

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2013089547

Datum 30 juli 2013
Betreft GVS beoordeling dronedarone (Multaq®)

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. M.K. Schutte
T +31 (0)20 797 87 20

Onze referentie

2013089547

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van februari 2013 (Farma-3156293) heeft u het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot dronedarone (Multaq®). Dronedarone is eerder door CVZ beoordeeld voor vergoeding en toen afgewezen. Sindsdien is een aanzienlijk ingeperkte indicatie door de EMA vastgesteld. De registratiehouder heeft op basis hiervan een herbeoordelingsverzoek ingediend. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het CVZ heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het herbeoordelingsrapport dat als bijlage is toegevoegd.

Dronedarone (Multaq®) is beschikbaar als tablet van 400 mg. Het product is geregistreerd voor het behoud van het sinusritme na succesvolle cardioversie bij volwassen, klinisch stabiele patiënten met paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren. Vanwege zijn veiligheidsprofiel mag het alleen voorgeschreven worden nadat andere behandelingsopties zijn overwogen.

Dronedarone (Multaq®) kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. De WAR is van oordeel dat voor dronedarone tot behoud van sinusritme na cardioversie als laatste medicamenteuze behandeloptie geen meerwaarde is aangetoond ten opzichte van niet meer behandelen.

Dit betekent dat CVZ u opnieuw adviseert om dronedarone (Multaq®) niet op te nemen in het GVS.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

Herbeoordelingsrapport 13/12

dronedarone (Multaq®), herbeoordeling

Vastgesteld in de WAR-vergadering van 29 juli 2013

Uitgave

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

Volgnummer

Afdeling

Pakketbeheer

Auteur

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8

Bestellingen

Herbeoordelingsrapporten staan op de website
(www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Achtergrond
1	2. Motivatie herbeoordeling
	.
5	3. Uitgangspunten herbeoordeling
8	4. Overwegingen therapeutische waarde
14	5. Conclusie KCR
14	6. Eindconclusie
14	7. Plaatsbepaling binnen GVS

Samenvatting

Het advies van CVZ	Het CVZ adviseert de Minister om dronedarone niet op te nemen op bijlage 1B van de regeling Zorgverzekering.
De redenen voor dit advies	Dronedarone kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. De WAR is van oordeel dat voor dronedarone tot behoud van sinusritme na cardioversie als laatste medicamenteuze behandeloptie geen meerwaarde is aangetoond ten opzichte van niet meer behandelen.
Aanleiding herbeoordeling	In de brief van februari 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een herbeoordeling uit te voeren van dronedarone (Multaq®). Hiertoe heeft de registratiehouder Sanofi een dossier ingediend met het verzoek dronedarone op te nemen op bijlage 1B.
Bij eerdere indicatie minderwaarde	Bij een eerdere beoordeling door de toenmalige Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) in 2010 (CFH-rapport 10/13 , 28 juni 2010) kreeg dronedarone een therapeutische minderwaarde ten opzichte van amiodaron. Dronedarone is toen vergeleken met amiodaron, omdat het als een eerstelijnsmiddel voor behoud van sinusritme na cardioversie was geregistreerd. De reden voor de minderwaarde was dat dronedarone aanzienlijk minder werkzaam is dan amiodaron, hoewel het mogelijk iets beter wordt verdragen. In direct vergelijkend onderzoek scoorde dronedarone op een gecombineerd eindpunt van werkzaamheid en verdraagzaamheid substantieel minder dan amiodaron.
Indicatie door EMA vanwege veiligheid ingeperkt	De indicatie van dronedarone is door de EMA bij de herziening van december 2011 ingeperkt tot een laatste medicamenteuze behandeloptie (nadat andere behandelopties zijn overwogen) bij ritmecontrole bij klinisch stabiele patiënten met paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren (AF), gericht op inzet na cardioversie. Ook mag het niet worden gebruikt bij patiënten met hartfalen (in anamnese) of linkerventrikel systolische disfunctie. De voornaamste reden van deze inperking was dat duidelijk is geworden dat gebruik van dronedarone gepaard gaat met een verhoogd risico op hart-, lever- en longschade. Hierdoor is de balans gunstig-ongunstig effect voor een groot deel van de patiënten met AF negatief geworden.
Hoe zien we de beperkingen terug in de richtlijnen?	In de update van de Europese richtlijn uit 2012 is dronedarone een van de eerstekeuze middelen en heeft het een plaats vóór amiodaron, omdat de veiligheid van dronedarone hoger wordt gewaardeerd dan de werkzaamheid van amiodaron. De ingeperkte indicatie zien we in de richtlijn niet terug.
Voorstel van	De fabrikant claimt dat na falen van amiodaron of als

fabrikant

amiodaron niet (meer) wordt verdragen dronedarone een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van niet meer behandelen.

Afweging van WAR

De therapeutische waarde bij de ingeperkte indicatie blijkt niet betrouwbaar vast te stellen omdat voldoende gegevens met betrekking tot de ingeperkte indicatie ontbreken. De WAR heeft de volgende afweging gemaakt. Argumenten die pleiten voor toepassing van dronedarone:

- het gaat om een laatste medicamenteuze behandeloptie waaraan in de praktijk behoefte bestaat,
- er zijn uit een posthoc analyse aanwijzingen dat het effect uit RCT's geëxtrapoleerd kan worden naar de ingeperkte indicatie,
- een meerderheid van de EMA acht het plausibel dat er voor de ingeperkte indicatie enig voordeel is te verwachten.

Aspecten die pleiten tegen toepassing van dronedarone:

- het is onduidelijk of de patiënt niet meer gebaat is bij alternatieven als ablatie of acceptatie van de ritmestoornis en overgaan op frequentiecontrole.
- de posthoc analyse is erg mager als bewijs voor de ingeperkte indicatie,
- de nadelen van dronedarone lijken groter dan de voordelen.

De conclusie van de WAR is dat van dronedarone bij de ingeperkte indicatie geen therapeutische meerwaarde is aangetoond ten opzichte van niet behandelen.

