

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
12 september 2011

Uw kenmerk
Farma-3081196

Datum
6 juni 2012

Ons kenmerk
ZA/2012066833

Behandeld door
M. van der Graaff

Door kiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
Herbeoordeling dabigatran (Pradaxa®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 12 september 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing (herbeoordeling) uit te voeren met betrekking tot dabigatran (Pradaxa®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze herbeoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Dabigatran (Pradaxa®) is reeds opgenomen in het GVS. Hieraan is de volgende bijlage 2 voorwaarde verbonden: uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een electieve totale knie- of heupvervangende operatie.

De nieuwe indicatie waarvoor dabigatran is geregistreerd, luidt: "preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen...", met één of meer aanvullende risicofactoren. Voor deze indicatie wordt dabigatran toegediend in de vorm van tabletten met 110 of 150 mg actieve stof.

Bij de preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren heeft dabigatran een therapeutische meerwaarde ten opzichte van vitamine K-antagonisten.

De fabrikant rapporteerde oorspronkelijk een kosteneffectiviteit op basis van de gemiddelde populatie in de klinische studies. Op verzoek van de CFH is in een gevoeligheidsanalyse gekeken naar de kosteneffectiviteit van dabigatran bij patiënten met een betere controle van de INR (international normalized ratio) zoals die geldt voor de Nederlandse situatie. In dat geval bedraagt de kostenutiliteitsratio € 13.332 per QALY.

Uitbreiding van de nadere voorwaarden voor dabigatran zal gepaard gaan met een toename in

kosten ten laste van het farmaciebudget, die kan variëren tussen € 78 en € 156 miljoen per jaar in 2014. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met atriumfibrilleren dat behandeld zal worden met dabigatran en de thans gebruikelijke vitamine K-antagonisten.

Op basis van het bovenstaande stelt CVZ vast dat het nu in principe mogelijk is om de bijlage 2 restricties van dabigatran te versoepelen door toevoeging van de nieuwe indicatie. Hoe en wanneer u dat doet, lijkt het CVZ mede af te hangen van de mate waarin de beroepsgroep kan inspelen op de risico's die door de Gezondheidsraad in haar recente rapport 'Nieuwe antistollingsmiddelen, een gedoseerde introductie' zijn gesignaleerd. Een citaat hieruit mag niet onvermeld blijven, daar ook de CFH zich hierover heeft uitgesproken in het farmacotherapeutisch rapport. De Gezondheidsraad stelt in de samenvatting:

“Er blijven echter twijfels bestaan over de veiligheid van de NOAC's (nieuwe orale anti-coagulantia) in de dagelijkse praktijk. Het is ook de vraag of de gezondheidswinst en de kosteneffectiviteit van de middelen in de context van de antistollingsbehandeling in Nederland voldoende zijn om de extra kosten te rechtvaardigen. De commissie is daarom van mening dat introductie van de NOAC's gepaard moet gaan met nader onderzoek naar de veiligheid, werkzaamheid en kosteneffectiviteit van de middelen. Daarnaast moeten de beroepsgroepen hun richtlijnen aanpassen om veilig gebruik van de nieuwe medicijnen te waarborgen en therapietrouw te bevorderen”.

De CFH heeft zich in vergelijkbare bewoordingen uitgelaten, getuige een passage uit het farmacotherapeutisch rapport: *“Dabigatran maakt regelmatige controle van de antistolling ten behoeve van het vaststellen van de te gebruiken dosering overbodig. Daarbij kan de complexiteit van de huidige zorg verminderd worden door de vaste dosering van dabigatran en omdat de trombosedienst niet nodig is zodat de zorgketen een schakel korter kan worden. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van deze controle van de antistolling is echter dat dit de therapietrouw in de klinische praktijk kan verminderen¹ hetgeen kan leiden tot onderbehandeling”.*

CVZ raadt u daarom aan om dabigatran (en verwante producten) pas in de vergoeding op te nemen als de signalen die door de Gezondheidsraad zijn afgegeven door het veld op passende wijze zijn geadresseerd. Dit is te meer van belang omdat binnenkort de beoordeling van een volgend product in deze klasse door CVZ zal worden afgerond. Uiteraard is CVZ bereid om mee te denken over de beste wijze van uitvoering en monitoring van de afspraken die moeten worden gemaakt. Dit past in de rol die CVZ binnenkort ook formeel op zich zal nemen in het kader van de overgang naar het Nederlands Zorginstituut.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport dabigatran etexilaat (Pradaxa®) bij de indicatie 'preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren'

Geneesmiddel. Dabigatran etexilaat (als mesilaat). Capsule, 110 mg, 150 mg.

Geregistreerde indicatie "preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer van de volgende risicofactoren:

- CVA, voorbijgaande beroerte (TIA) of systemische embolie in de anamnese
- linkerventrikel ejectiefractie < 40%
- symptomatisch hartfalen, \geq New York Heart Association (NYHA) klasse 2
- 75 jaar en ouder
- 65 jaar en ouder in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie"

Dosering. 150 mg tweemaal daags (aanbevolen dosering) of 110 mg tweemaal daags.

De behandeling dient gedurende lange tijd te worden voortgezet.

De aanbevolen dosering voor patiënten 80 jaar en ouder, patiënten met een hoog bloedingsrisico, en patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux is tweemaal daags 110 mg, vanwege de verhoogde kans op (gastro-intestinale) bloedingen bij deze subgroep van patiënten. De behandelend arts kan op individuele basis overwegen om de dosering te verlagen van tweemaal daags 150 mg naar tweemaal daags 110 mg bij patiënten 75 tot 80 jaar met een laag trombo-embolisch risico en hoog bloedingsrisico.

Werkingsmechanisme. Dabigatran (etexilaat) is een pro-drug die na absorptie door esterasen in plasma en lever snel wordt omgezet tot het werkzame dabigatran. Dabigatran is een krachtige, competitieve, reversibele, directe remmer van trombine en voorkomt de vorming van fibrine uit fibrinogeen. Het remt zowel het vrije als het fibrinegebonden trombine en de trombinegeïnduceerde plaatjesaggregatie. Er is een duidelijke samenhang tussen de mate van antistollingseffect en de concentratie van dabigatran in plasma.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. De jaarlijkse incidentie van CVA/systemische embolie is 1,11% met tweemaal daags dabigatran 150 mg, 1,54% met tweemaal daags dabigatran 110 mg en 1,71% met warfarine (vitamine K-antagonist). Tweemaal daags dabigatran 150 mg is superieur (HR: 0,65; 95% CI: 0,52-0,81) en tweemaal daags dabigatran 110 mg is niet-inferieur (HR: 0,90; 95% CI: 0,74-1,10) aan warfarine. Aangezien acenocoumarol en fenprocoumon (vitamine K-antagonisten) worden voorgeschreven in Nederland, en niet warfarine, zijn de resultaten van de *RE-LY* studie ook geëxtrapoleerd naar de Nederlandse situatie. Nederlandse centra die binnen de studie participeerden hadden een gemiddelde tijd binnen de

therapeutische INR streefwaarde (TTR) die hoger was in vergelijking met alle centra in de *RE-LY* studie, namelijk 70% vs. 64%. Het risico op CVA/systemische embolie wordt niet beïnvloed door dit verschil in TTR .

Ongunstige effecten. De jaarlijkse incidentie van ernstige bloedingen is 3,32% met tweemaal daags dabigatran 150 mg, 2,87% met tweemaal daags dabigatran 110 mg en 3,57% met warfarine. Tweemaal daags dabigatran 150 mg is niet-inferieur (HR: 0,93; 95% CI: 0,81-1,07) en tweemaal daags dabigatran 110 mg is superieur (HR: 0,80; 95% CI: 0,70-0,93) in vergelijking met warfarine. De lokalisatie van ernstige bloedingen is het vaakst gastro-intestinaal voor dabigatran en intracraniaal voor warfarine. De jaarlijkse incidentie van intracraniële bloedingen is 0,32% met tweemaal daags dabigatran 150 mg, 0,23% met tweemaal daags dabigatran 110 mg en 0,76% met warfarine. Tweemaal daags dabigatran 150 mg (HR: 0,41; 95% CI: 0,28-0,60) en tweemaal daags dabigatran 110 mg (HR: 0,30; 95% CI: 0,19-0,45) zijn superieur in vergelijking met warfarine. Bij patiënten met een gemiddelde TTR van 70% tijdens de behandeling met warfarine lijkt het risico op ernstige bloedingen overeen te komen met die bij dabigatran 150 mg (HR = 1,13)..

Ervaring. De ervaring met dabigatran is beperkt en die met acenocoumarol en fenprocoumon is ruim.

Toepasbaarheid. Dabigatran is even breed toepasbaar als acenocoumarol en fenprocoumon. Dabigatran heeft echter een gunstiger interactieprofiel dan de vitamine K-antagonisten.

Gebruiksgemak. De toedieningswijze van dabigatran is gelijk aan die van acenocoumarol en fenprocoumon. Dabigatran heeft een vaste dosering (150 of 110 mg) en moet tweemaal daags worden gegeven. Vitamine K-antagonisten worden eenmaal daags toegediend, maar de dosering gaat op geleide van de INR.

Eindconclusie therapeutische waarde. Bij de preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren heeft dabigatran een therapeutische meerwaarde ten opzichte van vitamine K-antagonisten.

Bijzonderheden

Dabigatran is in 2008 reeds beoordeeld door de CFH voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knievervangende operatie hebben ondergaan (CFH rapport 08/16). Bij deze indicatie was het oordeel van de CFH dat dabigatran gelijkwaardig was aan de laagmoleculaire heparines. De fabrikant vraagt nu uitbreiding van de nadere voorwaarde op bijlage 2 voor de nieuw geregistreerde indicatie.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Atriumfibrilleren is een hartritmestoornis waarbij het ritme volledig onregelmatig en meestal versneld is. Het wordt veroorzaakt doordat in de atria meerdere kringstromen aanwezig zijn, die door elkaar heen lopen en elkaar uitdoven of versterken.¹ Hierdoor worden de atria en de atrioventriculaire (AV)-knoop zeer snel en onregelmatig geactiveerd. Met als gevolg geen samenhangende atriacontractie en een onregelmatige en meestal versnelde (100 tot 160 slagen per minuut) ventrikelcontractie. Door stase van het bloed, in het bijzonder in het hartoor van het linker atrium, kunnen daar trombi ontstaan, met embolieën als mogelijk gevolg.

Atriumfibrilleren kan de myocardcellen veranderen. Deze verandering is waarschijnlijk verantwoordelijk voor het overgaan van paroxismaal (aanvallen duren korter dan 7 dagen) in persisterend atriumfibrilleren (aanvallen duren langer dan 7 dagen).¹

Risicofactoren voor atriumfibrilleren zijn: hartklepafwijkingen, hartfalen, hypertensie, ischemische hartziekten en diabetes mellitus.^{2,3}

Symptomen. Atriumfibrilleren kan verschillende klachten veroorzaken, zoals hartkloppingen, kortademigheid, druk op de borst, duizeligheid en verminderde inspanningstolerantie.¹ Er zijn echter ook patiënten met atriumfibrilleren die geen klachten hebben.

Prevalentie/incidentie. De prevalentie van atriumfibrilleren is afhankelijk van de leeftijd. Atriumfibrilleren komt vrijwel niet voor bij Nederlanders jonger dan 50 jaar.⁴ Onder Nederlanders van 55 jaar en ouder is de prevalentie ~5,5% (~260.000 patiënten).⁵ De prevalentie is ~0,7% bij Nederlanders 55-59 jaar en ~9,9% bij Nederlanders 85 jaar en ouder.

Patiënten die behandeld worden met acenocoumarol of fenprocoumon (vitamine K-antagonisten) hebben één of meerdere risicofactoren voor een cerebrovasculair accident (CVA). Deze patiëntengroep komt grotendeels overeen met de groep die in aanmerking komt voor de behandeling met dabigatran. In 2009 kregen ~211.000 (81%) van de patiënten met atriumfibrilleren acenocoumarol of fenprocoumon.⁶

Ernst. Het risico op een ischemische CVA is met name verhoogd bij patiënten met atriumfibrilleren.⁷ Bij onbehandelde patiënten die 60 jaar en jonger zijn en geen risicofactoren hebben (zoals een eerder doorgemaakt CVA, hypertensie, diabetes mellitus, hartfalen), is het risico op een CVA ongeveer 1%. Bij onbehandelde patiënten van 75 jaar en ouder met meerdere risicofactoren is het risico veel hoger, namelijk ~12%.¹ Geschat wordt dat atriumfibrilleren verantwoordelijk is voor ongeveer 15% van alle herseninfarcten.⁴ Verder verhoogt atriumfibrilleren het risico op overlijden met 50-90%.⁸

Behandeling. Bij patiënten met atriumfibrilleren met symptomen die korter dan 72 uur duurden, trad in 68% van de gevallen spontaan herstel op.⁹ Bij patiënten met atriumfibrilleren met symptomen die langer dan 48 uur duurde of van onbekende duur, en bij paroxismaal atriumfibrilleren kan acenocoumarol of fenprocoumon (vitamine K-antagonisten) of acetylsalicylzuur (ASA 80 mg per dag) voorgeschreven worden om het risico op trombo-embolieën te verlagen.¹ Vitamine K-antagonisten verlagen het risico op een CVA meer dan ASA, maar hebben als nadeel dat het risico op bloedingen verhoogd is. Bij de keuze tussen een vitamine K-antagonist en ASA is de aanwezigheid van risicofactoren voor een CVA (bv. hypertensie, diabetes, hartfalen, leeftijd > 75 jaar) van belang. Voor patiënten met een hoog risico op een CVA ($\geq 4\%$ per jaar) wordt een vitamine K-antagonist⁴ aangeraden en aan patiënten met een laag risico ($< 4\%$ per jaar) ASA. In Nederland heeft men de beschikking over twee vitamine K-antagonisten, namelijk het kortwerkende acenocoumarol (1 mg) en het langwerkende fenprocoumon (3 mg). De keuze voor acenocoumarol of fenprocoumon is afhankelijk van afspraken met de plaatselijke trombosedienst. Wereldwijd wordt warfarine het meest gebruikt, maar dit middel is niet voor de Nederlandse markt geregistreerd. Bij alle drie de geneesmiddelen wordt, na een startdosering, de vervolgdosering bepaald op geleide van de 'international normalized ratio' (INR). Bij patiënten met atriumfibrilleren zonder klepafwijking die behandeld worden met acenocoumarol of fenprocoumon is het INR streefgebied 2,5-3,5^{10,11} en bij de behandeling met warfarine is het INR streefgebied 2-3.¹² Indien de INR waarde onder het streefgebied komt dan neemt de kans op trombo-embolieën toe; komt de waarde boven het streefgebied dan neemt de kans op bloedingen toe. Bij de behandeling met een vitamine K-antagonist is het dus van belang om binnen het INR streefgebied te blijven.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Dabigatran (150 of 110 mg tweemaal daags) is geïndiceerd voor preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren: CVA of TIA of systemische embolie in de anamnese, linker ventrikel ejectiefractie < 40%, symptomatisch hartfalen, leeftijd ≥ 75 jaar en/of leeftijd ≥ 65 jaar in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie. Voor de plaatsbepaling van dabigatran wordt uitgegaan van de behandeling(en), die volgens de Nederlandse richtlijnen worden gezien als de eerstekeusbehandeling. In de Nederlandse richtlijnen staat dat acenocoumarol of fenprocoumon¹ of een vitamine K-antagonist⁴ wordt aanbevolen voor patiënten met atriumfibrilleren met een hoog risico op een CVA (≥ 4%). Voor patiënten met een laag risico op een CVA (<4%) wordt ASA aangeraden.^{1,4} Patiënten met een hoog risico op een CVA zijn volgens de NHG-richtlijn patiënten met één van de volgende risicofactoren: arteriële trombo-embolie in de voorgeschiedenis, aanwezigheid van reumatische mitraalklepstenose. Patiënten met twee of meer van de volgende risicofactoren: diabetes mellitus, (behandelde) hypertensie, hartfalen, leeftijd > 75 jaar, hebben eveneens een hoog risico op een CVA.¹ De CBO richtlijnen hanteert een gelijksoortige omschrijving. Patiënten hebben een hoog risico op een CVA als ze één van de volgende risicofactoren hebben: voorgaand herseninfarct, voorbijgaande aanval (TIA) of systemische embolie, leeftijd > 75 jaar, matige en systolische disfunctie of congestief hartfalen, voorgeschiedenis van hypertensie, diabetes mellitus.⁴ De patiëntengroep die volgens de Nederlandse richtlijnen in aanmerking komt voor acenocoumarol of fenprocoumon komt dus grotendeels overeen met de groep patiënten die behandeld mag worden met dabigatran.

