



Refusjonsrapport

Dronedaron (Multaq) til behandling av
atrieflimmer.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

01-03-2011, 13-01-2012
Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater.

Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for dronedaron (Multaq) i behandlingen av atrieflimmer etter forskrift av 28.juni 2007 nr-814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler m.v. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon: Multaq er indisert til voksne, klinisk stabile pasienter med tidligere eller pågående ikke-permanent atrieflimmer (AF) for å forhindre tilbakefall av AF eller for å redusere hjertefrekvensen. Anbefalt dosering er 400 mg to ganger daglig.

Refusjon er søkt med følgende informasjon: Det søkes om refusjon for hele indikasjonsområdet. Refusjonsberettiget bruk: Til voksne, klinisk stabile pasienter med tidligere eller pågående ikke-permanent atrieflimmer (AF) for å forhindre tilbakefall av AF eller for å redusere hjertefrekvensen. Anbefalt dosering er 400 mg to ganger daglig.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
K78	Atrieflimmer/flutter		I48	Atrieflimmer/flutter	

Vilkår: det er ikke søkt om spesielle vilkår

Bakgrunn

Atrieflimmer

Atrieflimmer (AF) karakteriseres med uregelmessig hjerteaksjon og derved uregelmessig puls og ujevn pulsfylde. De vanligste symptomer er uregelmessig hjerterytme, høy hjertefrekvens, øket tretthet, tung pust og svimmelhet. AF kan gi alvorlige komplikasjoner i form av blodpropp (tromboemboli), særlig hjerneslag. AF deles gjerne inn i ulike grupper: Første anfall eller enkeltanfall, anfallsvis (paroksysmal) AF, vedvarende (persisterende) AF og kronisk (permanent) AF. Det antas at opp til 40 % av alle AF pasienter er uoppdaget. Disse pasientene får heller ikke blodfortynnende behandling og har høy risiko for blodpropp.

Medikamentell behandling av AF

Standard medikamentell behandling består av blodfortynnende behandling (antikoagulasjon) (warfarin eller acetylsalisylsyre, ASA) for å forebygge tromboemboliske komplikasjoner og

behandling av hjerterytmen, enten for å forebygge AF (rytmestabiliserende behandling) eller for å regulere hjerterefrekvensen. De vanligste rytmestabiliserende legemidlene har vært amiodaron (Cordarone), flekainid (Tambocor) og sotalol (Sotacor). Amiodaron og sotalol har også frekvensregulerende virkning. Andre frekvensregulerende legemidler er betablokkere og kalsiumblokkere. De senere årene er behandling i form av radiofrekvensablasjon ("brenning") blitt et godt alternativ, særlig ved paroksyttisk AF.

Dronedaron (Multaq) er ett nytt antiarytmisk legemiddel med følgende indikasjon: Voksne, klinisk stabile pasienter med tidligere eller pågående ikke-permanent atrieflimmer (AF) for å hindre tilbakefall av AF eller for å redusere hjerterefrekvensen. Sanofi-aventis har søkt refusjon etter § 2 for hele indikasjonsområdet for dronedaron. Legemiddelverket har vurdert refusjonsverdighet av Multaq (dronedaron) på bakgrunn av innsendt søknad hvor dronedaron sammenlignes med relevant komparatorbehandling med amiodaron, sotalol, eller flekainid. Resultater fra vedlagte effektstudier tyder på at dronedaron er mindre effektiv som rytmestabiliserende middel enn både amiodaron og sotalol, men at den kan ha en bedre bivirkningsprofil og dermed økt toleranse. Det er nylig kommet flere rapporter om endringer i leverfunksjon og leversvikt hos pasienter som har stått på dronedaron. Kausal sammenheng er ikke endelig bekreftet og Legemiddelverket er i løpende kontakt med søkeren i denne saken. Inntil det foreligger nye opplysninger har vi valgt ikke å vektlegge disse reaksjoner i vår vurdering av kostnadseffektivitet. Se: *Oppdatering fra januar 2012*

Resultat

Legemiddelverket har etter vurdering av refusjonssøknaden for Multaq (dronedaron) funnet at det er sannsynlighetsovervekt for at dronedaron er kostnadseffektiv for en avgrenset pasientpopulasjon som gjenspeiler pasienter fra ATENA studien. Dette fordi det er hovedsakelig ATENA studien, som er en stor placebokontrollert RCT med 4628 pasienter som har generert datagrunnlag for den vedlagte helseøkonomiske analysen (pasientpopulasjon, effektdata). Dette er pasienter som har følgende karakteristika: voksne, stabile AF pasienter ≥ 70 år med hjertesvikt og økt risiko for kardiovaskulære hendelser, men som ikke har ustabil hjertesvikt type NYHA (New Heart Association) klasse III eller IV. Søkeren har ikke tilstrekkelig dokumentert at dronedaron er kostnadseffektiv hos AF pasienter som er yngre, eller ikke har de samme risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser. Nylig SPC anbefaling om regelmessig oppfølging av leverenzymene de første 6 måneder etter oppstart med dronedaron vil potensielt øke behandlingens kostnader og forbruk av ressurser. Dette er ikke tatt hensyn til i den innsendte analysen. Søkers legemiddeløkonomiske analyse av Multaq viser at behandling med dronedaron hos voksne, klinisk stabile pasienter med AF er kostnadseffektiv og gir en helsegevinst i form av flere kvalitetsjusterte leveår (QALYs) gitt det foreliggende datagrunnlaget. Forutsetningen om at dronedaron har en gunstigere bivirkningsprofil enn både sotalol og amiodaron ligger til grunn for Legemiddelverkets sluttvurdering av refusjonsverdighet. Endrede forhold kan påvirke våre anbefalinger.

Anbefaling

Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med dronedaron (Multaq) oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon i Legemiddelforskriftens § 14-13 under gitte forutsetninger. Legemiddelverket anbefaler derfor at det innvilges refusjon for dronedaron for hele indikasjonen etter blåreseptforskriften § 2, refusjonskode K78 eller 148, men med følgende vilkår:

Til pasienter med paroksysmal eller persisterende atrieflimmer over 70 år, som ikke har kontraindikasjoner mot dronedaron, og som har minst en av følgende risikofaktorer: Behandlingskrevende hypertensjon, diabetes, tidligere slag eller TIA, venstre forkammer diameter ≥ 50 mm eller venstre hjertekammer ejeksjonsfraksjon $< 0,40$.

Basert på beregninger av mulig virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett, anser Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år fem overskrides dersom dronedaron innvilges forhåndsgodkjent refusjon i 2011. Fordi kravet i § 14-10 d) i Legemiddelforskriften ikke er oppfylt må saken oversendes Helse- og omsorgsdepartementet for vurdering og politisk prioritering.

Oppdatering: januar 2012

Innstilling fra Legemiddelverket ble sendt til Helse- og omsorgsdepartementet 1. mars 2011. Rapporter om alvorlige leverbivirkninger var årsaken til at EMAs Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) har i perioden 21-01-2011 til 22-09-2011 gjort en gjennomgang av alle prekliniske, kliniske og postmarketing data for dronedaron (Multaq) for å vurdere på nytt fordeler og risiko ved dronedaron. Gjennomgang av sikkerhetsprofilen for dronedaron ble utvidet til å omfatte rapporterte bivirkningsreaksjoner på lever, hjerte, blodårer og lungene. Oppdaterte kliniske data ble innhentet og CHMP var i kontakt med eksperter i kardiovaskulære sykdommer og pasientrepresentanter for å samle kliniske erfaringer. Gjennomgangen resulterte i innskrenking av indikasjonen for Multaq og tydelige kontraindikasjoner og forsiktighetsregler ved bruk, men etter en total vurdering har EMA konkludert med at fordeler oppveier risiko ved bruk av dronedaron i en ny definert pasientpopulasjon. Vi henviser til Notat – oppdatering av refusjonsrapporten for Multaq for videre detaljer.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
1 OPPSUMMERING	3
BAKGRUNN.....	3
RESULTAT.....	4
ANBEFALING.....	5
SØKNADSLOGG	8
2 BAKGRUNN	9
2.1 ATRIEFLIMMER (AF)	9
2.2 MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV IKKE PERMANENT AF.....	10
2.3 BEHANDLING MED DRONEDARON (MULTAQ)	10
2.3.1 <i>Behandling med komparator</i>	11
3 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DRONEDARON (MULTAQ)	12
3.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE STUDIER.....	12
3.2 OPPSUMMERING	17
4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	18
4.1 RELEVANS FOR REFUSJONSSØKNADEN (PICO).....	18
4.2 KVALITET	19
5 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV DRONEDARON (MULTAQ)	20
5.1 MODELL, METODE OG DATAGRUNNLAG.....	20
5.1.1 <i>Analysemodell</i>	20
5.1.2 <i>Analysens kostnadsperspektiv</i>	22
5.1.3 <i>Pasientpopulasjonen (P)</i>	22
5.1.4 <i>Intervensjonen (I)</i>	23
5.1.5 <i>Komparator i analysen (C)</i>	23
5.1.6 <i>Utfallsmål i analysen (O)</i>	24
5.2 INNPUTT DATA I MODELLEN	24
5.2.1 <i>Effektparametrene</i>	24
5.2.2 <i>Bivirkningsrisiko</i>	25
5.2.3 <i>Overgangssannsynligheter</i>	26
5.2.4 <i>Nytteverdier</i>	27
5.2.5 <i>Kostnader</i>	28
5.2.6 <i>Kostnadseffektivitet</i>	28
5.2.7 <i>Enveis sensitivetsanalyser/ PSA/CEAC</i>	29
5.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	32
5.3.1 <i>Relevans av analysen mht PICO</i>	32
5.3.2 <i>Modellstruktur</i>	33
5.3.3 <i>Effekt- og helsenyttedata</i>	33
5.3.4 <i>Kostnadsdata</i>	34
5.3.5 <i>Resultater</i>	34
5.4 OPPSUMMERING	35
6 DISKUSJON	36
6.1 REFUSJONSVERDIGHET IHT. LEGEMIDDEFORSKRIFTEN	36
KONKLUSJON/ ANBEFALING	38

Vår ref.: 10/11831

LØ/LR/
Krystyna
Hviding

01-03-2011

side
7/44

7	REFERANSER	42
----------	-------------------------	-----------

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Sanofi-aventis Norge A/S
Strandveien 15 A
1366 Lysaker
Norge

Preparat: Multaq
Virkestoff: Dronedaron

Indikasjon: Multaq er indisert til voksne, klinisk stabile pasienter med tidligere eller pågående ikke-permanent atrieflimmer (AF) for å hindre tilbakefall av AF eller for å redusere hjertefrekvensen (se pkt. 5.1).

ATC-nr: C01BD07

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 31-05-2010
Saksbehandling startet: 07-06-2010
Opphold i saksbehandlingen: 0 dager
Saken behandlet i Blåreseptnemnda: 28-10-2010
Vedtak fattet: 01-03-2011

Innstilling sendt til departementet: 01-03-2011

Saksbehandlingstid: 268 dager

2 BAKGRUNN

2.1 Atrieflimmer (AF)

Atrieflimmer oppstår som følge av impulser fra multiple små elektriske bølger som flytter seg tilfeldig rundt i atriene (forkamrene i hjertet). Som konsekvens trekker atriene seg sammen med en frekvens på 200-600 ganger i minuttet. Ventriklene klarer ikke å følge med på dette, og de trekker seg sammen ganske sporadisk, noe som fører til en uregelmessig hjerterytme. Endringer i de elektriske forholdene i atriene fører til en fysisk omdannelse av atriene og bidrar til at atrieflimmer består og er vanskelig å konvertere til en normal sinus rytme igjen. Dårlig kontroll over ventrikkelfrekvensen, dvs. høy og veldig uregelmessig puls vil medføre at hjertet pumper dårligere. Det finnes ingen register for norske pasienter med AF, men det antas at det er ca 60 000 pasienter med atrieflimmer i Norge. Estimert prevalens er på 0,5 % hos pasienter 50-59 år og øker med alderen opp til 10 % hos pasienter som er 80 år eller eldre (1, 2). De fleste pasienter går gjennom følgende AF faser: Første anfall eller enkeltanfall, paroxysmal AF, persisterende AF og permanent AF. Årlig incidens av AF er estimert til om lag 9000 individer (personlig meddelelse). Av disse pasienter antas at om lag 25 % har paroxysmal form, 25 % har anfallsvis persisterende AF, og ca 50 % har permanent atrieflimmer (personlig meddelelse). Denne erfaringsbaserte inndelingen støttes av flere europeiske studier som viser at paroxysmal AF utgjør om lag 30-35 %, persistent AF ligger på om lag 20 -25 %, mens permanent AF er den største gruppen med inntil 50 % av pasientene (3-6). Det er de to første gruppene som er mest relevante for behandling med dronedaron i henhold til godkjent indikasjon og utgjør om lag halvparten av alle pasienter med AF (7). Permanent AF vanligvis ikke behandles lenger med antiarytmiske legemidler, eller elektrokonvertering, men med legemidler som gir økt frekvenskontroll.

Den årlige risikoen for hjerteinfarkt hos pasienter med atrieflimmer anslås til 5 %. Atrieflimmer øker også risikoen for dannelse av blodpropper i et flimrende atrium med uregelmessig blodstrøm. Den alvorligste komplikasjonen ved AF er hjerneslag. Mortalitet ved hjerneslag er fordoblet i denne pasientgruppen (8). Sykdommen påvirker pasientens livskvalitet i ulik grad avhengig av alvorlighet av symptomer: tung pust, tretthet, hjertebank, redusert arbeidskapasitet, mulig utvikling av hjertesvikt og plagsomme bivirkninger (9, 10).