1. Achtergrond

- Verzoek minister** In de brief van februari 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een herbeoordeling uit te voeren van dronedarone (Multaq®). Hiertoe heeft de registratiehouder Sanofi een dossier ingediend voor herbeoordeling van dronedarone in het GVS. Sanofi verzoekt de minister dronedarone op te nemen op bijlage 1B van de regeling Zorgverzekering.
- Eerder oordeel** Een eerdere (=eerste) beoordeling is door de toenmalige Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) uitgebracht in juni 2010 (**CFH-rapport 10/13**, 28 juni 2010). Dronedarone is toen vergeleken met amiodaron.
In 2010 was de conclusie van de CFH dat dronedarone niet geclusterd kon worden op bijlage 1A. Verder oordeelde de Commissie dat dronedarone bij niet-permanent atriumfibrilleren (AF) een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van amiodaron: 'Voor het geregistreerde indicatiegebied van niet-permanent atriumfibrilleren 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.'
- FK advies** CFH-advies vastgesteld in 2010: 'Voor behoud van het sinusritme (na cardioversie) worden klasse I-anti-arithmica, amiodaron, sotalol of een combinatie van deze middelen ingezet. Voor frequentiecontrole gebruikt men bètablokkers, calciumantagonisten (verapamil, diltiazem) of digoxine. Dronedarone is aanmerkelijk minder werkzaam dan amiodaron op behoud van het sinusritme en veel duurder. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van dronedarone vanwege een vergroting van het risico van lever-, long- en cardiovasculaire aandoeningen.'

2. Motivatie herbeoordeling

- Claim fabrikant** De claim van de fabrikant is dat na falen van amiodaron of als amiodaron niet (meer) wordt verdragen dronedarone een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van niet meer behandelen.
- Argumentatie** De belangrijkste argumentatie is dat de geregistreerde indicatie van dronedarone door de EMA is veranderd. De indicatie is nu beperkt tot een laatste behandeloptie voor

behoud van het sinusritme na succesvolle cardioversie bij volwassenen, klinisch stabiele patiënten met paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren (AF). Dronedaron wordt volgens de aangepaste indicatie ingezet na falen op, of bij contra-indicaties voor, amiodaron. Hierdoor is een vergelijking met amiodaron niet meer aangewezen.

Gewijzigde ingeperkte indicatie.

De oude indicatie luidde: '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.'

Huidige indicatie

De nieuwe indicatie luidt volgens de meest recente SPC¹: *"het behoud van het sinusritme na succesvolle cardioversie bij volwassenen, klinisch stabiele patiënten met paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren (AF). Vanwege zijn veiligheidsprofiel mag Multaq® alleen voorgeschreven worden nadat andere behandelingsopties zijn overwogen. Multaq® mag niet toegediend worden aan patiënten met linkerventrikel systolische disfunctie of aan patiënten met huidige of vroegere episoden van hartfalen"*.

Onder dosering vermeldt de SPC: 'De behandeling met klasse I of III anti-aritmica (zoals flecaïnide, propafenon, kinidine, disopyramide, sotalol, amiodaron) moet worden stopgezet voordat de behandeling wordt gestart. *Er is beperkte informatie over de optimale timing om over te schakelen van amiodaron naar Multaq®. Er moet rekening mee gehouden worden dat amiodaron nog een langere werkingsduur heeft na stopzetting vanwege de lange halfwaardetijd.*'

Door de wijziging in de geregistreerde indicatie is de toepassing op twee punten ingeperkt:

1. Dronedaron wordt alleen ingezet na een succesvolle cardioversie.
2. Dronedaron wordt alleen ingezet als een laatste stap na amiodaron.

Dit betekent bij deze herbeoordeling 2 belangrijke veranderingen voor vergelijkende behandeling ten opzichte van de beoordeling in 2010, omdat (1) dronedaron niet meer in aanmerking komt voor ventrikelritme controle en (2) het een laatste keusmiddel is, waardoor vergelijking met amiodaron niet meer aangewezen lijkt.

Andere nieuwe gegevens

Andere nieuwe gegevens ten opzichte van de vorige beoordeling die van belang zijn voor de herbeoordeling:

A. Nieuwe publicaties/studiegegevens:

- Post-hoc subgroepanalyse van de EURIDIS/ADONIS studie van Singh, 2007. Deze analyse wordt besproken onder 4.
- De PALLAS studie genoemd in de SPC, die heeft geleid tot inperking van de indicatie. Deze studie wordt besproken onder 4.

- 1 meta-analyse en een mixed treatment comparison (MTC). In de update van de Cochrane analyse van **Lafuente-Lafuente, 2012**² zijn gepubliceerde RCT's naar het effect van anti-aritmica bij AF na cardioversie op mortaliteit, beroerte, embolie, bijwerkingen, pro-arritmie en terugkeer van AF tot en met februari 2010 meegenomen. De direct vergelijkende (dronedaron vs amiodaron) studie, die al in de vorige (CFH) beoordeling was meegenomen, is dus niet in deze meta-analyse meegenomen. De conclusie van de meta-analyse is dat diverse klasse IA (disopyramide, kinidine), IC (flecainide, propafenon) en III anti-aritmica (amiodaron, dronedaron, sotalol) een beperkt effect hebben op behoud van sinusritme na cardioversie (OR 0,2-0,7). Alle anti-aritmica zorgen voor toename van proarritmie, behalve amiodaron, dronedaron en propafenon. Disopyramide, kinidine en sotalol zijn geassocieerd met een toename van de sterfte (OR 2,4), terwijl andere anti-aritmica hierop geen invloed lijken te hebben. De meta-analyse noemt als belangrijke beperking dat in de meeste van de 56 studies relevante complicaties als beroerte, embolie en hartfalen niet zijn bepaald. Over een eventueel verschil in effect op deze complicaties ontbreken dus gegevens, evenals over uitkomsten op de lange termijn.

In de MTC van **Freemantle, 2011**³ zijn 39 gepubliceerde RCT's meegenomen (tot april 2009) en heeft men zich beperkt tot een kleiner aantal anti-aritmica (amiodaron, dronedaron, sotalol, flecainide, propafenon). Daarnaast heeft men vanuit het FDA dossier de data van de DIONYSOS studie meegenomen. De conclusie was dat amiodaron het grootste effect had op behoud van sinusritme na cardioversie maar ook de meeste kans op tenminste 1 ernstige bijwerking en op staken met de behandeling vanwege bijwerkingen.

De boven besproken meta-analyse en MTC geven geen specifieke informatie over de ingeperkte indicatie van dronedaron.

B. Nieuwe richtlijnen

-De NHG standaard, 2009⁴ is dezelfde als in de 1^e beoordeling.

-Er zijn 2 updates van de Europese richtlijn: een uit 2010⁵ en een uit 2012⁶. In deze Europese richtlijnen heeft dronedaron een voorkeur ten opzichte van amiodaron.

-De Nederlandse Hart Ritme Associatie (NHRA) werkgroep van de NVVC heeft een aanpassing op de Europese richtlijn⁷ uitgegeven in 2011.

