCAD = single-vessel coronary artery disease; PAD = peripheral artery disease ; UA = unstable angina

6.3 Survival regressiemodellen voor de verschillende events

Time to event equation for non-fatal myocardial infarction

Predictor	Coefficient
Functional form	Exponential
Empagliflozin	-0.13792
Region - Africa	0.22004
Region - Asia	-0.52962
Region - Europe	-0.15297
Region - Latin America	-0.30586
Region - North America	Baseline
Age at baseline	0.01225
Baseline eGFR <60 (moderate/severe)	0.11975
Baseline eGFR 60 to 90 (mild)	-0.27067
Baseline eGFR 90 or higher	Baseline
History at baseline of:	
Myocardial infarction (MI)	0.66713
Multivessel coronary artery disease (CAD)	0.56752
Peripheral artery disease (PAD)	0.42796
During model run:	
Hospitalization for Heart Failure (HF)	1.13372
Hospitalization for Unstable Angina (UA)	0.65748
Log(scale)	5.31043

Time to event equation for non-fatal stroke

Predictor	Coefficient
Functional form	Weibull
Empagliflozin	0.25568
Region - Africa	-0.62897
Region - Asia	-0.14754
Region - Europe	-0.16656
Region - Latin America	-0.97443
Region - North America	Baseline
Age at baseline	0.01550
Baseline BMI < 30	Baseline
Baseline BMI 30 or higher	-0.22986
History at baseline of:	
Stroke	0.72511
During model run:	
Myocardial infarction (MI)	1.07697
Hospitalization for heart failure (HF)	0.59864
Transient ischemic attack (TIA)	1.70701
Macroalbuminuria	0.41487
Log(scale)	6.12466
Log(shape)	-0.07659

Time to event equation for hospitalization for unstable angina

Predictor	Coefficient
Functional form	Exponential
Empagliflozin	0.02660
Region – Africa	0.14710
Region - Asia	-0.30875
Region – Europe	-0.20807
Region – Latin America	0.09832
Region – North America	Baseline
Baseline eGFR <60 (moderate/severe)	0.17467
Baseline eGFR 60 to 90 (mild)	0.32972
Baseline eGFR 90 or higher	Baseline
History at baseline of:	
Stroke	-0.31059
Myocardial infarction (MI)	0.26852
Multivessel coronary artery disease (CAD)	0.73662
Peripheral artery disease (PAD)	-0.30427
During model run:	
Myocardial infarction (MI)	0.70323
Revascularization	0.87989
Log(scale)	5.27968

Time to event equation for hospitalization for heart failure

Predictor	Coefficient
Functional form	Weibull
Empagliflozin	-0.37012
Region – Africa	0.45674
Region - Asia	-0.25370
Region – Europe	-0.18185
Region – Latin America	-0.65548
Region – North America	Baseline
Age at baseline	0.03090
Baseline BMI < 30	Baseline
Baseline BMI 30 or higher	0.48977
Baseline eGFR <60 (moderate/severe)	0.45245
Baseline eGFR 60 to 90 (mild)	0.21651
Baseline eGFR 90 or higher	Baseline
History at baseline of:	
Myocardial infarction (MI)	0.50573
Coronary artery bypass grafting (CABG)	0.19660
Peripheral artery disease (PAD)	0.48613
During model run:	1.27722
Myocardial infarction (MI)	
Hospitalization for unstable angina (UA)	0.77446
Macroalbuminuria	1.22991
Renal injury	1.36241
Log(scale)	7.54883
Log(shape)	-0.00281

Time to event equation for transient ischemic attack

Predictor	Coefficient
Functional form	Exponential
Empagliflozin	-0.15578
Region – Africa	-0.22353
Region - Asia	-1.46742
Region – Europe	-0.77278
Region – Latin America	-2.17624
Region – North America	Baseline
Age at baseline	0.04473
History at baseline of:	
Stroke	0.53063
Coronary artery bypass grafting (CABG)	0.41429
During model run:	
Stroke	0.84414
Log(scale)	8.18384