Atrieflimmer er en kronisk, progressiv og uforutsigbar sykdom som er vanskelig å kontrollere. Medikamentell behandling er kun symptomatisk og AF pasienter kan gjøre veldig lite selv for å påvirke sykdomsutviklingen.

2.2 Medikamentell behandling av ikke permanent AF

Målet med behandlingen av pasienter med paroksysmal eller anfallsvis persisterende atrieflimmer (AF) er først og fremst å forhindre tromboemboliske komplikasjoner, og reduksjon av symptomer gjennom stabilisering av rytme og frekvenskontroll.

Europeiske retningslinjer (European Society of Cardiology -ESC) for behandling av AF har nylig blitt oppdatert og det er forventet at norske kardiologer vil følge de internasjonale anbefalingene (11). I henhold til disse anbefalingene består standard vedlikeholdsbehandling for ikke permanent AF av frekvenskontroll med legemidler i gruppene betablokker, kalsiumblokker og digitoksin/digoksin og antikoagulasjonsbehandling (warfarin, ASA) for å forhindre tromboembolier og slag. Hos fortsatt symptomatiske AF pasienter anbefales i tillegg rytmekontroll med enten flekainid (Tambocor), propafenon, sotalol (Sotacor), amiodaron (Cordaron) eller dronedaron (Multaq). I ESC retningslinjer er amiodaron anbefalt som andre valg etter henholdsvis flekainid, propafenon, sotalol eller dronedaron ved behov for langtidsbruk av rytmestabiliserende middel. Dette til tross for at det er amiodaron som har best effekt på stabilisering av sinusrytme. Valg av slik behandlingslinje skyldes at flekainid, propafenon, sotalol og dronedaron har gunstigere bivirkningsprofil enn amiodaron og er potensielt bedre egnet til langtidsterapi.

Valg av egnet legemiddel gjøres på individuell basis ut fra pasientens karakteristika og behandlingsrespons. Rytmekontroll er ofte nødvendig hos pasienter med lang sykehistorie med AF, eldre, med andre kardiovaskulære sykdommer i tillegg til annet komorbiditet og med strukturell hjertesvikt. Behandlingen av AF er livslang, men behandlingseffekt avtar som oftest over tid fordi sykdommen er progressiv. Problemet med eksisterende antiarytmisk behandling er til dels utilstrekkelig og avtagende effekt og uakseptable bivirkninger. Det har skjedd et paradigme skifte i symptombehandlingen av AF de siste årene. Behandlingen fokuserer primært på rytmekontroll og reduksjon av kardiovaskulære hendelse som forårsaker sykehusinnleggelse og i neste omgang frekvenskontroll.

2.3 Behandling med dronedaron (Multaq)

Dronedaron fungerer som multikanalblokker. Dyrestudier har vist at dronedaron forhindrer atrieflimmer eller gjenoppretter normal sinusrytme (7). Godkjent indikasjon:

”Multaq er indisert til voksne, klinisk stabile pasienter med tidligere eller pågående ikke-permanent atrieflimmer (AF) for å forhindre tilbakefall av AF eller for å redusere hjertefrekvensen.” Anbefalt dosering er 400 mg to ganger daglig.

De hyppigst observerte bivirkningene med dronedaron i kliniske studier var diaré, kvalme, oppkast, utmattelse og asteni. I preparatomtalen oppgis at den mest vanlige bivirkningen er forhøyet nivå av serumkreatinin og forlengelse av QT intervall (7). Sikkerhetsprofilen bygger på data fra fem kliniske studier med til sammen over 3 000 pasienter og gjennomsnittlig oppfølgingstid på 13 måneder. ATHENA studien har en oppfølgingstid på inntil 21 ± 5

måneder. Dronedaron kan gi økning i kreatinin som bør kontrolleres jevnlig, men studier har samtidig vist at GFR var uendret. Dronedaron behandling synes å redusere behov for sykehusinnleggelse pga. kardiovaskulære symptomer og risiko for hjerneslag med inntil 24 % (7). Nylig er det kommet rapporter om alvorlige leverbivirkninger inkludert leversvikt hos pasienter som har stått på dronedaron. Disse rapportene er grunnen til innføring av anbefalinger om regelmessig kontroll av leverenzymmer i løpet av de første 6 måneder etter terapioppstart. Årsakssammenheng er fortsatt ikke endelig bekreftet, men ved påvist kausalitet kan det potensielt påvirke bruken av dronedaron.

I praksis synes det at det hovedsakelig er pasienter som er utilstrekkelig regulert på nåværende standard behandling eller de som ikke responderer tilfredsstillende på andre rytmestabiliserende legemidler samt enkelte nydiagnostiserte pasienter som kan være aktuelle pasientgrupper for behandling med dronedaron. Andre gruppen er pasienter som av ulike årsaker ikke tåler behandling med alternative standard legemidler for AF. Norske klinikere antyder at om lag 20-25 % av AF pasienter kan egne seg for behandling med dronedaron. I refusjonssammenheng kan det være aktuelt å avgrense pasientpopulasjonen til pasientgrupper hvor behandlingen er vist å være mest kostnadseffektiv fordi det finnes behandlingsalternativer.

Dronedaron er ikke indisert hos pasienter med permanent AF. Dronedaron er ikke anbefalt hos stabile AF pasienter med symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse III + IV) og med nylig ustabil NYHA klasse II hjertesvikt (12). Følgende pasientgrupper bør ikke behandles med dronedaron: ustabile pasienter med symptomatisk hjertesvikt (NYHA III og IV). Behandlingen er ikke anbefalt hos nydiagnostiserte stabile pasienter med NYHA III hjertesvikt eller med venstre ventrikel ejsjon fraksjon < 35 % (7).

2.3.1 Behandling med komparator

I den innsendte analysen brukes som komparator amiodaron, sotalol og flekainid. Dette er de mest relevante alternative legemidler i behandlingen av ikke permanent atrieflimmer (rytmekontroll) og valg av disse som komparator er i tråd med gjeldende anbefalinger i behandlingsretningslinjer. Amiodaron kan i enkelte tilfeller brukes også for frekvenskontroll, men det dreier seg om mindre antall pasienter. Kliniske data for direkte sammenligninger for dronedaron med disse alternative legemidler er imidlertid mangelfulle.

Oppsummering

Atrieflimmer er en kronisk sykdom som krever livslang behandling. Sykdommen gir plagsomme symptomer som ofte reduserer livskvaliteten. Atrieflimmer er en kjent risikofaktor for utvikling av andre alvorlige kardiovaskulære sykdommer slik som hjertesvikt og øker risikoen for hjerneslag. Det første faglige kriterium i vurdering av refusjonsverdighet til sykdommen som alvorlighetsgrad og til behov for gjentatt og langvarig behandling er dermed oppfylt.

Dokumentasjonsgrunnlag for effekt og kostnadseffektivitet av dronedaron er vurdert i neste kapittel.

3 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DRONEDARON (MULTAQ)

3.1 Oversikt over relevante studier

Følgende studier er brukt som dokumentasjon for effektdata:

- ATHENA studie: Placebokontrollert RCT med 4 628 pasienter behandlet med dronedaron 400 mg to ganger daglig i tillegg til standard behandling (13, 14)
- DIONYSOS studie (RCT, dronedaron vs. amiodaron) (15, 16)
- EURIDIS & ADONIS studier (RCT, placebo vs. dronedaron) (17)
- ERATO studie RCT, placebo vs. 400 mg dronedaron x 2, pasienter med permanent AF (18)
- DAFNE studie (19) (fase II studie- dosetitrering)
- Systematisk oversikt med direkte metaanalyse og MTC (Mixed Treatment Comparison) analyse av kliniske studier med atrieflimmer pasienter som var behandlet med henholdsvis dronedaron, flekainid, sotalol eller amiodaron.

Sikkerhetsdata bygger på resultater fra en pooled analyse av data fra 5 RCT studier:

- ATHENA, EURIDIS, ADONIS, ERATO, DAFNE.

Tabell 1 viser de fire kliniske studiene som har gitt datagrunnlag for utarbeidelse av analysemodellen. MTC studien er beskrevet separat.

Tabell 1: Oversikt over vedlagte kliniske studier

	ATHENA studie (13, 14)	DIONYSOS studie (15, 16)	EURIDIS & ADONIS (17)
Formål	Vurdere klinisk effekt av dronedaron 400 mg X 2 daglig hos pasienter med atrieflimmer eller atrieflutter på sykehusinnleggelser pga. kardiovaskulære hendelser eller mortalitet uansett årsak. (morbidity-mortality study)	Sammenligne sikkerhetsprofil av dronedaron (400 x 2) og amiodaron (600 mg i 28 dager + 200 mg deretter) hos pasienter med permanent AF	Evaluere 1 års klinisk efficacy av dronedaron 400 mg X 2 som rytmestabiliserende hos pasienter som har fått elektrisk, farmakologisk eller spontan konversjon av sinusrytme (AF/Afl)
Design	RCT multisenter studie i 37 land. Dobbelblind, placebokontrollert	RCT, parallell arm, dobbelt blind, aktiv kontroll	RCT, multisenterstudie, placebokontrollert
Populasjon i studien	N = 4628 Dronedaron: N = 2301 Placebo: N = 2327 Pasienter med diagnostisert atrieflimmer og/ eller atrieflutter	N = 504 Dronedaron: N = 249 Amiodaron: N = 255 Pasienter med diagnostisert	N = 1237 Dronedaron: 828 Placebo: 409 EURIDIS: N = 612 ADONIS: N = 625 Pasienter med dokumentert

	<p>og en ECG som viser at pasienten var i sinus rytme.</p> <p>Alder \geq 75 år, Pasienter \geq 70 år med en eller flere følgende risikofaktorer: behandlingskrevende hypertensjon, diabetes, tidligere slag eller TIA, forstørret venstre atrium diameter \geq 50 med mer, eller LVEF $<$ 0,40</p> <p>Ekskluderte pasienter: personer med permanent AF</p>	<p>AF for mer enn 72 timer (Persistent AF) og som stod på antikoagulasjons behandling. Forventet nytte av antiarytmika.</p> <p>Alder: $64 \pm 10,7$ yrs</p> <p>Ekskluderte pasienter Kontraindikasjon for bruk av antikoagulantia, pasienter med klinisk CHF med NYHA klasse III eller IV</p>	<p>AF /AFL (alle typer) som ble konvertert til sinusrytme i løpet av siste 3 mnd (Elektrisk konvertering, farmakologisk eller spontan)</p> <p>Alder: 63 yrs</p> <p>Ekskluderte pasienter: NYHA klasse III + IV, Hjertesvikt; samtidig behandling med CYP3A4 inhibitorer, pasienter som ikke responderte på amiodaron</p>
Intervensjon	<p>Standard behandling i baseline (SOC): Betablokkere: 70 %; Calciumantagonister: 13-14 %; Digoxin: 13-14 %; ACE-hemmere eller ARB: 69-70 % Statiner: 38-39 %; vitamin K antagonister 59,5-61 %; acatylsalsisyre 44 % Små forskjeller mellom grupper.</p> <p>Intervensjon: 400 dronedaron X 2</p>	<p>Standard behandling med antikoagulantia.</p> <p>Intervensjon: 400 mg dronedaron X 2</p>	<p>Standard antiarytmisk behandling i baseline (SOC): betablokkere (60 %); antikoagulantia (70 %)</p> <p>Intervensjon: 400 mg dronedaron X 2</p>
Komparator	Placebo 1 tablett X 2	Amiodaron 600 mg i 28 dager 200 mg deretter i min. 6 mnd.	Placebo 1 tablett X 2
Utfallsmål	<p>Sammensatt utfallsmål: sykehusinnleggelse pga. kardiovaskulære årsaker eller reduksjon i total mortalitet hos pasienter med AF/AFT</p>	<p>Sammensatt utfallsmål:</p> <p>1. Tid til første dokumenterte ECG tilbakefall av AF eller frafall pga. av manglende effekt eller bivirkninger</p> <p>2. Main Safety Endpoint (MSE) - predefinert</p>	<p>Tid fra randomisering til første tilbakefall av AF/AFL,</p> <p>Risikoreduksjon for tilbakefall av AF</p> <p>Ventrikel frekvens</p> <p>Andel pasienter med tilbakefall av AF i løpet av 12 mnd.</p>
Resultat	<p>Primær utfall registrert hos 32 % i dronedaron vs. 39 % i placebogruppen (HR: 0.76; 95 % KI 0.69 til 0.84)</p> <p>24 % reduksjon i hospitalisering pga. kardiovaskulære hendelser</p> <p>24 % reduksjon i total mortalitet uavhengig av årsak hos pasienter med CHADS2 skåre \geq 4 i dronedarone gruppen</p>	<p>Ad 1. Flere pasienter i dronedaron studien fullførte behandlingen dronedaron: 75,1 % amiodaron: 58,8 % HR= 1.589, 95 % KI 1.275 til 1.980)</p> <p><u>Ad 2.</u> Insidens for MSE Dronedaron: 39,3 % Amiodaron: 44,5 %</p> <p>Færre tilfeller av: neurologiske reaksjoner (88 % RR); tyroidreaksjoner (84 % RR),</p>	<p>Dronedaron reduserte risiko for tilbakefall av AF med 25 % og mer enn fordoblet gjennomsnitt tid til tilbakefall etter 12 mnd. oppfølging (pooled results)</p>

