

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
12 januari 2010

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2980961

Datum
5 juli 2010

Ons kenmerk
ZA/2010085772

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 10/13: dronedarone (Multaq®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 12 januari 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel dronedarone (Multaq®), tablet 400 mg onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/13: dat als bijlage is toegevoegd.

Dronedarone is een anti-aritmicum. Het is geregistreerd voor volwassen, klinisch stabiele patiënten niet-permanent atriumfibrilleren of een voorgeschiedenis daarvan, om het heroptreden van atriumfibrilleren te voorkomen of om de ventrikelfrequentie te verlagen.

Volgens bijgesloten CFH-rapport heeft dronedarone op de controle van het sinusritme een aanmerkelijk geringere werkzaamheid dan amiodaron. Op andere eindpunten als ventrikelfrequentie, mortaliteit en ziekenhuisopname door cardiovasculaire oorzaken zijn geen verschillen aangetoond. Dronedarone wordt mogelijk iets beter verdragen dan amiodaron. In direct vergelijkend onderzoek is tot nu toe echter niet aangetoond dat het veiliger is in het gebruik dan amiodaron.

Dronedarone kan op grond van klinisch relevante verschillen in eigenschappen niet als onderling vervangbaar worden beschouwd met amiodaron. Dronedarone kan daarom niet worden opgenomen in een cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen in het GVS.

Dit houdt in dat bij een besluit tot opname dronedarone op bijlage 1B moet worden geplaatst. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

Volgens het bijgesloten CFH rapport heeft dronedarone een therapeutische minderwaarde ten opzichte van amiodaron. Om die reden is geen kostenconsequentieraming noch een farmaco-economische analyse uitgevoerd.

Op basis van het oordeel van de CFH, mede tot stand gekomen na het horen van belanghebbende veldpartijen, adviseert het CVZ u om dronedarone niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Multaq® niet op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/13

dronedarone (Multaq®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 28 juni 2010

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2010035965

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. dronedarone (Multaq®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Conclusie plaats in het GVS
4	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
4	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
5	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport dronedarone (Multaq®)

1. Inleiding

In de brief van 12 januari 2010 verzoekt de minister van van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Multaq®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. dronedarone (Multaq®)

Samenstelling

Tablet 400 mg.

Geregistreeerde indicatie

Volwassen, klinisch stabiele patiënten met een voorgeschiedenis van, of huidig niet-permanent atriumfibrilleren om het heroptreden van atriumfibrilleren te voorkomen of om de ventrikelfrequentie te verlagen.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor dronedarone te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering, “voor 2 subpopulaties van niet-permanente AF patiënten: Groep 1: dronedarone toegevoegd aan ventrikelfrequentie verlagende therapie, bij patiënten die minstens één van de volgende risicofactoren hebben: hypertensie; diabetes; CVA of TIA in anamnese; linkeratriumdiameter ≥ 50 mm of LVEF $< 0,40$; Groep 2 : dronedarone als alternatief voor ritmecontrole behandeling: in plaats van amiodaron; in plaats van sotalol,

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

In dit rapport zal dronedarone worden vergeleken met (oraal) amiodaron. Beide geneesmiddelen zijn beschikbaar in tabletvorm. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Dronedarone heeft als geregistreeerde indicatie “Volwassen, klinisch stabiele patiënten met een voorgeschiedenis van, of huidig niet-permanent atriumfibrilleren om het heroptreden van atriumfibrilleren te voorkomen of om de ventrikelfrequentie te verlagen”. Amiodaron is geregistreeerd voor: “Profylaxe en behandeling van ernstige hartritmestoornissen, wanneer andere therapieën niet effectief of gecontra-indiceerd zijn: atriale ritmestoornissen, waaronder boezemfibrilleren of -flutter. AV-nodale ritmestoornissen en AV-re-entry-tachycardie (o.a. als uiting van het wolff-parkinson-whitesyndroom). Levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen, waaronder al dan niet aanhoudende ventriculaire tachycardie of episoden van kamerfibrilleren.” Hieruit blijkt dat het toepassingsgebied van amiodaron breder is dan alleen de indicatie atriumfibrilleren van dronedarone: nl ook bij AV-nodale ritmestoornissen, AV-re-entrytachycardie en levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen.

Atriumfibrilleren kan echter beschouwd worden als de hoofdindicatie van amiodaron omdat het de meest voorkomende indicatie is.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Bij beide betreft het een orale toedieningsvorm.

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Dronedarone kan worden toegepast bij een leeftijd van 18 jaar en ouder. Amiodaron is niet bestemd voor gebruik door kinderen.

Conclusie: beide geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport. Dronedarone heeft op controle van het sinusritme een aanmerkelijk geringere werkzaamheid dan amiodaron. Op andere eindpunten als ventrikelfrequentie, mortaliteit en ziekenhuisopname door cardiovasculaire oorzaken zijn geen verschillen aangetoond. Volgens de SPC-teksten komen aanmerkelijke verschillen in (ernstige) bijwerkingen voor. De achtergrond is dat van amiodaron ernstige bijwerkingen zijn gemeld, met name na langdurig gebruik. In de directe en indirecte vergelijking komen verschillen in (ernstige) bijwerkingen echter veel minder naar voren.

Conclusie: Er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Gezien het gestelde onder paragraaf 2.a.3. kan worden geconcludeerd dat dronedarone niet onderling vervangbaar is met amiodaron. Dronedarone kan daarom niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

2.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Dronedarone kan niet worden geclusterd met een ander geneesmiddel op bijlage 1A. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS dronedarone op bijlage 1B moet worden geplaatst. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

2.b.

Er moet worden beoordeeld of dronedarone in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage hierbij is gevoegd.

2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling

Het effect van dronedarone op het sinusritme is substantieel kleiner dan dat van amiodaron. In totale sterfte zijn er geen statistisch significante verschillen tussen beide middelen naar voren gekomen. Een vergelijking met amiodaron op de uitkomstmaat cardiovasculaire hospitalisatie ontbreekt; er zijn vooralsnog geen aanwijzingen om tussen dronedarone en amiodaron op dit eindpunt een verschil te verwachten.

Dronedarone kan net als amiodaron de ventrikelfrequentie verlagen; het is onduidelijk of er in de grootte van het effect relatieve verschillen zijn met amiodaron.

Dronedarone wordt mogelijk iets beter verdragen dan amiodaron. In direct vergelijkend onderzoek was er echter geen statistisch significant verschil in het aantal patiënten dat het gebruik staakte vanwege bijwerkingen. Vergeleken met amiodaron zijn met dronedarone na een blootstellingduur van 12 maanden significant minder schildklier- en neurologische problemen opgetreden maar meer gastro-intestinale bijwerkingen, voornamelijk diarree. In dit onderzoek was er geen verschil in incidentie van ernstige bijwerkingen na 12 maanden behandeling gebleken, evenmin in cardiovasculaire veiligheid. Of er met dronedarone bij gebruik op de langere termijn minder andere ernstige niet-cardiale bijwerkingen optreden dan zijn gemeld bij amiodaron is nog onduidelijk.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Voor het geregistreerde indicatiegebied van niet-permanent atriumfibrilleren als geheel heeft dronedarone een therapeutische minderwaarde ten opzichte amiodaron. Het wordt mogelijk iets beter verdragen maar is aanzienlijk minder werkzaam. In direct vergelijkend onderzoek scoorde dronedarone op een gecombineerd eindpunt van werkzaamheid en verdraagzaamheid substantieel minder dan amiodaron. Verder is tot nu toe in relatief kortdurend onderzoek geen verschil in ernstige bijwerkingen aangetoond.

3. Conclusie

Dronedaron kan niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bij een besluit tot opname dient het opgenomen te worden op bijlage 1B. Het heeft bij niet-permanent atriumfibrilleren een therapeutische minderwaarde ten opzichte van amiodaron.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport dronedarone (Multaq®) bij de indicatie 'atriumfibrilleren'

Dronedarone, tablet 400 mg.

