



WAR CG notulen dapagliflozine (Forxiga®)

dapagliflozine (Forxiga®), eerste bespreking

22 februari 2021

FT-rapport

Dapagliflozine is geregistreerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 1 en 2 en sinds kort ook voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie. Voor deze laatste indicatie wordt vergoeding aangevraagd. Een verminderde ejectiefractie wordt gedefinieerd als een linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) van <40%. Symptomatisch chronisch hartfalen wordt gedefinieerd als NYHA-klasse II-IV.

De standaardbehandeling is volgens de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn voor hartfalen en de internationale ESC-richtlijn meestal een ACE-remmer, angiotensine-II receptor blokker of sacubitril/valsartan met een bètablokker en zo nodig een diureticum en soms een aldosteronantagonist. In sommige gevallen kan digoxine, ivabradine of hydralazine/isosorbidedinitraat worden toegevoegd. In de SmPC van Forxiga® wordt aangegeven dat dapagliflozine kan worden toegevoegd aan de standaard-achtergrondbehandeling voor hartfalen. Er wordt daarbij geen onderscheid gemaakt tussen verschillende behandelcombinaties.

In het rapport is dapagliflozine toegevoegd aan de standaardbehandeling vergeleken met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling, waarbij de standaardbehandeling uit verschillende combinaties van geneesmiddelen voor hartfalen kan bestaan. De effectiviteit van dapagliflozine is onderzocht in één gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek (RCT). De resultaten laten zien dat dapagliflozine een statistisch significant effect en waarschijnlijk ook een klinisch relevant effect heeft op verlaging van de kans op cardiovasculaire sterfte of verslechtering van hartfalen. Daarnaast heeft dapagliflozine een statistisch significant effect op verlaging van de kans op sterfte ongeacht oorzaak en heeft het een positief effect op de kwaliteit van leven, maar deze effecten zijn waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Subgroepanalyses hebben aangetoond dat de effecten van dapagliflozine onafhankelijk zijn van de standaard-achtergrondbehandeling en van de diabetische status van de patiënt. Het aantal patiënten met NYHA-klasse IV in de DAPA-HF studie is onvoldoende (<1%) om de waarde van dapagliflozine bij deze patiëntenpopulatie te bepalen. Daarnaast wijzen subgroepanalyses op een minder overtuigend effect van dapagliflozine bij patiënten met NYHA-klasse III-IV op het primaire eindpunt én op een hogere kans op cardiovasculaire sterfte.

Het algemene veiligheidsprofiel van dapagliflozine bij patiënten met hartfalen is consistent met het bekende veiligheidsprofiel bij patiënten met diabetes. Toevoeging van dapagliflozine aan de standaardbehandeling heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op

de incidentie ernstige ongunstige effecten en waarschijnlijk ook geen klinisch relevant effect op het percentage stakers.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Het Zorginstituut is tot de concepteindconclusie gekomen dat bij de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractione dapagliflozine toegevoegd aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling bij patiënten met NYHA-klasse II en een minderwaarde bij patiënten met NYHA-klasse III-IV.

Onze referentie
2021019350

Referenten

- Een referent kan zich grotendeels vinden in de GRADE-beoordeling en is het eens met de meerwaarde voor patiënten in NYHA-klasse II.
- Een kanttekening bij de argumentatie voor de minderwaarde van NYHA-klasse III-IV. Een nuancering is mogelijk vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval. Op basis van de trial is het lastig uitspraken doen over de therapeutische waarde voor patiënten in NYHA-klasse III-IV.
- Aandacht wordt gevraagd voor een laag percentage van de patiënten dat werd behandeld met meer dan 50% van de aanbevolen dosering ACE-remmer. Is dit percentage vergelijkbaar met dat van de placebogroep?
- Opgemerkt wordt dat patiënten met diabetes type 1 zijn geëxcludeerd in de DAPA-HF trial.
- De resultaten waren minder overtuigend in de Europese populatie, in hoeverre heeft dat impact?
- De standaardbehandeling waar dapagliflozine aan wordt toegevoegd, is zeer heterogeen in de trial. Dient deze achtergrondbehandeling niet te worden gedefinieerd?
- Bij de gradeconclusies voor de primaire uitkomst en voor de kwaliteit van leven kan worden toegevoegd welke klinische relevantiegrenzen gehanteerd worden.
- Geadviseerd wordt om aan de FK-tekst toe te voegen dat het patiënten betreft met een verminderde ejectiefractione. .

