

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

Uw brief van
6 oktober 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P 2721125

Datum
30 juli 2007

Ons kenmerk
PAK/27041625

Behandeld door
mw. M.R. Kuijpers, apotheker

Doorkiesnummer
(020) 797 86 34

Onderwerp
GVS herbeoordeling ivabradine (Procoralan®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 6 oktober 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een herbeoordeling uit te voeren met betrekking tot het geneesmiddel ivabradine (Procoralan®). Aanleiding hiervoor was het verzoek van de fabrikant om nieuwe relevante gegevens te betrekken bij het oordeel over de doelmatigheid van ivabradine.

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van ivabradine in het verzekerde pakket vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het geneesmiddel ivabradine aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Procoralan® op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Het CVZ is van oordeel dat nadere voorwaarden nodig zijn om de inzet van dit middel te beperken tot die indicaties waarbij een therapeutische meerwaarde is aangetoond.

Achtergrond

Uw eerste verzoek aan het CVZ om een inhoudelijke toetsing van het middel ivabradine (Procoralan®) dateert van 6 januari 2006. Het oordeel van de Commissie Farmaceutische Hulp was toen gebaseerd op de volgende onderdelen:

- Ivabradine is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel; bij een besluit tot opname in het GVS dient het middel te worden opgenomen op bijlage 1B.
- Bij de behandeling van stabiele angina pectoris heeft ivabradine een therapeutische meerwaarde bij een zeer beperkte subpopulatie van patiënten die een betablokker niet verdragen, of daarvoor een contra-indicatie hebben en waarbij diltiazem of de combinatie van een langwerkende nitraat en een dihydropyridine calciumantagonist onvoldoende effectief of niet toepasbaar is.

- Opname van ivabradine in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De kosten zijn o.a. afhankelijk van de gebruikte dosering van ivabradine. Het eerste jaar na opname worden de kosten geschat tussen de 1.7 en 2.6 miljoen euro (15% marktpenetratie), oplopend tot 7.8 en 12 miljoen euro drie jaar na eventuele opname in het GVS (70% marktpenetratie).
- De doelmatigheid van ivabradine voor behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris die in aanmerking komen voor revascularisatie is op basis van de oorspronkelijke gegevens niet onderbouwd.

Gezien de zeer beperkte subpopulatie waarvoor een therapeutische meerwaarde geldt, de aanzienlijke meerkosten bij opname in het pakket en de conclusie dat de doelmatigheid niet is onderbouwd, heeft het CVZ per brief op 6 april 2006 geadviseerd om ivabradine niet op te nemen.

Uitkomsten CFH herbeoordeling

De fabrikant heeft ten aanzien van de therapeutische waardebeoordeling geen nieuwe gegevens verstrekt. In het kader van de economische evaluatie concludeert de CFH, op basis van nieuwe gegevens, dat er sprake is van een matige onderbouwing van de doelmatigheid van ivabradine. Deze conclusie is van toepassing voor patiënten met stabiele angina pectoris die contra-indicaties hebben of intolerant zijn voor de bestaande anti-angineuze geneesmiddelen, en daarom in aanmerking komen voor revascularisatie. In combinatie met het oordeel van de CFH met betrekking tot de therapeutische waarde en de kostenconsequentieraming, reeds vastgesteld op 6 april 2006, luidt de conclusie van de CFH dat ivabradine kan worden opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 07/21 dat als bijlage is toegevoegd.

Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikant. Op basis van de commentaren van Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de fabrikant van ivabradine, Servier Nederland BV, heeft het CVZ de formulering van de nadere voorwaarden aangepast. Deze aanpassing brengt geen wijziging met zich mee van de patiëntengroep die in aanmerking komt voor behandeling met ivabradine, maar is gericht op een betere uitvoerbaarheid van en controle op de toepassing van de nadere voorwaarden.

Overwegingen CVZ

- In 2000 bedroegen de incidentie- en prevalentiecijfers voor angina pectoris onder de Nederlandse bevolking respectievelijk 39.900 en 369.900.
- De Commissie Farmaceutische Hulp heeft geoordeeld dat de therapeutische meerwaarde van ivabradine zich beperkt tot een subpopulatie van de doelgroep waarvoor het middel is geregistreerd.
- De toevoeging van ivabradine aan een langwerkend nitraat of aan een dihydropyridine calciumantagonist kan zinvol zijn voor het verminderen van het aantal angina pectorisaanvallen. Er zijn echter geen onderzoekgegevens die aantonen dat deze toepassing van ivabradine een klinisch relevante uitstel geeft van een revascularisatie.
- Toevoegen van ivabradine aan zowel een langwerkende nitraat als een dihydropyridine calciumantagonist (triple-therapie) is niet onderzocht op effectiviteit en veiligheid.
- Een schatting van het aantal patiënten dat in 2004 tot de subpopulatie behoorde waarvoor ivabradine een therapeutische meerwaarde heeft bedraagt 12.537. Deze schatting is gebaseerd op de patiënten die in aanmerking komen voor revascularisatie voor wie behandeling met ivabradine een alternatief vormt.
- Voor patiënten die medicamenteus zijn uitbehandeld, is een monotherapie met ivabradine de enige medicamenteuze optie.
- Gezien het bovenstaande is het CVZ van oordeel dat ivabradine uitsluitend toegankelijk moet zijn voor de patiënten waarvoor toepassing van dit middel een therapeutische meerwaarde heeft.

- Het CVZ constateert dat de omvang van de subpopulatie waarvoor ivabradine een meerwaarde heeft klein is ten opzichte van de totale populatie patiënten met angina pectoris. Toepassing van nadere voorwaarden is daarom in de ogen van het CVZ nodig. Overigens is het CVZ zich ervan bewust dat de toetsing van deze voorwaarden de nodige administratieve belasting met zich kan meebrengen.

Op basis van bovenstaande overwegingen adviseert het CVZ u om ivabradine (Procoralan®) op te nemen in het verzekerde pakket en de nadere voorwaarden als volgt te formuleren:

50. Ivabradine

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met stabiele angina pectoris die een contra-indicatie of intolerantie heeft voor een bètablokker en:

- a) die een contra-indicatie voor of klinisch relevante bijwerkingen heeft op diltiazem of op de combinatie van een langwerkend nitraat en een dihydropyridine calciumantagonist, of
- b) bij wie sprake is van onvoldoende anti-angineus effect bij de behandeling met diltiazem of met de combinatie van een langwerkend nitraat en een dihydropyridine calciumantagonist,

en die ivabradine als monotherapie of als combinatietherapie samen met een langwerkend nitraat of een dihydropyridine calciumantagonist gebruikt.

Hoogachtend,

M. van Brouwershaven MPA RA
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 07/21

ivabradine (Procoralan®), herbeoordeling

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 juni 2007

Uitgave

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

Volgnummer

27042485

Afdeling

Pakket

Auteur

J.P. Verduijn

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 87 69

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. ivbradine (Procoralan®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Conclusie ivabradine (Procoralan®) in het GVS
3	2.a.6. Therapeutische waardebepaling
4	2.a.7. Conclusie therapeutische waarde
4	2.a.8. Kostenconsequentieraming
4	2.a.9. Onderbouwing doelmatigheid
5	2.a.10. Eindconclusie
5	2.a.11. Literatuur
5	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 oktober 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Procoralan®
3. FarmacoEconomisch rapport Procoralan®

1. Inleiding

In de brief van 6 oktober 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen om een herbeoordeling van de doelmatigheid van Procoralan®. Aanleiding hiervoor was het verzoek van de fabrikant om nieuwe relevante gegevens te betrekken bij het oordeel over de doelmatigheid. Dit rapport is een bijgestelde versie van CFH rapport 06/09 ivabradine (Procoralan®), uitgebracht op 6 april 2006, waarin de gegevens van de herbeoordeling van de doelmatigheid zijn verwerkt.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. ivabradine (Procoralan®)

Samenstelling

Ivabradine (als hydrochloride). Per tablet: 5 mg, 7,5 mg; beide met breukgleuf.

Geregistreeerde indicatie

Symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris met een normaal sinusritme, indien betablokkers niet worden verdragen of zijn gecontra-indiceerd.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Volgens de fabrikant komt ivabradine in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering, omdat ivabradine op grond van verschillen in indicatiegebied en bijwerkingen niet geclusterd kan worden met betablokkers, langwerkende nitraten of calciumantagonisten.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Voor de onderhoudsbehandeling van stabiele angina pectoris worden betablokkers, langwerkende nitraten en calciumantagonisten gebruikt.^{1,2} Gezien de geregistreeerde indicatie komt clustering van ivabradine met betablokkers niet in aanmerking. In de analyse van de criteria onderlinge vervangbaarheid zullen daarom alleen de langwerkende nitraten en de calciumantagonisten worden betrokken. De dihydropyridine calciumantagonisten zijn op bijlage 1A ondergebracht in cluster OC08CAAO V; verapamil en diltiazem zijn op grond van klinisch relevante verschillen in eigenschappen met de dihydropyridine calciumantagonisten en ten opzichte van elkaar in aparte clusters ondergebracht (OC08DAAO V; 1C09***O V). De langwerkende nitraten zijn geplaatst in cluster OC01DABO V.

Voor details van de klinische eigenschappen van de betreffende geneesmiddelen wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

2.a.3. Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Ivabradine is alleen geregistreeerd voor stabiele angina pectoris (normaal sinusritme) indien betablokkers niet worden

verdragen of zijn gecontra-indiceerd. Instabiele angina pectoris is een contra-indicatie.

De langwerkende nitraten zijn geregistreerd voor angina pectoris; zij worden ook toegepast bij instabiele angina pectoris. Het langwerkende nitraat nicorandil is alleen geregistreerd voor stabiele angina pectoris indien betablokkers onvoldoende werkzaam of gecontra-indiceerd zijn. Er zijn echter aanwijzingen dat het ook werkzaam is bij instabiele vormen van angina pectoris.^{3,4} De orale vormen van de overige langwerkende nitraten zijn tevens geregistreerd voor matig tot ernstig hartfalen als 'add on' aan standaardtherapie; de hoofdindicatie is echter angina pectoris.

De dihydropyridine calciumantagonisten zijn ondergebracht in cluster met als (hoofd)indicatie hypertensie. Een deel van deze calciumantagonisten zijn naast essentiële hypertensie, ook geregistreerd voor stabiele angina pectoris én instabiele vormen van angina pectoris (vasospastisch: Prinzmetal angina pectoris). Verapamil en diltiazem zijn geregistreerd voor angina pectoris, inclusief de vasospastische vorm, indien betablokkers zijn gecontra-indiceerd en verder voor essentiële hypertensie. Verapamil heeft verder nog onder andere een aantal cardiale ritmestoornissen als indicatie en hypertrofische cardiomyopathie.