Geregistreeerde indicatie. "Volwassen, klinisch stabiele patiënten met een voorgeschiedenis van, of huidig niet-permanent atriumfibrilleren (AF) om het heroptreden van AF te voorkomen of om de ventrikelfrequentie te verlagen"

Dosering. 400 mg 2 dd

Werkingsmechanisme. Multikanaal blokker die verscheidene kaliumstromen remt en daardoor de cardiale actiepotentiaal en de refractaire periode verlengt (klasse III-effect). Verder remt het de natriumstromen (klasse Ib) en de calciumstromen (klasse IV-effect). Het antagoneert op niet-competitieve wijze de adrenerge activiteiten (klasse II-effect). Ook verlaagt het de arteriële bloeddruk en heeft het vasodilaterende eigenschappen in de coronaire en in de perifere arteriën.

Vergelijkende behandeling. Amiodaron. Dronedarone is structureel verwant aan amiodaron.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Het effect van dronedarone op het sinusritme is substantieel kleiner dan dat van amiodaron. In totale sterfte zijn er geen statistisch significante verschillen tussen beide middelen naar voren gekomen. Een vergelijking met amiodaron op de uitkomstmaat cardiovasculaire hospitalisatie ontbreekt; er zijn vooralsnog geen aanwijzingen om tussen dronedarone en amiodaron op dit eindpunt een verschil te verwachten. Dronedarone kan net als amiodaron de ventrikelfrequentie verlagen; het is onduidelijk of er in de grootte van het effect relatieve verschillen zijn met amiodaron.

Ongunstige effecten. Dronedarone wordt mogelijk iets beter verdragen dan amiodaron. In direct vergelijkend onderzoek was er echter geen statistisch significant verschil in het aantal patiënten dat het gebruik staakte vanwege bijwerkingen. Vergeleken met amiodaron zijn met dronedarone na een blootstellingduur van 12 maanden significant minder schildklier- en neurologische problemen opgetreden maar meer gastro-intestinale bijwerkingen, voornamelijk diarree. In dit onderzoek was er geen verschil in incidentie van ernstige bijwerkingen na 12 maanden behandeling, evenmin in cardiovasculaire veiligheid. Of er met dronedarone bij gebruik op de langere termijn minder andere ernstige niet-cardiale bijwerkingen optreden dan zijn gemeld bij amiodaron is nog onduidelijk.

Ervaring. De ervaring met dronedarone is beperkter dan die met amiodaron.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van amiodaron is breder dan van dronedarone.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van dronedarone is vergelijkbaar met dat van amiodaron.

Eindconclusie. Voor het geregistreeerde indicatiegebied niet-permanent atriumfibrilleren heeft dronedarone een therapeutische minderwaarde ten opzichte van amiodaron.

1. Aandoening

De *Amerikaans-Europese Richtlijn Atriumfibrilleren* (2006)¹ hanteert de volgende indeling van atriumfibrilleren:

- Recent ontstaan, voor de eerste maal optredend atriumfibrilleren;
- Paroxismaal atriumfibrilleren. De aanvallen duren < 7dagen, meestal korter dan 24 uur en eindigen spontaan;
- Persisterend atriumfibrilleren. De aanvallen duren langer dan 7 dagen. Deze zijn met elektrische of chemische cardioversie te stoppen;
- Permanent atriumfibrilleren (of chronisch atriumfibrilleren). De ritmestoornis wordt geaccepteerd. Er wordt geen poging tot cardioversie ondernomen. De behandeling bestaat uit frequentiecontrole ('rate controle').

De geregistreerde indicatie "*niet-permanent atriumfibrilleren*" omvat paroxismaal en persisterend atriumfibrilleren.

Symptomen.

Atriumfibrilleren heeft vaak geen symptomen. Zonder behandeling kán de hartfrequentie oplopen tot 150-160 slagen per minuut; op den duur kan dit tot verminderde linkerventrikelfunctie en pompfunctiestoornissen leiden. Klachten die hiermee kunnen samenhangen: hartkloppingen, duizeligheid, wegrakingen, dyspnoe, verminderd inspanningsvermogen.

Ontstaanswijze.

Belangrijke oorzaken van atriumfibrilleren zijn hypertensie, hartklepafwijkingen, coronaire hartziekte, andere hartafwijkingen, overmatig alcoholgebruik en pneumonie; minder vaak hyperthyroïdie. Bij 3-11% is sprake van idiopathisch atriumfibrilleren en is er geen structurele hartziekte aanwezig.

Prevalentie/incidentie.

Atriumfibrilleren is de meest frequente supraventriculaire ritmestoornis. Het optreden neemt toe met hogere leeftijd: In het ERGO onderzoek was de prevalentie van atriumfibrilleren voor 55 jaar en ouder 5,5%. De mediane leeftijd van patiënten met atriumfibrilleren is 75 jaar.

Ernst.

Bij atriumfibrilleren bestaat een groter risico op morbiditeit en mortaliteit, door trombo-embolie (m.n. TIA en CVA) en hartfalen. De mortaliteit is tweemaal zo groot als bij vergelijkbare patiënten met sinusritme. De kans op embolie zonder therapie bedraagt 5-7% per jaar. Bij veel patiënten met hartfalen (tot 35%) komt ook atriumfibrilleren voor. In huisartsenpraktijken in Frankrijk, in de Activité Liberale sur le Fibrillation Auriculaire (ALFA) studie, blijkt dat het bij ongeveer 50% van de patiënten met atriumfibrilleren gaat om chronisch of permanent atriumfibrilleren; 14-18% heeft in deze subgroep hartfalen.

Behandeling^{2, 3}.

Er zijn naast antistolling (acetylsalicylzuur, coumarine) twee behandelstrategieën voor niet-permanent atriumfibrilleren:

- herstel en behoud van sinusritme (ritme controle) of
- acceptatie van de ritmestoornis en controle van de ventrikelfrequentie (frequentiecontrole).

Volgens Kompas en de NHG-standaard is de eerste keus frequentiecontrole, waarbij gestart wordt met een β -blokker indien geen sprake is van hartfalen.

De Amerikaans-Europese richtlijn bevestigt dat tussen ritme- óf frequentiecontrole als behandelstrategie in onderzoek geen verschil in kwaliteit van leven, sterfte of optreden van beroerte naar voren is gekomen. De keuze bij niet-permanent atriumfibrilleren is afhankelijk van o.a leeftijd, symptomen en comorbiditeit. Bij ouderen met hypertensie of hartziekte heeft frequentiecontrole de voorkeur. Bij jongeren, hypotensie, angina pectoris of hartfalen eerder ritmecontrole.

Herstel en behoud van het sinusritme:

- Herstel van het sinusritme gebeurt door cardioversie, waarna getracht wordt het sinusritme te behouden doorgaans met behulp van klasse-I-anti-aritmica, amiodaron, sotalol, of een combinatie van deze middelen.
- *Plaats van amiodaron* (Amerikaans-Europese richtlijn): is bij ritmecontrole zonder klinisch relevante hartziekte vanwege de ernstige bijwerkingen een laatste keus middel⁴: na flecaïnide, propafenon en sotalol. Bij hartfalen en bij linkerventrikelhypertrofie bij

hypertensie en ook bij coronaire hartziekte en na een hartinfarct komt het als eerste keus in aanmerking. Als additief voordeel van amiodarone wordt het effect op 'rate control' genoemd waardoor een extra middel voor de ventrikelfrequentie veelal niet meer nodig zou zijn. Het gebruik van lage doses amiodaron (200 mg/dag of minder) wordt werkzaam genoemd met minder bijwerkingen dan hogere doses.