Time to event equation for revascularization

Predictor	Coefficient
Functional form	Exponential
Empagliflozin	-0.06043
Region – Africa	-0.39936
Region - Asia	-0.55350
Region – Europe	-0.26713
Region – Latin America	-0.24866
Region – North America	Baseline
Sex (female)	-0.24992
Sex (male)	Baseline
Baseline BMI < 30	Baseline
Baseline BMI 30 or higher	0.23055
Baseline HbA1c < 8.5	Baseline
Baseline HbA1c 8.5 or higher	0.36363
History at baseline of:	
Stroke	-0.59232
Coronary artery bypass grafting (CABG)	-0.36360
Multivessel coronary artery disease (CAD)	0.51675
During model run:	
Myocardial infarction (MI)	3.11793
Hospitalization for unstable angina (UA)	2.78095
Log(scale)	3.96749

Time to event equation for cardiovascular death

Predictor	Coefficient
Functional form	Weibull
Empagliflozin	-0.36293
Age at baseline	0.02219
Sex (female)	-0.17718
Sex (male)	Baseline
Baseline eGFR <60 (moderate/severe)	0.30446
Baseline eGFR 60 to 90 (mild)	0.08125
Baseline eGFR 90 or higher	Baseline
History at baseline of:	
Stroke	0.47728
Myocardial infarction (MI)	0.57803
Coronary artery bypass grafting (CABG)	-0.29635
Peripheral artery disease (PAD)	0.18828
During model run:	
Myocardial infarction (MI)	1.28238
Stroke	0.65597
Hospitalization for heart failure (HF)	1.36622
Transient ischemic attack (TIA)	1.09879
Macroalbuminuria	0.96808
Renal injury	0.78659
Log(scale)	5.66792
Log(shape)	0.14415

Time to event equation for renal injury

Predictor	Coefficient
Functional form	Exponential
Empagliflozin	-0.47185
Baseline BMI < 30	Baseline
Baseline BMI 30 or higher	-0.07883
Baseline eGFR <60 (moderate/severe)	0.64168
Baseline eGFR 60 to 90 (mild)	0.23442
Baseline eGFR 90 or higher	Baseline
Region – Africa	0.95958
Region – Other	Baseline
History at baseline of:	
Peripheral artery disease (PAD)	0.40829
During model run:	
Macroalbuminuria	1.70427
Log(scale)	5.70539

Time to event equation for macroalbuminuria

Predictor	Coefficient
Functional form	Gompertz
Empagliflozin	-0.47147
Region – Africa	0.05968
Region - Asia	0.39281
Region – Europe	0.24270
Region – Latin America	0.19238
Region – North America	Baseline
Sex (female)	-0.19510
Sex (male)	Baseline
Baseline HbA1c < 8.5	Baseline
Baseline HbA1c 8.5 or higher	0.27802
Baseline eGFR <60 (moderate/severe)	0.70874
Baseline eGFR 60 to 90 (mild)	0.03545
Baseline eGFR 90 or higher	Baseline
History at baseline of:	
Stroke	0.25002
Coronary artery bypass grafting (CABG)	0.20327
Peripheral artery disease (PAD)	0.28995
During model run:	
Renal injury	0.38765
Rate	0.21413
Log(level)	-3.71149

Time to event equation for renal failure

Predictor	Coefficient
Functional form	Weibull
Empagliflozin	-0.50896
Baseline eGFR <60 (moderate/severe)	0.92426
Baseline eGFR 60 to 90 (mild)	-0.17433
Baseline eGFR 90 or higher	Baseline
History at baseline of:	
Peripheral artery disease (PAD)	1.10493
During model run:	
Myocardial infarction (MI)	1.31399
Hospitalization for heart failure (HF)	2.84631
Renal injury	1.27583
Log(scale)	7.39862

6.4 Zoekstrategie literatuurstudie

Domain	Search terms
Subject	"costs and cost analysis"[Mesh]) OR "cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost-benefit" OR "cost-effective" OR "economic evaluation" OR "economic analysis" OR "utility" OR "utilities" OR "quality of life"[Mesh] OR "models, economic"[Mesh]
Events	"diabetes mellitus"[Mesh] OR "stroke"[Mesh] OR "myocardial infarction"[Mesh] OR "angina, unstable"[Mesh] OR "heart failure"[Mesh] OR "ischemic attack, transient"[Mesh] OR "myocardial revascularization"[Mesh] OR "albuminuria"[Mesh] OR "acute renal injury"[Mesh] OR "renal insufficiency"[Mesh] OR "urinary tract infections"[Mesh] OR "reproductive tract infections"[Mesh] OR "hypoglycemia"[Mesh]
Setting	"Netherlands" OR "Dutch"
Date	2009/01/01-2019/01/01
Languages	Dutch, English
Number of hits	801