Discussie

- Voorgesteld wordt omtijdens de consultatieronde meer informatie aan de fabrikant te vragen omtrent de minder overtuigende resultaten in de Europese populatie. . In hoeverre zijn de voorliggende data vertaalbaar naar de Nederlandse populatie?

De beoordelaar kijkt de resultaten met betrekking tot de Europese populatie na en zal dit toevoegen aan het dossier. Het klopt dat patiënten met diabetes mellitus type 1 zijn geëxcludeerd in de DAPA-HF trial. In de SmPC van dapagliflozine staat dan ook dat dapagliflozine niet wordt aanbevolen voor de behandeling van hartfalen bij patiënten met diabetes mellitus type 1. Uit de subgroepanalyses blijkt dat de resultaten onafhankelijk zijn van de achtergrondbehandeling. Daarom is er in de vergoedingsaanvraag (en registratie) niet gespecificeerd waaruit deze achtergrondbehandeling dient te bestaan. . De formulering van de FK-tekst wordt nagekeken en aangepast. Het bewijs voor het effect van

dapagliflozine in patiënten met NYHA-klasse III-IV is zeer mager en een meerwaarde kan niet worden geconcludeerd, daarom is de voorgestelde conclusie minderwaarde. De verwoording met betrekking tot de resultaten voor de cardiovasculaire sterfte bij patiënten met NYHA-klasse III-IV zal iets worden genuanceerd.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021019350

BIA

Toepassing van dapagliflozine bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction leidt tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget van minimaal € 7,8 miljoen tot maximaal € 15,6 miljoen in het derde jaar. Dit geldt voor een patiëntenaantal van 14.500 tot 28.999 in het derde jaar, afhankelijk van de aannames omtrent marktpenetratie en het aantal patiënten dat reeds valt onder de bijlage 2 van de voorwaarden.

Conform het FT-rapport concludeert ZIN een meerwaarde van dapagliflozine uitsluitend voor patiënten met NYHA-klasse II. De BIA is hierop aangepast met als gevolg dat de totale budgetimpact iets lager uitvalt. De berekening is gebaseerd op expert opinie omtrent de verdeling van de patiënten over de verschillende NYHA-klassen.

Referenten

- Een referent kan zich in grote lijnen vinden in de aannames en de berekeningen.
- Een aantal aannames lijkt op een maximum te zijn gezet.
- Eens met de concepteindconclusie van de BIA, deze is mooi opgezet en goed te volgen.
- Is het percentage patiënten in NYHA-klasse II dat diabetes type 2 zou hebben correct geschat? Naar verwachting zou het percentage in de praktijk wat hoger moeten zijn omdat patiënten in de hogere NYHA-klassen vaker diabetes zullen hebben. De verwachting is dat dit niet veel impact op de uitkomst zal hebben.
- Wordt verslechtering van patiënten in de loop van jaren meegenomen?
- Voorgesteld wordt de formulering van de concepteindconclusie op pagina 16 van 20 aan te passen. De range van de meerkosten is alleen ten gevolge van het variëren van de marktpenetratie. De andere factoren zijn onzeker en vooralsnog niet meegenomen, zij hebben geen invloed op de budgetimpact.

Discussie

De beoordelaar geeft aan dat de fabrikant geen percentages heeft aangeleverd voor therapietrouw. Het is handig om in de tekst op te nemen dat het genoemde percentage lager kan uitvallen in de praktijk. De berekening voor het aantal patiënten dat reeds onderbijlage 2 voorwaarden valt is aangepast ten opzichte van de berekening die de fabrikant heeft aangeleverd. ZIN komt daarbij uit op een lager aantal, dit is mogelijk een onderschatting van het aantal patiënten met diabetes type 2 dat reeds onder de bijlage 2 voorwaarden valt.. Waarschijnlijk wordt daarover iets opgenomen in de BIA. De opmerking over de invloed van de marktpenetratie wordt overgenomen in de BIA.