De EMA heeft de nieuwe indicatie voor dabigatran (150 (aanbevolen dosering) of 110 mg tweemaal daags) afgegeven op basis van data van een direct vergelijkende studie tussen dabigatran en warfarine (*RE-LY* studie).¹³ Warfarine is echter niet de standaardbehandeling in Nederland. Aangezien de dosering van warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon wordt bepaald op geleide van de INR, heeft de CFH goedgekeurd dat in dit rapport het effect van dabigatran wordt vergeleken met warfarine. Het is echter wel van belang dat de resultaten van de *RE-LY* studie worden geëxtrapoleerd naar de Nederlandse situatie. Daarom zijn in dit rapport ook de resultaten van een subgroep van patiënten uit de *RE-LY* studie beschreven.¹⁴ Deze subgroep van patiënten had een gemiddelde tijd binnen de therapeutische INR streefwaarde (gemiddelde TTR = 70,3%¹⁴) die overeen kwam met de gemiddelde TTR die werd gevonden in de Nederlandse centra van de *RE-LY* studie (gemiddelde TTR = 70,2%¹⁴).

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 12 augustus 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: dabigatran, Pradaxa®, warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, atrial fibrillation.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

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

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten-aantal</i>	<i>kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-up-duur</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>stat. analyse (ITT /PP)</i>	<i>Kans op bias</i>
Conolly, 2009 ^{15,16}	gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek (B), <i>RE-LY</i>	18.113	atrium fibrilleren met ≥ 1 risico-factoren ^a	- dabigatran (110 mg) - dabigatran (150 mg) - warfarine	30 mnd <i>(minimum = 12 mnd; mediaan = 24 mnd)</i>	- CVA/sys-temische embolie - ernstige bloeding	ITT	- behandeling met warfarine niet geblindeerd
Wallentin, 2010 ¹⁴	gerandomiseerd enkelblind klinisch	4.445	atrium fibrilleren met ≥ 1	- dabigatran (110 mg) - dabigatran	30 mnd <i>(minimum = 12 mnd;</i>	- CVA/sys-temische embolie	ITT	- behandeling met warfarine niet

onderzoek (B), subgroep-analyse van de RE-LY studie	risico- factoren ^a ;	(150 mg) - warfarine	mediaan = 24 mnd)	- ernstige bloeding	geblindeerd - confounding mogelijk
--	------------------------------------	-------------------------	----------------------	------------------------	--

CVA = cerebrovasculair accident

^a Risicofactoren = CVA, TIA of systemische embolie in de anamnese, linker ventrikel ejectiefractie < 40%, symptomatisch hartfalen, leeftijd \geq 75 jaar en/of leeftijd \geq 65 jaar in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Ezekowitz, 2007 ¹⁷	Fase II onderzoek, n = 502, dosering dabigatran = 50, 150 en 300 mg per dag

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
Assessment report for Pradaxa ¹³	EMA, Londen
Richtlijn diagnostiek, preventie, en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose ⁴	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
NHG-standaard atriumfibrilleren ¹	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten.

De primaire uitkomstmaat voor gunstige effecten van dabigatran is CVA¹/systemische embolie en voor ongunstige effecten ernstige bloedingen en intracraniale bloedingen.

3a1 Gunstige effecten.

Opzet: In een gerandomiseerd, enkelblind, multicenter (951 centra in 44 landen) non-inferioriteitsonderzoek (RE-LY) werd de effectiviteit van twee doseringen van dabigatran (150 mg tweemaal daags en 110 mg tweemaal daags) vergeleken met warfarine bij patiënten met atriumfibrilleren met één of meerdere risicofactoren voor een CVA.

De primaire uitkomstmaat van de studie was CVA/systemische embolie. De studie was opgezet om bij 15,000 geïncludeerde patiënten met 84% power te kunnen concluderen dat dabigatran niet-inferior was aan warfarine. De non-inferioriteits marge was 46%.

Resultaten: In de RE-LY studie was de gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten 71 jaar en was 70% van de patiënten van Kaukasische afkomst. De uitgangswaarde waren goed verdeeld over de twee studie-armen.

Bij een dosis van tweemaal daags dabigatran 150 mg (aanbevolen dosering van dabigatran) was dabigatran superieur t.o.v. warfarine m.b.t. de incidentie van CVA/systemische embolie (tabel 4).

Bij een dosis van tweemaal daags 110 mg is dabigatran niet-inferieur aan warfarine m.b.t. de kans op een CVA/systemische embolie (tabel 4).

¹ CVA is een samengestelde uitkomstmaat met hemorragische, ischemische en niet gespecificeerde gebeurtenissen.

Tabel 4. Gunstige effecten van dabigatran en warfarine, bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijking met één of meer risicofactoren, na 30 maanden behandeling^{15,16}

	<i>Dabigatran 110 mg (n = 6015)</i>	<i>Dabigatran 150 mg (n = 6076)</i>	<i>Warfarine (n = 6022)</i>	<i>Dabigatran 110 mg versus warfarine HR (95% BI)</i>	<i>Dabigatran 150 mg versus warfarine HR (95% BI)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>					
CVA/systemische embolie	183 (1,54%/jaar)	134 (1,11%/jaar)	202 (1,71%/jaar)	0,90 (0,74-1,10)	0,65 (0,52-0,81)
<i>secundaire uitkomstmaten</i>					
CVA	171 (1,44%/jaar)	122 (1,01%/jaar)	186 (1,58%/jaar)	0,91 (0,74-1,12)	0,64 (0,51-0,81)
overlijden (ongeacht de oorzaak)	446 (3,75%/jaar)	438 (3,64%/jaar)	487 (4,13%/jaar)	0,91 (0,80-1,03)	0,88 (0,77-1,00)
<i>overige uitkomstmaten</i>					
type CVA					
hemorragisch	14 (0,12%/jaar)	12 (0,10%/jaar)	45 (0,38%/jaar)	0,31 (0,17-0,56)	0,26 (0,14-0,49)
ischemisch/niet gespecificeerd	159 (1,34%/jaar)	111 (0,92%/jaar)	143 (1,21%/jaar)	1,11 (0,88-1,39)	0,76 (0,59-0,97)
niet-invalide	60 (0,50%/jaar)	44 (0,37%/jaar)	69 (0,58%/jaar)	0,86 (0,61-1,22)	0,62 (0,43-0,91)
invalide/fataal	112 (0,94%/jaar)	80 (0,66%/jaar)	119 (1,01%/jaar)	0,93 (0,72-1,21)	0,66 (0,50-0,87)
pulmonaire embolie	14 (0,12%/jaar)	18 (0,15%/jaar)	12 (0,10%/jaar)	1,16 (0,54-2,51)	1,47 (0,71-3,06)
MI	98 (0,82%/jaar)	97 (0,81%/jaar)	75 (0,64%/jaar)	1,29 (0,96-1,75)	1,27 (0,94-1,71)
overlijden door hart- en vaatziekte	289 (2,43%/jaar)	274 (2,28%/jaar)	317 (2,69%/jaar)	0,90 (0,77-1,06)	0,85 (0,72-0,99)
hospitalisatie	2311 (19,4%/jaar)	2430 (20,2%/jaar)	2458 (20,8%/jaar)	0,92 (0,87-0,97)	0,97 (0,92-1,03)
netto klinisch voordeel ^a	873 (7,34%/jaar)	855 (7,11%/jaar)	933 (7,91%/jaar)	0,92 (0,84-1,01)	0,90 (0,82-0,99)
CVA, systemische embolie of overlijden ¹³	577 (4,85%/jaar)	520 (4,32%/jaar)	613 (5,20%/jaar)	0,93 (0,83-1,05)	0,83 (0,74-0,93)
CVA, systemische of pulmonaire embolie, MI of overlijden door hart- en vaatziekte ¹³	496 (4,17%/jaar)	435 (3,61%/jaar)	504 (4,27%/jaar)	0,98 (0,86-1,10)	0,84 (0,74-0,96)

CVA = cerebrovasculair accident (hemorragisch, ischemisch en niet gespecificeerd); MI = myocardinfarct; HR = hazard ratio

^a Netto klinisch voordeel = verzameling van CVA, systemische embolie, pulmonaire embolie, myocardinfarct, overlijden ongeacht de oorzaak en ernstige bloeding

Extrapolatie naar de situatie in Nederland.

Tabel 5. Gunstige effecten bij patiënten die behandeld met warfarine en de TTR tussen de 65-73% lag (gemiddeld TTR 70%) en gematchte patiënten die met dabigatran behandeld werden¹⁴

	<i>Dabigatran 110 mg (n = 1474)</i>	<i>Dabigatran 150 mg (n = 1484)</i>	<i>Warfarine (n = 1487)</i>	<i>Dabigatran 110 mg versus warfarine HR (95% BI)</i>	<i>Dabigatran 150 mg versus warfarine HR (95% BI)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>					
CVA/systemische embolie	40 (1,34%/jaar)	31 (1,04%/jaar)	45 (1,51%/jaar)	0,89 (0,58-1,36)	0,69 (0,44-1,09)
<i>secundaire uitkomstmaten</i>					
overlijden (ongeacht de oorzaak)	95 (3,19%/jaar)	108 (3,64%/jaar)	110 (3,70%/jaar)	0,86 (0,65-1,13)	0,98 (0,75-1,28)

<i>overige uitkomstmaten</i>					
CVA, systemische of pulmonaire embolie, MI of overlijden door hart- en vaatziekte	111 (3,72%/jaar)	108 (3,64%/jaar)	115 (3,87%/jaar)	0,97 (0,74-1,25)	0,94 (0,72-1,22)**
netto klinisch voordeel ^a	205 (6,88%/jaar)	220 (7,41%/jaar)	212 (7,13%/jaar)	0,97 (0,80-1,17)*	1,05 (0,87-1,27)***

CVA = cerebrovasculair accident (hemorragisch, ischemisch en niet gespecificeerd); MI = myocardinfarct; HR = hazard ratio

* interactie $p = <0,05$ en $\geq 0,01$. Dit betekent dat de effectiviteit van dabigatran t.o.v. warfarine afhankelijk is van de mate van controle van de INR.

** interactie $p = <0,01$ en $\geq 0,001$

*** interactie $p = <0,001$

^a Netto klinisch voordeel = verzameling van CVA, systemische embolie, pulmonaire embolie, myocardinfarct, overlijden ongeacht de oorzaak en ernstige bloeding

In de *RE-LY* studie was de gemiddelde TTR 64,2%. De gemiddelde TTR bij Nederlandse patiënten was echter hoger, namelijk 70,2%.¹⁴ Daarom zijn in dit rapport ook de resultaten beschreven van één van de vier subgroepen van patiënten van de *RE-LY* studie die tijdens de behandeling met warfarine een gemiddelde TTR van 70,3% hadden.

Aangezien de resultaten van de subgroepanalyse van belang zijn voor de extrapolatie naar de Nederlandse situatie, wegen de resultaten van de subgroepanalyse zwaarder dan de resultaten van de totale studiepopulatie als de interactie $p < 0,05$ is. Daarbij heeft de waarde van de HR van de subgroepanalyse zwaarder meegewogen dan of de HR statistisch significant was, vanwege het verlies van power. Het risico op CVA/systemische embolie met dabigatran 150 mg werd niet beïnvloed door de TTR (interactie $p=0,20$).

Bij de primaire uitkomstmaat (tabel 4) was dabigatran 110 mg non-inferieur aan warfarine.

Discussie. In de *RE-LY* studie verschilde de incidentie van CVA sterk tussen regio's.¹³ De HR voor CVA/systemische embolie was consequent lager voor tweemaal daags dabigatran 150 mg t.o.v. warfarine (regio: interactie $p=0,10$). In West-Europa was het verschil in de incidentie echter het kleinst en niet significant verschillend (incidentie met dabigatran 150 mg: 1,26% per jaar; incidentie met warfarine: 1,43% per jaar) ten opzichte van andere regio's.¹⁵

Observationele gegevens van de trombosedienst laten zien dat het gemiddeld aantal INR metingen binnen de therapeutische range 62,3% was (fenprocoumon = 66% en acenocoumarol = 61%).⁶ Echter, in observationele studies ligt het gemiddeld aantal metingen binnen de therapeutische range meestal lager dan in klinische onderzoeken.¹⁴

Conclusie. De jaarlijkse incidentie van CVA/systemische embolie is 1,11% met tweemaal daags dabigatran 150 mg, 1,54% met tweemaal daags dabigatran 110 mg en 1,71% met warfarine (vitamine K-antagonist). Tweemaal daags dabigatran 150 mg is superieur (HR: 0,65; 95% CI: 0,52-0,81) en tweemaal daags dabigatran 110 mg is niet-inferieur (HR: 0,90; 95% CI: 0,74-1,10) aan warfarine. Aangezien acenocoumarol en fenprocoumon (vitamine K-antagonisten) worden voorgeschreven in Nederland, en niet warfarine, zijn de resultaten van de *RE-LY* studie ook geëxtrapoléerd naar de Nederlandse situatie. Nederlandse centra die binnen de studie participeerden hadden een TTR die hoger was in vergelijking met alle centra in de *RE-LY* studie, namelijk 70% vs. 64%. Het risico op CVA/systemische embolie wordt niet beïnvloed door dit verschil in TTR.

3b Ongunstige effecten

Evidentie.

De ernst van de ongunstige effecten was vergelijkbaar tussen de studie-armen en de meeste gebeurtenissen werden geclassificeerd als mild tot matig. Patiënten die behandeld werden met dabigatran hadden verder vaker ernstige gastro-intestinale bijwerkingen (150 mg: 5,5% en 110 mg: 5,0%) dan patiënten die warfarine kregen (4,2%). Zeven procent van de patiënten die behandeld werden met dabigatran en 4% van de patiënten die behandeld werden met warfarine staakte de behandeling door gastro-intestinale bijwerkingen.

M.b.t. de incidentie van ernstige bloedingen was tweemaal daags dabigatran 150 mg non-inferieur en 110 mg superieur aan warfarine (tabel 6). De lokalisatie van ernstige bloedingen was het vaakst gastro-intestinaal voor dabigatran en intracraniaal voor warfarine. Er was verder een significante interactie van het effect van dabigatran t.o.v. warfarine en leeftijd ($p < 0,0001$). Het risico op ernstige bloedingen bij patiënten 75 jaar en ouder was niet statistisch verhoogd met dabigatran t.o.v. warfarine (150 mg: HR = 1,18 [95% BI: 0,98-1,43]; 110mg: HR = 1,01 [95% BI: 0,83-1,23]).¹³ Verder was het risico op MI niet significant verhoogd met de behandeling met dabigatran t.o.v. warfarine (tabel 4).