Controle van de ventrikelfrequentie:

- Voor frequentiecontrole worden met name β -blokkers, calciumantagonisten (verapamil, diltiazem) of digoxine gebruikt. De herziene NHG-standaard kiest voor metoprolol mga. Bij een contra-indicatie voor een β -blokker is de keuze een calciumantagonist als verapamil of diltiazem, waarbij de calciumantagonist de voorkeur heeft indien de patiënt tevens angina pectoris heeft. Bij onvoldoende werkzaamheid van de eerste keuze wordt digoxine toegevoegd. Is sprake van hartfalen dan wordt gestart met digoxine; bij stabiele patiënten kan zo nodig voorzichtig een β -blokker in een zeer lage dosering worden toegevoegd.
- *Plaats van amiodaron* (Amerikaans-Europese richtlijn): is bij frequentiecontrole een laatste keus middel als andere middelen onvoldoende effect hebben of gecontra-indiceerd zijn (hartfalen, zonder accessory pathways).

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Behoud van het sinusritme:

- Vergeleken kan worden met amiodaron, en verder met klasse-I-anti-aritmica, sotalol, of een combinatie van deze middelen.

Controle van de ventrikelfrequentie:

- Voor een vergelijking komen β -blokkers, verapamil of diltiazem als middelen van eerste keus in aanmerking; en bij hartfalen als comorbiditeit digoxine. Voor een plaats als deze middelen onvoldoende effect hebben, in de 2^e lijn, moet worden vergeleken met o.a. amiodaron.

Ter controle van de ventrikelfrequentie is dronedarone alleen onderzocht als 2^e lijnsindicatie, nl als aanvulling op de standaardbehandeling van bètablokkers, verapamil, diltiazem of digoxine en antistolling. Gezien de plaats van amiodaron bij beide indicaties, de verwante structuur en omdat beiden klasse I, II, III en IV anti-aritmische eigenschappen hebben (zonder substantiële invloed op het QT-interval) is amiodaron gekozen als vergelijkende behandeling. Verder is dronedarone in onderzoek alleen direct vergeleken met amiodaron als actieve behandeling. Gezien het ontbreken van studies met andere anti-aritmica bij vergelijkbare patiëntengroepen en met vergelijkbare eindpunten als waarbij dronedarone in de ATHENA studie is onderzocht, was het opzetten van een kwantitatieve, indirecte vergelijking met andere anti-aritmica voor deze patiëntengroep niet mogelijk.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier⁵, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline* en *Cochrane* op [datum]. De volgende zoektermen werden gebruikt: ("dronedarone"[Substance Name] OR "dronedarone"[All Fields]) AND ("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp].

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Aanvullend is voor een vergelijking met amiodaron specifiek gezocht naar studies met amiodaron ter ventrikelcontrole: ("amiodarone"[MeSH Terms] OR "amiodarone"[All Fields]) AND ("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields]) AND (("heart ventricles"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "ventricles"[All Fields]) OR "heart ventricles"[All Fields] OR "ventricular"[All Fields]) AND ("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]. Hierbij is de studie van Tse, 2001 gevonden.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1a Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	Onderzoeksopzet (level of evidence)	patiënten		interventie ^b en controle	follow-upduur (maanden)	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		Aantal	kenmerken				
Touboul, 2003 ⁶ DAPHNE	Fase II RCT	199 [#]	Persistent AF na cardioversie	dronedarone placebo	6	Mediane tijd tot eerste terugkeer AF -% terugkeer AF	LVEF<3 5% was exclusie
Singh, 2007 ⁷ EURIDIS and ADONIS	Fase III RCT (A2)	1237	Tenminste 1 episode van AF* in de drie maanden vóór het onderzoek, maar in sinus ritme bij start van de studie	dronedarone placebo (beide als aanvulling op β -blokkers en antistolling)	12	-Mediane tijd tot eerste terugkeer AF -% terugkeer AF na 12 maanden	
Hohnloser 2009 ^{8,9} ATHENA	Fase III RCT (A2)	4628	AF* met ten minste 1 cardiovasculaire risicofactor** (in sinusritme na cardioversie)	dronedarone placebo (beide als aanvulling op β -blokkers en antistolling)	21	-sterfte of eerste ziekenhuisopname door cardiovasculaire oorzaak	LVEF<3 5% en hartfalen klasse III maar bij 4%
Piccini, 2009	Metanalyse van de 4 bovengenoemde studies en 4 placebocontroleerde studies met amiodaron (A1)	6636	Terugkerende episoden van AF	dronedarone placebo amiodaron placebo	6-22	-preventie van AF -totale sterfte -voortijdig staken studie door bijwerkingen	Verschillen in populaties ^a
DIONYSOS ¹⁰	Fase III RCT Niet gepubliceerd	504	Stabiel AF>72 uur, waarbij cardioversie en ritmeprofylaxe is aangewezen	dronedarone amiodaron	>6	terugkeer van AF of voortijdig staken met de studie vanwege onverdraagzaamheid of gebrek aan werkzaamheid	Hartfalen klasse III en IV waren exclusies
Kober, 2008 ¹¹ ANDROMEDA	Fase III RCT (A2)	627	Ernstige linker-ventrikel dysfunctie en hartfalen	dronedarone placebo	Voortijdig na 7 mnd gestaakt	sterfte of eerste ziekenhuisopname door hartfalen	
Davy, 2008 ¹² ERATO	Fase III RCT (A2)	174	Permanent symptomatische AF > 6 maanden, voor wie cardioversie geen optie was	dronedarone placebo (beide als aanvulling op standaardtherapie)	6	verandering ventrikel-frequentie na 2 weken	
Tse, 2001 ¹³	Fase III RCT (A2)	16	Chronisch AF, geïndiceerd voor ventrikel-controle	Amiodaron Digoxine beide als aanvulling op antistolling	6	-ventrikel-frequentie -onregelmatig ritme -inspanningscapaciteit	Kleine studie

^a Populatie verschillen tussen studies met dronedarone en amiodaron spitsen zich toe op exclusiecriteria in de 4 op ritmecontrole gerichte, placebogecontroleerde dronedaronestudies: permanent atriumfibrilleren, ernstig hartfalen, QTc> 500ms. In de amiodaronstudies zaten patiënten met persistent en permanent atriumfibrilleren; in 2 studies was paroxismaal atriumfibrilleren uitgesloten. (zie onder extrapolaties)

^b in alle studies was de dronedaronedosis 2x400 mg/dag; alleen in de DAPHNE studie zijn er daarnaast armen met 2x600 mg/dag en met 2x800 mg/dag onderzocht.

[#] Alleen de 54 patiënten die als dagdosis 800 mg dronedarone kregen en de 48 patiënten in de placebogroep zijn voor deze beoordeling relevant.

^{*} paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren of -flutter; permanent atriumfibrilleren is uitgesloten.

^{**} één van de volgende cardiovasculaire risicofactoren: 70 jaar of ouder; hypertensie die met ten minste twee antihypertensiva van verschillende klasse wordt behandeld; diabetes mellitus; eerdere beroerte, TIA, embolie; linker atriumdiameter van ten minste 50 mm; linker ventrieklejectiefractie van 40 % of minder.