C. verdere nieuwe relevante gegevens

- extra contra-indicaties en waarschuwingen in de SPC van dronedaron. Dronedaron mag niet worden gegeven aan patiënten met permanent AF, een verminderde linkerventrikelfunctie of patiënten die hartfalen hebben of

hebben gehad. Ook mag het niet worden toegepast bij patiënten die tijdens behandeling met amiodaron of een ander antiaritmicum bijwerkingen op lever of longen hadden. Als tijdens behandeling AF optreedt moet stoppen met dronedarone worden overwogen. Tijdens behandeling regelmatig de hart-, lever- en longfunctie evalueren. Minimaal elke 6 maanden een ECG uitvoeren; indien permanent AF ontstaat, de behandeling stoppen.

- De SPC van dronedarone bevatte bij de eerste beoordeling al veel contra-indicaties, controles en waarschuwingen. Behalve met middelen die 'torsade de pointes' induceren en krachtige CYP3A4-remmers is in 2011 ook gelijktijdig gebruik met dabigatran als contra-indicatie toegevoegd. Een interactie met vitamine K antagonisten was al opgenomen. In een aanvullende EPAR⁸ wordt ingegaan op de interactie met en contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik met dabigatran.

Stap 1 = toetsing onderlinge vervangbaarheid

Toetsing gevolgen voor de GVS beoordeling.

Vanwege een klinisch relevant verschil in eigenschappen was dronedarone in de eerste beoordeling al niet onderling vervangbaar met amiodaron.

CFH-rapport 10/13 dronedarone 2010: 'Dronedarone heeft op controle van het sinusritme een aanmerkelijk geringere werkzaamheid dan amiodaron. ... Volgens de SPC-teksten komen aanmerkelijke verschillen in (ernstige) bijwerkingen voor.' De nieuwe gegevens hebben geen gevolgen voor het eindoordeel over de onderlinge vervangbaarheid. Voor de vergelijking met amiodaron is net als in 2010 afgegaan op de direct vergelijkende DIONYSOS studie. Hierin had amiodaron na een behandeling van 12 maanden een aanmerkelijk groter effect op controle van het sinusritme. Hoewel er geen statistisch significant verschil was in het aantal patiënten dat het gebruik staakte vanwege bijwerkingen, traden in de arm met dronedarone ten opzichte van amiodaron significant minder schildklier- en neurologische problemen op en meer gastro-intestinale bijwerkingen, voornamelijk diarree.

Ook in de huidige SPC-teksten komen aanmerkelijke verschillen in (ernstige) bijwerkingen voor. De achtergrond is dat van amiodaron, met name na langdurig gebruik ernstige bijwerkingen zijn gemeld. Hoewel inmiddels ook van dronedarone meer ernstige bijwerkingen bekend zijn, betreffen deze lever en longen; tot nu toe is niet duidelijk of het risico op lever- en longtoxiciteit met dronedarone hoger is dan met amiodaron. Dronedarone heeft echter minder ernstige neurologische bijwerkingen en minder bijwerkingen op de schildklier. De conclusie is dat dronedarone niet onderling vervangbaar is met amiodaron op grond van een klinische relevant verschil in eigenschappen.

Stap 2 = toetsing therapeutische waarde

CFH-rapport 10/13 dronedarone 2010: 'Voor het geregistreerde indicatiegebied van niet-permanent atriumfibrilleren 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.'

Centrale vraag

Dronedarone kan en kon niet worden geclusterd met amiodaron. De centrale vraag is wat de therapeutische waarde van dronedarone is als een laatste medicamenteuze behandeloptie voor ritmecontrole bij niet-permanent AF na falen van amiodaron of in geval van contra-indicaties.

3. Uitgangspunten herbeoordeling

Uitgangspunt herbeoordeling door WAR

Uitgangspunt van deze herbeoordeling: CFH-rapport 10/13 dronedarone (Multaq®), CVZ, 28 juni 2010. Voor de beschrijving en beoordeling van de met dronedarone uitgevoerde RCT's wordt verwezen naar dit rapport. Verder wordt in deze herbeoordeling de nadruk gelegd op de nieuwe gegevens die relevant zijn voor de nieuwe aangepaste indicatie van dronedarone.

Ingeperkte indicatie door EMA

Wijziging vergelijkende behandeling.

De indicatie van dronedarone is door de EMA bij de herziening van december 2011 ingeperkt tot een laatste medicamenteuze behandeloptie (nadat andere behandelopties zijn overwogen) bij ritmecontrole bij klinisch stabiele patiënten met paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren (AF), gericht op inzet na cardioversie. Herstel van het sinusritme gebeurt door cardioversie (chemisch of elektrisch), waarna getracht wordt het sinusritme te behouden doorgaans met behulp van klasse-I-anti-aritmica, amiodaron, sotalol, of een combinatie van deze middelen (NHG-standaard atriumfibrilleren (AF)). Voor ritmecontrole zonder klinisch relevante hartziekte was amiodaron vanwege de ernstige bijwerkingen veelal een laatste keus middel: na flecaïnide, propafenon en sotalol. Voor ritmecontrole bij hartfalen, bij linkerventrikelhypertrofie, hypertensie of coronaire hartziekte of na een hartinfarct als comorbiditeit kwam en komt amiodaron als eerste keus in aanmerking.

Op grond van geregistreeerde indicatie vergelijken met placebo, met ablatie of met acceptatie van de

Omdat dronedarone nu is geregistreerd als een laatste medicamenteuze behandeloptie na de inzet van amiodaron lijkt placebo acceptabel als vergelijkende behandeling. Hiervoor dient het effect van dronedarone ten opzichte van placebo te worden aangetoond in een populatie waarin de andere anti-aritmica gericht op ritmecontrole onvoldoende werkzaam zijn of niet worden verdragen. Wel moet bij deze

ritmestoornis

refractaire patiënten altijd ook de afweging worden gemaakt of de patiënt niet meer gebaat is met alternatieven als ablatie of met acceptatie van de ritmestoornis en overgaan

Catheterablatie

op frequentiecontrole. Catheterablatie is een belangrijke optie met name bij patiënten zonder hartziekte; zie schema van Europese richtlijn. Hierbij wordt met behulp van een speciale catheter hartweefsel beschadigd. Dit gebeurt meestal door verhitting (50-60 graden) van het puntje van de catheter (door radiofrequente golven), Nadelen zijn complicaties van de ingreep. Een voordeel van ritmecontrole ten opzichte van frequentie (rate)controle is niet aangetoond. Volgens richtlijnen en de EPAR bestaat de grootste behoefte aan alternatieve mogelijkheden voor AF-preventie bij jongeren. Bij ouderen is er een sterkere neiging om bij optreden van AF de ritmestoornis te accepteren en over te gaan op frequentiecontrole. Bij acceptatie van de ritmestoornis spreekt men van permanent AF en is dronedarone gecontraïndiceerd. CVZ heeft de fabrikant is daarom specifiek gevraagd om gegevens over dronedarone te overleggen als laatste medicamenteuze behandeloptie bij jongeren. Deze gegevens zijn niet geleverd.