FE-rapport

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende methodologische kwaliteit is. Bij een referentiewaarde van € 50.000 per QALY lijkt dapagliflozine vooralsnog kosteneffectief ten opzichte van de standaardbehandeling zonder dapagliflozine. Om een definitieve uitspraak te kunnen doen over de groep waarbij een meerwaarde is vastgesteld, verzoekt het Zorginstituut een aanvullend scenario-analyse.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021019350

Het FE-rapport beschrijft de kosteneffectiviteit van patiënten met NYHA-klasse II-IV. De belangrijkste punten van kritiek zijn:

- De verdeling van de KCCQ TSS gezondheidstoestanden. De fabrikant geeft geen toelichting waarom er specifiek is gekozen voor deze verdeling.
- Het ontbreken van een scenario-analyse waarin er uitsluitend gemodelleerd wordt met patiënten met NYHA-klasse II.

Referenten

- Eens met de genoemde kritiekpunten.
- Opgemerkt wordt dat er voor de KCCQ TSS-score een vergelijkbaar patroon is voor beide armen. Niet duidelijk is waarom placebo ook omhooggaat, hierop worden transitiekansen gebaseerd. Een verklaring van de fabrikant is wenselijk.
- De score van baseline en eventuele significantie wordt niet getoond, de utiliteiten zijn aan de hoge kant.
- Eens met de conclusie van het FE-rapport.
- De beschrijving van het model is onduidelijk bij de disutiliteit die is gebruikt bij ziekenhuisopname door hartfalen. Niet duidelijk is waarop de aanname van de gemiddelde duur van een ziekenhuisopname is gebaseerd.

Discussie

- De beoordelaar geeft aan dat extra scenario-analyses vallen onder de referentiewaarden van € 50.000 per QALY. Is de WAR van mening dat additionele scenarioanalyses moeten worden gevraagd aan de fabrikant? Gereageerd wordt dat de WAR zich zou moeten beperken tot zaken waarbij vraagtekens worden geplaatst.
- De beschrijving van het checkHF-register in het rapport wordt aangepast.
- De beoordelaar heeft geen verklaring voor KCCQ TSS-score.

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.

dapagliflozine (Forxiga®), tweede bespreking

29 maart 2021

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Antwoordbrieven/FT-rapport

Dapagliflozine, voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction, staat voor de tweede keer op de agenda van de WAR. Tijdens de eerste bespreking is geconcludeerd dat er een therapeutische meerwaarde is voor patiënten met NYHA-klasse 2, en een minderwaarde bij patiënten met NYHA-klassen 3 en 4, op basis van beschikbare gegevens. Daarnaast vond de WAR de resultaten voor de Europese populatie minder overtuigend dan die voor andere populaties. Daarover is een aantal zinnen aan het FT-rapport toegevoegd. De registratiehouder is gevraagd hierover een verklaring toe te voegen. Het conceptrapport is uitgestuurd naar alle partijen. Zij hebben daar allen op gereageerd. De NVVC deed dat pas op een laat moment, zodat deze reactie nog niet is verwerkt in de rapporten en daarbij nog geen antwoordbrief is opgesteld.

Onze referentie
2021019350

Het NHG, het NVVC en de registratiehouder konden zich niet vinden in de concepteindconclusie. Andere partijen hadden geen commentaar. De registratie en de beroepsgroep waren het niet eens met de conclusie van de minderwaarde voor patiënten met NYHA-klasse 3 en 4. Zowel de beroepsgroep als de registratiehouder benoemden dat de pathofysiologie van de aandoening niet verandert bij een hogere NYHA-klasse, zodat aannemelijk is dat dapagliflozine werkzaam is bij alle NYHA-klassen. Ook gaven zij aan dat patiënten in de loop der tijd vaak wisselen van NYHA-klasse en dat het daarom praktisch niet werkbaar is om een vergoeding te koppelen aan de NYHA-klassen. De registratiehouder gaf aan dat NYHA-classificering een subjectieve en slecht reproduceerbare methode is om de ernst van hartfalen mee te bepalen. Dat wordt ondersteund door subgroepanalyses met betrekking tot meer objectieve markers die de ernst van hartfalen weergeven. De resultaten van deze subgroepanalyses wijzen er niet op dat er een verminderd effect van dapagliflozine is bij ernstiger hartfalen. Dat werd ook ingebracht door de NVVC.

