



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2022008811

Datum 28 maart 2022
Betreft Uitbreiding nadere voorwaarden dapagliflozine (Forxiga®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
mw. M.J.S. de Vries
T +31 (0)6 110 489 80

Onze referentie
2022012771

Geachte heer Kuijpers,

Dit is een gecorrigeerde versie van de reeds verzonden brief van 23 maart 2022 (referentie 2022008811) waarbij de bijlage 2 voorwaarden zijn gecorrigeerd.

In de brief van 8 november 2021 (kenmerk CIBG-21-012768) heeft uw voorganger Zorginstituut Nederland verzocht om te beoordelen of de nadere voorwaarde van dapagliflozine (Forxiga®) kan worden uitgebreid. Inmiddels heeft het Zorginstituut deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Achtergrond

Dapagliflozine (als propaandiolmonohydraat) is een oraal bloedglucoseverlagend middel dat selectief de natrium/glucosecotransporter 2 (SGLT2) in de niertubuli remt. Het is beschikbaar als filmomhulde tablet van 5 en 10 mg. De te beoordelen geregistreerde indicatie is: voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van chronische nierschade (CNS).

Forxiga® is daarnaast geregistreerd voor diabetes mellitus type 2 en hartfalen en is opgenomen in het GVS op bijlage 1A in het GVS in cluster 0A10BXAO V met de overige SGLT2-remmers met nadere voorwaarde op bijlage 2. De huidige aanvraag betreft een uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarde op basis van de nieuw geregistreerde indicatie. De aanbevolen dosering is 10 mg dapagliflozine per dag, toegevoegd aan de standaard achtergrondbehandeling voor chronische nierschade.

Beoordeling therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland komt tot de conclusie dat dapagliflozine voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van chronische nierschade (CNS) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Forxiga® heeft voor deze patiënten een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen de standaardbehandeling. Er werd bij deze patiënten een klinisch relevant lagere kans op verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte waargenomen. Ook verlaagt behandeling met dapagliflozine de kans op cardiovasculaire sterfte en verslechtering van hartfalen.

Budgetimpactanalyse (BIA)

Behandeling met Forxiga® kost ca. € 408,94 per patiënt per jaar. Rekening houdend met de aannames rondom de patiëntenaantallen en de marktpenetratie zal uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden van dapagliflozine (Forxiga® bij chronische nierschade gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 32,2 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
28 maart 2022

Onze referentie
2022008811

Kosteneffectiviteit

De behandeling bestaande uit standaardbehandeling plus dapagliflozine resulteert in een dominante ICER ten opzichte van alleen de standaardbehandeling. Dit houdt in dat behandeling met dapagliflozine resulteert in meer voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) tegen minder kosten ten opzichte van de standaardbehandeling. Gevoeligheidsanalyses geven het Zorginstituut voldoende vertrouwen dat de toevoeging van dapagliflozine aan de standaardbehandeling zowel minder kosten met zich meebrengt vanuit maatschappelijk perspectief als betere uitkomsten voor de patiënt geeft.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat dapagliflozine kosteneffectief is ten opzichte van placebo bij een referentiewaarde van € 20.000 per QALY 100% is.

Advies

Het Zorginstituut adviseert u op grond van de bovenstaande overwegingen de vergoedingsvoorwaarden van dapagliflozine uit te breiden. De voorgestelde uitbreiding (schuin gedrukt) gaat gepaard met meerkosten.

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met

1. diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat,
2. van achttien jaar of ouder met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (LVEF <40%),
3. van achttien jaar of ouder met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten met eerder bewezen hart- en vaatziekten, of
4. van achttien jaar en ouder met chronische nierschade.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport dapagliflozine (Forxiga®) bij de behandeling van chronische nierschade

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

Datum Maart 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021031400
Volgnummer	2021041254
Contactpersoon	mevr. M.J.S. de Vries, plv. secretaris WAR-CG MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

	Colofon 1
	Inhoud 3
	Afkortingen 5
5	Samenvatting 7
	1 Inleiding 9
	1.1 Aanleiding 9
	1.2 Achtergronden 10
	2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13
10	2.1 Vraagstelling 13
	2.2 Zoekstrategie 14
	2.3 Selectiecriteria 14
	3 Resultaten 15
15	3.1 Resultaten literatuursearch 15
	3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 15
	3.3 Gunstige effecten interventie 16
	3.4 Ongunstige effecten 19
	3.5 Ervaring 21
	3.6 Toepasbaarheid 21
20	3.7 Gebruiksgemak 22
	4 Eindbeoordeling 23
	4.1 Bespreking relevante aspecten 23
	4.2 Eindconclusie 24
	5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 25
25	5.1 Oud advies 25
	5.2 Nieuw advies 25
	Bijlage 1: Zoekstrategie 27
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 29
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 31
30	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 33
	Bijlage 5: Baseline tabel 35
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 37
	Bijlage 7: GRADE evidence profiel 39
	Literatuur 41
35	

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ACEi	<i>Angiotensine converting enzyme inhibitor</i>
ARB	Angiotensinereceptorblokker
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CNS	Chronische nierschade
DM 1/2	Diabetes mellitus type 1/2
DKA	Diabetische ketoacidose
eGFR	<i>Estimated glomerulair filtration rate</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FMS	Federatie Medische Specialisten
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	<i>Hazard ratio</i>
HVZ	Hart- en vaatziekten
IDMC	<i>Independent Data Monitoring Committee</i>
KDQOL-36	<i>Kidney Disease Quality of Life-36</i> vragenlijst
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SGLT2	Natrium-glucose-cotransporter-2
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
UACR	Urine albumine-creatinine ratio
UGT1A9	UDP glucuronosyltransferase 1A9

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van dapagliflozine (Forxiga®) bij de behandeling van chronische nierschade (CNS). Dapagliflozine is daarbij vergeleken met de standaardbehandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit van dapagliflozine toegevoegd aan de standaardbehandeling versus placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling bij patiënten met chronische nierschade is onderzocht in één RCT (DAPA-CKD). De resultaten laten zien dat dapagliflozine zorgt voor een aanzienlijke klinisch relevante verlaging van de kans op verslechtering van de nierfunctie, nierfalen óf renale sterfte (HR: 0,56; 95% BI: 0,45-0,68; $p < 0,001$). Tevens zorgt dapagliflozine waarschijnlijk voor een klinisch relevante verlaging van de kans op de sterfte ongeacht oorzaak (HR 0,69; 95% BI: 0,53-0,88; $p = 0,004$) en de kans op cardiovasculaire sterfte of verslechtering van hartfalen (HR: 0,71; 95% BI: 0,55-0,92; $p = 0,009$).

In de DAPA-CKD studie werden enkel patiënten met een urine albumine-creatinine ratio (UACR) van >200 mg/g geïnccludeerd. Uit verschillende subgroepanalyses van de DAPA-CKD, DAPA-HF en DECLARE-TMI studies blijkt dat het effect van dapagliflozine op renale en cardiovasculaire eindpunten consistent is ongeacht nierfunctie, UACR, etiologie van de nierziekte en aanwezigheid van diabetes mellitus type 2 (DM2) of hartfalen. Tevens is het werkingsmechanisme van dapagliflozine bij CNS breder dan alleen het verminderen van albuminurie. Het Zorginstituut heeft er daarom voldoende vertrouwen in dat de resultaten van de DAPA-CKD studie zijn te extrapoleren naar CNS-patiënten met een UACR <200 mg/g en dat dapagliflozine dus ook werkzaam is bij deze patiëntenpopulatie. Of het effect van dapagliflozine bij patiënten met een UACR <200 mg/g even groot is als bij patiënten met een UACR >200 mg/g is onbekend. Dit wordt onderschreven door de EMA.

Het algemene veiligheidsprofiel van dapagliflozine bij patiënten met CNS is consistent met het bekende veiligheidsprofiel van dapagliflozine bij patiënten met diabetes. Toevoeging van dapagliflozine aan de standaardbehandeling heeft geen klinisch relevant effect op de incidentie ernstige ongunstige effecten en ook niet op het percentage stakers als gevolg van deze ongunstige effecten.

Dapagliflozine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij chronische nierschade. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat dapagliflozine toegevoegd aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 februari 2022.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van dapagliflozine bij chronische nierschade t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p>Stofnaam: dapagliflozine (Forxiga®), filmomhulde tabletten à 5 en 10 mg (als dapagliflozinepropaandiolmonohydraat) ^[1].</p>
<p>Geregistreerde indicatie: Dapagliflozine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van chronische nierschade (CNS) ^[1].</p>
<p>Claim van de registratiehouder: Bij patiënten met CNS heeft dapagliflozine toegevoegd aan de standaard behandeling een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaard behandeling alleen.</p>
<p>Doseringsadvies: De aanbevolen dosering is 10 mg dapagliflozine eenmaal daags en de tablet kan op ieder moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel. De tabletten moeten in het geheel worden doorgeslikt ^[1].</p>
<p>Samenstelling: Gele, diamantvormige, filmomhulde tabletten in twee sterktes; met 5 of 10 mg dapagliflozine (als dapagliflozinepropaandiolmonohydraat). De tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 90 of 98 stuks ^[1].</p>
<p>Werkingsmechanisme: Dapagliflozine is een krachtige, selectieve, reversibele remmer van de natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT-2). Remming van SGLT2 vermindert de reabsorptie van glucose uit het glomerulaire filtraat in de proximale niertubuli met een gelijktijdige afname van natriumreabsorptie, wat leidt tot uitscheiding van glucose via de urine en osmotische diurese. Daarom verhoogt dapagliflozine de afgifte van natrium aan de distale tubuli, wat de tubuloglomerulaire feedback verhoogt en de intraglomerulaire druk vermindert. Dit in combinatie met osmotische diurese leidt tot een afname van volumeoverbelasting, verlaagde bloeddruk en lagere pre- en afterload, wat gunstige effecten kan hebben op de cardiale remodelling en op het behouden van de nierfunctie. Andere effecten omvatten een toename van hematocriet en afname van het lichaamsgewicht. De cardiale en renale voordelen van dapagliflozine zijn dus niet uitsluitend afhankelijk van de bloedglucoseverlagende werking ^[1]. Tevens wordt er gedacht dat SGLT2-remmers een anti-fibrotiserende werking hebben door inhibitie van verschillende factoren die fibrose stimuleren (o.a. NF-κB, IL-6, MCP-1 en mTORC1), oxidatieve stress verminderen en invloed hebben op transcriptiefactoren die een rol spelen in autofagie ^[2].</p>
<p>Bijzonderheden: Dapagliflozine is sinds 2012 geregistreerd voor gebruik bij volwassenen en sinds 2021 voor gebruik bij kinderen vanaf 10 jaar voor de behandeling van onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 (DM2) als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging. Het kan hierbij als monotherapie gebruikt worden als metformine niet verdragen wordt of als aanvulling gebruikt worden op andere geneesmiddelen voor DM2. Sinds 2020 is dapagliflozine ook geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met symptomatisch hartfalen. Dapagliflozine wordt op dit moment uit de basisverzekering vergoed voor patiënten:</p> <ol style="list-style-type: none">1. met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat,2. van achttien jaar of ouder met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch

hartfalen met verminderde ejectiefractie (LVEF <40%), of

3. van achttien jaar of ouder met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten:

a. met eerder bewezen hart- en vaatziekten; en/of

b. chronische nierschade met

1. eGFR 30-44 ml/min per 1,73m² zonder albuminurie; of

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

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

Dapagliflozine is reeds opgenomen op lijst 1A van het GVS in cluster 0A10BXAO V samen met canagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Chronisch nierschade (CNS) wordt gedefinieerd als een aandoening waarbij er sprake is van een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) en/of verhoogde albuminurie of specifieke afwijkingen in de nierstructuur/functie, gedurende meer dan 3 maanden, met consequenties voor de gezondheid. Voorbeelden van specifieke nierafwijkingen zijn urinesedimentafwijkingen (dysmorphe erythrocyten en/of celcilinders), elektrolyten- en andere afwijkingen (zuur-base stoornissen) ten gevolge van tubulaire afwijkingen, histologische afwijkingen ontdekt bij nierbiopsie of structurele afwijkingen ontdekt bij beeldvorming van de nieren. CNS wordt vooral veroorzaakt door hypertensie, diabetes mellitus type 2 (DM2), atherosclerotisch vaatlijden of erfelijke nierziekten [3, 4].

1.2.2 Symptomen en ernst

CNS gaat gepaard met een verhoogd risico op overlijden, hart- en vaatziekten (HVZ), acute nierschade en eindstadium nierfalen. Albuminurie kan worden geclassificeerd als normaal (A1), matig verhoogd (A2) of ernstig verhoogd (A3), op basis van de urine albumine/creatinine ratio (UACR) in mg/mmol. Op basis van de mate van albuminurie en de nierfunctie kan het stadium van CNS worden bepaald, wat loopt van G1 t/m G5. De stadiering van CNS, waaraan het risico op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit is gekoppeld (geen/mild/matig/sterk verhoogd), is weergegeven in Figuur 1 [3, 4].

Nierfunctie (eGFR in ml/min/ 1,73 m ²)			Albuminurie stadia (albumine/creatinine ratio in mg/mmol)		
			A1	A2	A3
Stadium	Beschrijving		Normaal < 3	Matig verhoogd 3-30	Ernstig verhoogd > 30
G1	Normaal of hoog	≥ 90			
G2	Mild afgenomen	60-89			
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59			
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44			
G4	Ernstig afgenomen	15-29			
G5	Nierfalen	< 15			

Figuur 1: stadiëring van chronische nierschade (CNS) op basis van nierfunctie en albuminuriestadium. Het risico op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit is gekoppeld aan een kleurcode; groen duidt op geen verhoogd risico, geel een mild verhoogd risico, oranje een matig verhoogd risico en rood een sterk verhoogd risico.

Klachten die kunnen optreden bij (met name ernstige) CNS zijn onder andere jeuk, jicht, gastro-intestinale klachten, hyperkaliëmie, verschijnselen van overvulling, verhoogde bloedingsneiging, vermoeidheid, verhoogde vatbaarheid voor infecties, pericarditis, polyneuropathie, slaapstoornissen en mentale veranderingen [3].

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

CNS komt in Nederland voor bij ongeveer 12% van de bevolking [3]. De prevalentie van de verschillende CNS-stadia is weergegeven in Tabel 1. Het aantal gediagnosticeerde patiënten met CNS ligt lager; uit een populatie-onderzoek uit 2013 blijkt dat 5,1% van de volwassen Nederlandse populatie een prevalentie CNS diagnose had. Uit dat onderzoek blijkt tevens dat de incidentie van CNS in Nederland ongeveer 479 patiënten per 100.000 persoonsjaren betreft [5].

Tabel 1: Stadiëring van chronische nierschade op basis van eGFR en albumine/creatinine ratio en daaraan gekoppelde risicoschatting

Legenda	Risico	Prevalentie in de algemene bevolking
	Geen chronische nierschade	88%
	Mild verhoogd risico	9,2%
	Matig verhoogd risico	2,0%
	Sterk verhoogd risico	<1%

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van patiënten met CNS wordt beschreven in de richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG, 2018) en in de richtlijn van de Federatie Medisch Specialisten (FMS, 2018) [3, 4]. Tevens hebben de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) en de NHG zeer recent een nieuwe richtlijn gepubliceerd waarin de farmacotherapie van zeer hoog risico patiënten met DM2 wordt beschreven. Onder deze hoog risico patiënten met DM2 vallen patiënten met CNS en een matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico, patiënten met eerder doorgemaakte hart- en vaatziekten en patiënten met hartfalen [6].

Bij alle patiënten met CNS worden leefstijladviezen aanbevolen, waaronder streven naar een gezond lichaamsgewicht, voldoende bewegen, stoppen met roken en de zoutinname beperken tot maximaal 6 gram per dag. Medicamenteuze behandeling bestaat uit cardiovasculair risicomangement met statines (eventueel in combinatie met ezetimibe) en bloeddrukverlagende middelen. Met name bij matig/sterk verhoogde albuminurie gaat de voorkeur uit naar RAAS-remmers (ACE-remmers of ARBs). Patiënten met DM2 dienen tevens adequaat behandeld te worden met anti-diabetica. SGLT-2 remmers worden in verband met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (HVZ) reeds aanbevolen bij patiënten met DM2 en CNS met:

- eGFR 30-59 ml/min/1,73m² met matig verhoogde albuminurie (ACR > 3 mg/mmol) of;
- eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² met ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol) of;
- eGFR 30-44 ml/min/1,73m² zonder albuminurie.

Voor patiënten met CNS, zónder DM2, is dus nog geen advies omtrent gebruik van SGLT2-remmers beschikbaar in de huidige richtlijnen. In de SmPC van dapagliflozine (Forxiga®) wordt aangegeven dat dapagliflozine kan worden toegediend in combinatie met andere behandelingen tegen CNS. Er wordt daarbij geen onderscheid gemaakt tussen verschillende behandelcombinaties als achtergrondbehandeling. In dit rapport zal dapagliflozine, toegevoegd aan de standaardbehandeling dus worden vergeleken met placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling, waarbij de standaardbehandeling kan bestaan uit

verschillende combinaties van geneesmiddelen voor CNS.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van dapagliflozine (Forxiga®) toegevoegd aan de standaardbehandeling bij volwassenen met chronische nierschade vergeleken met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met chronische nierschade
Interventie	Dapagliflozine, toegevoegd aan de standaardbehandeling
Controle-interventie	Placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">- Verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte- Sterfte ongeacht oorzaak (<i>all-cause mortality</i>)- Hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte- Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten- Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Uit studies waarin het effect van de ARBs losartan en irbesartan op renale uitkomstmaten en op de mortaliteit bij patiënten met DM2 en nefropathie werd onderzocht, blijkt dat een minimale follow-up van 2 jaar vereist is [7, 8]. De minimale follow-up bij onderzoek naar SGLT2-remmers bij CNS zal waarschijnlijk vergelijkbaar zijn.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat uitvoeren van een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische trial (RCT) haalbaar is en daarom een RCT vereist is.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte

Het voorkomen of het vertragen van de achteruitgang van de nierfunctie wordt door de EMA benoemd als belangrijk therapeutisch doel van de behandeling van CNS. Hierbij kan worden gekeken naar de tijd tot een significante afname van de nierfunctie. Doorgaans wordt een afname van $\geq 50\%$ van de nierfunctie als klinisch relevant beschouwd. Tevens kunnen renale sterfte en nierfalen (stadium 5 CNS) worden meegenomen in een samengesteld eindpunt [9].

Sterfte ongeacht oorzaak

Wanneer meer gevorderde CNS wordt onderzocht, dient ook de sterfte ongeacht oorzaak te worden meegenomen als cruciaal eindpunt [9].

Hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte

Aangezien CNS gepaard gaat met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, wordt de samengestelde uitkomstmaat 'hospitalisatie voor hartfalen of

cardiovasculaire sterfte' als cruciaal beschouwd in deze beoordeling [3, 4].

Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

Het aantal ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling wordt als een cruciale uitkomstmaat beschouwd. Daarnaast wordt er een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en van de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij de behandeling met dapagliflozine en bij de vergelijkende behandeling.

Incidentie stakeholders vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

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

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over dapagliflozine bij CNS. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

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

2.3 Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met dapagliflozine of placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling bij volwassen patiënten met chronische nierschade;
2. Engelstalige artikelen

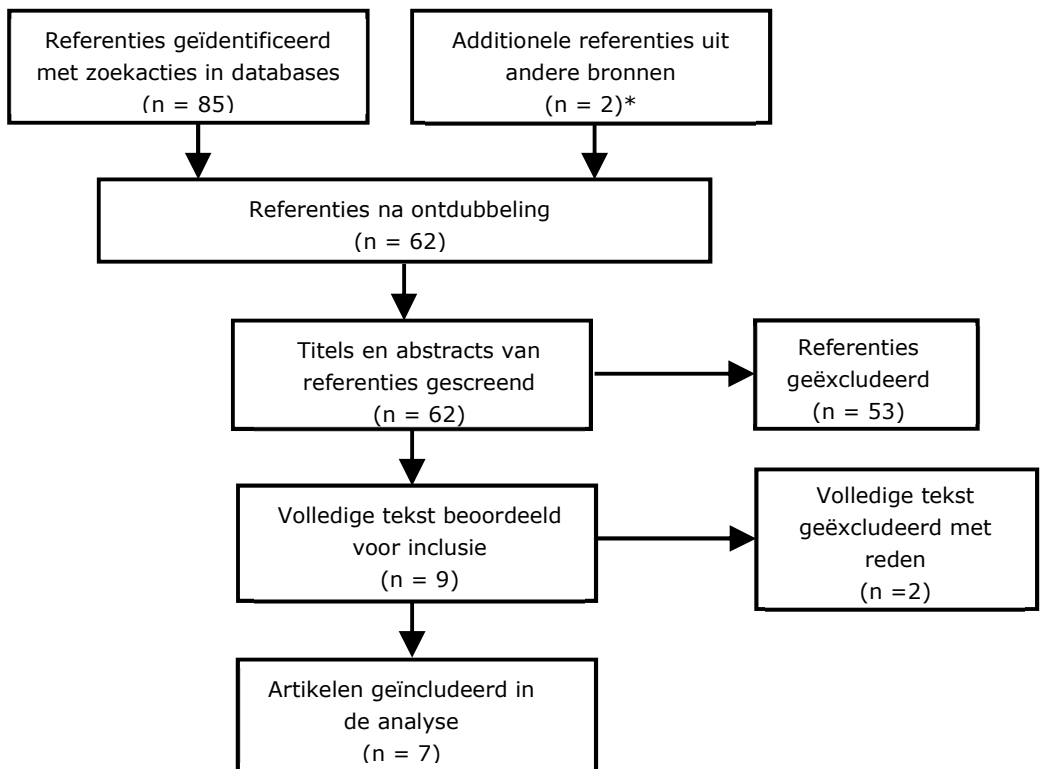
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 67 referenties, waarvan 5 gepubliceerde artikelen betrekking hadden op de DAPA-CKD studie, welke voldeed aan de inclusiecriteria [10-14]. Daarnaast werden de EPAR en de SmPC geïncludeerd [1, 15]. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



*betreft de EPAR en de SmPC van Forxiga®.

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.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

DAPA-CKD [10-14]

De DAPA-CKD studie van Heerspink et al. (2020) is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, fase III studie waarin de effectiviteit en veiligheid van dapagliflozine, toegevoegd aan de standaardbehandeling, is onderzocht bij volwassen patiënten met CNS. Patiënten moesten een eGFR van 25-75 ml/min/1,75m² en een UACR van 200-5000 mg/g hebben (is gelijk aan 22,6-565 mg/mmol). CNS-patiënten zonder albuminurie of met licht verhoogd albuminurie (UACR <200 mg/g) zijn dus niet in de studie geïncludeerd. Daarnaast moesten geïncludeerde patiënten minimaal 4 weken stabiel zijn ingesteld op een ACE-remmer of ARB. Exclusiecriteria waren onder andere diabetes mellitus type 1 en congestief hartfalen (NYHA IV).

Geïncludeerde patiënten kregen na randomisatie 10 mg dapagliflozine of placebo

toegevoegd aan de standaardbehandeling. Stratificatie vond plaats op basis van DM2 diagnose en UACR (≤ 1000 of > 1000). Evaluatie vond plaats na 2 weken, na 2, 4 en 8 maanden en vervolgens na elke 4 maanden. Behandeling met de studiemedicatie werd gestaakt indien er sprake was van zwangerschap of diabetische ketoacidose (DKA). (Tijdelijke) dosisverlaging naar 5 mg of het tijdelijk staken van de behandeling was toegestaan bij acute, onverwachte achteruitgang van de nierfunctie, bij volumedepletie of hypotensie.

Het primaire eindpunt van de DAPA-CKD studie was een samenstelling van een aanhoudende eGFR-daling van $\geq 50\%$ (bepaald door 2 metingen met ≥ 28 dagen ertussen), eindstadium nierfalen, dood door renale óf cardiovasculaire oorzaak. Hierbij werd een *time-to-event* analyse gehanteerd. Eindstadium nierfalen werd gedefinieerd als onderhoudsdialyse voor ≥ 28 dagen, niertransplantatie of een aanhoudende eGFR van < 15 ml/min/1,73m² (bepaald door 2 metingen met ≥ 28 dagen ertussen).

Belangrijke secundaire eindpunten waren:

- Een aanhoudende eGFR-daling van $\geq 50\%$, eindstadium nierfalen óf dood door renale oorzaak (samengesteld)
- Hospitalisatie door hartfalen óf sterfte door cardiovasculaire oorzaak (samengesteld)
- Sterfte ongeacht oorzaak

In totaal werden er 4744 patiënten geïnccludeerd in de DAPA-CKD studie, waarvan er 2152 dapagliflozine en 2152 placebo kregen. Baselinekarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide groepen. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies. De studie werd vroegtijdig stopgezet in overleg met een *Independent Data Monitoring Committee (IDMC)* vanwege overtuigende resultaten. De analyses werden uitgevoerd bij 509 events, in plaats van bij de geplande 681 events op het primaire eindpunt (75% maturiteit). Door het vroegtijdig stopzetten van de studie is er gebruik gemaakt van een tweezijdig significantieniveau van 0,002 bij de hiërarchische testprocedure ^[15].

3.3 **Gunstige effecten interventie**

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

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

Verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte

Na een mediane follow-up van 2,4 jaar waren 142 patiënten in de dapagliflozinegroep (6,6%) en 243 patiënten in de placebogroep (11,3%) die een afname van de eGFR van $\geq 50\%$ hadden, eindstadium nierfalen hadden ontwikkeld óf waren overleden door renale oorzaak. Dit geeft een hazard ratio (HR) van 0,56 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,45-0,68; $p < 0,001$), in het voordeel van dapagliflozine, met een *number-needed-to-treat* (NNT) van 22.

Gradeconclusie:

Dapagliflozine resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een aanzienlijke klinisch relevante verlaging van de kans op verslechtering van de nierfunctie, nierfalen óf renale sterfte.

Sterfte ongeacht oorzaak

Na een mediane follow-up periode van 2,4 jaar waren 101 patiënten in de dapagliflozinegroep (4,7%) en 146 patiënten in de placebogroep (6,8%) overleden, ongeacht de oorzaak. Dit geeft een HR van 0,69 (95% BI: 0,53-0,88; p=0,004) in het voordeel van dapagliflozine, met een NNT van 48.

Gradeconclusie:

Dapagliflozine heeft een statistisch significant effect op de sterfte ongeacht oorzaak en dit is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect. De studie levert een middelmatige kwaliteit van bewijs vanwege onnauwkeurigheid [één van de twee default klinische relevantiegrenzen wordt overschreden (0,75)].

Hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte

Na een mediane follow-up periode van 2,4 jaar maanden waren 100 patiënten in de dapagliflozinegroep (4,6%) en 138 patiënten in de placebogroep (6,4%) overleden aan een cardiovasculaire oorzaak óf gehospitaliseerd voor hartfalen. Dit geeft een HR van 0,71 (95% BI: 0,55-0,92; p=0,009), met een NNT van 56.

Gradeconclusie:

Dapagliflozine heeft een statistisch significant effect op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire sterfte of verslechtering van hartfalen en dit is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect. De studie levert een middelmatige kwaliteit van bewijs vanwege onnauwkeurigheid [één van de twee default klinische relevantiegrenzen wordt overschreden (0,75)].

3.3.1

Overige overwegingen

Subgroepanalyses

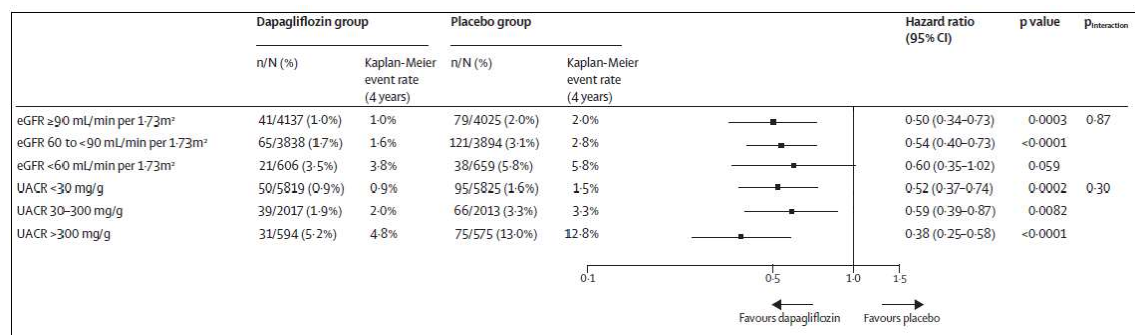
Uit verschillende subgroepanalyses van de DAPA-CKD studie blijkt dat het effect van dapagliflozine op het samengestelde, renale eindpunt en tevens op sterfte ongeacht oorzaak consistent is ongeacht leeftijd, geslacht, geografische regio, etniciteit, het wel/niet hebben van DM2, het wel/niet hebben van hartfalen, de nierfunctie (<45 of ≥45 ml/min/1,73m²), UACR (≤1000 of >1000), de bloeddruk (≤130 of >130 mmHg) en de etiologie van de nierziekte (diabetische nefropathie, ischemisch/hypertensief, glomerulonefritis, overig) [10-14].

Extrapolatie naar CNS-patiënten met een UACR <200 mg/g

In de DAPA-CKD studie werden alleen CNS-patiënten geïnccludeerd met een eGFR van 20-75 ml/min/1,75m² en een UACR van 200-5000 mg/g (22,6-565 mg/mmol). Patiënten zonder albuminurie of met licht verhoogde albuminurie, dus met een UACR <200 mg/g, kunnen echter ook geclassificeerd worden als CNS-patiënten (zie Figuur 1). Aangezien deze patiënten niet zijn geïnccludeerd in de DAPA-CKD studie, is het op basis van de resultaten van deze studie onduidelijk of deze groep ook baat zou kunnen hebben bij dapagliflozine. De registratiehouder heeft, in overleg met de EMA (*scientific advice*), gekozen voor het inclusie criterium van een UACR >200 mg/g bij de DAPA-CKD studie in het kader van een *prognostic enrichment strategy*. Bij deze strategie worden er patiënten met een hoog risico op een event geïnccludeerd, zodat de omvang van de benodigde studiepopulatie kleiner is en de follow-up duur korter. De EMA geeft tevens aan dat het de verwachting is dat dapagliflozine ook werkzaam is bij patiënten met een lagere UACR (*no less efficacy*). Omdat het werkingsmechanisme van SGLT2-inhibitoren bij CNS uitgebreider is dan

enkel het reduceren van albuminurie, acht de EMA het aannemelijk dat dapagliflozine ook een effect op renale en cardiovasculaire uitkomstmaten heeft bij patiënten met CNS zonder albuminurie. Het is echter wel de verwachting dat dit effect minder uitgesproken is in deze populatie (*effect is less pronounced*). Aangezien patiënten zonder albuminurie een lager risico op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit hebben, zal de NNT bij deze patiëntenpopulatie hoger liggen. Hetzelfde geldt voor patiënten met een hogere nierfunctie [3, 4].