Conclusie: het indicatiegebied van de langwerkende nitraten en de calciumantagonisten (dihydropyridinen en niet-dihydropyridinen) is niet gelijksoortig met dat van ivabradine. Alle bovenstaande geneesmiddelen worden oraal ingenomen, uitgezonderd de nitroglycerinepleisters. Gebruik van pleisters voor systemische werking wordt in het GVS gelijkgesteld aan een orale toediening.

Conclusie: bij ivabradine, langwerkende nitraten en calciumantagonisten (dihydropyridinen en niet-dihydropyridinen) is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Alle bovenstaande geneesmiddelen zijn met name bestemd voor gebruik door volwassenen.

Conclusie: ivabradine, langwerkende nitraten en calciumantagonisten (dihydropyridinen en niet-dihydropyridinen) zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Gelijke toedieningsweg

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind, direct vergelijkende onderzoek met de dihydropyridine calciumantagonist amlodipine uitgevoerd en er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek gedaan waarbij specifiek is gekeken naar het effect van de combinatie ivabradine/amlodipine. Deze twee onderzoeken zijn niet gepubliceerd. Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken gedaan met langwerkende nitraten of met de in Nederland veel gebruikte niet-dihydropyridine calciumantagonist diltiazem.

In een kortdurend onderzoek lijkt ivabradine even werkzaam als de dihydropyridine calciumantagonist amlodipine in het verbeteren van de inspanningstolerantie. Wegens het ontbreken van onderzoeksgegevens is er geen vergelijking in effectiviteit mogelijk tussen ivabradine en langwerkende nitraten. Het lijkt erop dat ivabradine bij voortgezet gebruik

effectief is, er zijn echter meer gegevens nodig. Een gedeelte van de bijwerkingen van ivabradine is vergelijkbaar met de langwerkende nitraten of de calciumantagonisten. Alle groepen hebben nog specifieke bijwerkingen zoals visuele stoornissen en cardiale bijwerkingen zoals bradycardie voor ivabradine, hypotensie voor de langwerkende nitraten en (enkel)oedeem voor de calciumantagonisten.

Conclusie: met name op grond van verschillen in bijwerkingen zijn er klinisch relevante verschillen in eigenschappen. Door het ontbreken van onderzoeksgegevens is vergelijking van effectiviteit met de langwerkende nitraten of met de niet-dihydropyridine calciumantagonisten niet mogelijk.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat ivabradine niet onderling vervangbaar is met de langwerkende nitraten en met de calciumantagonisten (dihydropyridinen en niet-dihydropyridinen).

2.a.5. Conclusie ivabradine (Procoralan®) in het GVS

Ivabradine kan niet worden geplaatst in de clusters OC08CAA0 V, OC08DAA0 V, OC01DAB0 V en 1C09***O V. Bekeken moet worden of ivabradine in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B.

2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling

Ivabradine lijkt even werkzaam als de betablokker atenolol en de calciumantagonist amlodipine in het verbeteren van de inspanningstolerantie. Wegens het ontbreken van onderzoeksgegevens is er geen vergelijking in werkzaamheid/effectiviteit mogelijk tussen ivabradine en de langwerkende nitraten en tussen ivabradine en de niet-dihydropyridine calciumantagonisten. Er zijn aanwijzingen dat ivabradine bij voortgezet gebruik effectief is, er zijn echter meer gegevens nodig.

Bij de behandeling van stabiele angina pectoris is bij het voortschrijden van de ziekte veelal een combinatie van anti-angineuze geneesmiddelen nodig. Gezien de geregistreerde indicatie is combinatie van ivabradine met een betablokker niet aan de orde. De combinatie met diltiazem en verapamil wordt niet aanbevolen. Er zijn aanwijzingen dat toevoeging van ivabradine aan één ander anti-angineus geneesmiddel (langwerkend nitraat, dihydropyridine calciumantagonist) zinvol kan zijn voor het verminderen van het aantal angina pectorisaanvallen; dit dient echter in goed onderzoek te worden bevestigd. Er is geen onderzoek naar de effectiviteit/veiligheid van de toevoeging van ivabradine aan patiënten die zowel een langwerkend nitraat als een dihydropyridine calciumantagonist gebruiken (triple therapie). Er zijn geen onderzoeksgegevens gepubliceerd die aantonen dat ivabradine als monotherapie of toegevoegd aan een dihydropyridine calciumantagonist of een langwerkende nitraat een klinisch relevant uitstel geeft van een

revascularisatie (claim fabrikant).

De ervaring met ivabradine is beperkt.

2.a.7. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van stabiele angina pectoris heeft ivabradine een therapeutische meerwaarde bij een zeer beperkte subpopulatie van patiënten, die een betablokker niet verdragen of daarvoor een contra-indicatie hebben en waarbij diltiazem of de combinatie van een langwerkende nitraat en een dihydropyridine calciumantagonist onvoldoende effectief of niet toepasbaar is.

2.a.8. Kostenconsequentieraming

Raming individuele kosten

Van ivabradine is door de WHO nog geen DDD vastgesteld. Op grond van de klinische onderzoeken besproken onder 4.b. in het farmacotherapeutisch rapport wordt hier een dosering aangehouden van 5-7,5 mg tweemaal per dag (zie ook 5.a. in het farmacotherapeutisch rapport). Deze dosering valt binnen de doseringsrange genoemd in de 1B-tekst.

De kosten voor behandeling met ivabradine (2 x 5 mg/ dag) zijn €885,84 per jaar. Dit is inclusief WTG-opslag en BTW. Bij een dosering van 2 x 7,5 mg/ dag zijn de totale kosten €1362,80 per jaar. De apotheekinkoopprijs (AIP) van ivabradine is €69,21 voor 56 tabletten van 5 mg en €103,82 voor 56 tabletten van 7,5 mg.

Omvang gebruik

Het eerste jaar na opname worden de totale kosten geschat tussen de €1.666.265,00 en €2.563.427,00, oplopend tot €7.774.132,00 en €11.959.933,00 drie jaar na opname in het GVS, afhankelijk van de gebruikte dosering van ivabradine. De berekening is gebaseerd op 12.537 potentiële patiënten die voor behandeling in aanmerking komen. De marktpenetratie wordt geschat op 15% in het eerste jaar, oplopend tot 70% in het derde jaar na opname in het GVS.

2.a.9. Onderbouwing doelmatigheid

De CFH concludeert dat op basis van de onderhavige economische evaluatie de doelmatigheid matig is onderbouwd.

1. De gekozen effectparameter revascularisatie in de economische evaluatie sluit aan bij effecten die verzameld zijn in de midden en lange termijn klinische studies met ivabradine.
2. De kans op revascularisatie voor met ivabradine behandelde patiënten vanuit de klinische studies wordt gerapporteerd (2,9% -3,2%), de bronvermelding is echter niet te verifiëren. Vanuit de gevoeligheids- en scenario-analysen wordt echter duidelijk dat, alhoewel de revascularisatiekans van invloed is op de totale kosten van ivabradine behandeling, deze kosten altijd lager zijn dan die voor revascularisatie.
3. In de economische analyse worden revascularisatiekansen voor medicamenteuze behandelingen, zoals amlodipine, meegenomen, de

rationale hiervoor is onduidelijk evenals het effect op de uitkomsten.

2.a.10. Eindconclusie

Ivabradine kan niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Bij een besluit tot opname in het GVS dient het middel te worden opgenomen op bijlage 1B. Bij de behandeling van stabiele angina pectoris heeft ivabradine een therapeutische meerwaarde bij een zeer beperkte subpopulatie van patiënten, die een betablokker niet verdragen of daarvoor een contra-indicatie hebben en waarbij diltiazem of de combinatie van een langwerkende nitraat en een dihydropyridine calciumantagonist onvoldoende effectief of niet toepasbaar is.

Opname van ivabradine in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

De doelmatigheid van ivabradine voor behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris die in aanmerking komen voor revascularisatie is matig onderbouwd.

2.a.11. Literatuur

¹Loenen A.C. van et al. (red.). Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ 2006, p.355-6

²NHG-Standaard Angina pectoris december 2004

³Kaski JC. Management of vasospastic angina—role of nicorandil. Cardiovasc Drugs Ther 1995; 9 [Suppl 2]: 221-7

⁴Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM. Cardioprotection bij opening of the K(ATP) channel in unstable angina. Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. Clinical European studies in angina and revascularization. Eur Heart J 1999; 20: 51-7

3. Conclusie

Ivabradine is niet onderling vervangbaar met andere in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Procoralan® heeft een meerwaarde bij een zeer beperkte subgroep patiënten met stabiele angina pectoris. Opname van ivabradine gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De plv. Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

J.P. Verduijn, arts

Farmaco Economisch rapport ivabradine (Procoralan®) bij de indicatie stabiele angina pectoris -Herbeoordeling

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ivabradine (Procoralan®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vergelijkende behandeling	De fabrikant heeft de kosten van behandeling met ivabradine onderzocht bij patiënten met stabiele angina pectoris die in aanmerking komen voor een revascularisatie, dat wil zeggen deze patiënten hebben een contra-indicatie of zijn intolerant voor de bestaande medicamenteuze behandeling(en) of hebben er onvoldoende baat bij. De kosten van behandeling met ivabradine zijn vergeleken met de kosten van revascularisatie over een analyseperiode van 5 jaar.
Effecten	De fabrikant heeft een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) uitgevoerd. De effectparameter is het optreden van revascularisatie. De kans op revascularisatie voor behandeling met ivabradine is 3,2% in 1 jaar en is afkomstig uit de midden termijn klinische veiligheidsstudie. Patiënten die een revascularisatie ondergaan krijgen deze behandeling in het eerste jaar (100% kans op revascularisatie). De kans op revascularisatie in de volgende jaren is gelijk voor beide behandelingen. De behandeling met ivabradine is effectiever dan revascularisatie; 0,14 revascularisaties ten opzichte van 1,1 revascularisaties respectievelijk. Het verschil wordt veroorzaakt door de initiële revascularisatie.
Kosten	De fabrikant geeft aan dat de evaluatie vanuit het maatschappelijk perspectief is uitgevoerd. Alleen direct medische kosten zijn in de analyse meegenomen.
Doelmatigheid	De fabrikant stelt dat behandeling met ivabradine een 'kosteneffectieve' behandeling is ten opzichte van revascularisatie, aangezien de totale kosten van behandeling met ivabradine lager zijn dan die voor een revascularisatie. Het gebruik van ivabradine resulteert in een besparing van €4826 per patiënt over 5 jaar.
Eindconclusie	<p>Op basis van de resultaten concludeert de fabrikant dat behandeling met ivabradine doelmatig is voor de behandeling van stabiele angina pectoris bij patiënten die contra-indicaties hebben of intolerant zijn voor de bestaande anti-angineuze geneesmiddelen.</p> <p>De CFH concludeert dat op basis van de onderhavige economische evaluatie de doelmatigheid matig is onderbouwd.</p> <p>1) De gekozen effectparameter revascularisatie in de economische evaluatie sluit aan bij effecten die verzameld zijn in de midden en lange termijn klinische studies met ivabradine.</p> <p>2) De kans op revascularisatie voor met ivabradine behandelde patiënten vanuit de klinische studies wordt gerapporteerd (2,9% - 3,2%), de bronvermelding is echter niet te verifiëren. Vanuit de gevoeligheids- en scenario-analysen wordt echter duidelijk dat alhoewel de revascularisatiekans van invloed is op de totale kosten van ivabradine behandeling deze kosten altijd lager zijn dan die voor revascularisatie.</p> <p>3) In de economische analyse worden revascularisatiekansen voor medicamenteuze behandelingen, zoals amlodipine,</p>

meegenomen, de rationale hiervoor is onduidelijk evenals het effect op de uitkomsten.