De meest voorkomende fatale gebeurtenissen in de *RE-LY* studie waren: pneumonia en hartfalen (0,1-0,2%). De incidentie van het aantal fatale bijwerkingen (150 mg dabigatran: 1,8%; 110 mg dabigatran: 2,0%; warfarine: 2,3%) was vergelijkbaar tussen de studie-armen. Meer patiënten staakten echter de behandeling met dabigatran (150 mg: 20,5%; 110 mg: 19,0%) dan met warfarine (15,7%) door ongunstige gebeurtenissen.¹³

Tabel 6. Ongunstige effecten van dabigatran en warfarine, bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijking met één of meer risicofactoren, na 30 maanden behandeling^{15,16}

	<i>Dabigatran 110 mg (n = 6015)</i>	<i>Dabigatran 150 mg (n = 6076)</i>	<i>Warfarine (n = 6022)</i>	<i>Dabigatran 110 mg versus warfarine HR (95% BI)</i>	<i>Dabigatran 150 mg versus warfarine HR (95% BI)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>					
ernstige bloeding ^a	342 (2,87%/jaar)	399 (3,32%/jaar)	421 (3,57%/jaar)	0,80 (0,70-0,93)	0,93 (0,81-1,07)
<i>secundaire uitkomstmaten</i>					
ernstige + niet ernstige bloeding	1754 (14,7%/jaar)	1993 (16,6%/jaar)	2166 (18,4%/jaar)	0,78 (0,73-0,83)	0,91 (0,85-0,96)
type bloeding					
levensbedreigend	147 (1,24%/jaar)	179 (1,49%/jaar)	218 (1,85%/jaar)	0,67 (0,54-0,82)	0,80 (0,66-0,98)
niet-levensbedreigend	218 (1,83%/jaar)	248 (2,06%/jaar)	226 (1,92%/jaar)	0,96 (0,80-1,15)	1,08 (0,90-1,30)
gastro-intestinaal	137 (1,15%/jaar)	188 (1,56%/jaar)	126 (1,07%/jaar)	1,08 (0,85-1,38)	1,48 (1,18-1,85)
niet ernstige bloeding	1566 (13,2%/jaar)	1787 (14,9%/jaar)	1931 (16,4%/jaar)	0,79 (0,74-0,84)	0,91 (0,86-0,97)
ernstige + niet ernstige bloeding	1754 (14,7%/jaar)	1993 (16,6%/jaar)	2166 (18,4%/jaar)	0,78 (0,73-0,83)	0,91 (0,85-0,96)
intracraniale bloeding	27 (0,23%/jaar)	38 (0,32%/jaar)	90 (0,76%/jaar)	0,30 (0,19-0,45)	0,41 (0,28-0,60)
extracraniale bloeding	317 (2,66%/jaar)	364 (3,02%/jaar)	335 (2,84%/jaar)	0,94 (0,81-1,10)	1,07 (0,92-1,24)

^a Ernstige bloeding was gedefinieerd als bloeding leidend tot reductie van het hemoglobine niveau met $\geq 1,24$ mmol/l, transfusie van ≥ 2 units met bloed of symptomatische bloeding op een kritieke plaats of orgaan (bv. intracraniaal)

Extrapolatie naar de situatie in Nederland.

Tabel 7. Ongunstige effecten bij patiënten die behandeld met warfarine en de TTR tussen de 65-73% lag (gemiddeld TTR 70%) en gematchte patiënten die met dabigatran behandeld werden¹⁴

	<i>Dabigatran 110 mg (n = 1474)</i>	<i>Dabigatran 150 mg (n = 1484)</i>	<i>Warfarine (n = 1487)</i>	<i>Dabigatran 110 mg versus warfarine HR (95% BI)</i>	<i>Dabigatran 150 mg versus warfarine HR (95% BI)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>					
ernstige bloeding ^a	84 (2,82%/jaar)	113 (3,80%/jaar)	101 (3,40%/jaar)	0,83 (0,62-1,11)	1,13 (0,87-1,48)*
<i>secundaire uitkomstmaten</i>					
ernstige + niet ernstige bloeding	479 (16,1%/jaar)	512 (17,2%/jaar)	557 (18,7%/jaar)	0,85 (0,75-0,96)	0,92 (0,81-1,03)
intracraniale bloeding	4 (0,13%/jaar)	7 (0,24%/jaar)	20 (0,67%/jaar)	0,20 (0,07-0,58)	0,35 (0,15-0,82)

CVA = cerebrovasculair accident; MI = myocardinfarct; HR = hazard ratio
* interactie $p = < 0,05$ en $\geq 0,01$

^a Ernstige bloeding was gedefinieerd als bloeding leidend tot reductie van het hemoglobine niveau met $\geq 1,24$ mmol/l, transfusie van ≥ 2 units met bloed of symptomatische bloeding op een kritieke plaats of orgaan (bv. intracraniaal)

De incidentie van ernstige bloedingen was niet statistisch significant verhoogd bij patiënten die tweemaal daags dabigatran 150 mg kregen t.o.v. patiënten die behandeld werden met warfarine en een gemiddelde TTR van 70% hadden (tabel 7). De incidentie van intracraniale bloedingen bleef statistisch significant verlaagd met dabigatran t.o.v. warfarine.

Discussie. De incidentie van ernstige bloedingen bij patiënten die behandeld werden met warfarine nam af met betere controle van de INR.¹³ Vooral bij patiënten 75 jaar en ouder met een gemiddelde TTR $\geq 70\%$ was een groter verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen warfarine (3,58%) en tweemaal daags dabigatran 150 mg (5,14%). De incidentie van een CVA/systemische embolie bleef numeriek het laagst met dabigatran 150 mg (150 mg: 1,63%; warfarine: 1,76%).

Als men aan 10,000 patiënten van 75 tot 80 jaar 110 mg i.p.v. 150 mg dabigatran zou voorschrijven, zou men gemiddeld 68 ernstige bloedingen voorkomen ten koste van 46 additionele CVA/systemische embolieën.¹³ Daarom heeft tweemaal daags dabigatran 110 mg niet automatisch de voorkeur boven dabigatran 150 mg bij deze patiëntengroep. Bij patiënten 80 jaar en ouder heeft de EMA geconcludeerd dat de "risk-benefit" ratio voor tweemaal daags 110 mg gunstiger is. Bij deze patiëntengroep zal gemiddeld 37 additionele CVA/systemische embolieën plaatsvinden, maar worden 99 ernstige bloedingen voorkomen als bij 10,000 patiënten 110 mg i.p.v. 150 mg wordt voorgeschreven.

Conclusie. De jaarlijkse incidentie van ernstige bloedingen is 3,32% met tweemaal daags dabigatran 150 mg, 2,87% met tweemaal daags dabigatran 110 mg en 3,57% met warfarine. Tweemaal daags dabigatran 150 mg is niet-inferieur (HR: 0,93; 95% CI: 0,81-1,07) en tweemaal daags dabigatran 110 mg is superieur (HR: 0,80; 95% CI: 0,70-0,93) in vergelijking met warfarine. De lokalisatie van ernstige bloedingen is het vaakst gastro-intestinaal voor dabigatran en intracraniaal voor warfarine. De jaarlijkse incidentie van intracraniale bloedingen is 0,32% met tweemaal daags dabigatran 150 mg, 0,23% met tweemaal daags dabigatran 110 mg en 0,76% met warfarine. Tweemaal daags dabigatran 150 mg (HR: 0,41; 95% CI: 0,28-0,60) en tweemaal daags dabigatran 110 mg (HR: 0,30; 95% CI: 0,19-0,45) zijn superieur in vergelijking met warfarine. Bij patiënten met een gemiddelde TTR van 70% tijdens de behandeling met warfarine lijkt het risico op ernstige bloedingen overeen te komen met die bij dabigatran 150 mg (HR = 1,13).

3c1 Ervaring

Tabel 8. Ervaring met dabigatran en vergeleken behandelingen*

	<i>dabigatran</i>	<i>acenocoumarol</i>	<i>fenprocoumon</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2008)		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (1955)	X (1953)

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

Discussie. De 150 mg dabigatran capsule is sinds 1 oktober 2011 in Nederland verkrijgbaar. De 75 en 110 mg capsule zijn verkrijgbaar sinds 2008.

Conclusie. De ervaring met dabigatran is beperkt en die met acenocoumarol en fenprocoumon is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

De verschillen in de toepasbaarheid zijn gebaseerd op de 1B-teksten van dabigatran¹⁸, acenocoumarol¹⁹ en fenprocoumon²⁰.

Contra-indicaties: Dabigatran, acenocoumarol en fenprocoumon zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min), ernstige leverfunctiestoornissen, spontane

of farmacologisch verminderde hemostase (o.a. trombolytische middelen), actief en klinisch significante bloedingen en/of orgaanlaesies met risico op bloedingen. Behandeling met vitamine K-antagonisten wordt verder afgeraden bij patiënten met endocarditis lenta of andere septische condities, patiënten met ernstige hypertensie (bv. diastolische bloeddruk > 120 mmHg) en bij patiënten waarbij controle op de bloedstolling niet mogelijk is of wanneer de patiënt of diens omgeving niet vertrouwd kan worden met betrekking tot het opvolgen van de voorschriften.

Specifieke groepen: Bij ouderen (> 80 jaar) wordt geadviseerd om de dosering van dabigatran te verlagen van 300 mg naar 220 mg per dag. Bij patiënten 75-80 jaar kan per individu overwogen worden, ter beoordeling van de arts, de dosis te verlagen van 300 naar 220 mg als het trombo-embolische risico laag is en het bleedingsrisico hoog is. Met vitamine K-antagonisten dient men waakzaam te zijn bij de behandeling van bejaarde patiënten.

Interacties: Dabigatran is een substraat van P-glycoproteïne. Gelijktijdig gebruik met ketoconazol, ciclosporine, itraconazol of tacrolimus is gecontra-indiceerd. Verder is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met andere (sterke) remmers van P-glycoproteïne (o.a. amiodaron, claritromycine en verapamil). Bij het gelijktijdig toedienen van verapamil, dient de dosis verlaagd te worden tot tweemaal daags 110 mg. Het is onbekend of de dosis van dabigatran verlaagd moet worden bij patiënten 80 jaar en ouder die verapamil toegediend krijgen. Verder dient gelijktijdig gebruik met P-glycoproteïne inductoren (o.a. rifampicine) te worden vermeden, omdat verwacht wordt dat deze geneesmiddelen de systemische blootstelling van dabigatran kunnen verlagen. De vitamine K-antagonisten worden voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP2C9 enzym. CYP2C9 remmers en inductoren kunnen de werking van de vitamine K-antagonisten veranderen. Behalve deze groep geneesmiddelen zijn er nog meer geneesmiddelen en kruiden (bv. sint-janskruid) die mogelijk het effect van vitamine K-antagonisten kunnen veranderen (zie Farmacotherapeutisch Kompas). Dabigatran heeft geen interactie met voedsel of alcohol.

Waarschuwingen en voorzorgen: Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen bij de toepassing van dabigatran bij patiënten met een lichaamsgewicht van < 50 kg, leeftijd \geq 75 jaar, verminderde renale functie (30-50 ml/min creatineklaring), aangezien deze patiënten verhoogde plasmaconcentraties van dabigatran kunnen ontwikkelen. Bij de behandeling met dabigatran of een vitamine K-antagonist is nauwlettend toezicht op aanwijzingen van bloedingen of anemie geboden bij patiënten met een verhoogd bleedingsrisico. Toepassing van dabigatran wordt niet aanbevolen bij patiënten met gestegen leverenzymwaarden (> 2 de bovengrens van normaal), aangezien deze subgroep werd uitgesloten van de klinische onderzoeken. Bij de behandeling met een vitamine K-antagonist bij patiënten met een veranderde leverfunctie is voorzichtigheid geboden, omdat de aanmaak van stollingsfactoren verminderd kan zijn. Verder kan bij de behandeling cumarine-geïnduceerde hepatitis optreden. De behandeling met dabigatran moet gestaakt worden bij patiënten die acuut nierfalen ontwikkelen. Een verlaging van de dosering van vitamine K-antagonisten kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ziekte die de gastro-intestinale reabsorptie of de eiwitbinding kunnen verminderen. Verder dient men een vitamine K-antagonist niet te gebruiken bij patiënten met een zeldzame erfelijke aandoening, zoals galactose-intolerantie of glucose-galactose malabsorptie.

Overig: Bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen die behandeld worden met dabigatran kan het meten van de antistolling (trombinetijd of 'Ecarin clotting time') nuttig zijn om overmatige blootstelling van dabigatran te voorkomen of eventueel terug te draaien. Bij vitamine K-antagonisten moet onder bijzonder dreigende omstandigheden (bv. verdenking van intracranieële bloedingen) onmiddellijk een bloedtransfusie met een concentraat van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren of eventueel met fresh frozen plasma worden uitgevoerd. Er is geen specifiek antidotum voor dabigatran. Onder bijzonder dreigende omstandigheden dienen passende ondersteunende behandeling (chirurgische hemostase en aanvulling van bloedvolume) naar oordeel van de arts te worden uitgevoerd. Aangezien dabigatran voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden.

Conclusie. Dabigatran is even breed toepasbaar als acenocoumarol en fenprocoumon. Dabigatran heeft echter een gunstiger interactieprofiel dan de vitamine K-antagonisten.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 9. Gebruiksgemak van dabigatran en vergeleken behandelingen

	<i>dabigatran</i>	<i>acenocoumarol</i>	<i>fenprocoumon</i>
toedieningswijze	oraal	oraal	oraal
toedieningsfrequentie	tweemaal daags	eenmaal daags	eenmaal daags
dosering	300 of 220 mg	op geleide van INR	op geleide van INR

Conclusie. De toedieningswijze van dabigatran is gelijk aan die van acenocoumarol en fenprocoumon. Dabigatran heeft een vaste dosering (150 of 110 mg) en moet tweemaal daags worden gegeven. Vitamine K-antagonisten worden eenmaal daags toegediend, maar de dosering gaat op geleide van de INR. Een mogelijk voordeel van de regelmatige INR controles kan zijn dat dit de therapietrouw verhoogd.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren heeft dabigatran een therapeutische meerwaarde ten opzichte van vitamine K-antagonisten.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Het *RE-LY* onderzoek heeft aangetoond dat dabigatran (150 mg) in patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren, zowel het aantal hersenbloedingen als herseninfarcten significant vermindert ten opzichte van warfarine. Dit effect is onafhankelijk van het risico op beroerte, instelling (TTR) en eerdere behandeling met een vitamine K-antagonist. Dabigatran verschuift het behandelparadigma; een reductie van zowel het aantal herseninfarcten als het aantal hersenbloedingen is blijkbaar mogelijk. Regelmatige controle is daarbij overbodig, wat plezierig is voor de patiënt, kosten reduceert en de zorgketen drastisch vereenvoudigt. Deze resultaten gelden ook voor de Nederlandse situatie aangezien de werkzaamheid en veiligheid van warfarine kunnen worden gelijkgesteld aan fenprocoumon of acenocoumarol en de TTR in de *RE-LY* studie overeen komt met de Nederlandse situatie.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De *RE-LY* studie heeft inderdaad aangetoond dat tweemaal daags dabigatran 150 mg het risico op CVA/ systemische embolie en het risico op intracranieële bloedingen significant vermindert ten opzichte van warfarine. Het risico op ernstige bloedingen lijkt gelijk (HR=1,13). Dabigatran maakt regelmatige controle van de antistolling ten behoeve van het vaststellen van de te gebruiken dosering overbodig. Daarbij kan de complexiteit van de huidige zorg verminderd worden door de vaste dosering van dabigatran en omdat de trombosedienst niet nodig is zodat de zorgketen een schakel korter kan worden. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van deze controle van de antistolling is echter dat dit de therapietrouw in de klinische praktijk kan verminderen²¹ hetgeen kan leiden tot onderbehandeling.

5. Literatuur

Zie pagina 13.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van mei 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>Dabigatran 150 mg</i>	<i>Dabigatran 110 mg</i>	<i>Acenocoumarol</i>	<i>Fenprocoumon</i>
prijs*	€81,00	€136,49*	€1,69*	€2,35*
kosten per 30 dagen	€81,00	€136,49	€3,50 ^a	€2,78 ^a

^a Gebaseerd op data van 2010 van de GIP databank. Aanname: iedereen wordt gedurende het gehele jaar behandeld.

* Bron: Z-index. [augustus, 2011]

Huidig CFH-advies

Dabigatran is niet minder effectief dan de laag-moleculaire heparinen in de profylaxe van trombo-embolieën of overlijden door elke oorzaak (combinatie-eindpunt). Voordeel van dabigatran ten opzichte van de laag-moleculaire heparinen en fondaparinux is de orale toedieningsvorm. Ten opzichte van de vitamine K-antagonisten heeft dabigatran het voordeel van een gunstiger interactieprofiel en het niet nodig zijn van een nauwgezette controle van de antistolling. Voor dabigatran zijn de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet vastgesteld.