In 2018 is de DECLARE-TMI studie uitgevoerd; een RCT waarbij het effect van dapagliflozine op cardiovasculaire uitkomstmaten werd onderzocht bij patiënten met DM2 [16]. Uit de resultaten bleek dat het effect van dapagliflozine op het primaire eindpunt (verslechtering van hartfalen of cardiovasculaire sterfte) consistent was ongeacht of patiënten wel of geen hartfalen hadden (p-waarde voor interactie: 0,60) en ongeacht de nierfunctie (p-waarde voor interactie: 0,90). Van de 17160 geïncludeerde patiënten in de DECLARE-TMI studie, hadden 5584 patiënten CNS (34,3%; UACR>30 mg/g en/of eGFR<60 ml/min/1,73m²). Als secundair eindpunt werd een samengesteld renaal eindpunt meegenomen, namelijk; een aanhoudende vermindering van ≥40% in eGFR tot <60 ml/min/1,73 m², eindstadium nierfalen of sterfte door renale oorzaak. Mosenzon et al. (2019) publiceerden een artikel met verschillende subgroepanalyses bij deze samengestelde, renale uitkomstmaat [17]. Uit deze analyses bleek dat het effect van dapagliflozine bij patiënten met diabetes op deze samengestelde, renale uitkomstmaat consistent is, onafhankelijk van de eGFR en UACR. In Figuur 2 zijn deze subgroepanalyses met bijbehorende, niet-significante p-waarden voor interactie weergegeven. Het effect van dapagliflozine op de renale uitkomstmaat was tevens onafhankelijk van de aanwezigheid of afwezigheid van cardiovasculaire aandoeningen, hartfalen of hypertensie (p-waarde voor interactie: 0,72, 0,78 en 0,41 respectievelijk).



Figuur 2: Subgroepanalyses voor dapagliflozine versus placebo op de samengestelde, renale uitkomstmaat; aanhoudende vermindering van ≥40% in eGFR tot <60 ml/min/1,73 m², eindstadium nierfalen of sterfte door renale oorzaak. Gegevens komen uit de DECLARE-TMI studie. eGFR: estimated glomerular filtration rate, UACR: urine-albumine creatinine ratio.

In 2019 is de DAPA-HF studie uitgevoerd waarin de effectiviteit van dapagliflozine bij patiënten met hartfalen werd onderzocht [18]. Het primaire eindpunt bestond uit een samenstelling van hospitalisatie voor hartfalen, een urgent consult voor hartfalen óf cardiovasculaire sterfte. Het effect van dapagliflozine op dit primaire eindpunt was consistent, ongeacht de diabetesstatus of de nierfunctie (eGFR<60 of ≥60 ml/min/1,73m²) van de patiënt (p-waarde voor interactie: 0,80 en 0,64 respectievelijk). Aangezien er geen UACR is gemeten bij de screening, is het onbekend of de resultaten ook vergelijkbaar zijn in patiënten met hartfalen met een lage versus hoge UACR. Het is dan ook niet bekend hoeveel patiënten in de DAPA-

HF studie CNS hadden, maar dit was ten minste 40,6%, aangezien dat het percentage patiënten was met een eGFR < 60 ml/min/1,73m². Hoeveel patiënten CNS hadden met een nierfunctie van > 60 ml/min/1,73m² en een UACR > 3 mg/mmol is onbekend. Recent publiceerden Jhund et al. (2021) een artikel met verschillende subgroepanalyses van de DAPA-HF studie, waarbij er tevens werd gekeken naar een samengestelde, renale uitkomstmaat die gelijk is aan de samengestelde, renale uitkomstmaat uit de DAPA-CKD studie (eGFR-daling van ≥ 50%, eindstadium nierfalen of renale sterfte) [19]. Uit deze analyses bleek dat het effect van dapagliflozine bij patiënten met hartfalen op deze samengestelde, renale uitkomstmaat onafhankelijk is van de diabetesstatus of nierfunctie van de patiënt (p-waarde voor interactie: 0,87 en 0,19 respectievelijk). Echter, dit effect van dapagliflozine lijkt wel meer uitgesproken bij patiënten met een lage nierfunctie. Uit de analyse van Jhund et al. blijkt tevens dat het effect van dapagliflozine op de sterfte ongeacht oorzaak bij patiënten met hartfalen onafhankelijk is van de nierfunctie (p-waarde voor interactie: 0,80).

Uit de subgroepanalyses van de DAPA-CKD, DECLARE-TMI en DAPA-HF studies blijkt dus dat het effect van dapagliflozine consistent is op verschillende cardiovasculaire en renale eindpunten, ongeacht diabetesstatus, nierfunctie, UACR of de aanwezigheid van hartfalen. Op basis van deze bevindingen, heeft het Zorginstituut er voldoende vertrouwen in dat de resultaten van de DAPA-CKD studie extrapolerebaar zijn naar patiënten met CNS, die niet binnen de inclusiecriteria van de DAPA-CKD studie vallen.

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven werd als exploratief eindpunt meegenomen in de DAPA-CKD studie, waarbij er gebruik werd gemaakt van de *Kidney Disease Quality of Life-36* (KDQOL-36) en EQ-5D-5L-vragenlijsten. Bij beide vragenlijsten werden er geen significante verschillen gevonden bij baseline tussen de dapagliflozine- en placebogroep. Ook na 12, 24 en 36 maanden werden er geen klinische relevante verschillen vergeleken met baseline gevonden bij beide groepen [15].

3.4 Ongunstige effecten

Het algemene veiligheidsprofiel van dapagliflozine bij patiënten met CNS is consistent met het bekende veiligheidsprofiel van dapagliflozine. De meest frequent voorkomende en ernstige ongunstige effecten van dapagliflozine zijn vermeld in Tabel 2.

Tabel 2: Ongunstige effecten van dapagliflozine bij patiënten met chronische nierschade

	Systeem/orgaanklasse	Dapagliflozine
Zeer vaak voorkomend	Voedings- en Stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (bij gebruik met sulfonylureumderivaat of insuline)
Vaak voorkomend	Infecties en parasitaire Aandoeningen	Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties, urineweginfectie
	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Diabetische ketoacidose (wanneer gebruikt bij diabetes mellitus type 1)
	Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid

Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en Bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie, polyurie
Onderzoeken	Verhoogd hematocriet, verminderde creatinineklaring gedurende initiële behandeling, dyslipidemie
Ernstig	Genitale infectie, fournier-gangreen, hypoglykemie, volumedepletie, urineweginfecties

Incidentie ernstige ongunstige effecten

Er waren 594 patiënten in de dapagliflozinegroep (27,6%) en 674 patiënten in de placebogroep (31,4%) die tijdens de behandeling een ernstig ongunstig effect ervaarden (*serious adverse event, on-treatment*). Dit geeft een relatief risico (RR) van 0,88 (95% BI: 0,80-0,97). Er was niet beoordeeld of dit gerelateerd was aan de studiemedicatie.

Gradeconclusie:

Dapagliflozine heeft (bewijs van hoge kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de incidentie ernstige ongunstige effecten.

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

Er waren 118 patiënten in de dapagliflozinegroep (5,5%) en 123 patiënten in de placebogroep (5,7%) die de behandeling staakten vanwege een ongunstig effect (ongeacht ernst; *any AE leading to discontinuation*). Dit geeft een RR van 0,96 (95% BI: 0,75-1,23). Hierbij is niet beoordeeld of het ongunstige effect gerelateerd was aan de studiemedicatie.

Gradeconclusie:

Dapagliflozine heeft (bewijs van hoge kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten.

3.4.1

Overige overwegingen

Bij de incidentie ernstige ongunstige effecten en de incidentie stakers vanwege ongunstige effecten is niet beoordeeld of de ongunstige effecten interventiegerelateerd waren. Zowel in de dapagliflozinegroep als in de placebogroep waren de meest gerapporteerde ernstige ongunstige effecten acute nierschade, pneumonie en hartfalen.

In de DAPA-CNS studie zijn er veiligheidsanalyses uitgevoerd naar bijwerkingen van speciale interesse, namelijk genitale/urineweginfecties, Fournier's gangreen, diabetische ketoacidose (DKA), volumedepletie, renale bijwerkingen, ernstige hypoglykemie, botfracturen en amputaties. Er waren 3 (0,1%) patiënten met ernstige bijwerkingen van genitale infecties in de dapagliflozinegroep (allen met DM2) en geen in de placebogroep. Er was geen patiënt in de dapagliflozinegroep met Fournier's gangreen of DKA. Het aantal patiënten met voorvallen die zouden kunnen wijzen op volumedepletie was 120 (5,6%) in de dapagliflozinegroep en 84 (3,9%) in de placebogroep. Ook waren kwamen er vaker urineweginfecties voor in de dapagliflozinegroep dan in de placebogroep (1,3% vs 0,8%), maar dit verschil

was alleen zichtbaar in de patiëntengroep met DM2. Ernstige hypoglykemie, botfracturen, amputaties en renale bijwerkingen kwamen niet vaker voor in de dapagliflozinegroep dan in de placebogroep.

3.5 Ervaring

De ervaring met dapagliflozine is weergegeven in tabel 2. Sinds eind 2012 is dapagliflozine geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met DM2 en onder bepaalde voorwaarden wordt dapagliflozine vergoed vanuit de basisverzekering. Het aantal gebruikers is opgelopen van 5.782 gebruikers in 2016 tot 9.102 gebruikers in 2020 volgens de GIPdatabank. Het middel is dus ≥ 3 jaar op de markt en er wordt voldaan aan het criterium 'behandeling gedurende ≥ 20.000 patiëntjaren'. De ervaring met dapagliflozine is daarom voldoende.

Tabel 2: Ervaring met dapagliflozine.

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

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste aspecten benoemd.

Specifieke groepen

Er is beperkte ervaring met de behandeling van patiënten met een GFR < 25 ml/min, daarom wordt het niet aanbevolen om en behandeling met dapagliflozine te starten bij deze patiënten. Ook is er geen ervaring met dapagliflozine voor de behandeling van chronische nierschade bij patiënten zonder diabetes die geen albuminurie hebben. Patiënten met albuminurie kunnen meer baat hebben bij een behandeling met dapagliflozine dan patiënten zonder albuminurie. Daarnaast is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Bij een ernstige leverfunctiestoornis wordt een startdosis van 5 mg aangeraden, welke verhoogd kan worden naar 10 mg indien de startdosis goed wordt verdragen.

Het gebruik van dapagliflozine wordt niet aanbevolen tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap in verband met aanwijzingen voor niertoxiciteit op basis van dierproeven. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met dapagliflozine te worden gestaakt. Ook mag dapagliflozine niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Uit dierproeven blijkt namelijk dat dapagliflozine en de metabolieten in de melk worden uitgescheiden.

Interacties

Dapagliflozine kent zowel farmacodynamische als farmacokinetische interacties. Het diuretisch effect van thiazide- en lisdiuretica kan versterkt worden door dapagliflozine en het risico op dehydratatie en hypotensie kan daardoor verhoogd worden. Daarnaast kan het risico op een hypoglykemie verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van dapagliflozine en insuline en insulinesecretie-bevorderende middelen,

zoals sulfonylureumderivaten. Het kan daarom nodig zijn om de dosis antidiabetica te verlagen.

Het metabolisme van dapagliflozine verloopt voornamelijk via glucuronideconjugatie, gemedieerd door UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9). Er wordt niet verwacht dat dapagliflozine CYP-enzymen remt of induceert. Het monitoren van de bloedglucoseregulatie met de 1,5-anhydroglucitol (AG)-test wordt niet aanbevolen omdat metingen van 1,5-AG onbetrouwbaar zijn bij het bepalen van bloedglucoseregulatie bij patiënten die SGLT2-remmers gebruiken. Verder kent dapagliflozine geen klinisch relevante geneesmiddelinteracties.

Waarschuwingen en voorzorgen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten waarbij een door dapagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling mogelijk risicovol is, zoals patiënten die behandeld worden met anti-hypertensiva die hypotensie in hun medische geschiedenis hebben en bij ouderen. Het wordt aanbevolen om de behandeling met dapagliflozine tijdelijk te onderbreken bij patiënten die volumedepletie ontwikkelen, totdat de depletie is gecorrigeerd. Tevens dient dapagliflozine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op diabetische ketoacidose, bijvoorbeeld patiënten met een lage bèta-celfunctiereserve, met aandoeningen die leiden tot beperkte voedselinname of ernstige uitdroging of met grotere insulinebehoeften vanwege acute medische ziekte, operatie of alcoholmisbruik. De behandeling met dapagliflozine dient verder direct te worden gestaakt alsournier-gangreen vermoed wordt, waarna onmiddellijk een behandeling (waaronder antibiotica en chirurgisch debridement) moet worden ingezet. Tot slot kan het gebruik van dapagliflozine tijdelijk worden gestaakt gedurende behandeling van een pyelonefritis of urosepsis.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van dapagliflozine is weergegeven in tabel 3. Het zijn filmomhulde tabletten die eenmaal per dag per os met water in zijn geheel moeten worden geslikt. De tabletten kunnen met of zonder voedsel en op elk moment van de dag worden ingenomen ^[1].

Tabel 3: Gebruiksgemak van dapagliflozine

	<i>Dapagliflozine</i>
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Eén maal daags

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van dapagliflozine toegevoegd aan de standaardbehandeling versus placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling bij patiënten met chronische nierschade is onderzocht in één RCT (DAPA-CKD). De resultaten laten zien dat dapagliflozine zorgt voor een aanzienlijke klinisch relevante verlaging van de kans op verslechtering van de nierfunctie, nierfalen óf renale sterfte (HR: 0,56; 95% BI: 0,45-0,68; $p < 0,001$; NNT: 22). Tevens zorgt dapagliflozine waarschijnlijk voor een klinisch relevante verlaging van de kans op de sterfte ongeacht oorzaak (HR 0,69; 95% BI: 0,53-0,88; $p = 0,004$; NNT: 48) en de kans op cardiovasculaire sterfte of verslechtering van hartfalen (HR: 0,71; 95% BI: 0,55-0,92; $p = 0,009$; NNT: 56).

Aangezien er in de DAPA-CKD studie alleen CNS-patiënten geïnccludeerd werden met een eGFR van 20-75 ml/min/1,75m² en een UACR van 200-5000 mg/g (22,6-565 mg/mmol), is het onduidelijk of patiënten met een UACR < 200 mg/g ook baat kunnen hebben bij dapagliflozine. De registratiehouder heeft, in overleg met de EMA gekozen voor het inclusiecriteria van een UACR > 200 mg/g in het kader van een *prognostic enrichment strategy*, waarbij er patiënten met een hoog risico op een event worden geïnccludeerd, zodat de omvang van de benodigde studiepopulatie kleiner is en de follow-up duur korter. De EMA geeft hierbij aan dat het de verwachting is dat dapagliflozine ook werkzaam is bij patiënten met een lagere UACR. Uit subgroepanalyses van de DAPA-CKD studie blijkt in ieder geval dat het effect van dapagliflozine op de samengestelde, primaire, renale uitkomstmaat consistent is ongeacht het wel/niet hebben van DM2, het wel/niet hebben van hartfalen, de nierfunctie (< 45 of ≥ 45 ml/min/1,73m²), de UACR (≤ 1000 of > 1000) en de etiologie van de nierziekte. Tevens blijkt uit subgroepanalyses van de DECLARE-TMI studie, een RCT naar de effectiviteit van dapagliflozine bij patiënten met DM2, dat het effect van dapagliflozine op renale en cardiovasculaire uitkomstmaten bij patiënten met DM2 consistent is ongeacht eGFR, UACR en aanwezigheid van hartfalen. Ook blijkt uit subgroepanalyses van de DAPA-HF studie, een RCT naar de effectiviteit van dapagliflozine bij patiënten met hartfalen, dat het effect van dapagliflozine op renale en cardiovasculaire uitkomstmaten bij patiënten met hartfalen consistent is ongeacht nierfunctie en aanwezigheid van diabetes. Uit de subgroepanalyses van de verschillende studies blijkt dus dat er geen aanwijzingen zijn dat dapagliflozine niet werkzaam is bij patiënten met een UACR < 200 mg/g, wanneer er wordt gekeken naar renale en cardiovasculaire uitkomstmaten. Daarnaast is het werkingsmechanisme van dapagliflozine bij CNS breder dan alleen het verminderen van albuminurie. Op basis van de bovengenoemde redenen acht het Zorginstituut het, net als de EMA, aannemelijk dat dapagliflozine werkzaam is bij patiënten met een UACR < 200 mg/g. Of het effect van dapagliflozine bij patiënten met een UACR < 200 mg/g even groot is als bij patiënten met een UACR > 200 mg/g is onbekend. Aangezien patiënten met een lage mate van albuminurie of met een hoge nierfunctie, een lager risico op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit hebben, zal de NNT bij deze patiëntenpopulatie hoger liggen. In de SmPC is daarnaast opgenomen dat er geen ervaring is met dapagliflozine bij CNS-patiënten zonder diabetes die geen albuminurie hebben.

Het algemene veiligheidsprofiel van dapagliflozine bij patiënten met CNS is consistent met het bekende veiligheidsprofiel van dapagliflozine bij patiënten met diabetes. Toevoeging van dapagliflozine aan de standaardbehandeling heeft geen

klinisch relevant effect op de incidentie ernstige ongunstige effecten en ook niet op het percentage stakers als gevolg van deze ongunstige effecten.

4.2

Eindconclusie

Dapagliflozine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij chronische nierschade. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat dapagliflozine toegevoegd aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Dapagliflozine

Voor dit geneesmiddel is geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling van chronische nierschade.

5.2 Nieuw advies

Dapagliflozine

Behandel, indien mogelijk, de oorzaak van chronische nierschade . Start daarnaast behandeling om het grotere risico van (vnl. cardiovasculaire) morbiditeit te verminderen en progressie van nierschade te voorkomen of beperken. Behandel de complicaties van nierschade en start eventueel niervervangende therapie (dialyse).

Het toevoegen van dapagliflozine aan de behandeling van chronische nierschade kan worden overwogen. Dit middel remt de achteruitgang van de nierfunctie en verlaagt de kans op sterfte. Ook verlaagt dapagliflozine de kans op cardiovasculaire sterfte of hospitalisatie voor hartfalen.

De bovenstaande tekst kan ook in het behandelplan bij de indicatietekst 'chronische nierschade' worden opgenomen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in november 2021 met de volgende zoektermen:

```
("dapagliflozin"[Title/Abstract] AND ("chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "CKD"[Title/Abstract])) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])
```

Daarnaast is er een literatuursearch doorgevoerd in de Cochrane Library in oktober 2021 met de volgende zoektermen:

```
(dapagliflozin):ti,ab,kw AND ((chronic kidney disease):ti,ab,kw OR (CKD):ti,ab,kw)
```

Ook werd het filter 'Embase' toegepast.

In Pubmed leverde deze search 20 resultaten op en in Cochrane Library 65 resultaten. Na ontdebelen bleven er 60 resultaten over. Na exclusie van artikelen, werden er 5 artikelen geïnccludeerd, welke betrekking hadden op één studie, namelijk de DAPA-CKD studie. Het artikel van Heerspink (2020) is de hoofdpublicatie ^[11]. Het artikel van Heerspink (2021)^[10], twee artikelen van Wheeler (2020)^[13, 14] en het artikel van McMurray (2021)^[12] betreffen subgroep/exploratieve analyses. Tevens werden de EPAR en de SmPC van dapagliflozine geïnccludeerd, wat resulteert in een totaal van 7 geïnccludeerde publicaties.

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
DAPA-CKD Heerspink, 2020 ^[11] Subgroep/ exploratieve analyses ^[10, 12-14]	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase-3 studie ITT	N=4304 DAPA=2152 PCB=2152	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 jaar • eGFR 25-75 ml/min/1,73m² • UACR 200-5000 mg/g • Ongeacht diabetesstatus • Moesten >4 weken stabiel zijn ingesteld op een ACE-remmer of ARB tenzij er sprake was van een gedocumenteerde intolerantie 	DAPA 10 mg 1dd versus PCB, beide toegevoegd aan de standaard behandeling	Primair: (samengesteld) - Blijvende afname van de eGFR van ≥50% of eindstadium nierfalen* of dood door renale oorzaak of CV oorzaak Secundair: - Blijvende afname van de eGFR van ≥50% of eindstadium nierfalen* of dood door renale oorzaak (samengesteld) - Sterfte ongeacht oorzaak - Ziekenhuisopname voor hartfalen of dood door CV oorzaak (samengesteld) - Veiligheid

*Eindstadium nierfalen werd gedefinieerd als onderhoudsdialyse voor ≥28 dagen, niertransplantatie of een aanhoudende eGFR van <15 ml/min/1,73m² (bevestigd door een 2^e meting na ≥28 dagen)

ITT: intention to treat, DAPA: dapagliflozine, PCB: placebo, eGFR: *estimated glomerular filtration rate*, UACR: *urine albumin-creatinine ratio*, ACE: *angiotension converting enzyme*, ARB: angiotensinereceptorblokker, CV: cardiovasculair

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Titel	Reden van exclusie
Cherney, 2020 ^[20]	Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial.	De RCT had een follow-up van 6 weken (+6 weken wash-out periode) waarin dapagliflozine of placebo werd toegediend. De follow-up was dus te kort . Daarnaast was de primaire uitkomst de verandering in proteïnurie. Deze studie voldoet dus niet aan de PICO.
Fioretto, 2018 ^[21]	Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study.	De primaire uitkomstmaat van deze RCT was verandering in HbA1C, na een follow-up van 24 weken. De studie voldoet daarom niet aan de PICO.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken dapagliflozine
EMA / CBG ^[15]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) dapagliflozine
FMS ^[4]	2018	Richtlijn Chronische nierschade (CNS)
NHG ^[3]	2018	NHG-Standaard: Chronische nierschade
NIV / NHG ^[6]	2021	Farmacotherapie van hoog risico patiënten met diabetes mellitus type 2

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Dapagliflozine (N=2152)	Placebo (N=2152)
Leeftijd (jaar), gemiddeld (SD)	61,8 (12,1)	61,9 (12,1)
Geslacht (vrouw), aantal (%)	709 (32,9)	716 (33,3)
Etniciteit, aantal (%)		
Kaukasisch	1124 (52,5)	1166 (54,2)
Negroïde	104 (4,8)	87 (4,0)
Aziatisch	749 (34,8)	718 (33,4)
Overig	175 (8,1)	181 (8,4)
Gewicht (kg), gemiddeld (SD)	81,5 (20,1)	82,0 (20,9)
BMI, gemiddeld (SD)	29,4 (6,0)	29,6 (6,3)
Roker (huidig), aantal (%)	283 (13,2)	301 (14,0)
Bloeddruk (mmHG), gemiddeld (SD)		
Systolisch	136,7 (17,5)	137,4 (17,3)
Diastolisch	77,5 (10,7)	77,5 (10,3)
Etiologie van CNS		
Diabetische nefropathie	1271 (59,1)	1239 (57,6)
Glomerulonefritis	343 (15,9)	363 (16,9)
Ischemisch/hypertensief	324 (15,1)	352 (16,3)
Overig	214 (9,9)	198 (9,2)
eGFR (ml/min/1,73m ²)		
Gemiddeld (SD)	43,2 (12,3)	43,0 (12,4)
Verdeling, aantal (%)		
≥ 60,	234 (10,9)	220 (10,2)
40-60	646 (30,0)	682 (31,7)
30-45	979 (45,5)	919 (42,7)
<30	293 (13,6)	331 (15,4)

Hemoglobine (g/L)	128,6 (18,1)	127,9 (18,0)
Kaliumspiegel (mEq/L), gemiddeld (SD)	4,6 (0,5)	4,6 (0,6)
UACR (mg/g)		
Mediaan (IQR)	965 (472-1903)	934 (482-1868)
>1000, aantal (%)	1048 (48,7)	1031 (47,9)
Diabetes type 2, aantal (%)	1455 (67,6)	1451 (67,4)
Cardiovasculaire aandoeningen, aantal (%)	813 (37,8)	797 (37,0)
Hartfalen, aantal (%)	235 (10,9)	233 (10,8)
Gebruik van andere medicatie, aantal (%)		
ACE-inhibitors	673 (31,3)	681 (31,6)
ARB	1444 (67,1)	1426 (66,3)
Diuretica	928 (43,1)	954 (44,3)
Statines	1395 (64,8)	1399 (65,0)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

DAPA-CKD, Heerspink	+	+	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking dapagliflozine versus placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling, bij chronische nierschade: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Dapagliflozine	Placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte (follow up: mediaan 2,4 jaar)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	142/2152 (6.6%)	243/2152 (11.3%)	HR 0.56 (0.45 tot 0.68)	48 minder per 1.000 (van 60 minder tot 35 minder)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Sterfte ongeacht oorzaak (follow up: mediaan 2,4 jaar)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	niet ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	101/2152 (4.7%)	146/2152 (6.8%)	HR 0.69 (0.53 tot 0.88)	21 minder per 1.000 (van 31 minder tot 8 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte (follow up: mediaan 2,4 jaar)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	niet ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	100/2152 (4.6%)	138/2152 (6.4%)	HR 0.71 (0.55 tot 0.92)	18 minder per 1.000 (van 28 minder tot 5 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Incidentie ernstige ongunstige effecten (serious adverse events - on treatment) (follow up: mediaan 2,4 jaar)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	594/2152 (27.6%)	674/2152 (31.3%)	RR 0.88 (0.80 tot 0.97)	38 minder per 1.000 (van 63 minder tot 9 minder)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: mediaan 2,4 jaar)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	118/2152 (5.5%)	123/2152 (5.7%)	RR 0.96 (0.75 tot 1.23)	2 minder per 1.000 (van 14 minder tot 13 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazard Ratio; RR: Relatief risico, NVT: niet van toepassing.

Verklaringen

- a. In de DAPA-CKD trial zijn enkel patiënten geïncludeerd met een eGFR van 20-75 ml/min/1,75m² en een UACR van 200-5000 mg/g. CNS patiënten met een normale of licht verhoogde UACR (<200 mg/g) en een lage nierfunctie (< 60 ml/min/1,75m²) zijn dus niet geïncludeerd in de studie. Vanwege aanvullend bewijs (zie paragraaf 3.3.1 in FT-rapport) is er niet afgewaardeerd bij de GRADE-beoordeling.
- b. Eén default klinische relevantiegrens (0,75) wordt overschreden.

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) dapagliflozine (Forxiga®). 2021.
- 5 2. Sen T and Heerspink HJL. A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cell Metabolism* 2021; 33: 732-9.
3. De Grauw W., De Leest K., Schenk P., et al. NHG-standaard: Chronische nierschade. 2018.
4. Federatie Medisch Specialisten. Chronische nierschade (CNS). 2018.
- 10 5. van Blijderveen JC, Straus SM, Zietse R, et al. A population-based study on the prevalence and incidence of chronic kidney disease in the Netherlands. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 583-92.
6. Federatie Medisch Specialisten. Farmacotherapie van bij zeerhoogrisico patiënten met Diabetes Mellitus type 2. 2021.
- 15 7. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 861-9.
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 851-60.
- 20 9. EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency 2016.
10. Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 1216-27.
- 25 11. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-46.
12. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 807-20.
- 30 13. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 22-31.
- 35 14. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021; 100: 215-24.
15. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) dapagliflozine (Forxiga®) - Variation 2021.
- 40 16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-57.
17. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606-17.
- 45 18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
- 50 19. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021; 143: 298-309.

- 5
20. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 582-93.
 21. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2532-40.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van dapagliflozine Forxiga® voor de indicatie chronisch nierfalen

Voor beoordeling in het kader van een indicatie-uitbreiding
binnen het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 14 februari 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021031400
Volgnummer	2021041428
Contactpersoon	mevr. M.J.S. de Vries, plv. secretaris WAR-CG MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. A. Geuzinge
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	AstraZeneca

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicaties—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—6
2	Uitgangspunten—9
2.1	Aantal patiënten—9
2.2	Substitutie—13
2.3	Kosten per patiënt per jaar—13
2.4	Aannames—13
3	Budgetimpactanalyse—15
4	Conclusie—17
5	Referenties—19

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als de bijlage 2-voorwaarden door dapagliflozine (Forxiga®) worden uitgebreid voor patiënten met chronisch nierfalen. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicaties

Dapagliflozine (Forxiga®) is geregistreerd voor meerdere indicaties, namelijk:

- Volwassenen en kinderen van 10 jaar en ouder met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 (DM2), als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging:
 - o als monotherapie, wanneer metformine niet geschikt is vanwege intolerantie;
 - o als aanvulling op andere bloedglucoseverlagende middelen.
- Volwassenen met symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectionfracatie.
- Volwassenen met chronische nierschade (CNS).

Op dit moment is dapagliflozine opgenomen op bijlage 1a van het GVS en voor de vergoeding gelden bijlage 2-voorwaarden. Vergoeding van dapagliflozine (Forxiga®) geldt:

- voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat;
- voor volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten:
 - o eerder bewezen hart- en vaatziekten; en/of
 - o 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).
 - eGFR 30-44 ml/min per 1,73m² zonder albuminurie (advies uitgebracht aan de minister op 20 september 2021)
- voor volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met verminderde ejectionfracatie (LVEF<40%).

Middels dit dossier wordt er vergoeding aangevraagd voor volwassenen met CNS.

Chronische nierschade (CNS)

Er is sprake van CNS bij afwijkingen in de nierstructuur of nierfunctie, die gedurende meer dan 3 maanden aanwezig zijn. Voor het stadiëren van nierschade

kan er gekeken worden naar de nierfunctie (eGFR) en albuminurie. De mate van albuminurie wordt bepaald aan de hand van de 'urine albumin-creatinine ratio' (UACR).

De eGFR kan onderverdeeld worden in zes stadia:

- G1. Normaal of hoog (eGFR \geq 90 ml/min)
- G2. Mild afgenomen (eGFR = 60-89 ml/min)
- G3a. Mild tot matig afgenomen (eGFR = 45-59 ml/min)
- G3b. Matig tot ernstig afgenomen (eGFR = 30-44 ml/min)
- G4. Ernstig afgenomen (eGFR = 15-29 ml/min)
- G5. Nierfalen (eGFR < 15 ml/min)

Op basis van de combinatie van deze eGFR stadia en de albuminurie stadia (UACR<3, UACR:3-30, UACR>30) wordt de mate van nierschade bepaald (weergegeven in figuur 1).^[1] De kleurcodering in figuur 1 is gebaseerd op het relatieve risico op overlijden, cardiovasculaire eindpunten, het optreden van acute nierschade en eindstadium nierfalen.

In de SmPC van dapagliflozine staat aangegeven dat vanwege beperkte ervaring niet wordt aanbevolen om patiënten met een eGFR <25 ml/min te behandelen met dapagliflozine.^[2] Hierdoor komen patiënten met stadium G5 en een deel met stadium G4 niet in aanmerking voor dapagliflozine.

