

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Uw brief van
14 december 2012

Uw kenmerk
Farma

Datum
16 mei 2013

Ons kenmerk
ZA/2013056983

Behandeld door
mw. P. Pasma

Doorkiesnummer
(020) 797 8026

Onderwerp
Uitbreiding nadere voorwaarden ivabradine (Procoralan®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 7 december 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot ivabradine (Procoralan®). Het CVZ heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Ivabradine is beschikbaar in de vorm van 5 mg filmomhulde tabletten. Dit product is reeds opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem (GVS) op bijlage 1B voor de behandeling van chronische stabiele angina pectoris. Hiervoor bestaan de volgende bijlage 2 voorwaarden: uitsluitend voor een verzekerde met stabiele angina pectoris die een contra-indicatie of intolerantie heeft voor een bètablokker en niet uitkomt met diltiazem of de combinatie van een langwerkend nitraat en een dihydropyridine calcium-antagonist, en die ivabradine als monotherapie of als tweevoudige therapie samen met een langwerkend nitraat of een dihydropyridine calciumantagonist gebruikt.

De nieuwe indicatie waarvoor ivabradine is geregistreerd, luidt: "Behandeling van chronisch hartfalen NYHA-klasse II-IV met systolische dysfunctie, bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie ≥ 75 spm is, in combinatie met standaardbehandeling, inclusief behandeling met bètablokkers, of wanneer behandeling met bètablokkers is gecontra-indiceerd of niet wordt getolereerd."

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft geoordeeld dat ivabradine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV in sinusritme met systolische disfunctie met rusthartfrequentie ≥ 75 spm wanneer toegevoegd aan een individueel, optimaal en richtlijnconform ingestelde medicamenteuze behandeling die in principe een ACE-remmer, diureticum, bètablokker en aldosteronantagonist omvat tenzij de patiënt hiervoor niet is aangewezen, een contra-indicatie heeft of deze niet verdraagt.

De WAR concludeert verder dat de doelmatigheid van ivabradine toegevoegd aan standaardbehandeling bij de behandeling van chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV met sys-

tolische dysfunctie, bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie ≥ 75 spm voldoende is onderbouwd. De fabrikant schat de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) op € 8.111 per QALY. De WAR is van mening dat voldoende aannemelijk is gemaakt dat bestaande onzekerheden waarschijnlijk niet zullen leiden tot een grote toename in de ICER.

Rekening houdend met een therapeutische meerwaarde en een marktpenetratie van 60-80% na drie jaar, zal opname op lijst 1B van het GVS van ivabradine (Procoralan®) bij de behandeling van chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV met systolische dysfunctie, bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie ≥ 75 spm, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €10 miljoen tot maximaal €15 miljoen.

Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met chronisch hartfalen dat exact aan de geregistreerde indicatie zal voldoen.

Ivabradine is reeds opgenomen op bijlage 1B voor de hoofdindicatie chronische stabiele angina pectoris. Volgens de systematiek van het GVS adviseert het CVZ u om de bijlage 2 voorwaarden van ivabradine met de bovengenoemde indicatie uit te breiden.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport ivabradine (Procoralan®) bij de indicatie chronisch hartfalen

De Commissie Geneesmiddelen (CG) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ivabradine (Procoralan®) filmomhulde tabletten. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Ivabradine heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV in sinusritme met systolische disfunctie met rusthartfrequentie ≥ 75 spm wanneer toegevoegd aan een individueel, optimaal en richtlijnconform ingestelde medicamenteuze behandeling die in principe een ACE-remmer, diureticum, bètablokker en aldosteronantagonist omvat tenzij de patiënt hiervoor niet is aangewezen, een contra-indicatie heeft of deze niet verdraagt.

Ivabradine (Procoralan®), filmomhulde tablet

Geregistreerde indicatie. "(...) chronisch hartfalen NYHA-klasse II-IV met systolische dysfunctie, bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie ≥ 75 spm is, in combinatie met standaardbehandeling, inclusief behandeling met bètablokkers, of wanneer behandeling met bètablokkers is gecontra-indiceerd of niet wordt getolereerd."

Dosering. 5 mg 2dd. Na een behandelingsduur van twee weken kan de dosis worden verhoogd naar 7,5 mg 2dd wanneer de hartfrequentie in rust voortdurend boven de 60 spm is of worden verlaagd tot 2dd 2,5 mg wanneer de hartfrequentie in rust voortduren onder de 50 slagen per minuut spm is.

Werkingsmechanisme. Ivabradine werkt via selectieve en specifieke remming van de cardiale pacemaker I_f -stroom, welke de spontane diastolische depolarisatie in de sinusknoop en de hartfrequentie bepaalt. De cardiale effecten zijn specifiek voor de sinusknoop zonder effecten op intra-atriale, atrioventriculaire of intraventriculaire geleidingstijden, evenmin als op myocardiale contractiliteit of ventriculaire repolarisatie.

Bijzonderheden. Ivabradine is ook geregistreerd voor de behandeling van chronische stabiele angina pectoris. De voorliggende beoordeling heeft betrekking op een uitbreiding van de nadere voorwaarden van ivabradine op bijlage 2 Rzv met bovenstaande indicatie.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Het toevoegen van ivabradine aan een standaardbehandeling bij patiënten en met chronisch hartfalen NYHA-klasse II tot IV in sinusritme met systolische disfunctie leidde in een fase III studie tot statistisch significant minder mortaliteit en minder (cardiogerelateerde) hospitalisatie in een subgroep van patiënten met een bevestigde rusthartfrequentie van tenminste

75 slagen per minuut. Een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven in deze subgroep is echter niet aangetoond.

Ongunstige effecten. Ongunstige effecten die in de studie vaker optreden door toevoeging van ivabradine aan de gebruikelijke behandeling zijn atriumfibrilleren en symptomatische en asymptomatische bradycardie. Verschillen in incidentie van overige ernstige ongunstige effecten tussen ivabradine en placebo (beide toegevoegd aan standaardbehandeling) zijn klein (<1%). Het profiel van ongunstige effecten van ivabradine komt in grote lijnen overeen met ongunstige effecten gemeld in eerdere studies.

Ervaring. De ervaring met ivabradine is voldoende.

Toepasbaarheid. Interacties en contra-indicaties beperken de toepasbaarheid van ivabradine.

Gebruiksgemak. Door toevoegen van ivabradine daalt het gebruiksgemak van de behandeling.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Ivabradine heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV in sinusritme met systolische disfunctie met rusthartfrequentie ≥ 75 spm wanneer toegevoegd aan een individueel, optimaal en richtlijnconform ingestelde medicamenteuze behandeling die in principe een ACE-remmer, diureticum, bètablokker en aldosteronantagonist omvat tenzij de patiënt hiervoor niet is aangewezen, een contra-indicatie heeft of deze niet verdraagt.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Hartfalen wordt gedefinieerd als een tekortschietende pompwerking van het hart, die leidt tot een complex van klachten en verschijnselen. De diagnose dient te worden gesteld op basis van symptomen, onderzoeksbevindingen en objectief bewijs voor een structurele of functionele afwijking van het hart in rust. De oorzaak kan gerelateerd zijn aan hartspierverlies of hartspierzwakte (vaak als gevolg van een doorgemaakt myocardinfarct), maar kan ook ontstaan door langdurige druk- of volumeoverbelasting. Er wordt onderscheid gemaakt tussen chronisch en acuut hartfalen. Chronisch hartfalen is veelal langzaam progressief maar kan ook (tijdelijk) stabiel zijn of acuut exacerberen. Acut hartfalen is het snel ontstaan of verergeren van klachten en verschijnselen van hartfalen of een exacerbatie van chronisch hartfalen.^{1,3}

Wanneer de vulling van het hart gestoord is, is sprake van diastolisch disfunctie. Systolische disfunctie hangt samen met een afgenomen linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) tot minder dan 35-50%. In veel gevallen treedt een combinatie van diastolische en systolische disfunctie op. Bij klachten en verschijnselen gepaard met systolische disfunctie met of zonder diastolische disfunctie wordt gesproken van systolisch hartfalen. Bij uitsluitend diastolische disfunctie wordt gesproken van diastolisch hartfalen.^{1,2}

Symptomen. Patiënten met chronisch hartfalen worden gekenmerkt door symptomen van kortademigheid of moeheid, in rust of tijdens inspanning. Meestal zijn er ook verschijnselen van vochtretentie zoals pulmonale crepitaties, perifeer oedeem en verhoogde centraal veneuze druk, of is er een heffend/verbrede ictus palpabel in linker zijligging. In ernstiger gevallen kan ook tachycardie en tachypneu worden vastgesteld.¹⁻³

Prevalentie/incidentie. In de Nederlandse richtlijn hartfalen wordt een incidentie van 39.000 patiënten per jaar genoemd en een prevalentie van 120.000 patiënten (95% BI: 89.800-160.400). Er bestaat een positieve correlatie tussen prevalentie en leeftijd.²

Ernst. De meest gebruikte classificatie voor de ernst van hartfalen is de New York Heart Association classificatie.³ Deze wordt onderschreven door de Nederlandse richtlijn.² In deze onderverdeling zijn vier klassen gedefinieerd met geen, enige of ernstige beperkingen van het inspanningsvermogen (klasse I tot III) waarbij bij klasse III mogelijk ook klachten optreden in rust. Bij klasse IV zijn er geen lichamelijke inspanningen meer mogelijk zonder klachten en zijn er ook klachten in rust.^{2,3} De *disability weight* voor congestief hartfalen is door de WHO geschat op 0,201.⁴ De EQ-5D score van patiënten met NYHA klasse III of IV hartfalen is geschat op 0,60 (95% BI: 0,58-0,62),⁵ utiliteiten gemeten bij patiënten met hartfalen zijn 0,855 (95% BI: 0,845-0,864; klasse I), 0,771 (95% BI: 0,761-0,781; klasse II), 0,673 (95% BI: 0,665-0,690; klasse III) en 0,532 (95% BI: 0,480-0,584; klasse IV).⁶ De gemiddelde 5-jaars overleving is 45%.²

Behandeling. De Nederlandse multidisciplinaire richtlijn hartfalen stelt drie behandeldoelen voor medicamenteuze therapie, te weten het reduceren van mortaliteit, het reduceren van het risico op ziekenhuisopname voor hartfalen en het verminderen van klachten en verhogen van de kwaliteit van leven. Bij systolisch chronisch hartfalen wordt primair behandeling met *angiotensine converting enzym* (ACE)-remmers aanbevolen, eventueel aangevuld met diuretica bij tekenen van vochtretentie. Een alternatief voor ACE-remmers zijn angiotensine-II receptor blokkers (ARB's). Stabiele patiënten met licht tot ernstig systolisch hartfalen die zijn ingesteld op een optimale dosis ACE-remmers of ARB's zijn vervolgens geïndiceerd voor bètablokkers, toegevoegd aan de behandeling. Wanneer patiënten, ondanks een adequate instelling op een ACE-remmer, diureticum en bètablokker, ernstige klachten hebben (NYHA klasse III-IV), komen zij in aanmerking voor toevoeging van spironolacton (een aldosteronantagonist) aan de behandeling. ARB's kunnen een alternatief zijn voor spironolacton. Ook kan toevoeging van digoxine (een hartglycoside) aan de behandeling worden overwogen bij patiënten met atriumfibrilleren of gedilateerde ventrikels.^{2,7,8} Ivabradine, een hartslagverlagend middel, is geregistreerd voor patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV en $h \geq 75$ spm, als toevoeging aan standaardbehandeling. Het Britse NICE beveelt ivabradine aan bij patiënten met NYHA klasse II-IV stabiel systolisch chronisch hartfalen in sinusritme met een hartfrequentie van ≥ 75 spm, in combinatie met standaardtherapie zoals ACE-remmers, bètablokkers of een ARB tenzij patiënten deze middelen niet tolereren of ervoor gecontraïndiceerd zijn.⁹ In de Europese richtlijn heeft ivabradine een plaats na behandeling met een aldosteronantagonist.¹⁰

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Op basis van de Nederlandse richtlijn hartfalen komen patiënten in aanmerking voor bètablokkers, nadat deze adequaat zijn gedoseerd op ACE-remmers (of ARB als alternatief) en eventueel diuretica. Bij persisterende klachten kunnen patiënten vervolgens in aanmerking komen voor aldosteronantagonist of een ARB.² Ivabradine is geregistreerd voor behandeling van patiënten met chronisch hartfalen in combinatie met standaardbehandeling, inclusief bètablokkers (tenzij niet getolereerd of gecontraïndiceerd).¹¹ Volgens de Nederlandse richtlijn omvat de standaardbehandeling o.a. ACE-remmers, bètablokkers en aldosteronantagonisten. Uit deze richtlijn volgt dat ivabradine een plaats heeft na aldosteronantagonisten. Binnen deze indicatie is een vergelijking van ivabradine, toegevoegd aan de standaardbehandeling, met de standaardbehandeling waaraan placebo is toegevoegd, aangewezen.

2b. Relevante uitkomstmaten

De EMA stelt dat een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ongeacht oorzaak de aanbevolen uitkomstmaat is. Secundaire relevante uitkomstmaten zijn o.a. mortaliteit, kwaliteit van leven en fysiek functioneren. Ook kan cardiovasculaire mortaliteit als uitkomstmaat worden gekozen.¹² Andere samengestelde uitkomstmaten kunnen ook relevant zijn. Ongeacht de gebruikte uitkomstmaat dient te worden aangetoond dat er geen nadelige effecten zijn op mortaliteit of morbiditeit.¹³

2c 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 14 januari 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: ivabradine, procoralan, heart failure.