Nieuw CFH-advies

Bij patiënten die een electief totale heupvervangende operatie of een totale knieervangende operatie ondergaan is tweemaal daags 110 mg dabigatran niet minder effectief dan de laag-moleculaire heparinen in de profylaxe van trombo-embolieën of overlijden door elke oorzaak (combinatie-eindpunt). Voordeel van dabigatran ten opzichte van de laag-moleculaire heparinen en fondaparinux is de orale toedieningsvorm. Bij patiënten met atriumfibrilleren verlaagt tweemaal daags dabigatran 150 mg het risico op CVA/systemische embolie en het risico op intracraniale bloedingen ten opzichte van een vitamine K-antagonist. Het risico op ernstige bloedingen is vergelijkbaar tussen dabigatran en vitamine K-antagonisten. Ten opzichte van de vitamine K-antagonisten heeft dabigatran het voordeel van een gunstiger interactieprofiel en het niet nodig zijn van een nauwgezette controle van de antistolling ten behoeve van het vaststellen van de te gebruiken dosering. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van deze controle van de antistolling is dat dit de therapietrouw in de klinische praktijk kan verminderen hetgeen kan leiden tot onderbehandeling. Voor dabigatran zijn de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet vastgesteld. Ook is geen specifiek antidotum beschikbaar.

Literatuur

Farmaco Economisch rapport dabigatran etexilaat (Pradaxa®) Voor de preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren.

Samenvatting

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

Economische evaluatie	Voor de kostenutiliteitsanalyse is gebruik gemaakt van een Markov model met een levenslange tijdshorizon in MS Excel.
Vergelijkende behandeling	In de economische evaluatie is dabigatran vergeleken met warfarine op basis van de resultaten uit de RE-LY studie.
Belangrijkste klinische aannames	<ul style="list-style-type: none">- In elke cyclus van 3 maanden kan slechts één klinisch event plaatsvinden: IS, SE, AMI, TIA, ICH, SH of ECH.- De mate van beperking van patiënten na een event kan wel gelijk blijven maar niet verbeteren (bijvoorbeeld van matig naar afhankelijk, maar niet vice versa).- De sterftekans door IS, HS, ICH of ECH is onafhankelijk van een eerder doorgemaakte IS.- De werkzaamheid van behandeling na de trial periode blijft constant.- Patiënten die een IS, TIA of SE doormaken hebben een gelijke kans op een herhaalde IS.- Tijdelijke onderbreking van de behandeling voor een korte periode (1-2 weken) na een IS of tijdens operatieve periodes dragen niet significant bij aan het totale behandelingseffect of de kosten.- De kans op klinische events verandert niet tijdens de (tijdelijke) cycli waarin de patiënt stopt met behandeling vanwege een ECH event.- De waarschijnlijkheid dat een event resulteert in een toename van beperkingen is hetzelfde ongeacht een IS in het verleden.- SE leidt niet tot een verandering in de mate van beperking.- Patiënten die een ICH (zonder HS) en een HS doormaken hebben een gelijke kans op extra beperkingen.- Bij patiënten die stoppen met alle behandelingen vanwege bloedingen wordt aangenomen dat ze geen toekomstig klinisch voordeel hebben of extra behandeling krijgen.- Patiënten krijgen maar twee lijnen van behandeling.
Effecten	De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in het zich voordoen van klinische events, gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). De aanvrager rapporteert een gemiddeld aantal events van 1,02 per met dabigatran behandelde patiënt en 1,03 per met VKA behandelde patiënt. De aanvrager rapporteert verder een gezondheidswinst van 0,22 LYG of 0,22 QALY per met dabigatran behandelde patiënt ten opzichte van VKA behandeling.
Kosten	De base-case analyse van de aanvrager is uitgevoerd vanuit het gezondheidszorg perspectief. Over een levenslange tijdshorizon genereert volgens de aanvrager een met dabigatran behandelde patiënt € 1.664 meer aan kosten dan een patiënt met VKA behandeling.
Doelmatigheid	De aanvrager rapporteert een kostenutiliteitsratio van € 7.719 per QALY voor behandeling met dabigatran ten opzichte van VKA behandeling. In de base-case kosteneffectiviteitsanalyse is uitgegaan van warfarine als vergelijkende behandeling op basis van de RE-LY studieresultaten. Op verzoek van de CFH is echter in een gevoeligheidsanalyse ook gekeken naar de

kosteneffectiviteit van dabigatran bij patiënten met een betere INR controle zoals die geldt voor de Nederlandse situatie (TTR=70% op basis van derde kwartiel resultaten uit de RE-LY studie). De kostenutiliteitsratio stijgt daardoor naar € 13.332 per QALY. Naast de mate van INR controle blijkt de kosteneffectiviteit ook gevoelig voor de hoogte van de INR monitoring kosten, inclusie van indirecte kosten, de baseline gezondheidstoestand van de patiënten, de tijdshorizon en de kans op klinische events (hoogte RRs dabigatran versus warfarine).

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met dabigatran kosteneffectief is wat betreft de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met een of meer risicofactoren in vergelijking met behandeling met vitamine-K antagonisten.

De kosteneffectiviteitsanalyse had volgens de CFH op een aantal punten verder uitgewerkt moeten worden:

- De aanvrager had al in de base-case analyse de hogere ICH disutiliteit moeten gebruiken.
- De aanvrager had ook een tweedelijnsbehandeling mee moeten nemen in het model zoals de switch van VKA naar dabigatran of omgekeerd.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van dabigatran voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren voldoende is onderbouwd.

1. Inleiding

Dabigatran etexilaat is geïndiceerd voor de preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met een of meer van de volgende risicofactoren:

- CVA, voorbijgaande beroerte (TIA) of systemische embolie in de anamnese;
- linkerventrikel ejectiefractie < 40%;
- symptomatisch hartfalen, \geq New York Heart Association (NYHA) klasse 2;
- 75 jaar en ouder;
- 65 jaar en ouder in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie.

Atriumfibrilleren is een hartritmestoornis waarbij het ritme volledig onregelmatig en meestal versneld is. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft onlangs vastgesteld dat dabigatran bij deze indicatie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van vitamine K-antagonisten. Voor de nieuw geregistreerde indicatie zou dabigatran etexilaat daarmee in aanmerking kunnen komen voor uitbreiding van de nadere voorwaarde op bijlage 2. Voor middelen op lijst 1B wordt geen vergoedingslimiet vastgesteld. Daarom is voor plaatsing op lijst 1B onderbouwing van de doelmatigheid in de vorm van een farmaco-economische analyse (kostenutiliteitsanalyse) verplicht, waarin kosten en effecten van de behandeling op de lange termijn in kaart worden gebracht.

De fabrikant van dabigatran heeft een farmaco-economische analyse opgesteld, waarin het effect van dabigatran op preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie gemodelleerd wordt. De CFH beoordeelt in dit rapport de farmaco-economische analyse aan de hand van de "Richtlijnen voor Farmaco-economisch onderzoek". Daarbij stelt de CFH vast of aan de hand van de analyse een betrouwbare uitspraak over de kosteneffectiviteit van de behandeling gedaan kan worden. Daartoe worden de uitgangspunten, methoden en uitkomsten van de analyse één voor één besproken, en per onderdeel beoordeeld. Onder het kopje "Beschrijving" staat een beknopte weergave van de indiening van de fabrikant. Onder het kopje "Discussie" volgt daarop een kritische bespreking van dit onderdeel van de analyse. Onder het kopje "Conclusie" wordt het oordeel van de CFH over het desbetreffende onderdeel weergegeven. De beoordeling van de afzonderlijke onderdelen wordt samengevat in de "Overwegingen en Conclusie" aan het einde van het rapport, waarin de CFH beoordeelt of de kosteneffectiviteit van dabigatran etexilaat door de

farmaco-economische analyse voldoende onderbouwd is.

2. Uitgangspunten beoordeling

2.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De vergelijkende behandeling in de economische evaluatie dient overeen te komen met de behandeling ten opzichte waarvan de CFH een voorlopige therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

Beschrijving: De fabrikant heeft in de economische evaluatie dabigatran 110 mg tweemaal daags (patiënten van 80 jaar en ouder) en dabigatran 150 mg tweemaal daags (patiënten jonger dan 80 jaar) vergeleken met vitamine K-antagonisten. De CFH heeft in het farmacotherapeutisch rapport vastgesteld dat dabigatran een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van vitamine K-antagonisten. In de Nederlandse richtlijnen staat dat acenocoumarol of fenprocoumon of een vitamine K-antagonist wordt aanbevolen voor patiënten met atriumfibrilleren met een hoog ($\geq 4\%$) risico op een CVA.¹ Patiënten met een laag risico worden behandeld met aspirine. De CBO richtlijnen hanteren een gelijksoortige omschrijving.² De patiëntengroep die volgens de Nederlandse richtlijnen in aanmerking komt voor acenocoumarol of fenprocoumon komt dus grotendeels overeen met de groep patiënten die behandeld mag worden met dabigatran. De EMA heeft de nieuwe indicatie voor dabigatran (150 mg (aanbevolen dosering) of 110 mg, ieder tweemaal daags) afgegeven op basis van data van een direct vergelijkende studie tussen dabigatran en warfarine (RE-LY studie).³⁻⁷ Warfarine is echter niet de standaardbehandeling in Nederland. Aangezien de dosering van warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon wordt bepaald op geleide van de INR, heeft de CFH goedgekeurd dat in het FT-rapport en het FE-rapport het effect van dabigatran wordt vergeleken met warfarine. In de base-case FE-analyse wordt dabigatran daarom vergeleken met warfarine.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

2.b. Studiepopulatie

Beschrijving: De gemodelleerde populatie is gebaseerd op de RE-LY studie.⁴⁻⁷ In de RE-LY studie werden patiënten met atriumfibrilleren met een of meerdere risicofactoren voor een CVA uit 951 centra in 44 landen (waaronder Nederland) gerandomiseerd voor behandeling met dabigatran 150 mg tweemaal daags, dabigatran 110 mg tweemaal daags of warfarine. De EMA adviseert om patiënten jonger dan 80 jaar tweemaal daags een dosis van 150 mg te geven en patiënten van 80 jaar en ouder een dosis van tweemaal daags 110 mg. Daarom is in het model onderscheid gemaakt in deze twee leeftijdsgroepen. Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname aan de RE-LY studie indien atriumfibrilleren was bewezen door middel van (gedocumenteerde) ECG tijdens screening of tot 6 maanden van te voren. Daarnaast moesten ze minstens een van de volgende risicofactoren hebben:

- CVA, voorbijgaande beroerte (TIA) of systemische embolie in de anamnese;
- linkerventrikel ejectiefractie $< 40\%$;
- symptomatisch hartfalen, \geq New York Heart Association (NYHA) klasse 2;
- 75 jaar en ouder;
- 65 jaar en ouder in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie.

Redenen voor exclusie waren ernstige heart-valve disorder, CVA binnen 14 dagen of ernstige CVA binnen 6 maanden tijd voor de screening, een conditie die het risico op bloedingen verhoogt, een creatinine klaring van minder dan 30 ml per minuut of actieve leveraandoening. In de base-case analyse wordt het model gevuld met de data betreffende de totale patiëntenpopulatie uit de RE-LY studie. Daarnaast wordt het model aangepast aan de verdeling van CHADS₂ scores en INR controle gebaseerd op de totale RE-LY studiepoulatie. De CHADS₂ score is een maat voor het vaststellen van het risico op CVA, waarbij congestief hartfalen, hypertensie, een leeftijd van 75 jaar of ouder en diabetes een score krijgen van 1

punt en eerdere CVA of TIA een score krijgen van 2 punten. De score wordt berekend als optelsom van alle punten voor een patiënt. Bij vitamine K-antagonisten wordt, na een startdosering, de vervolgdosering bepaald op geleide van de 'international normalized ratio' (INR). Bij patiënten met atriumfibrilleren zonder klepafwijking die behandeld worden met acenocoumarol of fenprocoumon is het INR streefgebied 2,5-3,5 en bij de behandeling met warfarine is het INR streefgebied 2-3. Indien de INR waarde onder het streefgebied komt dan neemt de kans op trombo-embolieën toe; komt de waarde boven het streefgebied dan neemt de kans op bloedingen toe. Bij de behandeling met een vitamine K-antagonist is het dus van belang om binnen het INR streefgebied te blijven.

In de *RE-LY* studie werden 18.113 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd voor behandeling met dabigatran 110 mg (n=6.015), behandeling met dabigatran 150 mg (n=6.076) of behandeling met warfarine (n=6.022). Uit de studie kwam naar voren dat de patiënten op baseline een gemiddelde leeftijd hadden van 71 jaar en 63,6% man was. De helft van de patiënten was op baseline al langer behandeld met vitamine K-antagonisten en de gemiddelde CHADS₂ score was 2,1. De mediane follow-up duur in de totale groep was 2,0 jaar.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de studiepopulatie.

2.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden. In de analyse dienen direct medische kosten en direct en indirect niet medische kosten meegenomen te worden. Indirecte medische kosten gemaakt in gewonnen levensjaren dienen volgens de richtlijnen niet meegenomen te worden.

Beschrijving: De base-case analyse is vanuit een gezondheidzorg perspectief uitgevoerd omdat de data over de directe niet-medische kosten (informele zorg) niet betrouwbaar genoeg leken. De fabrikant heeft verder in een scenarioanalyse ook naar de invloed van inclusie van de informele zorgkosten gekeken.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen perspectief.

2.d. Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen.

Beschrijving: De analyseperiode is levenslang, tot een leeftijd van 100 jaar omdat de consequenties van een CVA en bloedingen levenslang kunnen zijn. Er is verder een mogelijkheid te modelleren voor een tijdshorizon van 2 jaar (mediane follow-up *RE-LY*), 3 jaar, 5 jaar, 10 jaar en 15 jaar.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analyseperiode.

2.e. Modelling

Beschrijving: De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een Markov model dat het ziektebeloop van patiënten met atriumfibrilleren volgt, en dat gebruik maakt van drie levels van functiebeperking (onafhankelijk, matig en ernstig) en dood om de gezondheidstoestanden te definiëren. Een hypothetisch cohort start in het model met behandeling met dabigatran of VKA en heeft een risico op het krijgen van specifieke klinische events.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de keuze voor modellering.

3. Methoden

3.a. Analyse techniek

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

Beschrijving: De fabrikant heeft een kosteneffectiviteitsanalyse en een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

3.b. Effectparameters

Beschrijving: De primaire uitkomstmaat van de *RE-LY* studie was de incidentie van CVA en systemische embolie in de ITT populatie. Andere uitkomstmaten betroffen overlijden, MI, pulmonaire embolie, TIA, en ziekenhuisopnames. De effecten van de te vergelijken behandelingen worden in het model uitgedrukt als gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). Daarnaast geeft het model een aantal ongunstige effecten weer die zich kunnen voordoen te weten:

- ischemische CVA (ischemic stroke; IS);
- systemische embolie (SE);
- transient ischemic attack (TIA);
- intracraniale bloeding (intracranial haemorrhage; ICH);
- hemorragische CVA (haemorrhagic stroke; HS);
- extracraniale bloeding (extracranial haemorrhage; ECH);
- acute myocardial infarction (AMI);
- niet-ernstige bloeding (minor bleed; MB).

QALY's worden berekend door de tijd dat een patiënt zich in een gezondheidsstadium bevindt te vermenigvuldigen met een waarde voor de kwaliteit van leven (utiliteit).

Incidentie van CVA en systemische embolie was de primaire uitkomstmaat in de *RE-LY* studie. De baseline kans op CVA en andere klinische events werd gebaseerd op de RE-LY data waarbij wordt aangenomen dat VKA de behandeling op baseline is. De baseline kans op CVA werd gestratificeerd naar CHADS₂ score. De score kan liggen tussen de 0 en 6:

- een score van 0 (alleen AF) of 1 betekent een laag risico;
- een score van 2 of 3 betekent een gemiddeld risico;
- een score van 4 tot 6 betekent een hoog risico op CVA.