2. Inleiding

Ivabradine is geïndiceerd voor de behandeling van chronische instabiele angina pectoris bij patiënten met een normaal sinusritme die gecontra-indiceerd of intolerant zijn voor betablokkers¹. De fabrikant positioneert ivabradine na monotherapie of combinatietherapie met betablokkers, calciumantagonisten of nitraten alvorens over te gaan op de mogelijkheid van een revascularisatie. De fabrikant heeft de kosten van een behandeling met ivabradine vergeleken met die van een revascularisatie bij stabiele angina pectoris patiënten die in aanmerking komen voor een revascularisatie. De fabrikant veronderstelt dat gebruik van ivabradine zal leiden tot het uitstellen van een revascularisatie. De fabrikant baseert dit op de uitkomsten van de klinische studies die laten zien dat ivabradine even effectief is als de anti-angineuze geneesmiddelen atenolol (betablokker) en amlodipine (calciumantagonist). Op basis van de kosteneffectiviteitsanalyse concludeert de fabrikant dat gebruik van ivabradine doelmatig is bij deze patiënten.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De medicamenteuze standaardbehandeling voor stabiele angina pectoris bestaat uit het volgende algoritme: monotherapie met een betablokker, een langwerkend nitraat, of een calciumantagonist, zo nodig gevolgd door combinatietherapie van een betablokker met een langwerkend nitraat of een calciumantagonist met een langwerkend nitraat.

Indien medicatie onvoldoende effectief is of wanneer de patiënt een hoog risico van overlijden heeft, dan worden invasieve behandelingen overwogen: de revascularisatietechnieken percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) en coronaire bypass chirurgie (CABG). Na deze ingreep blijft medicatie nodig om restenose zo mogelijk te voorkomen.

In de kosteneffectiviteits analyse wordt vergeleken met revascularisatie (PTCA en CABG), overeenkomstig de claim van de fabrikant. Het betreft uitsluitend de patiëntenpopulatie waar ivabradine een therapeutische meerwaarde heeft².

3.b. Studiepopulatie

In de economische evaluatie wordt gebruik gemaakt van Markov model. De studiepulatie betreft patiënten met stabiele angina pectoris die in aanmerking komen voor een revascularisatie, dat wil zeggen deze patiënten hebben een contra-indicatie, zijn intolerant voor de bestaande medicamenteuze behandeling(en) of hebben er onvoldoende baat bij. In de berekening wordt behandeling met ivabradine vergeleken met revascularisatie.

De gebruikte studiepulatie in de economische evaluatie komt overeen met de populatie uit de registratie studie van ivabradine. Daarnaast worden ook gegevens gebaseerd op de Euro Heart Survey van stabiele angina pectoris patiënten^{4,5}, dit is een andere populatie dan de populatie van het klinisch onderzoek met ivabradine waarop de registratie is gebaseerd. De studiepulatie bestond niet uitsluitend uit patiënten die in aanmerking voor revascularisatie kwamen. De gemaakte aanname ten aanzien van de studiepulatie is gerechtvaardigd. De gekozen effectparameter revascularisatie in de economische evaluatie sluit aan bij effecten die verzameld zijn in de midden en lange termijn klinische studies met ivabradine.

3.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen³ dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

De fabrikant geeft aan de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd. Voor de kostenberekening zijn uitsluitend de directe medische kosten meegenomen voor behandeling met ivabradine of revascularisatie. De overige kostencategorieën zijn niet meegenomen in de analyse, de fabrikant motiveert deze keuze (zie paragraaf 4c).

3.d. Analyse periode

De analyseperiode bedraagt 5 jaar, zodat de langere termijn effecten en kosten van behandeling met ivabradine bij deze chronische aandoening duidelijk worden. Uit de Euro Heart Survey^{4,5} blijkt dat de kans op revascularisatie 23-25% is bij nieuw gediagnosticeerde stabiele angina pectoris patiënten. Uit andere klinische studies blijkt dat de kans op revascularisatie vooral in de eerste twee jaar hoog is.

3.e Modelling

In deze economische evaluatie wordt gebruik gemaakt van een Markov model, waarin de effecten en kosten van de behandelingen worden geanalyseerd. De methodiek van modelleren is beschreven (zie 4d).

4. Methoden

4.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosten-effectiviteits analyse (KEA) en/of een kosten-utiliteits analyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is een KEA uitgevoerd. Het effect en de kosten van behandeling met ivabradine ten opzichte van de vergelijkende behandeling revascularisatie worden geanalyseerd. Een KUA is niet uitgevoerd. De fabrikant geeft aan dat gegevens over utiliteiten voor de behandelingen ontbreken, verder lijkt het dat de behandelingen geen effect hebben op de kwaliteit van leven voor stabiele angina pectoris patiënten (Weintraub 2007, scientific sessions).

4.b. Effectparameters

De gekozen effectparameter in de economische evaluatie sluit aan bij de effecten die verzameld worden in de klinische studies met ivabradine. De effectparameter is revascularisatie. De kans op revascularisatie voor behandeling met ivabradine is afkomstig uit de midden termijn klinische veiligheidsstudie. Als maat voor de revascularisatie worden verder gepubliceerde percentages voor ziekenhuisopnames uit de literatuur gebruikt, waarbij het niet inzichtelijk is wat de reden van de revascularisatie is.

Vanuit de midden termijn klinische veiligheidsstudie (Middle Term Oral Safety Set) wordt de kans op revascularisatie na 1 jaar voor patiënten die behandeld worden met ivabradine verkregen. Deze kans bedraagt 3,2%. Vanuit de lange termijn klinische veiligheidsstudie wordt een revascularisatiekans van 2,9% verkregen. Het betreft een extractie van gegevens uit de veiligheidsstudies, de bronvermelding is niet te verifiëren.

In de effectparameter wordt het effect van behandeling op de anti-angineuze klachten niet meegenomen, terwijl dit wel in de klinische studies wordt gemeten. De fabrikant motiveert dat de inspanningstolerantietest uitkomsten vanuit de klinische studie niet bruikbaar zijn als effectparameter in de economische evaluatie, aangezien hiermee de kans op het krijgen van een revascularisatie niet goed te bepalen is. Het gebruik van revascularisatie als effectparameter wordt onderbouwd. De fabrikant geeft aan dat revascularisatie in klinische studies als secundaire uitkomstmaat wordt gebruikt¹¹.

4.c. Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden. De fabrikant geeft aan de economische evaluatie vanuit het maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd (zie 3c).

De volgende kostencategorieën zijn meegenomen in de studie.

Directe kosten binnen de gezondheidszorg

Uitsluitend de kosten van ivabradine en revascularisatie zijn meegenomen in de analyse. Voor de kosten van ivabradine wordt uitgegaan van de door de fabrikant opgegeven apotheekinkoopprijs van €69,21 (56 stuks, 5 mg). De aanbevolen dosering is 5 mg twee maal daags. Dit resulteert in de totale kosten voor ivabradine van € 831,00 per jaar. Meenemen van de receptregelvergoeding en BTW resulteert in totale kosten voor ivabradine van € 885,84 per jaar. De gewogen kostprijs voor één revascularisatie bedraagt €9114,00 en is als volgt berekend. Het

aantal revascularisaties in Nederland bedraagt 44.000 per jaar, waarvan 28.000 PTCA's en 16.000 CABG's⁶. De kosten voor een PTCA en CABG, €6098,00 en €14391,00, zijn verkregen uit de studie van Henderson¹² en de kostenhandleiding⁷.

Revascularisatie betreft een intramurale invasieve ingreep waarbij een ziekenhuisopname plaats vindt. De kosten van complicaties zijn niet meegenomen aangezien deze vooral bij revascularisatie optreden. Ook kosten van co-medicatie of behandeling van restenose worden niet meegenomen in de analyse. De fabrikant hanteert een conservatieve benadering.

Directe kosten buiten de gezondheidszorg

Deze kosten zijn niet meegenomen, de fabrikant heeft dergelijke informatie niet. Het valt te verwachten dat patiënten die een revascularisatie ondergaan reiskosten zullen hebben, hetgeen de fabrikant aangeeft.

Indirecte kosten buiten de gezondheidszorg

De indirecte kosten zijn niet meegenomen in de analyse. De fabrikant geeft aan dat behandeling met ivabradine niet zal resulteren in indirecte kosten zoals ziekteverzuim, revascularisatie waarschijnlijk wel. Het niet meenemen van deze kosten is dus een conservatieve benadering. De kostenanalyse resulteert niet in de totale kosten van behandeling met ivabradine versus revascularisatie vanuit het maatschappelijk perspectief, maar geeft wel een beeld van de verschillen in direct medische kosten tussen deze twee behandelingen gedurende 5 jaar. De CFH vindt de keuze en onderbouwing voor het uitsluitend meenemen van de direct medische kosten acceptabel.

4.d. Methode modellering

Model structuur:

- Het model is opgebouwd uit een ivabradine-arm en een revascularisatie-arm. Voor beide armen cq. behandelingsopties worden gezondheidstoestanden gedefinieerd, die gebaseerd zijn op het al dan niet hebben ondergaan van één of meerdere revascularisaties tijdens de 5 jarige analyseperiode in het model. Daarnaast wordt ook de absorptie staat 'dood' meegenomen.
- De cyclusduur is één jaar.
- De jaarlijkse overgangskansen zijn gebaseerd op het al dan niet hebben ondergaan van een revascularisatie in het lopende jaar.
- De overgangskansen, de revascularisatiekansen, zijn afkomstig uit de veiligheidsset van de klinische studies van ivabradine, de Nederlandse Hartstichting en de Euro Heart Survey.
- Daarnaast zijn de revascularisatiekansen van behandeling met atenolol, amlodipine en atenolol in combinatie met amlodipine, eveneens afkomstig uit de veiligheidsset van de ivabradine studies, in het model verwerkt. De rationale hiervan wordt niet beschreven. Het is ook niet duidelijk wat de impact hiervan op de einduitkomst van de economische evaluatie is.
- De jaarlijkse mortaliteit voor patiënten met stabiele angina pectoris bedraagt 2-4%¹⁰. In de analyse is 3% gehanteerd.