Daarnaast benadrukt de registratiehouder dat er wel een significant effect van dapagliflozine werd gevonden op het verminderen van hospitalisaties bij patiënten met NYHA-klassen 3 en 4. De studie was niet gepowerd om verschillen in subgroepanalyses aan te tonen. De NVVC wijst bovendien op een zeer recente publicatie waaruit blijkt dat het positieve effect van dapagliflozine al heel snel optreedt.

Met betrekking tot de minder overtuigende resultaten in de Europese populatie geeft de registratiehouder aan dat er geen biologische plausibiliteit is dat het behandelings-effect per geografische regio verschilt. De EMA geeft echter in de EPAR aan dat verschillende subgroepen die geassocieerd worden met een mogelijk lagere effectiviteit – echter niet-significant – van dapagliflozine meer prominent aanwezig waren in de Europese patiëntenpopulatie vergeleken met de andere patiëntenpopulaties. De registratiehouder benadrukt ook dat de interactieterm tussen afkomst en de primaire uitkomstmaat

niet-significant was.

ZIN heeft bovenstaande argumenten meegenomen in zijn eindbeoordeling. Dat leidde tot de aangepaste conceptconclusie dat dapagliflozine bij zowel patiënten met NYHA-klasse 2 als patiënten met NYHA-klassen 3 en 4 een therapeutische meerwaarde heeft.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021019350

Referenten

- Een referent geeft aan dat hij het eens is met de meerwaarde voor de hogere NYHA-klassen, en ook met het feit dat het niet goed werkbaar is om de vergoeding te koppelen aan de NYHA-klassen. De studie is inderdaad niet gepowerd om verschillen in subgroepanalyses aan te tonen.
- De nieuwe input roept wel de vraag op hoe de NVVC meer algemeen tegen de NYHA-classificatie aankijkt, aangezien gesteld wordt dat meting aan de hand daarvan geen meerwaarde heeft.
- Een referent is, gegeven alle nu beschikbare informatie, wel benieuwd in welke mate de Europese populatie op termijn baat zal hebben bij dapagliflozine, los van de betrouwbaarheid van NYHA-klassen. De resultaten uit de Europese subgroepanalyse zijn voor de huidige beoordeling erg belangrijk. Daarover zal een opmerking in het FT-rapport worden opgenomen, al verandert dat de eindconclusies niet.
- De referenten kunnen zich vinden in de antwoordbrieven en de aanpassingen in het rapport.

Discussie

- Het argument dat de pathofysiologie van de aandoening niet verandert bij een hogere NYHA-klasse en dat dapagliflozine daarom bij alle NYHA-klassen werkzaam is, wordt niet sterk gevonden. Het Zorginstituut zal dit argument weglaten uit het dossier.
- Het is wél een valide argument dat NYHA-classificatie moeilijk is vast te stellen en dat tussen die klassen vaak geswitcht wordt. NYHA-classificaties zijn echter voor artsen in de praktijk goed werkbaar, en daarom wel degelijk relevant.
- Het argument dat uit de veiligheidsanalyse van de EMA blijkt dat er geen verhoogd risico is op cardiovasculaire sterfte is geen argument op zich.
- Registratie vindt nu plaats voor een groep patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie ($LVEF \leq 40\%$). In de studie werd echter uitgegaan van patiënten die mogelijk zieker zijn, namelijk met een gemiddelde ejectiefractie van 31%. De standaarddeviatie van de LVEF in de studiepopulatie was echter ongeveer 7%, dus er is voldoende spreiding.
- Een aantal leden van de WAR staat sceptisch tegenover de argumentatie voor meerwaarde bij NYHA-klassen 3 en 4. Tegelijkertijd zijn er geen harde feiten op basis waarvan het oordeel van de EMA hard kan worden tegengesproken.
- Besloten wordt om in het rapport duidelijker naar voren te laten komen dat er op bovengenoemde punten scepsis is bij de

aangedragen evidence. De conclusie blijft echter dezelfde. Het FT-rapport zal op de besproken wijze worden aangepast.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

BIA

In de eerdere bespreking van de BIA sprak de WAR uit dat zij zich grotendeels in de conclusies uit het rapport kon vinden. Suggesties ter verduidelijking zijn in de nieuwe BIA verwerkt. Ook in de BIA is nu gekeken naar patiënten met NYHA-classificaties 2, 3 en 4.