De baseline risico's van SE, TIA, AMI, ICH, HS, ECH en MB werden evenals bij IS gebaseerd op de RE-LY data. In tabel 1 staat een overzicht van de baseline risico's op IS events uitgesplitst naar CHADS₂ score en leeftijd. In het model wordt ziekte-progressie gebaseerd op het zich voordoen van klinische events zoals IS of ICH/ ECH. Het relatieve risico van klinische events bij behandeling met dabigatran werd geschat op basis van de RE-LY data (indien vergeleken met VKA) en gegevens uit een mixed treatment comparison (MTC) (indien vergeleken met geen behandeling). De kansen op klinische events werden ook gestratificeerd naar verschillende levels van INR controle, omdat deze nogal varieert tussen patiënten. In de base-case analyse werd gebruik gemaakt van INR gegevens uit de *RE-LY* studie. In een scenario-analyse werd volgens de fabrikant tevens gebruik gemaakt van Nederlandse INR data. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de relatieve risico's van de klinische events.

Kwaliteit van leven werd bepaald op basis van een vijftal studies.⁸⁻¹² Utiliteiten worden op twee manieren toegekend aan patiënten in enige toestand in het Markov model. Enerzijds is een (dis)utiliteit toegekend aan de mate van beperking (onafhankelijk/geen beperking zonder CVA verleden; onafhankelijk/ geen beperking met een CVA verleden; matige beperking; afhankelijke/ ernstige beperking) waarin de patiënt zich bevindt. Elke toestand krijgt (op basis van ranking scores) een utiliteit toegekend (zie tabel 3). Naast het toekennen van utiliteiten per toestand worden aan klinische events disutiliteiten toegekend bij het doormaken van zo een event. Disutiliteiten (een daling in de utiliteit als gevolg van het zich voordoen van een klinisch event) werden toegepast tijdens elke cyclus dat een klinisch event zich voordeed. Deze werden door de fabrikant niet gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht etc. Een catalogus met EQ-5D scores voor de UK werd gebruikt voor het bepalen van de disutiliteiten.⁸ Deze werden gebaseerd op en omgezet uit utiliteiten van de VS.¹³ In tabel 3 staan de disutiliteiten weergegeven. De utiliteiten van elk gezondheidsstadium werden bepaald op basis van de studie van Sullivan,⁸ een meta-analyse van Tengs et al. over kwaliteit van leven bij CVA⁹, een review van Post et al.¹¹ en een Nederlandse studie van Baeten et al.¹⁰ In tabel 3 staan de utiliteiten per stadium weergegeven. De disutiliteit als gevolg van VKA monitoring werd op 0,00 gezet, op basis van de studie van Robinson et al. die op een gemiddelde utiliteit kwamen van 0,948 (warfarine controle door huisarts) en 0,941 (warfarine controle in ziekenhuis).¹² Op basis van een RE-LY substudie over kwaliteit van leven werd aangenomen dat er ook een effect was op kwaliteit van leven door behandeling met dabigatran zelf.¹⁴

Tabel 1: Overzicht van baseline risico's op IS gebaseerd op de VKA patiënten in de RE-LY studie

	CHADS ₂ score	Rate per 100 Patiënt jaren	Totaal aantal events	Totaal aantal persoonsjaren
Leeftijd <80	0	0,62	2	322
	1	0,79	25	3147
	2	0,88	31	3512
	3	1,55	41	2646
	4	1,55	41	2646
	5	2,77	7	253
	6	2,77	7	253
Leeftijd 80+	0	0,00	-	-
	1	0,42	1	236
	2	1,54	13	845
	3	2,48	18	727
	4	2,48	18	727
	5	4,72	5	106
	6	4,72	5	106

Discussie: De CFH vindt dat al in de base-case analyse uitgegaan had moeten worden van een hogere ICH disutiliteit dan IS en HS en niet alleen in een gevoeligheidsanalyse. Dabigatran heeft van de CFH immers een therapeutische meerwaarde gekregen mede doordat de CFH de ICH ernstiger acht dan andere bloedingen. Dit had ook zichtbaar gemaakt moeten worden in de hoogte van de disutiliteiten.

Tabel 2 Overzicht van relatieve risico's op klinische events versus warfarine

IS		RR	95% BI -Laag	95% BI -hoog
<80	Dabigatran 150 bid	0,77	0,58	1,03
80+	Dabigatran 110 bid	0,82	0,51	1,33
	Geen behandeling	3,35	2,23	5,03
SE				
<80	Dabigatran 150 bid	0,66	0,30	1,47
80+	Dabigatran 110 bid	0,51	0,13	2,06
	Geen behandeling	4,44	1,78	11,08
TIA				
<80	Dabigatran 150 bid	0,92	0,66	1,29
80+	Dabigatran 110 bid	0,45	0,23	0,89
	Geen behandeling	1,23	0,59	2,58
ICH				
<80	Dabigatran 150 bid	0,48	0,27	0,85
80+	Dabigatran 110 bid	0,29	0,10	0,88
	Geen behandeling	0,33		
HS				
<80	Dabigatran 150 bid	0,21	0,09	0,47
80+	Dabigatran 110 bid	0,26	0,07	0,91
	Geen behandeling	0,33		
ECH				
<80	Dabigatran 150 bid	0,93	0,78	1,11

	Dabigatran 110 bid	1,44	1,05	1,97
	Geen behandeling	0,61	0,10	3,78
Minor bleeds				
<80	Dabigatran 150 bid	0,86	0,80	0,93
80+	Dabigatran 110 bid	0,91	0,78	1,07
	Geen behandeling	0,55	0,38	0,80
AMI				
<80	Dabigatran 150 bid	1,26	0,89	1,78
80+	Dabigatran 110 bid	1,39	0,74	2,60
	Geen behandeling	1,57	0,67	3,69

Conclusie: De CFH vindt dat voldoende inzicht is gegeven hoe de effectparameters zijn gebruikt in het model. De CFH kan zich vinden in de (dis)utiliteiten die gebruikt zijn in het model maar vindt wel dat in de base-case analyse al gebruik had moeten worden gemaakt van een hogere ICH disutiliteit.

Tabel 3: Overzicht van de (dis)utiliteiten per gezondheidstoestand/event

Disutiliteit per event	Bron	
IS (ICD 9: 436)	0,1171 (SE: 0,0121)	(8)
SE (ICD 9: 444)	0,0390 (SE: 0,0110)	
TIA (ICD 9: 435)	0,0330 (SE: 0,0223)	
ICH (ICD 9: 436)	0,1171 (SE: 0,0121)	
HS (ICD 9: 436)	0,1171 (SE: 0,0121)	
ECH (ICD 9: 436)	0,0983	
MB	0,0044	Aanname
AMI (ICD 9: 410)	0,0626 (SE: 0,0132)	(8)
Utiliteit per toestand		
Onafhankelijk zonder CVA historie (AF patiënten, ICD 9: 427, 75% percentiel)	0,85 (SE: 0,010)	(8)
Onafhankelijke toestand (mRS 0-1)	0,81 (SE: 0,060)	(10)
Matige beperking (mRS 2-3)	0,68 (SE: 0,034)	(9)
Afhankelijke toestand (mRS 4-5)	0,15 (SE: 0,015)	(11)
Disutiliteit voor VKA monitoren		
INR management	0,00	(12)
Utiliteit van behandeling		
Van dabigatran versus vergelijkende behandeling	0,973	(4- 7, 14)

mRS= modified Rankin Scales

3.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.

Beschrijving: Kosten worden gedreven door de events en de verblijfsduur in een gezondheidstoestand. Het aantal events vermenigvuldigd met de kostprijzen van deze events geven de directe medische kosten als gevolg van ziekte. Directe niet-medische kosten worden bepaald door het cumulatieve verblijf in een gezondheidstoestand (volume), vermenigvuldigd door de kostprijs van bijvoorbeeld mantelzorg. De fabrikant heeft directe medische en niet-medische kosten meegenomen in het model, zoals al beschreven in paragraaf 2.c Studieperspectief. Tabel 4 geeft een overzicht van alle gehanteerde kosten. Alle kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2010.

Er wordt onderscheid gemaakt in de volgende kostensoorten:

1. Medicatiekosten: gebaseerd op de officiële Nederlandse prijzen

2. Kosten voor INR management
3. Medische kosten door klinische events
4. Medische follow-up kosten (3 maandelijks kosten)
5. Andere medische kosten gerelateerd aan het stoppen met de behandeling
6. Informele zorgkosten (3 maandelijks kosten)

Het zorggebruik (medicatie gebruik, INR management, het aantal keer dat zich een event voordoet, maanden in een ziektestadium, informele zorg en andere kosten) wordt geschat in het Markovmodel. Dit zorggebruik wordt dan vermenigvuldigd met de eenheidsprijzen zoals vermeld in tabel 4. Voor het schatten van de eenheidskosten is voornamelijk gebruik gemaakt van kostengegevens uit Nederlandse literatuur, die zijn omgezet naar 2010 Euro's. Kosten door productiviteitsverlies en reizen worden door de fabrikant niet genoemd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gebruikte kosten en vindt dat de kosten inzichtelijk gemaakt zijn.

Tabel 4: Identificatie en waardering van kosten (2010€)

	<i>Eenheidsprijs</i>	<i>Bron</i>	<i>Opmerkingen</i>
Medicatiekosten (dagelijkse kosten)			
Dabigatran 110 mg	€ 2,50	Boehringer Ingelheim	
Dabigatran 150 mg	€ 2,50	Boehringer Ingelheim	
Vitamine K-antagonisten	€ 0,07	(15) www.medicijnkosten.nl	Dit is een gewogen gemiddelde op basis van data van de Federatie Nederlandse Trombosediensten; 77,5% gebruikt acenocoumarol en 22,5% gebruikt fenprocoumon.
Aspirine	€ 0,04	www.medicijnkosten.nl	
Aspirine+ Clopidogrel	€ 0,55	www.medicijnkosten.nl	
Kosten voor VKA monitoren			
Jaarlijkse kosten per patiënt	€ 250	(15)	Kosten van INR controle zijn gebaseerd op een berekening van de Stichting Trombosediensten
Event kosten			
IS- fataal	€ 9994,90	(15, 16)	Nederlandse kostendata uit 1999 omgezet naar 2010
IS- onafhankelijk	€ 10.223,36		Nederlandse kostendata betreffende CVA binnen 6 maanden na event, uit 2003 omgezet naar 2010 en gebaseerd op mRS 0-1 voor onafhankelijk, mRS2-3 voor matig en mRS 4-5 voor totaal afhankelijk
IS- matige beperking	€ 14.530,88		
IS- totaal afhankelijk	€ 39.410,56	(10, 15)	
SE- fataal	€ 2.798,54	(17)	Nederlandse kostendata uit 2004 omgezet naar 2010
SE- niet fataal	€ 5.454,44	(18)	Geschat op basis van declaratiecode 14305 & 140306; gewogen gemiddelde op basis van systemische ziekte zonder diagnose en Nederlands tarief van arteriële trombose/ embolie. Daarnaast staat in referentie 22 dat fataal 50% van de kosten van niet-fataal betreft.
TIA	€ 6.066,83		Geschat op basis van declaratiecode 140164 & 140165; gemiddelde van Nederlands tarief single en multipole TIA

ICH- fataal	€ 5.397,70	(10, 18)	Aanname gebaseerd op relatieve kostenverschillen tussen de soorten CVA met onafhankelijke ICH als referentie, Nederlandse patiëntendata en tarieven: dus $(9.994,9/10.223,36) * 5.521,08$
ICH- onafhankelijk	€ 5.521,08	(18)	Geschat op basis van declaratiecode 140581 voor nederlands tarief van intracraniele bloeding
ICH- matige beperking	€ 7.847,34	(10, 15, 18)	Aanname gebaseerd op relatieve kostenverschillen tussen de soorten CVA met onafhankelijke ICH als referentie, Nederlandse patiëntendata en tarieven: dus $(14.530,88/10.223,36) * 5.521,08$
ICH- totaal afhankelijk	€ 21.283,50		Aanname gebaseerd op relatieve kostenverschillen tussen de soorten CVA met onafhankelijke ICH als referentie, Nederlandse patiëntendata en tarieven: dus $(39.410,56/ 10.223,36) * 5.521,08$
HS- fataal	€ 9.994,90	(10, 15, 16)	Aanname gelijke kosten als IS.
HS- onafhankelijk	€ 10.223,36		
HS- matige beperking	€ 14.530,88		
HS- totaal afhankelijk	€ 39.410,56		
ECH- fataal	€ 4.102,92	(10, 15)	Aanname gebaseerd op relatief kostenverschil tussen fatale en matige IS, Nederlandse patiënten data en tarieven 1999
ECH- niet fataal, niet gastrointestinaal	€ 9.380,00	(15, 19)	Aanname dat dit gelijk is aan niet fataal GI
Extracraniele bloeding- niet fataal, gastrointestinaal	€ 9.380,00		BI € 7.915- € 11.640 en declaratiecode 141507, jaar 2003 omgezet naar 2010
MB	€ 4.578,30	(18)	Aanname gebaseerd op declaratiecode 141424
AMI- fataal	€ 1.911,72	(15, 16)	Nederlandse kostendata omgezet van 1999 naar 2010
AMI, niet fataal	€ 6.067,42	(15, 20)	Nederlandse kostendata uit 2005 omgezet naar 2010
Stoppen met behandeling na event	€ 78,50	(15)	Gebaseerd op een specialistenconsult plus voorschrift recept
Verandering van behandeling			
Overlijden door ongerelateerde oorzaak	€ 0,00		Aanname geen kosten want het betreft een ongerelateerd event
Follow-up kosten (3 maandelijks kosten)			
Onafhankelijk zonder CVA verleden	€ 720,16	(10)	Gebaseerd op Nederlandse kostendata van 2003 en omgezet naar 2010 en mRS 0-1
Onafhankelijk met CVA verleden			
Matige beperking	€ 1.462,72		Gebaseerd op Nederlandse kostendata van 2003 en omgezet naar 2010 en mRS 2-3
Afhankelijk	€ 8.183,70		Gebaseerd op Nederlandse kostendata van 2003 en omgezet naar 2010 en mRS 4-5

Andere kosten			
Andere kosten (alleen voor dabigatran)	€ 30,52	(15)	Gebaseerd op een huisartsconsult inclusief voorschift recept
Stoppen behandeling zonder event, aspirine			
Stoppen behandeling zonder event, aspirine+ clopidogrel			
Stoppen behandeling zonder event, dabigatran			
Stoppen behandeling zonder event, VKA			

3.d. Methode modellering

Beschrijving: De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een Markov model waarin het natuurlijk ziektebeloop van patiënten met atriumfibrilleren wordt gevolgd, met kans op relevante klinische events (IS, HS, TIA, SE, AMI, ICH, ECH en overlijden). De belangrijkste gevolgen van een dergelijk klinische event zijn verandering van behandeling, mate van beperking (gedefinieerd door de Rankin Score bij IS of HS en de Glasgow Outcomes Scale voor ICH) en/ of een afname in kwaliteit van leven, en dood.