Voor de berekening zijn de volgende aannames gedaan:

- Studiepopulatie stabiele angina pectoris patiënten die in aanmerking komen voor revascularisatie (zie 3.b).
- Patiënten die behandeld worden met ivabradine hebben een revascularisatiekans van 3,2% in het eerste jaar.
- Patiënten in de revascularisatie arm (vergelijkende behandeling), ondergaan allemaal een revascularisatie in het eerste jaar.
- Na het eerste jaar is de kans op een revascularisatie voor patiënten die behandeld worden met ivabradine en revascularisatie gelijk, te weten 8% per jaar⁶.
- In de analyse wordt geen rekening gehouden met het gebruik van anti-angineuze medicatie ter voorkoming van restenose na revascularisatie, terwijl uit de literatuur blijkt dat 60-80% van de patiënten hiervoor medicatie gebruikt⁸. In de analyse wordt ook geen rekening gehouden met kosten van complicaties, revalidatie, en reiskosten aangezien de fabrikant hier geen informatie over heeft. De fabrikant geeft aan dat dit een conservatieve benadering is.

4.e. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld.

In deze analyse werd de kans op een revascularisatie gevarieerd. De kans op revascularisatie in de totale Nederlandse bevolking met stabiele angina pectoris is 8-13% per jaar¹. In de populatie nieuw gediagnosticeerde stabiele angina pectoris patiënten is de kans op een revascularisatie 25% in het eerste jaar⁵; terwijl 67% van alle uitgevoerde revascularisaties plaats vindt bij patiënten met stabiele angina pectoris, het betreft hier de groep patiënten met een hoog risico⁹.

De kans op revascularisatie werd gevarieerd tussen 2,1% gebaseerd op de revascularisatiekans van amlodipine uit de veiligheidsset van de ivabradine studies en 8% voor de Nederlandse populatie in de analyse. De incrementele uitkomst was gebaseerd op de waarde 3,2% ('basecase'). In een scenario-analyse is de 25% revascularisatiekans meegenomen.

Daarnaast is ook een analyse uitgevoerd waarin de totale kosten voor de revascularisatie varieerden (van €6098,00 (PTCA) tot € 14391 (CBAG)). De rationale voor deze analyse wordt niet beschreven.

Verder zijn diverse scenario-analysen uitgevoerd.

4.f. Disconteren

De effecten zijn met 1,5% en de kosten met 4% verdisconteerd. Verder is een scenario analyse zonder disconteren uitgevoerd.

5. Uitkomsten

5.a. Effecten

Behandeling met ivabradine is effectiever dan revascularisatie. Behandeling met ivabradine resulteert in 0,14 revascularisaties per patiënt gedurende 5 jaar versus 1,1 voor de revascularisatie behandelingsarm. Het verschil wordt veroorzaakt door de initiële revascularisatie die patiënten ondergaan in de revascularisatie behandelingsarm. Zonder deze initiële revascularisatie, na het eerste jaar van behandeling, is er geen verschil tussen beide behandelingen.

5.b. Kosten

Behandeling met ivabradine was altijd goedkoper dan revascularisatie. De kosten voor behandeling met ivabradine bedroegen €5083,00 versus €9909,00 voor revascularisatie.

5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

De incrementele effecten van behandeling met ivabradine versus revascularisatie betreffen een reductie van 0,956 revascularisaties per patiënt gedurende 5 jaar. De incrementele kosten van behandeling met ivabradine ten opzichte van revascularisatie waren €4826,00. Behandeling met ivabradine is kosteneffectief, de behandeling is iets effectiever dan revascularisatie (PTCA en CBAG) en levert een kostenbesparing van ongeveer €4826,00 opgedurende een 5 jarige analyseperiode.

5.d. Gevoeligheidsanalyse

De kans op revascularisatie is bepalend voor de totale kosten van de ivabradine behandeling en dus voor de incrementele kosten tussen ivabradine en revascularisatie. De resultaten van de gevoeligheidsanalysen en de scenario-analysen laten zien dat de kosten van behandeling met ivabradine altijd lager zijn dan die van revascularisatie.

6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant stelt dat behandeling met ivabradine een 'kosteneffectieve' behandeling is ten opzichte van revascularisatie, aangezien de totale kosten van behandeling met ivabradine lager zijn dan die voor een revascularisatie. De fabrikant neemt hierbij aan dat ivabradine tot uitstel van revascularisatie leidt.

Het gebruik van ivabradine zou een besparing van €4826 per patiënt per 5 jaar opleveren.

Op basis van de resultaten concludeert de fabrikant dat behandeling met ivabradine doelmatig is voor de behandeling van stabiele angina pectoris patiënten die contra-indicaties hebben of intolerant zijn voor de bestaande anti-angineuze geneesmiddelen.

De CFH concludeert dat op basis van de onderhavige economische evaluatie de doelmatigheid matig is onderbouwd. De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de studie:

- 1) De gekozen effectparameter revascularisatie in de economische evaluatie sluit aan bij effecten die verzameld zijn in de midden en lange termijn klinische studies met ivabradine.
- 2) De kans op revascularisatie voor met ivabradine behandelde patiënten vanuit de klinische studies wordt gerapporteerd (2,9% -3,2%), de bronvermelding is echter niet te verifiëren. Vanuit de gevoeligheids- en scenario-analysen wordt echter duidelijk dat alhoewel de revascularisatiekans van invloed is op de totale kosten van ivabradine behandeling deze kosten altijd lager zijn dan die voor revascularisatie.
- 3) In de economische analyse worden revascularisatiekansen voor medicamenteuze behandelingen, zoals amlodipine, meegenomen, de rationale hiervoor is onduidelijk evenals het effect op de uitkomsten.

7. Literatuur

1. EPAR, 2005 EMEA/eu.int: 4-11-05
2. CFH rapport 06/09 ivabradine (procoralan®) www.cvz.nl.
3. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, Ams telvee, CVZ, 25 maart 1999.
4. Daly et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of stable angina. (2005) Eur Heart J. 1-15.
5. Daly et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey. (2005) Eur Heart J.1-12.
6. www.nederlandsehartstichting.nl
7. Oostenbrink J.B. et al. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (2005). CVZ.
8. Holubkov R et al. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI dynamic registry. Am Heart J 2002; 144: 826-833.
9. Agema et al. Current PTCA practice and clinical outcomes in the Netherlands: the real world in the pre-drug-eluting stent era. (2004) Eur Heart J. 25:1163-1170.
10. Rutten et al. NHG-Standaard Stabiele angina pectoris (tweede herziening). Huisarts en Wet (2004); 47(2): 83-95.
11. Boden et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. NEJM (2007); 356:1-15.
12. Henderson et al. The cost of routine eptifibatide use in acute coronary syndromes in Western Europe: an economic substudy of the PURSUIT trial. Eur Heart J (1999); 1 (suppl N): N35-N41.

Farmacotherapeutisch rapport ivabradine (Procoralan®)

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel *ivabradine* (Procoralan®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met langwerkende nitraten en calciumantagonisten. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Ivabradine is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris met een normaal sinusritme, indien betablokkers niet worden verdragen of zijn gecontra-indiceerd. Ivabradine is overigens bij deze patiëntengroep niet specifiek onderzocht.

Ivabradine lijkt in relatief kortdurende onderzoeken even werkzaam als de betablokker atenolol en de calciumantagonist amlodipine in het verbeteren van de inspanningstolerantie. Wegens het ontbreken van onderzoeksgegevens is er geen vergelijking in werkzaamheid/effectiviteit mogelijk tussen ivabradine en de langwerkende nitraten en tussen ivabradine en de niet-dihydropyridine calciumantagonisten. Het lijkt erop dat ivabradine bij voortgezet gebruik effectief is, er zijn echter meer gegevens nodig. Ook de combinatie met langwerkende nitraten en met dihydropyridine calciumantagonisten dient in goede effectiviteitsonderzoeken nader te worden onderzocht.

Een gedeelte van de bijwerkingen van ivabradine is vergelijkbaar met de langwerkende nitraten of de calciumantagonisten. Alle groepen hebben nog specifieke bijwerkingen zoals visuele stoornissen en cardiale bijwerkingen zoals bradycardie voor ivabradine, hypotensie voor de langwerkende nitraten en (enkel)oedeem voor de calciumantagonisten.

Ivabradine heeft een kleinere toepasbaarheid ten opzichte van langwerkende nitraten. Ten opzichte van de calciumantagonisten is de toepasbaarheid in grote lijnen vergelijkbaar. Toevoeging van ivabradine aan zowel een langwerkende nitraat als een dihydropyridine calciumantagonist (triple therapie) is niet onderzocht op effectiviteit en veiligheid. De combinatie met diltiazem en verapamil wordt niet aanbevolen. Combinatie van ivabradine met betablokkers valt buiten de geregistreerde indicatie.

De ervaring met ivabradine is beperkt.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van stabiele angina pectoris heeft ivabradine een plaats bij een zeer beperkte subpopulatie van patiënten, die een betablokker niet verdragen of daarvoor een contra-indicatie hebben en waarbij diltiazem of de combinatie van een langwerkende nitraat en een dihydropyridine calciumantagonist onvoldoende effectief of niet toepasbaar is. Toevoeging van ivabradine aan zowel een langwerkende nitraat als een dihydropyridine calciumantagonist (triple therapie) is niet onderzocht op effectiviteit en veiligheid. Er zijn geen onderzoeksgegevens gepubliceerd die aantonen dat ivabradine als monotherapie of toegevoegd aan een dihydropyridine calciumantagonist of een langwerkende nitraat een klinisch relevant uitstel geeft van een revascularisatie.