Figuur 1. Stadiëring van chronische nierschade op basis van eGFR en albuminurie en daaraan gekoppelde risicoschatting

Nierfunctie (eGFR in ml/min/ 1,73 m ²)			Albuminurie stadia (albumine/creatinine ratio in mg/mmol)		
			A1	A2	A3
			Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
Stadium	Beschrijving		< 3	3-30	> 30
G1	Normaal of hoog	\geq 90			
G2	Mild afgenomen	60-89			
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59			
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44			
G4	Ernstig afgenomen	15-29			
G5	Nierfalen	< 15			

Legenda	Risicoschatting	Prevalentie in de algemene bevolking
	Geen chronische nierschade	88%
	Mild verhoogd risico	9,2%
	Matig verhoogd risico	2,0%
	Sterk verhoogd risico	< 1%

Bron: richtlijn chronische nierschade^[1]

1.2

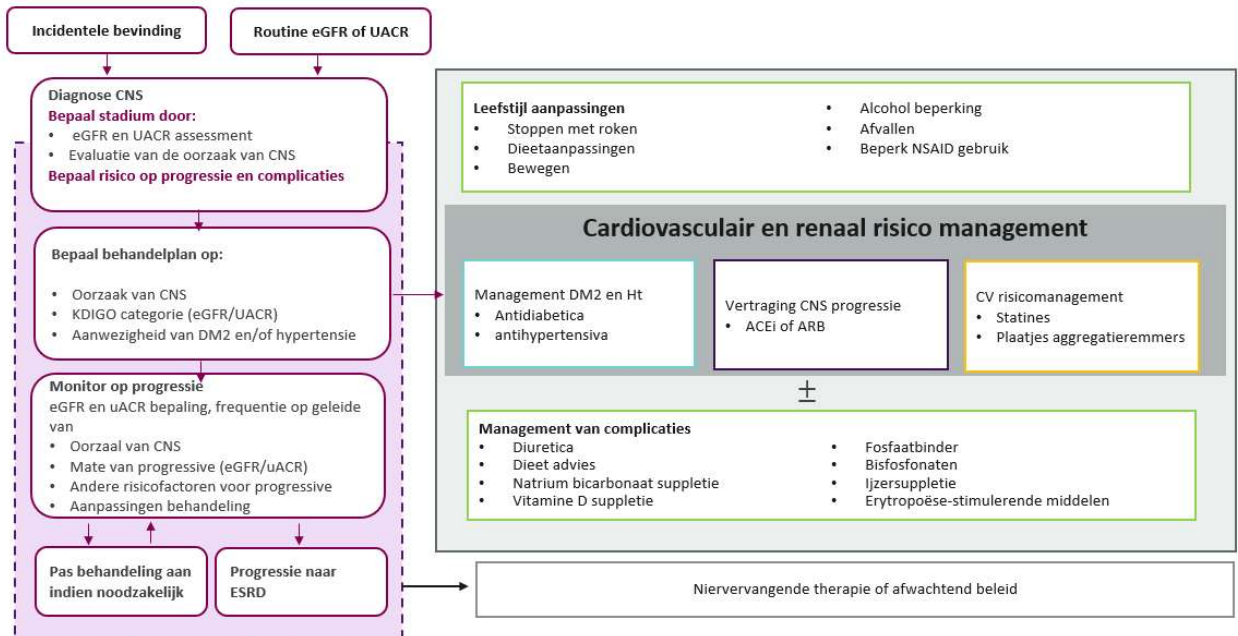
Plaats in het behandelalgoritme

De behandeling van CNS bestaat onder andere uit voorlichting aan patiënten over CNS en medicatiegebruik, leefstijl- en dieetadviezen en medicamenteuze behandeling. De medicamenteuze behandeling is gericht op cardiovasculair, renaal en secundair risicomanagement^[1];

- Bloeddrukverlagende therapie → angiotensineconverterend-enzym(ACE)-remmer of angiotensine II-receptorblokkers (ARB)
- Diabetes mellitus → antidiabetica
- Dislipidemie → statines, ezetimibe
- Secundaire preventie → plaatjesaggregatieremmers

Ter management van complicaties kunnen er nog diverse andere geneesmiddelen worden voorgeschreven (zie figuur 2).

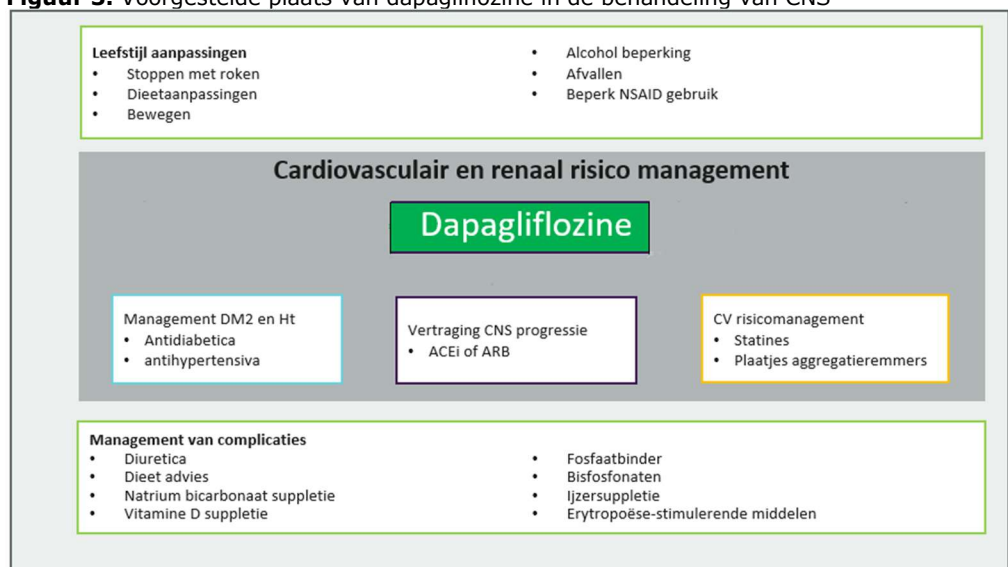
Figuur 2. Het huidige CNS behandelalgoritme



Dapagliflozine

Ten opzichte van de reeds bestaande medicatie heeft dapagliflozine een ander werkingsmechanisme en dient ter aanvulling op de huidige standaardbehandeling (Figuur 3). Vanwege de brede indicatie CNS, komen potentieel alle volwassen patiënten met CNS in aanmerking voor behandeling met dapagliflozine.

Figuur 3. Voorgestelde plaats van dapagliflozine in de behandeling van CNS



2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Incidentie

De studie van Van Blijderveen et al. liet zien dat de incidentie van CNS in Nederland 479 diagnoses per 100.000 persoonsjaren is.^[3] Uitgaande van een volwassen bevolking van 13.837.696 personen in 2022^[4], zouden er ongeveer 66.283 personen met CNS gediagnosticeerd worden in dat jaar.

Prevalentie

Een studie van Van Blijderveen et al. liet zien dat 5,1% van de volwassen Nederlandse populatie een prevalentie CNS diagnose had.^[3] Op basis van dit percentage en het geschatte aantal volwassenen in Nederland, zouden er in 2022 ongeveer 705.722 ($13.837.696 \times 0,051$) gediagnosticeerde CNS patiënten zijn.^[4]

In Nederland ligt er veel nadruk op het opsporen van niet-gediagnosticeerde CNS patiënten door middel van screeningsprogramma's. Ook kan de nierfunctie worden gemeten bij preventieconsulten. Daarnaast wordt de nierfunctie gecontroleerd bij verschillende risicogroepen.^[5] Bij 72% van de mensen die ketenzorg ontvangen voor diabetes wordt jaarlijks de eGFR bepaald, en bij 66% van deze patiënten wordt de urine onderzocht op albuminurie. Bij mensen die ketenzorg ontvangen voor cardiovasculair risico management wordt bij 74% jaarlijks eGFR bepaald.^[5, 6] Desondanks heeft ongeveer 5% van de Nederlandse bevolking onontdekte CNS.^[5]

Ondanks de actieve opsporing van niet-gediagnosticeerde CNS patiënten, geven klinische experts aan dat prevalentie uit de studie van Van Blijderveen et al. nog steeds representatief is voor de huidige Nederlandse situatie. De klinische experts verwachten dat enerzijds de prevalentie afneemt door verbeterde zorg (betere behandeling van atherosclerose en cardiovasculair risico management). Anderzijds zal de prevalentie zijn toegenomen door een toename in veroudering en diabetes. De klinische experts verwachten dat de prevalentie hierdoor onder de streep ongeveer gelijk zal zijn aan de bevindingen van Van Blijderveen et al.^[3]

Sterfte

Patiënten met CNS hebben een kortere levensverwachting dan mensen zonder CNS vanwege een verhoogd risico op nierfalen maar ook door een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. De precieze sterfte ten gevolge van CNS is lastig te bepalen. Doordat veel patiënten met CNS uiteindelijk overlijden aan hart- en vaatziekten, wordt CNS waarschijnlijk niet altijd als primaire doodsoorzaak aangewezen terwijl dit wel een rol heeft gespeeld. Aangezien de prevalentie van CNS volgens de beroepsgroep ongeveer gelijk is gebleven over de tijd, wordt in deze BIA aangenomen dat de sterfte aan CNS gelijk is aan de incidentie.

Aantal CNS patiënten dat niet in aanmerking komt

Het gebruik van dapagliflozine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een eGFR <25 ml/min.^[2] Hierdoor komen alleen patiënten met een CNS stadium 1 t/m 3 (eGFR >30 ml/min) en een deel van de patiënten in stadium 4 (eGFR 15-29 ml/min) in aanmerking voor dapagliflozine. Om het totale aantal CNS patiënten hier voor te corrigeren, is gebruik gemaakt van de stadiumverdeling uit de studie van Van Blijderveen et al. (zie tabel 1).^[3] Er wordt aangenomen dat 2/3 van de patiënten in stadium 4 (eGFR 15-29) een eGFR <25 ml/min heeft. Hierdoor komt 7,9%

(2,94%+((2/3)*7,45%)) van de CNS patiënten niet in aanmerking voor dapagliflozine.

Tabel 1: Stadiumverdeling en aantal prevalentie CNS patiënten in Nederland

CNS stadium	Percentage van de bevolking ^[3]	Percentage van de gediagnosticeerde CNS populatie
1 (>90 + Alb)	0,32%	6,34%
2 (60-90 + Alb)	0,03%	0,59%
3 (30-59)	4,17%	82,57%
4 (15-29)	0,38%	7,52%
5 (<15)	0,15%	2,97%
Totaal	5,05%	100%*

Alb: albuminurie

Bron: Van Blijderveen et al.^[3]

*komt niet exact op 100% uit wegens afronding

Door het aantal volwassenen in Nederland te vermenigvuldigen met 5,1% (de prevalentie van gediagnosticeerde CNS in Nederland) en vervolgens te corrigeren voor de CNS patiënten die niet in aanmerking komen voor dapagliflozine (8,0%), komt het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor dapagliflozine uit op 649.358 in jaar 1 tot 661.148 in jaar 3 (zie tabel 2).

Aantal patiënten waar dapagliflozine al voor vergoed wordt

Een deel van de CNS patiënten heeft ook diabetes mellitus type 2 (DM2) en/of hartfalen waardoor deze patiënten momenteel al in aanmerking komen voor dapagliflozine. Hier moet dus voor gecorrigeerd worden.

Vergoeding van dapagliflozine (Forxiga®) geldt op dit moment op basis van de volgende bijlage 2 voorwaarden:

- I. voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat;
- II. voor 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
 - i. eGFR 30-59 ml/min per 1,73m² met matig verhoogde albuminurie (ACR> 3 mg/mmol/l); of
 - ii. eGFR ≥ 60 ml/min per 1,73m² met ernstig verhoogde albuminurie (ACR>30 mg/mmol).
 - iii. eGFR 30-44 ml/min per 1,73m² zonder albuminurie (advies uitgebracht aan de minister op 20 september 2021)
- III. voor volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (LVEF<40%).

Voorwaarde I

De studie van Van Blijderveen et al. liet zien dat **27%** van de CNS patiënten diabetes heeft.^[3] Ongeveer **91%** van de patiënten met diabetes heeft DM2 en de overige 9% DM1.^[7] Op basis van het GVS advies 'uitbreiding bijlage 2 voorwaarden SGLT-2 remmers bij de behandeling van diabetes mellitus type 2' wordt ervan uitgegaan dat het aantal patiënten dat onder de eerste voorwaarde valt 100.196

patiënten beslaat (zie voorwaarde I in de lijst hierboven).^[8] In het advies is te lezen dat er in 2019 in totaal 720.658 DM2 patiënten waren die gebruik maakten van anti-diabetische middelen en dat er daarvan **62,8%** geen glucoseverlagende middelen gebruikte en in aanmerking kwam voor dapagliflozine. In deze BIA wordt aangenomen dat de verdeling patiënten die wel/geen glucoseverlagende middelen gebruiken bij DM2 patiënten met CNS gelijk is aan de gehele DM2 patiëntenpopulatie. Dit wil dus zeggen dat 62,8% van de CNS patiënten met DM2 al onder de bijlage 2 voorwaarden valt. Zie tabel 2 voor de berekening.

Voorwaarde II

Uit bovengenoemd GVS advies kan ook worden opgemaakt hoeveel patiënten er onder de tweede bijlage 2 voorwaarde vallen (voorwaarde II in de lijst hierboven).^[8] Het gaat hier over de overige **37,2%** DM2 patiënten (100%-62,8%). In het GVS advies was op basis van gepubliceerde literatuur aangenomen dat van de DM2 patiënten **25%** bewezen hart- en/of vaatziekten heeft.^[9, 8]

De definitie van CNS is in de bijlage 2-voorwaarde strikter dan de definitie die in de huidige vergoedingsaanvraag wordt gebruikt. Het gaat in de bijlage 2-voorwaarde namelijk alleen over patiënten met een matig tot sterk verhoogd risico op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit. Op basis van de richtlijn voor CNS blijkt dat dit geldt voor ongeveer **21,4%** $((2,0+0,5)/(9,2+2,0+0,5))$ van de CNS-populatie in Nederland (zie figuur 1).^[1] Zie tabel 2 voor de berekeningen van de aantallen patiënten onder voorwaarde II.

Voorwaarde III

Naast de voorwaarden voor DM2, zijn er ook bijlage 2-voorwaarden met betrekking tot chronisch hartfalen (zie voorwaarde III in bovenstaande lijst). Volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen en een verminderde ejectiefractie (LVEF<40%) komen al in aanmerking voor dapagliflozine. Gepubliceerde Amerikaanse data laten zien dat 20,1% van de CNS patiënten in stadium 1-2 hartfalen heeft. Bij patiënten in CNS stadium 3 was dit **25,8%**.^[10] Aangezien het in deze BIA grotendeels om patiënten met CNS stadium 3 gaat (zie tabel 1), wordt er aangenomen dat 25,8% van de CNS patiënten in deze BIA hartfalen heeft. In het 'GVS-advies dapagliflozine (Forxiga®) uitbreiding bijlage 2-voorwaarden' is aangenomen dat van de patiënten met hartfalen, **51%** een verminderde ejectiefractie heeft en daarvan valt **85,1%** onder NYHA II-IV.^[11] Op basis van deze percentages ziet de berekening voor het aantal CNS patiënten dat in aanmerking komt voor dapagliflozine met NYHA II-IV en een verminderde ejectiefractie er in jaar 1 als volgt uit: $649.358 * 25,8% * 51% * 85,1%$. Aangezien hartfalen en DM2 vaak gelijktijdig voorkomen, wordt er in deze BIA een correctie uitgevoerd om te voorkomen dat patiënten met HF en DM2 dubbel geteld worden. Er is aangenomen dat **28,5%** (range 10%-47%) van de patiënten met hartfalen ook DM2 heeft.^[12] Hiermee komt het aantal patiënten met chronisch hartfalen waarvoor gecorrigeerd moet worden in deze BIA uit op 51.989 in jaar 1 (zie tabel 2). De registratiehouder had hier echter een ander aantal berekend op basis van een andere bron dan het Zorginstituut. De bron die de registratiehouder voor deze aannames gebruikte was voor het Zorginstituut van onvoldoende kwaliteit. Om deze reden heeft het Zorginstituut gebruik gemaakt van andere bronnen dan de registratiehouder.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met chronisch nierfalen dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met dapagliflozine

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Volwassenen (≥20 jaar oud)	13.837.696	13.964.575	14.088.940
Prevalente CNS diagnoses (5,1%)	705.722	712.193	718.536
Patiënten niet in aanmerking (7,9%)	55.812	56.324	56.825
Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor dapagliflozine	649.910	655.870	661.711
Aantal patiënten reeds vergoed via bijlage 2 voorwaarden			
DM2 (voorwaarde I: 27%*91%*62,8%)	100.196	101.114	102.015
DM2 met HVZ (voorwaarde II: 27%*91%*37,2%*25%)	14.838	14.974	15.107
DM2 met CNS (voorwaarde II: 27%*91%*37,2%*21,4%)	12.682	12.789	12.912
Chronisch hartfalen (voorwaarde III: 25,8%*51%*85,1%*(100%-28,5%))	51.989	52.465	52.933
Totaal aantal patiënten reeds vergoed	179.704	181.352	182.967
Totale aantal additionele patiënten dat voor dapagliflozine in aanmerking komt	469.654	473.960	478.181

DM2: diabetes mellitus type 2; HVZ: hart- en vaatziekten

Het totaal aantal additionele patiënten dat op basis van deze vergoedingsaanvraag in aanmerking komt voor dapagliflozine is 469.654 in jaar 1, 473.960 in jaar 2 en 478.181 in jaar 3 (zie tabel 2). Dit is vergelijkbaar met wat de registratiehouder berekend heeft.

Marktpenetratie

Voor het schatten van de marktpenetratie, is de groep CNS patiënten opgesplitst op basis van de risicoschatting cardiovasculaire en renale eindpunten die is weergegeven in figuur 1. Het Zorginstituut verwacht dat de marktpenetratie bij CNS patiënten met een mild verhoogd risico laag zal zijn. De schatting van de marktpenetratie wordt voor deze groep bepaald aan de hand van de huidige marktpenetratie van SGLT-2 remmers. In de GIP databank is te zien dat in 2018, 2019 en 2020 respectievelijk 16.200, 17.726 en 20.585 patiënten SGLT-2 remmers gebruikten.^[13] Dit betreft patiënten met DM2. In een eerdere beoordeling van het Zorginstituut was bepaald dat er in 2018, 2019 en 2020 respectievelijk 240.437, 232.061 en 233.368 patiënten met DM2 in aanmerking kwamen voor dapagliflozine.^[8] Hiermee komt de marktpenetratie uit op 6,7%, 7,6% en 8,8% in respectievelijk jaar 2, jaar en jaar 3 (zie tabel 3).

Gezien het evident gunstige effect van dapagliflozine op verschillende cruciale eindpunten (zie hiervoor het FT-rapport), verwacht het Zorginstituut bij CNS patiënten met een matig of sterk verhoogd risico op cardiovasculaire en renale eindpunten een marktpenetratie van 50% in jaar 3. Rekening houdend met de verdeling van de CNS patiënten over de risicogroepen, komt het gewogen gemiddelde van de marktpenetratie uit op 17,6% in jaar 3 (zie tabel 3)

Tabel 3: Marktpenetratie en het totaal aantal additionele patiënten dat dapagliflozine zal gaan gebruiken

	Prevalentie in de CNS populatie	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Mild verhoogd risico	79% (9,2/ (9,2+2,0+0,5))	6,7% (16.200/ 240.437)	7,6% (17.726/ 232.061)	8,8% (20.585/ 233.368)
Matig verhoogd risico	17% (2,0/ (9,2+2,0+0,5))	20%	35%	50%
Sterk verhoogd risico	4% (0,5/ (9,2+2,0+0,5))	20%	35%	50%
Gewogen gemiddelde marktpenetratie	-	9,6%	13,5%	17,6%
Totaal aantal additionele patiënten dat dapagliflozine zal gaan gebruiken	-	44.953	63.913	84.255

Prevalentie op basis van de verdeling die te zien is in figuur 1^[1]

2.2 Substitutie

Dapagliflozine substitueert geen andere geneesmiddelen. Het zal worden toegevoegd aan de huidige behandeling van de CNS patiënt.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) van dapagliflozine 10 mg bedraagt €40,99 voor 30 tabletten. Dit komt overeen met een prijs van €1,37 per tablet. De dosering voor langdurig gebruik van dapagliflozine is eenmaal daags een tablet van 10 mg.^[2] Bij 100% therapietrouw bedraagt het aantal tabletten per jaar 365. De kosten per patiënt per jaar bedragen hiermee €498,71 (365 x (€40,99/30)). In de praktijk zal de therapietrouw waarschijnlijk lager zijn. In lijn met Nederlandse gegevens van therapietrouw bij medicatie voor cardiovasculair risicomanagement^[14, 15] en in lijn met een eerdere beoordeling van het Zorginstituut,^[8] neemt het Zorginstituut aan dat de therapietrouw 82% zal zijn. Hiermee bedragen de kosten per patiënt per jaar €408,94 (82%*498,71).

In de DAPA-CKD studie bleek 13,2% van de patiënten (284/2149) gestopt te zijn met het gebruik van dapagliflozine. De beroepsgroep heeft aangegeven dat patiënten voornamelijk in het eerste jaar stoppen en daarna niet meer. Om deze reden wordt er in deze BIA aangenomen dat 13,2% van de patiënten dapagliflozine 6 maanden gebruikt en dat de rest van de patiënten het middel levenslang gebruikt.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er is aangenomen dat 5,1% van de volwassen Nederlandse bevolking een prevalentie CNS diagnose heeft.
- Er is aangenomen dat de incidentie gelijk is aan de sterfte.
- Er is aangenomen dat 24,5% (27%*91%) van de CNS patiënten DM2 heeft.
- Een deel van de CNS patiënten valt al onder de huidige bijlage 2 voorwaarden vanwege het hebben van DM2 en/of hartfalen:
 - o 24,6% (27%*91%) van de CNS patiënten heeft DM2

- waarvan 62,8% geen glucoseverlagende middelen gebruikt
 - waarvan 25% bewezen hart- en/of vaatziekten heeft
 - waarvan 21,4% CNS heeft zoals gedefinieerd in de bijlage 2 voorwaarde
 - 25,8% van de CNS patiënten heeft hartfalen, waarvan 51% met een verminderde ejectiefractie en daarvan is 85,1% NYHA II-IV.
- Er wordt aangenomen dat de therapietrouw 82% is.
 - 13,2% van de patiënten stopt na 6 maanden met het gebruik van dapagliflozine. De overige 86,8% van de patiënten gebruikt dapagliflozine levenslang.
 - De marktpenetratie is 9,6% in jaar 1, 13,5% in jaar 2 en 17,6% in jaar 3.
 - Dapagliflozine substitueert geen andere geneesmiddelen.

3 Budgetimpactanalyse

In tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer dapagliflozine aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie chronisch nierfalen.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Toevoeging van dapagliflozine aan het behandelarsenaal voor patiënten met CNS resulteert in meerkosten van €17,2 miljoen in jaar 1 en €32,2 miljoen in jaar 3.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van dapagliflozine aan het behandelarsenaal voor chronisch nierfalen

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal CNS patiënten in aanmerking	469.654	473.960	478.181
Aantal gebruikers heel jaar	407.587	411.324	414.987
Aantal gebruikers 6 maanden (13,2%)	62.067	62.636	63.194
Marktpenetratie	9,6%	13,5%	17,6%
Aantal gebruikers heel jaar	39.012	55.467	73.120
Aantal gebruikers 6 maanden	5.941	8.446	11.135
Totale kosten	€17.168.473	€24.409.841	€32.178.747

4 Conclusie

Rekening houdend met aannames omtrent de patiëntaantallen en de marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van dapagliflozine (Forxiga®) bij chronisch nierfalen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €32,2 miljoen in het derde jaar na opname. Hierbij bestaat er met name onzekerheid over de exacte patiëntaantallen en de marktpenetratie.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 februari 2022.

5 Referenties

1. Federatie Medisch Specialisten. Chronische nierschade (CNS). 2018: pagina's. Geraadpleegd op 22 oktober 2021 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_nierschade_cns/startpagina_-_chronische_nierschade_cns.html.
2. EMA. SmPC Forxiga. 2021.
3. van Blijderveen JC, Straus SM, Zietse R, et al. A population-based study on the prevalence and incidence of chronic kidney disease in the Netherlands. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 583-92.
4. CBS. Kerncijfers van diverse bevolkingsprognoses en waarneming. 2020: pagina's. Geraadpleegd op 25 oktober 2021 via <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/70737ned/table?ts=1635161655135>.
5. Flinterman L, Heins M, Leemrijse C, et al. Vroege opsporing chronische nierschade - Optimalisatie van de huidige methoden en mogelijkheden voor de toekomst. Utrecht: Nivel, 2019.
6. Nielen M, Janssen C, Davids R, et al. Cijfers huisartsen - Kwaliteitsindicatoren voor de zorg aan patiënten 2013. 2021: pagina's. Geraadpleegd op 18 november 2021 via <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/kwaliteitsindicatoren-voor-de-zorg-aan-patiënten>.
7. Volksgezondheidszorg.info. Diabetes mellitus - Cijfers & Context - Huidige situatie. 2020: pagina's. Geraadpleegd op 16 november 2021 via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-aandeel-diabetes-type-i-totaal-naar-leeftijd-en-geslacht>.
8. Zorginstituut Nederland. GVS-advies uitbreiding bijlage 2-voorwaarden SGLT-2-remmers bij de behandeling van diabetes mellitus type 2. 2021: pagina's. Geraadpleegd op 19 november 2021 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/06/22/gvs-advies-sgl-2-remmers-uitbreiding-bijlage-2>.
9. 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.
10. United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2020.
11. Zorginstituut Nederland. GVS-advies dapagliflozine (Forxiga®) uitbreiding bijlage 2-voorwaarden. 2021: pagina's. Geraadpleegd op 18 november 2021 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/12/gvs-advies-uitbreiding-bijlage-2-voorwaarden-voor-dapagliflozine-forxiga>.
12. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019; 140: e294-e324.
13. Zorginstituut Nederland. GIP databank. 2020: pagina's. Geraadpleegd op 26

- juli 2021 via https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_g_00-totaal=R_04_addon&geg=gebr&spec=&i=1&item=b_BiologicalsL04AA25.
14. KNMP. Therapietrouw. pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/therapietrouw>.
 15. Kengetallen SF. Therapietrouw diabetes 82%. 2014: pagina's. Geraadpleegd op 16 februari 2022 via <https://www.sfk.nl/publicaties/PW/2014/therapietrouw-bij-diabetes-82>.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor dapagliflozine (Forxiga®) bij de behandeling van chronische nierschade

Voor beoordeling in het kader van een indicatie-uitbreiding
binnen het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 14 februari 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021031400
Volgnummer	2021042334
Contactpersoon	mw. M.J.S. de Vries, plv. secretaris WAR-CG MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. A. Geuzinge
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Astrazeneca

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—12
1.4	Onderzoeksvraag—12
2	Methoden—13
2.1	Patiëntenpopulatie—13
2.2	Interventie—14
2.3	Vergelijkende behandeling—14
2.4	Klinische uitkomsten—15
2.5	Tijdshorizon—18
2.6	Analysetechniek—18
2.7	Economisch model—19
2.7.1	Modelstructuur en gezondheidstoestanden—19
2.7.2	Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—19
2.7.3	Perspectief—20
2.7.4	Discontering—20
2.8	Inputgegevens—20
2.8.1	Transitiekansen—20
2.8.2	Utiliteiten—26
2.8.3	Kosten—28
2.8.4	Modelaannames—32
2.9	Validatie—34
2.9.1	Validatie van het conceptuele model—34
2.9.2	Validatie van de input data—34
2.9.3	Technische validatie—34
2.9.4	Output validatie—34
2.10	Gevoeligheids- en scenarioanalyses—36
2.10.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—36
2.10.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—37
2.10.3	Scenarioanalyses—37
2.10.4	Value Of Information (VOI) analyse—38
2.11	Literatuurstudie—38
3	Resultaten farmaco-economische evaluatie—41
3.1	Ziekteelast—41
3.2	Incrementele en totale effecten—41
3.3	Incrementele en totale kosten—41
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—42
3.5	Gevoeligheidsanalyses—42
3.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—42
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—47
3.5.3	Scenarioanalyses—48
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse—52
4	Discussie en Conclusies—53

5 Literatuur—55

6 Bijlage A—59

Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van dapagliflozine (Forxiga®) in het kader van een verzoek tot indicatie-uitbreiding van een geneesmiddel binnen het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Dapagliflozine (Forxiga®) is geïndiceerd voor chronische nierschade. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor chronische nierschade (CNS) ten opzichte van standaardzorg.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 37,7 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 27 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is standaardzorg + dapagliflozine vergeleken met standaardzorg zonder dapagliflozine.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 8,08 QALYs per patiënt door inzet van standaardzorg + dapagliflozine. Bij alleen de standaardzorg is dit gelijk aan 7,14 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is gelijk aan 0,93 QALYs per patiënt ten opzichte van standaardzorg. Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 11,09 door inzet van standaardzorg + dapagliflozine, bij alleen standaardzorg zijn dit 9,87 levensjaren. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 1,21 LYG per patiënt ten opzichte van standaardzorg.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €96.045 voor standaardzorg + dapagliflozine en €102.022 voor alleen standaardzorg. De gemiddelde kostenbesparing per patiënt bedraagt €5.977.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder geeft aan dat de behandeling bestaande uit standaardzorg + dapagliflozine dominant is ten opzichte van alleen standaardzorg: de behandeling resulteert in meer QALYs tegen minder kosten.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat de ICER vooral gevoelig is voor variatie in de kosten van de CNS stadia en de utiliteiten. Alle ICERs in de univariate gevoeligheidsanalyses blijven negatief: dat wil zeggen dat in alle univariate gevoeligheidsanalyses de toevoeging van dapagliflozine aan de standaardzorg dominant is ten opzichte van alleen standaardzorg.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat standaardzorg + dapagliflozine kosteneffectief is ten opzichte van alleen standaardzorg, bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY 99,8% is.

De scenarioanalyses hebben laten zien dat standaardzorg + dapagliflozine niet meer dominant is wanneer er wordt aangenomen dat de transitiekansen tussen de CNS stadia voor standaardzorg + dapagliflozine gelijk zijn aan de transitiekansen voor alleen standaardzorg (ICER: €22.908). Dit is ook het geval wanneer het effect van dapagliflozine op de transitiekansen tussen de CNS stadia gehalveerd is (ICER: €3.733), wanneer er wordt aangenomen dat dialyserende patiënten dapagliflozine blijven gebruiken (ICER: €3.727) en wanneer indirecte medische kosten worden geïncorporeerd (ICER: €13.416). In de overige scenarioanalyses bleef standaardzorg + dapagliflozine dominant ten opzichte van alleen standaardzorg. Met name de ICER van de analyse waarbij het effect op de transitiekansen gehalveerd is acht het Zorginstituut relevant maar het Zorginstituut is van mening dat het base case scenario het meest realistische scenario is.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY is standaardzorg + dapagliflozine kosteneffectief ten opzichte van de standaardbehandeling zonder dapagliflozine.