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

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks- opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow- upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
Swedberg, 2010 ¹⁴	Gerandomiseerd, placebo- gecontroleerd, dubbelblind	6.558	Patiënten ≥ 18 jr, rusthartslag ≥ 70 spm, in sinus- ritme, > 1 maand stabiel	Ivabradine Vs Placebo	Mediaan: 22,9 mnd	<i>Primair:</i> cardio- vasculaire mortaliteit of hospitalisatie voor verslechterd aan standaard- behandeling	Onge- plande subgroep analyse (patiënten met rust- hartslag ≥ 75 spm)
Ekman, 2011 ¹⁵	multicenter klinische onderzoek "SHIFT" (A2) [ITT]	KvL: 1.994	symptomatisch chronisch hartfalen, LVEF ≤ 35% onder stabiele, geoptimaliseerde medicamenteuze behandeling	Beide toegevoegd aan standaard- behandeling		<i>Secundair:</i> mortaliteit ongeacht oorzaak, cardiovasculaire mortaliteit, hospitalisatie door verslechterd hartfalen, hospitalisatie ongeacht oorzaak, kwaliteit van leven (KCCQ OSS & CSS)	KvL niet bij alleen patiënten met rust- hartslag- frequentie ≥ 75 spm

Afkortingen: ITT: intention-to-treat; LVEF: left ventricular ejection volume; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: overall summary score; CSS: clinical summary score; KvL: kwaliteit van leven

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

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Volterrani, 2011 ¹⁶ ("PROBE")	Inclusie sluit niet aan op geregistreerde indicatie
Tardif, 2011 ¹⁷	Uitkomstmaat LVEF: geen effectiviteitsparameter
Böhm, 2010 ¹⁸	Geen relevante uitkomstmaat

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR ivabradine (Procoralan®) ¹²	EMA, Londen
SPC ivabradine (Procoralan®) ¹¹	CBG
Multidisciplinaire richtlijn hartfalen ²	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 ¹⁰	European Society Of Cardiology

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Tabel 4a. Gunstige effecten van ivabradine in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek, bij patiënten met chronisch hartfalen^{14,15}

	<i>Ivabradine</i> (<i>n</i> = 3.241)	<i>Placebo</i> (<i>n</i> = 3.264)	<i>HR (95% BI)</i>	<i>p</i>
<i>primair eindpunt</i>				
Cardiovasculaire mortaliteit / hospitalisatie door verslechterd hartfalen; <i>n</i> (%)	793 (24%)	937 (29%)	0,82 (0,75-0,90)	<0,0001
<i>secundaire eindpunten</i>				
Mortaliteit ongeacht oorzaak; <i>n</i> (%)	1231 (38%)	1356 (42%)	0,90 (0,80-1,02)	0,092
Cardiovasculaire mortaliteit; <i>n</i> (%)	449 (14%)	491 (15%)	0,91 (0,80-1,03)	0,128
Hospitalisatie door verslechterd hartfalen; <i>n</i> (%)	514 (16%)	672 (21%)	0,74 (0,66-0,83)	<0,0001
Hospitalisatie ongeacht oorzaak; <i>n</i> (%)	1231 (38%)	1356 (42%)	0,89 (0,82-0,96)	0,003
<i>kwiteit van leven</i>				
	(<i>n</i> = 842)	(<i>n</i> = 839)	<i>Verschil (95% BI)</i>	<i>p</i>
KCCQ CSS baseline gem. ± S.D.	69,1 ± 20,0	69,0 ± 20,5		
KCCQ CSS verschil na 12 mnd. gem. ± S.D.	5,0 ± 17,5	3,3 ± 16,5	1,8 (0,30-3,24)	0,018
KCCQ OSS gem. ± S.D.	65,2 ± 20,0	65,3 ± 19,8		
KCCQ OSS verschil na 12 mnd. gem. ± S.D.	6,7 ± 17,3	4,3 ± 16,7	2,4 (0,91-3,85)	<0,001
Afkortingen: HR: hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; CSS: clinical summary score; OSS: overall summary score; S.D.: standaarddeviatie				

Tabel 4b. Subgroepanalyse bij patiënten met baseline rusthartfrequentie ≥ 75 spm. Gunstige effecten van ivabradine in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek, bij patiënten met chronisch hartfalen^{12,14,15}

	<i>Ivabradine</i> (<i>n</i> = 2.052)	<i>Placebo</i> (<i>n</i> = 2.098)	<i>HR (95% BI)</i>	<i>p</i>
<i>primair eindpunt</i>				
Cardiovasculaire mortaliteit / hospitalisatie door verslechterd hartfalen; <i>n</i> (%)	545 (26,6%)	688 (32,8%)	0,76 (0,68-0,85)	< 0,0001
<i>secundaire eindpunten</i>				
Mortaliteit ongeacht oorzaak; <i>n</i> (%)	340 (16,6%)	407 (19,4%)	0,83 (0,72-0,96)	0,010
Cardiovasculaire mortaliteit; <i>n</i> (%)	304 (14,8%)	364 (17,4%)	0,83 (0,71-0,97)	0,016
Hospitalisatie door verslechterd hartfalen; <i>n</i> (%)	363 (17,7%)	503 (24,0%)	0,70 (0,61-0,80)	< 0,0001
Afkortingen: HR: hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval				

Evidentie.

Studie-opzet

De SHIFT-trial (Swedberg et al., 2010¹⁴) is een dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd klinisch onderzoek waarin 6.558 patiënten zijn geïncludeerd. In aanmerking voor inclusie kwamen volwassen patiënten met matig tot ernstig (NYHA-klasse II-IV) stabiel, symptomatisch, chronisch hartfalen, in sinusritme, met een bevestigde rusthartslag van tenminste 70 slagen per minuut en een linkerventrieklejectiefraction van minder dan 35%. Daarnaast dienden patiënten minimaal 4

weken voorafgaand aan de studie te zijn ingesteld op een geoptimaliseerde en stabiele medicamenteuze behandeling voor de aandoening.

Patiënten werden gerandomiseerd in een groep die behandeld werd met ivabradine of een groep die behandeld werd met placebo. Beide groepen kregen de behandeling in aanvulling op de bestaande medicatie. Stratificatiefactoren waren behandelcentrum en wel of geen behandeling met een bètablokker ten tijde van inclusie. Na 14 dagen behandeling en bij ieder 4-maands follow-upbezoek kon de dosis worden verhoogd (indien hartfrequentie in rust > 70 spm) of verlaagd (hartfrequentie in rust < 50 spm) conform de aanwijzingen voor dosistitratie in de SPC.

Primaire uitkomstmaat is een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie vanwege verslechterd hartfalen. Secundaire uitkomstmaten zijn de samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie vanwege verslechterd hartfalen in patiënten die tenminste 50% van de streefdosis bètablokkers ontvingen; cardiovasculaire mortaliteit, mortaliteit (ongeacht oorzaak), hospitalisatie vanwege verslechterd hartfalen, hospitalisatie (alle cardiovasculaire oorzaken), hospitalisatie (ongeacht oorzaak) en een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, hospitalisatie vanwege verslechterd hartfalen en hospitalisatie voor niet-fataal myocardiinfarct. Op basis van de SHIFT-studie zijn ook effecten van ivabradine op kwaliteit van leven gerapporteerd.¹⁵

Baseline karakteristieken

De patiëntenkarakteristieken zijn goed gebalanceerd over beide armen. Patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 60,4 jaar, een gemiddelde rusthartslag van 79,9 spm en een gemiddelde LVEF van 29,0%. De ernst van de aandoening kwam bij 49% van de patiënten overeen met NYHA klasse II, bij 50% van de patiënten klasse III en 2% klasse IV. 89% van de geïncludeerde patiënten werd behandeld met een bètablokker, waarvan 56% tenminste 50% van de streefdosis bètablokkers. 26% van de patiënten ontving de streefdosis bètablokkers. Iets minder dan 80% van de patiënten werd behandeld met een ACE-remmer, ruim 80% met een antidiureticum, ongeveer 60% met een aldosteronantagonist en 22% met een hartglycoside. 1% van de patiënten had een pacemaker en 3% een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD).¹⁴ Een hogere baseline hartfrequentie was geassocieerd met minder gebruik van bètablokkers en ACE-remmers.¹⁸

Resultaten

Ivabradine leidde tot een verlaging van de hartslag met 10,9 spm ten opzichte van placebo (95% BI: 10,4-11,4). Op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie door verslechtering hartfalen werd een statistisch significant verschil van 5% tussen beide groepen gevonden tussen ivabradine en placebo (tabel 4a). Dit verschil is voor een belangrijk deel toe te schrijven aan de hospitalisatiecomponent (HR=0,74; 95% BI: 0,66-0,83) van de uitkomstmaat en in mindere mate de cardiovasculaire sterfte (HR=0,91; 95% BI: 0,80-1,03). Mortaliteit ongeacht oorzaak verschilde niet statistisch significant tussen ivabradine en placebo (HR=0,90; 95% BI: 0,80-1,02). De mediane follow-up van de studie was 22,9 maanden, maar de mediane overleving is nog niet bereikt.¹⁴

Er werd een statistisch significant interactie-effect gevonden tussen baseline rusthartslag en de primaire uitkomstmaat ($p=0,029$). Een ongeplande subgroepanalyse met patiënten met een rusthartslag op baseline ≥ 75 spm (64% van de studiepopulatie) laat een statistisch significante verbetering zien op de primaire uitkomstmaat alsmede algehele overleving, cardiovasculaire mortaliteit, hospitalisatie door verslechterd hartfalen (tabel 4b), mortaliteit door hartfalen (HR: 0,61; 95% BI: 0,46-0,81), hospitalisatie ongeacht oorzaak (HR: 0,82; 95% BI: 0,75-0,90) en hospitalisatie door cardiovasculaire oorzaak (HR: 0,79; 95% BI: 0,71-0,88).¹²

Kwaliteit van leven is gemeten met de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), waarin onderscheid is gemaakt tussen de *overall summary score* (OSS) en *clinical summary score* (CSS). De OSS omvat fysieke beperkingen, symptomen, kwaliteit van leven en sociale limitatie; de CSS omvat alleen fysieke beperkingen en totale symptomen. De scores worden uitgedrukt op een schaal van 0-100, met een hogere score een grotere kwaliteit van leven. Het verschil ten opzichte van baseline na 12 maanden in KCCQ tussen ivabradine en placebo was statistisch significant: OSS verschilde 1,8 (95% BI: 0,30-3,24; $p=0,018$) en CSS verschilde 2,4 (95% BI: 0,09-3,85; $p<0,001$) eenheden. Een grotere reductie in hartslag door ivabradine was gerelateerd met een betere kwaliteit van leven voor zowel KCCQ OSS ($p<0,001$) en CSS ($p<0,001$).¹⁵

Discussie. In de SHIFT-trial werden statistisch significante effecten op de primaire uitkomstmaat (samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie door verslechterd hartfalen) gevonden. De effecten waren meer uitgesproken in de subgroep patiënten met een rusthartslag op baseline van ten minste 75 spm. Deze subgroep omvat ruim 60% van het totaal aantal geïncludeerde patiënten van de studie. Bovendien werden in deze subgroep statistisch significante verschillen op alle secundaire uitkomstmaten gevonden, waaronder cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit ongeacht oorzaak. Op basis van deze subgroepanalyse is de geregistreerde indicatie beperkt tot ≥ 75 spm. Beperking van deze analyse is dat het gaat om een ongeplande subgroepanalyse.

In tegenstelling tot de aanbevolen uitkomstmaten van de EMA, omvat de primaire uitkomstmaat cardiovasculaire mortaliteit in plaats van mortaliteit ongeacht oorzaak. Bij navraag door de EMA bleek dat de uitkomsten op de samengestelde uitkomstmaat van mortaliteit ongeacht oorzaak en cardiovasculaire hospitalisatie consistent was met de uitkomsten op de in de studie gehanteerde primaire uitkomstmaat.¹²

Omdat naast ivabradine ook bètablokkers een hartfrequentieverlagend effect kunnen hebben, en in de SHIFT-studie slechts ongeveer een kwart van de patiënten is behandeld met de streefdosis bètablokkers (en ruim de helft van de patiënten met 50% van de streefdosis), is het mogelijk dat het niet bereiken van de streefdosis bètablokkers, in plaats van de baseline hartfrequentie, de belangrijkste prognostische factor is voor de uitkomsten na toevoeging van ivabradine aan de medicatie.

De gevonden verschillen in kwaliteit van leven (1,8 eenheden op de OSS schaal en 2,4 op de CSS schaal) zijn weliswaar statistisch significant, maar het is onduidelijk of verschillen in deze orde van grootte klinisch relevant zijn. Verder nadeel van de kwaliteit van leven studie is dat de resultaten niet zijn beschreven voor de subgroep patiënten met een hartfrequentie ≥ 75 spm. De gevonden effecten zijn echter mogelijk een (kleine) onderschatting van de effecten in de subgroep patiënten met baseline hartfrequentie van ≥ 75 spm omdat een grotere reductie in hartslag door ivabradine zowel is gerelateerd aan betere kwaliteit van leven. Een precieze schatting van het effect van ivabradine op kwaliteit van leven voor deze subgroep ontbreekt echter.

Extrapolatie. In de SHIFT-studie zijn geen specifieke behandelingen als inclusie criterium genoemd. Er wordt wel gesproken van 'richtlijnconforme behandeling'. De geregistreerde indicatie van ivabradine omvat dat het dient te worden toegevoegd aan standaardbehandeling inclusief behandeling met bètablokkers (tenzij niet getolereerd of gecontraïndiceerd). Toevoeging van ivabradine dient dus plaats te vinden aan een standaardbehandeling die in principe tenminste een ACE-remmer, bètablokker en aldosteronantagonist omvat.

In de SHIFT-studie heeft slechts 2% van de patiënten NYHA-klasse IV hartfalen. Omdat de baselinekarakteristieken van deze subgroep niet in belangrijke mate afwijken en de uitkomsten in grote lijnen in dezelfde richting wijzen als de gehele studiebevolking, is het valide om, ondanks de beperkte bewijslast van een dergelijke kleine subgroep, de resultaten van de SHIFT-trial te extrapoleren naar deze patiëntengroep. Op basis van werkzaamheid kan worden gespeculeerd dat ivabradine in deze categorie patiënten (die een relatief hoge hartfrequentie hebben) een belangrijke toevoeging kan zijn.¹²

Conclusie. Het toevoegen van ivabradine aan een standaardbehandeling bij patiënten in sinusritme en NYHA-klasse II tot IV chronisch hartfalen met systolische disfunctie leidde in een fase III studie tot statistisch significant minder mortaliteit en minder (cardiogerelateerde) hospitalisatie in een subgroep van patiënten met een bevestigde rusthartfrequentie van tenminste 75 slagen per minuut. Een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven in deze subgroep is echter niet aangetoond.