Inleiding

Ivabadrine

Geneesmiddel	Procoralan.
Samenstelling	Ivabradine (als hydrochloride). Per tablet: 5 mg, 7,5 mg; beide met breukgleuf.
Geregistreerde indicatie	Symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris met een normaal sinusritme, indien betablokkers niet worden verdragen of zijn gecontra-indiceerd.
Dosering	Begindosering: 5 mg tweemaal per dag ('s morgens en 's avonds). Na drie tot vier weken eventueel verhogen naar 7,5 mg tweemaal per dag. Bij <i>ouderen</i> ([≥] 75 jaar) en bij co-medicatie met matig sterke CYP 3A4-remmers starten met 2,5 mg tweemaal per dag.
Werkingsmechanisme	Verlaagt de hartfrequentie door een remming van de spontane diastolische depolarisatie in de sinusknoop via een specifieke remming van de cardiale pacemaker I_f stroom. Ivabradine kan ook een interactie aangaan met de retinale I_h stroom.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijl. 1)

Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Stabiele angina pectoris wordt gekenmerkt door aanvallen van retrosternale beklemmende of drukkende pijn, optredend bij fysieke inspanning, warmte/koudewisseling of emoties. De aanvallen nemen na enkele minuten af na staken van de inspanning of na sublinguaal gebruik van nitraten.^{1,2} De aanvallen zijn enigszins voorspelbaar en bestaan in deze vorm al maanden of jaren.

Oorzaak is een relatief zuurstoftekort van het myocard.² In de meeste gevallen is sprake van atherosclerotische vernauwingen in coronairvaten en onvoldoende doorstroming in collateralen; bestaande co-morbiditeit zoals anemie, hypertensie, hartspierhypertrofie, hyperthyroïdie en verhoogde bloedviscositeit kan een aanval mede uitlokken of verergeren. Bij coronairvaatlijden functioneert bovendien het endotheel niet meer optimaal waardoor onvoldoende vaatverwijding optreedt in situaties waarbij het myocard een verhoogde behoefte heeft aan zuurstof.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Doel van de behandeling is om symptomen te verlichten en het risico van een myocardinfarct en cardiovasculair overlijden te verminderen.

Naast leefstijladviezen (stoppen met roken, veel bewegen, voeding conform de richtlijn goede voeding, bij een Quetelet-index van > 25 streven naar een 10% gewichtsreductie, beperking alcoholconsumptie (max. 2 EH per dag)) komen geneesmiddelen in aanmerking.^{1,5} Voor de coupering van de aanvallen worden kortwerkende nitraten toegepast en preventief wordt antistolling ingesteld met acetylsalicylzuur 80 mg

eenmaal per dag. Verder is het van belang dat een eventueel bestaande hypertensie, diabetes mellitus en/of hyperlipidemie behandeld wordt.^{1,5,12}

Indien ondanks deze maatregelen > 2 aanvallen per week optreden, wordt een onderhoudsbehandeling ingesteld met in principe als eerste keus een betablokker, als tweede keus een langwerkende nitraat en als derde keus een calciumantagonist.^{1,3} Indien dit onvoldoende werkzaam is dan wordt met name de combinatie betablokker met een langwerkend nitraat aanbevolen¹, maar ook andere combinaties zijn mogelijk^{1,4}. Alle verminderen het zuurstofverbruik van het hart: betablokkers door reductie van de hartfrequentie, de bloeddruk en de contractiekracht van het hart; calciumantagonisten door ontlasting van het hart door dilatatie van vooral de systemische arteriën; enkele calciumantagonisten ook door reductie van de hartfrequentie (diltiazem, verapamil) en nitraten door dilatatie van vooral de veneuze vaten. Calciumantagonisten en nitraten verbeteren daarnaast nog de zuurstoftoevoer naar het myocard door dilatatie van de coronaire vaten.

Van betablokkers, langwerkende nitraten en de calciumantagonisten is in klinisch onderzoek aangetoond dat zij de inspanningsduur tot het optreden van een aanval en van een ST-depressie op het ECG verlengen en dat zij de aanvalsfrequentie verminderen. Het is niet aangetoond dat gebruik van deze geneesmiddelen effectief is op de harde eindpunten 'optreden van myocardinfarct' of '(cardiovasculair) overlijden'. Als calciumantagonist dient gekozen te worden voor diltiazem (eventueel verapamil) als monotherapie en een langwerkend dihydropyridine of een toedieningsvorm met gereguleerde afgifte van een kortwerkend dihydropyridine in combinatietherapie met een betablokker. Betablokkers zijn eerste keus omdat zij minder aanvallen van angina pectoris per week geven dan calciumantagonisten en zij ook beter verdragen worden.¹³ Nitraten zijn in principe tweede keus omdat daarmee geen 24-uurs profylaxe kan worden bereikt. Er is een lichte voorkeur voor nitraten boven calciumantagonisten omdat met de nitraten meer ervaring is opgedaan en omdat zij goedkoper zijn.¹ Bij de keuze speelt co-morbiditeit een grote rol.^{4,5}

Indien medicatie onvoldoende effectief is of wanneer de patiënt een hoog risico van overlijden heeft, dan worden invasieve behandelingen overwogen: de revascularisatietechnieken percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA: ballondilatatie en/of stentplaatsing) en coronaire bypass chirurgie (CABG).^{4,12} Na deze ingreep blijft medicatie nodig om restenose zo mogelijk te voorkomen. Dit wordt in de richtlijnen echter niet uitgewerkt.^{4,5}

Gezien de geregistreerde indicatie zal ivabadrine in dit rapport worden vergeleken met een langwerkend nitraat of een calciumantagonist.⁴ Het gepubliceerde direct vergelijkende onderzoek met de betablokker atenolol zal eveneens aandacht krijgen. Ook is klinisch van belang of ivabradine kan worden gecombineerd met een langwerkend nitraat of een calciumantagonist.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane in december 2005. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: ivabradin*, ivabradine.

Er is geen onderzoek verricht over het gebruik van ivabradine bij patiënten die een contra-indicatie hebben voor betablokkers of betablokkers niet verdragen. Er is één gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek gepubliceerd waarin ivabradine alleen is vergeleken met placebo, en één gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarbij ivabradine is vergeleken met de betablokker atenolol.^{6,7} Er is tevens een gerandomiseerd, dubbelblind, direct vergelijkende onderzoek met de dihydropyridine calciumantagonist amlodipine uitgevoerd. Dit is echter niet gepubliceerd. Vanwege het belang zullen de

resultaten van dit onderzoek toch in dit rapport worden meegenomen. Hiertoe heeft de fabrikant een uitgebreid verslag van het onderzoek in het dossier gevoegd. Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd met langwerkende nitraten of met de in Nederland veel gebruikte niet-dihydropyridine calciumantagonist diltiazem.

Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van *ivabradine* is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid is te meten aan de *verlaging van de hartfrequentie* tijdens rust en tijdens fysieke inspanning. Er treedt een dosisafhankelijke verlaging van de hartfrequentie op bij de doseringsrange 2,5 – 10 mg tweemaal per dag; daarboven (10 – 20 mg tweemaal per dag) vlakt de dosis-respons curve af tot een plateau, hetgeen betekent dat bij hogere dosering de hartfrequentie niet tot nauwelijks meer afneemt.⁸ De afname bij de in de 1B-tekst aanbevolen doseringsrange was in de fase II en III onderzoeken circa 10 slagen per minuut.

Omdat de resultaten op effectiviteitsparameters beschikbaar zijn en belangrijker zijn voor de beoordeling, worden in dit rapport de onderzoeken naar de werkzaamheid niet verder besproken.

4.b. Effectiviteit

Een anti-angineus effect wordt gemeten aan de hand van de gestandaardiseerde 'exercise tolerance test' (ETT) met behulp van fiets- of loopband-ergometrie.⁹ De meest geschikte eindparameter is 'total exercise capacity' gemeten op het eind van een dosisinterval ('total exercise time /duration' (TED)) waarin verwerkt zijn de maximale tijdsduur gedurende welke de patiënt de test kan uitvoeren onder een bepaalde belasting.⁹ In aanvulling op deze eindparameter kunnen als secundaire eindparameters worden gebruikt tijdsduur tot ST segment depressie (objectief, maar van onduidelijk klinisch belang) en tijdsduur tot optreden van symptomen van angina pectoris of het aantal angina pectorisaanvallen per week (subjectief). Alle kunnen gezien worden als een maat voor de inspanningstolerantie.

Voor de beoordeling van de effectiviteit van ivabradine ten opzichte van de standaardbehandeling zijn met name langdurige direct vergelijkende onderzoeken een populatie die meer aansluit op die van de praktijk van belang. Daarom zal in dit rapport het gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek niet nader behandeld worden.

In het dubbelblind, direct vergelijkende onderzoek met de betablokker atenolol werden 939 patiënten gerandomiseerd voor een behandeling gedurende 4 weken met ivabradine 5 mg tweemaal per dag (2dd) of atenolol 50 mg per dag (1dd); hierna werd voor een periode van 12 weken de dosering opgehoogd tot 7,5 mg of 10 mg ivabradine 2dd (2 armen) of atenolol 100 mg 1dd.⁷ De *totale onderzoeksduur* was dus 16 weken.

Belangrijkste *inclusiecriteria* waren leeftijd \geq 18 jaar, stabiele angina pectoris gedurende tenminste 3 maanden, manifestaties van coronaire arteriële ziekten langer dan 3 of 6 maanden geleden (zoals myocardinfarct, coronaire angioplastiek, bypass chirurgie), en twee positieve ETT vlak voor randomisatie (dwz. optreden van objectieve of subjectieve symptomen bij normale fysieke belasting). Belangrijkste *exclusiecriteria* waren hartziekten anders dan coronaire aandoeningen zoals hartfalen NYHA III-IV, symptomatische hypotensie, niet-gecontroleerde hypertensie, hartritmestoornissen, co-morbiditeit en/of medicatie die interfereren met de metingen van de testen. De *analyse* was op basis van de 'full analysis set' (FAS), dwz. alle gerandomiseerde patiënten met de betreffende indicatie zijn meegenomen, die tenminste eenmaal de studiemedicatie

ingenomen hebben en van wie tenminste één meting beschikbaar is op baseline en post-baseline. Doel van het onderzoek was aan te tonen dat ivabradine niet minder effectief is dan atenolol; in onderlinge afspraak met de EMEA is hierbij het maximaal toegestane verschil in TED gesteld op 30-40 seconden.

In een niet-gepubliceerd dubbelblind, direct vergelijkend onderzoek met de dihydropyridine calciumantagonist amlodipine met vergelijkbare primaire eindparameter werden 1195 patiënten gerandomiseerd voor ivabradine 7,5 mg 2dd (400 patiënten), 10 mg 2dd (391) en amlodipine 10 mg 1dd (404). Volgens het EPAR waren de *in- en exclusiecriteria* vergelijkbaar met die van de overige fase III onderzoeken.⁸ De *analyse* was op basis van FAS met 'the last observation carried forward'. Ook hier ging het om een 'non-inferiority' onderzoek met het maximaal toegestane verschil in TED gesteld op 30 seconden. De *totale onderzoeksduur* was 3 maanden.