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.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij het volgende aspect:

- In het model is het effect van dapagliflozine op de transitiekansen tussen de CNS stadia niet gecorrigeerd voor de verschillen tussen de DAPA-CKD studiepopulatie en de Nederlandse populatie. Dit is ook niet opgenomen in de subgroepanalyses waardoor deze analyses geen compleet beeld geven van het effect van dapagliflozine bij subgroepen. De registratiehouder heeft aangegeven dit niet aan te kunnen passen wegens een gebrek aan data.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Er wordt aangenomen dat het effect van dapagliflozine bij patiënten met een lage UACR gelijk is aan wat er is waargenomen in de DAPA-CKD studie bij

patiënten met een hoge UACR. Hier is geen empirisch bewijs voor maar klinisch experts hebben aangegeven dat zij verwachten dat ook patiënten met een lage UACR baat kunnen hebben bij dapagliflozine. De EMA acht het aannemelijk dat het effect minder uitgesproken (*less pronounced*) is bij patiënten met een lage UACR. Bij een minder groot effect zal de ICER hoogstwaarschijnlijk ongunstiger worden. De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse laten zien wat de resultaten zijn wanneer het effect van dapagliflozine op de transitiekansen tussen de CNS stadia gehalveerd is.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 februari 2022.

Afkortingen

ACE	Angiotensin-converting enzym
AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
AKI	Acute kidney injury
ARB	Angiotensin II receptor blokkers
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CNS	Chronische nierschade
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ESRD	End stage renal disease
EVPI	Expected value of perfect information
GEE	Generalized estimating equation
HHF	Hospitalisation for heart failure
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonists
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
SGLT	Natrium-glucose-cotransporter
SmPC	Summary of Product Characteristics
UACR	Urine albumin-creatinine ratio
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 (en bij uitbreiding van bijlage 2 voorwaarden) van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van dapagliflozine (Forxiga®) voor de indicatie chronische nierschade. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder 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 dapagliflozine. De geregistreerde indicatie waarvoor nog geen kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd luidt als volgt: 'Dapagliflozine (Forxiga®) is geïndiceerd voor volwassen patiënten met chronische nierschade (CNS)'.^[1]

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

CNS kan ontstaan door verschillende oorzaken. Diabetes en een hoge bloeddruk zijn hierbij twee belangrijke oorzaken. Daarnaast kan CNS ook veroorzaakt worden door nierstenen, primaire of erfelijke nierziekten, nierbekkenontsteking, nierfilterontsteking en slagaderverkalking.^[2] Een ongezonde leefstijl kan de kans op CNS vergroten. Leefstijl- en andere factoren die van invloed zijn op de nieren zijn een hoge zoutinname, overgewicht, bepaalde medicatie, leeftijd en roken.

Er is sprake van CNS bij afwijkingen in de nierstructuur of nierfunctie, die langer dan 3 maanden aanwezig zijn. Hiervoor gelden de volgende criteria^[3]:

- Een verlaagde nierfunctie (estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60ml/min/1,73m²); en/of
- Eén of meer markers van nierschade:
 - o Verhoogde albuminurie (albumine/creatinine ratio (ACR) ≥ 3 mg/mmol; albumin excretion rate (AER) ≥ 30 mg/24 uur)
 - o Urinesedimentsafwijkingen zoals dysmorfe erythrocyten en/of celcilinders
 - o Elektrolyten- en andere afwijkingen (zoals zuur-base stoornissen) ten gevolge van tubulaire afwijkingen
 - o Afwijkingen ontdekt bij nierbiopsie (histologie)

- Structurele afwijkingen ontdekt bij beeldvorming van de nieren

Voor het stadiëren van nierschade wordt er gekeken naar de eGFR. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen 6 stadia:

- G1. Normaal of hoog (eGFR \geq 60 ml/min)
- G2. Mild afgenomen (eGFR = 60-89 ml/min)
- G3a. Mild tot matig afgenomen (eGFR = 45-59 ml/min)
- G3b. Matig tot ernstig afgenomen (eGFR = 30-44 ml/min)
- G4. Ernstig afgenomen (eGFR = 15-29 ml/min)
- G5. Nierfalen (eGFR < 15 ml/min)

1.3 Epidemiologie

Schattingen van de prevalentie van CNS in Nederland verschillen en hangen af van de definitie van de prevalentie: gediagnosticeerde CNS of alle patiënten met CNS (ook zonder diagnose). De studie van Van Blijderveen et al. liet zien dat 5,1% van de volwassen Nederlandse populatie een prevalentie CNS diagnose had.^[4] Op basis van dit percentage, zouden er in 2020 ongeveer 695.249 ($13.632.328 * 0,051$) gediagnosticeerde CNS patiënten zijn.^[5] Naar verwachting heeft 5% van de Nederlandse bevolking onontdekte CNS.^[6]

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van dapagliflozine in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in dapagliflozine in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van dapagliflozine in combinatie met standaardbehandeling ten opzichte van de standaardbehandeling zonder dapagliflozine bepaald.

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

In dit farmaco-economisch rapport staat de volgende patiëntenpopulatie centraal: volwassen patiënten met CNS. De patiëntenpopulatie is deels gebaseerd op de DAPA-CKD studiepopulatie. De DAPA-CKD studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie waarin de effectiviteit en veiligheid van dapagliflozine is onderzocht wanneer dit wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling bij patiënten met CNS.^[7]

De patiëntenpopulatie van de DAPA-CKD studie bestond uit 4304 volwassen patiënten met of zonder diabetes mellitus type 2, met een eGFR ≥ 25 tot ≤ 75 ml/min/1,73 m² en albuminurie (urinealbumine creatinineverhouding [UACR] ≥ 200 en ≤ 5000 mg/g). In tabel 1 staan de patiëntkenmerken van de DAPA-CKD studie.

De geregistreerde indicatie beslaat echter een bredere populatie dan de geïncludeerde patiënten in de DAPA-CKD studie. Het belangrijkste verschil hierbij is de UACR. Als gevolg van de inclusiecriteria bevatte de DAPA-CKD studie uitsluitend patiënten met een hoge UACR (≥ 200 mg/g), wat in de Nederlandse CNS populatie (de geregistreerde indicatie) een andere verdeling laat zien. Hoe hoger de UACR, hoe groter de nierschade blijkt te zijn. In tabel 1 zijn ook de patiëntkenmerken van de bredere CNS populatie in Nederland te zien. Voor zover bekend zitten er met name verschillen tussen de gemiddelde leeftijd, het geslacht, CNS stadium en de UACR: patiënten in de DAPA-CKD studie hadden over het algemeen meer schade aan de nieren (want een hogere UACR) en waren jonger dan de Nederlandse CNS populatie. De registratiehouder heeft getracht de brede Nederlandse CNS populatie te modelleren op basis van de waarden in tabel 1. Hierbij zijn in de base case analyse alleen de algemene sterfte en de kansen op ziekenhuisopnames voor hartfalen en acute nierschade aangepast voor de verschillen in de populaties. In een scenarioanalyse is onderzocht wat het effect is van het aanpassen van de transitiekansen tussen de gezondheidstoestanden om zo te corrigeren voor het verschil in de verdeling van de UACR. De registratiehouder heeft aangenomen dat de effectiviteit van dapagliflozine op de nierschade voor de Nederlandse CNS populatie gelijk is aan wat er in de DAPA-CKD studie is waargenomen. Deze aanname is gebaseerd op de uitkomsten van dapagliflozine bij verschillende subgroepen (wel/geen diabetes, verschillende UACR waarden en eGFR waarden): de registratiehouder concludeert dat de effectiviteit gelijk is bij de verschillende subgroepen.^[7-9] In paragraaf 2.4 van dit rapport wordt hier verder op ingegaan.

Tabel 1: Patiëntkenmerken van CNS patiënten in de DAPA-CKD studie en CNS patiënten in Nederland

Parameter	DAPA-CKD studie	Nederlandse populatie	
	Waarde	Waarde	Bron
Leeftijd (jaren)	61,84 (0,18)	73,2 (0,05)	Van Blijderveen ^[4]
Vrouw	0,33 (0,01)	0,61 (0,002)	Van Blijderveen ^[4]
BMI (kg/m ²)	29,52 (0,09)	29,52 (0,09)	DAPA CKD studie ^[7]
Ras: kaukasisch	0,53 (0,01)	0,93 (0,0001)	CBS 2020 ^[10]
Ras: negroïde	0,04 (0,00)	0,01 (0,0001)	CBS 2020 ^[10]
Ras: aziatisch	0,34 (0,01)	0,01 (0,0001)	CBS 2020 ^[10]

Ras: Anders	0,08 (0,00)	0,05 (0,0001)	CBS 2020 ^[10]
Roker	0,14 (0,01)	0,14 (0,01)	DAPA CKD studie ^[7]
CNS 1 >90	0,00 (0,00)	0,065 (0,002)	Van Blijderveen ^[4]
CNS 2 60-90	0,11 (0,00)	0,006 (0,0005)	Van Blijderveen ^[4]
CNS 3a 45-60	0,31 (0,01)	0,426 (0,0032)	Van Blijderveen ^[4]
CNS 3b 30-45	0,44 (0,01)	0,426 (0,0032)	Van Blijderveen ^[4]
CNS 4 15-30	0,14 (0,01)	0,078 (0,0017)	Van Blijderveen ^[4]
CNS 5 (pre-RRT) <0.15	0,00 (0,00)	0 (0)	Label dapagliflozin
Dialysering	0,00 (0,00)	0 (0)	Label dapagliflozin
Transplantatie	0,00 (0,00)	0 (0)	Label dapagliflozin
UACR: <30 mg/g	0,00 (0,00)	0,37 (0,01)	Eder 2018 ^[11]
UACR: 30-300 mg/g	0,10 (0,00)	0,53 (0,01)	Eder 2018 ^[11]
UACR: ≥ 300 mg/g	0,90 (0,00)	0,10 (0,008)	Eder 2018 ^[11]
Type 2 diabetes	0,68 (0,01)	0,26 (0,002)	Van Blijderveen ^[4]
Glomerulonephritis	0,16 (0,01)	0,16 (0,01)	DAPA CKD studie ^[7]
ACEi	0,31 (0,01)	0,50 (0,01)	Expert opinie
ARB	0,67 (0,01)	0,30 (0,01)	Expert opinie
MRA	0,05 (0,00)	0,05 (0,005)	DAPA CKD studie ^[7]
Diuretica	0,44 (0,01)	0,44 (0,01)	DAPA CKD studie ^[7]
Serum kalium	4,65 (0,01)	4,65 (0,01)	DAPA CKD studie ^[7]
Systolische bloeddruk	137,08 (0,27)	137,08 (0,27)	DAPA CKD studie ^[7]
Haemoglobine	12,83 (0,03)	12,83 (0,03)	DAPA CKD studie ^[7]
Eerdere hartfalen	0,11 (0,00)	0,11 (0,007)	DAPA CKD studie ^[7]
Eerdere myocardinfact	0,09 (0,00)	0,09 (0,006)	DAPA CKD studie ^[7]
Eerdere beroerte	0,07 (0,00)	0,07 (0,006)	DAPA CKD studie ^[7]

CNS: chronische nierschade; eGFR: estimated glomerular filtration rate; UACR: urine albumin creatinine ratio; ACEi: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin II receptor blokkers; MRA: mineralocorticoid receptor antagonists;

Conclusie patiëntenpopulatie: Er zijn verschillen te zien tussen de studiepopulatie en de Nederlandse populatie maar de registratiehouder geeft aan dat de uitkomsten – waar mogelijk – gecorrigeerd worden voor de verschillen. Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord.

2.2 Interventie

Dapagliflozine is een selectieve reversibele remmer van de natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT-2) en dient oraal te worden ingenomen. De aanbevolen dosering is 10 mg (2 tabletten van 5 mg) per dag. In de SmPC wordt geen specifieke behandelduur aangegeven maar de beroepsgroep geeft aan uit te gaan van levenslange behandeling.^[1] Dapagliflozine wordt aan de standaardbehandeling toegevoegd. Dit is ook hoe het in de DAPA-CKD studie is toegepast: dapagliflozine + standaardbehandeling.

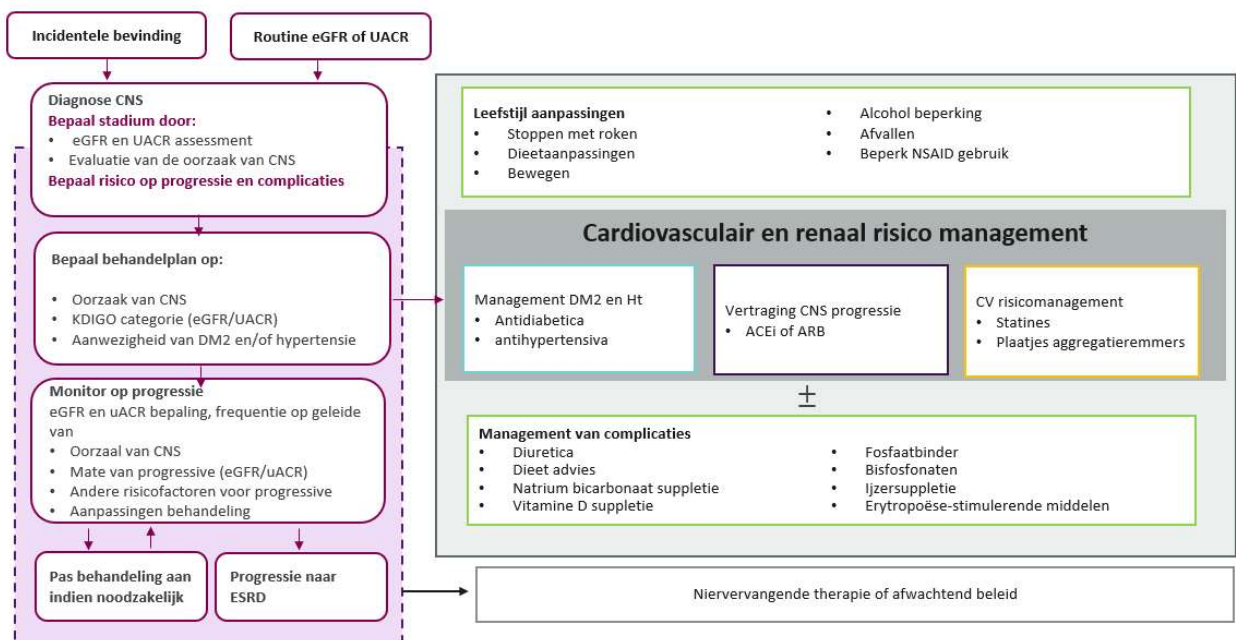
2.3 Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling is de huidige standaardbehandeling van CNS. Dit bestaat onder andere uit voorlichting aan patiënten over CNS en medicatiegebruik, leefstijl- en dieetadviezen en medicamenteuze behandeling. De medicamenteuze behandeling is gericht op cardiovasculair, renaal en secundair risicomanagement^[3];

- Bloeddrukverlagende therapie → angiotensineconverterend-enzym(ACE)-remmers of angiotensine II-receptorblokkers (ARB)
- Diabetes mellitus → antidiabetica
- Dislipidemie → statines, ezetimibe
- Secundaire preventie → plaatjesaggregatieremmers

Ter management van complicaties kunnen er nog diverse andere geneesmiddelen worden voorgeschreven (zie Figuur 1).

Figuur 1: Het huidige CNS behandelalgoritme



Conclusie vergelijkende behandeling:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

2.4 Klinische uitkomsten

De primaire uitkomstmaat van de DAPA-CKD studie was een gecombineerde uitkomstmaat bestaande uit het optreden van een van de volgende dingen: een afname van tenminste 50% in de eGFR, het ontstaan van eindstadium nierfalen, een niertransplantatie, een eGFR van <15 ml/min, of overlijden door nier- of cardiovasculaire oorzaken. Na een mediane follow up van 2,4 jaar, kwam de primaire gecombineerde uitkomst voor bij 9,2% van de patiënten in de dapagliflozinegroep en bij 14,5% van de patiënten in de controlegroep (hazard ratio, 0,61 (0,51-0,72), p<0,001).^[7]

Aangezien het niet mogelijk is om de gecombineerde uitkomstmaat in het farmaco-economische model te gebruiken, heeft de registratiehouder de gecombineerde uitkomstmaat uitgesplitst naar individuele uitkomstmaten. Tabel 2 geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model.

Tabel 2: Effectiviteit van dapagliflozine en placebo

	Standaardzorg + dapagliflozine		Standaardzorg + placebo		Hazard ratio (95% CI)	P-waarde
	aantal/totaal aantal (%)	aantal/100 patiëntjaren	aantal/totaal aantal (%)	aantal/100 patiëntjaren		
Primaire samengestelde uitkomst, aantal (%)	197/2152(9,2)	4,6	312/2152 (14,5)	7,5	0,61 (0,51–0,72)	<0,001
Afname in eGFR van $\geq 50\%$	112/2152 (5,2)	2,6	201/2152 (9,3)	4,8	0,53 (0,42–0,67)	n.v.t.
Eindstadium nierfalen**	109/2152 (5,1)	2,5	161/2152 (7,5)	3,8	0,64 (0,50–0,82)	n.v.t.
eGFR van <15 ml/min/1.73 m ²	84/2152 (3,9)	1,9	120/2152 (5,6)	2,8	0,67 (0,51–0,88)	n.v.t.
Langetermijn dialysering †	68/2152 (3,2)	1,5	99/2152 (4,6)	2,2	0,66 (0,48–0,90)	n.v.t.
Niertransplantatie †	3/2152 (0,1)	0,1	8/2152 (0,4)	0,2	—	n.v.t.
Overlijden door nieroorzaken	2/2152 (<0,1)	0,0	6/2152 (0,3)	0,1	—	n.v.t.
Overlijden door cardiovasculaire oorzaken	65/2152 (3,0)	1,4	80/2152 (3,7)	1,7	0,81 (0,58–1,12)	n.v.t.
Relevante secundaire uitkomsten, aantal (%)						
Samengestelde uitkomst: overlijden aan cardiovasculaire oorzaken of ziekenhuisopname voor hartfalen	100/2152 (4,6)	2,2	138/2152 (6,4)	3,0	0,71 (0,55–0,92)	0,009
Algemene sterfte (alle oorzaken)	101/2152 (4,7)	2,2	146/2152 (6,8)	3,1	0,69 (0,53–0,88)	0,004

eGFR: estimated glomerular filtration rate; n.v.t. omdat p-waardes voor efficacy-uitkomsten alleen worden gerapporteerd voor uitkomsten die waren opgenomen in de hiërarchische teststrategie.

**Gedefinieerd als behouden eGFR <15 mL/min/1,73m² of chronische dialysering of het ondergaan van een niertransplantatie.

† Voor de samengestelde uitkomst van langetermijn dialysering of niertransplantatie waren er 69 gevallen waarbij dit plaatsvond in de dapagliflozinegroep en 100 in de placebogroep (hazard ratio: 0,66; (0,49 – 0,90).

In het model is het effect van dapagliflozine op de ziekteprogressie gemodelleerd door behandelings specifieke transitiekansen tussen CNS stadia op te nemen. De volgende uitkomsten van de DAPA-CKD studie zijn gerelateerd aan ziekteprogressie: een afname in eGFR (van $\geq 50\%$), progressie naar eindstadium nierfalen (eGFR < 15 ml/min) en langetermijnbehandelingen bestaande uit dialysering of een niertransplantatie. Daarnaast is in het model ook de incidentie van de volgende events opgenomen: ziekenhuisopnames voor hartfalen, het optreden van acute nierschade en mortaliteit (alle oorzaken).

Zoals al eerder genoemd in paragraaf 2.1 'Patiëntenpopulatie', heeft de registratiehouder aangenomen dat de effectiviteit van dapagliflozine op de ziekteprogressie onafhankelijk is van de patiëntkenmerken. Hierbij gaat het met name over de diabetesstatus, de hoogte van de eGFR en de hoogte van de UACR, want dit zijn variabelen waarvoor de modelpopulatie afwijkt van de DAPA-CKD studiepopulatie. Deze conclusie van de registratiehouder is gebaseerd op subgroepenanalyses in de DAPA-CKD studie, de DECLARE-TIMI 58 studie en de DAPA-HF studie.^[7-9, 12] In de DECLARE-TIMI 58 studie waren patiënten met diabetes type 2 geïnccludeerd.^[12, 8] In de DAPA-HF studie waren patiënten met hartfalen met een verminderde ejection fractie geïnccludeerd.^[9] In tabel 3 staan de hazard ratio's weergegeven van de drie studies waarop de registratiehouder de conclusie heeft gebaseerd. Bij alle subgroepen overlappen de betrouwbaarheidsintervallen met elkaar. Het is belangrijk om te vermelden dat de DAPA-CKD studie als inclusie criterium een UACR van ≥ 200 en ≤ 5000 mg/g hanteerde en dat dus het bewijs van de effectiviteit van dapagliflozine bij een lage UACR uit de DECLARE-TIMI 58 studie moet komen om aan te nemen dat dapagliflozine ook bij een lage UACR effectief is. Hierbij is het belangrijk om te vermelden dat in de DECLARE-TIMI 58 studie er maar weinig patiënten met een lage UACR waren (6,8% van de totale studiepopulatie), dat ze een andere indicatie hadden dan de patiënten in de DAPA-CKD studie en dat de uitkomstmaat betrekking had op hartfalen.^[12] De EMA geeft echter aan dat het niet de verwachting is dat dapagliflozine niet werkzaam is bij CNS-patiënten met een lage UACR. Op basis van de redenen die genoemd staan in het farmacotherapeutisch rapport acht het Zorginstituut het, net als de EMA, aannemelijk dat dapagliflozine werkzaam is bij patiënten met een UACR < 200 mg/g. Het is echter wel onzeker of het effect van dapagliflozine even groot is bij patiënten met een lage UACR als bij patiënten met een hoge UACR. De EMA acht het aannemelijk dat het effect minder uitgesproken (*less pronounced*) is bij patiënten met een lage UACR. In de SmPC is opgenomen dat er geen ervaring is met dapagliflozine bij CNS-patiënten zonder diabetes die geen albuminurie hebben (patiënten met een lage UACR).^[1]

Het Zorginstituut merkt op dat de modelpopulatie ook verschilt ten opzichte van de DAPA-CKD studiepopulatie op basis van leeftijd, geslacht en ras. Echter overlappen ook bij deze variabelen de betrouwbaarheidsintervallen van de hazard ratio's van de verschillende subgroepen.^[7] Het Zorginstituut vindt het acceptabel dat de effectiviteit van dapagliflozine op de ziekteprogressie niet gecorrigeerd wordt voor deze drie patiëntkenmerken.

Tabel 3: Primaire uitkomsten naar subgroep in de dapagliflozine studies

	Hazard ratio (95% BI)
DAPA-CKD: primaire samengestelde uitkomst*^[7]	
Type 2 diabetes	
Ja	0,64 (0,52-0,79)
Nee	0,50 (0,35-0,72)
eGFR	

<45 ml/min	0,63 (0,51-0,78)
≥45 ml/min	0,49 (0,34-0,69)
UACR	
≤1000 mg/g	0,54 (0,37-0,77)
>1000 mg/g	0,62 (0,50-0,69)
DECLARE-TIMI 58: cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen^[8]	
eGFR	
≥ 90 ml/min	0,96 (0,77-1,19)
60 to <90 ml/min	0,79 (0,66-0,95)
<60 ml/min	0,78 (0,55-1,09)
DECLARE-TIMI 58: grote ongunstige cardiovasculaire bijwerkingen^[8]	
eGFR	
≥ 90 ml/min	0,94 (0,80-1,10)
60 to <90 ml/min	0,95 (0,82-1,09)
<60 ml/min	0,92 (0,69-2,13)
DECLARE-TIMI 58: primaire samengestelde uitkomst^{†[12]}	
eGFR	
≥ 90 ml/min	0,50 (0,34-0,73)
60 to <90 ml/min	0,54 (0,40-0,73)
<60 ml/min	0,60 (0,35-1,02)
UACR	
<30 mg/g	0,52 (0,37-0,74)
30-300 mg/g	0,59 (0,39-0,87)
>300 mg/g	0,38 (0,25-0,58)
DAPA-HF: primaire samengestelde uitkomst^{†[9]}	
Type 2 diabetes	
Ja	0,75 (0,63-0,90)
Nee	0,73 (0,60-0,88)
eGFR	
<60 ml/min	0,72 (0,59-0,86)
≥60 ml/min	0,76 (0,63-0,92)

BI: betrouwbaarheidsinterval; eGFR: estimated glomerular filtration rate; UACR: urine albumin creatinine ratio

* een samenstelling van een aanhoudende daling van de eGFR van ≥50%, eindstadium nierfalen of overlijden door cardiovasculaire of nier-gerelateerde oorzaken.

‡ een samengestelde nier-specifieke uitkomst bestaande uit een aanhoudende daling van de eGFR van ten minste 40% tot minder dan 60 mL/min per 1,73 m², terminale nierziekte of overlijden door nier-gerelateerde oorzaken.

† een samenstelling van ziekenhuisopname voor hartfalen, een urgent bezoek resulterend in intraveneuze therapie voor hartfalen, overlijden door cardiovasculaire oorzaken.

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. In het model zijn na 27 jaar alle patiënten overleden. Dit staat gelijk aan een levenslange tijdshorizon aangezien CNS patiënten in Nederland gemiddeld 73 jaar oud zijn.^[4]

2.6 Analysetechniek

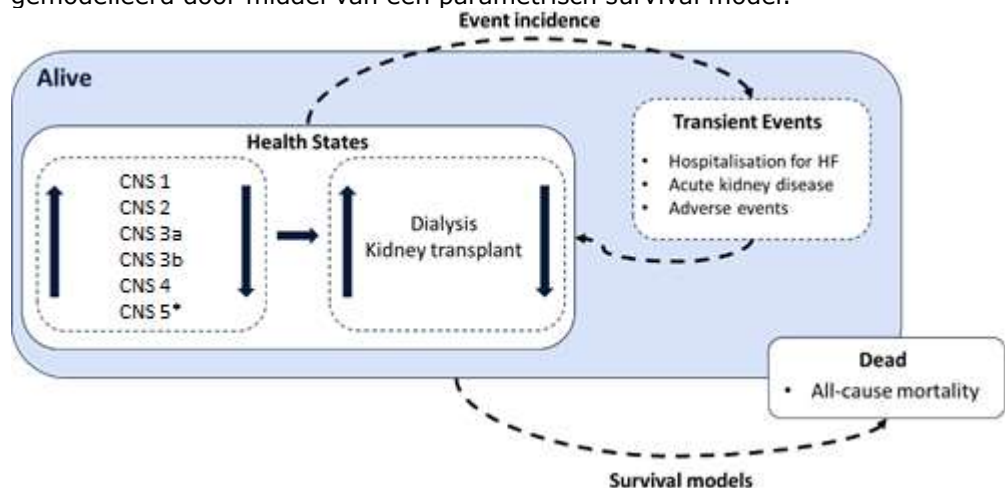
Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd

te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met dapagliflozine aan te kunnen tonen.

2.7 Economisch model

2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

In figuur 2 is de modelstructuur weergegeven. Er is gebruik gemaakt van een Markov model met 9 gezondheidstoestanden (CNS 1, CNS 2, CNS 3a, CNS 3b, CNS 4, CNS 5 (pre-dialysering), dialysering, niertransplantatie, overlijden). Ziekteprogressie is gemodelleerd door transitie tussen de CNS stadia (gebaseerd op de eGFR), dialysering en niertransplantatie. Daarnaast omvat het model de incidentie van ziekenhuisopnames voor hartfalen en het optreden van acute nierschade. Deze events zijn in het model opgenomen als 'transient events': een patiënt ervaart dit gedurende 1 cyclus. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om ziekenhuisopnames voor hartfalen op te nemen in het model omdat dit onderdeel was van een secundaire uitkomstmaat in de DAPA-CKD studie. Acute nierschade is in het model opgenomen omdat dapagliflozine effect heeft op het serumcreatininegehalte, wat een indicator is voor acute nierschade. Sterfte is gemodelleerd door middel van een parametrisch survival model.



Figuur 2: Modelstructuur van het Markov model voor dapagliflozine bij CNS.

HF: hartfalen

*voorafgaand aan dialysering

2.7.2 Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom

De cyclusduur is 1 maand. Er wordt een cohort van 1000 patiënten gesimuleerd. Patiënten starten in verschillende CNS stadia, gebaseerd op een Nederlandse studie.^[4] De verdeling over de verschillende stadia aan de start van de modelsimulatie is weergegeven in tabel 4. Aangezien wordt aangenomen dat dapagliflozine niet gebruikt wordt door patiënten die dialyseren en patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, stromen er aan het begin van de simulatie geen patiënten in deze stadia in. Klinische experts hebben aangegeven dat zij meer patiënten in CNS stadium 2 verwachten. De registratiehouder heeft daarom in een scenarioanalyse een alternatieve verdeling van de patiënten over de CNS stadia onderzocht (zie tabel 4).

Tabel 4: Verdeling van CNS patiënten over de gezondheidstoestanden bij de start van de simulatie

Gezondheidstoestand	Verdeling (standaardfout)	Bron	Scenario-analyse

CNS 1 (eGFR>90 ml/min)	0,065 (0,002)	Van	0,065
CNS 2 (eGFR: 60-90 ml/min)	0,006 (0,0005)	Blijderveen ^[4]	0,286
CNS 3a (eGFR: 45-60 ml/min)	0,426 (0,0032)		0,286
CNS 3b (eGFR: 30-45 ml/min)	0,426 (0,0032)		0,286
CNS 4 (eGFR: 15-30 ml/min)	0,078 (0,0017)		0,078
CNS 5 (pre-dialysering) (eGFR<0,15 ml/min)	0 (0)	Label dapagliflozin	0
Dialysering	0 (0)		0
Transplantatie	0 (0)		0

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. De registratiehouder is uitgegaan van het maatschappelijk perspectief.

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 verdisconteerd met 1,5%.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen gezondheidstoestanden voor de modelstructuur.

2.8 **Inputgegevens**

2.8.1 *Transitiekansen*

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data van de DAPA-CKD studie gebruikt.^[7] Om de transities tussen de verschillende CNS stadia te modelleren, zijn er voor beide groepen (interventiegroep en controlegroep) twee transitie matrices gemaakt (zie tabel A1 en A2): een voor de periode 0-4 maanden na de start van de behandeling en een voor de periode daarna (vanaf 4 maanden). Dit is gedaan omdat dapagliflozine in de eerste vier maanden zorgt voor een afname in de gemiddelde eGFR, waarna de eGFR vervolgens stijgt. Deze transitie matrices zijn geschat aan de hand van maandelijkse geobserveerde transities in de DAPA-CKD studie met behulp van een Bayesiaanse analyse. Bij deze methode is gekozen om *uninformed priors* te gebruiken, wat inhoudt dat de berekeningen niet werden beïnvloed door andere data (bijvoorbeeld andere gepubliceerde studies). De transitiekansen bij de gezondheidstoestanden dialysering en niertransplantatie zijn gebaseerd op een literatuurstudie van Sugrue et al.^[13] omdat dit niet uit de DAPA-CKD studie kon worden gehaald.