3b Ongunstige effecten

Evidentie. Vaak en zeer vaak voorkomende ongunstige effecten van ivabradine zijn hoofdpijn, duizeligheid, lichtverschijnselen, wazig zien, bradycardie, 1^e graads AV-blok, ventriculaire extrasystolen en ongecontroleerde bloeddruk.¹¹

In de SHIFT-trial trad studiediscontinuatie op bij 21% van de patiënten behandeld in de ivabradinegroep en 19% van de patiënten in de placebogroep (HR=1,14, 95% BI: 1,02-1,17).

Studiediscontinuatie als gevolg van ongunstige effecten verschilden echter niet significant tussen beide groepen (14% ivabradine en 13% placebo; $p=0,051$). Ongunstige effecten werden gerapporteerd bij 75% van de patiënten in de ivabradinegroep en 74% bij patiënten in de placebogroep ($p=0,303$). Relevante verschillen tussen ivabradine en placebo betrof atriumfibrilleren (8,3% resp. 6,7%), asymptomatische bradycardie (5,6% resp. 1,4%) en symptomatische bradycardie (4,6% resp. 0,9%).^{12,14}

Ernstige ongunstige effecten werden vaker waargenomen in de placebogroep: 48% ten opzichte van 45% bij ivabradine ($p=0,025$). Dit betrof voor een groot deel hartaandoeningen (28% ivabradine, 30% placebo, niet significant). De incidentie van ernstige ongunstige effecten per systeemklasse verschilden niet statistisch significant tussen beide groepen behalve zenuwstelselgerelateerde: 4% in de ivabradinegroep en 5% in de placebogroep ($p=0,007$).^{12,14}

Plotselinge sterfte ("*sudden death*") tijdens behandeling kwam bij 3,4% van de patiënten in de ivabradinegroep voor ten opzichte van 3,7% in de placebogroep.¹²

Discussie. Een groter maar net niet statistisch significant ($p=0,051$) aantal patiënten behandeld met ivabradine staakt de behandeling als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van patiënten behandeld met placebo. Het optreden van cardiovasculaire ongunstige effecten kan de vergelijking tussen ivabradine en placebo enigszins vertekenen omdat dit tevens uitkomsten zijn in de vergelijking van de gunstige effecten. Er kan tevens vertekening optreden van de rapportage van ongunstige effecten omdat de meeste patiënten naast behandeling met studiemedicatie verschillende middelen toegediend kregen, welke bij kunnen dragen aan het bijwerkingenprofiel. Door het randomisatieproces kan echter aangenomen worden dat deze vertekening voor beide groepen in dezelfde mate aanwezig is.

De verschillen in incidentie ernstige ongunstige effecten tussen ivabradine of placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling verschilt weliswaar statistisch significant in het voordeel van ivabradine, maar het verschil bestaat grotendeels uit het minder vaak optreden van hartfalen (klinisch effectiviteitseindpunt).

In eerdere onderzoeken naar ivabradine (andere indicaties) kwam naar voren dat ooggerelateerde ongunstige effecten zeer vaak werden waargenomen. In de SHIFT-trial is hier echter zeer beperkt melding van gemaakt. De oorzaak is mogelijk dat hier niet specifiek door de onderzoekers naar is gevraagd.¹²

Conclusie. Ongunstige effecten die in de studie vaker optreden door toevoeging van ivabradine aan de gebruikelijke behandeling zijn atriumfibrilleren en symptomatische en asymptomatische bradycardie. Verschillen in incidentie van overige ernstige ongunstige effecten tussen ivabradine en placebo (beide toegevoegd aan standaardbehandeling) zijn klein ($<1\%$). Het profiel van ongunstige effecten van ivabradine komt in grote lijnen overeen met ongunstige effecten gemeld in eerdere studies.

3c1 Ervaring

Ivabradine is sinds 2005 op de markt voor de indicatie chronische stabiele angina pectoris. Daarmee is de ervaring met ivabradine voldoende. De ervaring bij de indicatie hartfalen is beperkt.

Conclusie. De ervaring met ivabradine is voldoende.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Instabiele angina pectoris. Rusthartfrequentie < 60 slagen/min vóór aanvang van de behandeling. Sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, derdegraads AV-blok, afhankelijkheid van pacemaker, cardiogene shock. Ernstige hypotensie ($< 90/50$ mm Hg). Acuut myocardiinfarct, instabiel of acuut hartfalen. Ernstige leverinsufficiëntie. Combinatie met sterke cytochroom P450 3A4-remmers zoals azol-antischimmelmiddelen, macrolide antibiotica, HIV-proteaseremmers en nefazodon. Zwangerschap en borstvoeding.

Specifieke groepen: Bij patiënten van 75 jaar of ouder dient, indien noodzakelijk, voordat men titreert naar hogere doseringen een lagere startdosis te worden overwogen (2,5 mg 2dd). Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie en creatinineklaring

boven 15 mL/min. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met creatinineklaring onder 15 mL/min. Ivabradine dient daarom voorzichtig gebruikt te worden bij deze populatie. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Ernstige leverinsufficiëntie is gecontra-indiceerd. De veiligheid en werkzaamheid van ivabradine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Interacties: Comedicatie met sterke CYP3A4-remmers zoals azoolantimycotica (bv. ketoconazol, itraconazol), macrolide antibiotica (claritromycine, erytromycine oraal, josamycine, telitromycine) en HIV-proteaseremmers (nelfinavir, ritonavir) en nefazodon is gecontra-indiceerd. Comedicatie met de matig sterke CYP3A4-remmers diltiazem en verapamil wordt niet aanbevolen, omdat deze geneesmiddelen zelf de hartfrequentie verlagen. Bij comediatie met andere matig sterke CYP3A4-remmers is een lagere startdosering van ivabradine aangewezen. Comedicatie met QT-verlengende middelen wordt eveneens niet aanbevolen, omdat QT-verlenging wordt verergerd door verlaging van de hartfrequentie; voorbeelden van QT-verlengende middelen zijn amiodaron, disopyramide, kinidine, mefloquine, pimozide, en sotalol. Bij comediatie met CYP3A4-inductoren (bv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, efavirenz, nevirapine en sint-janskruid) kan een hogere dosering ivabradine nodig zijn.

Waarschuwingen en voorzorgen: Gebruik van ivabradine wordt niet aanbevolen bij atriumfibrilleren en andere ritmestoornissen die de functie van de sinusknop verstoren, bij tweedegraads AV-blok, acute beroerte, aangeboren QT-syndroom, en DC-cardioversie binnen 24 uur na de laatste dosis ivabradine. Voorzichtigheid is geboden bij lichte tot matige hypotensie, hartfalen NYHA-klasse IV, creatinineklaring < 15 mL/min, matige leverfunctiestoornis en retinitis pigmentosa. Tijdens de behandeling regelmatig controleren op bradycardie en atriumfibrilleren. Bij een rusthartfrequentie van < 50 slagen per minuut of bij symptomen van bradycardie (duizeligheid, vermoeidheid, hypotensie) de dosering verlagen en bij geen verbetering de behandeling staken. ECG-controle op atriumfibrilleren is noodzakelijk bij bijvoorbeeld verergering van de angina pectoris, palpitaties en onregelmatige hartslag. De kans op het ontwikkelen van atriumfibrilleren is groter bij patiënten met chronisch hartfalen of combinatie met bepaalde geneesmiddelen (amiodaron, sterke klasse I-anti-aritmica). Patiënten met chronisch hartfalen met intraventriculaire geleidingsstoornissen (linker-/rechter bundeltakblok) en ventriculaire dissynchronie nauwkeurig monitoren. Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het effect van ivabradine op de retina bij gebruik langer dan één jaar; bij onverwachte achteruitgang in het gezichtsvermogen, de behandeling staken. Bij behandeling van hartfalen met ivabradine de bloeddruk regelmatig controleren bij iedere dosisaanpassing. Het gebruik van ivabradine wordt niet aanbevolen onmiddellijk na een beroerte.¹¹

Discussie. De toepasbaarheid van ivabradine wordt vooral beperkt door contra-indicaties. Interacties met CYP3A4-remmers maken hier een belangrijk deel van uit.

Conclusie. Interacties en contra-indicaties beperken de toepasbaarheid van ivabradine.

3c3 Gebruiksgemak

Ivabradine wordt tweemaal daags oraal toegediend. Daarnaast is dosistitratie noodzakelijk.¹¹

Discussie. Door het toevoegen van ivabradine aan de reeds bestaande behandeling is het gebruiksgemak van de behandeling met ivabradine kleiner dan het gebruiksgemak van de behandeling zonder ivabradine.

Conclusie. Door toevoegen van ivabradine daalt het gebruiksgemak van de behandeling.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Ivabradine heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV in sinusritme met systolische disfunctie met rusthartfrequentie ≥ 75 spm wanneer toegevoegd aan een individueel, optimaal en richtlijnconform ingestelde medicamenteuze behandeling die in principe een ACE-remmer, diureticum, bètablokker en aldosteronantagonist omvat tenzij de patiënt hiervoor niet is aangewezen, een contra-indicatie heeft of deze niet verdraagt.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CG

4a Claim van de fabrikant

“Voor chronisch systolisch hartfalen, waarvoor de prognose nog steeds slechts[sic] is ondanks de huidige standaardbehandeling, heeft ivabradine een toegevoegde therapeutische waarde voor de nieuwe, door het EMA goedgekeurde indicatie (...). Servier verzoekt om uitbreiding van de nadere voorwaarden voor vergoeding van de volgende claim gebaseerd op de nieuwe indicatie voor chronisch hartfalen: “Chronisch hartfalen NYHA-klasse II – IV met systolische disfunctie bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie ≥ 75 spm is, in combinatie met de standaardbehandeling (bestaande uit een ACE-remmer en/of diureticum en/of bètablokker en/of aldosteronantagonist en welke individueel en optimaal gedoseerd is afgestemd op basis van klachten, contra-indicaties, interacties, comorbiditeiten en bijwerkingen).” De onderbouwing daarvoor is de effectiviteit van ivabradine op de symptomen in combinatie met een gunstig benefit/risk profiel. Ivabradine heeft een goed verdraagbaarheidsprofiel en kan ook veilig worden gecombineerd met andere cardiovasculaire geneesmiddelen.”

4b Oordeel CG over de claim van de fabrikant

Ivabradine heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo voor de indicatie “chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV in sinusritme met systolische disfunctie met rusthartfrequentie ≥ 75 spm wanneer toegevoegd aan een individueel, optimaal en richtlijnconform ingestelde medicamenteuze behandeling die in principe een ACE-remmer, diureticum, bètablokker en aldosteronantagonist omvat tenzij de patiënt hiervoor niet is aangewezen, een contra-indicatie heeft of deze niet verdraagt.”

5. Literatuur

1. Van Der Wall EE, et al., (eds) . Cardiologie. Tweede druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2008.
2. NHG, NVVC, NIV, KNGF, KNMP, CBO, et al. Multidisciplinaire richtlijn hartfalen. 2010. via http://www.cbo.nl/Downloads/1081/rl_hartfalen_2010.pdf.
3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005;112:e154-e235.
4. World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. 2004. via http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf.
5. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. Eur J Heart Fail 2005;7:243-51.
6. Gohler A, Geisler BP, Manne JM, et al. Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. Value Health 2009;12:185-7.
7. CVZ. Farmacotherapeutisch Kompas. 2012. via www.fk.cvz.nl.
8. CBG. SPC Lanoxin. 2002. via <http://db.cbq-meb.nl/IB-teksten/h01363.pdf>.
9. NICE. Ivabradine for treating chronic heart failure. 2012. via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13970/61620/61620.pdf>.
10. ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. 2012. via <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines-Acute%20and%20Chronic-HF-FT.pdf>.
11. CBG. SPC ivabradine (Procoralan). 2012. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf.
12. EMA. EPAR Procoralan. 2012. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000597/WC500124542.pdf.
13. EMA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of cardiac failure. 2000. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003364.pdf.
14. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-85.
15. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J 2011;32:2395-404.

16. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). Int J Cardiol 2011;151:218-24.
17. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. Eur Heart J 2011;32:2507-15.
18. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010;376:886-94.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 25 maart 2013.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Huidige CFH-advies:

Als onderhoudsbehandeling van stabiele angina pectoris is een cardioselectieve β -blokker aangewezen. Bij intolerantie of contra-indicatie voor β -blokkers wordt gekozen voor een calciumantagonist of een langwerkend nitraat, omdat daarmee de meeste ervaring is opgedaan. Ivabradine als monotherapie heeft een plaats bij een beperkte subgroep die niet uitkomt met deze middelen. Bij onvoldoende effectiviteit van een β -blokker wordt een calciumantagonist toegevoegd, met name een dihydropyridine-calciumantagonist, of een langwerkend nitraat. Voor deze indicatie is toevoeging van ivabradine niet aangetoond gelijkwaardig aan de standaardbehandeling.

Ivabradine is voor de indicatie hartfalen nog niet beoordeeld.

Voorstel voorlopig Commissie Farmacotherapeutisch Kompas (CFK) advies:

(...)

Ivabradine heeft een plaats in de behandeling van patiënten met de indicatie stabiel chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV met systolische disfunctie bij patiënten in sinusritme met rusthartfrequentie ≥ 75 spm in combinatie met individueel, optimaal en richtlijnconform ingestelde medicamenteuze behandeling die tenminste een ACE-remmer, diureticum, bètablokker en aldosteronantagonist omvat tenzij de patiënt hiervoor niet is aangewezen, een contra-indicatie heeft of deze niet verdraagt.

Farmaco Economisch rapport voor ivabradine (Procoralan®) bij de behandeling van chronisch hartfalen.