Modelstructuur

In figuur 1 is de vereenvoudigde modelstructuur weergegeven. In het model worden patiënten met atriumfibrilleren levenslang (tot 100 jarige leeftijd) gevolgd in 3 maandelijkse cycli. Patiënten komen het model binnen bij het starten van de behandeling, bijvoorbeeld dabigatran 2dd150mg, dabigatran 2dd110mg of VKA. De patiëntenpopulatie wordt in 10 afzonderlijke cohorten geëvalueerd afhankelijk van de CHADS₂ score op baseline te weten: CHADS₂= 0; CHADS₂= 1; CHADS₂= 2 en geen herseninfarct; CHADS₂= 2 met herseninfarct; CHADS₂= 3 en geen herseninfarct; CHADS₂= 3 met herseninfarct; CHADS₂= 4 en geen herseninfarct; CHADS₂= 4 met herseninfarct; CHADS₂= 5 met herseninfarct (conform CHADS₂ score >5 altijd herseninfarct); CHADS₂= 6 met herseninfarct (conform CHADS₂ score >5 altijd herseninfarct). De verdeling van de patiënten over de cohorten is gebaseerd op de *RE-L Y* studie. Bij de start van de patiënten in het Markov model wordt het patiëntcohort tevens ingedeeld op de mate van beperking (onafhankelijk, matige afhankelijkheid en totale afhankelijkheid; baseline: onafhankelijk). In feite wordt het model voor elk van de tien cohorten doorlopen. Het model bestaat uit 23 gezondheidstoestanden (15 permanent, 8 tijdelijk), en is gebouwd in Microsoft Excel. De permanente gezondheidstoestanden zijn als volgt:

- 1ste behandeling, geen eerder herseninfarct of -bloeding, geen beperking;
- 1ste behandeling, eerder herseninfarct, -bloeding of TIA, geen beperking;
- 1ste behandeling, eerder herseninfarct, -bloeding of TIA, matige beperking;
- 1ste behandeling, eerder herseninfarct, -bloeding of TIA, niet zelfstandig;
- 2de behandeling, geen eerder herseninfarct of -bloeding of TIA, geen beperking;
- 2de behandeling, eerder herseninfarct, -bloeding of TIA, geen beperking;
- 2de behandeling, eerder herseninfarct, -bloeding of TIA, matige beperking;
- 2de behandeling, eerder herseninfarct, -bloeding of TIA, niet zelfstandig;
- Geen behandeling, geen eerder herseninfarct of -bloeding, geen beperking;
- Geen behandeling, geen eerder herseninfarct of -bloeding, matige beperking;
- Geen behandeling, geen eerder herseninfarct of -bloeding, niet zelfstandig;
- Geen behandeling, eerder herseninfarct of -bloeding, geen beperking;
- Geen behandeling, eerder herseninfarct of -bloeding, matige beperking;
- Geen behandeling, eerder herseninfarct of -bloeding, niet zelfstandig;
- Dood.

In elke gezondheidstoestand kunnen de patiënten per cyclus een klinisch event krijgen. De tijdelijke gezondheidstoestanden volgen patiënten die een ECH hebben doorgemaakt en tijdelijk de medicatie gedurende één cyclus (3 maanden) niet gebruiken. De tijdelijke gezondheidstoestanden zijn als volgt:

- 1 cyclus geen 1ste behandeling, geen eerder herseninfarct of -bloeding, geen beperking;
- 1 cyclus geen 1ste behandeling, eerder herseninfarct of -bloeding, geen beperking;
- 1 cyclus geen 1ste behandeling, eerder herseninfarct of -bloeding, matige beperking;
- 1 cyclus geen 1ste behandeling, eerder herseninfarct of -bloeding, niet zelfstandig;
- 1 cyclus geen 2de behandeling, geen eerder herseninfarct of -bloeding, geen beperking;
- 1 cyclus geen 2de behandeling, geen eerder herseninfarct of -bloeding, matige beperking;
- 1 cyclus geen 2de behandeling, geen eerder herseninfarct of -bloeding, niet zelfstandig;
- 1 cyclus geen 2de behandeling, eerder herseninfarct of -bloeding, geen beperking;
- 1 cyclus geen 2de behandeling, eerder herseninfarct of -bloeding, matige beperking;
- 1 cyclus geen 2de behandeling, eerder herseninfarct of -bloeding, niet zelfstandig;

De cyclusduur bedraagt dus 3 maanden en patiënten starten in het model zodra ze de eerste behandeling krijgen. De overgangskansen voor een klinisch event zijn afhankelijk van herseninfarct/bloeding in de voorgeschiedenis en de mate van beperking gedurende de behandeling. Het baseline risico op een IS en andere klinische events werd bepaald op basis van de resultaten van de *RE-LY* studie. Het baseline risico op een IS is gestratificeerd naar de CHADS₂ score. Het baseline risico voor een SE, TIA, AMI, ICH, HS, ECH en een MB werd bepaald uit *RE-LY* trial data. Het model bevat meer dan 500 overgangskansen waarvan er 80 CHADS₂ afhankelijk zijn. De kansen zullen daarom hier niet een voor een behandeld en gepresenteerd worden. De overgangskansen in het model werden geschat op basis van de event rates zoals gevonden in de *RE-LY* studie. De overgangskansen, p , werden berekend uit de event rates, r , op basis van de standaard formule: $p = 1 - \exp(-r \cdot t)$, waarin t de lengte van de modelcyclus betreft (3 maanden). De overgangskansen voor IS voor de CHADS₂ score categorieën 1-6 werden geschat op basis van de event rates uit de *RE-LY* studie voor dabigatran 150 mg, dabigatran 110 mg en VKA (zie tabel 1). Sterfte door andere oorzaken werd geschat op basis van CBS-Statline 2009 gegevens. De kans op IS neemt toe met leeftijd, in het CHADS₂ scoringsstelsel neemt de kans op IS toe vanaf de leeftijd van 75 jaar. Voor dit effect is in het model rekening gehouden door bij patiënten ouder dan 75 jaar een hogere kans op IS toe te passen. Daarnaast hebben patiënten ouder dan 80 jaar een grotere kans op ICH (RR=1,8). Het risico op ECH neemt toe na de leeftijd van 70 jaar, voor patiënten jonger dan 70 jaar wordt daarom in het model een RR gebruikt van 0,5.

In het model is progressie van de ziekte afhankelijk van het optreden van klinische events zoals een herseninfarct of -bloeding. De relatieve risico's op een herseninfarct werden bepaald uit de *RE-LY* trial data en uit een mixed treatment comparison (MTC). Het relatief risico op een IS voor patiënten die dabigatran gebruiken versus die VKA gebruiken is gebaseerd op *RE-LY* trial data. De relatieve risico's voor geen behandeling en VKA is gebaseerd op de MTC.

In het model wordt tevens rekening gehouden met de mate waarin patiënten die VKA krijgen in het streefgebied van de INR zitten. Patiënten met een suboptimale INR controle hebben een grotere kans op klinische events. Vaak is de INR controle (Time in Therapeutic Range, TTR) beter dan in de gebruikelijke klinische praktijk (externe validiteit). Echter, voor Nederland is de TTR hoger dan in de *RE-LY* studie. Na een IS of ICH/HS, kunnen patiënten continueren zonder verandering van functionele status, een hogere mate van functiebeperking hebben, of overlijden. Mate van beperking na een IS of ICH/HS zijn: onafhankelijk, matig afhankelijk en compleet afhankelijk.

In het model zullen patiënten stoppen met behandeling als zich een klinisch event voordoet. In het technisch rapport staat dat op basis van klinische expert opinie aangenomen kan worden dat 100% van de patiënten stopt na een ICH/HS en dat 50% stopt na ECH (de andere 50% wordt nog 3 maanden doorbehandeld). Patiënten kunnen ook stoppen vanwege andere redenen. Om het stoppen van de eerste behandeling in kaart te brengen zijn Kaplan-Meier curves van de *RE-LY* studie gefit tot Weibull verdelingen. Voor de tweedelijns behandelingen worden constante jaarlijkse stopkansen gebruikt.

Discussie: Uitgaande van het model lijkt het erop dat patiënten eerst met dabigatran of warfarine worden behandeld en bij ziekteprogressie overstappen naar geen behandeling (tweede behandeling). Het zou echter zinvol zijn om ook een optie aan het model toe te voegen voor tweedelijnsbehandeling bijvoorbeeld om te switchen van dabigatran naar warfarine en vice versa. Het Excel bestand met het elektronische model is vanwege het complexe achterliggende ziektebeeld nog niet heel transparant. De fabrikant heeft geprobeerd dit op te lossen door toevoeging van een document waarin precies staat aangegeven wat er voor Nederland

is aangepast aan het model en een referentie waarin hetzelfde model gebruikt is.²¹ Daarnaast is het model duidelijker geworden omdat in de base-case analyse alle kansen gebaseerd zijn op de *RE-LY* studie.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de methode van modellering maar heeft daarbij nog de volgende kritiepunten:

- De aanvrager zou in het model ook moeten kijken naar een tweedelijsbehandeling zoals een switch van VKA naar dabigatran of omgekeerd.
- Het blijft onduidelijk of patiënten na het stoppen met behandeling ooit weer starten met dabigatran of VKA.

On Treatment 1

Events

Off Treatment 1

icted in

;

Figuur 1: Structuur van het gebruikte model

3.e. Aannames

Algemene aannames:

- in elke cyclus van 3 maanden kan slechts één klinisch event plaatsvinden: IS, SE, AMI, TIA, ICH, SH of ECH. Uit de *RE-LY* studie blijkt namelijk dat de kans van het zich voordoen van deze events erg laag is (5 tot 8 per 100 patiëntjaren, afhankelijk van CHADS₂ score). Echter MB kan zich voordoen in elke cyclus ondanks het voorkomen van een major klinisch event.
- de mate van beperking van patiënten kan wel gelijk blijven maar niet verbeteren (bijvoorbeeld van matig naar afhankelijk, maar niet vice versa) na een event. CVA bij patiënten met atriumfibrilleren zijn ernstiger dan bij de algemene populatie en gaan meestal gepaard met langdurige beperkingen. De data over mate van beperking voor dabigatran en warfarine werd verzameld na minstens 3 maanden na start van behandeling waardoor de korte-termijn gevolgen buiten beschouwing worden

gelaten omdat deze toch snel herstellen.

- De sterftekans door IS, HS, ICH of ECH is onafhankelijk van een eerder doorgemaakte IS. Sterftekans houdt namelijk veel meer verband met ernst van de IS dan met het verleden.

Efficacy aanname:

- De efficacy van behandeling na de trial periode blijft constant.

IS aannames:

- Patiënten die een IS, TIA of SE doormaken hebben een gelijke kans op een herhaalde IS. In de CHADS₂ risico stratificatie benadering dragen al deze events in gelijke mate bij aan het totale risico. Elke toename in IS risico gerelateerd aan events die niet in de CHADS₂ meegenomen worden, zoals AMI, wordt niet in het model meegenomen en dit kan leiden tot een onderschatting van het totale IS risico.
- Tijdelijke onderbreking van de behandeling voor een korte periode (1-2 weken) na een IS of tijdens operatieve periodes dragen niet significant bij aan het totale behandelingseffect of kosten.
- De kans op klinische events verandert niet tijdens de (tijdelijke) cycli waarin de patiënt stopt met behandeling vanwege een ECH event. Dit effect wordt al meegenomen in de baseline event rates.
- De likelihood dat een event resulteert in een toename van beperkingen is hetzelfde ongeacht een IS in het verleden. Dit is getest in gevoeligheidsanalyses en bleek van minimale invloed op de resultaten.
- SE leidt niet tot een verandering in de mate van beperking.

Hemorrhage aannames:

- Patiënten die een ICH (zonder HS) en een HS doormaken hebben een gelijke kans op extra beperkingen.
- Bij patiënten die stoppen met alle behandelingen vanwege bloedingen wordt aangenomen dat ze geen toekomstig klinisch voordeel of extra behandeling krijgen. Uit een studie van Currie et al. bleek dat bij patiënten die met warfarine gestopt waren, na 42 dagen het risico op CVA en bloedingen weer even hoog was als bij onbehandelde patiënten.²²

Aannames behandeling:

- Patiënten die stoppen met warfarine of dabigatran switchen naar geen behandeling.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de aannames maar vindt wel dat deze in extra gevoeligheidsanalyses onderzocht hadden moeten worden.

3.f. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyses wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In het geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Beschrijving: De fabrikant heeft de robuustheid van de uitkomsten in de base-case analyse onderzocht door middel van univariate gevoeligheidsanalyses voor een aantal kritische parameters in het model. Onderzochte parameters in de univariate gevoeligheidsanalyses betroffen: kosten INR controle (€125; € 500), event kosten (50%, 150%), , (dis)utiliteiten (zie tabel 5), tijdshorizon (2, 15 jaar); disconteringsvoet; INR range met verschillende scenario's, percentage patiënten jonger dan 80 jaar (50%, 70%), CHADS₂ verdeling (0:100%, 5/6:100%).

In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de robuustheid van de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) onderzocht. Een brede set van model parameters werd tegelijkertijd gevarieerd binnen hun 95% betrouwbaarheidsinterval. Tabel 6 geeft de variabelen en de bijbehorende kansverdelingen weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

Er zijn ook een aantal scenario-analyses uitgevoerd door de aanvrager:

- een scenario gebaseerd op de RE-LY resultaten van de subgroepenanalyse in het derde TTR kwartiel (overeenkomstig de Nederlandse TTR=70%). Door de unieke trombose zorgverlening in Nederland is de tijd dat patiënten zich binnen de streefwaarden van INR controle bevinden veel hoger dan in andere landen. De invloed hiervan is in een scenarioanalyse onderzocht. Dit is gedaan op basis van de resultaten van de RE-LY subgroepenanalyse van patiënten in het derde cTTR kwartiel (65,5%-72,6%).²³ De gemiddelde tijd binnen de therapeutische INR streefwaarde (gemiddelde cTTR = 70,3%) in dit derde kwartiel kwam overeen met

de gemiddelde TTR die werd gevonden in de Nederlandse centra van de *RE-LY* studie (gemiddelde cTTR = 70,2%).

- *Prescription Real-World VKA combinatie scenario* gebaseerd op Nederlandse literatuur over het werkelijke gebruik van medicijnen voor atriumfibrilleren²⁴ gecombineerd met data gebruikt voor het hieronder beschreven *real-world VKA controle scenario*.^{25,26} Naast VKA wordt ook aspirine en geen behandeling in de analyse meegenomen (77% van de AF patiënten gebruikt acenocoumarol of fenprocoumon; 15% van de AF patiënten gebruikt aspirine; 8% van de AF patiënten wordt niet behandeld).

- *Real-world VKA controle scenario* gebaseerd op Nederlandse INR controle data. Omdat Nederland andere INR ranges hanteert werd het percentage patiënten geschat dat valt tussen de INR range 2,0 en 3,5 en dit bleek 79%.^{25,26} Het percentage onder en boven de INR range werd geschat met een referentie van Veeger et al. 2006.²⁷

- alle patiënten worden behandeld met dabigatran 150 mg ongeacht leeftijd versus warfarine

- alle patiënten worden behandeld met dabigatran 110 mg ongeacht leeftijd versus warfarine

- alle patiënten starten in gezondheidstoestand matig afhankelijk

- alle patiënten starten in gezondheidstoestand totaal afhankelijk.

De onzekerheid in de individuele parameters werden onderzocht door probabilistische kansverdelingen en geanalyseerd door Monte Carlo simulatie (1,000 iteraties).

Discussie: De aanvrager heeft een uitgebreide range aan univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd.

In het model is echter moeilijk te achterhalen welke univariate analyses zijn uitgevoerd, met welke parameterranges en wat de resultaten van deze gevoeligheidsanalyses zijn. Gezien het grote aantal aannames dat is beschreven in de vorige paragraaf zouden meer gevoeligheidsanalyses gedaan moeten worden.

Bij patiënten met atriumfibrilleren zonder klepafwijking die behandeld worden met acenocoumarol of fenprocoumon is het INR streefgebied 2,5-3,5 en bij de behandeling met warfarine is het INR streefgebied 2,0-3,0. Indien de INR waarde onder het streefgebied komt dan neemt de kans op trombo-embolieën toe; komt de waarde boven het streefgebied dan neemt de kans op bloedingen toe. Bij de behandeling met een vitamine K-antagonist is het dus van belang om binnen het INR streefgebied te blijven. Mede door de unieke trombosezorg (en dus goede INR controle) in Nederland blijkt de gemiddelde tijd dat patiënten zich binnen de streefwaarden bevinden hoger te zijn dan in andere landen.²³ Daarom is naast de totale *RE-LY* populatie ook uitgegaan van een subgroepanalyse die is gedaan in de *RE-LY* studie waarbij de tijd in het streefgebied overeenkomt met die van de Nederlandse centra in de *RE-LY* studie.²³ Het werkelijk medicijngebruik zoals onderzocht in het Prescription Real-World VKA combinatie scenario is geen realistische behandeloptie bij deze patiënten, want aspirine wordt alleen voorgeschreven bij patiënten met een laag risico.