	<p>Ikke signifikant forskjell i reduksjon av total mortalitet for hele studiepopulasjonen.</p> <p>Kardivaskulær mortalitet var lavere i dronedaron gruppen: 2,7 % vs. 3.9 % (HR: 0.71 95 % KI 0.51-0.98)</p> <p>Post hoc analyse viste risikoreduksjon for slag i dronedarongruppen</p>	<p>ingen lungebivirkninger, færre fotosensitivetsreaksjoner</p>	
--	---	---	--

Oppsummering av studier med dronedaron

Den viktigste studien for å dokumentere effekt og sikkerhet av dronedaron er ATHENA studien. Dette var en stor RCT med 4628 pasienter og omlag 2 års oppfølging. Om lag 30 % ikke fullførte studien hovedsakelig pga. bivirkninger eller manglende effekt. Analyser var utført i ITT populasjon. Studiepopulasjonen i ATHENA bare delvis gjenspeiler norske pasienter som skal bruke dronedaron i henhold til indikasjonen. Studiepasienter var eldre, med gjennomsnitt alder 72 år, og sykere enn de pasienter som forventes i hovedsak blir behandlet med dronedaron i Norge. ATHENA studien viste 24 % RR reduksjon i total dødelighet og sykehusinnleggelser i studiepopulasjonen med høyere baseline risiko. Dette kan potensielt bety noe mindre effekt av dronedaron på mortalitet og sykehusinnleggelser hos norske pasienter. AF/ AFL pasienter i samtlige studier fikk standard behandling i bunn og deretter 400 mg dronedaron 2 ganger daglig. Omfang av standard behandling og varighet varierte noe i studiene, men de fleste pasienter var behandlet med antikoagulantia, betablokkere og /eller kalsiumblokkere. Effekten av dronedaron er best vist mot placebo. Kun DIONYSOS studie var utført mot aktiv komparator (amiodaron). Dokumentasjon for effekt er utilstrekkelig for å demonstrere effekt mot alternative legemidler som sotalol og flecainid. Blåreseptnemnda etterlyste flere studier med direkte sammenligning for å ha bedre grunnlag i vurdering av kostnadseffektivitet av behandlingen.

Mixed Treatment Comparison (MTC) studie (20)

Artikkelen bygger på en systematisk oversikt og effektdata er oppsummert i form av metaanalyse. Forfatterne søkte i april 2009 etter RCT studier i Medline, EMBASE og Cochrane Central RCT. Eksakt søkestrategi er oppgitt. Inklusjonskriterier:

- RCT kontrollerte studier med placebo eller aktiv komparator.
- Behandling med amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, eller sotalol.
- Pasienter med AF/AFL uavhengig av årsak og med varighet av symptomer > 3 mnd.
- Definerte utfallsmål: total mortalitet uavhengig av årsak, slag, reduksjon i tilbakefall av AF, forekomst av alvorlige bivirkninger; antall pasienter med frafall generelt og frafall knyttet til bivirkninger, innsidens av proarytmiske hendelser (akutt død, ny symptomatisk arytmi, bradykardia, forlengelse av QT intervall eller nye QRS).

Forfatterne utførte systematisk kritisk vurdering av relevans og kvalitet av studier etter predefinerte kriterier. Ingen studier ble ekskludert pga. lav kvalitet, kun pga. manglende relevans (20). Totalt ble over 1400 artikler vurdert i fulltekst. Forfatterne inkluderte til slutt kun 39 av 113 potensielt relevante studier. I tillegg ble DIONYSOS studien (dronedaron vs. amiodaron) inkludert. Tilsamen 40 studier danner grunnlag for analysen.

Det er utført en metaanalyse av studier med direkte sammenligninger i tillegg til MTC analysen. Antallet pasienter i de inkluderte studiene var fra 16 - 4628 med ATHENE studien som den aller største. Pasientene var i gjennomsnitt 62 år og om lag 60 % var menn. Mesteparten av pasientene hadde paroxysmal AF, men også pasienter med permanent AF var inkludert (7 studier). De fleste pasientene i inkluderte studier hadde strukturell hjertesykdom, gjennomsnittlig LVEF (left ventricular ejection fraction) var 55 % og LAD (Left Atrial Diameter) ved ECG på 42, 9 mm. Analysen var utført med Peto odds ratio (OR) med random effekt modell samt som MTC modell. Data var analysert som ITT. Det betyr at analysen inkluderte alle pasientdata til pasientene som var opprinnelig allokert til en behandling, inkludert pasientdata til pasienter som har seponert behandling pga. manglende effekt eller bivirkninger. Rapporterte bivirkninger og seponering ved studiens slutt ble satt sammen uavhengig av studiens varighet. Studier med null funn for selekterte utfall var ikke inkludert i analysen for utfallet. Resultater er vist både fra direkte metaanalyse og random effekt MTC modell for følgende utfallsmål: tilbakefall av atrial fibrillasjon (30 studier), mortalitet uavhengig av årsak (18 studier), avbrudd i behandlingen (34 studier) avbrudd i behandlingen pga. bivirkninger (29 studier), slag (4 studier).

Direkte metaanalyse

Følgende utfall var studert:

Mortalitet, slag, AF tilbakefall, seponering av behandlingen, seponering pga. bivirkninger, forekomst av alvorlige bivirkninger, proarytmier. Dokumentasjon for dronedaron består av 4 placebokontrollerte studier og 1 studie mot amiodaron. Dokumentasjon for amiodaron består av 6 placebokontrollerte studier, og 4 studier mot sotalol samt 1 studie mot propafenon. Sotalol er evaluert vs. placebo (12 studier), flekainid (1 studie) og propafenon (3 studier). Flekainid er evaluert vs. placebo (4 studier) og propafenon (2 studier).

Mortalitet: sotalol viste tendens til økt mortalitet vs. placebo (OR 2.52, 95 % CI 0.96-6.64). Alle andre sammenligninger var ikke statistisk signifikante.

Slag: dronedaron som den eneste viste statistisk signifikant reduksjon i risiko for hjerneslag: OR: 0.69, 95 % CI 0.47 til 0.99 vs. placebo. Manglende data for relevant komparator behandling. Ingen direkte sammenligningsstudier med slag som utfallsmål. Analysen bygger på flere små studier i tillegg til ATHENA studien. Generelt lavt antall hendelser. Resultater er derfor beheftet med usikkerhet.

Tilbakefall av AF: alle legemidler (dronedaron, amiodaron, flekainid, sotalol) reduserte risiko for tilbakefall av AF i forhold til placebobehandling. Amiodaron viste best efficacy: OR 0.15, 95 % CI 0.1 til 0.22. Amiodaron var også best ved direkte sammenligning vs. dronedaron (OR 0.42, 95 % CI 0.29 til 0.60) og sotalol (OR 0.47, 95 % CI 0.36 til 0.69).

Sikkerhet/ Bivirkninger: Sikkerhetsprofil var studert ved følgende utfall: behandlingsrelatert frafall uavhengig av årsak, frafall pga. bivirkninger, forekomst av bivirkninger og proarytmier. Propafenon var den eneste som viste økning i behandlingsrelatert frafall uansett årsak i forhold til placebobehandling. Dronedaron behandling økte frafall uavhengig av årsak vs. amiodaron (OR 1.69, 95 % CI 1.16 til 2.44). Samtidig viste analysen at amiodaron behandling øker frafall vs. propafenon (OR 4.34, 95 % CI 1.73 til 10.91). Det er mangel på andre studier med direkte sammenligninger som har sett på dette utfallsmål.

Alle legemidler viste forhøyet risiko for behandlingsrelatert frafall pga. bivirkninger eller forekomst av bivirkninger. Dronedaron viste lavest risiko for bivirkningsrelatert frafall OR: 1.63, 95 % CI 1.32 til 2.03 vs. placebo Risiko for bivirkningsrelatert frafall var størst for amiodaron OR: 8.14 95 % CI 2.17 til 32.63. Risiko for utvikling av proarytmi var høyere for amiodaron vs. dronedaron OR: 3.41, 95 % CI 1.11 til 10.44.

MTC analyse - resultater

Hjerneslag

Analysen bygger på 4 studier med tilsammen 7034 pasienter og 138 rapporterte slag hendelser. Analysen indikerer at behandling med dronedaron kan redusere risiko for hjerneslag i forhold til placebobehandling. Disse resultater bygger på data fra ATHENA studien. Forskjellen mot placebo var ikke statistisk signifikant for verken amiodaron eller sotalol. De fleste pasienter var randomisert til dronedaron (3378) og det var relativt få pasienter randomisert til andre legemidler. Resultater er derfor beheftet med usikkerhet. Forskjeller i standard behandling gitt i studiene med tanke på antitrombotisk behandling (dosering og varighet samt valg av produkt) kan også påvirke resultater i analysen.

Mortalitet uavhengig av årsak:

Basert på 7 RCT studier med totalt 8252 pasienter hvorav 3378 var randomisert til dronedaron, 653 til amiodaron, 873 til sotalol og 3348 til placebo. Analysen tyder på at pasienter behandlet med amiodaron og sotalol har større risiko for død uavhengig av årsak enn pasienter behandlet med dronedaron.

Tilbakefall av AF

Analysen inkluderte 30 studier med til sammen 6629 deltagere hvorav 3375 har opplevd tilbakefall av AF. Fordeling av pasienter til ulike behandlinger var ganske lik med om lag 12000 pasienter bortsett fra flecainid studier som inkludert kun 305 pasienter. Alle legemidler viste statistisk signifikant forskjell i reduksjon av tilbakefall av AF vs. placebo. Amiodaron var mest effektiv OR 0.22 (0.16 til 0.29, $p < 0.001$) etterfulgt av sotalol og deretter dronedaron.

Sikkerhetsprofil - bivirkninger

Sikkerhetsdata i søknaden stammer fra en pooled analyse av fem placebokontrollerte RCT studier med til sammen 6285 pasienter og en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 12 måneder. Gastrointestinale bivirkninger (diaré, kvalme og oppkast) var mest vanlig etterfulgt av økning i serumkreatinin, utslett og kardiovaskulære hendelser (bradykardia og QT forlengelse). Forekomst av alvorlige bivirkninger var lik i dronedaron og placebo gruppen, men flere pasienter i dronedaron gruppen seponerte behandlingen før tiden enn i placebo gruppen.

Kommentar til MTC analysen

Analysen er vel gjennomført og transparent og det fremgår tydelig hvordan studiene ble identifisert og selektert for inklusjon. Inklusjonskriterier for studiepopulasjon, intervensjon og relevante utfallsmål var definert på forhånd. Det er en viss heterogenitet i studiene med hensyn på studiepopulasjon. Flere studier inkluderte også pasienter med permanent AF og alder varierte fra 55 til ≥ 75 år. De fleste pasienter fikk standard behandling, men omfanget og til dels innhold av tiltaket kunne variere på tvers av studiene. ATHENA studien inkluderte mange flere pasienter enn de andre studiene og resultater fra denne studien dominerer metaanalysen. Resultater er beheftet med en viss usikkerhet fordi validitet av resultater ved å legge sammen data fra flere individuelle studier er lavere enn validitet av data fra RCT studier. Det var relativt få hendelser i hver studie og dette kan være årsaken til manglende statistisk signifikans for enkelte utfall. På den andre siden er analysen utført slik at det vises separat resultater som bygger på studier med direkte sammenligninger og placebokontrollerte studier. Dessverre var flertallet av inkluderte studier kun placebokontrollerte.

3.2 Oppsummering

Effekten av dronedaron på atrieflimmer er hovedsakelig dokumentert gjennom den placebokontrollerte ATHENA studien med 4 628 inkluderte pasienter. Det finnes kun data fra en RCT studie med direkte sammenligning av dronedaron og det er vs. amiodaron (DIONYSOS). Denne studien viste bedre toleranse og færre alvorlige bivirkninger med dronedaron enn amiodaron behandling men dårligere effekt på å stabilisere sinusrytme og på å forhindre tilbakefall av AF (15, 21). Oppfølgingstid i studien var på inntil 6 mnd. Det ikke er utført tilsvarende studier med direkte sammenligninger med andre rytmestabiliserende legemidler vs. dronedaron. Det er vist 24 % reduksjon i total dødelighet og sykehusinnleggelse i ATENA studien, men fordi studiepopulasjonen hadde høyere risiko for kardiovaskulære hendelser enn populasjonen av norske pasienter som forventes å bruke dronedaron er det usikkert om effektstørrelse er overførbart. Flere data i analysen er hentet fra Mixed Treatment Comparison Studien (MTC) hvor resultater fra ulike placebokontrollerte studier ble slått sammen (20). Resultater fra MTC analyser med direkte sammenligning mot alternativ terapi med amiodaron, sotalol eller flekainid tyder på at dronedaron er mindre effektiv i forebygging av tilbakefall av AF enn både amiodaron og sotalol, eller flekainid og at den rytmestabiliserende effekt er svakere. Flere pasienter avbrøt behandling sannsynligvis pga. manglende effekt. Frafall i ATENA studien var på 30 %. Erfaring med dronedaron er

begrenset til oppfølging i inntil 26 mnd. Blåreseptnemnda var av den oppfatning at ATHENA studien reflekterer aktuell pasientpopulasjon tilstrekkelig for å kunne brukes i modellering av kostnadseffektivitet. Nemnda anbefalte samtidig bruk av vilkår for refusjon for å identifisere aktuelle pasienter som kam potensielt ha størst nytte av behandlingen. Nemnda etterlyste flere studier med direkte sammenligninger som grunnlag for vurdering av komparativ effekt i refusjonssammenheng.