De transitiekansen zijn niet gecorrigeerd voor de verschillen tussen de patiëntenpopulatie in de DAPA-CKD studie en de Nederlandse CNS patiëntenpopulatie. De registratiehouder geeft aan dat er te weinig gegevens beschikbaar waren om de transitiekansen te kunnen corrigeren. Wat betreft het verschil in patiëntkarakteristieken tussen de DAPA-CKD studie en de Nederlandse CNS populatie, is met name een groot verschil te zien in de UACR waarde. Mogelijk is het (positieve) effect van dapagliflozine op de transitiekansen minder uitgesproken bij de Nederlandse patiëntenpopulatie. De registratiehouder heeft een scenarioanalyse toegevoegd waarbij voor elke transitie het gemiddelde is

aangehouden van de dapagliflozine transitiekans en de placebo transitiekans. Hiermee is het effect van dapagliflozine als het ware dus gehalveerd.

Het Zorginstituut heeft opgemerkt dat niet alle transitiekansen logisch lijken. Dit is het gevolg van geen of zeer weinig geobserveerde transitie tussen bepaalde CNS stadia in combinatie met de gekozen methode voor het schatten van de transitiekansen. De uitkomsten van het model zijn gevalideerd om te controleren of deze beperkingen invloed hadden op de uitkomsten (zie paragraaf 2.9.4). Ook vraagt het Zorginstituut zich af of het aannemelijk is dat patiënten op zeer hoge leeftijd nog een niertransplantatie ondergaan. De registratiehouder geeft aan dat er geen gedetailleerde gegevens beschikbaar zijn per leeftijd, en er daarom geen antwoord gegeven kan worden op deze vraag. De analyse is op dit punt dan ook niet aangepast.

Transient events

Voor het schatten van de incidentie van ziekenhuisopnames voor hartfalen en acute nierschade, is er gebruik gemaakt van generalised estimating equations (GEE) met individuele patiëntgegevens van de DAPA-CKD studie.^[7] In tabel 5 zijn de uitkomsten van de GEE voor ziekenhuisopnames door hartfalen te zien. In tabel 6 staan de uitkomsten van de GEE voor acute nierschade. De set van mogelijke covariaten voor het model bestond uit: leeftijd, geslacht, ras, diabetes status, smoking status, geschiedenis van hartfalen, hartinfarct of beroerte, glomerulonephritis, hemoglobine, BMI, serum kalium, systolische bloeddruk en UACR categorie. Deze set is samengesteld door de variabelen te nemen die al van tevoren opgenomen waren in het statistische analyseplan van de DAPA-CKD trial, aangevuld met variabelen die relevant geacht werden vanuit gezondheidseconomisch perspectief. De uiteindelijke covariaten in het GEE model zijn bepaald met behulp van een stapsgewijze aanpak: covariaten zijn om de beurt toegevoegd aan het model en de quasi-information criterion (QIC) is gebruikt om te bepalen welke variabele de QIC het meest reduceerde.

Tabel 5: Uitkomsten GEE model voor de kans op een ziekenhuisopname door hartfalen

Covariaat	Coefficiënt (95% BI)	p-waarde
Intercept	-11,41542 (-14,86; -7,97)	<0,001
Dapagliflozine	-0,64716 (-1,07; -0,23)	0,002
Leeftijd	0,04654 (0,02; 0,07)	<0,001
Diabetes type 2	0,81195 (0,17; 1,45)	0,013
BMI	0,05873 (0,02; 0,09)	0,001
Ras: negroïde	0,41411 (-0,56; 1,39)	0,405
Ras: kaukasisch	0,65848 (0,01; 1,31)	0,047
Ras: anders	-0,35959 (-1,50; 0,78)	0,536
Roken	0,48239 (0,18; 0,78)	0,002
eGFR <15	0,87720 (-0,64; 2,39)	0,257
eGFR 15-30	0,85811 (-0,36; 2,07)	0,166
eGFR 30-60	0,33567 (-0,83; 1,50)	0,573
UACR: 30-300 mg/g	1,32207 (-0,70; 3,34)	0,199
UACR: ≥ 300 mg/g	1,63788 (-0,35; 3,62)	0,106
Serum kalium	-0,43026 (-0,77; -0,09)	0,012
Hemoglobine	-0,15531 (-0,30; -0,01)	0,032
Eerdere hartfalen	1,75096 (1,30; 2,20)	<0,001

BMI: body mass index; BI: betrouwbaarheidsinterval; eGFR: estimated glomerular filtration rate; UACR: urine albumin to creatinine ratio

Tabel 6: Uitkomsten GEE model voor de kans op acute nierschade

Covariaat	Coefficiënt (95% BI)	p-waarde
Intercept	-6,81785 (-8,97; -4,66)	<0,001
Dapagliflozine	-0,30783 (-0,62; 0,01)	0,054
Ras: negroïde	0,55403 (-0,17; 1,28)	0,136
Ras: kaukasisch	0,54789 (0,13; 0,96)	0,010
Ras: Anders	0,32357 (-0,26; 0,91)	0,277
eGFR <15	2,12615 (1,35; 2,91)	<0,001
eGFR 15-30	0,61858 (-0,10; 1,34)	0,091
eGFR 30-60	0,01084 (-0,68; 0,71)	0,976
Glomerulonephritis	-0,59022 (-1,18; 0,00)	0,050
Eerdere myocardinfarct	0,32089 (-0,11; 0,75)	0,143
Serum kalium	0,25111 (-0,03; 0,53)	0,081
Hemoglobine	-0,14558 (-0,25; -0,04)	0,006
Eerdere hartfalen	0,76177 (0,39; 1,13)	<0,001

BMI: body mass index; BI: betrouwbaarheidsinterval; eGFR: estimated glomerular filtration rate; UACR: urine albumin to creatinine ratio

Mortaliteit

Voor het schatten van de algemene mortaliteit is er gebruik gemaakt van data van de DAPA-CKD studie.^[7] Ook is er gebruik gemaakt van data van de algemene mortaliteit in de Nederlandse populatie. De mortaliteitskansen die gegenereerd worden, worden in het model voor iedere leeftijd (uitgesplitst naar geslacht) vergeleken met de kans op mortaliteit in de gehele Nederlandse populatie (ook naar leeftijd en geslacht). Hierbij is steeds de hoogste kans op overlijden gebruikt. De mortaliteit is verder niet gespecificeerd voor de oorzaak van overlijden.

De data uit de DAPA-CKD studie zijn verkregen over een beperkte periode van 37,7 maanden.^[7] Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model, is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd. De volgende parametrische distributies zijn geëvalueerd voor het modelleren van de mortaliteit in het model: exponential, Weibull, log-logistic, log-normal, Gompertz, gamma en generalized gamma.

De registratiehouder heeft de Akaike Information Criterion (AIC) en Bayesian Information Criterion (BIC) gerapporteerd om de kwaliteit van de fit van de parametrische curves met de geobserveerde data te evalueren (zie tabel 7).

Tabel 7: Akaike Information Criterion (AIC) van de gefitte parametrische distributies

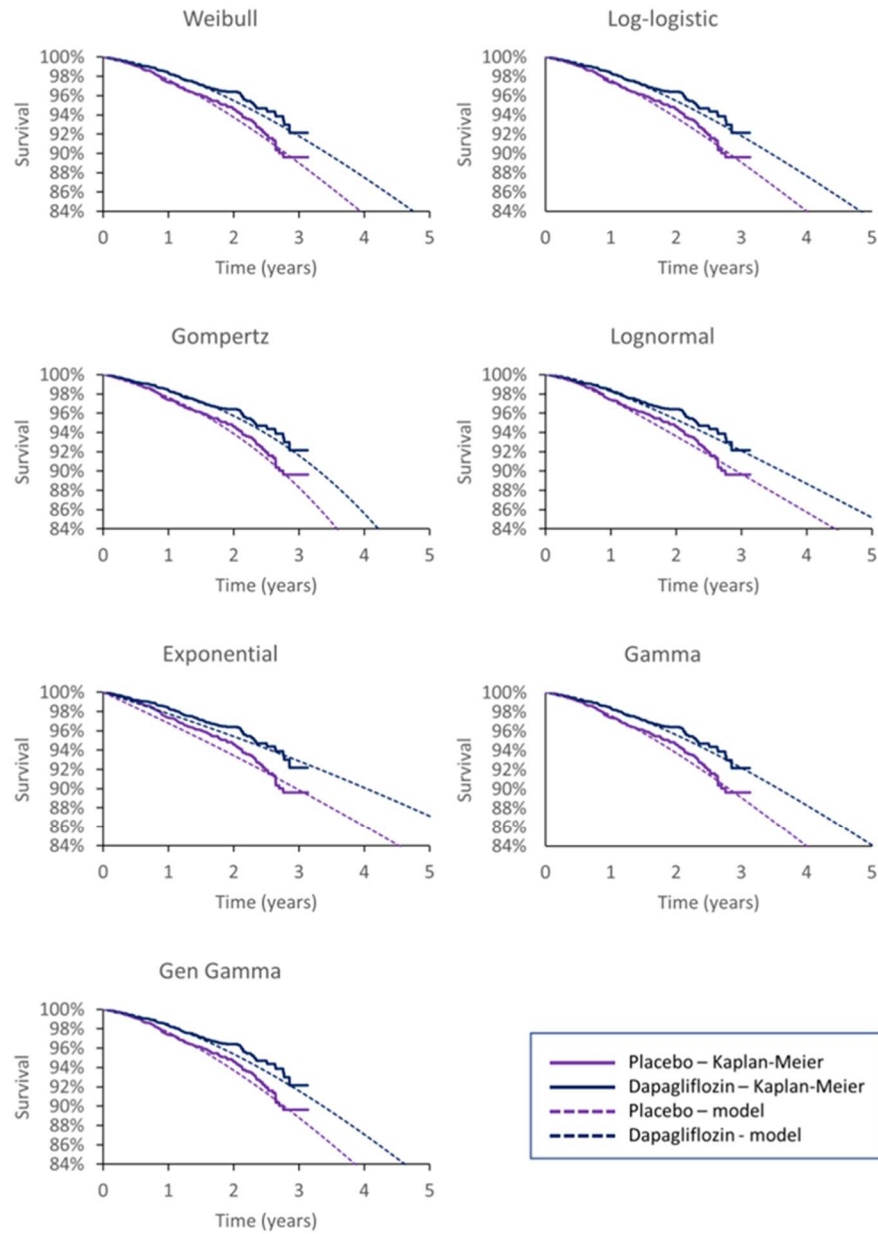
Distribution	AIC	BIC
Exponential	5061,1	5236,0
Weibull	5057,3	5242,0
Log-logistic	5056,3	5241,0
Log-normal	5066,8	5251,4
Gompertz	5061,8	5246,4
Gamma	5495,1	5679,7
Generalized gamma	5144,1	5338,4

In figuur 3 zijn de verschillende gefitte curves en de Kaplan Meier curves weergegeven. De curves laten echter niet de totale duur zien waarop alle patiënten zijn overleden want de y-as is afgekapt op 84%. Wel is te zien dat de overleving van 84% het snelste bereikt wordt bij de Gompertz verdeling en het laatste bij de

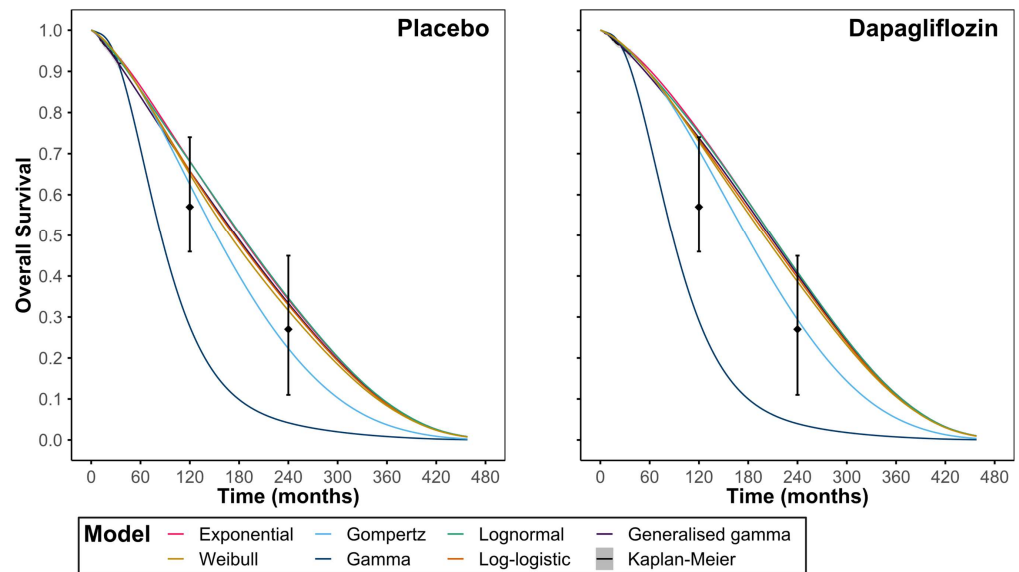
exponentiële verdeling. De gefitte curves zijn beoordeeld op basis van de statistische fit (visueel en met behulp van de AIC en BIC) en klinische plausibiliteit. De registratiehouder acht de Gompertz verdeling het meest plausibel omdat bij gebruik van de Gompertz verdeling de mortaliteit zonder verdere aanpassingen hoger is dan de mortaliteit in de algemene bevolking. Dit geldt niet voor de andere verdelingen. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder ook een figuur aangeleverd waarbij de y-as niet is afgekapt (zie figuur 4). In dit figuur zijn ook de schattingen van klinische experts van de 10- en 20-jaars overleving van de standaardbehandeling (met 80% betrouwbaarheidsintervallen) weergegeven. De Gompertz verdeling ligt het dichtst bij deze schattingen.

De gefitte survival curves worden vervolgens gecorrigeerd voor meerdere covariaten. In tabel 8 worden de gecorrigeerde parameters van de Gompertz verdeling weergegeven. In een scenarioanalyse zijn de resultaten van de ongecorrigeerde survivalcurve te zien.

In tabel 22 in paragraaf 3.5.3 zijn de uitkomsten van het model te zien wanneer er gebruik wordt gemaakt van de andere parametrische distributies.



Figuur 3: Geobserveerde en geschatte incidentie van algemene mortaliteit



Figuur 4: Overzicht van de verschillende gefitte (gecorrigeerde) mortaliteitscurves
De zwarte stippen geven de schattingen weer die gedaan zijn door klinische experts van de 10- en 20-jaars overleving van patiënten in de placebogroep met bijbehorende 80% betrouwbaarheidsintervallen.

Tabel 8: Survival distributie parameters voor gecorrigeerde algemene mortaliteit

Covariaat	Coefficiënt (95% BI)	p-waarde
Shape	0,00026 (-0,00; 0,00)	0,216
Rate	0,00069 (0,00; 0,01)	0,357
Dapagliflozine	-0,36597 (-0,62; -0,11)	0,005
Leeftijd	0,03436 (0,02; 0,05)	<0,001
Vrouw	-0,36049 (-0,64; -0,08)	0,012
Ras: Negroïde	0,63375 (-0,04; 1,30)	0,064
Ras: Kaukasisch	0,81962 (0,43; 1,21)	<0,001
Ras: Anders	0,84351 (0,36; 1,33)	0,001
BMI	-0,02235 (-0,05; 0,00)	0,065
eGFR < 15*	1,47894 (0,76; 2,20)	<0,001
eGFR 15-30	0,53771 (-0,04; 1,12)	0,069
eGFR 30-60	0,28160 (-0,28; 0,84)	0,322
Haemoglobine	-0,22982 (-0,31; -0,15)	<0,001
Glomerulonephritis	-0,45994 (-1,03; 0,11)	0,112
Systolische bloeddruk	-0,00930 (-0,02; -0,00)	0,011
Serum kalium	-0,16838 (-0,39; 0,05)	0,136
Eerdere hartfalen	0,81752 (0,51; 1,13)	<0,001
Eerdere myocardinfact	0,37557 (0,03; 0,72)	0,031
Eerdere beroerte	0,47429 (0,08; 0,87)	0,018

AIC: Akaike information criterion; BMI: body mass index; BI: betrouwbaarheidsinterval; eGFR: estimated glomerular filtration rate;

* referentie eGFR categorie > 60mL/min/1.73m²

Conclusie: Het Zorginstituut gaat akkoord met hoe de mortaliteit is gemodelleerd.

Adverse events

De kansen op ernstige bijwerkingen zijn berekend als een functie van de waargenomen bijwerkingen gedeeld door de risicoduur van de patiënt (*patient time at risk*). In het model zijn de volgende ernstige bijwerkingen opgenomen: volumedepletie, ernstige hypoglykemie, botfracturen, diabetische ketoacidose en amputaties. Andere bijwerkingen kwamen weinig voor en/of ongeveer even vaak in beide groepen en zijn daarom niet meegenomen in het model. In tabel 9 staan de kansen op deze bijwerkingen per jaar per behandeling.

Tabel 9: Jaarlijkse kansen op ernstige bijwerkingen

	Gemiddelde (standaardfout)	Referentie
Standaardzorg + dapagliflozine		
Volumedepletie	0,031 (0,004)	DAPA-CKD studie ^[7]
Ernstige hypoglykemie	0,003 (0,001)	
Fracturen	0,020 (0,003)	
Diabetische ketoacidose	n.v.t.	
Amputatie	0,009 (0,002)	
Standaardzorg		
Volumedepletie	0,021 (0,003)	DAPA-CKD studie ^[7]
Ernstige hypoglykemie	0,006 (0,002)	
Fracturen	0,016 (0,003)	
Diabetische ketoacidose	0,000 (0,000)	
Amputatie	0,010 (0,002)	

*0,0004

Stopzetting van de behandeling

In de DAPA-CKD studie is waargenomen dat in totaal 12,8% van de patiënten in de dapagliflozinegroep stopte met de behandeling en dat 14,4% van de patiënten in de placebogroep stopte (bij een mediane follow-up van 2,4 jaar). De registratiehouder heeft een jaarlijkse kans van 0,0617 op het stoppen van dapagliflozine toegepast in het model gedurende de eerste twee jaar. In de jaren daarna stoppen patiënten niet meer. Er is aangenomen dat wanneer patiënten stoppen met dapagliflozine, de kansen, kosten en utiliteiten van de standaardbehandeling gelden. In een scenarioanalyse is onderzocht wat het effect is van de aanname dat patiënten ook na 2 jaar nog stoppen met dapagliflozine.

Ook is aangenomen dat patiënten stoppen met het gebruiken van dapagliflozine wanneer zij moeten dialyseren of een niertransplantatie hebben gehad. Op het moment dat patiënten gaan dialyseren wordt al het medicatiegebruik geëvalueerd en wordt bepaald of dit moet worden gecontinueerd, dan wel gestopt.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen transitiekansen in het model.

2.8.2

Utiliteiten

Bij elke gezondheidstoestand in het model is een utiliteit bepaald. Deze utiliteiten zijn voor beide behandelgroepen hetzelfde. De registratiehouder heeft hier ongepubliceerde data van de DAPA-CKD studie voor gebruikt. Tijdens de studie zijn meerdere keren EQ-5D-5L vragenlijsten afgenomen. De EQ-5D-5L uitkomsten zijn omgezet naar index scores met behulp van Nederlandse EQ-5D-5L scores zoals beschreven door Versteegh et al.^[14] Vervolgens is een *Mixed effects* model gebruikt om de utiliteiten van de gezondheidstoestanden en 'transient events' te schatten. Er is gekozen voor een *mixed effects* model zodat er rekening gehouden kon worden met herhaalde metingen en correlatie tussen patiënten en zodat er gecorrigeerd kon worden voor baseline verschillen tussen patiënten. Het *mixed effects* model is geschat met covariaten voor de verschillende CNS gezondheidstoestanden en events

(ziekenhuisopname voor hartfalen, acute nierfalen en adverse events). Daarnaast is nog gecorrigeerd voor een minimale set van andere patiëntkarakteristieken waarvan het de verwachting is dat ze effect hebben op de utiliteiten (geslacht, leeftijd en diabetes status). Vervolgens zijn de utiliteiten leeftijdsafhankelijk gemaakt. Dit is gedaan door de utiliteit voor de algemene bevolking op baseline (de startleeftijd van de modelpopulatie) te schatten. Vervolgens werd dit ook gedaan voor de utiliteiten voor alle daaropvolgende cycli op basis van leeftijd, welke vervolgens gedeeld werden door de baseline utiliteit om zo een vermenigvuldigingsfactor te berekenen. Deze vermenigvuldigingsfactor is vervolgens gebruikt voor alle CNS-specifieke utiliteiten in het model.

Er worden eenmalige disutiliteiten toegepast bij ziekenhuisopnames voor hartfalen, acute nierschade en bijwerkingen. In tabel 10 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in het model zijn verwerkt.

Op basis van de literatuur is er een tweede set utiliteiten verkregen, welke gebruikt is in een scenarioanalyse. De gebruikte studies zijn allemaal uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk (VK) aan de hand van EQ-5D vragenlijsten. Om de gepubliceerde utiliteiten uit het VK om te zetten naar Nederlandse utiliteiten is gebruik gemaakt van de volgende formule:

$$Utiliteit_{NL} = 0.1519 + Utiliteit_{VK} * 0.8246$$

De alternatieve waarden van deze alternatieve utiliteitenset zijn ook in tabel 10 gerapporteerd.

Tabel 10: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

	DAPA-CKD studie	Literatuur (omgerekend naar Nederlandse waarden)	
	Gemiddelde (standaardfout)	Gemiddelde	Bron
Utiliteiten van de gezondheidstoestanden			
CNS 1	0,77 (0,005)	0,85 (0,17)	Jesky et al. ^[15]
CNS 2	0,77 (0,005)	0,85 (0,17)	Jesky et al. ^[15]
CNS 3a	0,78 (0,002)	0,81 (0,16)	Jesky et al. ^[15]
CNS 3b	0,78 (0,002)	0,81 (0,16)	Jesky et al. ^[15]
CNS 4	0,78 (0,003)	0,76 (0,15)	Jesky et al. ^[15]
CNS 5 (pre-dialysering)	0,76 (0,009)	0,75 (0,15)	Jesky et al. ^[15]
Dialysering	0,54 (0,11)‡	0,54 (0,11)	Lee et al. ^[16] , NHS ^[17]
Transplantatie	0,74 (0,15*)‡	0,74 (0,15)	Lee et al. ^[16]
Event disutiliteit			
Ziekenhuisopname voor hartfalen	0,06 (0,035)	0,074 (0,014)	Briggs et al. ^[18]
Acute nierschade	0,09 (0,026)	0,066 (0,008)	DAPA-HF studie ^[9]
Disutiliteiten bijwerkingen			
Volumedepletie	0,01 (0,019)	0,041 (0,008)	DAPA-HF studie ^[9]
Ernstige hypoglykemie	0,008 (0,002*)‡	0,008 (0,002)	Beaudet et al. ^[19] , Currie et al. ^[20]
Fracturen	0,07 (0,032)	0,124 (0,02)	DAPA-HF studie ^[9]
Diabetische ketoacidose	0,008 (0,002)‡	0,008 (0,002)	Peasgood et al. ^[21]
Amputatie	0,27 (0,049)	0,231 (0,04)	Clarke et al. ^[22] , Beaudet et al. ^[19]

* Er is aangenomen dat de standaardfout 20% van de gemiddelde waarde is.

‡Hier is input uit de literatuur gebruikt omdat er geen utiliteit uit de studiedata gehaald kon worden (of de schatting uit de data was inconsistent met klinische verwachtingen)

De registratiehouder heeft aangegeven dat een aantal utiliteiten in de base case analyse niet gebaseerd zijn op de DAPA-CKD data omdat dit niet mogelijk was of omdat de uitkomsten niet logisch waren. In plaats daarvan is er gebruik gemaakt van utiliteiten uit de literatuur.

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 registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2020. Kosten uit de Z-index zijn gebaseerd op het jaar 2021. Kosten in andere valuta werden omgezet naar euro met de wisselkoers van het jaar waarin de kosten werden gerapporteerd.

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 die geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenario analyse.

Dapagliflozine

De apotheekinkoopprijs (AIP) van dapagliflozine (10 mg) bedraagt €40,99 voor 30 tabletten. Dit komt overeen met een prijs van €1,37 per tablet. De dosering voor het chronisch gebruik van dapagliflozine is eenmaal daags een tablet van 10 mg.^[1] Bij 100% therapietrouw bedraagt het aantal tabletten per jaar 365. De kosten per patiënt per jaar bedragen hiermee €498,71 (365 x (€40,99/30)). Terhandstellingskosten zijn gebaseerd op data uit het Farmacotherapeutisch Kompas, en zijn vastgesteld op €6,50 per uitgegeven medicijn voor een periode van 3 maanden.^[23] Voor een heel jaar resulteert dit in €26,00 per patiënt. Tezamen zijn de kosten voor behandeling met dapagliflozine €524,71 per patiënt per jaar (zie tabel 11).

Standaardzorg

De kosten van geneesmiddelen voor de standaardbehandeling zijn gebaseerd op medicijnkosten.nl^[24] en zijn vervolgens verlaagd met 9% om te corrigeren voor de BTW. De verdeling van de verschillende typen medicaties in de standaardbehandeling van CNS zijn gebaseerd op de DAPA-CKD studie^[7] en in afstemming met klinische experts. De selectie van de medicijnen en dagelijkse doseringen zijn vervolgens gebaseerd op de richtlijn voor CNS en het Farmacotherapeutisch Kompas.^[3, 23] De marktverdeling van de medicatie die gebruikt wordt is gebaseerd op GIP data.^[25] Kosten zijn exclusief BTW en inclusief terhandstellingskosten weergegeven in tabel 11. De hoeveelheid medicatiegebruik per patiënt is per CNS stadium in het model hetzelfde.

Tabel 11: Kosten van medicatie in het model

Behandeling	Dagelijkse dosering	Jaarlijkse kosten	Verdeling binnen de klasse	Verdeling gebruik in CNS
Dapagliflozine	1x 10mg tablet	€ 524,71		100% (DAPA-CKD studie)
ACE remmers		€ 34,88		50% (expert opinie)
Captopril	2x 75 mg/dag	€ 89,62	1%	
Enalapril	10mg tablet 1x/dag	€ 32,70	42%	
Lisinopril	10 mg 1x/dag	€ 36,05	49%	
Ramipril	5 mg 1x/dag	€ 32,70	8%	
Angiotensine		€ 36,79		30% (expert opinie)
Losartan	50 mg/1x dag	€ 36,05	50%	
Candesartan	8mg/dag tablet	€ 36,05	19%	
Valsartan	1x 80 mg/dag	€ 46,09	7%	
irbesartan	300 mg/1x dag	€ 36,05	23%	
ARBs		€ 71,32		5% (DAPA-CKD studie)
Spironolactone	100 mg/dag	€ 62,83	87%	
Eplerenone	50 mg/1x dag	€ 126,46	13%	
Diuretica		€ 38,39		44% (DAPA-CKD studie)
Bumetanide	5 mg 1x/dag	€ 36,05	77%	
Furosemide	2x 40 mg/dag	€ 46,09	23%	
Statines		€ 33,35		65% DAPA-CKD studie)
Atorvastatine	20 mg/dag	€ 32,70	32,8%	
Rosuvastatine	10 mg /dag	€ 36,05	19,4%	
Simvastatine	40 mg/dag	€ 32,70	47,8%	
Totaal standaardzorg				€70,61

ARB: Angiotensinereceptor blokker

Kosten per gezondheidstoestand

Elke gemodelleerde gezondheidstoestand, inclusief de 'transient events' (ziekenhuisopnames voor hartfalen en acute nierschade) hebben kosten toegewezen gekregen (zie tabel 12). De kosten zijn uitgedrukt in kosten per jaar en zijn voor beide behandelgroepen gelijk. De kosten voor CNS stadium 4, CNS stadium 5 en dialysering zijn gebaseerd op de studie van Van Oosten et al.^[26] Uit de betreffende studie zijn de directe ziekenhuiskosten gebruikt die bij deze gezondheidstoestanden gemeten zijn.^[26] De kosten van een niertransplantatie zijn gebaseerd op een studie van Mohnen et al.^[27] Ook hierbij zijn alleen de direct gerelateerde kosten uit het artikel gebruikt. Hiermee wordt er voorkomen dat bepaalde kostenposten dubbel in het model komen.

Tabel 12: Kosten in de verschillende gezondheidstoestanden en 'transient events'

Gezondheidstoestand	Jaarlijkse kosten*	Bron zorggebruik	Bron kosten
CNS 1	€209,97/ €225,70	Expert opinie, NHG richtlijn (aanne: 1 huisartsbezoek, 1 bezoek aan specialist, 1 bezoek aan specialistisch verpleegkundige en 1 labtest)	Nederlandse kostenhandleiding (aanne: de kosten van een bezoek aan een gespecialiseerde verpleegkundige is ½ van een bezoek aan een specialist) ^[28]
CNS 2	€258,46/ €280,23	Expert opinie, NHG guideline (aanne: 1 huisartsbezoek, 1 bezoek aan specialist, 2 bezoeken aan specialistisch verpleegkundige en 1 labtest)	Nederlandse kostenhandleiding (aanne: de kosten van een bezoek aan een gespecialiseerde verpleegkundige is ½ van een bezoek aan een specialist) ^[28]
CNS 3	€604,91/ €630,34	Expert opinie, NHG guideline (aanne: 2 huisartsbezoeken, 1 bezoek aan specialist, 2 bezoeken aan specialistisch verpleegkundige en 11,6 labtests (elke 3 tot 6 weken)	Nederlandse kostenhandleiding (aanne: de kosten van een bezoek aan een gespecialiseerde verpleegkundige is ½ van een bezoek aan een specialist) ^[28]
CNS 4	€1159,50/ €1194,62	Supplementary data Van Oosten et al. ^[26]	Supplementary data Van Oosten et al. ^[26]
CNS 5	€1159,50/ €1222,44	Supplementary data Van Oosten et al. ^[26]	Supplementary data Van Oosten et al. ^[26]
Dialysering	€71.979,60/ €72.938,60	Van Oosten et al. ^[26]	Van Oosten et al. ^[26]
Niertransplantatie (initiële kosten)	€66.175,60	Mohnen et al. ^[27] 2019	Mohnen et al. ^[27]
Niertransplantatie (vervolgkosten)	€2118,20	Mohnen et al. ^[27] 2019	Mohnen et al. ^[27]
Gezondheidstoestand	Kosten per event*	Bron zorggebruik	Bron kosten
Ziekehuisopname voor hartfalen	€4374,27	CBS Statline ICD code 150 ^[29] (aanne: gemiddelde ziekenhuisopname van 8,5 dagen)	Nederlandse kostenhandleiding: kosten voor een dagopname in het ziekenhuis ^[28]
Acute nierschade	€2901,27	NHS referentiekosten 2018 - 2019 ^[30]	NHS referentiekosten 2018 - 2019 ^[30]

* schatting zonder/met reiskosten

Kosten van bijwerkingen

Voor de bijwerkingen die zijn opgenomen in het model, worden de kosten gehanteerd die in tabel 13 zijn weergegeven. Aangezien de kosten gerelateerd aan fracturen in het model mogelijk aan de hoge kant zijn, is in een scenarioanalyse het effect van een lager bedrag onderzocht (namelijk €975^[31]).