Tabel 1b. Patiëntkenmerken kinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

	<i>Leeftijd gemidd (jaar)</i>	<i>% man</i>	<i>Type AF</i>	<i>Duur AF</i>	<i>Hartfalen (%)</i>	<i>Comedicatie (%)</i>
DAFNE	65	68	persistent	3d-12 mnd	19	-
EURIDIS en ADONIS	63	69	paroxismaal of persistent	-	17	Bètablokker 55 Ace-remmer 40 Digoxine 20 Ca-ant 18 Orale anticoag. 71
ATHENA	72	52	paroxismaal of persistent	-	21	Bètablokker 70 ACEI of AIIRA 70 Digoxine 14 Ca-ant 14 Coumarinederiv 60 Aspirine 44 statinen 39 diuretica 54.
DIONYSOS	64	66	paroxismaal of persistent permanent (3%)	-	22	Bètablokker 63 ACEI of AIIRA 52 Digoxine 21 Orale anticoag. 96
ERATO	65	70	permanent	-	40	Orale anticoag. 88 Bètablokker 52 ACEI of AIIRA 50 Diuretica 45 Digoxine 43 Ca-ant op ritme 23
ANDROMEDA	71	75	-	-	100	Bètablokker 61 ACEI of AIIRA 87 Spironolacton 41 Diureticum 94 Digitalis 31 Orale anticoag 31

ACEI: ACE-remmer AIIRA: angiotensineantagonist

- niet weergegeven in studie

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR Dronedarone ¹⁴	EMA, Londen
SPC Dronedarone ¹⁵	
ACC/AHA/ESC-richtlijn atriumfibrilleren (2006) ¹⁶	American College of Cardiology, American Heart Foundation, European Society of Cardiology (ESC)
NHG-standaard atriumfibrilleren (2009) ¹⁷	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van dronedarone is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

De EMA-richtlijn¹⁸:

Voor behoud van sinusritme:

- Primaire eindpunt: tijd tot terugkeer van AF (> 30 sec op ECG)
- Secundaire eindpunten: aantal episoden van AF, aritmie-vrije overleving

Systematisch vervolg via ECG is vereist, evenals van factoren die van invloed zijn op de terugkeer van AF als: leeftijd, hartfalen, hypertensie, LA vergroting, LV-dysfuctie. Het risico op terugkeer van AF en complicaties is afhankelijk van het type AF (nl eerste optreden, paroxismaal, persistent of permanent), duur van AF, eerder gebruik van antiaritmica, LV-dysfunctie of andere hartziekte. In de studie moeten voldoende patiënten met LVEF (<35%), en ouderen zijn opgenomen.

Voor controle van ventrikelfrequentie:

- Criteria zijn afhankelijk van leeftijd, meestal streeft men in richtlijnen naar een ventrikelfrequentie van 60-80 slagen/min in rust en van 90-115 slagen/min bij matige inspanning. In de RACE-II-studie kwam recent naar voren dat bij permanent atriumfibrilleren een minder intensieve behandeling met een streefwaarde in rust van 100 slagen/min na 2-3 jaar een vergelijkbaar effect had op mortaliteit en morbiditeit en minder doktersbezoek omdat de streefwaarde niet werd gehaald.
- Omdat er geen geaccepteerd verband is tussen frequentie en symptomen, morbiditeit of mortaliteit, moeten symptomen, morbiditeit of mortaliteit onafhankelijk van de verlaging van de frequentie worden bepaald.

Verdere punten die van belang zijn:

-Sterfte is vaak onderdeel van een samengestelde uitkomstmaat

-morbiditeit: aantal beroertes; en (verslechtering van) hartfalen als secundair eindpunt: Beiden kunnen ook onderdeel zijn van een samengestelde uitkomstmaat

-Secundair eindpunt: QOL. Hiervoor is alleen de atrial fibrillation symptoms scale (AFSS) gevalideerd.

-Bij ziekenhuisopname door cardiovasculaire oorzaken moet men aangeven of er verband is met AF. Ritme-interventies (als cardioversie, pacing, ablatie) moeten apart worden vermeld.

Ziekenhuisopname is afhankelijk van lokale factoren. De duur van de opname moet men ook meenemen

A. Behoud van sinusritme

Tabel 3. Effecten van dronedarone en amiodaron, bij patiënten met atriumfibrilleren ter behoud van sinusritme, na tenminste 6 maanden behandeling [DIONYSOS]**

	<i>dronedarone*</i> (n = 249)	<i>amiodaron</i> (n = 255)	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
Eerste terugkeer van AF of voortijdig staken met het middel vanwege onverdraagbaarheid of gebrek aan werkzaamheid na 12 mnd(%)	75	59	<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
terugkeer van AF (%)	63,5	42	

* dronedarone 400 mg 2x/dag is vergeleken met amiodaron 600 mg/dag gedurende 28 dagen en daarna 200 mg/dag. De in Nederland geregistreerde dosering voor amiodaron: 'oraal: 200 mg 3x/dag gedurende 8-10 dagen. Wanneer het gewenste effect is bereikt, de dosering wekelijks verlagen tot de laagst mogelijke effectieve dosering; gemiddeld 100-400 mg per dag, soms 600 mg per dag.' De dosisoplaadfase is in deze studie langer dan in de registertekst, maar de gebruikte dosering valt wel binnen de geregistreerde dosISRANGE. Dit hangt mogelijk samen met het feit dat in deze studie op dag 10-28 elektrische cardioversie werd uitgevoerd bij patiënten die (door de medicatie) niet in sinusritme waren gekomen. Dronedarone is niet voor cardioversie geregistreerd en amiodaron wel.

** Comorbiditeit in deze populatie: hypertensie 67%; hartfalen 22%; coronaire hartziekte 18%;
-De EPAR meldt aan de ene kant dat meer patiënten voortijdig de studiemedicatie stakten in de dronedarone-arm vergeleken met de amiodaronarm, 39% vs 27%, met name vanwege gebrek aan werkzaamheid. Aan de andere kant wordt aan dronedarone een klein voordeel toegekend omdat iets minder patiënten het gebruik stakten, voornamelijk omdat het beter werd verdragen.

Tabel 4. Effecten van dronedarone en placebo, bij patiënten met atriumfibrilleren ter behoud van sinusritme, na 12 maanden behandeling [EURIDIS/ADONIS]

	<i>dronedarone*</i> (n = 828)	<i>placebo</i> (n = 409)	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
Mediane tijd tot eerste terugkeer AF (dagen)	116	53	0,01
Terugkeer AF na 12 maanden (%)	64	75	<0,001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
Gemiddelde ventrikelfrequentie bij de 1e terugkeer van AF (slagen/min)	103	117	<0,001

* EURIDIS en ADONIS zijn een Europese en Amerikaanse studie met een vergelijkbare opzet en een populatie die bij de start van de studie in sinus ritme was, maar in de drie maanden ervoor een episode had van paroxismaal of permanent atriumfibrilleren of -flutter (11%). Uitgesloten was NYHA klasse III en IV hartfalen. 41% had een structurele hartziekte en 17% hartfalen. De resultaten van deze studies zijn samengevoegd.

Tabel 5. Effecten van dronedarone en placebo, bij patiënten met atriumfibrilleren, na 21 maanden behandeling* [ATHENA]**

	<i>dronedarone*</i> (n = 2301)	<i>placebo</i> (n = 2327)	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
totale sterfte of eerste ziekenhuisopname door cardiovasculaire oorzaak (%)	32	39	<0,001***
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
totale sterfte (%)	5	6	0,18
eerste ziekenhuisopname door cardiovasculaire oorzaak (%)	29	37	<0,001

* gedurende maximaal 30 maanden (mediane follow-up: 22 maanden) werd behandeld, in aanvulling op de standaardbehandeling (zie tabel 2).
25% van de patiënten had AF vanaf de baseline.

** Comorbiditeit in deze populatie: hypertensie 86%; structurele hartziekte 60%; hartfalen 29%; coronaire hartziekte 30%. Slechts 4% had een linker ventrieklejectiefractie van 40 % of minder. Cardioversie 34%.

***De reductie in cardiovasculaire ziekenhuisopnamen of sterfte door welke oorzaak dan ook was consistent in alle subgroepen, ongeacht baseline-kenmerken of co-medicatie (ACE-remmers of AIIARs; bètablokkers, digitalis, statinen, calciumantagonisten, diuretica).