4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

4.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)

Populasjonen: Effekten av dronedaron er best dokumentert i populasjonen som deltok i ATHENA studien. Disse pasienter var i gjennomsnitt 72 år og hadde flere andre kjente risikofaktorer for økt mortalitet og morbiditet i tillegg til atrieflimmer/ atrieflutter. Studiepopulasjonen er dermed relevant for søknaden, men gjenspeiler dessverre bare delvis pasientgruppen som det søkes refusjon for. Det er usikkert i hvilken grad baseline data i analysen er representative for pasienter som er yngre og som har lavere risiko for kardiovaskulære hendelser og død.

Intervensjon: Dosering av dronedaron i studien, 400 mg to ganger daglig, var i tråd med gjeldende anbefalinger. Samtlige pasienter fikk samtidig standard behandling (SOC) bestående av betablokkere, kalsiumantagonister, statiner og blodfortynnede orale legemidler. Dette også er i tråd med retningslinjer for behandling av AF.

Komparator: ATHENA studien var placebokontrollert til tross for at det finnes etablert antiarytmika behandling med alternative legemidler. Dette svekker noe dokumentasjonsgrunnlag for vurdering av komparativ kostnadseffektivitet mot aktuelle alternative legemidler. For estimering av relativ effekt brukes resultater fra MTC analysen hvor effekten av dronedaron sammenlignes med amiodaron, sotalol og flekainid i tillegg til standard behandling. Legemiddelverket mener at dette er de mest relevante komparatorer per i dag, men datagrunnlaget er dessverre begrenset.

Utfallsmål: Det er brukt godkjente utfallsmål for antiarytmika som anbefales av EMA og FDA i forhold til effektvurdering. I analysen vektlegges effekt på forekomst av slag, sykehusinnleggelse, mortalitet (kardiovaskulær + uansett årsak), tilbakefall av AF. Effekt av dronedaron på ventrikkel frekvens regulering var ikke inkludert i modellen. Denne effekten er undersøkt bare i EURIDIS og ADONIS studiene. Begge studiene viste reduksjon av ventrikkel frekvens sammenlignet med placebo. NHS i England konkluderte i sin utredning av dronedaron at dokumentasjon av effekt på ventrikkel frekvens er utilstrekkelig og Legemiddelverket støtter seg til denne konklusjonen. Oppfølgingstid i de studiene som danner

dokumentasjonsgrunnlaget for analysen var fra 6 til 21 ± 5 måneder i gjennomsnitt. Det betyr at erfaringer med langtidsbruk av dronedaron utover studieperioden er begrenset.

Det er en generell begrensning at kliniske studier ikke inkluderte pasientrapporterte utfall som: endringer i ADLs, arbeidskapasitet, funksjonskapasitet eller livskvalitet.

4.2 Kvalitet

Legemiddelverket vurderer at evidensen av kliniske data som søker presenterer i søknaden er basert på studier av høy kvalitet der randomiseringen er tilfredsstillende utført.

Dokumentasjon for effektdata består i hovedsak av data hentet fra den pivotale studien ATHENA som er en stor og velgjennomført RCT mot placebo. I tillegg er det utført en MTC analyse av resultater fra studier med dronedaron eller alternativ medikamentell behandling (amiodaron, sotalol, flekainid) av AF pasienter. Studiene var identifisert ved systematisk søk og vurdert i henhold til predefinerte kriterier, men ATHENA studien var mye større enn alle andre studier inkludert i MTC analysen og dette påvirker resultatene. Dessuten flere av studiene inkluderte også pasienter som ikke er relevante for søknaden, for eks. pasienter med permanent AF. MTC analysen presenterer kun resultater av parvise sammenligninger. Dette vanskeliggjør en reel vurdering av dronedarons plass i behandlingen av atrieflimmer.

Oppsummering

Dronedaron har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i behandlingen av atrieflimmer mot placebo. Det er dokumentert i søknaden at dronedaron gitt sammen med standardbehandling er mer effektiv enn placebo i å hindre tilbakefall av AF, og i å redusere sykehusinnleggelser forårsaket av kardiovaskulære hendelser. Dronedaron har vist signifikant effekt i forebygging av slag sammenlignet med placebo. Tilsvarende effekt er også vist for amiodaron og sotalol, men med videre konfidensintervaller, og dermed ikke statistisk signifikant effekt. Selv om dronedaron har vist lovende resultater på forebygging av slag, er datagrunnlaget begrenset. Det kan derfor ikke utelukkes at fremtidig forskning kan endre resulater.

Datagrunnlaget for vurdering av relativ effekt av dronedaron mot alternativ komparator behandling er begrenset til én studie med direkte sammenligning med amiodaron.

Beregninger av relativ effekt mot andre relevante legemidler bygger hovedsakelig på en MTC analyse. Datagrunnlaget for flere utfall i denne MTC analysen domineres av ATHENA studien. ATHENA inkluderte pasienter som sannsynligvis var både eldre og sykere enn den populasjonen som det søkes refusjon for. Resultater av MTC analysen tyder på at dronedaron i mindre grad forhindrer tilbakefall av AF enn både amiodaron og sotalol. Samtidig har dronedaron vist bedre bivirkningsprofil med færre tifeller av alvorlige bivirkninger og proarytmier. Dette kan potensielt øke toleranse for behandling over tid, men data er begrenset til inntil 2 års oppfølging.

Kommentar

Legemiddelverket mener at de faglige kriterier om god vitenskapelig dokumentasjon av effekt og sikkerhet er best tilfredstilt mot placebo og for pasientpopulasjonen som speiler studiepopulasjonen i ATHENA studien. Legemiddelverket mener at selv om studiepopulasjon i ATHENA gjenspeiler mange pasienter som er aktuelle for behandling med dronedaron, så er vi kritiske til generaliserbarheten av de kliniske resultatene til hele populasjonen som er aktuell for dronedaron behandling i Norge. Dokumentasjon for relativ effekt og sikkerhet mot alternative legemidler og andre pasientgrupper er begrenset.

5 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV DRONEDARON (MULTAQ)

5.1 Modell, metode og datagrunnlag

5.1.1 Analysemodell

Innsendt analyse er utført som en *diskrete event* simuleringsmodell (mikrosimulering). Modellen simulerer det individuelle sykdomsforløp over tid for et valgt antall fiktive pasienter som behandles enten med dronedaron eller med alternativ terapi (flekainid, sotalol, amiodaron) inkludert placebo. Mikrosimulering gjør det mulig å la hver pasient ha individuelle karakteristika i simuleringen og å la pasienthistorikken følge pasienten. Pasienter i modellen kan befinne seg i predefinerte helsestadier relatert til pasientens helsestatus (symptomatisk paroxysmal atrial fibrillasjon kombinert med ulike baseline risiko faktorer) og gitt behandling.

Helsestadier i modellen

- *On AAD*¹ – pasienter er behandlet med dronedaron, eller en av komparatorerne (amiodaron, sotalol, flekainid) eller blanding av AAD behandling. Pasienter starter i dette stadiet og fortsetter inntil behandlingen utover standard behandling (SOC²) avbrytes, eller inntil kardiovaskulær hendelse inntreffer. Hendelsen vil også medføre behandlingsslutt, og pasientene går da videre til neste stadiet.
- *Off AAD* – pasienter får kun standard behandling (SOC) som beskrevet i ATHENA studien.
- *Slag (off AAD)* – dette stadiet representerer slagpasienter. Pasienten forblir i dette stadiet én syklus for deretter å gå over til enten *post-stroke stadiet* eller *stadiet død*. Det antas at alle pasienter som får slag avbryter behandlingen.
- *Post slag (off AAD)* – det antas at pasientene enten forblir i dette stadiet eller dør. Pasientene går da over til stadiet død.
- *CHF*³ (*off ADD*) – dette stadiet representerer pasienter med kongestiv hjertesvikt. Pasienter forblir i dette stadiet én syklus. Det antas at pasienter kan gå over enten til *post*

¹ AAD Antiarrhythmic treatment

² SOC Standard of care

³ CHF – Congestive Heart Failure

CHF stadiet eller *stadiet død*. Det antas at alle pasienter som utvikler CHF seponerer behandlingen.

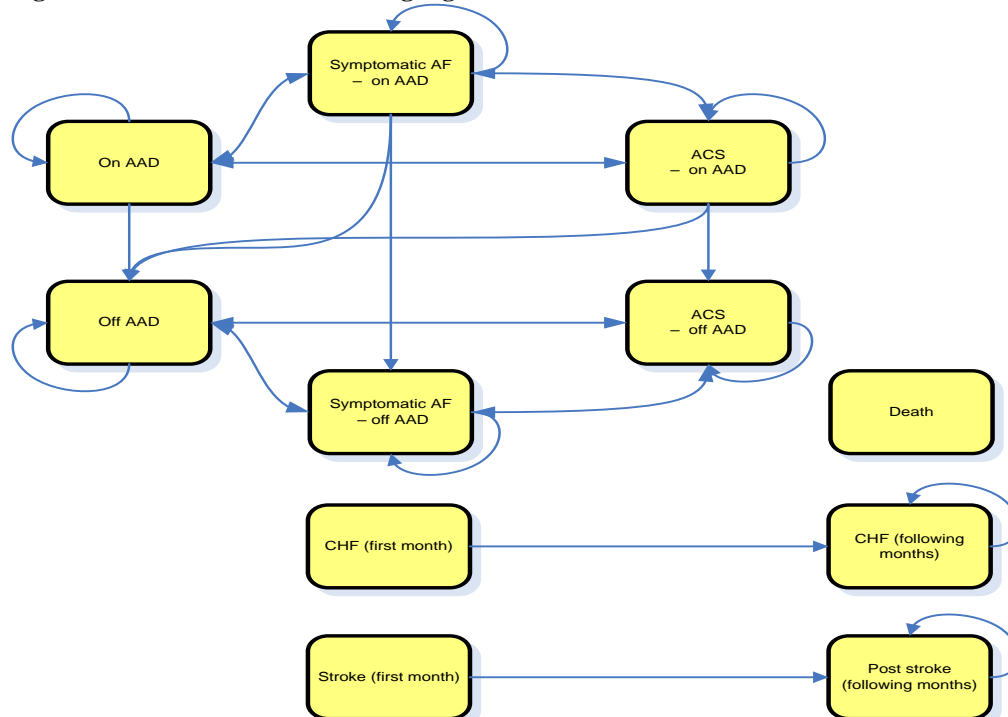
- *Post CHF (off AAD)* – stadiet representerer pasienter med gjennomgått CHF. Det antas at fra dette stadiet kan pasientene kun gå over til stadiet *død*.
- *ACS⁴ (on og off AAD)* – pasienter som utvikler akutt koronar hjertesykdom. Pasienten forlir i dette stadiet én syklus ad gangen, men det er mulig for en pasient å oppleve gjentatte episoder med ACS. Det antas at pasienter med ACS har høyere risiko for nye episoder.
- *Symptomatisk AF* – pasienter med AF symptomer. Alle pasienter forblir i dette stadiet kun én syklus ad gangen. Pasienter med tilbakefall av AF løper risiko for å utvikle permanent AF. Symptomatiske pasienter med permanent AF er ekskludert fra behandlingen med AAD.
- *Død* – dette er et endelig stadie for pasienter som dør i modellsimuleringen.

Følgende faktorer er ikke inkludert som separate helsestadier:

- Oppstart av behandlingen og kostnader ved monitorering hvis det er relevant. Kostnader forbundet med oppstart av behandlingen og eventuelle kostnader for monitorering kan endres i modellen ved behov.
- Bivirkninger er inkludert kun som engangskostnader og potensielt nyttetap hos pasienter under behandling. Risiko for bivirkninger er inkludert i modellanalysen.

Modellstrukturen som vises i figur 1 er en forenklet struktur for overganger mellom de ulike predefinerte helsestadiene. Basert på estimert risiko for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet (overgangssannsynligheter) flyttes en tenkt kohort med pasienter gjennom modellen. Det er tilknyttet kostnader og effekter til helsetilstandene og i tillegg kommer eventuelle bivirkninger, og dette holder modellen kontroll på. I utgangspunktet løper alle pasienter risiko for å få slag, hjertesykdom eller for å dø. Resultater av denne kostnytte analysen vises som kostnader per vunnet leveår (LYG) eller som kostnader per kvalitetsjustert leveår (QALY). Figuren under viser en skisse av modellen.

⁴ ACS – Acute Coronary Syndromes

Figur 1: Forenklet modell for overganger.

Kilde: Søknaden.

Det er 12 sykluser i løpet av ett år slik at lengden på hver syklus er om lag én måned og det antas livslang behandlingsperiode. Søker har, for å oppnå stabilitet i resultatene, valgt å simulere modellen 100 ganger med 10 000 pasienter for hvert scenario. Resultatene som presenteres er altså simulert med 1 000 000 pasienter.

5.1.2 Analysens kostnadsperspektiv

Analysen er utført i samfunnets perspektiv. Direkte kostnader som er inkludert er tilstandsspesifikke kostnader, medikamentelle kostnader, initieringskostnader, monitoreringskostnader og kostnader knyttet til bivirkninger. Indirekte kostnader er ikke inkludert i base case, men modellen åpner for å inkludere dette dersom det er ønskelig. Fremtidige kostnader og effekter er diskontert med 4 % i base case, men diskonteringsratene kan justeres for kostnader og effekter uavhengig av hverandre.

5.1.3 Pasientpopulasjonen (P)

Pasientpopulasjonen i modellen er basert på baseline populasjonen fra ATHENE studien. Tabell 2 viser pasientkarakteristika slik som fordeling av kjønn og forekomst av risikofaktorer og hjerte- karsykdommer i baselinepasientpopulasjonen i analysen.