De Europese richtlijn geeft voorkeur aan dronedarone boven amiodaron

In de Europese richtlijn, ook in de update van 2012, na de inperking van de indicatie door EMA, wordt dronedarone gerekend tot de eerste keusmiddelen bij AF en heeft het een plaats vóór amiodaron; zie figuur 4 uit de richtlijn, die in dit rapport is overgenomen. De achtergrond is dat in de richtlijn de veiligheid van dronedarone van meer belang wordt geacht dan de grotere werkzaamheid van amiodaron. Verder wordt veel waarde toegekend aan de ATHENA studie. De NHRA werkgroep van de NVVC meent in een aanvullend rapport op de update van de Europese richtlijn uit 2010 'Op basis van de huidige evidence lijkt dronedarone toch een belangrijke toegevoegde waarde te hebben binnen het arsenaal van (in NL) beschikbare antiaritmica, niet zozeer op basis van een grotere effectiviteit, maar wel als uitbreiding van het overigens beperkte arsenaal van beschikbare antiaritmica en hiermee als welkom alternatief kan fungeren voor patiënten bij wie de conventionele antiaritmica niet inzetbaar zijn vanwege ineffectiviteit, bijwerkingen of contra-indicaties. De NHRA werkgroep doet de volgende voorstellen: '1) Dronedarone dient beschikbaar te zijn voor behandeling van atrium fibrilleren. 2) Dronedarone voor zowel frequentie als ritme controle klasse IIa aanbeveling i.p.v. klasse IIa voor 'frequentie controle' en klasse I voor 'ritme controle'. Na aanleiding van de update van de Europese richtlijn uit 2010 is er geen aanvullende reactie van de NHRA werkgroep van de NVVC uitgegaan.

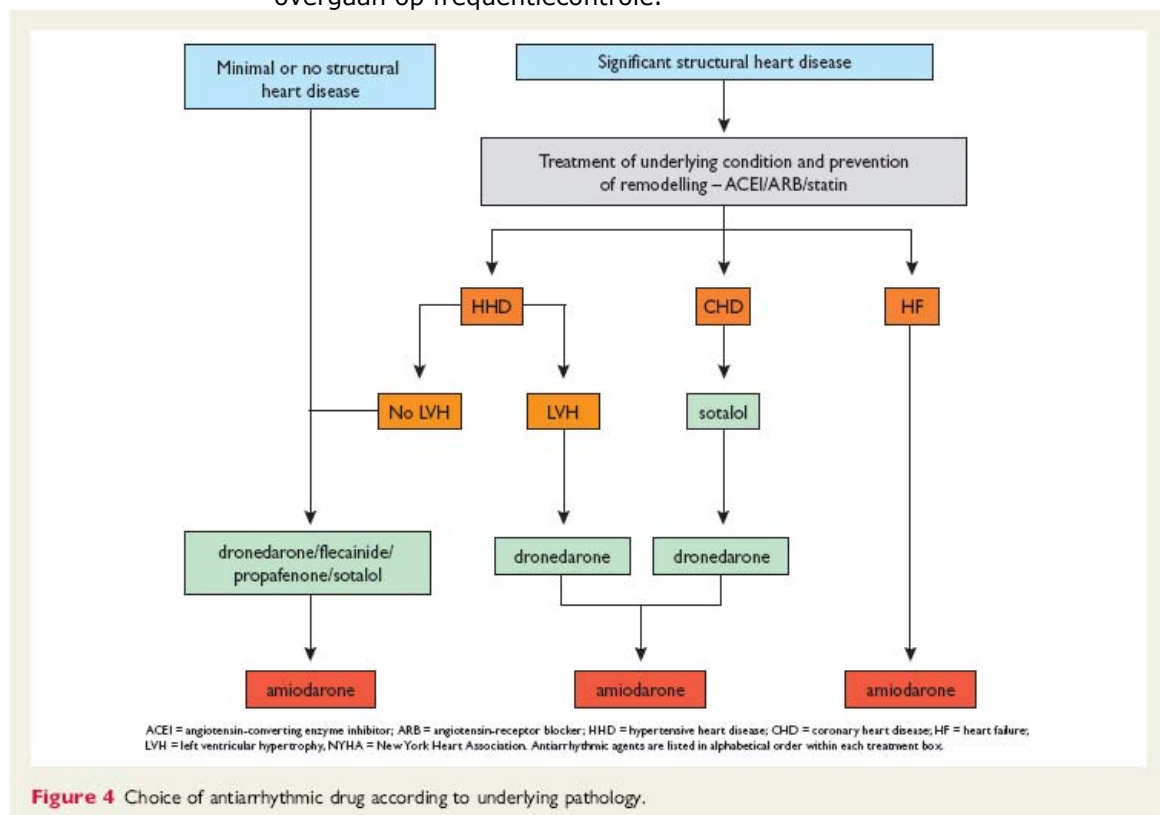
Kritiek op Europese richtlijn

De prominente plek van dronedarone, slechts gebaseerd op bewijs van laag niveau (evidence C) wekt verwondering.⁹ Uit onderzoek in Zweden en Italië¹⁰ blijkt dat in de praktijk in deze landen deze voorkeurkeuze niet wordt gevolgd en de introductie van dronedarone evenmin invloed had op de

prescriptie van amiodaron.

**Conclusie
vergelijkende
behandeling**

Conclusie. Voor de vergelijkende behandeling baseert CVZ zich op de geregistreeerde indicatie en niet op de plaats die de Europese richtlijn aan dronedarone toekent. Voor de herbeoordeling kan een vergelijking met placebo geaccepteerd worden in een populatie patiënten (zonder een verminderde linkerventrikelfunctie hartfalen) die na succesvolle cardioversie zijn uitbehandeld met flecainide, propafenon, amiodaron, sotalol of voor deze middelen een contra-indicatie hebben. Wel moet men bij deze refractaire patiënten altijd ook de afweging maken of de patiënt niet meer gebaat is met alternatieven als ablatie of met acceptatie van de ritmestoornis als zijnde permanent en overgaan op frequentiecontrole.



Figuur 4 uit de update van de Europese richtlijn uit 2012; Behandelschema voor behoud van sinusritme na succesvolle cardioversie.

Uitkomstmaten

Uitkomstmaten.