Samenvatting

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

Economische evaluatie	De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse en kosteneffectiviteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model in MS Excel. De studieresultaten gemeten over een periode van 29 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdsperiode (30 jaar).
Vergelijkende behandeling	In de economische evaluatie is ivabradine toegevoegd aan de standaardbehandeling vergeleken met standaardbehandeling alleen.
Effecten	De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). De aanvrager rapporteert een gezondheidsverwachting van 4,33 QALY per patiënt door de behandeling met ivabradine toegevoegd aan de standaardbehandeling. Ten opzichte van standaardbehandeling alleen is de gezondheidswinst 0,29 QALY per patiënt. Behandeling met ivabradine toegevoegd aan standaardbehandeling leidde gemiddeld tot 5,90 gewonnen levensjaren (LYG). Ten opzichte van de standaardbehandeling, leidde toevoeging van ivabradine tot 0,26 gewonnen levensjaren.
Kosten	In het model zijn alleen directe medische kosten opgenomen. Directe niet-medische kosten zijn niet opgenomen wegens gebrek aan betrouwbare gegevens. Productiviteitskosten zijn wegens de gemiddelde hoge leeftijd van de patiëntengroep eveneens niet opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen € 21.169. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 2.319 ten opzichte van de kosten bij standaardbehandeling zonder ivabradine.
Doelmatigheid	De aanvrager rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van € 9.066 per LYG een incrementele kostenutiliteitsratio (ICUR) van € 8.111 per QALY ten opzichte van de standaardbehandeling zonder toevoeging van ivabradine.
Eindconclusie	De aanvrager claimt dat behandeling met ivabradine een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van chronisch hartfalen. De CG concludeert dat de doelmatigheid van ivabradine toegevoegd aan standaardbehandeling bij de behandeling van chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV met systolische dysfunctie, bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie ≥ 75 spm voldoende is onderbouwd. De CG is van mening dat voldoende aannemelijk is gemaakt dat bestaande onzekerheden waarschijnlijk niet zullen leiden tot grote toename in ICER

Inleiding

Ivabradine (Procoralan®) is geregistreerd voor de behandeling van “chronisch hartfalen NYHA-klasse II-IV met systolische dysfunctie, bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie ≥ 75 slagen per minuut (spm) is, in combinatie met standaardbehandeling, inclusief behandeling met bètablokkers, of wanneer behandeling met bètablokkers is gecontra-indiceerd of niet wordt getolereerd”.¹

Ivabradine dient te worden toegevoegd aan de standaardbehandeling. Ivabradine is naast bovenstaande indicatie al geregistreerd voor de behandeling van stabiele angina pectoris.

Ivabradine heeft een verlagend effect op hartslagfrequentie. Verhoogde hartfrequentie bij patiënten met hartfalen gaat gepaard met verhoogd mortaliteitsrisico en hoger risico op ziekenhuisopname.² Het hartslagverlagend effect van ivabradine is afhankelijk van de dosis en de basale hartslagfrequentie. De reductie in hartslagfrequentie is groter naarmate de basale hartslagfrequentie hoger is.

De fabrikant vraagt uitbreiding van de nadere voorwaarden aan voor de geregistreerde indicatie, waarbij de standaard behandeling bestaat uit: ACE-remmer en/of een diureticum, en/of bètablokker en/of aldosteronantagonist en welke individueel en optimaal gedoseerd is afgestemd op basis van klachten, contra-indicaties, interacties, comorbiditeiten en bijwerkingen.

De Commissie Geneesmiddelen (CG) heeft in haar vergadering van 25 februari in concept een *therapeutische meerwaarde* toegekend aan de toevoeging van ivabradine aan de standaard behandeling ten opzichte van standaardbehandeling alleen. Ivabradine komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). 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 ivabradine heeft een farmaco-economische analyse opgesteld, waarin het effect van ivabradine toegevoegd aan de standaardbehandeling op preventie van mortaliteit en ziekenhuisopnames ten gevolge van hartfalen gemodelleerd wordt.

De CG beoordeelt in dit rapport de farmaco-economische analyse aan de hand van de “Richtlijnen voor Farmaco-economisch onderzoek”. Daarbij stelt de CG vast of aan de hand van de analyse een betrouwbare uitspraak over de kosteneffectiviteit van de behandeling gedaan kan worden. Daarvoor 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 CG 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 CG beoordeelt of de kosteneffectiviteit van ivabradine door de farmaco-economische analyse voldoende onderbouwd is.

Uitgangspunten beoordeling

De aanvrager heeft de economische analyse uitgevoerd op basis van resultaten van de SHIFT-studie³; een multicenter dubbelblind placebogecontroleerde RCT, waarbij de effectiviteit van ivabradine toegevoegd aan de standaardbehandeling is vergeleken met placebo toegevoegd aan standaardbehandeling. De opzet van deze studie was superioriteit aan te tonen ten opzichte van placebo.

Patiënten hadden allen mild tot ernstig chronisch systolisch hartfalen (NYHA II-IV) en waren afkomstig uit meerdere landen, voornamelijk West-Europa en de V.S. Het primaire eindpunt was een samengestelde uitkomstmaat voor cardiovasculair overlijden en ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen.

De EMA heeft marktauthorisatie verleend op basis van de resultaten van een (posthoc gedefinieerde) subpopulatie van deze studie bij patiënten met hartfrequentie ≥ 75 spm.⁴

Het model dat is gebruikt voor de farmaco-economische analyse is dezelfde als is gebruikt voor de indieningen bij NICE en SMC.^{5,6} Specifiek voor de Nederlandse situatie zijn enige aanpassingen gedaan.

Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling.

Volgens de Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen uit 2010 wordt bij systolisch chronisch hartfalen primair behandeling met angiotensine convertering enzym (ACE)-remmers aanbevolen (of angiotensine receptor blokker (ARB) als alternatief), eventueel aangevuld met diuretica bij tekenen van vochtretentie. Vervolgens zijn bètablokkers geïndiceerd, toegevoegd aan de behandeling. Wanneer patiënten, ondanks een adequate instelling op een ACE-remmer, diureticum en bètablokker, ernstige klachten hebben (NYHA klasse II-IV), komen zij in aanmerking voor toevoeging van een aldosteronantagonist aan de behandeling. ARB's kunnen hiertoe een alternatief zijn. Ook kan toevoeging van digoxine (een hartglycoside) aan de behandeling worden overwogen.^{7,8}

De plaats voor behandeling voor ivabradine is daarmee de laatste stap na bovengenoemde standaardbehandeling.

Bespreking:

De fabrikant heeft in de economische analyse ivabradine toegevoegd aan de standaardbehandeling vergeleken met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling, zoals uitgevoerd in de SHIFT studie³. De fabrikant geeft aan dat de standaardbehandeling zoals patiënten in de SHIFT studie ontvingen, conform de Nederlandse richtlijnen is.

De standaardbehandeling in beide armen bij aanvang in de SHIFT studie bestond uit⁴:

Tabel 1. Samenstelling standaardbehandeling bij patiënten in SHIFT-studie

	Ivabradinegroep (n=3241)	Vergelijkingsgroep (n= 3264)
Bètablokkers	89%	90%
ACE-remmers en/of ARB's	91%	91%
Diuretica	84%	83%
Aldosteronantagonisten	61%	59%
Hartglycosiden	22%	22%
Hulpmiddelen	3%	4%

Naast stratificatie naar behandeling, werden patiënten in de SHIFT-studie tevens gestratificeerd op (optimale) dosering bètablokkers die zijn ontvingen: 26% van de patiënten in beide behandelarmen ontvingen bètablokkers in de targetdosering, 56% van de patiënten ontving $\geq 50\%$ van de targetdosering.

Door de aanvragers wordt opgemerkt dat het gebruik van ACE-remmers, diuretica, bètablokkers en aldosteronantagonisten hoog is in vergelijking met dagelijks gebruik.

Discussie:

De samenstelling van geneesmiddelen in de standaardbehandeling van de SHIFT studie komt overeen met de Nederlandse richtlijnen. Gebruik van (verschillende onderdelen van) de standaardbehandeling is goed gebalanceerd over beide behandelarmen.

Ongeveer drie kwart van de patiënten ontving niet de targetdosering bètablokkers. Onvoldoende dosering bètablokkers zou kunnen leiden tot een hogere hartslagfrequentie, waardoor bias in het voordeel van de effectiviteit van ivabradine zou kunnen ontstaan. In de beoordelingsrapporten van EMA, NICE en SMC is geconcludeerd dat van patiënten, die niet de targetdosering bètablokkers ontvingen, wel voldoende is aangetoond dat zij hun individueel maximaal tolereerbare dosering ontvingen. Mogelijk dat dit overeenkomt met de dagelijkse klinische praktijk.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

Studiepopulatie

De gemodelleerde populatie is gebaseerd op de populatie uit de SHIFT-trial (n=6505). Deze bestond uit patiënten met stabiel systolisch hartfalen NYHA klasse II-IV, in sinus ritme, met een basale hartslagfrequentie ≥ 70 spm, een linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) $\leq 35\%$, en minimaal één ziekenhuisopname in het afgelopen jaar. Patiënten dienden tenminste 4 weken voorafgaand aan de start van de studie, individueel optimaal ingesteld te zijn op de standaardbehandeling.

Bespreking:

In beide behandelarmen bedroeg de gemiddelde leeftijd van de patiënten 60 jaar, de gemiddelde LVEF 29% en de gemiddelde hartslagfrequentie 80 spm. 49% van de patiënten had chronisch hartfalen met een ernst van NYHA klasse II, 50% van NYHA klasse III, en 1-2% NYHA klasse IV.

De base case analyse is uitgevoerd op de subgroep van deze patiënten met een basale hartslagfrequentie van ≥ 75 spm. Dit is tevens de geregistreerde indicatie en de indicatie waarvoor vergoeding is aangevraagd.

Deze groep beslaat 65% van de patiënten in de SHIFT-studie (n=2052 vs 2098). Er zijn door de aanvragers geen gegevens geleverd betreffende de baseline karakteristieken van deze subgroep.

Discussie:

Baseline karakteristieken van de gehele groep patiënten in de SHIFT trial waren evenwichtig verdeeld over beide behandelarmen. De groep patiënten met een baseline hartslag van ≥ 75 spm, was post-hoc gedefinieerd. Volgens het beoordelingsrapport van NICE⁵, waren er echter geen verschillen tussen behandelarmen betreffende gemiddelde hartslagfrequentie (84,5 spm beide behandelarmen) en verdeling over de verschillende NYHA klassen. Daarnaast waren andere karakteristieken van deze subpopulatie dezelfde als in de gehele studiepopulatie, waaronder ook de verdeling over de NYHA klassen en de gemiddelde leeftijd (59,6 jaar).

De gemiddelde leeftijd in Nederland van patiënten ten tijde van diagnose is 77,7 jaar. Deze is beduidend hoger dan de gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie (60 jaar), die bovendien ten tijde van aanvang van de studie gemiddeld al 3,5 aan chronisch hartfalen leden. De fabrikant geeft aan in een gevoeligheidsanalyse een populatie mee te hebben genomen, die meer aansluit op de Nederlandse, en is gecorrigeerd voor leeftijd (> 75 jaar). Het lijkt hier om één van de subgroepenanalyses te gaan van de hele SHIFT populatie.

De EMA heeft geconcludeerd op basis van een door de fabrikant aangeleverde additionele analyse met een subpopulatie van ≥ 70 jaar, dat effectiviteitsresultaten niet verschilden van de hele populatie.

In de SHIFT-studie bevond slechts 2% van de populatie zich in NYHA klasse IV. Mede gezien het progressieve verloop van de ziekte, is het niet ondenkbaar dat in de praktijk een groter deel van de patiënten in ernstigere NYHA klasse terecht zal komen. In de gevoeligheidsanalyses is de impact van enkele alternatieve verdelingen van NYHA klassen getoetst.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de gekozen studiepopulatie.

Studieperspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.^{9,10}

Bespreking:

In de analyse zijn alleen direct-medische kosten meegenomen. Gezien de gemiddelde hoge leeftijd van deze patiëntengroep, zijn geen productiviteitskosten meegenomen. Aangenomen werd, dat het merendeel van de patiënten niet meer werkt.

De aanvrager heeft in de base case geen direct niet-medische kosten meegenomen. De fabrikant geeft aan dat eventuele kosten van mantelzorg niet zijn meegenomen, wegens gebrek aan gegevens. Wel is een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd waarbij een jaarlijks bedrag van €794 is toegekend aan mantelzorg, waarbij wordt aangenomen dat alle patiënten mantelzorg ontvangen.

Discussie:

In Nederland is de gemiddelde leeftijd van patiënten met chronisch hartfalen 77,7 jaar. Verwacht kan worden dat het merendeel van de patiënten niet meer zal werken.

Er kan worden aangenomen dat er bij patiënten met chronisch hartfalen mantelzorg zal plaatsvinden. De geschatte jaarlijkse kosten van €794 aan mantelzorg in de gevoeligheidsanalyse is gebaseerd op een rapport van het RIVM uit 2001.¹¹ Het betreft hier gemiddelde uitgaven van mantelzorgers die voortkomt uit de hulp die zij geven. De kosten die gepaard gaan met mantelzorg, kunnen meer posten bevatten dan alleen directe uitgaven van de mantelzorgers zelf. Daarnaast is de mantelzorg in deze berekening niet afhankelijk van de ernst van de ziekte. Het is daarmee goed mogelijk dat de werkelijke kosten hoger zijn.

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

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.

Bespreking:

De tijdshorizon in de analyse is levenslang. Hierbij zijn de werkelijke resultaten van de SHIFT studie gebruikt voor de duur van deze studie. Voor de tijdsperiode na de SHIFT-studie, zijn de resultaten geëxtrapoleerd. Patiënten worden chronisch behandeld. De cyclusduur bedraagt 1 maand.

Discussie:

De cycluslengte, levenslange tijdshorizon en behandelduur sluiten goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. Daarnaast heeft de aanvrager in de gevoeligheidsanalyse twee scenario's opgenomen met een tijdshorizon van 5 en 10 jaar.