Tabell 2: Pasientkarakteristika

Start age		72 yrs
Proportion female		47 %
History of SHD ⁵		60 %
History of CAD ⁶		30 %
History of stroke		13 %
History of CHF ⁷		29 %
CHADS ⁸	0	3,0 %
	1	32,4 %
	2	36,0 %
	3	18,0 %
	4	7,5 %
	5	2,6 %
	6	0,5 %
Permanent AF risk		15,2 %

Kilde: Søknaden

5.1.4 Intervensjonen (I)

Modellen kan brukes til å simulere effekter av behandling med dronedaron (400 mg x 2 daglig) vs. komparator: amiodaron, sotalol, flekainid eller standard behandling. Behandlingen gis inntil sykdomsprogresjon som krever seponering eller inntil døden inntreffer.

5.1.5 Komparator i analysen (C)

Effekten av dronedaron sammenlignes med amiodaron, flekainid og sotalol som er de mest relevante alternativer for behandling av atrieflimmet og er ansett som standard behandling i første linje for pasienter med AF i Norge. I tillegg kan dronedaron sammenlignes med standard behandling (SOC) slik det er definert i ATHENA studien (se tabell 1). Seponering av behandlingen antas å gi like overgangssannsynligheter som hos pasienter i placebo armen i ATHENA studien.

⁵ SHD – Structural Heart Disease: For comparison med flecainide, patients were assumed to have no history of SHD

⁶ CAD – Coronary Artery Disease

⁷ CHF Congestive Heart Failure: NYHA I, II or III or LVEF < 35 %

⁸ CHADS – clinical prediction rule for estimating the risk of stroke in patients with AF

5.1.6 Utfallsmål i analysen (O)

Primære utfallsmål i analysen er life years gained (LYG), vunne kvalitetsjusterte leveår QALYs og inkrementelle kostnader per LYG og per QALY (IKER).

Kommentar:

Modellen er relevant for problemstillingen. Den inkluderer de relevante tilstander i sykdomsforløpet og gir mulighet for endringer av individuelle pasientkarakteristika i simuleringen. Antagelser om sykdomsutvikling: forekomst av slag, CHF, symptomatisk AF og permanent AF i observasjonsperioden bygger i all hovedsak på pasientdata fra ATHENA studien. Pasientpopulasjonen i ATHENA studien er bare delvis representativ for pasientgruppen som det søkes refusjon for. Enkelte data er hentet fra MTC analysen, men også i denne analysen er data for dronedaron som oftest fra ATENA studien. Det antas at effekt av behandlingen er konstant over ti noe som ikke alltid er tilfelle fordi attreflimmer er en progressiv sykdom..

5.2 Inputt data i modellen

5.2.1 Effektparametrene

Effektdata for dronedaron er hentet fra ATHENA studien. På grunn av mangelfulle data er bare førstegangs slag eller CHF er inkludert i modellen. Estimert risiko for død etter kardiovaskulære hendelser eller slag er antatt konstant hos denne pasientgruppen uavhengig av antall ganger hendelsen forekommer. Effektdata for amiodaron, sotalol og flecainid oppgis som relativ risiko vs. dronedaron basert på MTC analysen (20). Hovedutfall er relativ risiko for slag, CHF, ACS og mortalitet. Det antas at disse komparative behandlinger har ulik risiko for hendelser, men at utfall av disse hendelsene er lik uavhengig av gitt behandling. Mortalitätsdata for komparatorbehandling vs. dronedaron er hentet fra MTC analysen. Relativ risiko for hendelser er gjengitt i tabell 3.

Tabell 3: Relativ risiko for hendelser

Event	Amiodarone	Sotalol	Flecainide	Source
AF recurrence	0.39 (0.28-0.54)	0.81 (0.57-1.16)	0.54 (0.31-0.95)	MTC ³
ACS	1	1	1	no data*
Stroke	1.29 (0.69-2.41)	1.15 (0.56-2.39)	1.28 **	MTC ³
CHF	1	1	1	no data*
All Mortality	3.19 (1.16-8.76)	5.05 (1.84-13.9)	3.19**	MTC ³
Discontinuation	0.89 (0.49-1.62)	0.72 (0.39-1.35)	1.06 (0.27-4.17)	MTC ³

* No data was available to allow inclusion in the MTC – equal effect of all comparators was assumed.

**No data was available to allow the inclusion of flecainide in the MTC for this end-point. A similar risk as amiodarone was assumed.

Kilde: Søknaden

Effektdata i modellen bygger på antagelsen at ATHENA populasjonen er representativ for en generell pasientpopulasjon som skal kunne bruke dronedaron. Det betyr at det forutsettes at

baseline risiko i studiepopulasjonen gjenspeiler gjennomsnitt risiko hos denne pasientgruppen. Pasientkohorter i MTC analysen består av pasienter fra til sammen 40 ulike studier. Antall pasienter per studie varierte fra 16 til 4628 personer. Om lag 60 % av studiedeltagerne var menn med gjennomsnittlig alder på 62 år. De fleste hadde paroksysmal AF, strukturell hjertesykdom, LVEF på om lag 55 %. Det betyr at en gjennomsnittlig pasient i MTC'en av Freemantle (20) er yngre og har færre risikofaktorer enn pasienter i ATHENA studien. Effektdata for dronedaron i MTC analysen stammer i all hovedsak fra ATENA studien. I MTC analysen var det store forskjeller i antall inkluderte studier per rapporterte typer utfall. For eksempel slag var rapportert kun i fire studier, mortalitet var rapportert i 18 studier, mens tilbakefall av AF var rapportert i 30 studier. Datagrunnlaget for forebyggende effekt på slag er dermed noe begrenset i motsetning til datagrunnlaget for estimering av behandlingseffekt for tilbakefall av AF. Pasientpopulasjon fra ATHENA studien var dominerende for alle utfall siden dette var den største studien. Dette er også årsaken til at dronedaron hadde flest inkluderte pasienter av samtlige legemidler.

5.2.2 Bivirkningsrisiko

Risiko for bivirkninger er inkludert i modellanalysen. Risikoverdiene for forekomst av bivirkninger som skyldes dronedaron er hentet hovedsakelig fra ATHENA studien, men også data fra flere mindre studier (ADONIS; ERATO; DAFNE; EURIDIS) er brukt i en pooled analyse. For komparator har søker estimert bivirkningsrisiko på bakgrunn av data fra DIONYSOS studien (amiodaron), og publiserte kliniske data, og ekspertuttalelser (sotalol og flekainid). Estimaten er senere sammenlignet med frekvenser som oppgis i godkjente SPCer for disse produktene (sensitivitetsanalyse). Tabell 4 er tatt fra søknaden og viser frekvenser av de mest vanlige bivirkninger for dronedaron og aktuelle sammenligningsalternativer (pooled data). Det er disse data som er brukt videre i modellen for å beregne kostnader og nyttetap som følge av bivirkninger. Bivirkninger er inkludert i modellen som engangskostnader og potensiell reduksjon av nytte hos pasienter som får behandling.

Tabell 4: Forekomst av bivirkningsreaksjoner (pooled data)

ADVERSE EVENT RISKS	Dronedaron	Amiodaron	Sotalol	Flekainid
Hypothyroidism	0,6 %	5,0 %	0,0 %	0,0 %
Hyperthyroidism	0,3 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %
Neurological events (tremor, sleep disorder)	0,9 %	0,7 %	0,0 %	15,0 %
Skin events (photosensitivity, rash etc)	3,2 %	1,1 %	0,0 %	0,0 %
Eye events (photophobia, blurred vision)	0,6 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %
Gastrointestinal (diarrhea, nausea, vomiting)	15,0 %	14,0 %	5,0 %	1,0 %
Hepatobiliary disorders	1,6 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %
Cardiac events (bradychardia)	3,8 %	3,5 %	10,0 %	10,0 %

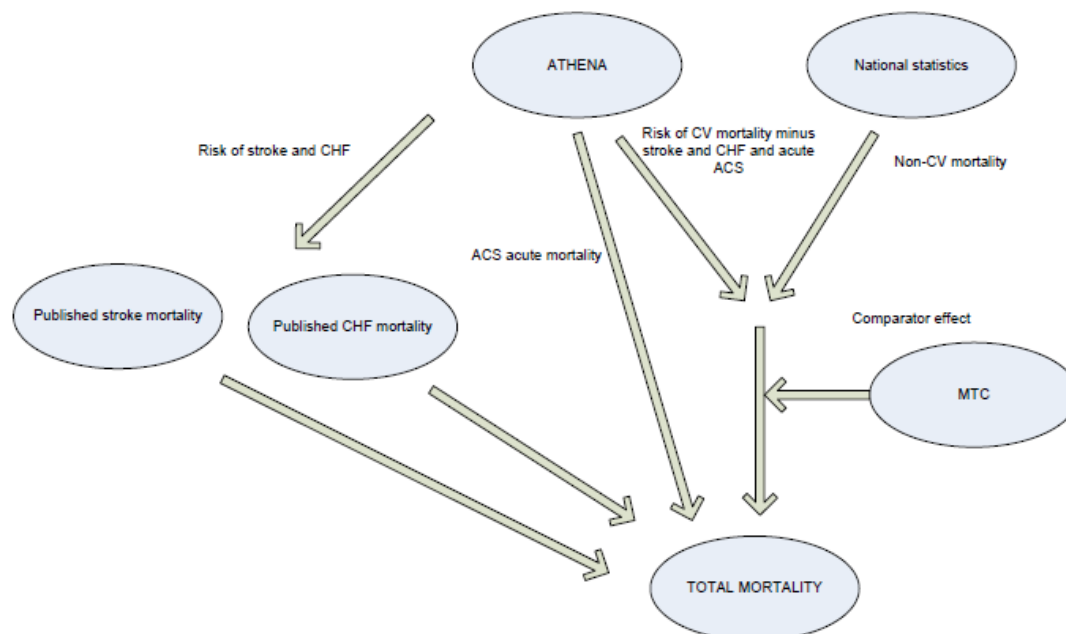
Pulmonary (interstitial lung disease)	0,2 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %
Fatigue	6,7 %	0,0 %	0,0 %	1,0 %
Source	Pooled data	DIONYSOS	Sotalol SPC	Flekainid SPC
	Pooled data from DRI3350/DAFNE (placebo and Dronedaron 400mg bid only), EFC3153/EURIDIS, EFC4788/ADONIS, EFC4508/ERATO, and EFC5555/ATHENA	basecase for Sweden	basecase for Sweden	basecase for Sweden

Kilde: Søknaden.

Det er nylig rapportert om alvorlige leverskader og leversvikt hos pasienter som har stått på dronedaron. To pasienter med leversvikt hadde behov for levertransplantasjon på grunn av leversvikt med omfattende levernekrose. Kvinnene er i 70 årene og reaksjonen har kommet etter henholdsvis 4,5 og 6 måneders bruk av dronedaron. Årsakssammenheng er ikke endelig bekreftet. Som konsekvens av disse hendelsene anbefales at alle pasienter som bruker dronedaron blir testet for leverenzymmer i løpet av de første 6 måneder. Dette er ikke inkludert i analysen eller vurdert nærmere her.

5.2.3 Overgangssannsynligheter

De fleste overgangssannsynligheter i modellen er beregnet på bakgrunn av resultater fra ATHENA studien. For pasienter som behandles med dronedaron er overgangen fra stadiet *on AAD* til *off AAD* lik sannsynligheten for seponering av behandlingen i ATHENA populasjonen. Sannsynlighetene for overganger mellom tilstandene i modellen er beregnet med utgangspunkt i overlevelsesanalyser i STATA basert på insidensrater for slag, CHF, ACS eller symptomatisk AF fra henholdsvis ATHENA studien (for dronedaron) og så brukes relativ risiko for insidens for komparatorene (amiodaron, sotalol, flekainid) fra MTC analysen. De estimerte koeffisientene blir så benyttet i beregningen av overgangssannsynlighetene, slik det er vist i (22). Overlevelsesanalysene ble utført med Weibull regresjon for CHF og seponering, og eksponentielle modeller ble benyttet for slag, kardiovaskulær mortalitet, ACS og symptomatisk AF. Risiko for mortalitet er modellert for seg på forskjellige måter avhengig av helsetilstand. Risiko for CV-død (ikke slag og CHF) er hentet fra ATHENA. Risiko for død som følge av slag og CHF kommer fra andre studier ((23), (24) og (25)), og ikke kardiovaskulær mortalitet er hentet fra Statistisk sentralbyrå (26). En grafisk fremstilling av dette er presentert i søknaden og er gjengitt i figur 2.

Figur 2: Grafisk fremstilling av kildene for mortalitetsdata

Kilde: Søknaden

5.2.4 Nytteverdier

I modellen benytter man nyttevekter som knyttes til tid i tilstandene slik at en kan kvalitetsjustere periodene som tilbringes i forskjellige tilstander. Nyttvektene som benyttes i modellen er basert på metoder fra en artikkel av Berg et al.(27).

Data som er benyttet er EQ-5D livskvalitetsdata fra "EuroHeartSurvey"(28) som er transformert til nytteverdier. Dette gir nytteverdier for svært mange tilstander og ved å bruke dette har Berg et al. estimert nyttevektene for forskjellige faktorer. Søker har benyttet denne metoden og nyttevektene slik de er oppgitt i tabell 5.

Tabell 5: Nyttvekter.

