

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2017123448 (LMST)
Sagsnr. 2018011870 (MTN)
Den 7. februar 2018

Medicintilskudsnetts indstilling – Multaq

Sanofi-aventis Denmark A/S har ansøgt om generelt tilskud til Multaq den 21. december 2017. Sagen blev behandlet på vores møde den 23. januar 2018.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Multaq
(tabletter med indhold af dronedaron i styrken 400 mg)

ikke får generelt tilskud i henhold til sundhedslovens § 144, stk. 1 og 2.

Multaq er indiceret til opretholdelse af sinusrytme hos voksne, klinisk stabile patienter med paroxysk eller persisterende atrieflimren (AF) efter vellykket kardiovertering. På grund af sikkerhedsprofilen bør Multaq kun ordineres, når alternative behandlingsmuligheder er overvejet. Multaq må ikke gives til patienter med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel eller til patienter med eksisterende eller tidligere episoder af hjerteinsufficiens.

Der findes flere studier, der dokumenterer effekten af dronedaron. I EURIDIS/ADONISstudie¹ og i DIONYSOSstudiet² blev der påvist en signifikant bedre effekt med dronedaron over for placebo og amiodaron på tilbagefaldsrisiko af atrieflimren. ATHENAstudiet³ viste en relativ reduktion i risikoen for hospitalisering på grund af kardiovaskulær sygdom på 24 % og død på 30 % i forhold til placebo. EMA gennemgik i 2011 alle tilgængelige data, herunder PALLAS studiet⁴ og anbefalede på den baggrund følgende restriktion i den godkendte indikation for Multaq: *"På grund af sikkerhedsprofilen bør Multaq kun ordineres, når alternative behandlingsmuligheder er overvejet. Multaq må ikke gives til patienter med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel eller til patienter med eksisterende eller tidligere episoder af hjerteinsufficiens"*. En metaanalyse fra 2012⁵ viser ikke en øget mortalitetsrisiko eller en øget forekomst af proarytmi ved behandling med dronedaron.

Dansk Cardiologisk Selskabs (DCS) Nationale behandlingsvejledning for atrieflimren og atrieflagren⁶ anbefaler flere antiarytmika til behandling af patienter med paroxysk AF. Patienter med "ingen eller minimal tegn til strukturel hjertesygdom" anbefales behandling med dronedaron, flecainid eller propafenon. Patienter med "kronararteriesygdom, betydende klapsygdom, venstre ventrikelhypertrofi (LVH>14 mm), grenblok" anbefales behandling med dronedaron eller amiodaron⁷ og patienter med "hjertesvigt" anbefales behandling med amiodaron. Behandlingsvejledningen sidestiller således dronedaron med klasse 1C antiarytmikaene propafenon og flecainid hos patienter uden strukturel hjertesygdom og sidestiller dronedaron og amiodaron hos patienter med koronarsygdom samt strukturel hjertesygdom.

Vi begrundet vores indstilling med, at lægemidlets pris efter vores vurdering ikke står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når behandling med dronedaron stilles over for andre lægemidler til behandling af paroxysk AF anbefalet i behandlingsvejledningen fra DCS.

Vi er opmærksomme på, at indledning af behandling med klasse 1C antiarytmika hos patienter uden strukturel hjertesygdom kræver indlæggelse på sygehus i mindst to døgn, hvilket medfører en relativ stor engangsudgift i opstartsfasen og at opstart med dronedaron ikke kræver indlæggelse. Behandlingsprisen for fx flecainid er dog herefter under 2 kr. om dagen, mens behandlingsprisen for dronedaron er væsentligt højere. Med henvisning til den lave behandlingspris på flecainid og at disse patienter oftest er i langvarig behandling, ændrer opstartsudgiften til behandling med flecainid ikke vores vurdering af, at prisen på dronedaron ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når der sammenlignes med flecainid.

Behandlingsvejledningen fra DCS sidestiller amiodaron⁷ og dronedaron til patienter med koronarsygdom samt strukturel hjertesygdom uden hjertesvigt. Med henvisning til at behandlingsprisen for dronedaron er væsentlig højere end behandlingsprisen på 2-3 kr. om dagen for amiodaron, mener vi ikke, at prisen på dronedaron står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, for de patienter, der kan behandles med amiodaron.

Vi mener ikke, at der er ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat og vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, dronedaron opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Vi anbefaler fortsat, at Lægemedelstyrelsen imødekommer ansøgninger om enkelttilskud til dronedaron til patienter med paroxystisk AF, som i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra DCS om atrieflimren og atrieflagren har forsøgt billigere behandling med klasse 1C antiarytmika eller amiodaron, hvor det er relevant og hvor der ikke er kontraindikation for behandling med disse stoffer.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

¹ Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007;357(10):987-99.

² Le Heuzey J, 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* 2010;21:597-605.

³ 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.

⁴ Stuart J, Connolly, M.D., A. John Camm, M.D., Jonathan L. et al. Dronedaron in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:2268-2276

⁵ Lafuente-Lafuente et al. Antiarrhythmics for the maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5

⁶ <http://nbv.cardio.dk/af> senest opdateret 6. maj 2017

⁷ Amiodaron er ikke førstevalg hos mange patienter pga udtalt ekstrakardial bivirkningsprofil