Tabel 5: Overzicht van de waarden (dis)utiliteiten zoals gebruikt in de univariate gevoeligheidsanalyses

Disutiliteit per event	Base-case waarde	Lage waarde	Hoge waarde
IS (ICD 9: 436)	0,1171	0	0,1418
SE (ICD 9: 444)	0,0390	0	0,0632
TIA (ICD 9: 435)	0,0330	0	0,0886
ICH (ICD 9: 436)	0,1171	0	0,2053
HS (ICD 9: 436)	0,1171	0	0,1418
ECH (ICD 9: 436)	0,0983	0	0,1644
MB	0,0044	0	0,0061
AMI (ICD 9: 410)	0,0626	0	0,0908
Utiliteit per toestand			
Onafhankelijk zonder IS historie (AF patiënten, ICD 9: 427, 75% percentiel)	0,85	0,8279	0,8671
Onafhankelijke toestand (mRS 0-1)	0,81	0,7909	0,8284
Matige beperking (mRS 2-3)	0,68	0,6642	0,6956
Afhankelijke toestand (mRS 4-5)	0,15	0,1465	0,1535

mRS= modified Rankin Scales

Tabel 6: parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyses

<i>Parameter</i>		<i>kansverdeling</i>	<i>bron</i>
Kansen events	RR	lognormaal	(4-7)
Disability verdeling per event	%	Geen PSA	
Disutiliteit per event	%	Bèta	(8)
Utiliteit per disability status	%	Bèta	(8)
Kosten	€	Gamma	Aanname

Conclusie: De CFH vindt dat de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses voldoende inzichtelijk gemaakt zijn. De CFH mist nog een scenarioanalyse waarbij gekeken wordt naar de invloed van tweedelijnsbehandeling bijvoorbeeld als na dabigatran behandeling geswitcht kan worden naar VKA en vice versa.

4. Uitkomsten.

4.a. Effecten

De aanvrager claimt dat behandeling met dabigatran resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van VKA (2.156 QALY voor 10.000 patiënten, zie tabel 7).

Tabel 7: Totale en incrementele effecten voor dabigatran versus trial-based VKA per patiënt

	Disconteringsvoet 1,5%		Disconteringsvoet 0%	
	QALY	LYG	QALY	LYG
Dabigatran	8,07	9,93	9,05	11,15
VKA	7,85	9,71	8,79	10,90
Incrementeel dabigatran vs VKA	0,22	0,22	0,26	0,25

Tabel 8: Totaal en incrementeel aantal klinische events voor dabigatran versus trial-based VKA, gebaseerd op een cohort van 10.000 patiënten

Events	Dabigatran	Prescription VKA	Vershil
<i>IS (primair+ terugkerend)</i>	3.714	3.781	-67
Fataal	1.425	1.381	43
Onafhankelijk	1.186	1.327	-141
Matige beperking	655	585	69
Totale afhankelijkheid	449	488	-39
<i>SE</i>	504	543	-39
Fataal	2	2	0
Niet-Fataal	502	541	-39
<i>TIA</i>	1.013	1.258	-246
<i>ICH & HS</i>	361	874	-513
Fataal	153	422	-269
Onafhankelijk	36	74	-38
Matige beperking	41	84	-43
Totale afhankelijkheid	131	294	-163
<i>ECH</i>	3.403	2.917	485

<i>AMI</i>	Fataal	41	35	6
	Niet-fataal, Niet-GI	2.628	2.345	282
	Niet-fataal, GI	734	537	197
		1.171	956	215
	Fataal	13	11	2
	Niet-Fataal	1.158	946	212
	Totaal	10.165	10.330	-165
IS (primair)				
		1.817	1.810	7
	Onder behandeling	1.100	1.199	-99
	Zonder behandeling	717	611	106
IS (terugkerend)				
		1.897	1.971	-74
	Onder behandeling	1.081	1.240	-159
	Zonder behandeling	815	731	85

In tabel 8 staan het totaal aantal klinische events die volgens de aanvrager zijn opgetreden in beide behandelarmen gedurende de levenslange tijdshorizon en in het cohort van 10.000 patiënten. Bij de patiënt die met dabigatran behandeld werd heeft zich gemiddeld 1,02 event voorgedaan ten opzichte van 1,03 bij VKA behandeling.

4.b. Kosten

De behandeling met dabigatran resulteert volgens de aanvrager in € 1.664 meer kosten per patiënt (verdisconteerd) ten opzichte van VKA. Dit komt voornamelijk door de hogere medicatiekosten van behandeling met dabigatran. Zie tabel 9 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 9: Incrementele en totale kosten voor dabigatran 150 mg bid (<80 jaar) en 110 mg bid (≥80 jaar), en trial-based VKA uitgedrukt in Euro's voor een levenslange analyseperiode per patiënt (4% discontering).

	Dabigatran	VKA	Vershil
Directe kosten			
Medicatiekosten (€)	5.220	1.593	3.626
Event kosten (€)	12.863	13.667	-804
Follow-up kosten (€)	27.996	29.156	-1.160
Totaal (€)	46.079	44.416	1.664
Incrementele kosten (€)			1.664

4.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

De aanvrager claimt een kosteneffectiviteit van behandeling met dabigatran versus VKA met een ratio van € 7.719 per QALY (zie tabel 10).

Tabel 10: Incrementele kosteneffectiviteit voor dabigatran 150 mg bid (<80 jaar) en 110 mg bid (≥80 jaar) versus VKA

	Disconteringsvoet kosten 4% effecten 1,5%	Disconteringsvoet kosten 0% effecten 0%
IKUR dabigatran vs VKA	7.719	7.695

IKER dabigatran vs VKA	7.693	7.776
------------------------	-------	-------

4.d. Gevoeligheidsanalyse

In tabel 11 staan de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses gepresenteerd zoals uitgevoerd door de aanvrager. Hieruit valt af te leiden dat variatie in de meeste parameters weinig invloed op de IKUR heeft, behalve een kortere tijdshorizon, alleen behandelen van patiënten met een hoog risico op CVA (hoge CHADS₂ scores), verlaging van de INR controle kosten, de hoogte van de follow-up kosten en de hoogte van de klinische effectiviteitswaarden.

Uit de scenario-analyses blijkt dat bij patiënten met een betere INR controle (derde kwartiel TTR), alleen behandeling met 110 mg dabigatran of bij patiënten met een slechte basisconditie (100% totaal afhankelijk) dabigatran minder kosteneffectief wordt (zie tabel 12).

Tabel 11: Resultaten univariate gevoeligheidsanalyses (€)

	Incrementele kosten (in €'s)	Incrementele effecten (QALYs)	Incrementele kosten-utiliteits ratio (IKUR)
<i>Base case</i>	16.641.926	2.156	7.719
Inclusie indirecte kosten	4.494.034	2.156	2.085
Tijdshorizon (levenslang in base case)			
- 2 jaar	6.236.828	-132	Warfarine is dominant
- 5 jaar	10.829.213	163	66.422
- 15 jaar	15.348.026	1.389	11.051
Discontering (1.5 and 4.0% voor effecten en kosten in de base case)			
- geen discontering	19.684.805	2.558	7.695
- effecten en kosten 4%	16.641.926	1.681	9.901
Leeftijd start model (60% jonger dan 80 jaar in base case)			
- 50%	15.814.041	1.936	8.169
- 70%	17.469.810	2.376	7.353
CHADS ₂			
- CHADS ₂ 0 (100%)	17.088.490	2.365	7.227
- CHADS ₂ 1 (100%)	16.964.317	2.279	7.443
- CHADS ₂ 2 (100%)	16.751.760	2.178	7.691
- CHADS ₂ 3 (100%)	16.342.058	2.113	7.735
- CHADS ₂ 4 (100%)	16.346.299	2.045	7.992
- CHADS ₂ 5/6 (100%)	15.369.858	2.008	7.653
Klinische effectiviteitswaarden			
- ondergrens 95% betrouwbaarheidsinterval van relatief risico versus VKA	2.384.237	3.447	692
- bovengrens 95% betrouwbaarheidsinterval van relatief risico versus VKA	39.034.933	-940	Warfarine is dominant
Disutiliteiten per event			
- geen disutiliteiten	16.641.926	2.134	7.797
- Bovengrens 95% betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op Bèta verdeling	16.641.926	2.151	7.737
-toevoeging van een extra disutiliteit aan de disutiliteiten voor de tweede co-morbiditeit van 0,05285 (Sullivan)	16.641.926	2.164	7.689
- ICH disutiliteit 130% van base-case	16.641.926	2.164	7.690
- ECH disutiliteit niet meegenomen	16.641.926	2.196	7.578
- ECH disutiliteit hoogste waarde 95% BI	16.641.926	2.129	7.817

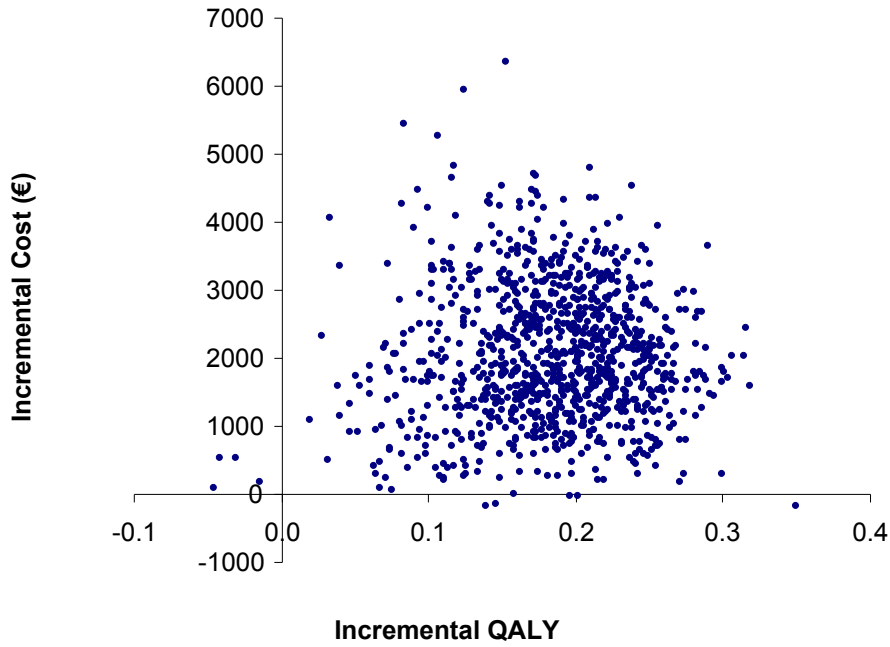
- MB disutiliteit niet meegenomen	16.641.926	2.151	7.737
- MB disutiliteit hoogste waarde 95% BI	16.641.926	2.158	7.712
Inclusie utiliteit VKA management (0,948 voor ziekenhuis en 0,941 voor huisartsenpraktijk)	16.641.926	2.610	6.377
Exclusie utiliteit dabigatran (0,973 gedurende 1 jaar)	16.641.926	2.382	6.988
Utiliteiten disability status			
- Ondergrens 95% betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op Bèta verdeling	16.641.926	2.100	7.926
- Bovengrens 95% betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op Bèta verdeling	16.641.926	2.209	7.534
- hoogste waarde Post et al. (0,30)	16.641.926	2.050	8.116
Kosten INR controle (jaarlijkse kosten per persoon)			
- 50% prijs daling (=€125)	23.834.470	2.156	11.056
- 100% prijs stijging (€500)	2.256.837	2.156	1.047
Event kosten			
- 50% daling kosten	20.663.107	2.156	9.584
- 50% stijging kosten	12.620.744	2.156	5.854
Follow up kosten			
- 50% daling kosten	22.437.568	2.156	10.408
- 50% stijging kosten	10.846.283	2.156	5.031

Tabel 12: Resultaten scenarioanalyses (€) (gebaseerd op een cohort van 10.000 patiënten)

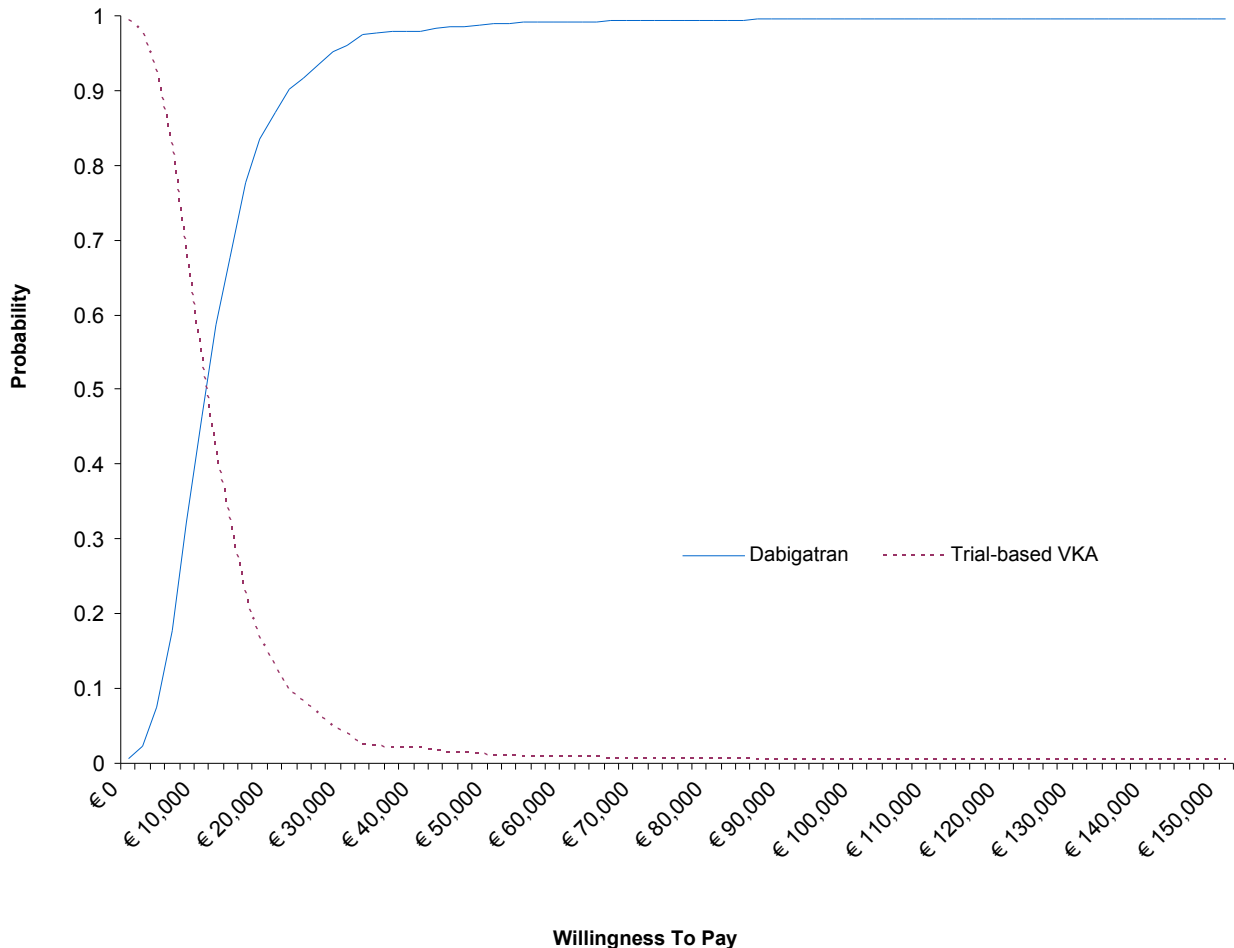
	Incrementale kosten (in €'s)	Incrementele effecten (in QALYs)	Incrementele kosten-utiliteits ratio (IKUR)
Base case 150mg 2dd <80 jaar, 110mg 2dd ≥80 jaar vs Trial like VKA controle	16.641.926	2.156	7.719
Derde kwartiel TTR evaluatie, volgens Wallentin et al. (Lancet 2010).	21.113.873	1.584	13.332
INR controle en behandel scenario's			
- <i>Real-world</i> VKA controle (i.e. warfarine TTR zoals geobserveerd in werkelijkheid)	16.081.346	2.272	7.078
- <i>Prescription Real-world</i> VKA controle (i.e. warfarine, aspirine en geen behandeling zoals geobserveerd in werkelijkheid)	17.776.262	2.939	6.049
Dabigatran 150mg 2dd versus Trial based VKA controle (direct uit RE-LY, alle leeftijdsgroepen, i.e. individuele dosis-model)	18.489.016	2.533	7.300
Dabigatran 110mg 2dd versus Trial based VKA controle (direct uit RE-LY, alle leeftijdsgroepen, i.e. individuele dosis-model)	24.228.202	1.914	12.656
Stroke disability			

(100% onafhankelijk in base case)			
- 100% matig afhankelijk	16.059.236	1.974	8.134
- 100% totaal afhankelijk	26.617.807	1.761	15.118

Dabigatran vs. Trial-based VKA



Figuur 2: Cost-effectiveness plane voor dabigatran versus trial-based VKA, ICER wordt gepresenteerd als kosten per QALY (1,000 replicaties)



Figuur 3: Cost-effectiveness acceptability curve met de kansen dat dabigatran en VKA kosten-effectief zijn bij verschillende willingness-to-pay drempels.