Tabel 6. Meta-analyse van effecten van dronedarone en amiodaron, bij patiënten met atriumfibrilleren ter behoud van sinusritme, na tenminste 6 maanden behandeling [Piccini, 2009]

	<i>dronedarone vs placebo</i> (n = 5.967) ^f	<i>amiodaron vs placebo</i> (n = 669)	<i>amiodaron vs dronedarone</i>
<i>uitkomstmaat</i>			
Risicoverschil preventie van AF	-0,040 (BI: -0,19-0,11)	-0,401 (BI: -0,46--0,34)	-0,36 (BI: -0,52--0,19)*
Risicoverschil totale sterfte	0,003 (BI: 0,011-0,006)	0,005 (BI: -0,016-0,026)	0,008 (BI: -0,015-0,03)**
Risicoverschil voortijdig staken door bijwerkingen	0,045 (BI: 0,028-0,026)	0,128 (BI: 0,023-0,23)	0,083 (BI: -0,022-0,19) ^b
<i>DIONYSOS (bron Piccini, 2009):</i>			
Risicoverschil preventie van AF			-0,186 (BI: -0,72--0,103) ^a
Risicoverschil totale sterfte			0,011 (BI: -0,01-0,03)**
Risicoverschil voortijdig staken			0,057 (BI: 0,01-0,105) ^c

door bijwerkingen

OR: Odds Ratio BI: 95% betrouwbaarheidsinterval

de gepoolde gegevens van de 4 op ritmecontrole gerichte, placebogecontroleerde dronedaronestudies: DAFNE, EURIDIS, ADONIS en ATHENA

* -0,36: equivalent aan 36 minder gebeurtenissen per 100 behandelde patiënten

** geen statistisch significant verschil want 0 valt in het BI

^a -0,186: equivalent aan 186 minder gebeurtenissen per 1000 behandelde patiënten

^b 0,083: equivalent aan 83 meer gebeurtenissen per 1000 behandelde patiënten

^c 0,057: equivalent aan 57 meer gebeurtenissen per 1000 behandelde patiënten

B Effect op ventrikelfrequentie

Tabel 7. Gunstige effecten van dronedarone in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met symptomatisch permanent atriumfibrilleren, na 2 weken behandeling [ERATO]

	dronedarone* (n = 85)	placebo (n = 89)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
Gemiddelde verandering ventrikelfrequentie (slagen/min) op dag 14	-11	0,7	<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
Gemiddelde verandering ventrikelfrequentie (slagen/min) op dag 14 tijdens max. inspanning	-27	-3	
Verandering max inspanningsduur op dag 14 (min)	+ 14	+28	0,5
Gemiddelde verandering ventrikelfrequentie (slagen/min) na 4 maanden			
<i>Stratificeren primaire uitkomstmaat naar comedatie</i>	<i>Effect tov placebo</i>		
bètablokkers	-14,9		<0,0001
digoxine	-11,5		<0,0001
calciumantagonisten met effect op hartritme	-5,1		0,1

* In de ERATO studie, werden patiënten met symptomatisch permanent (meer dan 6 maanden durend) AF gedurende 6 maanden behandeld, in aanvulling op de standaard behandeling (zie tabel 2).

Tabel 8. Gunstige effecten van dronedarone in ERATOSTUDIE indirect vergeleken met met amiodaron uit RCT van Tse, 2001 bij patiënten met symptomatisch permanent atriumfibrilleren

	ERATO studie, na 4 maanden/2weken	studie Tse, 2001 na 24 weken	
	dronedarone (n = 85)	amiodaron ^a (n = 9)	digoxine (n = 7)
Gemiddelde 24-uurs uitgangswaarde ventrikelfrequentie (slagen/min)	87	-	-
Gemiddelde verandering ventrikelfrequentie tov baseline na 4 maanden/24 weken* (slagen/min)	-8,8	-	-
Percentage verandering ventrikelfrequentie tov uitgangswaarde	-10,1 %	-25% (±10)	-27 % (±13)
<i>Na inspanning</i>			
Gemiddelde uitgangswaarde ventrikelfrequentie (slagen/min)	154	-	-
Gemiddelde verandering ventrikelfrequentie tov baseline na 2 weken/24 weken* (slagen/min)	27	-	-
Percentage verandering ventrikelfrequentie tov uitgangswaarde	17,4 %	12% (±10)	13% (±12)

- geen gegevens

* in de ERATOSTUDIE is voor de gemiddelde verandering een waarde na 4 maanden gegeven, voor de verandering tijdens inspanning alleen na 2 weken. In de studie van Tse, 2001 zijn waarden na 24 weken gegeven.

Evidentie. Voor het *behoud van sinusritme* is afgegaan op de direct vergelijkende, niet gepubliceerde DIONYSOS studie. Daarnaast is gekeken naar de uitkomst van een meta-analyse (Piccini, 2009) waarin de uitkomsten van 4 op ritmecontrole gerichte, placebogecontroleerde studies met dronedarone (DAFNE, EURIDIS, ADONIS (tabel 4) en ATHENA (tabel 5)) zijn vergeleken met de uitkomsten van 4 placebogecontroleerde studies met amiodaron. In de direct vergelijkende DIONYSOSstudie (tabel 3) was dronedarone na 6 maanden beduidend minder werkzaam in behoud van sinusritme dan amiodaron. In de dronedarone-arm traden statistisch significant meer nieuwe episoden van boezemfibrilleren op. Op de totale sterfte waren er geen statistisch significante verschillen tussen dronedarone en amiodaron. Deze beide bevindingen zijn consistent met de uitkomst van de indirecte vergelijking van Piccini, 2009 (tabel 6) waarin de uitkomsten van de dronedarone indirect zijn vergeleken met amiodaron. In de bovengenoemde RCT's heeft dronedarone vergeleken met placebo:

- een gunstig effect op het behoud van sinusritme
- vermindert het risico op ziekenhuisopname voor een cardiovasculaire oorzaak
- was het aantal sterftegevallen door elke oorzaak vergelijkbaar.

Verder bleek in een posthoc analyse van de ATHENASTUDIE¹⁹ het risico op beroerte/per jaar afgenomen in de dronedaronegroep, nl 1,2% vergeleken met 1,8% in de placebogroep. Met betrekking tot de uitkomst cardiovasculaire hospitalisatie is er geen directe of indirecte vergelijking met amiodaron; er zijn echter geen aanwijzingen uit onderzoek om te veronderstellen dat amiodaron op dit eindpunt substantieel slechter zou scoren dan dronedarone. Dronedarone is niet specifiek onderzocht bij patiënten met schildklierziekten of bij patiënten die amiodaron niet verdroegen.

- Het *effect op de ventrikelfrequentie* is specifiek bestudeerd in de ERATOstudie.

In de ERATOstudie (tabel 7) verminderde dronedarone bij patiënten met permanent AF de gemiddelde ventrikelfrequentie, als het werd toegevoegd aan een standaardbehandeling met andere frequentieverlagende middelen (bètablokkers, digoxine of calciumantagonisten). Dit effect was onafhankelijk van het type standaardbehandeling en bleef behouden gedurende 4 maanden na het instellen van de behandeling met een gemiddelde daling ten opzichte van de baseline van 8,8 slagen per minuut ($p < 0.0001$). De frequentievermindering ging niet gepaard met een vermindering van de inspanningstolerantie. Ook in de gepoolde gegevens van EURIDIS en ADONIS hadden de patiënten die behandeld werden met dronedarone een lagere gemiddelde ventrikelfrequentie op het moment van het eerste recidief (103 slagen/minuut) in vergelijking met de placebopatiënten (117 slagen/ minuut) ($p < 0,0001$). Hoe het effect van dronedarone zich verhoudt ten opzichte van amiodaron is niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Ter vergelijking van het effect met amiodaron zijn in tabel 8 de gegevens opgenomen van een klein RCT bij patiënten met permanent hartfalen waarin het effect van amiodaron en digoxine is onderzocht op de ventrikelfrequentie. Hieruit zijn geen aanwijzingen dat dronedarone een groter effect op de frequentie heeft dan amiodaron.