Conclusie:

De CG kan zich vinden in de gekozen analyseperiode.

Modellering

De aanvrager heeft gebruik gemaakt van een Markov model om de kosten en effecten over de langere termijn te voorspellen.

Discussie:

Vanwege het ontbreken van gegevens over de lange termijn effecten van behandeling en vanwege de te korte tijdshorizon van de beschikbare klinische studies is het gebruik van een modelleringsstudie gerechtvaardigd.

Conclusie:

De CG kan zich vinden in de keuze voor modellering.

Methoden

Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In geval van een gelijke therapeutische waarde met een ander middel volstaat ook een kostenminimalisatieanalyse (KMA).

Beschrijving:

De fabrikant heeft een kosteneffectiviteitsanalyse en een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd.

Discussie & Conclusie:

De CG kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

Effectparameters

De effecten van de te vergelijken behandelingen worden uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en in gewonnen levensjaren (LYG). QALY's worden berekend door het aantal jaren dat een patiënt in leven is te vermenigvuldigen met de waarde voor de kwaliteit van leven (utiliteit).

Beschrijving:

Uitkomstmaten uit de SHIFT-studie worden gebruikt om ziekenhuisopnames en (cardiovasculaire) mortaliteit te schatten. In het model worden ziekenhuisopnames ten gevolge van verergering van hartfalen en cardiovasculaire events geëxtrapoleerd.

Uitkomsten van het model worden bepaald door ziekenhuisopnames veroorzaakt door cardiovasculaire events of hartfalen, en mortaliteit.

Regressie analyses werden gebruikt om uitkomsten op mortaliteit, verdeling over verschillende NYHA klassen en kwaliteit van leven te bepalen en te extrapoleren.

De regressie analyses zijn uitgevoerd op de gehele SHIFT-populatie (met basale hartslag ≥ 70 spm) en niet de subpopulatie met ≥ 75 spm. Voor deze aanpak is gekozen om niet de randomisatie te verbreken, aangezien de subpopulatie post-hoc is gedefinieerd. Daarnaast geeft de fabrikant aan dat dit een conservatieve aanpak is, aangezien effecten van behandeling met ivabradine minder groot zijn voor de hele populatie dan voor de subpopulatie met hartslag ≥ 75 spm.

Wel wordt er in de regressie analyse gecorrigeerd voor hartslag om uitkomsten te voorspellen in de subpopulatie die voldoet aan de geregistreerde indicatie (≥ 75 spm).

Utiliteiten

Bij chronisch hartfalen wordt de ernst van de aandoening en prognose ingedeeld volgens de NYHA classificatie (I – IV). In het model zijn door de fabrikant verschillende utiliteiten toegekend aan de verschillende NYHA klassen, waar patiënten zich in kunnen bevinden. Daarnaast zijn disutiliteiten toegekend voor hospitalisatie. De hoogte van de disutiliteit verschilt per NYHA klasse, maar is niet afhankelijk van de oorzaak van hospitalisatie (cardiovasculair of verergering hartfalen). Voorts is er een utiliteitsverhoging toegekend (voordeel) aan patiënten die worden behandeld met ivabradine. Er zijn geen disutiliteiten toegekend voor bijwerkingen. De fabrikant neemt aan dat utiliteitsverlies als gevolg van bijwerkingen al is verwerkt in de schattingen. Tabel 2 geeft de utiliteiten weer zoals gebruikt in het model.

De utiliteiten zijn berekend op basis van patient reported outcomes in een substudie van de SHIFT-studie.¹² Ziektegerelateerde kwaliteit van leven is in deze studie met EQ-5D gemeten in 5313 van de 6505 patiënten op baseline, 4, 12, 24 en 36 maanden. Vervolgens zijn EQ-5D index scores berekend met Engelse tariefwaardes. De fabrikant neemt aan dat deze waardes ook van toepassing zijn voor de Nederlandse populatie. Ter onderbouwing wordt naar een artikel van Gerhards et al¹³ gerefereerd, waarbij een hoge mate van correlatie tussen Engelse en Nederlandse EQ-5D waardes wordt gevonden bij patiënten met mild tot matige depressie.

De SHIFT EQ-5D data zijn vervolgens met een mixed regressie model geanalyseerd. Variabelen zijn geïdentificeerd die een reductie of toename op kwaliteit van leven hebben, danwel interactie met elkaar hebben (tabel niet in rapport bijgevoegd). Volgens de fabrikant is uit deze regressie analyse gebleken dat patiënten die behandeld worden met ivabradine een klein utiliteitsvoordeel hebben

vergeleken met patiënten die alleen standaardbehandeling ontvangen (Tabel 2). In totaal wordt de kwaliteit van leven voor een patiënt daarmee bepaald door de baseline karakteristieken van deze patiënt, ernst van de ziekte (NYHA klasse), aantal ziekenhuisopnames en de behandelgroep.

Tabel 2. Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.¹²

NYHA class	Utility for NYHA class (standard care arm)	NYHA-specific utility decrement for hospitalization	Treatment benefit for patients treated with ivabradine
I	0.823	-0.071	<u>0.014</u>
II	0.738	-0.032	
III	0.643	-0.084	
IV	0.457	-0.212	
Abbreviation used in table: NYHA, New York Heart Association.			

In de base case analyse zijn de berekende utiliteiten gebruikt afkomstig van de PRO-SHIFT studie. Aanvullend zijn in een gevoeligheidsanalyse utiliteitswaarden gebruikt afkomstig uit de literatuur, als gerapporteerd door Gohler et al¹⁴ (NYHA I - 0.855, NYHA II - 0.771, NYHA III - 0.673, NYHA IV - 0.532). In een tweede gevoeligheidsanalyse zijn utiliteitswaarden gevarieerd met een arbitraire spreiding van +/- 25%.

Discussie:

De verwijzing naar de studie voor EQ-5D meting van kwaliteit van leven bij de genoemde 5313 patiënten verwijst naar Ekman et al¹². In de beoordeling van NICE wordt eveneens gerefereerd aan deze SHIFT-PRO studie, maar dan met 5038 patiënten. Op basis van de door de fabrikant aangeleverde informatie, is moeilijk na te gaan hoe is gerekend van de index scores naar de (dis)utiliteitswaarden. In het beoordelingsrapport van NICE wordt aangegeven dat zij beschikking hadden over de resultaten van SHIFT-PRO. NICE had geen commentaren op de gekozen aanpak.

Om van de EQ-5D indexscores te komen tot utiliteiten zijn Engelse tariefwaarden gebruikt. Voor de Nederlandse situatie hadden utiliteiten moeten worden berekend met de Nederlandse tariefwaarden. Onduidelijk blijft of deze utiliteiten representatief zijn voor de Nederlandse situatie. De studie van Gerhards et al betreft een ander ziektebeeld met een andere ernst van de aandoening. Juist bij ernstigere ziektebeelden kunnen verschillen optreden. Door in de gevoeligheidsanalyse een brede spreiding te nemen rond de utiliteitsschatting, is voldoende inzichtelijk gemaakt hoe gevoelig de ICER is voor andere utiliteiten.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de gebruikte utiliteiten, aangezien de onzekerheid betreffende de schatting voldoende is getoetst in de gevoeligheidsanalyses.

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.

Bespreking:

Zoals eerder besproken heeft de aanvrager alleen directe medische kosten meegenomen in de base case. Tabel 3 geeft een overzicht van de kostencategorieën en de bijbehorende bronnen zoals weergegeven door de fabrikant. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2012.

De gemiddelde kosten voor de standaardmedicatie is door de fabrikant berekend op basis van het relatieve gebruik van de verschillende middelen in de hele groep patiënten van de SHIFT studie (zie tabel 1). Er is een dagelijkse dosering aangenomen, welke is vermenigvuldigd met de prijs per mg.

Tabel 3: Identificatie en waardering van kosten			
Identificatie (items)	kosten in 2012 € (kosten voor inflatiecorrectie)		Bron
Medicatie			Medicijnkosten.nl, Farmcaotherapeutisch Kompas
- Standaard behandeling (beide armen)	€40 / jaar		
- Ivabradine (5 en 7,5 mg)	€679/ jaar	Vaste waarde	
Kosten ziekenhuisopname			
- Hartfalen	Per dag	€ 797 (€769)	Postmus ¹⁶ (prijs), Postmus ¹⁵ (dagen)
	Gemiddelde verblijfsduur (dgn)	8,44	
	Totale kosten/ event	€6726	
- Cardiovasculaire oorzaken	Per dag	€ 797 (€769)	Postmus, Tiemann
	Gemiddelde verblijfsduur (dgn)	7,77	
	Totale kosten	€ 6189	
- Overige oorzaken	Per dag	€ 541 (€ 522)	Postmus ¹⁶
	Gemiddelde verblijfsduur (dgn)	3,76	
	Totale kosten	€2034	
- Bijwerkingen	Per dag	€ 797 (€769)	Postmus
	Gemiddelde verblijfsduur (dgn)	1,2	
	Totale kosten	€ 956	
Jaarlijkse kosten hartfalen, exclusief ziekenhuisopname Overige kosten (per item)	€1024		
- Consult specialist	€ 74,6 (€ 72)	€66,3 (€64) - €133,7 (€129)	Kostenhandleiding
- ECG	€ 56,57		Achmea
-			

Kostencategorieën sluiten aan bij de uitkomstmaten van het model. Er zijn geen kosten voor niet-ernstige bijwerkingen meegenomen. Kosten voor ernstige bijwerkingen worden verondersteld gelijk te zijn aan opname op een cardiologie afdeling. De fabrikant geeft aan gemiddelde kosten en gemiddelde verblijfsduur voor ziekenhuisopnames op twee Nederlandse studies te hebben gebaseerd.^{15,16} De fabrikant geeft aan dat er naast hospitalisatie nog een kostencomponent aan hartfalen is (jaarlijkse kosten). Deze is geschat op basis van de Nederlandse studie door Postmus et al 2011¹⁶. In het elektronische model wordt deze aangeduid als managementkosten voor hartfalen.

De fabrikant geeft aan dat patiënten voorts 4 consulten van een medisch specialist per jaar zullen hebben en één ECG. Het gemiddeld aantal dagen cardiovasculaire hospitalisatie is gebaseerd op een Europese studie naar kosten van myocardinfarcten van Tiemann et al¹⁷. Het aantal dagen van 5,7 per ziekenhuisopname is afkomstig van Nederlandse data. Aangenomen wordt dat dit aantal dagen representatief is voor opname voor andere cardiovasculaire aandoeningen. Dosering van de standaardbehandeling is gebaseerd op de aanbevolen dagelijkse dosering uit het Farmacotherapeutisch Kompas. Voor een schatting van de prijzen is uitgegaan van het goedkoopste middel per categorie. De prijs van ivabradine is niet afhankelijk van dosering per tablet (flat pricing) en is gebaseerd op 2x daags een tablet voor alle patiënten.

Discussie:

Volgens de kostenconsequentieraming, is de A.I.P per tablet ivabradine gelijk voor alle doseringen. Uitgaand van 2x daags 1 tablet à €0,92 komen de kosten per jaar op €673. Dit wijkt iets af van het genoemde bedrag in tabel 3 (€679).

Voor schattingen van zorgconsumptie en de bijbehorende kosten zijn studies met Nederlandse data gebruikt. De studie van Postmus is een (economische) evaluatie behorend bij een Nederlandse klinische studie naar hartfalen. Deze is gebruikt om kosten en gemiddeld aantal dagen cardiovasculair gerelateerde en niet-cardiovasculair gerelateerde hospitalisatie te schatten, en overige HF-gerelateerde behandelkosten.

Unitkosten van niet cardiovasculaire hospitalisatie blijken afkomstig uit de kostenhandleiding (2009 Euro's). Het gemiddeld aantal dagen CV hospitalisatie is gebruikt om HF hospitalisatie in het model te schatten. De gemiddelde verblijfsduur ten gevolge van bijwerkingen is gebaseerd op de categorie hartfalen gerelateerde diagnostische tests.

De genoemde gemiddelde verblijfsduren blijken afkomstig van de gehele studieduur (18 maand) uit Postmus 2011 en niet gemiddelde duur per ziekenhuisopname. De weergegeven resultaten in de studie zijn niet gecorrigeerd het voor aantal ziekenhuisopnames. Dit geldt voor alle categorieën inclusief aantal consulten (4 per 18 maand), behalve 'jaarlijkse kosten hartfalen'. Het is mogelijk dat deze waarden daarmee een kleine overschatting zijn.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de gehanteerde kosten.

Methode modellering

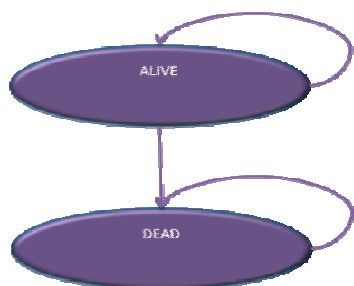
Beschrijving:

De aanvrager heeft gebruik gemaakt van een Markov model. Het model is gebouwd in MS Excel 2010. Het model is dezelfde als is gebruikt voor de indiening bij NICE en SMC voor ivabradine toegevoegd aan de standaardbehandeling bij chronisch hartfalen. De gekozen modellering is door de NICE en SMC positief beoordeeld.^{5,6}

In het model worden alle patiënten uit de SHIFT studie gemodelleerd met een basale hartslagfrequentie ≥ 75 spm ($n=4150$). Patiënten starten in het model bij aanvang van de SHIFT studie. Voor de periode tijdens de SHIFT studie worden de resultaten op patiëntniveau uit de SHIFT studie gebruikt (3 jaar). Voor de periode na de SHIFT studie zijn de uitkomsten doorgemodelleerd. Het model heeft een levenslange tijdshorizon. De cyclusbetrekking bedraagt 1 maand. Er wordt een halve cyclus correctie gehanteerd.