Tabel 13: Kosten van bijwerkingen in het model

Bijwerking	Kosten	Bron zorggebruik	Bron kosten
Volumedepletie	€109,93	Aanne: 1 huisartsbezoek voor 75% van de patiënten en 1 bezoek aan de spoedeisende	Nederlandse kostenhandleiding ^[28]

		hulp bij 25% van de patiënten	
Ernstige hypoglykemie	€888,21	de Groot et al. ^[32]	de Groot et al. ^[32]
Fracturen	€2738,47	Aanname: heupfractuur	Kanters et al. ^[33]
Diabetische ketoacidose	€1806,96	Dhatariya et al. ^[34]	Dhatariya et al. ^[34]
Amputatie	€7448,32	Aanname: amputatie als gevolg van diabetes (diabetische voet)	DBC code 099699064 ^[35]

GP: general practitioner; ED: emergency department

Toekomstige niet-gerelateerde zorgkosten

Leeftijd- en geslacht-specifieke niet-gerelateerde zorgkosten zijn geschat met gebruik van de 'Practical Application to Include future Disease Costs' (PAID) tool.^[36] Er werd een onderscheid gemaakt in de kosten in het laatste jaar van leven en kosten in andere jaren. Kosten voor hartfalen, nefritis, nefrose, acute nierinfecties, urineweginfecties en andere ziekten van de nieren en urinewegen werden geëxcludeerd omdat deze kosten al worden meegenomen in de directe zorgkosten in het model. De PAID tool geeft alleen waarden tot een leeftijd van 99 jaar. De trend in de leeftijden 95 tot 99 werd lineair geëxtrapoleerd naar de leeftijd 100. Toekomstige niet-gerelateerde zorgkosten zijn niet meegenomen in de base case analyse maar alleen in een scenarioanalyse.

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. In het model zijn informele zorgkosten en reiskosten meegenomen.

Mantelzorgkosten

Het aantal uur aan mantelzorg per maand bij CNS stadia 4 en 5 is gebaseerd op een Italiaanse studie van Turchetti et al. waarin is gekeken wat de maatschappelijke kosten van CNS zijn.^[37] Hierbij is het bedrag aan mantelzorgkosten gedeeld door het gemiddelde bedrag per uur, wat uitkomt op 16,5 uur per maand (zie tabel 14). Er wordt hiermee aangenomen dat dit representatief is voor de Nederlandse situatie. Het aantal uren mantelzorg bij CNS stadium 3 is gebaseerd op een studie van Elshahat et al.^[38] waarin is laten zien dat progressie van CNS stadium 3 naar stadium 4-5 geassocieerd was met 1,3-4,2 keer zo hoge kosten. Hiermee komt het aantal uur mantelzorg bij CNS stadium 3 uit op 6,0 uur ($(16,5 / ((1,3 + 4,2) / 2))$). Voor CNS stadia 1 en 2 zijn geen kosten voor mantelzorg meegenomen. Op basis van een recente Nederlandse studie is aangenomen dat het aantal uren mantelzorg bij dialysering gelijk is aan 9,2 uur per week.^[39] Hiermee komt het aantal uur mantelzorg per cyclus uit op 36,8 uur. De registratiehouder geeft aan dat er geen data gevonden is voor het aantal uur informele zorg bij acute nierschade. Daarom zijn de disutiliteiten voor een ziekenhuisopname voor hartfalen (0,09) en een acute nierschade (0,08) als proxy voor ernst van het event gebruikt. De ratio van deze disutiliteiten is toegepast op het aantal uur informele zorg voor ziekenhuisopname voor hartfalen om zo tot een schatting te komen voor het aantal uur informele zorg voor een acute nierschade (32 uur/maand voor hartfalen opname x $(0,08/0,09 = 28$ uur/maand). Het Zorginstituut had graag de invloed van de uren aan mantelzorg afzonderlijk terug willen zien in univariate gevoeligheidsanalyses. Dit is echter niet uitgevoerd door de registratiehouder. De referentieprij van 1 uur mantelzorg werd vastgesteld op €15,13, gebaseerd op de kostenhandleiding en geïndexeerd naar 2020.^[28]

Tabel 14: Schattingen van het aantal uren mantelzorg

	Gemiddeld aantal uren per maand (standaardfout)	Bron
CNS 1	0	Aanname
CNS 2	0	Aanname
CNS 3	6,0 (0,54)	Turchetti et al./Elshahat et al. ^[37, 38]
CNS 4	16,5 (1,47)	Turchetti et al. ^[37]
CNS 5	16,5 (1,47)	Turchetti et al. ^[37]
Dialysering	36,8 (7,4)	De Vries et al. ^[39]
	Gemiddeld aantal uren per maand (standaardfout)	
Ziekenhuisopname voor hartfalen	32,0 (6,4)	Expert opinie (zie farmaco-economisch dossier dapagliflozine voor hartfalen)
Acute nierschade	28 (5,6)	Aanname

Reiskosten

Reiskosten gerelateerd aan bezoeken aan de huisarts en het ziekenhuis werden meegenomen in de base case analyse. De gemiddelde afstand naar de huisarts (1,1 km) en naar het ziekenhuis (7,0 km) zijn gebaseerd op de kostenhandleiding.^[28] Er is een bedrag van €0,20 per kilometer gerekend en €3,20 aan parkeerkosten.^[28] Op basis van een studie van Mohnen et al. is aangenomen dat patiënten die dialyseren 3 keer per week naar het ziekenhuis gaan.^[27] De totale kosten per gezondheidstoestand inclusief reiskosten zijn weergegeven in tabel 12. Het Zorginstituut merkt op dat de reiskosten bij dialysering waarschijnlijk niet goed zijn berekend. Het effect hiervan op de ICER is waarschijnlijk zeer beperkt.

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. Aangezien de gemodelleerde populatie 73 jaar oud is aan het begin van het model, en dus al gepensioneerd, zijn er geen productiviteitskosten meegenomen in het model.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de geïncorporeerde kosten in het model.

2.8.4

Modelaannames

In Tabel 15 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 15: Aannames in het model

Aanname	Paragraaf
Algemeen	
Het model heeft een levenslange tijdshorizon.	2.5
Er is een disconteringsvoet van 4% voor de kosten en gebruikt en 1,5% voor de effecten.	2.7.4
De waarden van de eGFR en UACR van de gemodelleerde patiëntpopulatie zijn gebaseerd op de literatuur.	2.1
Vergelijking	
De mix van medicatie die de standaardzorg vormen in de DAPA-CKD studie is ongeveer representatief voor de standaardzorg in Nederland.	2.3/Table 11, expert opinie

Aanname	Paragraaf
Effectiviteit dapagliflozine	
Er is aangenomen dat transitiekansen tussen de CNS stadia gelijk zijn voor alle verschillende patiëntkarakteristieken en daarmee dus ook verschillende subgroepen.	2.8.1
Bijwerkingen	
Er werd aangenomen dat de incidentie van bijwerkingen constant over de tijd was	2.8.1
De incidentie van bijwerkingen in de controlegroep van de DAPA-CKD studie is representatief voor de incidentie van bijwerkingen in de Nederlandse CNS populatie.	2.8.1
Staken van behandeling dapagliflozine	
Patiënten stoppen met dapagliflozine wanneer zij een niertransplantatie ondergaan.	2.8.1/expert opinion
Patiënten die moeten dialyseren stoppen met dapagliflozine.	2.8.1/expert opinion
Er werd aangenomen dat er elk jaar eenzelfde hoeveelheid patiënten stopt met dapagliflozine.	2.8.1
Utiliteiten	
Er is aangenomen dat de utiliteiten alleen afhankelijk zijn van de gezondheidstoestanden en niet van de medicatie.	2.8.3/Tabel 10
De relatieve reductie in utiliteiten die geassocieerd is met een hogere leeftijd zoals waargenomen in de algemene bevolking is representatief voor de reductie in de CNS populatie.	2.8.3/Tabel 10
Disutiliteiten werden toegepast voor bijwerkingen, ziekenhuisopnames voor hartfalen en acute nierschade. Dit werd voor 1 modelcyclus (dus een maand) toegepast.	2.8.3/Tabel 10
Kosten gezondheidszorg	
Er werd aangenomen dat het gebruik van dapagliflozine niet gepaard gaat met extra monitoringskosten	2.8.4
De kosten voor de gezondheidstoestanden en events zijn onafhankelijk van de behandeling die de patiënt krijgt.	2.8.4
De kosten van de standaardzorg zijn gebaseerd op geobserveerde proporties van het gebruik van specifieke medicatie in de DAPA-CKD studie en expert opinie.	2.8.4/Tabel 11
Aanname wat betreft het zorggebruik in CNS stadium 1 t/m 3 is gebaseerd op expert opinie en de NHG richtlijn.	2.8.4/Tabel 12
Er is aangenomen dat de kosten voor acute nierschade in Nederland gelijk zijn aan het Verenigd Koninkrijk.	2.8.4/Tabel 12
Patiënt en familiekosten	
Er is aangenomen dat patiënten in CNS stadia 1 en 2 geen gebruik maken van mantelzorg.	2.8.4/Tabel 14
Reiskosten zijn bij de kosten van de gezondheidstoestanden opgeteld waarbij er is gekeken naar het aantal bezoeken aan zorgverleners.	2.8.4/Tabel 12
Kosten in andere sectoren	
Productiviteitskosten zijn niet geïnccludeerd in de analyses omdat de gemiddelde leeftijd van de populatie boven de pensioenleeftijd ligt.	2.8.4

2.9 Validatie

2.9.1 *Validatie van het conceptuele model*

Verschillende klinische experts waaronder prof. Hidde Lambers Heerspink (Universiteit van Groningen), prof. David Wheeler (University College London) en prof. John McMurray (University of Glasgow) hebben feedback gegeven op het modelontwerp en de uitkomsten. Daarnaast heeft prof. Andrew Briggs (London School of Hygiene & Tropical Medicine) meegewerkt aan het modelontwerp. De registratiehouder heeft het conceptuele model niet expliciet vergeleken met andere gepubliceerde modellen. Wel heeft de registratiehouder een literatuuronderzoek gedaan naar kosteneffectiviteitsmodellen en op basis daarvan een overzicht aangeleverd van de gebruikte gezondheidstoestanden, modelperspectieven en uitkomsten van de Nederlandse studies. De registratiehouder geeft aan dat bij de meeste CNS-modellen de eGFR stadia gebruikt zijn als basisstructuur.

2.9.2 *Validatie van de input data*

Er heeft een adviesraadbijeenkomst plaatsgevonden waarin de registratiehouder inzicht van vijf Nederlandse klinische experts heeft verkregen over de huidige Nederlandse situatie en over de vertaling van de DAPA-CKD studie naar de Nederlandse populatie. De registratiehouder heeft een uitgebreide samenvatting aangeleverd van deze bijeenkomst.

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om de berekende transitiekansen tussen de CNS stadia te valideren aan de hand van de studie van Sugrue et al.^[13] De registratiehouder heeft echter aangegeven dat de kansen uit de studie van Sugrue et al. niet direct te vergelijken zijn met de transitiekansen in het model.

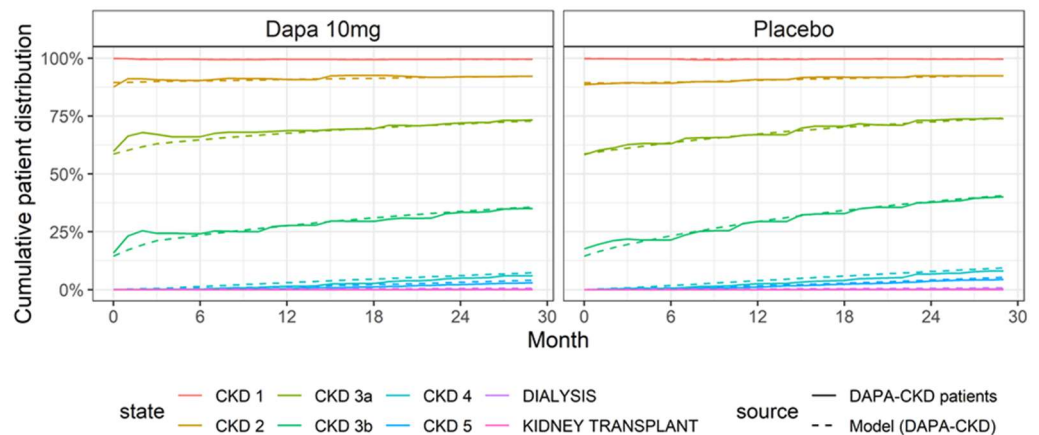
2.9.3 *Technische validatie*

De registratiehouder heeft de volgende controles uitgevoerd:

- Controle op fouten in formules en parameters;
- Controle van het verzamelen van input parameters en implementatie daarvan in het model;
- Uitvoer van een extreme waarden analyse

2.9.4 *Output validatie*

De registratiehouder heeft meerdere modeluitkomsten gevalideerd aan de hand van de resultaten van de DAPA-CKD studie. In figuur 5 is de cumulatieve verdeling van de patiënten over de verschillende gezondheidstoestanden van zowel de DAPA-CKD studie als de modelschattingen. De doorgetrokken lijnen geven de waargenomen data weer en de stippellijnen geven de modelschattingen weer. De figuur laat zien dat het model de stijging in het aantal patiënten in CNS stadia 3a en 3b iets onderschat tijdens de eerste 6 maanden. In de maanden daarna overlappen de lijnen waardoor het Zorginstituut concludeert dat het model de transities over de verschillende gezondheidstoestanden goed kan nabootsen.



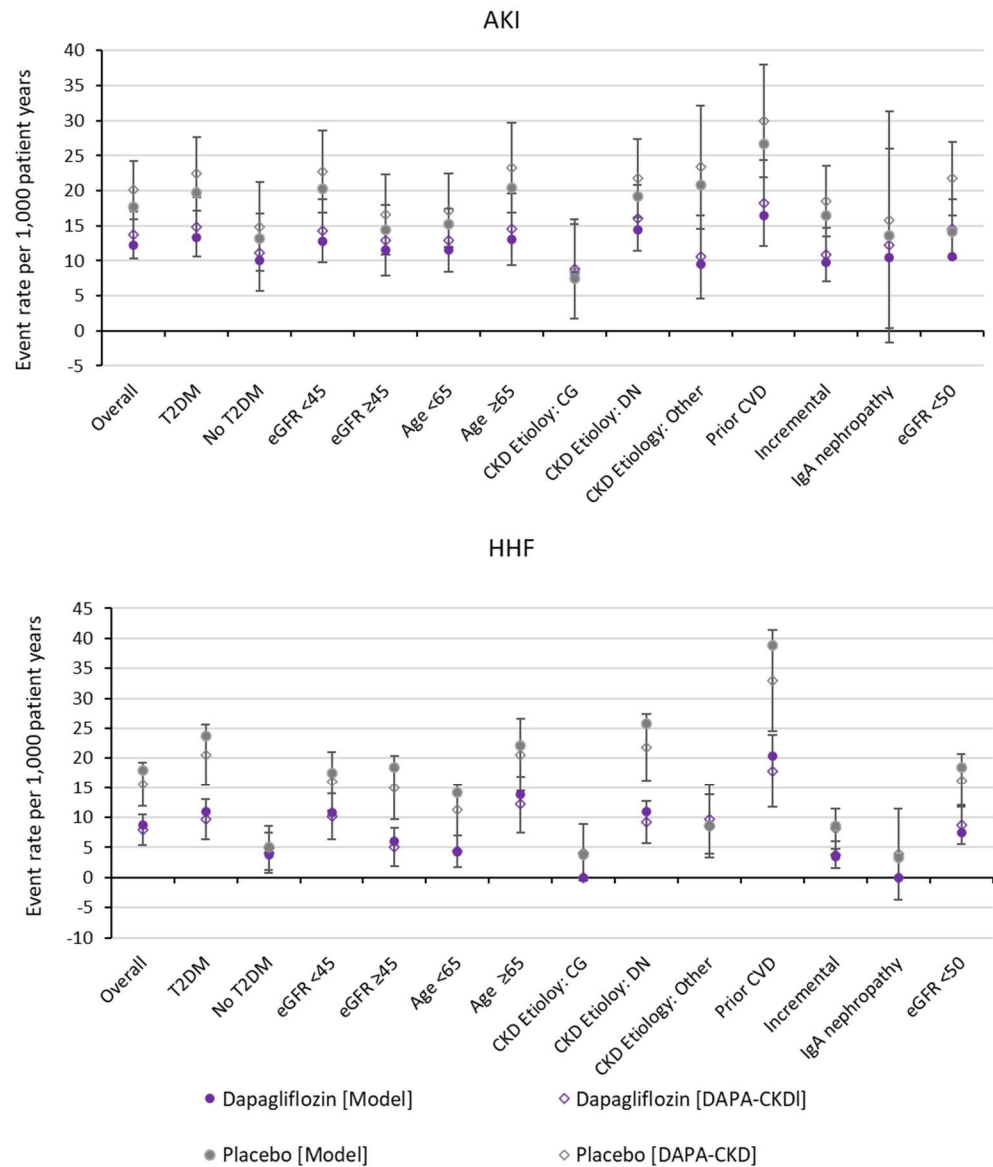
Figuur 5: Cumulatieve verdeling van de patiënten per gezondheidstoestand het model en in de geobserveerde data

In figuur 6 zijn de geobserveerde en gemodelleerde incidentie van acute nierschade en ziekenhuisopnames voor hartfalen weergegeven. Het model schat de incidentie van acute nierschade voor beide behandelgroepen iets lager in dan waargenomen in de studie. De incidentie van ziekenhuisopnames wordt daarentegen bij beide behandelgroepen iets hoger ingeschat dan wat er in de DAPA-CKD studie geobserveerd is. Aangezien alle modelschattingen binnen de betrouwbaarheidsintervallen van de geobserveerde data lijken te vallen, vindt het Zorginstituut de verschillen acceptabel.

In een tweede interviewronde werden de klinische uitkomsten van het model gepresenteerd aan twee klinisch experts. Deze klinisch experts werden gevraagd of de uitkomsten in lijn waren met hun verwachtingen en hun observaties in de dagelijkse praktijk. De registratiehouder heeft een samenvatting hiervan aangeleverd. De klinisch experts konden zich vinden in de geschatte levensverwachting en het kwam overeen met wat zij in de dagelijkse praktijk observeren (50% van de patiënten overlijdt binnen 10 jaar). Het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen (4% in 10 jaar) leek hen ook representatief voor de brede Nederlandse CNS populatie. Wat betreft de verdeling van de patiënten over de CNS stadia, gaven de klinisch experts aan dat de schatting van het percentage patiënten in CNS stadium 2 te laag is (zie tabel 4). Het grote verschil tussen de percentages bij stadium 2 en 3 vonden zij niet realistisch en zou kleiner moeten zijn. Het effect hiervan is onderzocht in een scenarioanalyse.

Aan de hand van een studie van Gansevoort et al. is geprobeerd de levensverwachting te valideren.^[40] De studie van Gansevoort et al. laat de levensverwachting zien voor patiënten met verschillende eGFR en albuminurie stadia voor verschillende leeftijden op basis van Canadese data verzameld tussen 2002 en 2009.^[40] De modelpopulatie bestond voornamelijk uit patiënten met eGFR stadium 3A (43%) en stadium 3B (43%). De levensverwachting gerapporteerd door Gansevoort voor 70-jarigen was respectievelijk 10 jaar en 7,5 jaar voor deze twee stadia, iets lager dan de levensverwachting die het model voorspelt (10,9 jaar). Validatie op basis van albuminurie laat hetzelfde beeld zien. Gansevoort rapporteert 10,5 jaar voor stadium 1 en 7 jaar voor stadium 2 voor 70-jarigen.^[40] Het model voorspelt een levensverwachting van 10,9 jaar op basis van een populatie met 37% stadium 1 albuminurie en 53% stadium 2 albuminurie. De uitkomsten van het huidige model zijn wat hoger dan de resultaten van Gansevoort et al, waarvan de resultaten dateren uit het jaar 2009. Het is aannemelijk dat de levensverwachting sindsdien gestegen is door betere behandeling en algehele stijging van de

levensverwachting in de totale bevolking.



Figuur 6: Geobserveerde en geschatte incidentie van acute nierschade en ziekenhuisopnames door hartfalen

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

Er zijn gevoeligheidsanalyses uitgevoerd waarbij losse variabelen (of een set van variabelen) zijn aangepast naar een hogere en een lagere schatting om het effect ervan op de ICER te bekijken. De registratiehouder geeft aan dat alle kosten werden gevarieerd met $\pm 20\%$, evenals de utiliteiten en disutiliteiten. De invloed op de ICER is weergegeven in een tornado diagram.

Naast het variëren van de parameters met $\pm 20\%$, heeft de registratiehouder het effect van het in-/excluderen van bijwerkingen en maatschappelijke kosten en het variëren van de tijdshorizon onderzocht en toegevoegd aan het tornado diagram.

2.10.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. Voor de PSA heeft de registratiehouder 1000 simulaties gerund. Waar mogelijk is er gebruik gemaakt van de standaardfout rondom de input parameter. Wanneer deze informatie niet beschikbaar was, werd er aangenomen dat de standaardfout 20% van de gemiddelde waarde was. Tabel A3 geeft alle parameters weer die opgenomen zijn in de PSA met de bijbehorende kansverdelingen.

2.10.3 *Scenarioanalyses*

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd zijn schematisch weergegeven in tabel 16.

Tabel 16: Overzicht van de scenarioanalyses

Parameters	Scenario's
Tijdshorizon	<ol style="list-style-type: none"> 1 jaar 5 jaar 10 jaar
Effectiviteit van de behandeling	<ol style="list-style-type: none"> 1. Geen effect van dapagliflozin op eGFR transitiekansen 2. Effect van dapagliflozine op de eGFR transitiekansen is gehalveerd 3. Effect van dapagliflozine op de eGFR transitiekansen afgeleid van de transitiekansen uit Sugrue 4. Geen effect van dapagliflozine op de mortaliteit 5. Geen effect van dapagliflozine op de kans op ziekenhuisopnames voor hartfalen 6. Geen effect van dapagliflozine op de kans op acute nierschade 7. Ongecorrigeerde survivalfunctie gebruikt
Patiënten populatie	<ol style="list-style-type: none"> 1. % vrouwen gelijk aan de DAPA-CKD studie (33%) 2. Startleeftijd gelijk aan de DAPA-CKD studie (61,84) 3. Rasverdeling gelijk aan de DAPA-CKD studie (Kaukasisch: 52%, negroïde: 5%, Aziatisch: 35% Anders: 8%) 4. Lager BMI (26,0) 5. % Diabetes gelijk aan de DAPA-CKD studie (68%) 6. UACR verdeling gelijk aan de DAPA-CKD studie (30-300: 10% and >300: 90%) 7. Ook met dapagliflozine starten in CNS stadium 5 (stage 1:0,06, stage 2 :0,01, stage 3a: 0,41, stage 3b: 0,41, stage 4: 0,07, stage 5: 0,03) 8. Evenveel patiënten starten in stadium 2, 3a en 3b ((stage 1:0,065, stage 2:0,286, stage 3a: 0,286, stage 3b: 0,286, stage 4: 0,078, stage 5: 0,00)
Mortaliteit: verdelingen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Exponential 2. Weibull 3. Lognormal 4. Log-logistic 5. Gamma 6. Generalized gamma
Stoppen met dapagliflozine	<ol style="list-style-type: none"> 1. Geen patiënten stoppen met dapagliflozine (0,00%) 2. Een tweemaal hogere kans op staken per jaar (12,34%) 3. Ook na twee jaar stoppen patiënten met dapagliflozine
Dapagliflozine tijdens dialysering	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wel dapagliflozine tijdens de dialysering

Verdeling achtergrond-medicatie	1. ACEi=31% and ARB=67% gebaseerd op de DAPA-CKD studie (en kosten standaardzorg €77,59)
Utiliteiten	1. Utiliteiten zijn niet afhankelijk van leeftijd 2. Utilites zijn gebaseerd op de literatuur
Kostenscenario's	1. Additionele monitoringskosten voor dapagliflozine in het eerste jaar ((2x bezoek aan specialist) 2. Geen mantelzorg bij CNS stadia 3a/b 3. Geen mantelzorg 4. Laagste Nederlandse schatting voor dialysekosten (€64.503) 5. Hoogste Nederlandse schatting voor dialysekosten (€80.893) 6. Gezondheidszorgperspectief 7. Inclusief niet-gerelateerde medische kosten 8. Kosten voor fracturen gebaseerd op voet/teen fractuur

Naast scenarioanalyses zijn er een aantal subgroepanalyses uitgevoerd, namelijk:

- Wel/geen diabetes
- eGFR (>45; <45)
- UACR (>300 mg/g; <300 mg/g)

De registratiehouder heeft bij deze subgroepanalyses alleen de algemene sterfte en de kansen op ziekenhuisopnames voor hartfalen en acute nierschade aangepast. De transitiekansen tussen de CNS stadia - en dus het effect van dapagliflozine op de progressie van CNS - zijn niet aangepast.

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 dapagliflozine. 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 registratiehouder heeft geen VOI analyse uitgevoerd.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut kan zich vinden in de validatie en de univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses.

2.11 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. In plaats daarvan is er gebruik gemaakt van een gepubliceerde systematische literatuurstudie naar economische modellen waarmee volwassen CNS patiënten gemodelleerd zijn om zo een overzicht te krijgen van eerder gebruikte modelstructuren.^[13] De studie is gepubliceerd in 2019 en de search was uitgevoerd in november 2017. Er werden 101 modellen gevonden waarvan 13 CNS modellen en 33 *end-stage renal disease* (ESRD) modellen. Er was het vaakst gebruik gemaakt van een Markov model (bij 11 van de 13 CNS modellen en bij 28 van de 33 ESRD modellen). Over het algemeen bestonden de CNS modellen uit CNS gezondheidstoestanden op basis van de eGFR. De ESRD modellen bestonden voornamelijk uit 4 gezondheidstoestanden: pre-dialyse, dialyse, transplantatie en

overlijden. In de gepubliceerde modellen is geen gebruik gemaakt van de 'transient states' ziekenhuisopname voor hartfalen en acute nierschade. Van alle modellen waren er 8 gebaseerd op de Nederlandse situatie. Hiervan waren er 3 gericht op preventie. De registratiehouder heeft de karakteristieken van de overige 5 studies uiteengezet in tabel A4. Aan de tabel is een extra studie toegevoegd die tijdens een update van de literatuursearch is gevonden..

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (tabel 17) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,1 en 0,4 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €20.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 17: Berekening ziektebelasting van CNS

Resterende QALYs met standaard behandeling	7,852
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	11,26
Absoluut QALY verlies (fair innings)	3,41
Proportional shortfall	0,30

3.2 Incrementele en totale effecten

Standaardbehandeling + dapagliflozine resulteert in een winst van 1,21 levensjaren en 0,93 QALYs ten opzichte van alleen standaardzorg (zie tabel 18).

Tabel 18: Incrementele effecten van behandeling met standaardzorg + dapagliflozine versus standaardzorg

	Standaardzorg + dapagliflozine	Standaardzorg	Incrementeel
Met discontering (1,5%)			
Levensjaren	11,09	9,87	1,21
QALYs	8,08	7,14	0,93
Zonder discontering			
Levensjaren	12,35	10,91	1,44
QALYs	8,96	8,85	1,11

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling bestaande uit standaardzorg + dapagliflozine resulteert in een gemiddelde kostenbesparing van €5.977 (verdisconteerd) in vergelijking met alleen standaardzorg. Zie tabel 19 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Er wordt met name bespaard op dialysekosten.

Tabel 19: Totale in incrementele kosten van toevoeging van dapagliflozine aan de standaardzorg

	Standaardzorg + dapagliflozine	Standaardzorg	Incrementeel
Met discontering (4%)			
Directe kosten			
Geneesmiddelen	€ 4.625	€609	€4.016
Ziektegerelateerde kosten	€ 6.584	€5.866	€718

(zonder dialysering)			
Clinical events costs			
Dialysering	€59.176	€ 69.401	-€10.225
Transplantatie	€4.974	€5.720	-€747
Ziekhuisopname voor hartfalen	€134	€195	-€61
Acute nierschade	€615	€729	-€114
Bijwerkingen	€1.226	€1.100	€126
Maatschappelijke kosten*	€18.711	€18.401	-€ 10
Totale kosten met discontering	€96.045	€102.022	-€5.977
Zonder discontering			
Directe kosten			
Geneesmiddelen	€5.938	€781	€5.157
Ziektegerelateerde kosten (zonder dialysering)	€8.486	€7.348	€1.139
Clinical events costs			
Dialysering	€89.587	€102.954	-€13.367
Transplantatie	€7.161	€8.133	-€972
Ziekhuisopname voor hartfalen	€181	€255	-€74
Acute nierschade	€869	€1.007	-€138
Bijwerkingen	€1611	€1.414	€ 196
Maatschappelijke kosten*	€25.407	€ 24.597	€ 811
Totale kosten zonder discontering	€139.240	€146.489	-€7.248

*Informeel zorgkosten en reiskosten

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De registratiehouder geeft aan dat de behandeling bestaande uit standaardzorg + dapagliflozine dominant is ten opzichte van alleen standaardzorg: de behandeling resulteert namelijk in meer QALYs tegen minder kosten. De resultaten worden met name gedreven door minder dialysering wat een grote kostenbesparing oplevert.