Onze referentie
2021019350

De registratiehouder en de beroepsgroep hebben een reactie gegeven op de nieuwe versie van het conceptrapport. De registratiehouder gaf aan dat de berekening van het aantal patiënten dat reeds valt onder de bijlage 2-voorwaarden niet correct is. ZIN blijft echter bij de berekening, al is deze deels aangepast. Bovendien erkent ZIN in het rapport dat dit aantal niet precies te schatten is. De beroepsgroep attendeerde ZIN erop dat behandeling met dapagliflozine in de praktijk wordt gestopt bij een nierfunctie met minder dan 10 ml/min/1,73 m². Die grenswaarde is in de nieuwe BIA verwerkt. Het betekent dat het aantal patiënten dat behandeld zal worden met dapagliflozine mogelijk is onderschat.

De conclusie in de BIA is derhalve gewijzigd: toepassing van dapagliflozine bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van minimaal € 13,1 miljoen tot maximaal € 26,2 miljoen in het derde jaar. Dat geldt voor een aantal patiënten van minimaal 24.000 tot 49.000 in het derde jaar. Een en ander is afhankelijk van aannames over marktpenetraties en patiëntaantallen.

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de aangepaste BIA en de conclusie daarbij. Tekstuele opmerkingen zullen zij rechtstreeks aan de opsteller doen toekomen.
- Het lijkt of de aannames in BIA's in het algemeen wat conservatief zijn. ZIN probeert in aannames juist zo realistisch mogelijk te zijn, omdat eerder onderzoek aantoonde dat de budgetimpact vaak te hoog werd ingeschat.

FE-rapport

De registratiehouder is gevraagd een aantal zaken uit het FE-rapport te verduidelijken. Op het FE-rapport heeft alleen de registratiehouder een reactie gegeven. Het gebruik van KCCQ TSS in plaats van NYHA-klassen, de gebruikte kwartielen in KCCQ TSS en het verloop van de KCCQ TSS in de tijd zijn daarbij toegelicht. Ook in het FE-rapport is gekeken naar patiënten in NYHA-klassen 2 tot en met 4. De conclusie bij het FE-rapport is ongewijzigd gebleven: de kosteneffectiviteitsanalyse van dapagliflozine bij de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie is van voldoende methodologische kwaliteit. De registratiehouder rapporteert hierbij een ICER van €15.682 per QALY. Daarmee is dapagliflozine kosteneffectief ten opzichte van de standaardbehandeling zonder dapagliflozine.

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de aanpassingen in het rapport en de conclusie daarbij.
- De antwoorden van de registratiehouder over de gebruikte kwartielen zijn verwarrend en lijken wat ontwijkend. Gezien de percentages gaat het feitelijk niet om kwartielen, maar om vier groepen die op een bepaalde manier zijn ingedeeld. Er is echter geen voorschrift voor de wijze waarop deze "kwartielen" moeten worden ingericht.
- De registratiehouder heeft geen verklaring gegeven voor het feit dat de curve bij de placebogroep verbetert, al is die verbetering minder groot dan bij de andere groep.
- Ook andere antwoorden, bijvoorbeeld over NYHA- klassen, geven niet alle vertrouwen in de kwaliteit van de beantwoording.
- De registratiehouder noemt een gemiddelde opnameduur van 8,5 dagen voor een hartfalenpatiënt, terwijl de Hartstichting het over zeven dagen heeft. Afhankelijk van de bron die hiervoor gekozen wordt, kunnen kosten anders uitpakken.
- Meer algemeen is de vraag in hoeverre het oordeel over NYHA- klassen consequenties heeft voor toekomstige beoordelingen door de WAR. Vooralsnog scheidt dit oordeel geen precedent. Juist daarom is het belangrijk dat eerdergenoemde scepsis wat betreft de argumentatie hieromtrent in het FT -rapport wordt opgenomen.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021019350

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.