Modelstructuur

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. Het model heeft 2 gezondheidstoestanden: 'alive' en 'death'. In de gezondheidstoestand 'alive' worden patiënten toegewezen aan een NYHA klasse (I – IV). Iedere NYHA klasse is vervolgens geassocieerd met een verschillende utiliteit en zorgconsumptie en risico op ziekenhuisopnames. De verschillende NYHA klassen worden met deze aanpak niet beschouwd als gezondheidstoestanden waar transitie tussen kan plaatsvinden. In plaats daarvan wordt in iedere cyclus een bepaalde proportie van de patiënten in iedere NYHA klasse verondersteld.



Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor ivabradine bij chronisch hartfalen.

In het model worden de volgende uitkomstmaten gemodelleerd:

- Mortaliteit: onderverdeeld in cardiovasculair (CV) en non-cardiovasculair. Cardiovasculaire mortaliteit is verder onderverdeeld in hartfalen (HF) gerelateerd of niet gerelateerd aan HF.
- Verdeling over NYHA klassen binnen de gezondheidstoestand 'alive'.
- Hospitalisatie: onderverdeeld in cardiovasculaire en non-cardiovasculaire oorzaken. CV is onderverdeeld in HF gerelateerd en niet-HF gerelateerd. Ook hier geldt dat hospitalisatie niet als gezondheidstoestand wordt beschouwd, maar een bepaald aandeel wordt verondersteld op basis van behandelarm en NYHA klasse.
- Kwaliteit van leven: samengesteld op basis van baseline karakteristieken van de patiënt, NYHA klasse, disutiliteiten voor ziekenhuisopname en behandelarm.

Overgangskansen

Alle effectiviteitsgegevens zijn afkomstig van resultaten uit de SHIFT trial. Alleen het risico op non-CV overlijden is gebaseerd op Nederlandse data afkomstig van het Centraal Bureau van de Statistiek¹⁸, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht.

Aangezien er slechts twee gezondheidstoestanden zijn, is gebruik gemaakt van de area under the curve (AUC).

Het risico op CV overlijden is gebaseerd op resultaten van de gehele populatie (>70 spm) in de SHIFT trial en geschat met een parametrische survivalcurve. Hierbij is gebruik gemaakt van Gompertz verdeling model, aangezien deze de meest conservatieve schatting gaf.

Survivalmodellen met alternatieve verdelingen (Weibull, exponentieel, Kaplan-Meier) zijn getoetst in de gevoeligheidsanalyses.

Daarnaast zijn in de berekening een aantal variabelen betrokken die invloed hebben op mortaliteit, waaronder baseline patiënt karakteristieken en hartslagfrequentie. Deze laatste is als continue variabele opgenomen.

Behandeleffect

In de base case analyse wordt het behandeleffect van ivabradine uitgedrukt in reductie van het risico op CV mortaliteit ten opzichte van standaardbehandeling alleen. Hiertoe is een hazard ratio (HR) berekend en toegepast op de CV mortaliteit in de groep met alleen standaardbehandeling. Deze schatting is gedaan met de volledige groep patiënten uit SHIFT studie (dus >70 spm) en niet met alleen de subpopulatie >75 spm, om de randomisatie niet te verbreken. Daarnaast wordt beargumenteerd dat deze aanpak een conservatieve schatting is, aangezien het behandeleffect in de gehele populatie minder groot was. Aangenomen wordt dat het behandeleffect aanhoudt in de periode na de SHIFT-studie.

Verdeling van patiënten over de verschillende NYHA klassen is geschat met een proportional odds model, wederom op basis van de gehele SHIFT studiestudiepopulatie. In de regressie vergelijking is vervolgens rekening gehouden met behandelarm en tijd. In tabel 4a en 4b is een overzicht van de gehanteerde proporties patiënten over de NYHA klassen per behandelarm.

Tabel 4. Proportie patiënten verdeeld over NYHA klassen bij standaardbehandeling en ivabradine toegevoegd aan standaardbehandeling

4.a. Standaardbehandeling

Year	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
0	0.01	0.48	0.49	0.02
1	0.05	0.57	0.36	0.02
2	0.07	0.58	0.33	0.02
3	0.08	0.58	0.32	0.02

4.b. Ivabradine

Year	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
0	0.01	0.50	0.47	0.01
1	0.06	0.59	0.35	0.01
2	0.08	0.59	0.31	0.01
3	0.09	0.59	0.30	0.01

Hospitalisatie is apart gemodelleerd, op basis ziekenhuisopnames in de SHIFT-studie.

Hospitalisatie is geschat met een Poisson regressie model, wederom op basis van de gehele studiepopulatie en is onder andere gecorrigeerd voor hartslag. Voor het behandel-effect van ivabradine wordt een rate ratio gebruikt.

Extrapolatie post-trial periode

Aan werd genomen dat de effectiviteit van ivabradine aanhoudt in de periode na de SHIFT-studie. Mortaliteit is geëxtrapoleerd op basis van het parametrische survivalmodel met Gompertz verdeling. Er is gecorrigeerd voor leeftijd, aangezien het risico op overlijden toeneemt met leeftijd. Deze correctie is op basis van Nederlandse data.

Tijdens de SHIFT-studie nam de proportie patiënten in betere NYHA klassen toe over tijd (tabel 4a en 4b). Aangenomen werd dat deze verbetering niet voortzet in de periode na de studie. Hartfalen is een progressieve ziekte. Het is daarmee niet aannemelijk dat verbetering aan zal houden. In het model is in de post-trial periode de verdeling over de NYHA klassen aangehouden zoals op het laatste moment in de studie en blijft vervolgens constant over tijd.

Hospitalisaties zijn in het model verwerkt als constante fractie binnen NYHA klassen tijdens de studieperiode en zijn constant gehouden in de post-trial periode, zonder aanpassing voor leeftijd.

Discussie:

De keuze van het type Markov model met twee gezondheidstoestanden lijkt consistent met eerder gepubliceerde modellen bij chronisch hartfalen. Ook hier werd AUC gebruikt voor de overgangskansen.

Volgens de fabrikant is op verzoek van EMA en NICE een analyse gedaan naar de resultaten van de subgroep van patiënten >70 jaar. Dit om te kijken of resultaten van de gemiddeld jonge populatie in de SHIFT-studie ook representatief zijn voor de populatie in de dagelijkse praktijk. De fabrikant geeft in het dossier aan dat deze resultaten niet verschillen. Onduidelijk blijft echter wat de uitkomsten waren en welke resultaten hier bedoeld worden. Aangezien beide instanties akkoord zijn gegaan, wordt in dit rapport aangenomen dat de resultaten daarmee ook representatief zijn voor de Nederlandse populatie.

Uit de SHIFT studie bleek dat behandeling met ivabradine leidde tot een kleine verbetering in utiliteit en verbetering in NYHA klassen. Door de verdeling over de NYHA klassen in de post-trial periode constant te veronderstellen, houdt in dat de utiliteiten bij deze patiënten eveneens constant blijven. Gezien de hoge leeftijd en progressieve aard van de ziekte kan uit worden gegaan dat deze in de praktijk wel zal dalen. Deze assumptie geeft daarmee een mogelijke overschatting in effect in het voordeel van ivabradine. In de gevoeligheidsanalyses zijn andere verdelingen van de patiënten over de NYHA klassen meegenomen.

De behandel-effecten van ivabradine op overleving en hospitalisatie zijn gebaseerd op de gehele populatie (>70 spm). Deze aanpak kan worden beschouwd als een conservatieve benadering in het voordeel van placebo, aangezien de effecten bij de subpopulatie (>75 spm) groter waren.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de in de methode van modellering.

Aannames

In tabel 5 staan de aannames van het model vermeld, zoals door de fabrikant aangegeven.

Tabel 5: Overzicht van gedane aannames

- | | |
|-----|--|
| 1. | Effectiviteit bij hartfalen wordt uitgedrukt in mortaliteit, hospitalisatie en kwaliteit van leven |
| 2. | SHIFT populatie is representatief voor de Nederlandse populatie |
| 3. | Standaardbehandeling in de SHIFT studie is representatief voor de standaardbehandeling zoals deze in Nederland wordt gegeven. |
| 4. | Gompertz verdeling is de beste verdeling om cardiovasculaire mortaliteit te modelleren |
| 5. | Ivabradine reduceert cardiovasculaire mortaliteit |
| 6. | Hazard ratio voor ivabradine blijft constant in de post-trial periode en is gelijk aan de hazard ratio als geschat tijdens de studie |
| 7. | Gehalte hospitalisaties is constant over tijd |
| 8. | De rate ratio voor hospitalisatie is dezelfde binnen de studie als in de post-trial periode |
| 9. | Ivabradine reduceert hospitalisaties |
| 10. | Ivabradine verbetert kwaliteit van leven |
| 11. | Verbetering van kwaliteit van leven door ivabradine blijft gehandhaafd in de post-trial periode. |

12. In het model wordt behandeling alleen gestopt in geval van overlijden.

Discussie:

Aanvullend kunnen uit de opzet van het model nog de volgende aannames worden opgemaakt:

- De schatting van de utiliteiten per behandelarm omvatten reeds de disutiliteiten voor behandelingsgerelateerde bijwerkingen.
- Mantelzorg is gelijk bij behandeling met ivabradine en standaardbehandeling en hoeft daarom niet meegenomen te worden in het model, ondanks een verschil in overleving in de ivabradine arm.
- Ziekenhuisopname vindt bijna altijd plaats op een algemene afdeling. (verdeling 0,99 versus 0,01 voor cardiologische afdeling)

Conclusie: De CG kan zich vinden in de gedane aannames.

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 geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Bij de gevoeligheidsanalyses (zowel univariaat als probabilistisch) heeft de fabrikant gekozen voor een pragmatische aanpak door gebruik te maken van gemiddelde patiëntkarakteristieken in plaats van als gebruikelijk het middelen van alle individuele resultaten. De aanleiding hiertoe is de duur van de analyse, die meer dan 2 uur per run in beslag neemt. Met deze methodiek valt de ICER dan ook iets lager uit. (zie sectie resultaten)

Deterministische univariate gevoeligheidsanalyse

In de univariate gevoeligheidsanalyse is de invloed van zeven parameters onderzocht:

- Ivabradine hazard ratio CV mortality: 95% CI
- Ivabradine hazard ratio: tailing off over 5 years vs lifelong
- Length of stay: 95% CI
- Ivabradine treatment effect QoL: 95% CI
- Ivabradine rate ratio hospitalization: 95% CI
- Ivabradine hazard ratio: tailing off over 10 years vs lifelong
- Ivabradine treatment effect NYHA: 95% CI

Subgroepanalyses

Naast de base case analyse van de hele SHIFT-populatie heeft de aanvrager ook een onderverdeling gemaakt van 21 verschillende subgroepen binnen de SHIFT-populatie, o.a. verdeeld over leeftijd, verschillende NYHA klassen, en bètablokker doseringen.

Structurele gevoeligheidsanalyses

Naast de univariate gevoeligheidsanalyses zijn een aantal structurele aannames van het model getest om een indicatie over de robuustheid te geven.

Hieronder vallen gebruik van utiliteiten afkomstig uit de literatuur, variëren van de utiliteiten met een spreiding van +/- 25%, verschillende verdelingen voor het bepalen van de overlevingscurves, assumpties over de lengte van het behandel-effect van ivabradine en andere verdelingen van de populatie over de verschillende NYHA klassen.

Aangegeven wordt, dat in de gevoeligheidsanalyse met utiliteiten afkomstig uit de literatuur, het utiliteitsvoordeel van ivabradine niet is meegenomen.

Probabilistische gevoeligheidsanalyse

Voor alle kosten zijn log-normale verdelingen gebruikt. Alle covariaten in de regressie analyses voor mortaliteit, hospitalisatie en verdeling over NYHA klassen zijn multivariate normaalverdelingen. De assumptie is dat deze covariaten onafhankelijk van elkaar zijn. Kosten van medicatie, zowel van de standaardbehandeling als ivabradine, zijn niet gevarieerd in de gevoeligheidsanalyses.

Scenario analyse

Er zijn geen volledige scenario analyses uitgevoerd. Wel zijn er een 21-tal subgroep analyses uitgevoerd van de SHIFT-studiepopulatie. Daarnaast is een scenario getoetst met mantelzorg, en zijn twee scenario's met een alternatieve tijdshorizon (5 en 10 jaar) uitgevoerd.

Discussie:

Het aantal variabelen dat is onderzocht in de univariate gevoeligheidsanalyse, welke in het dossier bij de sectie PSA vermeld staan, is klein.

De parameters zijn, volgens de grafieken in de resultaten sectie, gevarieerd op de 95% betrouwbaarheidsintervallen. In het dossier zijn geen overzichtelijke tabellen weergegeven met deze waarden, waardoor deze moeilijk zijn te achterhalen.

Kosten van medicatie van zowel de standaardbehandeling als ivabradine worden door de fabrikant als niet variabel geacht, maar zijn desondanks gevarieerd met een arbitraire spreiding van +/- 10%..

In de structurele gevoeligheidsanalyses worden de meeste van de assumpties van het model getoetst.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyse.

Uitkomsten

Effecten

Behandeling met ivabradine toegevoegd aan standaardbehandeling resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van standaardbehandeling alleen (zie Tabel 7). Deze winst bestaat uit zowel overlevingswinst als een grotere proportie van patiënten die zich in een betere NYHA klasse bevinden.

Tabel 7: Gemiddelde totale effecten per patiënt, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) voor een levenslange analyseperiode.		
	Disconteringsvoet 1,5%	
	QALY	LYG
Ivabradine toegevoegd aan standaardbehandeling	4,33	5,90
standaardbehandeling	4,04	5,65
incrementeel	0,29	0,26

Kosten

De behandeling met ivabradine resulteert in € 2.319 extra kosten (verdisconteerd). Zie Tabel 8 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. De incrementele kosten worden vooral veroorzaakt door medicatiekosten van ivabradine. Deze kosten worden deels gecompenseerd door besparingen in kosten van ziekenhuisopnames.