Voor de resultaten van deze twee onderzoeken op de primaire eindparameter wordt verwezen naar tabel 1. Hierbij dient te worden vermeld dat de dosering van tweemaal daags 10 mg ivabradine buiten de doseringsrange in de 1B-tekst valt.

Tabel 1. Gegevens van direct vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit

Studie, duur	Interventie	N	Resultaat		
			TED* (in seconden) baseline	Toename TED* (in seconden) meetpunt 4 weken	Toename TED* (in seconden) meetpunt 16 weken
Tardif*, 16 weken	Ivabradine 5/7,5 mg 2dd	315	595	+ 64	+ 87
	Ivabradine 5/10 mg 2dd ^a	317	591	+ 64	+ 92
	Atenolol 50/100 mg 1dd	307	578	+ 60	+ 79
				Toename TED* (in seconden) meetpunt 3 maanden	
Ongepubli- ceerde data, 3 maanden	Ivabradine 7,5 mg 2dd	400	*	+ 28	
	Ivabradine 10 mg 2dd ^c	391	*	+ 22	
	Amlodipine 10 mg 1dd	404	*	+ 31	

* gemeten aan het eind van een dosisinterval (dalspiegel)

niet vermeld in het dossier en niet vermeld in het EPAR

^c de dosering van 2 maal daags 10 mg valt buiten de doseringsrange in de 1B-tekst

Resultaat: ivabradine, atenolol en amlodipine geven een statistisch significante toename van de TED ten opzichte van baseline. Er zijn geen verschillen gezien tussen ivabradine en atenolol of ivabradine en amlodipine. De verbeteringen zijn in het vergelijkend onderzoek met amlodipine opvallend minder groot. Omdat baselinegegevens missen kan hierover niets gezegd worden. Het effect op de gangbare secundaire eindparameters waren in beide onderzoeken in het algemeen eveneens positief.

De effectiviteit na één jaar gebruik werd gemeten aan de hand van het aantal aanvallen van angina pectoris en het (gemiddeld) gebruik van kortwerkende nitraten per week; beide zijn echter subjectieve eindparameters en kunnen alleen als secundaire eindparameters meegenomen worden.⁹ De betreffende niet-gepubliceerde onderzoeken waren dan ook eigenlijk veiligheidsonderzoeken en de 'effectiviteit' was een secundair eindpunt. Zij worden kort besproken in het EPAR: De inclusiecriteria waren ruimer dan die van de hierboven besproken onderzoeken; zo konden ook andere geneesmiddelen voor de onderhoudstherapie van stabiele angina pectoris worden gebruikt. Het anti-angineus effect van ivabradine in deze onderzoeken bleef bij langer gebruik behouden en staken van de medicatie leidde niet tot een rebound effect.⁸

Er is geen direct vergelijkend onderzoek gedaan met een niet-dihydropyridine calciumantagonist (diltiazem, verapamil).

Omdat er te weinig onderzoeken gepubliceerd zijn waarin langwerkende nitraten zijn vergeleken met betablokkers of calciumantagonisten¹³, is een indirecte vergelijking tussen ivabradine en langwerkende nitraten niet mogelijk.

Van klinisch belang is de vraag of ivabradine gecombineerd kan worden met de huidige geneesmiddelen voor angina pectoris (veiligheid) en of het combineren ook zinvol is (effectiviteit). Er is één gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek uitgevoerd waarbij ivabradine 5 mg of 7,5 mg of placebo tweemaal per dag werd toegevoegd aan een therapie met amlodipine 10 mg eenmaal per dag. De onderzoeksduur was 3 maanden en het aantal patiënten 728. Dit onderzoek is niet gepubliceerd en wordt kort in het EPAR besproken. Ten aanzien van de primaire eindparameter (TED gemeten op het eind van een dosisinterval; dalspiegel) werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen ivabradine (beide doseringen) en placebo. De 1B-tekst meldt dan ook dat een extra werkzaamheid van ivabradine in combinatie met dihydropyridine calciumantagonisten niet is vastgesteld. Van de in het EPAR kort besproken drie één jaar durende veiligheidsonderzoeken laat met name onderzoek CL3-021 zien (ivabradine dosering 5 en 7,5 mg tweemaal per dag) dat toevoeging van ivabradine aan één ander anti-angineus geneesmiddel een statistisch significante daling laat zien van het aantal angina pectorisaanvallen per week. Er is geen onderzoek naar de effectiviteit van de toevoeging van ivabradine aan patiënten die al zowel een langwerkend nitraat als een dihydropyridine calciumantagonist gebruiken (triple therapie).

Conclusie:

Ivabradine lijkt in relatief kortdurende onderzoeken even werkzaam als de betablokker atenolol en de dihydropyridine calciumantagonist amlodipine in het verbeteren van de inspanningstolerantie. Wegens het ontbreken van onderzoeksgegevens is er geen vergelijking in werkzaamheid/effectiviteit mogelijk tussen ivabradine en langwerkende nitraten die als tweede keus genoemd staan in de NHG-standaard en tussen ivabradine en de niet-dihydropyridine calciumantagonisten.

Het lijkt erop dat ivabradine bij voortgezet gebruik effectief is; er zijn echter meer gegevens nodig, zoals metingen van de TED bij dalspiegels na ≥ 1 jaar.

Er zijn aanwijzingen dat toevoeging van ivabradine aan één ander anti-angineus geneesmiddel zinvol kan zijn voor het verminderen van het aantal angina pectorisaanvallen; dit dient echter in goed onderzoek te worden bevestigd waarbij ook gekeken is naar de door de EMEA officieel vastgestelde primaire eindparameter. Er zijn geen onderzoeken verricht naar de effectiviteit van een triple therapie.

4.c. Bijwerkingen

Volgens de 1B-tekst zijn de meest voorkomende bijwerkingen van *ivabradine* het waarnemen van lichtverschijnselen bij plotselinge variaties in lichtintensiteit (fosfenen; > 10%); bradycardie, 1^e graads AV-blok, ventriculaire extrasystolen, hoofdpijn, duizeligheid en wazig zien (1-10%). Het waarnemen van fosfenen neemt in verloop van enkele maanden af. In de klinische onderzoeken staakten < 1% de therapie vanwege deze bijwerking. Er is tot nu toe geen blijvende schade aan de retina (functioneel en morfologisch) waargenomen; tijdens de post-marketing zal hieraan nog extra aandacht besteed worden.⁸ De bradycardie is dosisafhankelijk en meestal licht tot matig ernstig (40-50 bpm); bij de geïndiceerde populatie patiënten (intolerant of met een contra-indicatie voor betablokkers) is er echter veelal een grotere aanleg voor bradycardie.⁸ Voorzichtigheid is dus geboden.

Bij de *langwerkende nitraten* komen met name hoofdpijn, flush, hypotensie, reflextachycardie, duizeligheid, vermoeidheid en misselijkheid voor (1-10%), die in verloop van de behandeling afnemen. Bij gebruik van de nitroglycerinepleisters komen veelvuldig lokale irritaties van de huid voor.

Bij de *calciumantagonisten* (dihydropyridinen en niet-dihydropyridinen) zijn in het algemeen de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn, flush, warmtesensaties,

hartkloppingen, (enkel)oedeem, duizeligheid, vermoeidheid en maagdarfstoornissen (1-10%). Bij verapamil kan daarbij nog bradycardie en hartinsufficiëntie optreden. Tijdens het direct vergelijkende onderzoek tussen ivabradine en amlodipine stakten respectievelijk 6-8% en 5% de behandeling door het optreden van bijwerkingen. Vooral visuele stoornissen (13-25% vs 4,5%) en sinusbradycardie (7-11% vs 2%) kwamen vaker voor bij ivabradine. Enkeloedeem treedt met name op bij de dihydropyridine calciumantagonisten en is afhankelijk van de dosering en de keuze van de calciumantagonist. De frequentie van optreden kan zo variëren (6-29%) en het mede hieraan gerelateerde staken van de therapie door bijwerkingen ook (9-33%).¹⁷ Zie voor de veiligheid van de combinatie van ivabradine met andere anti-angineuze geneesmiddelen hoofdstuk 4.e. (toepasbaarheid).

Conclusie:

Een gedeelte van de bijwerkingen van ivabradine is vergelijkbaar met de langwerkende nitraten of de calciumantagonisten. Alle groepen hebben nog specifieke bijwerkingen zoals visuele stoornissen en cardiale bijwerkingen zoals bradycardie voor ivabradine, hypotensie voor de langwerkende nitraten en (enkel)oedeem voor de calciumantagonisten.

4.d. Ervaring

In de klinische onderzoeken zijn ongeveer 2900 patiënten behandeld met ivabradine. Ivabradine is nog niet buiten Nederland op de markt. Er zijn nog maar 216 patiënten langer dan 1 jaar behandeld.

De langwerkende nitraten zijn al een tijd op de markt: isosorbidedinitraat sinds 1946, isosorbidemononitraat sinds 1981 en nitroglycerine sinds 1952 (de pleisters later). Diltiazem is sinds 1973 in de handel, verapamil sinds 1963, amlodipine sinds 1990, felodipine sinds 1987, nicardipine sinds 1986 en nifedipine sinds 1975 (de preparaten met gereguleerde afgifte zijn later op de markt gekomen).

Conclusie:

Met ivabradine is beperkte ervaring opgedaan. Met de overige geneesmiddelen is ruime ervaring opgedaan.

4.e. Toepasbaarheid

Voor de toepasbaarheid is ondermeer van belang in hoeverre de toepassing van het geneesmiddel beperkt wordt door contra-indicaties en hoe groot het risico is van klinisch relevante geneesmiddelinteracties. Met name bij deze categorie geneesmiddelen is er tevens de vraag of het geneesmiddel kan worden toegepast bij ouderen (> 75 j.).

Ivabradine ten opzichte van langwerkende nitraten:

Ivabradine heeft meer *contra-indicaties* dan de langwerkende nitraten. Verschillen zijn dat de langwerkende nitraten gecontra-indiceerd zijn bij ernstige anemie, hartfalen door obstructie en bij verhoogde intracraniale druk (bv. na CVA, trauma); ivabradine heeft als contra-indicaties instabiele angina pectoris, hartfrequentie < 60 slagen/min. vóór aanvang van de behandeling, sick sinus syndroom, sino-atriaal blok, 3^e graads AV-blok, afhankelijkheid van pacemaker, hartfalen NYHA klasse III-IV en ernstige leverinsufficiëntie. Verder wordt gebruik van ivabradine wordt niet aanbevolen bij cardiale aritmieën die de functie van de sinusknop verstoren.