De EMA-richtlijn^{11, 12}: Voor behoud van sinusritme na cardioversie bij o.a. persistent AF/AFL:

- Primaire eindpunt: tijd tot terugkeer van AF, die tenminste 30 sec. aanhoudt (> 30 sec op ECG) vanaf cardioversie of baseline. In de EURIDIS and ADONIS studies was het primaire eindpunt de tijd van randomisatie tot de eerste terugkeer van AF, die tenminste 10 min. aanhoudt en is bevestigd door 2 opnames (12-lead ECG of TTM).
- Secundaire eindpunten: aantal en duur episoden van paroxismaal AF.

Systematisch vervolg via een periodiek ECG is vereist,

evenals van factoren die van invloed zijn op de terugkeer van AF als: leeftijd, hartfalen, hypertensie, LA vergroting, LV-dysfunctie. 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.

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 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.

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/persistent 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').

4. Overwegingen therapeutische waarde

Relevante klinische onderzoeken/gegevens voor de inperking van de indicatie

- Belangrijkste bronnen:
- EPAR van december 2011.
 - PALLASstudie
 - Posthoc studie van EURIDIS en ADONIS

**Conolly, 2011:
Pallas studie**

De **PALLAS studie**¹³ is een in 2011 voortijdig gestaakte RCT bij patiënten met > 6 maanden bestaand permanent atriumfibrilleren of -flutter met tenminste 1 risicofactor (≥ 65 jaar en met in het afgelopen jaar een opname voor hartfalen of een verminderde kamerfunctie met een ejectiefractie < 40% en/of een anamnese van coronair-cerebraal- of perifere vaatlijden en/of een leeftijd > 75 jaar en hypertensie en diabetes). Het was de bedoeling dat 10.800 patiënten werden geïnccludeerd; de studie is na inclusie van 3236 patiënten om veiligheidsredenen gestopt. Na een gemiddelde vervolgduur van 3,5 maanden bleek in een tussentijdse evaluatie de mortaliteit, optreden van hartfalen en CVA's verdubbeld en de mortaliteit door aritmieën verdrievoudigd; zie tabel 1. Men zag de negatieve effecten in alle subgroepen ongeacht NYHA klasse, kamerfunctie en digoxinegebruik. Samenvattend geeft dronedarone in patiënten met chronisch atriumfibrilleren een toename van mortaliteit, hartfalen en beroerte, en is dus voor deze patiëntengroep gecontra-indiceerd.

EPAR, dec 2011

In de **EPAR van december 2011**¹⁴ wordt de inperking van de indicatie van dronedarone toegelicht. Belangrijke nieuwe gegevens voor de EMA om een review te starten naar dronedarone waren 2 gevallen van ernstige leverschade, waarvoor een levertransplantatie nodig was. Het ging om patiënten die voorheen niet bekend waren met leverschade. Lopende de review zijn de ongunstige effecten meegenomen die men met dronedarone zag op harde uitkomstmaten in de PALLAS studie bij patiënten met permanent atriumfibrilleren. Verder kwamen bij de EMA ook meldingen binnen van een longbeschadiging.

De conclusie van de EMA was dat gebruik van dronedarone gepaard gaat met een verhoogd risico op lever- en longschade. Ook oordeelde de CHMP dat de cardiovasculaire voorvallen in de populatie van de PALLAS-studie een verhoogd risico van cardiovasculaire bijwerkingen kunnen betekenen voor sommige patiënten met niet-permanent atriumfibrilleren. Een minderheid van 4 CHMP leden meende zelfs dat voor dronedarone de balans in gunstig-ongunstig effect negatief uitvalt en dat het van de markt gehaald moet worden. Hiervoor zijn de volgende argumenten gegeven:

- Dronedarone is minder werkzaam dan amiodaron en gezien de nieuwe bijwerkingen lijkt het niet veiliger.
- Bij permanent AF en hartfalen mag men het niet toepassen; en is het geen alternatief voor amiodaron
- Dronedarone vormt alleen een alternatief bij patiënten met geen of minimale hartziekte. Maar daarvoor zijn al genoeg alternatieven beschikbaar zonder nadelige effecten voor lever en longen en zonder de interacties met digoxine en met andere middelen, die vaak worden toegepast bij AF. De genoemde alternatieven zijn andere anti-aritmica (flecainide, sotalol of propafenon) of ablatie.
- Er is geen tot weinig bewijs dat dronedarone van voordeel is in een populatie, die refractair is voor andere anti-

aritmica. In de EPAR wordt geen (posthoc) analyse gegeven van de gegevens uit eerdere studies van die patiënten die met de andere anti-aritmica waren uitbehandeld.

Aan de andere kant achtte een meerderheid van de CHMP dat de beschikbaarheid van verschillende behandelopties voor een moeilijk te behandelen aandoening zoals atriumfibrilleren belangrijk is en dat dronedarone voor sommige patiënten met niet-permanent atriumfibrilleren een geschikte behandeling is. Dronedarone heeft minder neurologische bijwerkingen en minder schildklier-, oog-, en huidtoxiciteit en kan bij patiënten die door gebruik van amiodaron last hebben van deze bijwerkingen een alternatief zijn. Daarom oordeelde de EMA dat voor patiënten met de ingeperkte indicatie de voordelen op kunnen wegen tegen de nadelen, mits contra-indicaties, interacties en Waarschuwingen/voorzorgen goed in acht worden genomen om het risico op long- lever- en hartschade te minimaliseren. Voor welke patiënt de balans van de effectiviteit en veiligheid positief is, is niet geheel duidelijk.

Tabel 1 : PALLAS studie: relatieve effecten dronedarone vs. placebo (gemiddelde vervolgdur 3.5 maand) bij permanent AF

Eindpunt	HR (95% BI)	p
CVA, MI, systemische embolie, of CV overlijden	2,29 (1,34-3,94)	0,002
Dood of niet geplande CV ziekenhuisopname	1,95 (1,45-2,62)	<0,001
Sterfte	1,94 (0,99-3,79)	0,049
CV overlijden	2,11 (1,00-4,49)	0,046
Sterfte door aritmie	3,26 (1,06-10,00)	0,03
CVZ	2,32 (1,11-4,88)	0,02
ziekenhuisopname door hartfalen	1,81 (1,10-2,99)	0,02
HF event of ziekenhuisopname	2,16 (1,57-2,98)	<0,001

CVA=cardiovasculair accident CV=cardiovasculair CVZ=cardiovasculaire ziekte
 HF=hartfalen