Tabel 20: Incrementele kosteneffectiviteit van toevoeging van dapagliflozine aan de standaardzorg

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	Standaardzorg + dapagliflozine domineert
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	Standaardzorg + dapagliflozine domineert

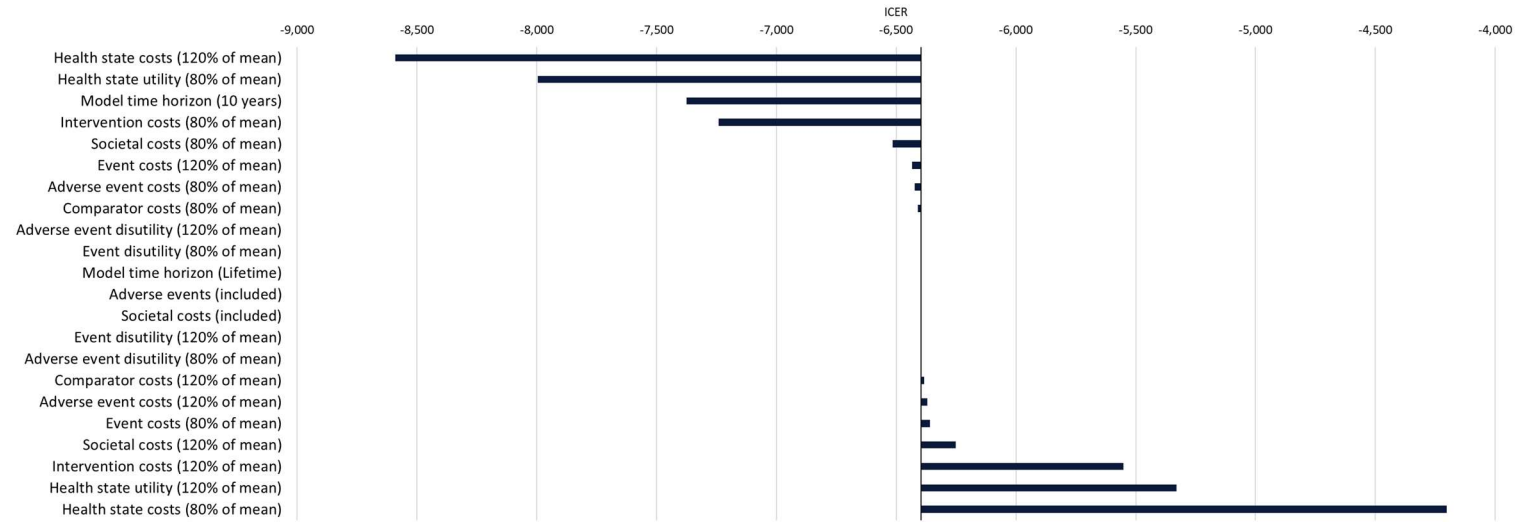
3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Tabel A5 (in de bijlage) en tabel 21 geven de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Dit wordt ook grafisch weergegeven in figuur 7. In Tabel A5 is te zien dat de prijs van dapagliflozine weinig effect heeft op de totale kosten: wanneer de kosten van dapagliflozine met 20% verhoogd worden, nemen de totale kosten toe van €96.045

naar €96.835.

De ICER is het meest gevoelig voor de kosten van de CNS stadia en de utiliteiten. Alle ICERs in de univariate gevoeligheidsanalyses blijven negatief: dat wil zeggen dat in alle univariate sensitiviteitsanalyses de toevoeging van dapagliflozine aan de standaardzorg dominant is ten opzichte van alleen standaardzorg.



Figuur 7. Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyses

Tabel 21: overzicht van de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses

Parameter	Dapagliflozine		Standaardzorg		Incrementeel		
	Totale kosten	Totale QALYs	Totale kosten	Totale QALYs	Kosten	QALYs	ICER
-20% van het gemiddelde							
CNS1 kosten	€96.043	8,127	€102.020	7,197	-€5.978	0,930	Dominant
CNS2 kosten	€96.013	8,127	€101.994	7,197	-€5.981	0,930	Dominant
CNS3a kosten	€95.834	8,127	€101.843	7,197	-€6.009	0,930	Dominant
CNS3b kosten	€95.639	8,127	€101.699	7,197	-€6.060	0,930	Dominant
CNS4 kosten	€95.450	8,127	€101.456	7,197	-€6.006	0,930	Dominant
CNS5 kosten	€95.977	8,127	€101.947	7,197	-€5.970	0,930	Dominant
Dialysering kosten	€84.210	8,127	€88.142	7,197	-€3.932	0,930	Dominant
Transplantatie kosten	€95.947	8,127	€101.907	7,197	-€5.960	0,930	Dominant
Transplantatie kosten (initial)	€95.149	8,127	€100.993	7,197	-€5.844	0,930	Dominant
CNS1 utiliteit	€96.045	8,066	€102.022	7,136	-€5.977	0,930	Dominant
CNS2 utiliteit	€96.045	7,974	€102.022	7,054	-€5.977	0,920	Dominant
CNS3a utiliteit	€96.045	7,781	€102.022	6,896	-€5.977	0,885	Dominant
CNS3b utiliteit	€96.045	7,503	€102.022	6,694	-€5.977	0,809	Dominant
CNS4 utiliteit	€96.045	7,650	€102.022	6,741	-€5.977	0,909	Dominant
CNS5 utiliteit	€96.045	8,030	€102.022	7,092	-€5,977	0,938	Dominant
Dialysering utiliteit	€96.045	7,970	€102.022	7,019	-€5,977	0,952	Dominant
Transplantatie utiliteit	€96.045	8,022	€102.022	7,079	-€5,977	0,943	Dominant
+20% van het gemiddelde							
CNS1 kosten	€96.048	8,127	€102.024	7,197	-€5.976	0,930	Dominant
CNS2 kosten	€96.078	8,127	€102.051	7,197	-€5.973	0,930	Dominant
CNS3a kosten	€96.257	8,127	€102.202	7,197	-€5.945	0,930	Dominant
CNS3b kosten	€96.452	8,127	€102.345	7,197	-€5.893	0,930	Dominant
CNS4 kosten	€96.641	8,127	€102.588	7,197	-€5.948	0,930	Dominant
CNS5 kosten	€96.114	8,127	€102.097	7,197	-€5.983	0,930	Dominant
Dialysering kosten	€107.880	8,127	€115.902	7,197	-€8.022	0,930	Dominant
Transplantatie kosten	€96.144	8,127	€102.137	7,197	-€5.993	0,930	Dominant

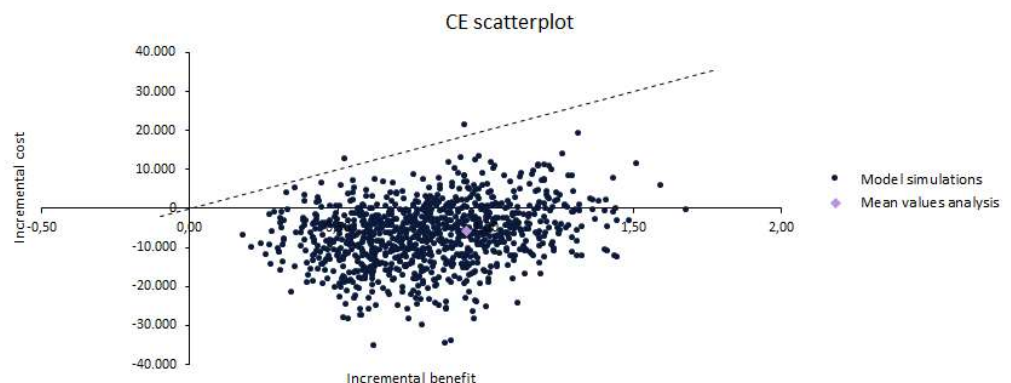
Transplantatie kosten (initial)	€96.942	8,127	€103.051	7,197	-€6.109	0,930	Dominant
CNS1 utiliteit	€96.045	8,087	€102.022	7,148	-€5.977	0,939	Dominant
CNS2 utiliteit	€96.045	8,174	€102.022	7,226	-€5.977	0,948	Dominant
CNS3a utiliteit	€96.045	8,362	€102.022	7,380	-€5.977	0,982	Dominant
CNS3b utiliteit	€96.045	8,629	€102.022	7,574	-€5.977	1,055	Dominant
CNS4 utiliteit	€96.045	8,532	€102.022	7,571	-€5.977	0,962	Dominant
CNS5 utiliteit	€96.045	8,127	€102.022	7,197	-€5.977	0,930	Dominant
Dialysering utiliteit	€96.045	8,234	€102.022	7,321	-€5.977	0,913	Dominant
Transplantatie utiliteit	€96.045	8,182	€102.022	7,261	-€5.977	0,922	Dominant

3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

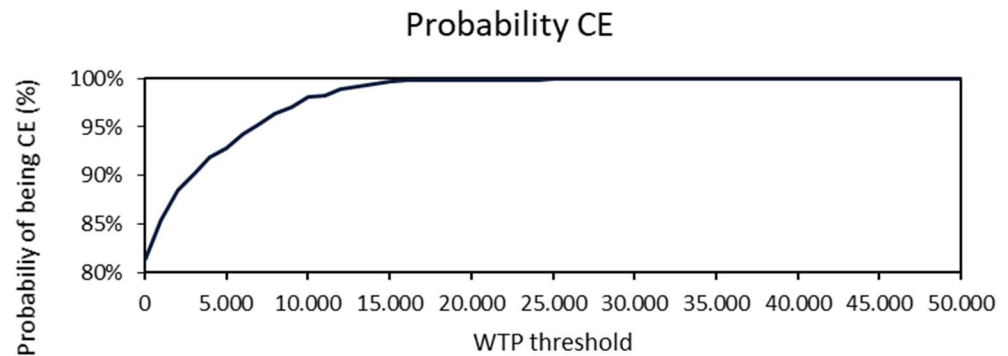
Figuur 8 geeft de resultaten van de PSA weer in een cost-effectiveness (CE) plane. Het Zorginstituut heeft berekend dat 81% van de simulaties in het zuidoostelijke kwadrant vallen, wat betekent dat de toevoeging van dapagliflozine aan de standaardzorg leidt tot een toename in QALYs tegen een kostenbesparing. De overige 19% van de simulaties vallen in het noordoostelijke kwadrant wat betekent dat de toevoeging van dapagliflozine aan de standaardzorg leidt tot een toename in QALYs tegen meerkosten.

Het Zorginstituut merkt op dat de CE plane een grote spreiding laat zien in de QALYs. De registratiehouder geeft aan dat dit komt door onzekerheid in het effect van dapagliflozine op ziekenhuisopnames voor hartfalen (HR: 0,52 (0,34-0,79)), acute nierschade (HR: 0,74 (0,54-1,01)) en algemene sterfte (HR 0,69 (0,54-0,90)). Deze onzekerheid is terug te zien in de grote spreiding van de betrouwbaarheidsintervallen, welke zijn gebruikt in de PSA. De registratiehouder geeft ook aan dat de onzekerheid omtrent de transitiekans naar de dialyse gezondheidstoestand bijdraagt bij aan de grote spreiding in incrementele QALYs. Deze onzekerheden zijn niet getoetst in de univariate gevoeligheidsanalyses en komen daarom niet in de vorige paragraaf naar voren. Het Zorginstituut had graag gezien dat deze variabelen in univariate gevoeligheidsanalyses onderzocht werden. De registratiehouder heeft dit echter niet uitgevoerd.

In figuur 9 is de 'cost-effectiveness acceptability curve' (CEAC) weergegeven. De kans dat dapagliflozine kosteneffectief is, is 99,8% bij een referentiewaarde van €20.000/QALY. De CEAC bereikt 100% bij een referentiewaarde van €25.000. Zowel figuur 8 als figuur 9 heeft het Zorginstituut verkregen door het model opnieuw te runnen.



Figuur 8: incrementele kosten en effecten van dapagliflozine + standaardzorg ten opzichte van standaardzorg alleen: PSA met 1000 simulaties



Figuur 9: 'Cost-effectiveness acceptability curve' (CEAC) van de toevoeging van dapagliflozine aan standaardzorg (gebaseerd op de PSA met 1000 simulaties)

3.5.3

Scenarioanalyses

In tabel 22 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. In de meeste scenarioanalyses bleef standaardzorg + dapagliflozine dominant ten opzichte van standaardzorg alleen. Dit was echter niet het geval bij de volgende scenario's:

- wanneer de tijdshorizon verkort werd naar 1 jaar (ICER: €119.102),
- wanneer dapagliflozine geen effect had op de eGFR transitiekansen (ICER: €22.908)
- wanneer het effect van dapagliflozine op de eGFR transitiekansen gehalveerd is (dus het gemiddelde van de transitiekansen van standaardzorg en dapagliflozine + standaardzorg is gebruikt) (ICER: €3,733)
- wanneer werd aangenomen dat patiënten die dialyseren dapagliflozine blijven gebruiken (ICER: €3.727)
- wanneer indirecte medische kosten werden geïnccludeerd (ICER: €13.416).

De scenarioanalyse waarin is aangenomen dat dapagliflozine geen effect heeft op de transitiekansen tussen de gezondheidstoestanden, acht het Zorginstituut relevant omdat dit weergeeft dat de transitiekansen een groot effect hebben op de ICER. In de subgroepanalyses zijn de transitiekansen tussen de gezondheidstoestanden (CNS stadia, dialyse en transplantatie) niet aangepast.

Tabel 22: Resultaten van de scenarioanalyses

	Dapagliflozine + standaardzorg		Standaardzorg		Incrementeel		
	Total costs	Total QALYs	Total costs	Total QALYs	Costs	QALYs	ICER
Base-case	€96.045	8,077	€102.022	7,142	-€5.977	0,934	Dominant
Time horizon							
1 year	€3.652	0,770	€3.247	0,767	€405	0,003	€ 119.102
5 years	€25.323	3,445	€26.806	3,344	-€1.483	0,101	Dominant
10 years	€56.877	5,822	€62.350	5,443	-€5.472	0,379	Dominant
Treatment effectiveness							
No effect of dapagliflozin on GFR transition rates	€115.717	7,740	€102.022	7,142	€13.695	0,598	€22.908
Effect dapagliflozin on eGFR transition rates is 50%	€104.936	7,923	€102.021	7,142	€2.915	0,781	€ 3.733
eGFR transition rates based on Sugrue et al.	€83.018	8,235	€79.653	7,276	€3.366	0,959	€ 3.509
No effect of dapagliflozin on mortality	€87.436	7,437	€102.022	7,142	-€14.586	0,294	Dominant
No effect of dapagliflozin on heart failure hospitalization	€96.129	8,077	€102.022	7,142	-€5.893	0,934	Dominant
No effect of dapagliflozin on AKI	€96.156	8,077	€102.022	7,142	-€5.866	0,934	Dominant
Uncorrected survival function used	€64.342	5,172	€70.160	4,773	-€5.818	0,399	Dominant
Patient population							
% Women trial	€92.661	7,822	€97.865.	6,890	-€5.204	0,932	Dominant
Mean age trial	€115.205	9,638	€121.585	8,337	-€6.379	1,301	Dominant
Race distribution trial	€100.173	8,309	€111.310	7,702	-€11.137	0,608	Dominant
Lower BMI at start	€94.138	7,952	€99.017	6,959	-€4.879	0,993	Dominant
% diabetes trial	€96.106	8,077	€102.110	7,142	-€6.004	0,934	Dominant
UACR distribution trial	€96.209	8,077	€102.126	7,142	-€6.051	0,934	Dominant
Start with dapa when patients are in	€96.808	8,060	€103.483	7,117	-€6.675	0,944	Dominant

stage 5							
Equal distribution patients CKD2/3a/3b	€96.045	8,077	€102.022	7,142	-€5.977	0,934	
Mortality							
Distribution exponential	€100.815	8,286	€112.242	7,678	-€11.427	0,608	Dominant
Distribution Weibull	€99.208	8,207	€108.257	7,465	-€9.049	0,742	Dominant
Distribution Lognormal	€101.422	8,295	€114.618	7,754	-€13.196	0,541	Dominant
Distribution Log-logistic	€100.030	8,235	€110.981	7,576	-€10.951	0,659	Dominant
Distribution gamma	€66.287	5,365	€76.611	5,211	-€10.325	0,155	Dominant
Distribution Generalized gamma	€102.650	8,355	€116.107	7,814	-€13.457	0,541	Dominant
Discontinuation							
No discontinuation	€95.439	8,197	€102.022	7,142	-€6.584	1,055	Dominant
Discontinuation 2 times higher	€96.666	7,965	€102.022	7,142	-€5.356	0,822	Dominant
Discontinuation not stopped after 2 years	€97.675	7,878	€102.022	7,142	-€4.347	0,736	Dominant
Patients continue dapa during dialysis	€105.882	8,178	€102.022	7,142	€3.860	1,036	€ 3.727
Utilities							
Exclude impact of age on utility	€96.045	8,363	€102.022	7,373	-€5.977	0,990	Dominant
Utilities based on literature instead of DAPA-CKD trial	€96.045	8,234	€102.022	7,264	-€5.977	0,970	Dominant
Background medication							
Different background medication	€96.102	8,077	€102.073	7,142	-€5.971	0,934	Dominant
Cost							
Include additional monitoring costs for dapagliflozin in first year	€96.407	8,077	€102.022	7,142	-€5.615	0,934	Dominant
No informal care for CKD stage 3a/b	€90.707	8,077	€97.682	7,142	-€6.975	0,934	Dominant
No informal care included for any CKD stage	€77.439	8,077	€83.749	7,142	-€6.310	0,934	

Lowest Dutch cost estimate for dialysis	€89.201	8,077	€93.996	7,142	-€4.794	0,934	Dominant
Highest Dutch cost estimate for dialysis	€103.277	8,077	€110.503	7,142	-€7.226	0,934	Dominant
Healthcare perspective	€77.334	8,077	€83.621	7,142	-€6.286	0,934	Dominant
Include unrelated medical costs	€231.978	8,077	€219.442	7,142	€12.536	0,934	€ 13.416
Cost for fractures based on foot/toe fracture	€95.720	8,077	€101.784	7,142	-€6.064	0,934	

Subgroepanalyses

In subgroepanalyses heeft de registratiehouder laten zien dat in alle gevallen de toevoeging van dapagliflozine dominant is ten opzichte van standaardzorg alleen (zie tabel 23). De registratiehouder heeft aangegeven dat het door een gebrek aan data niet mogelijk was om in deze analyses de transitiekansen tussen de CNS gezondheidstoestanden aan te passen. Hierdoor geven deze scenarioanalyses geen compleet beeld van het effect in de verschillende subgroepen.

Tabel 23: Resultaten van de subgroepanalyses

	Standaardzorg + dapagliflozine		Standaardzorg		Incrementeel		
	Totale kosten	Totale QALYs	Totale costs	Totale QALYs	Kosten	QALYs	ICER
Base case	€96.045	8,08	€102.022	7,14	-€5.977	0,93	Dominant
Geen diabetes	€96.017	8,08	€101.981	7,14	-€5.964	0,93	Dominant
Wel diabetes	€96.168	8,08	€102.200	7,14	-€6.033	0,93	Dominant
eGFR >45	€93.680	8,14	€98.273	7,24	-€4.593	0,90	Dominant
eGFR <45	€100.002	7,99	€108.702	7,00	-€8.701	0,99	Dominant
UACR 0-30	€95.959	8,08	€101.897	7,14	-€5.937	0,93	Dominant
UACR >300	€96.219	8,08	€102.275	7,14	-€6.056	0,93	Dominant

3.5.4

Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat dapagliflozine bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY kosteneffectief is is 99,8% (gebaseerd op de PSA). Dit betekent dat er op basis van de PSA geconcludeerd kan worden dat er een extreem klein risico is dat er een beslissing wordt genomen die niet kosteneffectief is. Om deze reden is er dus ook geen VOI analyses uitgevoerd door de registratiehouder.

4 Discussie en Conclusies

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.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij het volgende aspect:

- In het model is het effect van dapagliflozine op de transitiekansen tussen de CNS stadia niet gecorrigeerd voor de verschillen tussen de DAPA-CKD studiepopulatie en de Nederlandse populatie. Dit is ook niet opgenomen in de subgroepanalyses waardoor deze analyses geen compleet beeld geven van het effect van dapagliflozine bij subgroepen. De registratiehouder heeft aangegeven dit niet aan te kunnen passen wegens een gebrek aan data.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Er wordt aangenomen dat het effect van dapagliflozine bij patiënten met een lage UACR gelijk is aan wat er is waargenomen in de DAPA-CKD studie bij patiënten met een hoge UACR. Hier is geen empirisch bewijs voor maar klinisch experts hebben aangegeven dat zij verwachten dat ook patiënten met een lage UACR baat kunnen hebben bij dapagliflozine. De EMA acht het aannemelijk dat het effect minder uitgesproken (*less pronounced*) is bij patiënten met een lage UACR. Bij een minder groot effect zal de ICER hoogstwaarschijnlijk ongunstiger worden. De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse laten zien wat de resultaten zijn wanneer het effect van dapagliflozine op de transitiekansen tussen de CNS stadia gehalveerd is.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY is standaardzorg + dapagliflozine kosteneffectief ten opzichte van de standaardbehandeling zonder dapagliflozine.

5 Literatuur

1. EMA. SmPC Forxiga. 2021.
2. Nierstichting. Factsheet deel 2: Oorzaken van chronische nierschade. 2021. Geraadpleegd op 1 november 2021 via https://nierstichting.nl/media/filer_public/7a/fb/7afb7852-8859-4643-9836-e114d23fa333/fs2-oorzaken_van_chonische_nierschadeweb.pdf.
3. Federatie Medisch Specialisten. Chronische nierschade (CNS). 2018. Geraadpleegd op 22 oktober 2021 via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/chronische_nierschade_cns/startpagina_-_chronische_nierschade_cns.html.
4. van Blijderveen JC, Straus SM, Zietse R, et al. A population-based study on the prevalence and incidence of chronic kidney disease in the Netherlands. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 583-92.
5. CBS. Kerncijfers van diverse bevolkingsprognoses en waarneming. 2020. Geraadpleegd op 25 oktober 2021 via <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/70737ned/table?ts=1635161655135>.
6. Flinterman L, Heins M, Leemrijse C, et al. Vroege opsporing chronische nierschade - Optimalisatie van de huidige methoden en mogelijkheden voor de toekomst. Utrecht: Nivel, 2019.
7. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-46.
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-57.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
10. CBS. Bevolking, geslacht, leeftijd en nationaliteit op 1 januari. 2021. Geraadpleegd op 17 juni 2021 via <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/03743/table?fromstatweb>.
11. 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.
12. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606-17.
13. Sugrue DM, Ward T, Rai S, et al. Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design. *Pharmacoeconomics* 2019; 37: 1451-68.
14. Versteegh M, Vermeulen K, Evers S, et al. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value Health* 2016; 19: 343-52.
15. Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. *PLoS One* 2016; 11: e0165675.
16. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, et al. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1777-83.
17. National Health Service - Blood and Transplant. Cost-effectiveness of

- transplantation. 2009. Geraadpleegd op 2 november 2021 via https://nhsbtmediaservices.blob.core.windows.net/organ-donation-assets/pdfs/Organ_Donation_Registry_Fact_Sheet_7_21337.pdf.
18. Briggs AH, Parfrey PS, Khan N, et al. Analyzing Health-Related Quality of Life in the EVOLVE Trial: The Joint Impact of Treatment and Clinical Events. *Med Decis Making* 2016; 36: 965-72.
 19. Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, et al. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health* 2014; 17: 462-70.
 20. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1523-34.
 21. Peasgood T, Brennan A, Mansell P, et al. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. *Med Decis Making* 2016; 36: 1020-33.
 22. Clarke P, Gray A and Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002; 22: 340-9.
 23. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. 2021.
 24. Zorginstituut Nederland. medicijnkosten.nl. 2021.
 25. Zorginstituut Nederland. GIP databank. 2020. Geraadpleegd op 26 juli 2021 via https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_q_00-totaal=R_04_addon&geg=qebr&spec=&i=1&item=b_BiologicalsL04AA25.
 26. van Oosten MJM, Logtenberg SJJ, Leegte MJH, et al. Age-related difference in health care use and costs of patients with chronic kidney disease and matched controls: analysis of Dutch health care claims data. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 2138-46.
 27. Mohnen SM, van Oosten MJM, Los J, et al. Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities - Analysis of Dutch health insurance claims data. *PLoS One* 2019; 14: e0220800.
 28. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linder N, Bouwmans C, et al. Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2015.
 29. CBS. Ziekenhuisopnamen en -patiënten; diagnose-indeling ICD-10 (3-teken niveau). 2021. Geraadpleegd op 12 november 2021 via <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/84069NED/table?ts=1636720564795>.
 30. NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013. 2018. Geraadpleegd op via <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>.
 31. Meerding WJ, Mulder S and van Beeck EF. Incidence and costs of injuries in The Netherlands. *Eur J Public Health* 2006; 16: 272-8.
 32. de Groot S, Enters-Weijnen CF, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. A cost of illness study of hypoglycaemic events in insulin-treated diabetes in the Netherlands. *BMJ Open* 2018; 8: e019864.
 33. Kanters TA, van de Ree CLP, de Jongh MAC, et al. Burden of illness of hip fractures in elderly Dutch patients. *Arch Osteoporos* 2020; 15: 11.
 34. Dhatariya KK, Parsekar K, Skedgel C, et al. The cost of treating diabetic ketoacidosis in an adolescent population in the UK: a national survey of hospital resource use. *Diabet Med* 2019; 36: 982-7.
 35. Nederlandse Zorgautoriteit. DBC-zorgproduct 099699064. 2020. Geraadpleegd op 4 november 2021 via <https://opendisdata.nl/msz/zorgproduct/099699064?>
 36. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, et al. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 175-87.
 37. Turchetti G, Bellelli S, Amato M, et al. The social cost of chronic kidney disease

- in Italy. *Eur J Health Econ* 2017; 18: 847-58.
38. Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, et al. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PLoS One* 2020; 15: e0230512.
 39. de Vries EF, Los J, de Wit GA, et al. Patient, family and productivity costs of end-stage renal disease in the Netherlands; exposing non-healthcare related costs. *BMC Nephrol* 2021; 22: 341.
 40. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382: 339-52.
 41. Adarkwah CC, Gandjour A, Akkerman M, et al. To treat or not to treat? Cost-effectiveness of ace inhibitors in non-diabetic advanced renal disease - a Dutch perspective. *Kidney Blood Press Res* 2013; 37: 168-80.
 42. Beby AT, Cornelis T, Zinck R, et al. Cost-Effectiveness of High Dose Hemodialysis in Comparison to Conventional In-Center Hemodialysis in the Netherlands. *Adv Ther* 2016; 33: 2032-48.
 43. de Vries EF, Rabelink TJ and van den Hout WB. Modelling the Cost-Effectiveness of Delaying End-Stage Renal Disease. *Nephron* 2016; 133: 89-97.
 44. de Wit GA, Ramsteijn PG and de Charro FT. Economic evaluation of end stage renal disease treatment. *Health Policy* 1998; 44: 215-32.
 45. Littlewood KJ, Greiner W, Baum D, et al. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol* 2007; 8: 9.
 46. Redeker S, Ismail S, Eeren HV, et al. A dynamic Markov model to assess the cost-effectiveness of the Kidney Team at Home intervention in The Netherlands. *Eur J Health Econ* 2021.