Nadeel van ivabradine is dat het klinisch belangrijke *interacties* geeft met CYP3A4-remmers en inductoren en met QT-verlengende geneesmiddelen. Verder wordt de combinatie met diltiazem en verapamil niet aanbevolen, twee andere anti-angineuze geneesmiddelen voor de behandeling van stabiele angina pectoris. Er zijn geen interacties geconstateerd met dihydropyridine calciumantagonisten, diuretica, RAS-

remmers, digoxine en HMG CoA-reductaseremmers. De langwerkende nitraten hebben alleen een interactie risico met de PDE-5-remmers sildenafil, tadalafil en vardenafil.

Ivabradine ten opzichte van calciumantagonisten:

In grote lijnen zijn de *contra-indicaties* tussen ivabradine en de calciumantagonisten diltiazem en verapamil vergelijkbaar. De contra-indicaties van de dihydropyridinen zoals amlodipine zijn iets minder uitgebreid en liggen ook vrijwel alle op het cardiovasculaire vlak; ivabradine, diltiazem en verapamil hebben bijkomende contra-indicaties die te maken hebben met hun werking op het geleidingssysteem van het hart.

De meeste calciumantagonisten hebben eveneens een risico van *interacties* met CYP3A4-remmers en inductoren, zij het bij de meeste minder uitgesproken. Het is voorstelbaar dat met name verapamil door het risico van bradycardie eveneens een interactie kan geven met QT-verlengers. Bij de dihydropyridinen kan co-medicatie met niet-kaliumsparende diuretica leiden tot hypokaliëmie en bij diltiazem en verapamil kan de neurotoxiciteit van lithium worden verhoogd.

Ouderen:

Alle betreffende geneesmiddelen kunnen worden toegepast bij ouderen. Ook ivabradine is (beperkt) bij ouderen onderzocht.

Overig:

In de huidige 1B-tekst staat aangegeven dat combinatie met (kort- en) langwerkende nitraten veilig is. Ook worden er geen nadere restricties gegeven voor de combinatie met dihydropyridine calciumantagonisten. Toevoeging van ivabradine aan zowel een langwerkende nitraat als een dihydropyridine calciumantagonist (triple therapie) is niet onderzocht op effectiviteit en veiligheid.

Conclusie:

Ivabradine heeft een kleinere toepasbaarheid ten opzichte van langwerkende nitraten. Ten opzichte van de calciumantagonisten is de toepasbaarheid in grote lijnen vergelijkbaar. Wel verdienen de interacties op het niveau van het CYP3A4 aandacht in verband met de visuele stoornissen en de cardiale bijwerkingen bij gebruik van matige CYP3A4-remmers. De combinatie met langwerkende nitraten of met dihydropyridine calciumantagonisten zoals amlodipine lijkt veilig. Toevoeging van ivabradine aan zowel een langwerkende nitraat als een dihydropyridine calciumantagonist (triple therapie) is niet onderzocht op effectiviteit en veiligheid. De combinatie met diltiazem en verapamil wordt niet aanbevolen. Combinatie van ivabradine met betablokkers valt buiten de geregistreerde indicatie.

4.f. Gebruiksgemak

Ivabradine wordt tweemaal per dag oraal ingenomen.

Isosorbide-5-mononitraat en isosorbidedinitraat worden 1-2 maal per dag oraal ingenomen; nitroglycerine pleister worden eenmaal per dag aangebracht. De pleister kan voordelen hebben bij slikklachten, echter voor het merendeel van de patiënten is dit niet het geval.

Alle calciumantagonisten die voor angina pectoris zijn geregistreerd, kunnen eenmaal per dag oraal worden ingenomen, uitgezonderd nicardipine (driemaal per dag).

Conclusie:

Alle middelen hebben een vergelijkbaar gebruiksgemak; mogelijk dat eenmaal per dag soms als gebruiksvriendelijker wordt ervaren dan tweemaal per dag.

Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs van ivabradine bedraagt per tablet € 1,24 (5 mg) en € 1,85 (7,5 mg).

Van de calciumantagonisten is voor de vergelijking van de kosten alleen diltiazem meegenomen, die als eerste keus in de NHG-standaard genoemd wordt. Van ivabradine is door de WHO nog geen DDD vastgesteld. In de grote klinische onderzoeken waarbij ivabradine als monotherapie werd toegepast zijn veelal hogere doseringen gebruikt (7,5 en 10 mg tweemaal per dag). In de onderzoeken waarbij ivabradine werd toegevoegd aan een ander anti-angineus geneesmiddel werden vaak lagere doseringen gebruikt (5 en 7,5 mg tweemaal per dag); bij de langer durende veiligheidsonderzoeken kon, zoals in de praktijk van alledag, ook flexibel worden gedoseerd op effectiviteit en bijwerkingen. In tabel 2 zullen daarom de kosten van zowel de 5 als de 7,5 mg tweemaal per dag worden gepresenteerd. Deze dosering komt overeen met de doseringsrange genoemd in de 1B-tekst. De door de WHO vastgestelde DDD's van de overige geneesmiddelen zijn vergelijkbaar met 1B-onderhoudsdoseringen van angina pectoris. Voor de kosten wordt verwezen naar tabel 2

Tabel 2. Apotheekinkoopprijs (ex. btw); Z-index december 2006

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
ivabradine	10-15 mg	74,15 - 111,00
isosorbidemononitraat	60 mg	9,90
isosorbidedinitraat	60 mg	4,92
nitroglycerinepleister	50 mg*	18,73
diltiazem	240 mg	16,31

* afhankelijk van merk pleister (verschillend afgiftepatroon)

Conclusie:

Ivabradine is aanzienlijk duurder dan de langwerkende nitraten en diltiazem (cq. calciumantagonisten).

Door de fabrikant aangegeven waarde van ivabradine.

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant positioneert ivabradine na monotherapie of combinatietherapie met betablokkers, calciumantagonisten of nitraten alvorens over te gaan op de mogelijkheid van een revascularisatie (uitstel van revascularisatie).

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Er zijn geen onderzoeksgegevens gepubliceerd die aantonen dat ivabradine als monotherapie of toegevoegd aan een dihydropyridine calciumantagonist of een langwerkende nitraat een klinisch relevant uitstel geeft van een revascularisatie. Toevoeging aan een betablokker valt buiten de geregistreerde indicatie. De claim van de fabrikant wordt dus niet ondersteund door goede klinische onderzoeksgegevens.

CFH-advies

Ivabradine heeft een plaats bij een zeer beperkte subpopulatie van patiënten, die een betablokker niet verdragen of daarvoor een contra-indicatie hebben en waarbij diltiazem of de combinatie van een langwerkende nitraat en een dihydropyridine calciumantagonist onvoldoende effectief of niet toepasbaar is. Toevoeging van ivabradine aan zowel een langwerkende nitraat als een dihydropyridine calciumantagonist (triple therapie) is niet onderzocht op effectiviteit en veiligheid. Er zijn geen onderzoeksgegevens gepubliceerd die aantonen dat ivabradine als monotherapie

of in combinatietherapie een klinisch relevant uitstel geeft van een revascularisatie. Gezien de beperkte ervaring vragen de frequent voorkomende bijwerkingen (visuele stoornissen, cardiale bijwerkingen, met name bradycardie) extra aandacht. Omdat het optreden en de ernst van deze bijwerkingen dosisafhankelijk zijn, is alertheid geboden bij de combinatie met CYP3A4-remmers.

Literatuur

¹NHG-Standaard Stabiele angina pectoris. Huisarts Wet 2004; 47: 83-95

²Abrams J. Chronic stable angina. N Engl J Med 2005; 352: 2524-33

³Loenen A.C. van et al. (red.). Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ 2006, p.355-6

⁴Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1997; 18: 394-413

⁵Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1999 guidelines for the management of patients with chronic stable angina). 2002. www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf.

⁶Borer JS, Fox K, Jaillon P et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina. A randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107: 817-23

⁷Tardif J-C., Ford I, Tendera M et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529-36. Commentaar: Saha M, Marber MS. Eur Heart J 2005; 26: 2482-3

⁸EPAR. EMEA.eu.int, 4-11-05.

⁹Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of anti-anginal medicinal products in stable angina pectoris. EMEA; CPMP/EWP/234/95/rev.1. London, juni 2005.

¹⁰Ishikawa K, Yamamoto T, Kanamasa K et al. Intermittent nitrate therapy for prior myocardial infarction does not induce rebound angina nor reduce cardiac events. Intern Med 2000; 39: 1020-6

¹²Abrams J, Thadani U. Therapy of stable angina pectoris. The uncomplicated patient. Circulation 2005; 112: e255-e259

¹³Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T et al. Meta-analysis of trials comparing β -blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281: 1927-36

¹⁴Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. N Engl J Med 1998; 338: 520-31

¹⁵DeMots H, Glasser SP. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 786-95

¹⁶Parker JD, Parker AB, Farrell B et al. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy: decreased angina threshold during nitrate-free interval. Circulation 1995; 91: 973-8

¹⁷Weir MR. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance. J Clin Hypertens 2003; 5: 330-5

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 maart 2006.

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

Kostenconsequentieraming van opname van ivabradine (Procoralan®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Ivabradine is geïndiceerd voor de behandeling van chronische stabiele angina pectoris bij patiënten met een normaal sinusritme die gecontra-indiceerd of intolerant zijn voor betablokkers¹.

De fabrikant positioneert ivabradine na monotherapie of combinatietherapie met betablokkers, calciumantagonisten of nitraten alvorens over te gaan op de mogelijkheid van een revascularisatie; verder ziet de fabrikant een plaats na revascularisatie wanneer monotherapie of combinatietherapie van betablokkers, calciumantagonisten of nitraten niet mogelijk is.

De fabrikant vraagt plaatsing van ivabradine op bijlage 1B van de Regeling Farmaceutische Hulp voor de geregistreerde indicatie. Als onderdeel van de motivatie heeft de fabrikant een kostenconsequentieraming gepresenteerd voor ivabradine.

In de onderhavige kostenconsequentieraming worden de kosten van opname van ivabradine in het GVS geschat.

2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming opgesteld. Deze kostenconsequentieraming volgt deels de berekening van de fabrikant.

Behandelingsalgoritme en aantal patiënten

Volgens de bestaande behandelrichtlijnen bestaat de medicamenteuze standaardbehandeling voor stabiele angina pectoris uit het volgende algoritme: monotherapie met een betablokker, een langwerkend nitraat, of een calciumantagonist, zo nodig gevolgd door combinatietherapie van een betablokker met een langwerkend nitraat of een calciumantagonist met een langwerkend nitraat.

Indien medicatie onvoldoende effectief is of wanneer de patiënt een hoog risico van overlijden heeft, dan worden invasieve behandelingen overwogen: de revascularisatietechnieken percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) en coronaire bypass chirurgie (CABG). Na deze ingreep blijft medicatie nodig om restenose zo mogelijk te voorkomen².