Tabel 2: Klinische studies die zijn betrokken in de herbeoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeksopzet (level of evidence)	patiënten Aantal	kenmerken	interventie ^b en controle	follow-upduur (maanden)	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
Immordino, 2013 ¹⁵ ; EPAR 2011 ¹⁶ Sanofi ¹⁷	Subgroepanalyse Singh, 2007 (hieronder)	1014 154	'Geen A' vs. ≤ 2 dagen vóór randomisatie gestaakt met A	dronedarone placebo (beide als aanvulling op bètablokkers en antistolling)	12	-Mediane tijd tot eerste terugkeer AF -% terugkeer AF na 12 maanden	Post-hoc subgroep analyse
Singh, 2007 ¹⁸ EURIDIS en ADONIS	Fase III RCT (A2)	1237	Tenminste 1 episode van AF* in de drie maanden vóór het onderzoek, maar in sinusritme bij start van de studie	dronedarone placebo (beide als aanvulling op bètablokkers en antistolling)	12	-Mediane tijd tot eerste terugkeer AF -% terugkeer AF na 12 maanden	

A=Amiodaron

Immordino, 2013 **Immordino, 2013** is een retrospectieve posthoc analyse naar de subgroep van patiënten uit de samengevoegde EURIDIS en ADONIS studie van Singh, 2007 die switchte van amiodaron naar dronedarone of placebo. In de analyse is specifiek de subgroep die binnen 2 dagen na stoppen van amiodaron werd gerandomiseerd naar dronedarone 400 mg/placebo 2x/dag vergeleken met de subgroep patiënten die gedurende de 2 maanden vóór randomisatie niet was behandeld met amiodaron. In deze 'géén amiodarongroep' zaten mogelijk ook patiënten die > 2 maanden voor randomisatie wel amiodaron hadden gehad. De kleine groep patiënten die met amiodaron > 2 dagen maar < 2 maanden voor randomisatie met amiodaron was gestopt (n=52) is in deze analyse niet uitgewerkt.

Conclusie: Zie tabel 3: de retrospectieve analyse bevestigt dat in een subgroep van patiënten die < 2 dagen voor de start met dronedarone stopten met amiodaron het effect van dronedarone vergelijkbaar is met een groep die niet eerder is behandeld met amiodaron.

Discussie

Kritiekpunten op de studie van **Immordino, 2013:**

-het betreft een posthoc analyse.

-de hoge leeftijd in de posthocanalyse; deze is gemiddeld 63 jaar. De verwachting (in richtlijnen en de EPAR) is dat juist bij jongeren de grootste behoefte bestaat aan alternatieve mogelijkheden voor AF preventie. Bij jongeren zal men in het algemeen bij refractaire patiënten langer door willen gaan met ritmecontrole en minder snel toe willen geven aan acceptatie van de ritmestoornis.

-de meeste patiënten worden behandeld met een anticoagulans. Dronedarone heeft interacties met vitamine K antagonisten. Gebruik van dabigatran is gecontra-indiceerd.

- het is onduidelijk of het in de arm die < 2 dagen eerder is geswitcht van amiodaron wel gaat om ook voor andere anti-aritmica refractaire patiënten; hierover bevat de studie geen gegevens.

Omdat het voor dronedarone het in dit geval gaat om een laatste medicamenteuze behandeloptie om sinusritme te behouden na falen van alle andere mogelijkheden, kan de posthoc analyse hier fungeren als een aanwijzing dat extrapolatie van de effecten tov placebo in de EURIDIS en ADONIS studie naar een populatie van patiënten die faalden op amiodaron gerechtvaardigd is.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat de gunstige effecten van dronedarone tov placebo op behoud van het sinusritme na cardioversie in de EURIDIS en ADONIS studie geëxtrapoleerd kan worden naar een populatie van patiënten die faalden op amiodaron. Specifieke gegevens over jongere patiënten ontbreken. Ook de plaats als laatste medicamenteuze behandeloptie is beperkt, gezien de harde contra-indicatie voor toepassing bij permanent hartfalen.

Tabel 3. Effecten van dronedarone en placebo, bij patiënten met atriumfibrilleren die na een interval < 2 dagen zijn overgestapt van amiodaron op dronedarone ter behoud van sinusritme vs. patiënten die in de 2 maanden ervoor geen amiodaron hadden gebruikt; beide na 12 maanden behandeling [Immordino, 2013]

	<i>Binnen 2 dagen overgestapt van amiodaron naar DRO</i>		<i>Geen amiodaron in de 2 maanden ervoor</i>		<i>p</i>
	<i>DRO (n = 98)</i>	<i>placebo (n = 56)</i>	<i>DRO (n = 680)</i>	<i>placebo (n = 334)</i>	
<i>primaire uitkomstmaat</i>					
Mediane tijd tot eerste terugkeer AF (dagen); 95% BI	150 56-275	70 15-137	98 74-141	46 22-83	
Terugkeer AF na 12 maanden (%)	64	80	63	72	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>					
Gemiddelde ventrikelfrequentie bij de 1e terugkeer van AF (slagen/min)	102	109	104	119	

DRO= dronedarone. dronedaronedosis 2x400 mg/dag;
Immordino, 2013= Posthoc analyse van EURIDIS en ADONIS, een Europese en Amerikaanse studie met een vergelijkbare opzet en een populatie die bij de start van de studie in sinusritme was, maar in de drie maanden er vóór 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 3a. Effecten van dronedarone en placebo, bij patiënten met atriumfibrilleren ten behoud van sinusritme, na 12 maanden behandeling [EURIDIS/ADONIS]

	<i>dronedarone* (n = 828)</i>	<i>placebo (n = 409)</i>	<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.

Afweging WAR

De WAR heeft kennis genomen van het oordeel van de CHMP dat:

- de cardiovasculaire voorvallen aangetoond in de populatie van de PALLAS-studie ook een verhoogd risico van cardiovasculaire bijwerkingen kunnen betekenen voor sommige patiënten met niet-permanente AF.
- dat dronedarone een verhoogd risico heeft op leverschade, tenminste vergelijkbaar met amiodaron
- dat het risico van dronedarone op schade aan de longen waarschijnlijk vergelijkbaar is met dat van amiodaron.
- dat de meerderheid van de CHMP meent dat dronedarone voor de ingeperkte indicatie bij refractaire patiënten voor sommige patiënten van voordeel kan zijn.

De vele contra-indicaties voor dronedarone, de hoeveelheid aan controles tijdens gebruik en de grote kans op interacties, betekenen een aanmerkelijke beperking in de toepassing.

Het gaat om een moeilijk te behandelen aandoening met in de klinische praktijk behoefte aan alternatieven.

Amiodaron en dronedarone hebben volgens de EMA

waarschijnlijk hetzelfde mechanisme met betrekking tot de long- en levertoxiciteit. Aan de andere kant heeft dronedarone minder neurologische bijwerkingen en minder schildkliertoxiciteit en kan bij patiënten die door gebruik van amiodaron last hebben van deze bijwerkingen een alternatief zijn.