Factor	Utility	SD	Duration
Constant	1.061	0.045	na
<i>Demographic characteristics</i>			
Age	-0.003	0.001	na
Male sex	0.067	0.008	na
<i>Health states</i>			
AF symptoms	-0.084	0.001	1 month*
Stroke	-0.295	0.036	Lifetime
CHF	-0.190	0.014	Lifetime
ACS	-0.145	0.047	1 year

*Lifetime if patient develops permanent AF.

Kilde: Søknaden

Nyttetap ved bivirkninger beregnes for kun én måned (syklus) per tilfelle, slik at en bivirkning kun vil gi et engangs nyttetap. Verdier for nyttetapene ble hentet fra Doyle et al. (29).

5.2.5 Kostnader

Bare direkte kostnader er tatt med. Indirekte kostnader knyttet til endringer i arbeidskraft og produktivitet er ikke inkludert. Kostnadene som er inkludert i modellen er kostnader tilknyttet helsetilstandene i modellen, atrieflimmer, slag, CHF og ACS. I tillegg er direkte medikamentelle kostnader, initieringskostnader, monitoreringskostnader og kostnader som følge av bivirkninger.

Kostnader tilknyttet behandlingen, direkte medikamentelle kostnader, initieringskostnader, monitoreringskostnader, er basert på kliniske ekspertuttalelser og Legemiddelverkets prisdatabase. For eksempel vil besøk hos kardiolog, EKG og ekkokardiografi gjennomføres ved initiering av behandling med dronedaron. Kostnader for helsetilstandene i modellen er utarbeidet fra Fastlegetariffen, Normaltariffen, Normaltariff for spesialistpraksis, DRG, Legemiddelverkets prisdatabase og/eller transportkostnader. Det er innlevert et eget regneark der disse kostnadsestimatene vises i mer detalj. Kostnader tilknyttet bivirkninger er estimert ved å benytte data fra Sverige. Dette skyldes at tilsvarende data for Norge ikke er tilgjengelig og er begrunnet i råd fra klinisk ekspertise. Kostnadene er tilpasset Norge /norske forhold Legemiddelkostnader for sammenligningsalternativene er presentert som dagens priser (AUP eks. mva) for både dronedaron, amiodaron, sotalol og flekainid. Alle effekter og kostnader er diskontert med 4 % i base case.

5.2.6 Kostnadseffektivitet

Det er undersøkt tre scenarier der dronedaron sammenlignes mot hver av de tre komparatorene amiodaron, sotalol og flekainid. Kostnad per LYG og ICER er vist i tabell 6.

Tabell 6: Kostnadseffektivitet

Dronedaron vs.	Cost per LYG	ICER (Cost per QALY)
Amiodaron	13 680	19 480
Sotalol	20 460	29 290
Flekainid	8 140	11 560

Det rapporteres også per pasient effekter som blant annet forskjell i dager med behandling, antall slag og CHF. I tillegg gjøres det en del subgruppeanalyser for kjønn, startalder, SHD ved baseline og CHADS-2.

5.2.7 Enveis sensitivetsanalyser/ PSA/CEAC

Det er gjort både enveis sensitivetsanalyser og probabilistisk sensitivetsanalyse i alle scenarioene. Enveis sensitivetsanalyser er utført for mange av variablene/parametrene. Dette er vist i tabell der effektene på forskjell i netto kostnad, LYG, QALY, kostnad per LYG og kostnad per QALY vises. Det er presentert de samme tabellene for hver av komparatorene og de er rimelig i samsvar med hverandre, de tabellene som er gjengitt her er derfor kun de som sammenligner dronedaron og amiodaron.

Tabellen for enveis sensitivetsanalyse av dronedaron og amiodaron er gjengitt i tabell 7.

Tabell 7: Enveis sensitivitetsanalyse for dronedaron vs. amiodaron.

Item	Net cost	LYG	QALY	Cost per LYG	Cost per QALY
Base case	19,780	1.45	1.02	13,680	19,480
<i>Discounting</i>					
0%	30,530	2.40	1.68	12,700	18,210
8%	12,610	0.92	0.65	13,690	19,340
<i>Costs</i>					
Stroke and post-stroke +20%	20,110	1.44	1.01	13,990	19,940
Stroke and post-stroke -20%	18,310	1.44	1.01	12,720	18,120
CHF and post CHF +20%	19,030	1.45	1.02	13,120	18,670
CHF and post CHF -20%	20,320	1.43	1.00	14,170	20,220
Recurrent AF +20%	21,140	1.44	1.01	14,670	20,920
Recurrent AF -20%	18,680	1.44	1.01	13,010	18,550
ACS +20%	19,810	1.44	1.01	13,720	19,530
ACS -20%	19,430	1.44	1.01	13,480	19,180
AE cost +50%	20,040	1.45	1.02	13,780	19,670
AE cost -50%	17,940	1.44	1.01	12,470	17,780
No cost AE dronedarone	18,260	1.44	1.01	12,670	18,070
<i>Utilities</i>					
Stroke and post-stroke +20%	19,810	1.44	1.00	13,790	19,900
Stroke and post-stroke -20%	19,520	1.45	1.03	13,490	18,990
CHF and post CHF +20%	19,520	1.44	0.99	13,560	19,640
CHF and post CHF -20%	20,560	1.44	1.03	14,310	20,050
Recurrent AF +20%	19,490	1.45	1.02	13,460	19,180
Recurrent AF -20%	19,750	1.44	1.01	13,720	19,490
ACS +20%	19,750	1.44	1.01	13,690	19,520
ACS -20%	20,430	1.44	1.01	14,190	20,250
<i>Permanent AF risk</i>					
10%	22,000	1.51	1.06	14,600	20,760
20%	16,800	1.39	0.98	12,050	17,150
<i>Monitoring and initiation costs of dronedarone</i>					
Monitoring cost +50%	20,440	1.44	1.01	14,170	20,200
Monitoring cost -50%	18,610	1.45	1.01	12,870	18,360
Initiation cost +50%	19,770	1.45	1.02	13,650	19,460
Initiation cost -50%	19,850	1.44	1.01	13,770	19,630
AE dron risk as ATHENA	17,790	1.45	1.02	12,280	17,470
AE amio risk NOR experts	18,130	1.45	1.02	12,540	17,820
Relative risk of total mortality 1.16 (lower bound of 95 % CI)	5	0.17	0.13	29	39
No CV-mortality benefit on dronedarone	18,720	1.45	1.02	12,940	18,410
No difference in discontinuation rates	19,360	1.36	0.95	14,250	20,290

Kilde: Søknaden

Tabell 7 viser at det er gjennomgående robuste resultater med unntak av relativ risiko for total mortalitet. En antagelse om ingen mereffekt på kardiovaskulær mortalitet for dronedaron endrer ikke resultatet fordi relativ risiko for total mortalitet fortsatt virker i modellen. Når relativ risiko for total mortalitet settes lavt⁹ for dronedaron relativt til amiodaron gjør det at resultatene blir mer gunstige for dronedaron. Dette skyldes at selv om effekten er dårligere så lever pasientene på amiodaron relativt mye lenger og pådrar seg kostnader ved mer legemiddelbruk, monitorering og flere hendelser med de kostnadene det medfører. Dette gjør at selv om forskjellen i LYG og QALY blir svært liten, så blir også kostnadsforskjellen svært liten slik at totalt sett blir ICER mer gunstig for dronedaron. Tabell 8 viser detaljert kostnader og effekter per pasient i base case og når relativ risiko for mortalitet er lav. For sotalol går virkningen andre veien og ICER øker når relativ risiko for mortalitet for sotalol vs. dronedaron reduseres. Fordi dette er en viktig driver av resultatene har søker derfor diskutert dataene som ligger til grunn og utført flere simuleringer for å illustrere hvordan ICER endres når relativ risiko for mortalitet endres. Det er klart at relativ risiko må nærme seg 1 før det gir utslag. ICER går i dronedaron sin favør sammenlignet med amiodaron og flekainid når relativ risiko nærmer seg 1, mens sammenlignet med sotalol øker ICER, se figur 3. Dette vil med andre ord si at dersom man endrer dataene for relativ risiko for mortalitet i modellen gradvis til å gå mot 1, der det ikke er noen relativ forskjell i mortalitet, så blir resultatene mer positive for dronedaron sammenlignet med amiodaron og flekainid, mens de blir dårligere sammenlignet med sotalol.

Søker har også laget tornadodiagram for de variablene/parametrene som gir størst virkning på kostnad per QALY, og tornadodiagrammet viser også at resultatene er robuste for endringer i enveis sensitivitetsanalysen.

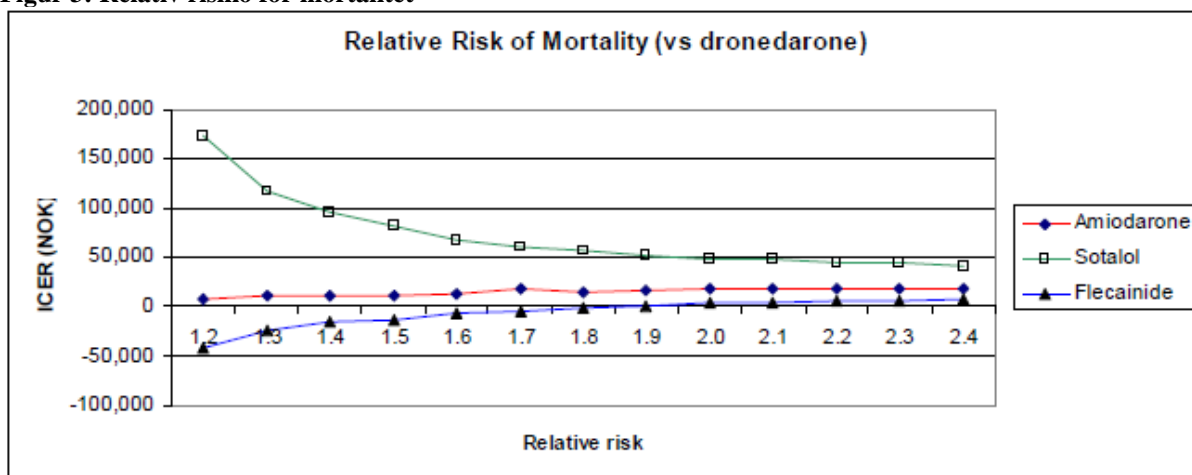
Tabell 8: Relativ risiko for mortalitet.

Item	RR of mort 3.19 (basecase)			RR of mortality 1.16		
	dron	amio	diff	dron	amio	diff
<i>Costs per patient</i>						
Treatment	36,590	3,590	33,000	36,570	4,560	32,010
Initiation	2,000	5,630	-3,630	2,000	5,630	-3,630
Monitoring	6,340	23,870	-17,530	6,330	30,460	-24,130
Adverse events	1,900	1,770	130	1,900	1,770	130
Symptomatic AF	22,050	16,020	6,030	22,080	18,390	3,690
ACS	12,880	10,520	2,360	12,880	12,310	570
Stroke	144,780	134,390	10,410	144,120	153,250	-9,130
CHF	7,590	6,460	1,130	7,560	7,390	170
<i>Effects per patient</i>						
Days on drug	1,520	1,324	196	1,519	1,683	-164
Number of AF rec.	3.38	2.41	0.97	3.38	2.77	0.62
Number of ACS	0.29	0.23	0.05	0.29	0.27	0.01
Patients with stroke	0.18	0.16	0.02	0.18	0.19	-0.01
Patients with CHF	0.21	0.18	0.03	0.21	0.21	0.01

* Note, all costs and effects in this table are undiscounted.

Kilde: Søkneaden

⁹ Søker har valgt nedre del av 95 % konfidensintervallet for relativ risiko for all-cause mortalitet fra MTC'en til Freemantle i enveis sensitivitetsanalysene.

Figur 3: Relativ risiko for mortalitet

Kilde: Søknaden

Probabilistisk sensitivitetsanalyse er utført og er basert på antagelser om sannsynlighetsfordeling for variablene som vist i tabell 9 og er illustrert ved cost-effectiveness acceptability curve (CEAC). For dronedaron vs. amiodaron ender 50 % av simuleringene under en WTP på 22 000 NOK, og 90 % under 45 000 NOK. For sotalol er det tilsvarende 50 % under 31 000 NOK og 90 % under 63 000 NOK, mens for flekainid ender 90 % under 34 000 NOK.

Tabell 9: Sannsynlighetsfordeling for variablene i PSA.

Variable	Distribution
Risk of developing permanent AF	Beta
State specific costs	Normal
State specific utility reductions	Normal
Transition probabilities	Empirical ¹
Relative risks from MTC	Lognormal

¹These were drawn from bootstrap samples (1,000 replicates) based on the patient-level data.

Kilde: Søknaden

5.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

5.3.1 Relevans av analysen mht PICO¹⁰

Analysepopulasjonen gjenspeiler deltagere i ATHENA studien som bare delvis er representative for pasienter med atrieflimmer. Studiepasientene var eldre og hadde flere risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser enn en gjennomsnittlig norsk pasient med AF.

¹⁰ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Dette kan ha gitt høyere verdier for baseline risiko enn det som kan forventes i generell AF populasjon. Behandlingen med dronedaron og komparatorer var gitt i henhold til gjeldende anbefalinger.