Gezien de geregistreerde indicatie voor ivabradine en de behandelrichtlijnen voor stabiele angina pectoris, dient ivabradine vergeleken te worden met een langwerkend nitraat, een calciumantagonist, en het uitstellen van revascularisatie (PTCA en CABG). Uit het farmacotherapeutische rapport van ivabradine blijkt dat ivabradine een plaats heeft in de behandeling van angina pectoris bij een zeer beperkte groep patiënten, namelijk bij een zeer beperkte subpopulatie van patiënten die een betablokker niet verdragen of daarvoor een contra-indicatie hebben en waarbij diltiazem of de combinatie van een langwerkende nitraat en een dihydropyridine calciumantagonist onvoldoende effectief of niet toepasbaar is. Het is lastig om een schatting van het aantal patiënten voor deze groep te verkrijgen. Niet alle gebruikers van de diverse geneesmiddelen zijn bekend, vanuit de GIP-databank kunnen alleen de aantallen gebruikers op monotherapie verkregen worden. Ook het achterhalen van gegevens over contra-indicaties is niet eenvoudig. Een alternatieve benadering is om uit te gaan van het aantal revascularisaties dat wordt uitgevoerd bij angina pectoris patiënten en vanuit deze gegevens het aantal patiënten te schatten.

De incidentie- en prevalentiecijfers van angina pectoris voor de Nederlandse bevolking in 2000 waren respectievelijk 39.900 en 369.900³. In 2004 bedroeg het aantal uitgevoerde PTCAs ongeveer 28.000 en het aantal open hart operaties ongeveer 16.000, waarvan ongeveer 65% bestond uit CABGs (10.500)^{4,5}. Het totaal aantal uitgevoerde revascularisaties bedroeg dus 38.500. Van al deze uitgevoerde revascularisaties werd in 2004 ongeveer 67% uitgevoerd bij patiënten met stabiele angina pectoris⁶, d.w.z. 25.795 ingrepen. Bij 46% van deze stabiele angina pectoris patiënten was sprake van multivaatlijden, voor deze hoog risico patiënten is revascularisatie de enige behandelingsmogelijkheid⁶. Voor de overige 54% van de patiënten zou in plaats van revascularisatie een behandeling met ivabradine overwogen kunnen worden (13.930 patiënten). De fabrikant geeft aan dat ongeveer 10% van de

potentiële patiënten in verband met contra-indicaties of bijwerkingen niet in aanmerking komt voor ivabradine behandeling, hetgeen waarschijnlijk gebaseerd is op het uitvalpercentage in de klinische studies met ivabradine van 7,8%⁷. Dit resulteert in 12.537 potentiële patiënten die voor ivabradine in aanmerking komen, hetgeen overeenkomt met ongeveer 3% van de totale stabiele angina pectoris populatie.

Marktpenetratie

De marktpenetratie die door de fabrikant is aangegeven is gebruikt voor het doorrekenen van de kosten.

Kosten

De kosten voor behandeling met ivabradine (2 x 5 mg/ dag) zijn €885,84 per jaar. Dit is inclusief WTG-opslag en BTW. Bij een dosering van 2 x 7,5 mg/ dag zijn de totale kosten €1362,80 per jaar. De apotheekinkoopprijs (AIP) van ivabradine is €69,21 voor 56 tabletten van 5 mg en €103,82 voor 56 tabletten van 7,5 mg.

De fabrikant beveelt 2 x 5mg/dag ivabradine aan. Er is door de WHO nog geen officiële DDD vastgesteld. In de grote klinische onderzoeken waarbij ivabradine als monotherapie werd toegepast zijn veelal hogere doseringen gebruikt (7,5 en 10 mg tweemaal per dag). In de onderzoeken waarbij ivabradine werd toegevoegd aan een ander anti-angineus geneesmiddel werden vaak lagere doseringen gebruikt (5 en 7,5 mg tweemaal per dag). In de praktijk van alledag zal flexibel gedoseerd worden op geleide van effectiviteit en bijwerkingen. Zowel de kosten van 2 x 5 mg/dag als 2 x 7,5 mg/dag ivabradine zijn dan ook relevant voor de dagelijkse praktijk en komen overeen met de doseringsrange genoemd in de 1B-tekst.

Stabiele angina pectoris patiënten met een normaal sinusritme die gecontra-indiceerd of intolerant zijn voor betablokkers kunnen behandeld worden met een langwerkend nitraat, een calciumantagonist, ivabradine of revascularisatie. De totale kosten per patiënt op jaarbasis voor de langwerkende nitraten en calciumantagonisten zijn achtereenvolgens: €179,00 voor isosorbidedimonitraat (DDD = 60 mg); €128,00 voor isosorbidedinitraat (DDD = 60 mg); en €224,00 voor diltiazem (DDD = 240 mg). Aangezien diltiazem als eerste keus in de NHG-standaard wordt genoemd zijn alleen de kosten voor deze calciumantagonist meegenomen. De kosten van revascularisatie worden hier buiten beschouwing gelaten aangezien dit een intramurale ingreep betreft die buiten het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) staat.

Voor het berekenen van de totale kosten is steeds uitgegaan van de DDD, de totale kosten zijn vervolgens verkregen uit medicijnkosten.nl.

Vergelijking van de totale kosten van behandeling met ivabradine met de kosten van de andere behandelalternatieven, laat zien dat behandeling met ivabradine aanzienlijk meer kost dan behandeling met een langwerkend nitraat of een calciumantagonist.

3. Kostenconsequentieraming

In de tabel wordt een overzicht gegeven van de totale kosten van opname van ivabradine in het GVS. De berekening is gebaseerd op 12.537 potentiële patiënten die voor behandeling in aanmerking komen. De marktpenetratie wordt geschat op 15% in het eerste jaar, oplopend tot 70% in het derde jaar na opname in het GVS.

Het eerste jaar na opname worden de totale kosten geschat tussen de €1.666.265,00 en €2.563.427,00, oplopend tot €7.774.132,00 en €11.959.933,00 drie jaar na opname in het GVS, afhankelijk van de gebruikte dosering van ivabradine.

Overwegingen

Het gebruik van de dagelijkse dosering ivabradine (10 mg of 15 mg) heeft een aanzienlijke impact op de kosten.

Voor het doorrekenen van de totale kosten per jaar werd verondersteld dat ivabradine 100% effectief is en dat de therapietrouw 100% is. Beide aannamen zijn niet reëel, zeker gezien de bijwerkingen die bij gebruik van ivabradine kunnen optreden⁷, en leiden tot een overschatting van het gebruik van ivabradine.

Gebruik van ivabradine leidt tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Op de korte termijn zal gebruik van ivabradine een besparing opleveren ten gunste van het ziekenhuisbudget, een aantal revascularisaties (PTCAs en CABGs) wordt uitgesteld.

Echter, uiteindelijk zullen ook patiënten die ivabradine gebruiken voor een revascularisatie in aanmerking komen. Op de langere termijn blijft de opgedane besparing bestaan maar zullen toch weer kosten gemaakt worden ten laste van het ziekenhuisbudget.

De marktpenetratiegegevens voor ivabradine zijn geschat. De fabrikant heeft geen betrouwbare gegevens uit andere landen, aangezien ivabradine nog niet lang op de markt is. In de toekomst zal het gebruik van ivabradine mogelijk stijgen, op dit moment wordt het gebruik van ivabradine bij andere indicaties onderzocht o.a. bij linker ventrikel disfunctioneren.

4. Referenties

1. 1B tekst Procoralan®
2. NHG-Standaard Angina pectoris, december 2004.
3. Feskens EJM. et al. Hoe vaak komen coronaire hartziekten voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Voorspelling, Nationaal Kompas Volksgezondheid, september 2004. <http://www.nationaalkompas.nl>.
4. Koek HL. et al. Hart en vaatziekten in Nederland. Nederlandse Hartstichting, mei 2005. <http://www.nederlandsehartstichting.nl>
5. Hartoperaties, PTCA's en harttransplantaties, feiten en cijfers 1985-1999. Nederlandse Hartstichting, december 2001. <http://www.nederlandsehartstichting.nl>
6. Agema WRP. et al. Current PTCA practice and clinical outcomes in the Netherlands: the real world in the pre-drug-eluting stent era. (2004) Eur Heart J. 25:1163-1170.
7. EPAR, 2005.

Kostenconsequentieraming van opname van ivabradine (Procoralan®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

Doorrekening: 30-12-2006 / College voor zorgverzekeringen

Tabel 1 Basisgegevens

Merknaam	Procoralan®	
Stofnaam	Ivabradine	
ATC code	C01EB17	
Indicatie	Ivabradine is geïndiceerd voor de behandeling van chronische stabiele angina pectoris bij patiënten met een normaal sinusritme die gecontra-indiceerd of intolerant zijn voor betablokkers.	
Farmaceutische vorm	Filmomhulde tablet (met breukgleuf)	
Kwantitatieve samenstelling	5 mg tablet	
Standaarddosering	2 x 5 mg/ dag	
Aantal eenheden per verpakking	56 stuks à 5 mg tablet 56 stuks à 7,5 mg tablet	
AIP per verpakking per patiënt	€ 69,21 (5 mg tabletten) € 103,82 (7,5 mg tabletten)	Fabrikant, excl. BTW
WTG opslag 2005 (per voorschrift)	€ 6,10	excl. BTW
Gemiddelde behandelduur	12 maanden	vergoedingsdossier
Aantal voorschriften per patiënt per jaar	4	
Totale kosten per patiënt per voorschrift	€ 221,46 (2x 5mg/dag) € 340,69 (2x 7,5mg/dag)	incl. BTW en WTG-opslag
Totale kosten per patiënt per jaar	€ 885,84 (2x 5mg/dag) € 1362,80 (2x 7,5mg/dag)	incl. BTW en WTG-opslag

Tabel 2 Uitgangspunten KCR

bron:

Potentiële patiëntenpopulatie	12.537	Referenties 4-7
Marktpenetratie	15% 35% 70%	fabrikant

Tabel 3 Doorrekening kostenconsequenties

	Marktpenetratie	Aantal gebruikers	Totale meerkosten
jaar 1 (2006)			
ivabradine 2 x 5mg/dag	15%	1881	€ 1.666.265,00
ivabradine 2 x 7.5mg/dag	15%	1881	€ 2.563.427,00
jaar 2 (2007)			
ivabradine 2 x 5mg/dag	35%	4388	€ 3.887.066,00
ivabradine 2 x 7.5mg/dag	35%	4388	€ 5.979.966,00
jaar 3 (2008)			
ivabradine 2 x 5mg/dag	70%	8776	€ 7.774.132,00
ivabradine 2 x 7.5mg/dag	70%	8776	€ 11.959.933,00