- In de ANDROMEDA studie bij patiënten met symptomen van hartfalen in rust of bij minimale inspanning (NYHA klasse III of IV), of opgenomen voor hartfalen tijdens de voorbije maand waren er statistisch significant meer sterfgevallen in de dronedarone groep dan op placebo ($p = 0,027$). De studie werd vroegtijdig stopgezet. In alle andere studies met dronedarone waren patiënten met hartfalen NYHA klasse (III of) IV uitgesloten.

Extrapolatie. Indirecte vergelijking met amiodaron, zoals is gedaan in de meta-analyse van Piccini (tabel 6) is problematisch vanwege grote verschillen in studie-opzet en studiepopulaties. De belangrijkste verschillen zijn dat in de studies met dronedarone permanent AF en ernstig hartfalen waren uitgesloten en in de amiodaronstudies dergelijke patiënten wel waren ingesloten. Ook is aannemelijk dat in de studies met dronedarone meer patiënten met paroxismaal AF zijn opgenomen dan in de studies met amiodaron. Dergelijke verschillen werken in het nadeel van amiodaron en geven een grotere impact aan de geconstateerde voordelen van amiodaron. Dit betekent dat voor de vergelijking met amiodaron in eerste instantie op de DIONYSOS studie moet worden afgegaan.

-De in tabel 8 gemaakte vergelijking voor het effect op de ventrikelfrequentie van dronedarone en amiodaron geeft slechts een indruk. Beide studies zijn uitgevoerd in een populatie met permanent atriumfibrilleren. Voor het trekken van conclusies over relatieve verschillen tussen dronedarone en amiodaron is een direct vergelijkende studie nodig. De studie van Tse,2001 is erg klein.

-In de EURIDIS/ADONIS studie is het percentage ziekenhuisopname gecombineerd met sterfte alleen posthoc bepaald. Voor de uitkomst op ziekenhuisopname en sterfte wordt daarom afgegaan op de ATHENA studie, mede vanwege de langere vervolgduur in deze studie. De EMA heeft echter de door de fabrikant aangevraagde indicatie 'bij een (anamnese) van AF ter vermindering van het risico op cardiovasculaire hospitalisatie of mortaliteit' afgewezen. Kritiekpunten in de EPAR op de ATHENA studie zijn ondermeer dat er te weinig gegevens zijn verzameld over de redenen voor ziekenhuisopname door cardiovasculaire oorzaken, het aantal en de timing van de cardioversies en dat de uitgangswaarde van de AF symptomen onbekend is.

Omdat de totale sterfte in de ATHENA studie gelijk is, zit het verminderde risico in de ziekenhuisopnamen door cardiovasculaire oorzaak. Het is niet aangetoond dat dit risico verschilt van dat van andere anti-aritmica. Singh, 2010²⁰ wijst er op dat de vermindering in ziekenhuisopname in de ATHENA studie niet gepaard ging met verbetering van symptomen of van de kwaliteit van leven.

Voor een vergelijking met amiodaron dient men zich te realiseren dat in de studies met amiodaron wel patiënten met gevorderd hartfalen waren opgenomen, terwijl die in de studies met dronedarone veelal waren uitgesloten. In de ANDROMEDA studie waar wel patiënten met gevorderd hartfalen waren opgenomen, constateerde men een oversterfte in de dronedarone arm. Zie verder onder het item toepasbaarheid.

-De ERATOSTUDIE is uitgevoerd bij patiënten met permanent AF. Dit betreft niet de geregistreerde indicatie. In de gepoolde gegevens van EURIDIS en ADONIS werd bij de patiënten met niet-permanent AF die behandeld werden met dronedarone vergeleken met placebo in het eerste recidief een vergelijkbare verlaging van de ventrikelfrequentie geconstateerd.

Conclusie. Het positieve effect van dronedarone op het sinusritme is substantieel kleiner dan van amiodaron. In totale sterfte zijn er geen statistisch significante verschillen tussen beide middelen naar voren gekomen. Een vergelijking met amiodaron op de uitkomstmaat cardiovasculaire hospitalisatie ontbreekt; er zijn vooralsnog geen aanwijzingen om tussen dronedarone en amiodaron op dit eindpunt een verschil te verwachten. Dronedarone kan net als amiodaron de ventrikelfrequentie verlagen; het is onduidelijk of er in de grootte van het effect relatieve verschillen zijn met amiodaron.

3b Ongunstige effecten

Tabel 9. Bijwerkingen van dronedarone en amiodaron (SPC-teksten)

	<i>dronedarone</i>	<i>amiodaron</i>
meest frequent	Verlenging QTc interval. Verhoging creatininespiegel. Diarree, misselijkheid en braken, vermoeidheid en asthenie.	maagklachten. Huidverschijnselen (erytheem, pruritus) na blootstelling aan de zon. Microscopische cornea-neerslag. Verhoging van transaminasen.
ernstig	hartfalen	Bijwerkingen op de schildklier. Pulmonale toxiciteit. Acute leverfunctiestoornissen, waaronder leverfalen en een op alcoholhepatitis gelijkend beeld, al dan niet in combinatie met levercirrose. Ernstige bijwerkingen van het oog, als neuropathie van de n.opticus. 'Torsade de pointes'. Bloedbeeldafwijkingen (hemolytische en aplastische anemie, trombocytopenie). Gemeld: angio-oedeem, longbloeding, een clustering van symptomen die duiden op een overgevoeligheidsreactie (vasculitis, afname nierfunctie met verhoging van de creatininespiegels en trombocytopenie).

Tabel 10. Ongunstige effecten van dronedarone en amiodaron, bij patiënten met atriumfibrilleren ter behoud van sinusritme, na tenminste 6 maanden behandeling [DIONYSOS, en Piccini, 2009]

	<i>dronedarone</i> (n = 249)	<i>amiodaron</i> (n = 255)	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
terugkeer van AF of voortijdig staken met het middel vanwege onverdraagzaamheid of gebrek aan werkzaamheid na 12 mnd (%)	75	59	<0,0001

<i>veiligheidsuitkomst</i>			
Optreden van schildklier-, lever-, pulmonale, neurologische, huid, oculaire of gastro-intestinale voorvallen of de vroegtijdige stopzetting van de studiemedicatie voor elke bijwerking (%)	36	44,5	0,129
Voortijdig staken vanwege bijwerkingen (%)*	10	13	ns
Schildklierbijwerkingen (%)	0,8	5,9	significant
Verhoogde leverenzymen (%)	12	11	ns
Neurologische bijwerkingen (%)	1,2	6,7	significant
Bijwerkingen huid (%)	0,8	1,6	ns
Bijwerkingen oog (%)	0,4	1,2	ns
Maagdarmklachten (%)	13	5	-

ns: niet significant

- geen gegevens beschikbaar

De mediane gebruiksduur was 7 maanden, met een max. van 13,8 maanden in beide studie-armen.

* Aan de ene kant stakten meer patiënten voortijdig de studiemedicatie in de dronedarone-arm vergeleken met de amiodaronarm, 39% vs 27%, met name vanwege gebrek aan werkzaamheid. Aan de andere kant wordt aan dronedarone een klein voordeel toegekend omdat iets minder patiënten het gebruik stakten, omdat het beter werd verdragen.

Evidentie. Van amiodaron zijn volgens de SPC-teksten meer ernstige bijwerkingen gemeld (van de longen, de lever, de schildklier en het oog) dan van dronedarone.