5.3.2 Modellstruktur

Modellen er en mikrosimulering og det er en utbredt og anerkjent måte å bygge modeller som trenger hukommelse for individuelle pasienter gjennom simuleringen. Relevante helsetilstander er inkludert slik at strukturen er en rimelig forenkling av sykdomsforløpet for de aktuelle pasientene. Den helseøkonomiske analysen bygger på parvise sammenligninger av to behandlinger ad gangen istedenfor en inkrementell analyse for kontinuerlige sammenligninger med alle relevante legemidler. Legemiddelverket mener en slik inkrementell analyse hadde vært ønskelig. Det kunne også med fordel vært bedre tilrettelagt for å kunne endre flere av variablene og parametrene på en enklere måte slik det er gjort i ”setup” i modellen for noen av variablene og parametrene. Spesielt hadde det vært ønskelig å kunne endre relativ risiko for mortalitet og for avtakende effekt av legemidlene. Legemiddelverket har forståelse for at mikrosimuleringer er krevende for tilgjengelige dataressurser, og at utarbeidelse av modeller og endringer kan være tidkrevende. Det er positivt at søker i tillegg til enveis sensitivitetsanalyser og tornadodiagram også har utført probabilistiske sensitivitetsanalyser.

5.3.3 Effekt- og helsenyttedata

ATHENA-studien tydet på en fordelaktig effekt av dronedaron på all-cause mortality, men dette var ikke signifikant ved 95 % signifikansnivå. Punktestimateret var 0,84 med 95 % konfidensintervall 0,66-1,08. Legemiddelverket både aksepterer og oppfordrer som regel til bruk av statistisk ikke-signifikante effektforskjeller i kostnadseffektivitetsanalysene når data kommer fra gode, relevante kontrollerte studier. Dette er data som til tross for at de ikke er signifikante ved et frekventistisk 95 % signifikansnivå kan inngå i en probabilistisk analyse, noe som er vanlig i bayesianske metoder. Legemiddelverket mener det er rimelig å benytte seg av de dataene som søker har gjort når usikkerheten som følger av disse dataene fremkommer i usikkerheten i resultatene gjennom den probabilistiske analysen.

Det er ikke brukt studier der legemiddelet sammenlignes direkte med komparator. Søker har derfor hentet data til sammenligningen fra en MTC som tidligere er beskrevet. Det er alltid ønskelig med studier der legemidlet sammenlignes direkte med komparator, men dette er ikke alltid tilgjengelig. Da er det ikke uvanlig med indirekte sammenligninger så lenge disse holder en rimelig kvalitet. Dette kan for eksempel gjøres ved at tilgjengelig data sammenfattes i en MTC og at det benyttes data herfra. Effektestimater som bygger på indirekte sammenligninger i en MTC analyse er som oftest beheftet med større usikkerhet enn resultater fra gode randomiserte studier med direkte sammenligning. En kjent begrensning med MTC analyse er at enkelte utfallsmål i analysen i den opprinnelige studien er rapportert som sekundære utfallsmål og ikke som primære utfall og er mindre robuste. Legemiddelverket mener at

MTC'en (20) som søker har benyttet for komparatordata er vel utført og at det i mangel av direkte sammenligninger er rimelig at disse dataene brukes i modellen. Overgangssansynlighetene er fremkommet ved en metode som er nærmere beskrevet i konferansepresentasjon som søker refererer til, og mer utfyllende i boken "Decision Modelling for Health Economic Evaluation" (22). Legemiddelverket mener denne metoden er velegnet for beregning av overgangssansynlighetene. Nyttevektene som er knyttet til helsetilstandene er basert på data fra EuroHeartSurvey og metoden beskrevet i (27). Nyttereduksjon tilknyttet bivirkningene er hentet fra (29). Legemiddelverket mener disse studiene er tilstrekkelige for formålet; EuroHeartSurvey er en stor studie og Berg et al. benyttet data fra 5 050 pasienter ved baseline. Videre er Doyle et al. vurdert å være tilstrekkelig for nyttereduksjon knyttet til bivirkningene i mangel av annen dokumentasjon.

5.3.4 Kostnadsdata

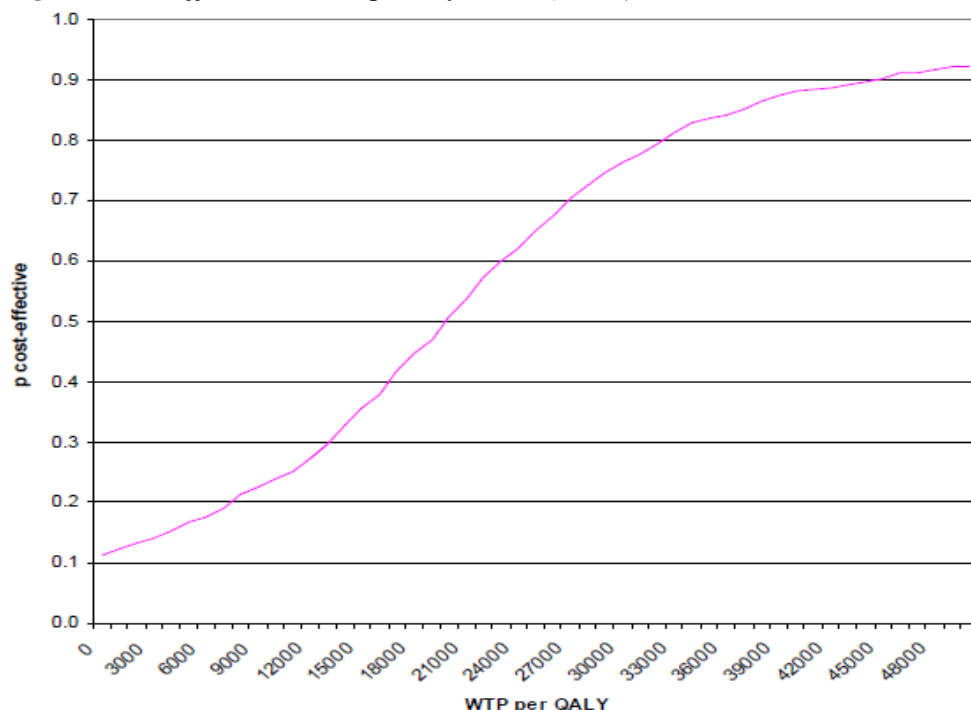
Direkte kostnader er inkludert, indirekte kostnader er ikke inkludert, men modellen åpner for det dersom det er behov for det. De direkte kostnadene omfatter behandlingkostnader, tilstandsspesifikke kostnader og kostnader som skyldes bivirkninger. Behandlingskostnadene er delt i behandlingkostnader, initieringskostnader og monitoreringskostnader. Behandlingskostnader per dag for legemidlene er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase. Kostnader ved oppstart av behandling og monitoreringskostnader er satt ved hjelp av kliniske eksperter som har vurdert hva som gjøres i klinisk praksis for hvert legemiddel ved henholdsvis oppstart og monitorering. Kostnadsdataene for de enkelte helsetilstandene i modellen er beregnet fra flere og relevante kilder og det er positivt med et detaljert regneark der elementene man har inkludert kommer tydelig frem. Kostnadene man knytter til forskjellige bivirkninger er estimert på grunnlag av data fra Sverige i samråd med norske kliniske eksperter. Legemiddelverket mener det er rimelig at kun direkte kostnader er inkludert i modellen. Det er positivt at modellen åpner for indirekte kostnader dersom det er behov for det. Det hadde vært optimalt med norske data ved beregning av kostnadene knyttet til bivirkninger, men når de dataene ikke foreligger er det rimelig å benytte de data fra Sverige som søker har benyttet. Kostnadene er fremkommet på en velfundert, detaljert og godt dokumentert måte og Legemiddelverket er enige i at disse dataene kan benyttes i modellen.

5.3.5 Resultater

Indirekte kostnader knyttet til endringer i produktivitet er ikke inkludert i kostnadene. Kostnadseffektivitetsdata i modellen gjenspeiler i praksis resultater for pasienter som var inkludert i ATHENA studien. Disse pasientene var i all hovedsak over 70 år og hadde flere kjente risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom. Det er usikkert om disse data kan overføres til yngre pasienter eller pasienter med færre risikofaktorer.

Analysen tyder på at ICER er innenfor det Legemiddelverket vanligvis regner for å være kostnadseffektivt. "Cost-effectiveness acceptability curve" (CEAC) er vist for dronedaron vs. amiodaron i figur 4 og viser at 90 % av simuleringene ender under en WTP på 45 000 NOK.

Figur 4: "Cost-effectiveness acceptability curve" (CEAC)



Kilde: Søknaden

Sensitivitetsanalyser/tornadodiagram viser også at resultatene er robuste for variasjon som følge av usikkerhet i dataene. For mer om dette henvises det til avsnitt 5.2.7 "Enveis sensitivetsanalyser/ PSA/CEAC. Saken var oppe til vurdering i Blåreseptnemnda og de vesentligste kommentarene til nemnda er diskutert i denne rapporten.

5.4 Oppsummering

Legemiddelverket vurderer at søker har levert dokumentasjon som sannsynliggjør at dronedaron oppfyller kravet til kostnadseffektivitet for populasjonen som deltok i i ATHENA studien. Det vil si AF pasienter ≥ 70 år med underliggende hjertesykdom og andre komorbiditeter som øker risiko for kardiovaskulære hendelser. Det er sannsynlig at Legemiddelforskriftens krav til kostnadseffektivitet er oppfylt for denne populasjonen, men ikke for hele den omsøkte populasjonen. Nylig rapporterte leverbivirkninger og påfølgende krav om systematisk oppfølging av leverfunksjon vil potensielt øke initielle behandlingstkostnader. Dette er ikke modellert i analysen. Dersom mistanken om alvorlige leverbivirkninger blir bekreftet må saken revurderes i lys av dette.

6 DISKUSJON

6.1 Refusjonsverdighet iht. legemiddelforskriften

Sykdommen AF er alvorlig og langvarig, selv om ikke alle pasienter med AF har behov for rytmestabiliserende behandling. Sykdommens alvorlighet og behov for gjentatt behandling er tilstrekkelig dokumentert i søknaden og har støtte fra kliniske fagmiljøer. Dermed oppfyller AF behandling med dronedaron krav til vurdering til opptak på generell refusjon.

De faglige kriterier om god vitenskapelig dokumentasjon av effekt og sikkerhet av dronedaron er foreløpig best tilfredstilt mot placebo. Dokumentasjon for relativ effekt og sikkerhet mot andre legemidler er mangelfull fordi det er mangel på effektstudier med direkte sammenligninger av dronedaron vs. relevante alternativer som amiodaron, sotalol, flekainid eller propafenon. Det finnes kun data fra en studie med direkte sammenligning av dronedaron og amiodaron. Søkeren har derfor brukt data fra MTC analyse hvor data fra flere placebokontrollerte studier med relevant komparator er satt sammen for å muliggjøre en direkte sammenligning analyse. MTC analysen er utført kun som parvise sammenligninger og som konsekvens er det ikke mulig å rangere alternative behandlinger mht. effekt og sikkerhet. En kjent begrensning med MTC analyse er at enkelte utfallsmål i analysen i den opprinnelige studien er rapportert som sekundære utfallsmål og ikke som primære utfall og er mindre robuste. Legemiddelverket mener at MTC'en (20) som søker har benyttet for komparatordata er vel utført og at det i mangel av direkte sammenligninger er rimelig at disse dataene brukes i modellen. Resultatene tyder på at dronedaron har dårligere rytmestabiliserende effekt enn amiodaron eller sotalol, men at bivirkningsprofilen er sannsynligvis gunstigere og dette bør gi økt toleranse for behandling over tid.

Dronedaron er godkjent til behandling av atrieflimmer og/eller atrieflutter og har blitt anbefalt i oppdaterte retningslinjer fra ESC som rytmestabiliserende behandling på linje med sotalol, flekainid eller propafenon men foran amiodaron hos voksne stabile pasienter med AF. Hos pasienter med paroxysmal AF og med annet kardiovaskulær komorbiditet anbefaler ESC bruk av dronedarone for å redusere sykehusinnleggelse pga. kardiovaskulære hendelser. Dronedarone er ikke anbefalt hos AF pasienter med NYHA III og IV. Anbefalinger i disse behandlingsretningslinjer speiler en forventning om bedre bivirkningsprofil og økt toleranse ved langtidsbruk for dronedaron i forhold til amiodaron. Det antas samtidig at disse egenskaper kan veie opp for lavere klinisk effekt på tilbakefall av AF og på sinusrytme sammenlignet med alternative legemidler.

Anbefalingene fra ESC ble publisert før det ble kjent at dronedarone kan potensielt forårsake alvorlige leverbivirkninger. Det er kommet flere rapporter om endringer i leverfunksjon og leversvikt, men kausal sammenheng er ikke endelig bekreftet. Legemiddelverket er i løpende kontakt med søkeren i denne saken og inntil det foreligger nye opplysninger har vi valgt å ikke vektlegge disse reaksjoner i vår vurdering av kostnadseffektivitet. Vi antar at den type bivirkninger er meget sjeldne og at de vil derfor kun i liten grad påvirke resultater av analysen. Bivirkningene vil imidlertid følge til ekstra kostnader og ressursbruk som følge av

endring i SPC med anbefaling om regelmessig oppfølging av leverenzymene de første 6 måneder etter oppstart. Dette er tiltak som vil potensielt øke behandlingstkostnader, men som ikke er tatt hensyn til i den innsendte analysen.

Det er viktig å merke at ESC behandlingsretningslinjer tar ikke hensyn til komparativ kostnadseffektivitet av behandlingsalternativer, men bygger på dokumentert effekt og sikkerhet. Legemiddelverket i sin vurdering av refusjonsverdighet er pliktig til å påse at den dokumenterte effekt og sikkerhetsprofil står i rimelig forhold til kostnader for behandling.