Tabel 8: Gemiddelde totale kosten per patiënt, uitgedrukt in 2012 Euro's voor een levenslange analyseperiode (disconteringsvoet 4%).				
	Kosten medicatie/ therapie	Follow-up kosten	Hospitalisaties	Totaal
Ivabradine toegevoegd aan standaardbehandeling	€ 4.061	€ 5.451	€ 11.657	€ 21.169
standaardbehandeling	€ 204	€ 5.231	€ 13.415	€ 18.850
incrementeel	€ 2.319			

Incrementele Kosten-Utiliteitsratio (ICUR)

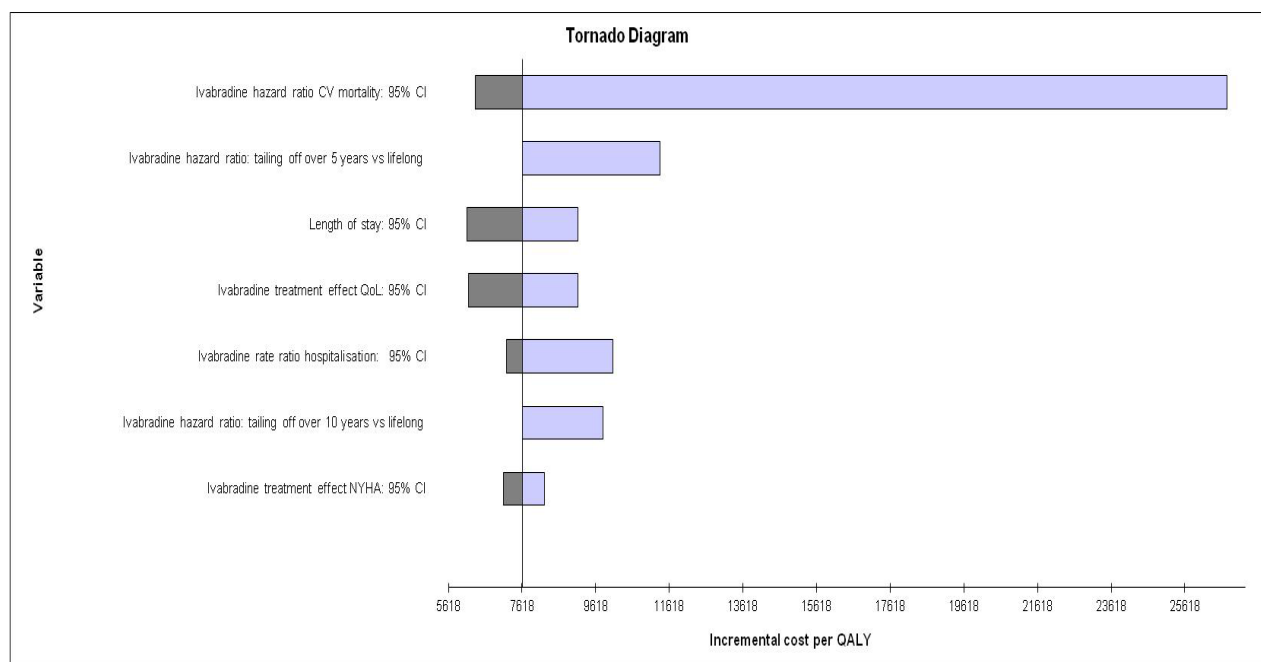
De aanvrager rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van € 9.066 per LYG en rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (ICUR) van € 8.111 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling alleen (zie Tabel 9).

Tabel 9: Incrementele kostenutiliteit van ivabradine		
	disconteringsvoet kosten 4% / effecten 1,5%	disconteringsvoet kosten 4% / effecten 1,5%
ICER ivabradine toegevoegd aan standaardbehandeling vs standaardbehandeling	€ 8.111 /QALY	€ 9.066/LYG

Gevoeligheidsanalyse

Zoals eerder aangegeven is voor de gevoeligheidsanalyses gekozen voor een pragmatische aanpak, door met waarden van een gemiddelde patiënt te rekenen in plaats van data van alle individuele patiënten en vervolgens te middelen. Deze aanpak leidde tot een iets lagere ICER van €7632/ QALY. Resultaten van de gevoeligheidsanalyses zijn ten opzichte van deze lagere ICER. Figuur 2 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de aanvrager.

In de tornadodiagram van figuur 2 zijn slechts resultaten van 7 parameters weergegeven. Resultaten van variatie van geneesmiddelenkosten (+/- 10%), utiliteiten (+/- 25%) staan vermeld in tabel 10. Van de in figuur weergegeven parameters had de hazard ratio voor CV mortaliteit had de meeste impact op de ICER. De bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval deed de ICER stijgen tot €26.757/ QALY. Variatie van de gemiddelde verblijfsduur bij ziekenhuisopname en het behandelingseffect van ivabradine op kwaliteit van leven leidden beide tot een verschil van €1500/QALY ten opzichte van de base case.



Figuur 2: Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse

Tabel 10: resultaten van extra uni- en multivariate gevoeligheidsanalyses.

Parameter	Onderwaarde ICER	Bovenwaarde ICER
Ivabradine kosten +/- 10%	€ 6424	€ 8839
Standaardbehandeling kosten +/- 10%	€ 7629	€ 7635
Utiliteiten, treatment benefit en disutiliteiten (+/- 25%)	€ 6087	€ 10.226

Tabel 11: resultaten extra scenario analyses zoals vermeld in de tekst

Parameter	ICER
Inclusie mantelzorg	€ 8242
Tijdshorizon 5 jaar	€ 10.984
Tijdshorizon 10 jaar	€ 8470

In Figuur 3 en tabel 11 zijn de resultaten van de structurele gevoeligheidsanalyses weergegeven. Grootste impact op de ICER was door CV mortaliteitsdata uit een andere studie dan SHIFT te gebruiken. De CV-mortaliteit in deze CARE-HF studie was hoger dan geobserveerd in SHIFT. In deze structurele gevoeligheidsanalyses zijn ook scenario's meegenomen, zoals in-/exclusie compensatie voor leeftijd bij berekenen van de utiliteiten, en utiliteiten afkomstig van de literatuur. Ook is een scenario meegenomen waarbij een andere verdeling over NYHA klassen is

aangenomen voor de post-trial periode (assumption based). Volgens de aanvragers was de assumptie dat 50% van het cohort na 65 maanden zou zijn overleden.

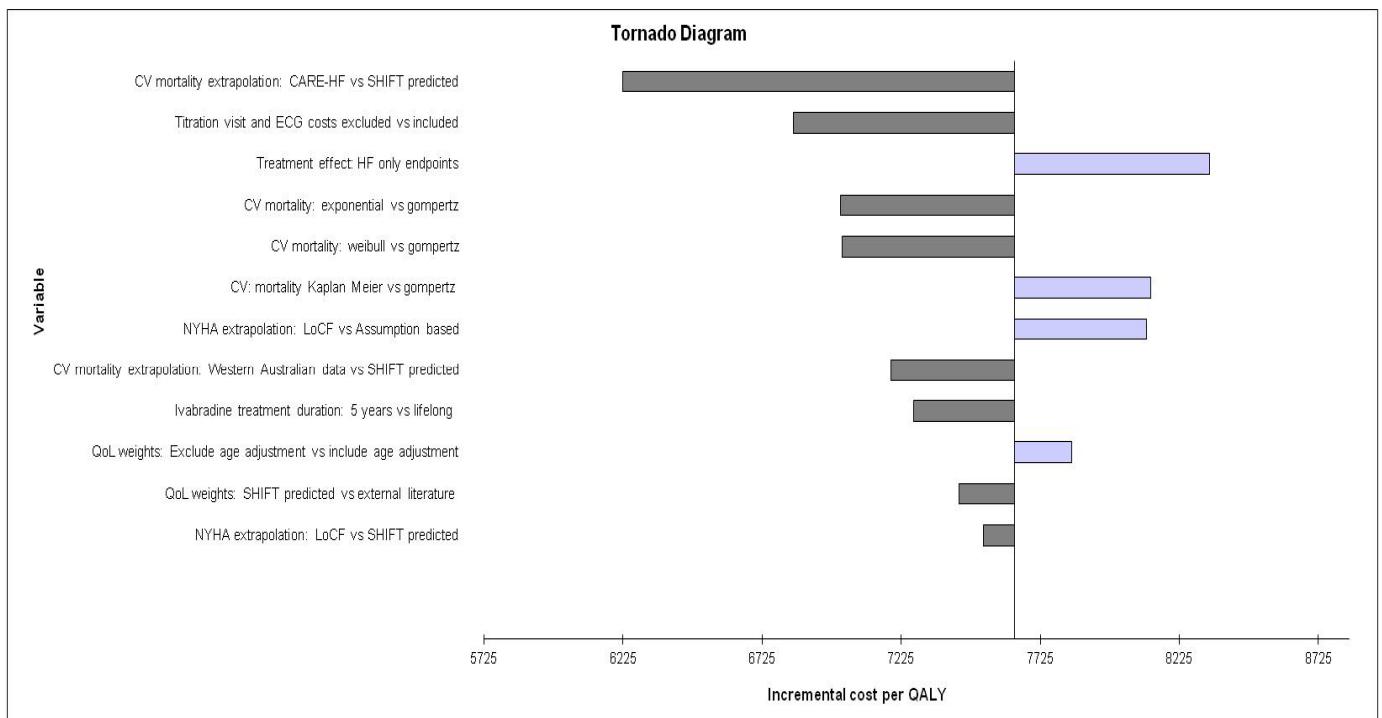
Op de externe CV-mortaliteitsdata na, had geen van de getoetste parameters in figuur 3 een impact groter dan €800 op de ICER van de base case. Inclusie van mantelzorg deed de ICER licht stijgen tot € 8242.

In tabel 13 staan resultaten van enkele van de subgroep analyses van de SHIFT-populatie weergegeven, zoals door de aanvrager gepresenteerd.

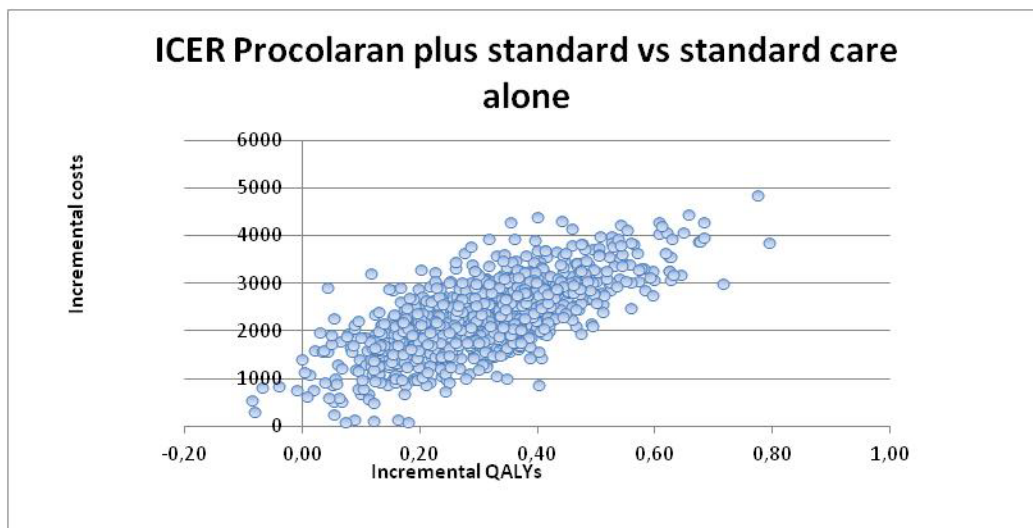
Tabel 13: resultaten subgroepanalyses

Scenario	ICER (Cost/QALY)
Age > 75	€ 8,127
NHYA II	€ 9,577
NHYA III	€ 6,853
NHYA IV	€ 4,321
No beta blocker	€ 4,794
beta blocker dose < half target dose	€ 7,177
half target dose<beta blocker dose < target dose	€9,424
beta blocker dose = target dose	€ 10,197

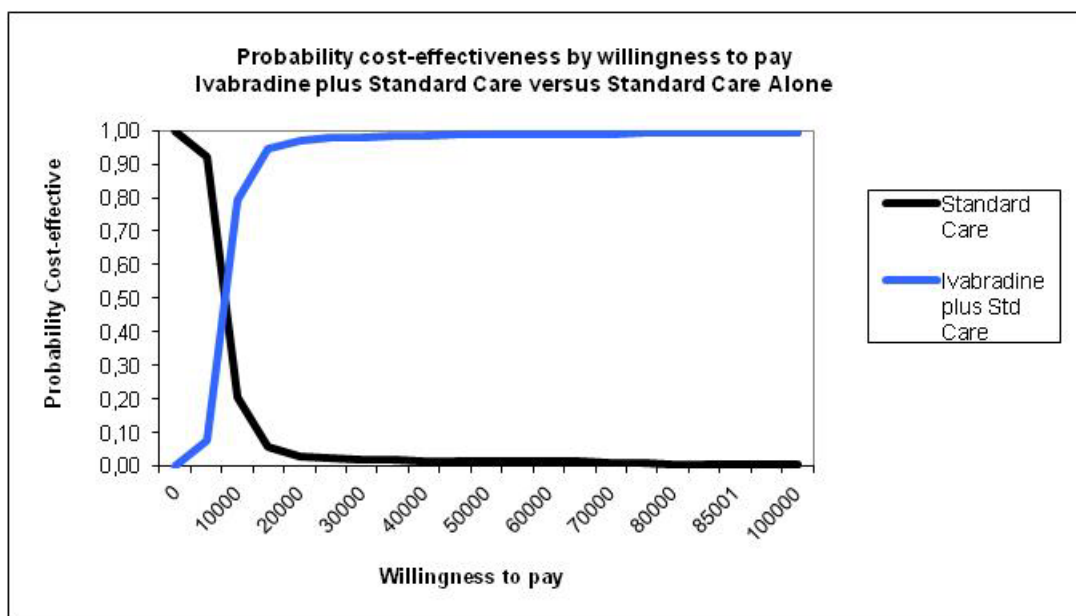
In Figuur 4 zijn de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse weergegeven en in Figuur 5 de cost effectiveness acceptability curve. De PSA is uitgevoerd met 100.000 simulaties. Te zien is dat op 5 punten na, alle simulaties leidden tot een winst in QALYs variërend tussen 0 en 0,8 en toename in kosten tussen €0 en €5000. Bij een drempelwaarde van € 20.000 per QALY is de kans dat ivabradine kosteneffectief is ca 96%.