Er is echter onvoldoende bewijs dat dronedarone wel van voordeel is voor de ingeperkte indicatie, in een populatie refractair voor andere anti-aritmica. Er is slechts beperkte evidence vanuit de posthoc analyse voor een populatie van patiënten die faalden op amiodaron ten opzichte van placebo. Ook is het onduidelijk of voor anti-aritmica refractaire patiënten niet meer/evenveel gebaat zijn met alternatieven als ablatie of met acceptatie van de ritmestoornis en overgaan op frequentiecontrole. Een andere beperking is het ontbreken van gegevens bij jongeren. Volgens richtlijnen en de EPAR bestaat de grootste behoefte aan alternatieve mogelijkheden voor AF-preventie bij jongeren, hierover zijn echter evenmin vanuit andere studies dan die van Singh, 2007 en Immordino, 2011 gegevens van dronedarone bekend.

Verder noopt het geringe verschil tussen persisterend en permanent AF tot voorzichtigheid. Omdat een patiënt met permanent AF overeenkomt met een patiënt met persisterend hartfalen bij terugkeer van AF, en dronedarone is gecontra-indiceerd bij patiënten met permanent AF, moet bij terugkeer van AF dronedarone worden gestaakt of cardioversie uitgevoerd. De kans op terugkeer van AF na cardioversie ondanks behandeling met dronedarone is erg groot: > 60% na 1 jaar. Ook het feit dat patiënten tijdens behandeling met dronedarone hartfalen of linkerventrikel systolische dysfunctie (andere contra-indicaties) kunnen ontwikkelen, vormt een beperking van de inzet van dronedarone.

Oordeel WAR

De WAR meent dat bij de ingeperkte indicatie geen therapeutische meerwaarde is aangetoond ten opzichte van niet meer behandelen.

FK-advies

Voorgesteld aangepast FK-advies: Dronedarone heeft slechts een mogelijke plaats als laatste medicamenteuze behandeloptie ter behoud van sinusritme na cardioversie bij een beperkt aantal patiënten met atriumfibrilleren. Het gaat hier om patiënten die niet in aanmerking komen voor ablatie en waar het nog niet gerechtvaardigd is om de ritmeklachten te accepteren. Dronedarone is minder werkzaam dan amiodaron en lijkt evenmin veiliger. Rekening moet worden gehouden met veel contra-indicaties en tijdens gebruik met veel controles en een grote kans op interacties, die de toepassing aanmerkelijk beperken.

Conclusie

geen meerwaarde

Van dronedarone is ten opzichte van niet meer behandelen geen meerwaarde aangetoond als laatste medicamenteuze behandeloptie voor behoud van sinusritme na cardioversie bij refractaire patiënten, na falen van andere anti-aritmica

(waaronder ook amiodaron) of in geval van contra-indicaties voor deze middelen. Omdat voldoende gegevens bij deze ingeperkte indicatie ontbreken om therapeutische waarde vast te stellen is sprake van een therapeutische minderwaarde.

5. Conclusie KCR

Rekening houdend met jaarlijks 3000 potentiële patiënten, een marktpenetratie van 75-100% en een gemiddelde behandelduur gelijk aan die van amiodaron, zal opname op lijst 1B van het GVS van dronedarone (Multaq®) bij paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 1,6 - € 2,1 miljoen.

Hierbij bestaat onzekerheid over de gemiddelde behandelduur en het aantal patiënten dat in de praktijk behandeld zal worden.

6. Eindconclusie

Als laatste medicamenteuze behandeloptie voor behoud van sinusritme na cardioversie bij refractaire patiënten, na falen van andere anti-aritmica (waaronder ook amiodaron) of in geval van contra-indicaties voor deze middelen, ontbreken voor dronedarone voldoende gegevens om therapeutische waarde vast te stellen ten opzichte van niet meer behandelen. Dit betekent een therapeutische minderwaarde.

7. Plaatsbepaling binnen GVS

Dronedarone kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Op grond van bovenstaande overwegingen is de WAR van oordeel dat dronedarone als laatste medicamenteuze behandeloptie tot behoud van sinusritme na cardioversie geen meerwaarde heeft ten opzichte van niet meer behandelen. CVZ adviseert de Minister dronedarone niet op te nemen in het GVS. Eventuele opname van dronedarone in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden tussen € 1,6 - € 2,1 miljoen.

8. Literatuur

¹ SPC dronedarone (Multaq®), 14/11/2012 Multaq -EMA/H/C/001043 -IB/0022. 12/12/ 2012.

² Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2012 May 16.

³ Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide and propafenone, for the management of atrial fibrillation. Europace (2011) 13 (3): 329-345. doi: 10.1093/europace/euq450 First published online: January 11, 2011.

-
- ⁴ NHG standaard Atriumfibrilleren 2009.
<http://www.cardiovasculairegeneeskunde.nl/userfiles/file/NHG%20Atriumfibrilleren%202009.pdf>.
- ⁵ The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
- ⁶ The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012 Aug 24, epub ahead of print.
- ⁷ Nederlandse Hart Ritme Associatie werkgroep NVVC. Amendement ESC Richtlijn Atrial fibrillation (management of). NHRA, september 2011.
- ⁸ EMA. Variation Assessment report Multaq, 20 september 2011. EMA/CHMP/583014/2012. Is minder relevant voor deze beoordeling; het betreft de interactie/contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik met dabigatran
- ⁹ Wehling M. Who protects physicians and patients from guidelines? *Cardiology* 2012;121:56-8.
- ¹⁰ Piccinni C, Raschi E, Poluzzi E, et al. Trends in antiarrhythmic drug use after marketing authorization of dronedarone: comparison between Emilia Romagna (Italy) and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:715-20.
- ¹¹ EMEA. CHMP. Note for guidance on antiarrhythmics. Addendum on atrial fibrillation. London, 24 July 2008.
- ¹² Addendum to the guideline on antiarrhythmics on atrial fibrillation and atrial flutter; 22 July 2010. EMA/CHMP/EWP/213056/2010.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096802.pdf.
- ¹³ Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al; PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-76.
- ¹⁴ EMA. Assessment report for Multaq, 22 december 2011. EMA/905311/2011. Deze EPAR is relevant voor deze herbeoordeling.
- ¹⁵ Immordino L, Connolly S, Crijns H, et al. Effects of dronedarone started rapidly after amiodarone discontinuation. *Clin Cardiol*. 2013;36:88-95. doi: 10.1002/clc.22090. Epub 2013 Jan 21.
- ¹⁶ EMA. Assessment report for Multaq, 22 december 2011. EMA/905311/2011.
- ¹⁷ Sanofi-Aventis. Studie rapport subgroepanalyse, 16 juni 2011. Dossier ref 23.
- ¹⁸ 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.