In de DYONIOSOS studie was er na 12 maanden tussen dronedarone en amiodaron echter geen statistisch significant verschil in het belangrijkste veiligheidseindpunt (gedefinieerd als het optreden van schildklier-, lever-, pulmonale, neurologische, huid-, oculaire of gastro-intestinale voorvallen of de vroegtijdige stopzetting van de studiemedicatie voor elke bijwerking). Wel traden er met dronedarone significant minder schildklier- en neurologische problemen op dan bij gebruik van amiodaron maar meer gastro-intestinale bijwerkingen, voornamelijk diarree. In geen van de armen zijn pulmonale voorvallen gemeld. De incidentie ernstige bijwerkingen wordt voor beide middelen als vergelijkbaar bestempeld (13,7 vs 14,5% voor resp dronedarone en amiodaron), evenals de cardiovasculaire veiligheid. Amiodaron gaf meer aanleiding tot verhoogde INR-waarden en bloedingen dan dronedarone; hemorragische gebeurtenissen traden op bij resp. 11,4% en 5,6%; in de discussie wordt dit verschil toegeschreven aan een grotere interactie met orale anticoagulantia van amiodaron. Er waren twee (0,8 %) sterfgevallen in de periode op behandeling in de dronedaronegroep vergeleken met vijf (2,0%) in de amiodaron groep.

In de placebogecontroleerde studies met dronedarone stakte 11,8% voortijdig het gebruik vanwege bijwerkingen met dronedarone en 7,7% in de placebogroep. De meest frequente redenen voor stopzetting waren gastro-intestinale stoornissen (3,2% van de patiënten versus 1,8% in de placebogroep).

Extrapolatie. Het grote verschil in ernstige bijwerkingen zoals dat in de SPC-teksten van dronedarone en amiodaron naar voren komt, kan deels worden toegeschreven aan de beperktere en kortere blootstellingduur van dronedarone van gemiddeld 13 maanden in de studies waarop het veiligheidsprofiel is gebaseerd. Uit de literatuur blijkt echter wel dat veel ernstige bijwerkingen van amiodaron optreden binnen 12 maanden na starten van de behandeling: Schildklier- en cardiale bijwerkingen met name binnen de eerste 6 maanden (Bongard, 2006²¹), pulmonale toxiciteit binnen de eerste 12 maanden (Dusman, 1990²²) of tussen 1 en 2 jaar (Bongard, 2006). Andere mogelijke verklaringen voor de gevonden verschillen zijn de verschillen in patiëntenpopulatie (veel meldingen van amiodaron zijn gedaan bij gebruik bij ventriculaire aritmieën) en het gebruik van hogere doseringen amiodaron. (In de DIONYSOSstudie is een veel lagere onderhoudsdosering van amiodaron gebruikt). Volgens anderen (Singh, 2010) treden sommige ernstige bijwerkingen van amiodaron wel pas op na een langere gebruiksduur. In de indirecte vergelijking die door Piccini, 2009, vanuit studies met een gemiddelde blootstellingstijd van 1 jaar is gemaakt van de orgaanspecifieke bijwerkingen, komen met betrekking tot pulmonale en levertoxiciteit evenmin opvallende verschillen naar voren; wel is ook in deze indirecte vergelijking de schildkliertoxiciteit bij amiodaron groter. Verder is in tegenstelling tot dronedarone voor amiodaron wel een dosiseffect relatie voor de bijwerkingen aangetoond.

De meta-analyse van Piccini, 2009 bevestigt bovendien de uitkomst van de DIONYSOS studie dat minder patiënten op dronedarone het gebruik staken vanwege bijwerkingen (zie tabel 6) en dat het beter wordt verdragen dan amiodaron. Ook hier is de kantekening dat in deze indirecte vergelijking bias kan zijn opgetreden, omdat in de meeste studies met dronedarone permanent AF en hartfalen NYHA klasse III en IV wel en in de studies met amiodaron niet waren uitgesloten. In de meeste studies met dronedarone waren meer mannen dan vrouwen opgenomen; in de DIONYSOS studie was tweederde man. Dit kan tot een vertekening in de bijwerkingen leiden,

omdat bij dronedarone vrouwen een hoger risico op (ernstige) bijwerkingen hebben, wat samenhangt met de gemeten hogere plasmaconcentratie bij vrouwen.

Conclusie. Dronedarone wordt iets beter verdragen dan amiodaron. In direct vergelijkend onderzoek was er echter geen statistisch significant verschil in het aantal patiënten dat het gebruik staakt vanwege bijwerkingen. Vergeleken met amiodaron zijn met dronedarone na een blootstellingduur van 12 maanden significant minder schildklier- en neurologische problemen opgetreden maar meer gastro-intestinale bijwerkingen, voornamelijk diarree. In dit onderzoek was er geen verschil in incidentie van ernstige bijwerkingen na 12 maanden behandeling, evenmin in cardiovasculaire veiligheid. Of er met dronedarone bij gebruik op de langere termijn minder andere ernstige niet-cardiale bijwerkingen optreden dan zijn gemeld bij amiodaron is nog onduidelijk.

3c1 Ervaring

Tabel 10. Ervaring met dronedarone en amiodaron*

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

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

*dronedarone is in juli 2009 geregistreerd in de VS, in augustus 2009 in Canada en in september 2009 in Europa.

Conclusie. De ervaring met dronedarone is beperkter dan die met amiodaron.

3c2 Toepasbaarheid

Voor de volledige contra-indicaties, interacties van dronedarone en waarschuwingen bij specifieke groepen wordt verwezen naar de preparaattekst in de bijlage.

De belangrijkste verschillen in toepasbaarheid met amiodaron:

Indicaties: Amiodaron is geregistreerd voor: 'Profylaxe en behandeling van ernstige hartritmestoornissen, wanneer andere therapieën niet effectief of gecontra-indiceerd zijn: atriale ritmestoornissen, waaronder boezemfibrilleren of -flutter. AV-nodale ritmestoornissen en AV-re-entry-tachycardie (o.a. als uiting van het wolff-parkinson-whitesyndroom). Levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen, waaronder al dan niet aanhoudende ventriculaire tachycardie of episoden van kamerfibrilleren.'

Contra-indicaties: Dronedarone kan in tegenstelling tot amiodaron wel worden toegepast bij schildklierfunctiestoornissen, schildklieraandoeningen in de anamnese en overgevoeligheid voor jodium. Dronedarone kan in tegenstelling tot amiodaron niet worden toegepast bij patiënten in een instabiele hemodynamische toestand, met inbegrip van hartfalen NYHA klasse IV en instabiele klasse III patiënten; QTc Bazett interval ≥ 500 milliseconden; ernstige leverfunctiestoornissen; ernstige nierfunctiestoornissen (CrCl < 30 ml/min).

Waarschuwingen: In de SPC tekst van amiodaron staat in een zwarte omkadering "Amiodaron mag uitsluitend worden voorgeschreven door ter zake deskundige specialisten, onder zorgvuldige en regelmatige controle van de leverfuncties, de schildklierfunctie, het electrocardiogram en röntgenonderzoek van de thorax ". In de SPC van dronedarone is niet een dergelijke sterke waarschuwing opgenomen, maar wel dat men vòòr starten, eventuele behandeling met klasse I of III anti-aritmica moet staken, vóór en tijdens de behandeling kalium- of magnesiumtekort moet corrigeren, 7 dagen na het starten van de behandeling de plasmacreatininespiegel moet meten en dat follow-up, met inbegrip van het ecg, is aanbevolen.

Specifieke groepen:

Interacties: Beide middelen geven veel aanleiding tot -grotendeels dezelfde- interacties, dronedarone mogelijk nog meer dan amiodaron, omdat het niet alleen CYP3A4 remt maar er ook door wordt gemetaboliseerd. In de DIONYSOS studie traden hemorrhagische gebeurtenissen beduidend vaker op bij amiodaron dan bij dronedarone (resp. 11,4% en 5,6%); dit verschil wordt toegeschreven aan de grotere interactie met orale anticoagulantia van amiodaron.

Overig: Ouderen: Van het totaal aantal personen in klinische studies met dronedarone, was 73% 65 jaar en ouder en 34% was 75 jaar en ouder.

Jongeren: Voor beide middelen is de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen niet vastgesteld.