Figuur 2 en 3 presenteren de cost-effectiveness plane en de cost-effectiveness acceptability curve voortvloeiend uit de probabilistische gevoeligheidsanalyses. Bij een willingness to pay van 28,800 €/QALY is de kans op een acceptabele kosten-effectiviteitsratio voor dabigatran versus trial-based VKA $\geq 95\%$.

Conclusie: De CFH vindt dat de resultaten en de gevoeligheidsanalyses voldoende zijn uitgewerkt.

5. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat behandeling met dabigatran (150 mg tweemaal daags bij patiënten jonger dan 80 jaar en 110 mg tweemaal daags bij patiënten van 80 jaar en ouder) een kosteneffectieve behandeling is ten opzichte van VKA behandeling. De resultaten zijn gevoelig voor de mate van INR controle, de hoogte van de INR monitoring kosten, inclusie van indirecte kosten, de baseline gezondheidstoestand van de patiënten, de tijdshorizon en de kans op klinische events (hoogte RRs dabigatran versus warfarine).

De kosteneffectiviteitsanalyse van de aanvrager kent echter een aantal tekortkomingen:

- De CFH kan zich vinden in de (dis)utiliteiten die gebruikt zijn in het model maar vindt wel dat in de base-case analyse al gebruik had moeten worden gemaakt van een hogere ICH disutiliteit.
- De aanvrager zou in het model ook moeten kijken naar een switch naar een tweedelijsbehandeling bijvoorbeeld van VKA naar dabigatran of omgekeerd.
- Het is onduidelijk of patiënten na het stoppen met behandeling ooit weer starten met dabigatran of VKA.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van dabigatran bij de preventie van CVA en systemische embolie voldoende is onderbouwd.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in mei 2012

6. Literatuur

1. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Atriumfibrilleren. Utrecht, 2009. Rapportnr. M79. Beschikbaar via: nhg.artsennet.nl
2. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Venieuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose. Utrecht, 2008. Beschikbaar via www.cbo.nl.
3. European Medicines Agency. Assessment report for Pradaxa®. London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
5. Supplement to: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Phil D. et al. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. n engl j med 363;19 nejm.1876 org november 4, 2010.
7. Supplement to: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010;363:1875-6.
8. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ and Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. Medical Decision Making 2011; published ahead of p[rint 21 March 2011 DOI: 10.1177/0272989X11401031 (includes supplemental material).
9. Tengs T.O. and Lin T.H. A Meta-Analysis of Quality-of-Life Estimates for Stroke. Pharmacoeconomics 2003; 21 (3): 191-200.
10. Baeten S.A., van Exel N.J.A, Dirks M. et al. Lifetime health effects and medical costs of integrated stroke services - a non-randomized controlled cluster-trial based life table approach. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2010, 8:21.
11. Post P.N., Stiggelbout A.M., Wakker P.P. The Utility of Health States After Stroke A Systematic Review of the Literature. Stroke. 2001;32:1425-1429.
12. Robinson A, Thomson R, Parkin D et al. How patients with atrial fibrillation value different health outcomes: a standard gamble study. J Health Services Research & Policy 2001;6(2):92-8.
13. Sullivan PW, Lawrence WF and Ghushchyan V. A National Catalog of Preference-Based Scores for Chronic Conditions in the United States. Med Care 2005;43: 736-749.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Issued: March 2012 NICE technology appraisal guidance 249. www.nice.org.uk/ta249.
15. Hakkaart-van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en standaardkosprijzen voor economische evloutaties in de gezondheidszorg. College voor Zorgverzekeringen. Geactualiseerde versie 2010.
16. van Hout BA. and Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors: Whom to treat? European Heart Journal (2001) 22, 751-761.
17. Groot M. Economic Evaluation Serving different actors in a changing environment; some examples.

PhD thesis 2006.

18. Nederlandse Zorgautoriteit DBC-tarief applicatie 2010. <http://ctg.bit-ic.nl/Nzatarieven/top.do>. (Last accessed: December 10, 2010).
19. Vonkeman HE, Klok RM, Postma MJ et al. Direct Medical Costs of Serious Gastrointestinal Ulcers among Users of NSAIDs. *Drugs Aging* 2007; 24 (8): 681-690.
20. Tiemann O. Variations in hospitalisation costs for acute myocardial infarction- a comparison across europe. *Health Econ.* 17: S33–S45 (2008).
21. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thrombosis and Haemostasis* 2011, 105:5: 908-919.
22. Currie CJ, Jones M, Goodfellow J et al. Evaluation of survival and ischaemic and thromboembolic event rates in patients with non-valvar atrial fibrillation in the general population when treated and untreated with warfarin. *Heart.* Feb 2006;92(2):196-200.
23. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al.; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-83.
24. T. Dinh, R. Nieuwlaat, R. G. Tieleman et al. Antithrombotic drug prescription in atrial fibrillation and its rationale among general practitioners, internists and cardiologists in The Netherlands – the EXAMINE-AF study. A questionnaire survey. *Int J Clin Pract*, January 2007, 61, 1, 24–31.
25. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting Medische jaarverslagen 2009.
26. PHARMO report. Time in therapeutic range during anticoagulant treatment. PHARMO Institute P1121. 2010.
27. Veeger NJGM, Piersma-Wichers M, Hillege HL, Crijns HJGM, van der Meer J. Early detection of patients with a poor response to vitamin K antagonists: the clinical impact of individual time within target range in patients with heart disease. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1625–7

Kostenconsequentieraming voor uitbreiding van nadere voorwaarden in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor dabigatran (Pradaxa®) bij cerebrovasculair accident en systemische embolie

1. Inleiding

Dabigatran is in 2008 geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een totale heup- of knieervangende operatie hebben ondergaan¹. Het product is in het GVS opgenomen waarbij nadere voorwaarden de toepassing beperken tot deze indicatie. Dabigatran is geregistreerd voor de preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijking, met één of meer van de volgende risicofactoren: CVA of voorbijgaande beroerte (TIA) of systemische embolie in de anamnese, linker ventrikel ejectiefractie < 40%, systemische hartfalen NYHA klasse 2, leeftijd ≥ 75 jaar en/of leeftijd ≥ 65 jaar in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie.

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met de vitamine K-antagonisten (VKA) acenocoumarol of fenprocoumon. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft vastgesteld dat dabigatran bij deze indicatie een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. VKAs (o.a. acenocoumarol en fenprocoumon).² In dit rapport worden de kosten ten laste van het farmaciebudget geraamd die ontstaan indien de nadere voorwaarden voor dabigatran worden uitgebreid naar bovenstaande nieuwe indicatie.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

De prevalentie van atriumfibrilleren in Nederland is bepaald voor de jaren 1990-1999 en wordt geschat op 5,5% van de patiënten boven 55 jaar.³ Op basis van de CBS bevolkingsgegevens uit 2010 brengt extrapolatie van het aantal mensen boven de leeftijd van 55 jaar en vermenigvuldiging met 5,5%, het aantal Nederlandse patiënten met atriumfibrillatie op zo'n 260.000.⁴

De VKAs acenocoumarol en fenprocoumon zijn geregistreerd voor "profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen". De patiëntengroep met atriumfibrilleren die in aanmerking komt voor behandeling met de VKAs acenocoumarol en fenprocoumon, komt grotendeels overeen met de groep die in aanmerking zal gaan komen voor behandeling met dabigatran. In het jaarverslag van 2009 van de Nederlandse trombosediensten staat dat 211.024 patiënten met atriumfibrilleren met de VKAs acenocoumarol en fenprocoumon zijn behandeld.⁵ Mogelijk dat het aantal patiënten in de toekomst hoger zal liggen, aangezien een recente Europese richtlijn⁶ een verruiming van het indicatiegebied voor toepassing van VKAs bij atriumfibrilleren heeft voorgesteld. De groei van het aantal patiënten met atriumfibrilleren die met VKA werd behandeld, was in 2008 en 2009 t.o.v. het voorgaande jaar respectievelijk 9,9% en 7,0%. In de schatting van het aantal patiënten voor 2011 en latere jaren, is de aanvrager uitgegaan van een jaarlijkse groei van 5% vanaf 2009. Volgens de fabrikant wordt geschat dat 5% van de patiënten met atriumfibrilleren een contra-indicatie heeft voor dabigatran.

Op basis van deze gegevens is het verwachte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling met dabigatran ~232.000 in 2012. In deze KCR wordt er verder van uitgegaan dat het aantal patiënten met atriumfibrilleren jaarlijks toeneemt met 5% en dat 5% van de patiënten met atriumfibrilleren een contra-indicatie heeft voor dabigatran. In tabel 1 staat de jaarlijkse groei in het aantal patiënten weergegeven.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met atriumfibrilleren dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met dabigatran.

	2012	2013	2014
aantal patiënten dat voor VKA behandeling in aanmerking komt	244.287	256.501	269.326
aantal patiënten dat door contra-indicaties niet voor dabigatran in aanmerking komt (5%)	12.214	12.825	13.466
totale aantal patiënten dat jaarlijks voor dabigatran in aanmerking komt	232.000	244.000	256.000

Off-label gebruik

Bij de huidige geregistreerde indicaties van dabigatran is sprake van enig off-label gebruik. Het CVZ gaat ervan uit dat dit off-label gebruik deels ondervangen wordt door het registreren van de nieuwe indicatie. Om deze reden wordt aan het risico op off-label gebruik in deze KCR geen extra berekening gewijd.

Substitutie en Marktpenetratie

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Dabigatran zal als monotherapie worden toegepast en de toepassing van de VKAs acenocoumarol of fenprocoumon deels vervangen. Volgens de GIP databank werd in 2009 fenprocoumon bij 76.007 patiënten (21%) toegepast terwijl acenocoumarol bij 279.770 patiënten (79%) is voorgeschreven.⁷ VKAs worden breder toegepast dan de hier besproken indicatie. In deze KCR wordt aangenomen dat de verhouding van toepassing van deze middelen bij atriumfibrilleren dezelfde is (20/80%). Tevens wordt ervan uitgegaan dat de substitutie evenredig verdeeld is over de patiëntenaantallen die deze middelen gebruiken.
- In deze KCR worden alleen de kosten voor het farmaciebudget meegenomen. Dabigatran leidt mogelijk tot besparingen in het gezondheidszorgbudget, omdat nauwgezette controle van de antistolling niet nodig is. Deze mogelijke besparingen zijn echter niet meegenomen in de berekening.
- Schatting van de marktpenetratie is onzeker. Op basis van therapeutische meerwaarde, gelijke toepasbaarheid en iets groter gebruiksgemak dan bij de VKAs, kan uiteindelijk 30-60% van de in aanmerking komende patiënten daadwerkelijk behandeld worden met dabigatran. Er is aangenomen dat de marktpenetratie in het eerste jaar 10-20% bedraagt, in het tweede jaar 20-40%, en in het derde jaar oploopt tot 30-60%.

Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering voor dabigatran is 150 mg tweemaal per dag. De aanbevolen dosering voor patiënten 80 jaar en ouder, patiënten met een hoog bloedingsrisico en patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-intestinale reflux is tweemaal daags 110 mg. Volgens de WHO website is de DDD voor acenocoumarol 5 mg, en de DDD voor fenprocoumon 3 mg.

Voor alle patiënten met atriumfibrilleren gaat de KCR uit van chronisch gebruik.

Kosten

Voor dabigatran is de AIP prijs voor de 110 mg tabletten gelijk aan die van de 150 mg, nl. €1,35. De inkooprijzen voor acenocoumarol en fenprocoumon zijn resp. €1,68 per 100 tabletten en €2,36 per 50 tabletten.⁸ De kosten van dabigatran, acenocoumarol en fenprocoumon voor de behandeling van atriumfibrilleren zijn te vinden in Tabel 2.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van dabigatran, acenocoumarol, of fenprocoumon bij atriumfibrilleren.

	dabigatran	acenocoumarol	fenprocoumon
Dagelijkse dosering*	300 mg/dag	5 mg/dag	3 mg/dag
aantal tabletten /dag	2	5	1
prijs per tablet	€ 1,35	€ 0,02	€ 0,05
inkoopkosten per jaar	€ 985,50	€ 30,66	€ 17,23
Inclusief clawbackkorting (6,82%, max €6,80/recept)	€ 958,30	€ 28,57	€ 16,05
aantal recepten/jaar	4	4	4
receptregel	7,50	7,50	7,50
totale kosten per jaar zonder BTW	€ 1.015,50	€ 58,57	€ 46,05
Totale kosten per jaar met BTW	€ 1.076,43	€ 62,08	€ 48,82

* gebaseerd op de DDD van de WHO

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer dabigatran aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie atriumfibrilleren met eerder genoemde risicofactoren.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de meerkosten voor het farmaciebudget mogelijk gedeeltelijk gecompenseerd worden door besparingen in het gezondheidszorgbudget. Nauwgezette controle van de antistolling zoals deze plaatsvindt bij de VKAs, is bij dabigatran niet nodig. De aanvrager schat deze besparingen op € 500 per patiënt per jaar. Door de FIEG en de Nederlandse Trombosedienst worden deze kosten geschat op respectievelijk €250 en €271 per patiënt per jaar. Hoewel op basis van deze schatting de meerkosten gedeeltelijk elders in de zorg kunnen worden gecompenseerd, is zeer onzeker of het realistisch is een dergelijke potentiële toekomstige besparing op voorhand in te boeken.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van dabigatran aan het behandel- arsenaal voor atriumfibrilleren

jaar	Markt- penetratie	aantal patiënten	€1.076 per patiënt/jaar	Besparingen door substitutie acenocoumarol fenprocoumon		Totale kosten per jaar
				80% v.d. pat.	20% v.d. pat.	
2012	10%	23.200	24.973.176	€ 62,08 per patiënt/jaar	€ 48,82 per patiënt/jaar	23.594.446
	20%	46.400	49.946.352	1.152.205	226.525	47.188.893
2013	20%	48.800	52.529.784	2.423.603	476.483	49.629.698
	40%	97.600	105.059.568	4.847.206	952.966	99.259.395
2014	30%	76.800	82.669.824	3.814.195	749.875	78.105.754
	60%	153.600	165.339.648	7.628.390	1.499.750	156.211.507

4. Conclusies

Rekening houdend met uitval en 30-60% markpenetratie, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor dabigatran gepaard gaan met een toename in kosten ten laste van het farmaciebudget, die kan variëren tussen € 78 en € 156 miljoen per jaar in 2014. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met atriumfibrilleren dat behandeld zal worden met dabigatran en VKAs.

5. Referenties