Kostenconsequentieraming van opname van dronedarone (Multaq®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als dronedarone (Multaq®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie.

Dronedarone (Multaq®) is geregistreerd voor "het behoud van het sinusritme na succesvolle cardioversie bij volwassen, klinisch stabiele patiënten met paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren (AF). Vanwege het veiligheidsprofiel mag Multaq alleen voorgeschreven worden nadat andere behandelingsopties zijn overwogen. Multaq mag niet toegediend worden aan patiënten met linkerventrikel systolische disfunctie of aan patiënten met huidige of eerdere episoden van hartfalen."¹

Het gaat hier om patiënten met paroxismaal of persistent AF, die geen amiodaron (meer) verdragen en waarvoor geen andere (medicamenteuze) behandeling voorhanden is. De Commissie Geneesmiddelen (CG) heeft vastgesteld dat dronedarone bij de behandeling van paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van niet meer behandelen.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Een schatting van het aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking zou komen voor behandeling met dronedarone, wordt gemaakt op basis van het aantal patiënten dat nu met amiodaron wordt behandeld. Door de aanvragers wordt geschat dat jaarlijks ongeveer 10% van de patiënten met paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren stopt met anti-aritmica vanwege bijwerkingen. Deze groep patiënten zou in aanmerking komen voor behandeling met dronedarone. De schatting van 10% is afkomstig van experts en is gebaseerd op cijfers van de Euro Heart Survey NL en de studie van Piccini et al². Gegevens van de GIPdatabank laten zien dat het aantal gebruikers van anti-aritmica (sotalol, flecaïnide en amiodaron) sinds 2007 stabiel is. Gemiddeld over 2007-2011 bedroeg het aantal gebruikers van amiodaron 30.030 patiënten per jaar.³

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met paroxismaal of persisterend AF dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met dronedarone

	2013	2014	2015
Gemiddeld aantal patiënten behandeld met amiodaron	30.030	30.030	30.030
10% staakt amiodaron wegens bijwerkingen	3000	3000	3000
totale aantal patiënten dat jaarlijks voor dronedarone in aanmerking komt	3000	3000	3000

off-label gebruik

Voorschrijven van dronedarone gaat gepaard met een verplichte checklist voor voorschrijvers. Daarnaast staat in een recent amendement van de NVVC op Europese (ESC) richtlijn voor atriumfibrilleren uit 2010, dat zij de plaats van dronedarone zien "als alternatief voor patiënten bij wie de conventionele anti-aritmica niet inzetbaar zijn vanwege ineffectiviteit, bijwerkingen of contra-indicaties dronedarone".⁴ Het risico op off-label gebruik wordt daarmee klein geschat.

Substitutie en Marktpenetratie

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Dronedarone zal alleen worden ingezet bij patiënten die geen amiodaron (meer) verdragen. Hierbij wordt aangenomen dat het jaarlijks om 10% van de gebruikers van amiodaron gaat.
- Dronedarone is niet geregistreerd voor permanent atriumfibrilleren. Er wordt aangenomen dat patiënten zullen stoppen met gebruik bij optreden van een recurrence bij persisterend atriumfibrilleren. Het is mogelijk dat zij na stabilisatie weer zullen starten met behandeling.
- Er zijn geen gegevens bekend over de gemiddelde duur van behandeling met dronedarone. Aangenomen wordt, dat de gemiddelde gebruiksduur van dronedarone overeen zal komen met die van de overige anti-aritmica (waaronder sotalol, flecaïnide en amiodaron).
- Het bijwerkingenprofiel van amiodaron en dronedarone vertoont enige overlap. Verwacht kan worden dat een deel van de patiënten die amiodaron niet verdragen, ook dronedarone niet zullen verdragen. De marktpenetratie wordt daarmee geschat op 75% drie jaar na opname in het GVS.

Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dagdosering (DDD) voor dronedarone is 800 mg.^{1,5} Een tablet bevat 400 mg actieve stof. Dronedarone wordt geleverd in verpakkingen van 60 tabletten (30 dagen) à €78. Er zijn gegevens beschikbaar over de gemiddelde gebruiksduur van dronedarone.

De duur van het gebruik van dronedarone wordt geschat op basis van de gemiddelde duur van gebruik van de overige anti-aritmica. Gegevens van de GIPdatabank laten zien dat de gemiddelde behandelduur van sotalol en flecaïnide sinds 2007 stabiel is en gemiddeld respectievelijk 225 en 210 dagen bedroeg.³ De gemiddelde behandelduur met amiodaron bedroeg 264 dagen.

De gemiddelde kosten per patiënt voor bedragen daarmee €702 per jaar.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van dronedarone

	dronedarone
Dagelijkse dosering*	800 mg
Dosering tablet	400 mg
Aantal tabletten/ dag	2
Gemiddelde behandelduur	264 dagen
inkoopkosten per verpakking à 60 tabletten (A.I.P.)	€ 78
Aantal verpakkingen	9
Totale kosten per jaar	€ 702

* gebaseerd op de DDD van de WHO⁵

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer dronedarone aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren volgens de (ingeperkte) geregistreerde indicatie.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van dronedarone aan het behandelarsenaal voor paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren

jaar	Markt-penetratie	aantal patiënten	Totale kosten per jaar
2013	25%	750	€ 526.500
2014	50%	1500	€ 1.053.000
2015	75%	2250	€ 1.579.500
	100%	3000	€ 2.106.000

4. Conclusies

Rekening houdend met een therapeutische meerwaarde ten opzichte van geen behandeling, jaarlijks 3000 potentiële patiënten, een marktpenetratie van 75% en een gemiddelde behandelduur gelijk aan amiodaron, zal opname op lijst 1B van het GVS van dronedarone (Multaq®) bij paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 1,6 - € 2,1 miljoen.

Hierbij bestaat onzekerheid over de gemiddelde behandelduur en het aantal patiënten dat in de praktijk behandeld zal worden.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering juli 2013.

5. Referenties

¹ SmPC dronedarone (Multaq®). EMA december 2009

² Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. 2009 JACC 54: 12; 1089-95

³ GIPdatabank. Gebruiksgegevens amiodaron, flecaïnide, sotalol 2007-2011. CVZ. Geraadpleegd in maart 2013 via www.GIPdatabank.nl

⁴ Amendement ESC Richtlijn Atrial fibrillation (management of). Nederlandse Hart Ritme Associatie werkgroep NVVC NHRA, september 2011

⁵ DDD index dronedarone. World health Organisation (WHO) december 2012. Geraadpleegd in maart 2013 via www.whocc.no