Extrapolatie Amiodaron is breder geregistreerd dan dronedarone: nl ook bij AV-nodale ritmestoornissen, AV-re-entrytachycardie en levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen. Ook

binnen de indicatie AF kan amiodaron breder worden toegepast, o.a. bij cardioversie en bij permanent AF. Er zijn verschillen in contra-indicatie, waarbij met name hartfalen NYHA klasse IV en instabiele klasse III patiënten als contra-indicatie van dronedarone een beperking in de toepasbaarheid is. Hartfalen komt bij AF als comorbiditeit immers vaker voor dan schildklierstoornissen.

Conclusie. De toepasbaarheid van amiodaron is breder dan van dronedarone.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 11. Gebruiksgemak van donedarone en amiodaron

	<i>dronedarone</i>	<i>amiodaron</i>
toedieningswijze	Oraal	Oraal
toedieningsfrequentie	2dd	1dd

Conclusie. Het gebruiksgemak van dronedarone is vergelijkbaar met amiodaron.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Voor het geregistreerde indicatiegebied als geheel heeft dronedarone een therapeutische minderwaarde ten opzichte van amiodaron. Het wordt mogelijk iets beter verdragen maar is aanzienlijk minder werkzaam. In direct vergelijkend onderzoek scoorde dronedarone op een gecombineerd eindpunt van werkzaamheid en verdraagzaamheid substantieel minder dan amiodaron. Verder is tot nu toe in relatief kortdurend onderzoek geen verschil in ernstige bijwerkingen aangetoond.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Dronedarone is het enige anti-aritmicum dat een klinisch relevante afname van cardiovasculaire hospitalisatie of sterfte laat zien. Amiodaron en sotalol zijn geassocieerd met een toename van de mortaliteit. Daarnaast is dronedarone veiliger in het gebruik ten opzichte van amiodaron en sotalol. Op grond van de aangetoonde verschillen wordt een therapeutische meerwaarde geclaimd ten opzichte van sotalol en amiodaron. Dit geldt voor 1) patiënten die niet meer uitkomen op frequentiecontrole behandeling en waarbij de keus gemaakt moet worden voor een klasse III anti-aritmicum en voor 2) patiënten die vanwege bijwerkingen moeten stoppen met sotalol of amiodaron.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Onder ‘2.a Vergelijkende behandeling’ is aangegeven waarom voor amiodaron is gekozen als vergelijkende behandeling. Dronedarone is niet direct vergeleken met sotalol. Een kwantitatieve, indirecte vergelijking met sotalol was niet mogelijk omdat van sotalol studies ontbreken bij vergelijkbare patiëntengroepen en met vergelijkbare eindpunten als waarbij dronedarone in de ATHENA studie is onderzocht.

Voor het geregistreerde en onderzochte indicatiegebied als geheel heeft dronedarone een therapeutische minderwaarde vergeleken met amiodaron. In direct vergelijkend onderzoek scoorde dronedarone op een gecombineerd eindpunt van werkzaamheid en verdraagzaamheid substantieel minder dan amiodaron. Voor de geregistreerde patiëntenpopulatie in zijn geheel heeft dronedarone het voordeel dat het mogelijk iets beter wordt verdragen. Dit voordeel weegt echter niet op tegen het nadeel van de aanmerkelijk beperktere werkzaamheid. Noch in direct of in indirect vergelijkend onderzoek is er vergeleken met amiodaron een statistisch significant verschil in sterfte naar voren gekomen. Over de uitkomst cardiovasculaire hospitalisatie is door de fabrikant geen directe of indirecte vergelijking met amiodaron overlegd; er zijn voorts nog uit onderzoek geen aanwijzingen om te veronderstellen dat amiodaron op dit eindpunt substantieel slechter zou scoren dan dronedarone.

Dronedarone heeft vergeleken met amiodaron minder schildklier- en neurologische bijwerkingen maar meer gastro-intestinale effecten. Of er ook een voordeel is voor andere niet-cardiovasculaire bijwerkingen moet in langduriger onderzoek duidelijk worden. Of het veiliger is in het gebruik ten opzichte van amiodaron is in direct vergelijkend onderzoek tot nu toe onvoldoende aangetoond. De CFH ziet een mogelijke plaats voor dronedarone bij patiënten die zijn aangewezen op amiodaron, maar die amiodaron niet kunnen gebruiken (bv vanwege schildklierproblemen) of die amiodaron niet verdragen. Dronedarone is echter niet specifiek onderzocht bij patiënten met schildklierziekten of bij patiënten die amiodaron niet verdroegen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 juni 2010.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 5F van het Farmacotherapeutisch Kompas.

5. Literatuur

Zie eindnoten

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	<i>dronedarone</i>	<i>amiodaron</i>
prijs*	€ 2,60/dag	€ 7,76 voor 30x200 mg
kosten per 28 dagen	€ 72,80	€ 7,24

*Bron: Z-index. [Maand, jaar.]

CFH-advies

Voor behoud van het sinusritme (na cardioversie) worden klasse-I-anti-aritmica, amiodaron, sotalol, of een combinatie van deze middelen ingezet. Voor frequentiecontrole gebruikt men β -blokkers, calciumantagonisten (verapamil, diltiazem) of digoxine.

Dronedarone is aanmerkelijk minder werkzaam dan amiodaron op behoud van het sinusritme en veel duurder.

¹ ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with atrial Fibrillation: full text. - Europace 2006; 8: 651-745. doi:10.1093/europace/eul097.

² Farmacotherapeutisch Kompas 2010.

³ Boode BSP, Heeringa J, Konings KTS et al. NHG-standaard atriumfibrilleren (eerste herziening). Huisarts Wet 2009; 52: 646-63.

⁴ Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. Lancet 2007; 370: 604-18.

⁵ SPC 26/11/2009 Multaq-H-C-1043-00-00.

⁶ Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study. Eur Heart J. 2003; 24: 1481-1487.

⁷ Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med. 2007; 6:357:987-99.

⁸ Hohnloser SH, Connolly SJ, Crijns HJ, Page et al. Rationale and design of ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19:69-73.

⁹ Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;12;360:668-78. Erratum in: N Engl J Med. 2009 Jun 4;360(23):2487.

¹⁰ Heuzey J-Y le, Ferrari GM de, Radziek d et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atreial fibrillation : The DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010: 1-6.

¹¹ Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med. 2008 19;358:2678-87.

¹² Davy JM, Herold M, Hoglund C, et al; ERATO Study Investigators. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. Am Heart J. 2008 ;156):527.e1-9.

¹³ Tse HF, Lam YM, Lau CP, et al Comparison of digoxine versus low-dose amiodarone for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2001;28:446-50.

¹⁴ EPAR Dronedarone. Published 16/12/09.

¹⁵ SPC Dronedarone 26/11/2009 Multaq-H-C-1043-00-00

¹⁶ ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with atrial Fibrillation-Executive Summary. Circulation 2006; 114: 700-752.

¹⁷ Boode BSP, Heeringa J, Konings KTS et al. NHG-standaard atriumfibrilleren (eerste herziening). Huisarts Wet 2009; 52: 646-63.

¹⁸ EMEA. CHMP. Note for guidance on antiarrhythmics. Addendum on atrial fibrillation. London, 24 July 2008.

¹⁹ Conolly SJ, Crijns HJGM, Torp-Pedersen C et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial tot assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. Circulation 2009; 120: 1174-80.

²⁰ Singh D, Cingolani E, Diamond GA et al. Dronedarone for atrial fibrillation. Have we expanded the antiarrhythmic armamentarium? J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1569-76.

²¹ Bongard V, Marc D, Philipe V et al. Incidence rate of adverse drug reactions during long-term follow-up of patients newly treated with amiodarone. Am J Ther 2006; 13: 315-9.

²² Dusman RE, Stanton MS, Miles WM et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. Circulation 1990; 82: 51-9.