Søkeren har søkt refusjon for følgende indikasjon: *Til voksne, klinisk stabile pasienter med tidligere eller pågående ikke-permanent atrieflimmer (AF) for å forhindre tilbakefall av AF eller for å redusere hjertefrekvensen.* Legemiddelverket mener at klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet i søknaden kan anses som tilfredsstillende kun for pasientpopulasjonen som speiler studiepopulasjonen i ATHENA studien hvor pasienter var ≥ 70 år, hadde paroksysmal eller vedvarende AF eller atrieflutter i tillegg til annet kardiovaskuær komorbiditet. Det er data fra denne populasjonen som er brukt i modellen for å vise kostnadseffektivitet av behandlingen. Kostnadseffektivitet av dronedaron hos AF pasienter uten foreliggende hjertesykdom og annet komorbiditet eller hos vesentlig yngre pasienter enn de som deltok i ATHENA studien er ikke foreløpig dokumentert.

Søkeren har vist at kostnadene for dronedaron behandling hos pasienter som speiler populasjonen fra ATHENA studien står i rimelig forhold til behandlingmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling. Resultatene er også vist å være stabile for endringer i parametre og variable i sensitivitetsanalyser.

Oppsummering

Legemiddelverket mener at søkeren har dokumentert at dronedaron tilfredsstiller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon (§14-13 i Legemiddelforskriften) mht. sykdommens alvorlighet og behov for langvarig behandling samt dokumentasjonskrav til effekt og sikkerhet hos voksne, klinisk stabile AF pasienter for å forhindre tilbakefall av AF eller for å redusere hjertefrekvensen. Legemiddelverket vurderer det som overveiende sannsynlig at kostnader til behandlingen står i rimelig forhold til dokumentert nytte hos pasienter som responderer på behandlingen. Dette gjelder pasientpopulasjonen som speiler ATHENA populasjonen, dvs. voksne, stabile AF pasienter ≥ 70 år med en underliggende hjertesykdom eller med annen komorbiditet som medfører økt risiko for kardiovaskulære hendelser og som ikke har ustabil NYHA klasse III eller IV hjertesvikt. Kostnadseffektivitet hos yngre pasienter og pasienter uten hjertesykdom eller andre faktorer som øker risiko for kardiovaskulære hendelser er foreløpig ikke bevist. Legemiddelverket forutsetter at fremtidig oppfølging av pasienter vil bekrefte sikkerhetsprofilen av dronedaron vs. relevant annet behandling.

Konklusjon/ Anbefaling

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med dronedaron (Multaq) oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon i Legemiddelforskriftens § 14-13 under gitte forutsetninger. Legemiddelverket anbefaler derfor at det innvilges refusjon for dronedaron for hele indikasjonen etter blåreseptforskriften § 2, refusjonskode K78 eller 148, men med følgende vilkår:

Til pasienter med paroksysmal eller persisterende atrieflimmer over 70 år, som ikke har kontraindikasjoner mot dronedaron, og som har minst en av følgende risikofaktorer: Behandlingskrevende hypertensjon, diabetes, tidligere slag eller TIA, venstre forkammer diameter ≥ 50 mm eller venstre hjertekammer ejsjonsfraksjon $< 0,40$.

Basert på beregninger av mulig virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett, anser Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år fem overskrides dersom dronedaron innvilges forhåndsgodkjent refusjon i 2011. Kravet i § 14-10 d) i Legemiddelforskriften ikke er oppfylt og derfor må saken oversendes Helse- og omsorgsdepartementet for vurdering og politisk prioritering.

.

Statens legemiddelverk, 01-03-2011

Kristin Svanqvist
seksjonssjef

Krystyna Hviding
seniorrådgiver

Fredrik Rustad Holmboe
forsker

Se vedlagt Notat- oppdatering refusjonsrapport for Multaq Januar 2012

BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har tatt utgangspunkt i den norske populasjonen over 55 år fra Statistisk sentralbyrå [26], og andel med AF er estimert i flere publiserte studier ([30], [6], [1] og [31]) for forskjellige aldersgrupper. Dette gir en prevalens av AF i Norge hos de over 55 år på 56 936 pasienter. Antagelser som gjøres (vist i tabell 10) fører til at det vil være 10 894 pasienter som er aktuelle for behandling med dronedaron. Dette er antatt å stige med den generelle befolkningsveksten.

Norske klinikere som var til stede på Blåreseptnemndas møte antydte at potensielt om lag 35 000 av norske pasienter med AF vil egne seg til behandling med dronedaron [32].

Klinikere antok samtidig at det er mindre sannsynlig at velregulerte pasienter vil bytte til dronedaron så lenge de har nytte av nåværende behandling og ikke er plaget med bivirkninger [32]. Dette viser at det er vanskelig å estimere den aktuelle populasjonen. Dersom det innvilges refusjon kun for populasjonen i ATHENA vil det redusere både søkers og klinikernes anslag noe. Det er ikke gjort andre antagelser av den potensielle populasjonen her fordi en eventuell oppjustering ikke vil ha innvirkning på konklusjonen. En utvidet budsjettanalyse oversendes HOD der dette vurderes nærmere.

Tabell 10: Pasienter som er aktuelle for behandling med dronedaron.

	Norwegian estimate	Share of AF-patients
Population size > 55 yrs	1 285 598	
AF patients: permanent and non-permanent	56 936	
Diagnosed AF patient	51 242	90%
Non-permanent AF	25 621	50%

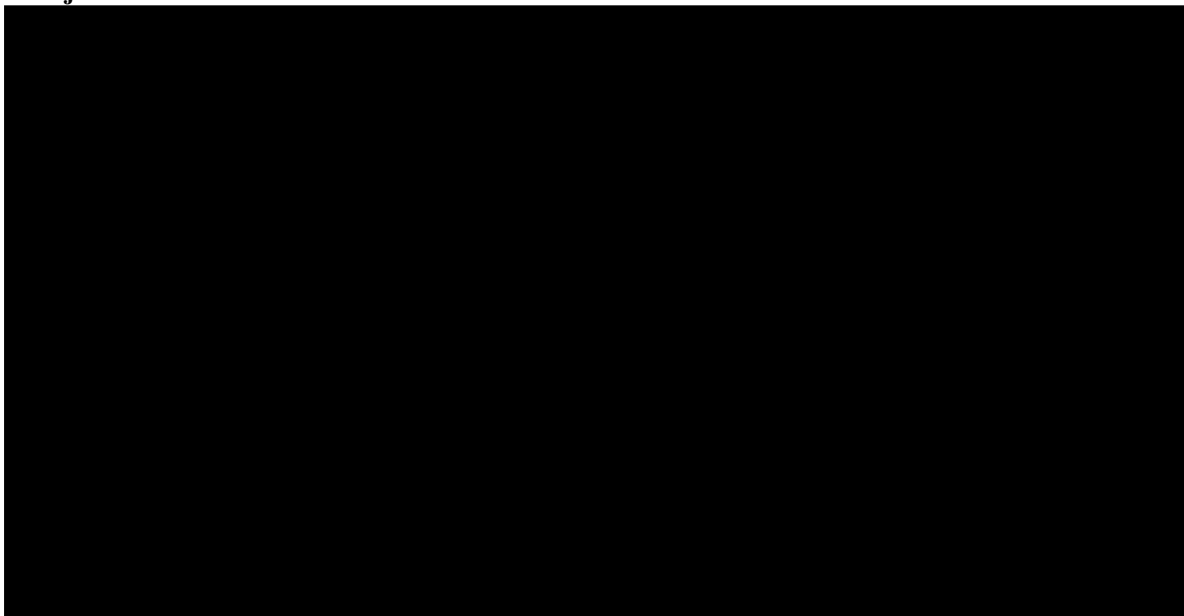
Kilde: Søknaden

Estimert salg i år 1 til 5 er satt opp i tabell 11. Dette er basert på innlevert budsjettanalyse, men med noen mindre justeringer. Legemiddelverket tror denne markedsutviklingen vil kunne være rimelig dersom det innvilges refusjon for populasjonen fra ATHENA. Det er antatt at i år 1 vil det selges dronedaron til [redacted] pasienter som det antas får dronedaron på individuell refusjon og [redacted] nye pasienter. Deretter vil [redacted] nye pasienter få forskrevet dronedaron hvert år slik at i år 5 vil [redacted] pasienter få forskrevet dronedaron. Det er antatt at pasienter som behandles med dronedaron trapper opp DDD-bruken slik at de i år 5 vil bruke 275 DDD i året. Dette er basert på gjennomsnittlig DDD for amiodaron, sotalol og flekainid, hhv. 215,

295 og 302. DDD for dronedaron er 0,8g, dvs. to tabletter 400 mg, og dette gir en pris per dag på 30,10 NOK.

Tall fra farmastat tyder på at antagelsen om at [REDACTED] pasienter får dronedaron på individuell refusjon virker rimelig. Utgifter til individuell refusjon og reduksjon som følge av egenandeler på 10 % i snitt trekkes fra i budsjettanalysen. Dette gjør at estimerte utgifter til dronedaron for folketrygden i år 5 blir [REDACTED] NOK ekskludert utgifter til individuell refusjon og egenandeler, se tabell 11.

Tabell 11: Forventet salg av dronedaron fem år frem i tid dersom dronedaron innvilges forhåndsgodkjent refusjon.



Når det gjelder fortregning av komparatorer som allerede er innvilget refusjon så har søker ikke klart å kvantifisere dette fordi det ikke er tilgjengelig tilstrekkelig detaljerte data. Det gjør det vanskelig å estimere forholdet mellom ekspansjon og fortregning av komparatorene. Søker har derfor gjort en konservativ antagelse om en netto reduksjon i de budsjettmessige konsekvensene på minimum [REDACTED] NOK i år 5. Dersom en for eksempel antar at [REDACTED] pasienter vil bytte fra komparatorene til dronedaron og regner med en gjennomsnittspris for de tre komparatorene¹¹ på 4,64 NOK per DDD så vil 275 DDD for [REDACTED] pasienter gi en reduksjon i utgiftene til komparatorene på [REDACTED] NOK. Legemiddelverket mener derfor antagelsen om [REDACTED] er rimelig i mangel av bedre data på legemiddelbruk for subgrupper med atrieflimmer.

¹¹ Amiodaron 3,39, sotalol 1,76 og flekainid 8,78: $(3,39+1,76+8,78)/3=4,64$.

En netto reduksjon i de budsjettmessige konsekvensene på [REDACTED] NOK vil si at den inkrementelle økningen i legemiddelbudsjettet antas å være [REDACTED] NOK. Dette er over bagatellgrensen på 5 millioner NOK.

7 REFERANSER

1. Gjesdal K. [Anticoagulation therapy of atrial fibrillation]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002;122(2):191-2.
2. Chen J, Ohm OJ, Hoff PI, Rossvoll O, Erga KS, Faerstrand S. [Atrial flutter--diagnosis and therapeutic possibilities]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2001;121(8):931-4.
3. Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV, Fernandez-Perez C, Marti-Canales JC, Llisterri JL, et al. [Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):616-24.
4. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53.
5. Heeringa J. Atrial fibrillation: is the prevalence rising? *Europace*. 12(4):451-2.
6. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J*. 2007;28(19):2346-53.
7. Statens legemiddelverk. Multaq. Preparatomtale (SPC). (2010).
8. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
9. Reynolds MR, Ellis E, Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(7):762-8.
10. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J*. 2006;152(6):1097-103.
11. Kuzniatsova N, Lip GY. New concepts and approaches to stroke prevention in the new European Society of Cardiology guidelines for the management of atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 8(12):1643-7.
12. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 31(19):2369-429.
13. Hohnloser SH, Connolly SJ, Crijns HJ, Page RL, Seiz W, Torp-Petersen C. Rationale and design of ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(1):69-73.

14. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation*. 2009;120(13):1174-80.
15. Cook GE, Sasich LD, Sukkari SR. Atrial fibrillation. DIONYSOS study comparing dronedarone with amiodarone. *BMJ*. 340:c285.
16. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 21(6):597-605.
17. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357(10):987-99.
18. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*. 2008;156(3):527 e1-9.
19. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J*. 2003;24(16):1481-7.
20. Freemantle N CL-LC, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed Treatment Comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide and propanolol for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;in print.
21. Hoy SM, Keam SJ. Dronedarone. *Drugs*. 2009;69(12):1647-63.
22. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford University Press Oxford; 2006.
23. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2009;8(4):355-69.
24. Lekander I, Borgström F, Ström O, Zethraeus N, Kanis JA. Cost effectiveness of hormone therapy in women at high risks of fracture in Sweden, the US and the UK--Results based on the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *Bone*. 2008;42(2):294-306.
25. Shafazand M, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Rosengren A. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987-2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *European heart journal*. 2008.
26. Statistisk sentralbyrå. [cited]; Available from: www.ssb.no.
27. Berg JL, P.; Nieuwlaat, R.; Bouin, O.; Crijns, H. Factors determining utility measured with the EQ-5D in patients with atrial fibrillation. *Quality of Life Research*. 2008, submitted.
28. EuroHeartSurvey. [cited]; Available from: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/ehs/Pages/History.aspx>.

29. Doyle SL, A.; Craig, A. Health state utility values for atrial fibrillation and associated treatment-related adverse events. 2009, manuscript.
30. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82(8A):2N-9N.
31. Tveit A, Abdelnoor M, Enger S, Smith P. Atrial fibrillation and antithrombotic therapy in a 75-year-old population. *Cardiology.* 2007;109(4):258-62.
32. Statens legemiddelverk . Møte i Blåreseptnemnda 27- 28 oktober 2010. Referat.; 2010. www.legemiddelverket.no/refusjon