Figuur 3: resultaten univariate structurele gevoeligheidsanalyse



Figuur 4: Incrementele kosten en effecten van ivabradine toegevoegd aan de standaardbehandeling ten opzichte van standaardbehandeling alleen: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 100.000 simulaties van patiënten



Figuur 5: “Cost effectiveness acceptability curve” (CEAC) van de vergelijking tussen ivabradine toegevoegd aan standaardbehandeling vs standaardbehandeling alleen (gebaseerd op PSA met 100.000 simulaties van gemiddelde van 4150 patiënten).

Overwegingen en conclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met ivabradine een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van chronisch hartfalen.

De CG concludeert dat de doelmatigheid van ivabradine toegevoegd aan standaardbehandeling bij de behandeling van chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV met systolische dysfunctie, bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie ≥ 75 spm voldoende is onderbouwd.

De CG is van mening dat voldoende aannemelijk is gemaakt dat bestaande onzekerheden waarschijnlijk niet zullen leiden tot een grote toename in ICER.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 25 maart 2013.

Literatuur

¹ SmPC ivabradine (Procoralan®). 2012

² Pocock S, Wang D, Pfeffer M, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2006;27:65-72

³ Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-85.

⁴ EMA. EPAR Procoralan. 2012. Geraadpleegd in januari 2013 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000597/WC500124542.pdf

⁵ NICE. Ivabradine for treating chronic heart failure. November 2012. Geraadpleegd in januari 2013 via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13970/61620/61620.pdf>.

⁶ Scottish Medicines Consortium (SMC). Ivabradine (Procoralan®). September 2012 via http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivabradine_Procoralan.pdf

⁷ NHG, NVVC, NIV, KNGF, KNMP, CBO, et al. Multidisciplinaire richtlijn hartfalen 2010. Geraadpleegd via http://www.cbo.nl/Downloads/1081/rl_hartfalen_2010.pdf.

⁸ CVZ. Farmacotherapeutisch Kompas, 2012. Geraadpleegd in januari 2013 via www.fk.cvz.nl.

⁹ L. Hakkaart- van Roijen, S.S. Tan, C.A.M. Bouwmans Handleiding voor Kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. IMTA/CVZ 2010;

¹⁰ Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek; evaluatie en actualisatie CVZ 2005

¹¹ Informele zorg: Wat kost het en wie betaalt het? 2001 Nationaal Kompas, RIVM

¹² Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J. 2011 Oct;32(19):2395-404

¹³ Gerhards S, Huibers MJH, Theunissen KATM, et al. The responsiveness of quality of life utilities to change in depression: A comparison of instruments (SF-6D, EQ-5D and DFD). 2011 Value in Health 14; 732-9

¹⁴ Göhler A, Geisler BP, Manne JM, et al. Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. Value Health. 2009; 12(1):185-7.

¹⁵ Postmus D, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, et al. The COACH risk engine: a multistate model for predicting survival and hospitalization in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2012;14(2):168-75.

¹⁶ Postmus D, Pari AA, Jaarsma T, Luttik ML, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Buskens E. A trial-based economic evaluation of 2 nurse-led disease management programs in heart failure. Am Heart J. 2011;162(6):1096-104

¹⁷ Tiemann O. Variations in hospitalisation costs for acute myocardial infarction - a comparison across Europe. Health Econ. 2008 Jan;17(1 Suppl):S33-45.

¹⁸ Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Statline. Doodsoorzaken, naar leeftijd en geslacht. http://statline.cbs.nl/StatWeb/selection/?VW=D&DM=SLNL&PA=7052_95&D1=0,42&D2=1-2&D3=a&D4=l&HDR=G1,G2,G3&STB=T

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

1. Inleiding

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

Ivabradine (Procoralan®) is geregistreerd voor de behandeling van “chronisch hartfalen NYHA-klasse II-IV met systolische disfunctie, bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie ≥ 75 slagen per minuut (spm) is, in combinatie met standaardbehandeling, inclusief behandeling met bètablokkers, of wanneer behandeling met bètablokkers is gecontra-indiceerd of niet wordt getolereerd”.¹ Ivabradine is naast bovenstaande indicatie al geregistreerd voor de behandeling van stabiele angina pectoris.

Ivabradine dient te worden toegevoegd aan de standaardbehandeling. Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met standaardbehandeling alleen.² De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaardbehandeling alleen.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Op basis van epidemiologische gegevens en gepubliceerde literatuur is geschat wat het aantal patiënten is dat voldoet aan de indicatie waarvoor vergoeding is aangevraagd.

Prevalentie/incidentie hartfalen

De (punt)prevalentie van hartfalen onder de Nederlandse bevolking werd in 2012 door het RIVM geschat op 0,8% op basis van huisartsenregistraties (95% BI: 0,7-0,9). De incidentie van hartfalen werd geschat op 2,1 per 1000 (95% BI: 1,7-2,6).³ In 2011 bedroeg de Nederlandse bevolking 16,66 miljoen inwoners en bedroeg de bevolkingstoename 4,5 per 1000.⁴ Geschat wordt dat de bevolking in 2015 zal zijn toegenomen tot 17,0 miljoen. Het totaal aantal patiënten met hartfalen bestaat dan totaal uit 171.272 (135.661 puntprevalentie en 35.611 incidentie). Dit is in lijn met een eerder gerapporteerde jaarprevalentie van hartfalen in 2007 van 159.600 patiënten.⁵

Aandeel patiënten met systolisch hartfalen.

Bij hartfalen kan zowel sprake zijn van systolische disfunctie als diastolische disfunctie. Volgens Smulders et al⁶ komt systolisch hartfalen voor bij 67% patiënten met hartfalen tussen 50 en 70 jaar en bij 50% van de patiënten ouder dan 70 jaar. Als rekening wordt gehouden met de prevalentie en bevolkingsgrootte per leeftijdscategorie⁴, kan worden geschat dat ongeveer 55% van de patiënten met chronisch hartfalen, systolische disfunctie heeft.

Aandeel patiënten in sinusritme.

Ivabradine kan men alleen toepassen bij patiënten in sinusritme. Uit een grote Amerikaanse studie in patiënten met chronisch hartfalen, bleek ~31% atriumfibrilleren of een historie hiervan te hebben. In het farmacotherapeutisch rapport van dronedarone (een anti-aritmicum) wordt een soortgelijk percentage genoemd⁷. Aangenomen wordt dat dit percentage ook representatief is voor de Nederlandse patiëntenpopulatie, en ongeveer 70% van de patiënten met hartfalen in sinusritme is.

Aandeel patiënten met NYHA klasse II – IV.

Er zijn geen Nederlandse cijfers over de prevalentie van de verschillende NYHA klassen. De aanvrager beargumenteert dat aangezien NYHA klasse I nagenoeg geen symptomen geeft, kan worden verwacht dat het merendeel van deze patiënten niet bekend is. In een Noorse multicenter studie naar gebruikelijke behandeling van HF patiënten in extramurale setting, bleek slechts 5% van de patiënten NYHA klasse I te hebben.⁸ Aangenomen wordt dat dit aantal representatief is voor de Nederlandse situatie.

Aandeel patiënten met hartslag ≥ 75 spm.

Er zijn geen exacte cijfers bekend van het aandeel patiënten dat ondanks individuele optimale, of maximaal tolereerbare dosering van de standaardbehandeling, onvoldoende uitkomt en een hartslag van ≥ 75 spm heeft. Uit een Amerikaanse case-control studie in 4000 patiënten met hartfalen die standaardbehandeling kregen⁹, bleek ongeveer 40% een hartslag ≥ 75 spm te hebben.

Wel valt op te merken dat in deze studie een grotere proportie patiënten zich in een lagere (betere) NYHA klasse bevond.

In tabel 1 is het geschatte aantal patiënten weergegeven dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ivabradine. Het aantal patiënten met hartfalen is geschat op basis van de puntprevalentie en incidentie volgens het RIVM, rekening houdend met een jaarlijkse bevolkingstoename. Hartfalen komt echter voornamelijk voor bij ouderen. Te verwachten is dat deze groep in verhouding sneller in aantal stijgt. Er is daarom een maximaal scenario meegenomen gebaseerd op de maximale schatting (95% B.I.) door het RIVM.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met chronisch hartfalen, NYHA klasse II-IV, basale hartfrequentie ≥ 75 spm, dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ivabradine.

	2013	2014	2015
Bevolking Nederland (miljoen)	16,8	16,9	17,0
Patiënten met hartfalen	169.741	170.505	171.272
(95% B.I.)	(146.213–194.950)	(146.870–195.827)	(147.531–196.709)
Systolisch hartfalen (55%)	93.358	93.778	94.200
In sinusritme (70%)	65.350	65.644	65.940
NYHA klasse II – IV (95%)	62.083	62.362	62.643
Hartslagfrequentie ≥ 75 spm (40%)	24.833	24.945	25.057
totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor ivabradine in aanmerking komt	24.833 – 28.521	24.945 – 28.650	25.057 – 28.778

off-label gebruik

Gezien de duidelijk omschreven indicatie wordt het risico op off-label gebruik klein geschat.

Substitutie en Marktpenetratie

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Ivabradine wordt toegevoegd aan standaardbehandeling. Er zal geen substitutie met andere geneesmiddelen plaatsvinden. In deze KCR worden daarmee alleen de geneesmiddelenkosten van ivabradine berekend.
- De aanvragers geven aan te verwachten dat toepassing van ivabradine zal leiden tot besparingen elders in de gezondheidszorg door vermindering van het aantal ziekenhuisopnames. Deze besparingen zijn niet meegenomen in deze berekening.
- Gezien de therapeutische waardebeoordeling (meerwaarde) van ivabradine toegevoegd aan standaardbehandeling, zal worden uitgegaan van een marktpenetratie van 30% in het eerste jaar, 50% in het tweede en 60% tot 80% in het derde jaar.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering/ DDD voor ivabradine is volgens de WHO 10 mg/dag.¹⁰ Volgens de SmPC dient bij behandeling van HF te worden gestart met 2x daags 1 tablet van 5 mg. Na vier weken kan vervolgens op geleide van hartslag opgetitreerd worden tot 7,5 mg 2x daags of de dosering gereduceerd worden tot 2,5 mg 2x daags.¹ Tabletten zijn verkrijgbaar in dosering van 5 en 7,5 mg. Bij dosering van 5 mg per dag, zal 2x een halve tablet van 5 mg gebruikt worden.

Tabletten met de verschillende dosering hebben dezelfde stuksprijs van € 0,922 per tablet.¹¹

Uit de SHIFT-studie bleek ongeveer 7% van de patiënten de lage dosering van 2x daags 2,5 mg te gebruiken.¹² In deze berekening zal een conservatieve schatting gemaakt worden, waarbij uitgegaan wordt, dat alle patiënten 2 tabletten per dag zullen gebruiken.

Duur van gebruik is chronisch. In tabel 2 worden de jaarlijkse kosten per patiënt geraamd.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van ivabradine en bij chronisch hartfalen

	<i>ivabradine</i>
Dagelijkse dosering*	10 mg
aantal tabletten /dag (ongeacht dosering)	2
inkoopkosten per tablet (A.I.P.)	€ 0,922
Aantal tabletten / jaar	730
Totale kosten per jaar	€ 673,03

* 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 ivabradine aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie chronisch hartfalen.

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

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ivabradine aan het de standaardbehandeling voor chronisch hartfalen.

jaar	aantal patiënten	Markt-penetratie	Totale kosten /jaar ivabradine
2013	24.833	30%	5.013.783
	28.521		5.758.390
2014	24.945	50%	8.393.992
	28.650		9.640.725
2015	25.057	60%	10.118.017
	28.778		15.494.075

4. Conclusies

Rekening houdend met een therapeutische meerwaarde en een marktpenetratie van 60-80% na drie jaar, zal opname op lijst 1B van het GVS van ivabradine (Procoralan®) bij de behandeling van chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV met systolische dysfunctie, bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie ≥ 75 spm, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €10 miljoen tot maximaal €15 miljoen.

Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met chronisch hartfalen dat exact aan de geregistreerde indicatie zal voldoen.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 25 maart 2013.

5. Referenties

¹ SmPC ivabradine (Procoralan®). 2012

² Farmacotherapeutisch rapport ivabradine (Procoralan®) bij chronisch hartfalen. Februari 2013

³ Engelfriet PM, Hoogenveen RT, Poos MJJC et al. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); Hartfalen: epidemiologie, risicofactoren en toekomst. 2012. RIVM rapport 260401006/2012

⁴ Centraal bureau voor de Statistiek (CBS), Statline. Bevolking; kerncijfers november 2012. Geraadpleegd in februari 2013 via <http://statline.cbs.nl>

⁵ Nationaal Kompas Volksgezondheid. Hartalen; prevalentie en incidentie. Januari 2012. Geraadpleegd februari 2013 via www.nationaalkompas.nl

⁶ Smulders YM et al. Diastolisch hartfalen. 147 Ned Tijdschr Geneesk., 2467-2470. 2003.

⁷ Farmacotherapeutisch rapport dronedarone bij atriumfibrilleren. Juni 2010.

⁸ Grundtvig M, Gullestad L, Hole T et al. Characteristics, implementation of evidence-based management and outcome in patients with chronic heart failure Results from the Norwegian heart failure registry. European Journal of Cardiovascular Nursing 10 (2011) 44-49

⁹ Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Incremental Reduction in Risk of Death Associated With Use of Guideline-Recommended Therapies in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Analysis of IMPROVE HF. Journal of the American Heart Association. 2012; 1: 16-26

¹⁰ WHO. ATC/DDD index, C01EB17 ivabradine. Geraadpleegd in februari 2013 via <http://www.whooc.no>

¹¹ Z-index. Geraadpleegd in februari 2013.

¹² Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-85.