Bijlage A

Tabel A1: Transitie matrix dapagliflozine + standaardzorg

	CNS 1	CNS 2	CNS 3a	CNS 3b	CNS 4	CNS 5	Dialysering	Nier-transplantatie	Bron
Maanden 0-4									
CNS 1	0,586 (0,076)	0,219 (0,064)	0,049 (0,033)	0,049 (0,033)	0,024 (0,024)	0,024 (0,024)	0,024 (0,024)	0,025 (0,024)	DAPA-CKD studie ^[7]
CNS 2	0,018 (0,005)	0,709 (0,016)	0,246 (0,015)	0,019 (0,005)	0,003 (0,002)	0,003 (0,002)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	
CNS 3a	0,001 (0,001)	0,079 (0,006)	0,749 (0,009)	0,162 (0,008)	0,008 (0,002)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
CNS 3b	0,001 (0,000)	0,005 (0,001)	0,079 (0,004)	0,812 (0,006)	0,102 (0,005)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
CNS 4	0,001 (0,001)	0,003 (0,001)	0,006 (0,002)	0,143 (0,008)	0,843 (0,008)	0,004 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,000)	
CNS 5	0,063 (0,060)	0,125 (0,080)	0,062 (0,058)	0,124 (0,080)	0,375 (0,118)	0,125 (0,080)	0,063 (0,059)	0,062 (0,059)	
Dialysering	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,0995)	0,005 (0,0005)	Sugrue et al. ^[13]
Kidney transplant	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,0007)	0,993 (0,0993)	
Maanden 4+									
CNS 1	0,891 (0,017)	0,070 (0,014)	0,009 (0,005)	0,015 (0,007)	0,006 (0,004)	0,003 (0,003)	0,003 (0,003)	0,003 (0,003)	DAPA-CKD studie ^[7]
CNS 2	0,005 (0,001)	0,909 (0,004)	0,078 (0,004)	0,006 (0,001)	0,002 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
CNS 3a	0,001 (0,000)	0,025 (0,001)	0,913 (0,003)	0,059 (0,002)	0,002 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	

	CNS 1	CNS 2	CNS 3a	CNS 3b	CNS 4	CNS 5	Dialysering	Nier-transplantatie	Bron
Maanden 0-4									
CNS 3b	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,025 (0,001)	0,938 (0,002)	0,035 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	Sugrue et al. ^[13]
CNS 4	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,035 (0,002)	0,952 (0,002)	0,010 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	
CKD 5	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,002 (0,001)	0,001 (0,001)	0,027 (0,005)	0,920 (0,008)	0,045 (0,006)	0,002 (0,001)	
Dialysering	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,0995)	0,005 (0,0005)	
Niertransplantatie	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,0007)	0,993 (0,0993)	

Gemiddelde (standaardfout)

Tabel A2: Transitie matrix standaardzorg

	CNS 1	CNS 2	CNS 3a	CNS 3b	CNS 4	CNS 5	Dialysering	Nier-transplantatie	Bron
Months 0-4									
CNS 1	0,375 (0,084)	0,313 (0,081)	0,156 (0,064)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	DAPA-CKD studie ^[7]
CNS 2	0,009 (0,003)	0,770 (0,014)	0,195 (0,013)	0,016 (0,004)	0,004 (0,002)	0,002 (0,002)	0,002 (0,002)	0,001 (0,001)	
CNS 3a	0,002 (0,001)	0,070 (0,005)	0,774 (0,009)	0,149 (0,007)	0,004 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
CNS 3b	0,002 (0,001)	0,004 (0,001)	0,084 (0,005)	0,826 (0,006)	0,082 (0,005)	0,001 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	
CNS 4	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,005 (0,002)	0,127 (0,008)	0,856 (0,009)	0,007 (0,002)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	
CNS 5	0,043 (0,041)	0,174 (0,077)	0,043 (0,042)	0,044 (0,042)	0,175 (0,077)	0,348 (0,097)	0,130 (0,068)	0,043 (0,041)	

	CNS 1	CNS 2	CNS 3a	CNS 3b	CNS 4	CNS 5	Dialysering	Nier-transplantatie	Bron
Dialysering	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,0995)	0,005 (0,0005)	Sugrue et al. ^[13]
Niertransplantatie	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,0007)	0,993 (0,0993)	
Months 4+									
CNS 1	0,884 (0,020)	0,075 (0,016)	0,015 (0,007)	0,011 (0,006)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	DAPA-CKD studie ^[7]
CNS 2	0,004 (0,001)	0,915 (0,004)	0,072 (0,004)	0,008 (0,001)	0,002 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
CNS 3a	0,000 (0,000)	0,023 (0,001)	0,910 (0,003)	0,064 (0,002)	0,003 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
CNS 3b	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,026 (0,001)	0,931 (0,002)	0,041 (0,001)	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	
CNS 4	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,001 (0,000)	0,028 (0,001)	0,954 (0,002)	0,014 (0,001)	0,002 (0,000)	0,000 (0,000)	
CNS 5	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,038 (0,005)	0,910 (0,008)	0,044 (0,005)	0,003 (0,002)	
Dialysering	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,0995)	0,005 (0,0005)	Sugrue et al. ^[13]
Niertransplantatie	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,0007)	0,993 (0,0993)	

Gemiddelde (standaardfout)

Tabel A3: Parameters en kansverdelingen in de PSA

	Variable	Gemiddelde	Standaardf out	Verdeling
Patiënt- eigenschappen	Leeftijd (jaren)	73,2	0,050	Normal
	Vrouw	0,610	0,002	Beta
	BMI (kg/m ²)	29,52	0,090	Normal
	Ras: kaukasisch	0,930	0,0001	Beta
	Ras: negroïde	0,010	0,0001	Beta
	Ras: Anders	0,050	0,0001	Beta
	Roker	0,136	0,0052	Beta
	CNS 1	0,065	0,002	Beta
	CNS 2	0,006	0,0005	Beta
	CNS 3a	0,426	0,0032	Beta
	CNS 3b	0,426	0,0032	Beta
	CNS 4	0,078	0,0017	Beta
	CNS 5 (pre-RRT)	0,000	0,000	Beta
	Dialysering	0,000	0,000	Beta
	Transplantatie	0,000	0,000	Beta
	UACR: 30-300 mg/g	0,530	0,010	Beta
	UACR: >=300 mg/g	0,100	0,008	Beta
	Type 2 diabetes	0,260	0,002	Beta
	Glomerulonephritis	0,160	0,010	Beta
	Serum kalium	4,650	0,010	Normal
	Systolische bloeddruk	137,080	0,270	Normal
	Hemoglobine	12,830	0,030	Normal
	Eerdere hartfalen	0,110	0,0067	Beta
Eerdere myocardiinfarct	0,090	0,0062	Beta	
Eerder beroerte	0,070	0,0055	Beta	
Medicatiegebruik	ACE	0,500	0,010	Beta
	ARB	0,300	0,010	Beta
	MRA	0,050	0,0047	Beta
	Diuretica	0,440	0,010	Beta
Behandelkosten	Dapagliflozine	€524,78	€99,71	Gamma
	Standaardzorg	€72,34	€16,87	Gamma
	Additioneel monitoringsbezoek - 2x Dapagliflozine	€0,00	€41,59	Gamma
Kosten van de gezondheids- toestanden	CNS 1	€225,70	€45,14	Gamma
	CNS 2	€280,23	€56,05	Gamma
	CNS 3a	€630,34	€126,07	Gamma
	CNS 3b	€630,34	€126,07	Gamma
	CNS 4	€1194,62	€238,92	Gamma
	CNS 5 (pre-RRT)	€1222,44	€244,49	Gamma
	Dialysering	€72.938,6	€14588,00	Gamma
	Transplantatie (vervolg)	€2118,2	€99,00	Gamma
	Transplantatie (initieel)	€66175,6	€617,00	Gamma
Event kosten	Ziekehuisopname voor hartfalen	€4374,27	€874,85	Gamma
	Acute nierschade	€2901,27	€580,25	Gamma
Kosten bijwerkingen	Volumedepletie	€109,93	€21,99	Gamma
	Ernstige hypoglykemie	€888,21	€177,64	Gamma
	Fracturen	€2738,47	€547,69	Gamma
	Diabetische ketoacidose	€1806,96	€361,39	Gamma

	Amputatie	€7448,32	€1489,66	Gamma
Dapagliflozine – kansen op bijwerkingen	Volumedepletie	0,031	0,004	Beta
	Ernstige hypoglykemie	0,003	0,001	Beta
	Fracturen	0,020	0,003	Beta
	Diabetische ketoacidose	0,000	0,000	Beta
	Amputatie	0,009	0,002	Beta
Standaardzorg – kansen op bijwerkingen	Volumedepletie	0,021	0,003	Beta
	Ernstige hypoglykemie	0,006	0,002	Beta
	Fracturen	0,016	0,003	Beta
	Diabetische ketoacidose	0,000	0,000	Beta
	Amputatie	0,010	0,002	Beta
Utiliteiten	CNS 1	0,774	0,005	Beta
	CNS 2	0,774	0,005	Beta
	CNS 3a	0,783	0,002	Beta
	CNS 3b	0,783	0,002	Beta
	CNS 4	0,775	0,003	Beta
	CNS 5 (pre-RRT)	0,755	0,009	Beta
	Dialysering	0,54	0,009	Beta
	Transplantatie	0,734	0,073	Beta
	Ziekenhuisopname voor hartfalen	0,064	0,035	Beta
	Acute nierschade	0,094	0,026	Beta
Disutiliteiten bijwerkingen	Volumedepletie	0,009	0,019	Beta
	Ernstige hypoglykemie	0,010	0,001	Beta
	Fracturen	0,072	0,032	Beta
	Diabetische ketoacidose	0,010	0,001	Beta
	Amputatie	0,274	0,049	Beta
Uren informele zorg per maand	Gemiddelde kosten informele zorg per uur	15,130	0,000	Gamma
	CNS 1	0,000	0,000	Normal
	CNS 2	0,000	0,000	Normal
	CNS 3a	6,0	0,540	Normal
	CNS 3b	6,0	0,540	Normal
	CNS 4	15,600	1,470	Normal
	CNS 5	15,600	1,470	Normal
	Dialysering	36,8	7,4	Normal
	Transplantatie	0,000	0,000	Normal
	Ziekenhuisopname voor hartfalen	32,000	6,400	Normal
	Acute nierschade	0,000	0,000	Normal
Transitiekansen standaardzorg + dapagliflozine (0-4 maanden)	CNS 1 ->CNS 1	0,5857	0,07617	Beta
	CNS 1 ->CNS 2	0,2191	0,06354	Beta
	CNS 1 ->CNS 3a	0,04862	0,03332	Beta
	CNS 1 ->CNS 3b	0,04864	0,03327	Beta
	CNS 1 ->CNS 4	0,02446	0,02383	Beta
	CNS 1 ->CNS 5	0,02432	0,02377	Beta
	CNS 1 ->Dialysering	0,02447	0,02417	Beta
	CNS 1 ->Transplantatie	0,02472	0,02407	Beta
	CNS 2 ->CNS 1	0,01805	0,004767	Beta
	CNS 2 ->CNS 2	0,709	0,01631	Beta
	CNS 2 ->CNS 3a	0,2459	0,01545	Beta
	CNS 2 ->CNS 3b	0,01932	0,004939	Beta
	CNS 2 ->CNS 4	0,002555	0,001803	Beta

CNS 2 ->CNS 5	0,002574	0,001818	Beta
CNS 2 ->Dialysering	0,001281	0,001278	Beta
CNS 2 ->Transplantatie	0,001282	0,001279	Beta
CNS 3a ->CNS 1	0,0009602	0,0006761	Beta
CNS 3a ->CNS 2	0,07912	0,005913	Beta
CNS 3a ->CNS 3a	0,7489	0,009432	Beta
CNS 3a ->CNS 3b	0,1619	0,008002	Beta
CNS 3a ->CNS 4	0,007671	0,001907	Beta
CNS 3a ->CNS 5	0,0004804	0,0004769	Beta
CNS 3a ->Dialysering	0,0004828	0,0004825	Beta
CNS 3a ->Transplantatie	0,0004748	0,0004763	Beta
CNS 3b ->CNS 1	0,0005377	0,0003832	Beta
CNS 3b ->CNS 2	0,0054	0,001208	Beta
CNS 3b ->CNS 3a	0,07899	0,00443	Beta
CNS 3b ->CNS 3b	0,8123	0,006422	Beta
CNS 3b ->CNS 4	0,1017	0,004962	Beta
CNS 3b ->CNS 5	0,0005395	0,0003841	Beta
CNS 3b ->Dialysering	0,0002719	0,0002703	Beta
CNS 3b ->Transplantatie	0,0002691	0,0002685	Beta
CNS 4 ->CNS 1	0,001006	0,0007035	Beta
CNS 4 ->CNS 2	0,002508	0,00112	Beta
CNS 4 ->CNS 3a	0,005515	0,00165	Beta
CNS 4 ->CNS 3b	0,1432	0,00782	Beta
CNS 4 ->CNS 4	0,8428	0,00814	Beta
CNS 4 ->CNS 5	0,003521	0,00132	Beta
CNS 4 ->Dialysering	0,0009989	0,0007118	Beta
CNS 4 ->Transplantatie	0,0005004	0,0004989	Beta
CNS 5 ->CNS 1	0,0632	0,05959	Beta
CNS 5 ->CNS 2	0,1248	0,0796	Beta
CNS 5 ->CNS 3a	0,06248	0,05813	Beta
CNS 5 ->CNS 3b	0,1244	0,08038	Beta
CNS 5 ->CNS 4	0,3749	0,118	Beta
CNS 5 ->CNS 5	0,1251	0,07995	Beta
CNS 5 ->Dialysering	0,06272	0,05864	Beta
CNS 5 ->Transplantatie	0,06234	0,05886	Beta
Dialysering ->CNS 1	0	0	Beta
Dialysering ->CNS 2	0	0	Beta
Dialysering ->CNS 3a	0	0	Beta
Dialysering->CNS 3b	0	0	Beta
Dialysering ->CNS 4	0	0	Beta
Dialysering ->CNS 5	0	0	Beta
Dialysering ->Dialysering	0,99530	0,09953	Beta
Dialysering ->Transplantatie	0,00470	0,00047	Beta
Transplantatie ->CNS 1	0	0	Beta
Transplantatie ->CNS 2	0	0	Beta
Transplantatie ->CNS 3a	0	0	Beta
Transplantatie ->CNS 3b	0	0	Beta
Transplantatie ->CNS 4	0	0	Beta
Transplantatie ->CNS 5	0	0	Beta
Transplantatie ->Dialysering	0,00710	0,00071	Beta

	Transplantatie ->Transplantatie	0,99290	0,09929	Beta
Transitiekansen - standaardzorg (0-4 maanden)	CNS 1 ->CNS 1	0,3748	0,08446	Beta
	CNS 1 ->CNS 2	0,313	0,08059	Beta
	CNS 1 ->CNS 3a	0,1562	0,06365	Beta
	CNS 1 ->CNS 3b	0,03134	0,03029	Beta
	CNS 1 ->CNS 4	0,03086	0,02998	Beta
	CNS 1 ->CNS 5	0,03125	0,03042	Beta
	CNS 1 ->Dialysering	0,03127	0,0304	Beta
	CNS 1 ->Transplantatie	0,03126	0,03036	Beta
	CNS 2 ->CNS 1	0,008751	0,003071	Beta
	CNS 2 ->CNS 2	0,7702	0,01386	Beta
	CNS 2 ->CNS 3a	0,1948	0,0131	Beta
	CNS 2 ->CNS 3b	0,01642	0,004174	Beta
	CNS 2 ->CNS 4	0,004381	0,002176	Beta
	CNS 2 ->CNS 5	0,002187	0,001539	Beta
	CNS 2 ->Dialysering	0,002193	0,001564	Beta
	CNS 2 ->Transplantatie	0,001087	0,001085	Beta
	CNS 3a ->CNS 1	0,002074	0,0009271	Beta
	CNS 3a ->CNS 2	0,06965	0,005155	Beta
	CNS 3a ->CNS 3a	0,7741	0,008535	Beta
	CNS 3a ->CNS 3b	0,1492	0,007274	Beta
	CNS 3a ->CNS 4	0,003715	0,001235	Beta
	CNS 3a ->CNS 5	0,0004157	0,0004167	Beta
	CNS 3a ->Dialysering	0,0004133	0,0004171	Beta
	CNS 3a ->Transplantatie	0,0004186	0,000414	Beta
	CNS 3b ->CNS 1	0,00171	0,0006942	Beta
	CNS 3b ->CNS 2	0,003978	0,001063	Beta
	CNS 3b ->CNS 3a	0,08375	0,004641	Beta
	CNS 3b ->CNS 3b	0,8263	0,00639	Beta
	CNS 3b ->CNS 4	0,08201	0,004649	Beta
	CNS 3b ->CNS 5	0,001422	0,0006326	Beta
	CNS 3b ->Dialysering	0,0005712	0,0004039	Beta
	CNS 3b ->Transplantatie	0,0002862	0,0002843	Beta
	CNS 4 ->CNS 1	0,00059	0,000589	Beta
	CNS 4 ->CNS 2	0,002356	0,001179	Beta
	CNS 4 ->CNS 3a	0,005269	0,001746	Beta
	CNS 4 ->CNS 3b	0,1272	0,008105	Beta
	CNS 4 ->CNS 4	0,8564	0,008535	Beta
	CNS 4 ->CNS 5	0,007037	0,00204	Beta
	CNS 4 ->Dialysering	0,0005856	0,0005924	Beta
	CNS 4 ->Transplantatie	0,0005903	0,0005793	Beta
	CNS 5 ->CNS 1	0,04312	0,04129	Beta
	CNS 5 ->CNS 2	0,1739	0,07701	Beta
	CNS 5 ->CNS 3a	0,04346	0,04197	Beta
	CNS 5 ->CNS 3b	0,04381	0,04199	Beta
	CNS 5 ->CNS 4	0,1745	0,07726	Beta
	CNS 5 ->CNS 5	0,3482	0,09729	Beta
CNS 5 ->Dialysering	0,1301	0,06823	Beta	
CNS 5 ->Transplantatie	0,04298	0,04105	Beta	
Dialysering ->CNS 1	0	0	Beta	
Dialysering ->CNS 2	0	0	Beta	

	Dialysering ->CNS 3a	0	0	Beta
	Dialysering->CNS 3b	0	0	Beta
	Dialysering ->CNS 4	0	0	Beta
	Dialysering ->CNS 5	0	0	Beta
	Dialysering ->Dialysering	0,99530	0,09953	Beta
	Dialysering ->Transplantatie	0,00470	0,00047	Beta
	Transplantatie ->CNS 1	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 2	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 3a	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 3b	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 4	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 5	0	0	Beta
	Transplantatie ->Dialysering	0,00710	0,00071	Beta
	Transplantatie ->Transplantatie	0,99290	0,09929	Beta
Transitiekanden standaardzorg + dapagliflozine (4+ maanden)	CNS 1 ->CNS 1	0,8912	0,01714	Beta
	CNS 1 ->CNS 2	0,06956	0,01395	Beta
	CNS 1 ->CNS 3a	0,009091	0,005237	Beta
	CNS 1 ->CNS 3b	0,01514	0,006673	Beta
	CNS 1 ->CNS 4	0,00603	0,004274	Beta
	CNS 1 ->CNS 5	0,003028	0,003013	Beta
	CNS 1 ->Dialysering	0,002977	0,002967	Beta
	CNS 1 ->Transplantatie	0,003025	0,003017	Beta
	CNS 2 ->CNS 1	0,005211	0,00108	Beta
	CNS 2 ->CNS 2	0,9086	0,004329	Beta
	CNS 2 ->CNS 3a	0,0778	0,004043	Beta
	CNS 2 ->CNS 3b	0,005897	0,001151	Beta
	CNS 2 ->CNS 4	0,001587	0,000594	Beta
	CNS 2 ->CNS 5	0,0004534	0,000321	Beta
	CNS 2 ->Dialysering	0,0002256	0,0002253	Beta
	CNS 2 ->Transplantatie	0,0002273	0,0002268	Beta
	CNS 3a ->CNS 1	0,0005212	0,0002117	Beta
	CNS 3a ->CNS 2	0,02486	0,001458	Beta
	CNS 3a ->CNS 3a	0,9129	0,002631	Beta
	CNS 3a ->CNS 3b	0,05863	0,002179	Beta
	CNS 3a ->CNS 4	0,002337	0,0004467	Beta
	CNS 3a ->CNS 5	0,0001734	0,0001224	Beta
	CNS 3a ->Dialysering	0,0004332	0,0001948	Beta
	CNS 3a ->Transplantatie	0,0001739	0,0001221	Beta
	CNS 3b ->CNS 1	0,0001918	0,00009553	Beta
	CNS 3b ->CNS 2	0,001288	0,0002506	Beta
	CNS 3b ->CNS 3a	0,02516	0,001082	Beta
	CNS 3b ->CNS 3b	0,9381	0,001658	Beta
	CNS 3b ->CNS 4	0,03471	0,001259	Beta
	CNS 3b ->CNS 5	0,0002381	0,0001061	Beta
	CNS 3b ->Dialysering	0,0002868	0,0001169	Beta
	CNS 3b ->Transplantatie	0,0000478	0,00004754	Beta
	CNS 4 ->CNS 1	0,0001419	0,0001014	Beta
	CNS 4 ->CNS 2	0,0004297	0,0001756	Beta
CNS 4 ->CNS 3a	0,0009274	0,0002596	Beta	

	CNS 4->CNS 3b	0,03519	0,001554	Beta
	CNS 4 ->CNS 4	0,952	0,001807	Beta
	CNS 4 ->CNS 5	0,009985	0,0008361	Beta
	CNS 4 ->Dialysering	0,00121	0,0002941	Beta
	CNS 4 ->Transplantatie	0,00007172	0,00007175	Beta
	CNS 5 ->CNS 1	0,0009263	0,0009321	Beta
	CNS 5 ->CNS 2	0,001834	0,001294	Beta
	CNS 5 ->CNS 3a	0,001815	0,001275	Beta
	CNS 5 ->CNS 3b	0,0009158	0,0009086	Beta
	CNS 5 ->CNS 4	0,02744	0,004927	Beta
	CNS 5 ->CNS 5	0,9203	0,008171	Beta
	CNS 5 ->Dialysering	0,04491	0,006296	Beta
	CNS 5 ->Transplantatie	0,001832	0,001293	Beta
	Dialysering ->CNS 1	0	0	Beta
	Dialysering ->CNS 2	0	0	Beta
	Dialysering ->CNS 3a	0	0	Beta
	Dialysering->CNS 3b	0	0	Beta
	Dialysering ->CNS 4	0	0	Beta
	Dialysering ->CNS 5	0	0	Beta
	Dialysering - >Dialysering	0,99530	0,09953	Beta
	Dialysering - >Transplantatie	0,00470	0,00047	Beta
	Transplantatie ->CNS 1	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 2	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 3a	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 3b	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 4	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 5	0	0	Beta
	Transplantatie - >Dialysering	0,0071	0,0007	Beta
	Transplantatie - >Transplantatie	0,9929	0,0993	Beta
Transitiekansen standaardzorg (4+ maanden)	CNS 1 ->CNS 1	0,8836	0,01961	Beta
	CNS 1 ->CNS 2	0,07509	0,01623	Beta
	CNS 1 ->CNS 3a	0,01499	0,007406	Beta
	CNS 1 ->CNS 3b	0,01122	0,006464	Beta
	CNS 1 ->CNS 4	0,003755	0,003712	Beta
	CNS 1 ->CNS 5	0,003779	0,00375	Beta
	CNS 1 ->Dialysering	0,003749	0,003719	Beta
	CNS 1 ->Transplantatie	0,003765	0,003713	Beta
	CNS 2 ->CNS 1	0,003812	0,0008971	Beta
	CNS 2 ->CNS 2	0,9147	0,004059	Beta
	CNS 2 ->CNS 3a	0,07151	0,003743	Beta
	CNS 2 ->CNS 3b	0,007607	0,001257	Beta
	CNS 2 ->CNS 4	0,001693	0,000595	Beta
	CNS 2 ->CNS 5	0,0002086	0,0002091	Beta
	CNS 2 ->Dialysering	0,000213	0,0002127	Beta
	CNS 2 ->Transplantatie	0,0002104	0,0002083	Beta
	CNS 3a ->CNS 1	0,0004333	0,0001937	Beta
	CNS 3a ->CNS 2	0,023	0,001406	Beta
	CNS 3a ->CNS 3a	0,9095	0,002666	Beta
	CNS 3a ->CNS 3b	0,06355	0,002264	Beta

	CNS 3a ->CNS 4	0,003127	0,0005166	Beta
	CNS 3a ->CNS 5	0,0001719	0,0001219	Beta
	CNS 3a ->Dialysering	0,00008613	0,0000868	Beta
	CNS 3a ->Transplantatie	0,00008679	0,00008711	Beta
	CNS 3b ->CNS 1	0,000103	0,00007288	Beta
	CNS 3b ->CNS 2	0,001238	0,0002515	Beta
	CNS 3b ->CNS 3a	0,02623	0,001145	Beta
	CNS 3b ->CNS 3b	0,9306	0,001809	Beta
	CNS 3b ->CNS 4	0,04088	0,001424	Beta
	CNS 3b ->CNS 5	0,0003604	0,0001355	Beta
	CNS 3b ->Dialysering	0,0005165	0,000164	Beta
	CNS 3b ->Transplantatie	0,00005211	0,00005181	Beta
	CNS 4 ->CNS 1	0,00007028	0,00007034	Beta
	CNS 4 ->CNS 2	0,0006305	0,0002084	Beta
	CNS 4 ->CNS 3a	0,001335	0,0003063	Beta
	CNS 4->CNS 3b	0,02776	0,001368	Beta
	CNS 4 ->CNS 4	0,9541	0,001743	Beta
	CNS 4 ->CNS 5	0,01355	0,0009763	Beta
	CNS 4 ->Dialysering	0,002455	0,0004148	Beta
	CNS 4 ->Transplantatie	0,00007074	0,00007087	Beta
	CNS 5 ->CNS 1	0,0006849	0,000685	Beta
	CNS 5 ->CNS 2	0,001382	0,0009848	Beta
	CNS 5 ->CNS 3a	0,001379	0,0009743	Beta
	CNS 5 ->CNS 3b	0,002063	0,001189	Beta
	CNS 5 ->CNS 4	0,03799	0,005009	Beta
	CNS 5 ->CNS 5	0,9095	0,007541	Beta
	CNS 5 ->Dialysering	0,04353	0,005381	Beta
	CNS 5 ->Transplantatie	0,003443	0,001528	Beta
	Dialysering ->CNS 1	0	0	Beta
	Dialysering ->CNS 2	0	0	Beta
	Dialysering ->CNS 3a	0	0	Beta
	Dialysering->CNS 3b	0	0	Beta
	Dialysering ->CNS 4	0	0	Beta
	Dialysering ->CNS 5	0	0	Beta
	Dialysering ->Dialysering	0,99530	0,09953	Beta
	Dialysering ->Transplantatie	0,00470	0,00047	Beta
	Transplantatie ->CNS 1	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 2	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 3a	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 3b	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 4	0	0	Beta
	Transplantatie ->CNS 5	0	0	Beta
	Transplantatie ->Dialysering	0,007	0,001	Beta
	Transplantatie ->Transplantatie	0,993	0,099	Beta
Staken behandeling dapagliflozine	Jaarlijkse kans	0,0617	0,01017	Beta

Tabel A4: Overzicht van Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies naar farmacologische behandelingen voor CNS patiënten

First Author, year	Indication	Treatments	Model	Health state	Perspective	QALYs	Costs	Cost/QALY gained
Adarkwah et al., 2013 ^[41]	Non-diabetic patients with advanced renal disease (serum creatinine above 3.0 mg/dl) and proteinuria	Treatment: Benazepril plus other antihypertensive agents (diuretics, alpha- or beta-blockers, calcium-channel antagonists, or some combination of these medications) Comparator: "No treatment" plus other antihypertensive agents (diuretics, alpha- or beta-blockers, calcium-channel antagonists, or some combination of these medications)	Markov model	1. Advanced renal disease (CKD stage 4) 2. ESRD 3. Death	Healthcare payer, Lifetime horizon, Discount rates: effects 1.5%, costs 4%	Treatment: 11.11 Comparator: 9.32	Treatment: 183,535 Comparator: 220,942	Dominant
Beby et al., 2016 ^[42]	ESRD	Treatment: high dose haemodialysis, both in-center (IC) and at home Comparator: conventional in- centre haemodialysis	Markov model	1. Conventional ICHD 2. Conventional HD at home 3. High dose ICHD 4. High dose HD at home 5. PD 6. Kidney transplantation	Payer, 5 years, Discount rates: effects 1.5%, costs 4%	Treatment: IC: 326,441 At home: 214,687 Comparator: IC: 212,795 At home: 209,643	Treatment: IC: 326,441 At home: 214,687 Comparator: IC: 212,795 At home: 209,643	High dose ICHD vs. conventional ICHD: 275,747 High dose HD at home vs. conventional ICHD: 3,248 Conventional HD at home vs. conventional ICHD: Dominant

de Vries et al., 2016 ^[43]	CKD stage 4	Treatment: New hypothetical treatment that delays ESRD Comparator: Conventional treatment	State-transition model	1. CKD stage 4 - Conventional treatment 2. CKD stage 4 prolongation - New treatment 3. ESRD - Dialysis 4. ESRD - Transplantation 5. Death	Societal, time horizon NR, Discount rates: 3%	Treatment: NR Comparator: NR	10-year delay of ESRD Healthcare savings: $\cong 82,500$ Societal savings: $\cong 125,000$	NR
de Wit et al., 1998 ^[44]	ESRD	Base-case scenario: current versus anticipated distribution of patients over the cheaper (transplantation) and more expensive (dialysis) treatments.	Markov model	36 health states Combinations of: Six treatments (ICHD, LCHD, HD at home, CAPD, CCPD, and transplantation) Three age-groups (0-44 years, 45-64 years, and 65 years and older) Two treatment stages (first year versus the second and later years)	Societal, time horizon 5 years, Discount rates: 5%	$\Delta 32,955$	$\Delta \cong 1,470,389,479.56$ (DFL: 3,240,312,000)	$\cong 44,617.03$ (DFL: 98,323)*

				Irreversible stages: death and recovery of kidney function				
Littlewood, 2007 ^[45]	Hypertensive patients with advanced renal failure	Treatment: Standard antihypertensive therapy and adjunctive moxonidine. Comparator: Standard antihypertensive therapy and adjunctive nitrendipine.	Markov model	1. Non-ESRD 2. ESRD 3. Death	Societal, 3 years, Discount rates: 5%	NR	Treatment: 9,858 Comparator: 37,472	NR
Redeker et al. 2021 ^[46]	CKD patients	Base-case scenario: standard of care versus standard of care plus education (Kidney Team at Home) about the various modalities of kidney replacement therapy.	Markov model	1. Center hemodialysis (IC) 2. Home haemodialysis (HD) 3. Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) 4. Continuous cyclic peritoneal dialysis (CCPD) 5. Deceased donor kidney transplantation (DDKT) 6. Living donor kidney	Healthcare, 10 years, discount rates: 4%	Scenario 1: Δ 695 Scenario 2: Δ 1382	Scenario 1: Δ € 51,770,060 Scenario 2: Δ € 108,681,985	Dominant

				transplantation (LDKT) 7. Death				
--	--	--	--	---------------------------------------	--	--	--	--

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; DFL, Dutch Guilders; ESRD, end-stage renal disease; HD, hemodialysis; IC, in-center; NR, not reported; Δ, difference; ≅, approximately equal to.

* The predicted average cost per (quality-adjusted) life year gained of all ESRD treatments over the 5-year period.

Tabel A5: Overzicht van de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses

Scenario	Standaardzorg + dapagliflozine		Standaardzorg		Incremental results		
	Total cost	Total QALYs	Total cost	Total QALYs	Total cost	Total QALYs	ICER (Cost/QALY)
Base case	€96.045	8,077	€102.022	7,142	-€5.977	0,934	-€6.396
Model time horizon (10 years)	€91.251	7,867	€97.637	7,001	-€6.386	0,866	-€7.375
Model time horizon (Lifetime)	€96.045	8,077	€102.022	7,142	-€5.977	0,934	-€6.396
Cost discounting (0.00%)	€139.240	8,077	€146.489	7,142	-€7.248	0,934	-€7.757
Cost discounting (6.00%)	€81.693	8,077	€87.070	7,142	-€5.377	0,934	-€5.754
Benefit discounting (0.00%)	€96.045	8,959	€102.022	7,852	-€5.977	1,107	-€5.398
Benefit discounting (6.00%)	€96.045	6,192	€102.022	5,601	-€5.977	0,590	-€10.122
Adverse events (excluded)	€94.819	8,081	€100.922	7,146	-€6.103	0,935	-€6.529
Adverse events (included)	€96.045	8,077	€102.022	7,142	-€5.977	0,934	-€6.396
Societal costs (excluded)	€77.334	8,077	€83.621	7,142	-€6.286	0,934	-€6.728
Societal costs (included)	€96.045	8,077	€102.022	7,142	-€5.977	0,934	-€6.396
Health state costs (80% of mean)	€81.899	8,077	€85.825	7,142	-€3.926	0,934	-€4.202
Health state costs (120% of mean)	€110.192	8,077	€118.220	7,142	-€8.027	0,934	-€8.591
Event costs (80% of mean)	€95.896	8,077	€101.837	7,142	-€5.942	0,934	-€6.359
Event costs (120% of mean)	€96.195	8,077	€102.207	7,142	-€6.012	0,934	-€6.434
Adverse event costs (80% of mean)	€95.800	8,077	€101.802	7,142	-€6.002	0,934	-€6.423
Adverse event costs (120% of mean)	€96.291	8,077	€102.242	7,142	-€5.951	0,934	-€6.369
Societal costs (80% of mean)	€89.309	8,077	€95.398	7,142	-€6.088	0,934	-€6.516
Societal costs (120% of mean)	€104.278	8,077	€110.119	7,142	-€5.840	0,934	-€6.251

Intervention costs (80% of mean)	€95.255	8,077	€102.022	7,142	-€6.767	0,934	-€7.242
Intervention costs (120% of mean)	€96.835	8,077	€102.022	7,142	-€5.187	0,934	-€5.551
Comparator costs (80% of mean)	€95.910	8,077	€101.900	7,142	-€5.990	0,934	-€6.411
Comparator costs (120% of mean)	€96.180	8,077	€102.144	7,142	-€5.964	0,934	-€6.382
Health state utility (80% of mean)	€96.045	6,460	€102.022	5,713	-€5.977	0,748	-€7.996
Health state utility (120% of mean)	€96.045	9,693	€102.022	8,572	-€5.977	1,121	-€5.330
Event disutility (80% of mean)	€96.045	8,077	€102.022	7,143	-€5.977	0,934	-€6.397
Event disutility (120% of mean)	€96.045	8,076	€102.022	7,142	-€5.977	0,934	-€6.396
Adverse event disutility (80% of mean)	€96.045	8,078	€102.022	7,143	-€5.977	0,934	-€6.396
Adverse event disutility (120% of mean)	€96.045	8,076	€102.022	7,142	-€5.977	0,934	-€6.397
Discontinuation (0.00%)	€95.439	8,197	€102.022	7,142	-€6.584	1,055	-€6.243
Discontinuation (10.00%)	€96.430	8,006	€102.022	7,142	-€5.592	0,864	-€6.474