



Bayer A/S
Arne Jacobsens Allé 13,
2300 København

12. maj 2021
Sagsnr. 2021021085
Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Att.: Anna Lindgren, Health Economist Associate

Xarelto, granulat får generelt klausuleret tilskud
Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg bevarer generelt tilskud

Afgørelse

Xarelto, granulat til oral suspension med indhold af rivaroxaban i styrken 1 mg/ml får med virkning fra markedsføringstidspunktet generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli hos børn, der vejer mindre end 30 kg efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling".

Xarelto, filmovertrukne tabletter med indhold af rivaroxaban i styrkerne 15 mg og 20 mg bevarer generelt tilskud efter indikationsudvidelsen *"behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn og unge i alderen under 18 år, der vejer fra 30 kg til 50 kg [Xarelto 15 mg]/der vejer over 50 kg [Xarelto 20 mg] efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling"*.¹

Vi har med denne afgørelse alene forholdt til indikationsudvidelsen for Xarelto, filmovertrukne tabletter med indhold af rivaroxaban i styrkerne 15 mg og 20 mg.

Sagsfremstilling

I har den 5. februar 2021 ansøgt om generelt tilskud til Xarelto, granulat til oral suspension i styrken 1 mg/ml (herefter Xarelto, granulat), samt om fortsat generelt tilskud til Xarelto, filmovertrukne tabletter i styrkerne 15 mg og 20 mg (herefter Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg) på baggrund af ovennævnte indikationsudvidelse.¹

Godkendt indikation

Xarelto, granulat er ifølge produktresumeeet¹ godkendt til behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos nyfødte født til terminen, spædbørn og småbørn, børn og unge i alderen under 18 år efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling.

Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg er ifølge produktresumeeet¹ godkendt til behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn og unge i alderen under 18 år, der vejer fra 30 kg til 50 kg [Xarelto 15 mg] eller der vejer over 50 kg [Xarelto 20 mg] efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling.

Herudover er Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg godkendt til:

- Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med én eller flere risikofaktorer som f.eks. kongestiv hjerteinsufficiens, hypertension, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI/TIA).
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og PE hos voksne.¹

Udleveringsgruppe

Xarelto, granulat kan udskrives af sygehuslæger og speciallæger i pædiatri.

Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg kan udskrives af alle læger.

Anbefalet dosis og anvendelse

Ifølge produktresuméet¹ er dosis og hyppighed af administration af Xarelto vægtbaseret.

Xarelto, granulat kan anvendes fra spædbørn født til terminen, som vejer mindst 2,6 kg, og op til børn og unge under 18 år, som vejer over 50 kg (2,4 – 20 mg per dag).

Dosis af Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg er én tablet dagligt til børn og unge under 18 år, som enten vejer 30 – 50 kg (Xarelto 15 mg) eller som vejer over 50 kg (Xarelto 20 mg).¹

Behandlingen af pædiatriske patienter skal påbegyndes efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulationsbehandling.¹

Behandlingsvejledninger

Ifølge Dansk Pædiatrisk Selskabs (DPS) behandlingsvejledning *Tromboser hos børn; Diagnostik og antitrombotisk behandling*² fra 2016 anbefales lavmolekylære hepariner, herunder enoxaparin (Klexane), dalteparin (Fragmin) og tinzaparin (Innohep), til behandling af venøse noncerebrale tromboser (dyb venetrombose, pulmonale embolier, intrakardiale osv.). Ved non-okklusiv dyb venetrombose, okklusiv dyb venetrombose eller non-okklusiv central trombe anbefales lavmolekylære hepariner som initial behandling i 5-10 dage. DPS tilføjer, at behandlingsvarigheden altid skal tilpasses den enkelte patient.

DPS skriver desuden, at vitamin K-antagonister (warfarin) kan anvendes til forebyggelse og behandling af tromboser i ikke akut fase, men at lægemidlerne sjældent prioriteres frem for lavmolekylære hepariner på grund af tæt monitorering og interaktioner med andre lægemidler og kost.²

Ifølge Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) er antikoagulationsbehandling af børn en specialistopgave, hvorfor DCS' anbefalinger ikke omfatter denne patientgruppe.³

Studier af Xarelto, granulat og Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg

For dokumentation af effekten af Xarelto henviser ansøger til det kliniske program EINSTEIN-Junior, som omfatter et fase I studie⁴, tre fase II studier⁵ og et fase III studie. Fase III studiet^{1,6} gennemgås i det følgende.

EINSTEIN Junior fase III-studiet^{1,6} er et randomiseret, aktivt kontrolleret, åbent, klinisk multicenterstudie, hvori 500 pædiatriske patienter (fra fødslen til <18 år) med bekræftet akut venøs tromboemboli blev randomiseret til 1 eller 3 måneders

behandling med rivaroxaban (oral suspension eller tabletter i styrken 5 mg, 10 mg, 15 mg eller 20 mg) eller komparator (heparin eller vitamin K-antagonist) doseret efter vægt.

Studiets resultater viste for det primære effektmål, at recidiverende venøse tromboembolier opstod hos 4 patienter (1%) i rivaroxaban-gruppen og hos 5 patienter (3%) i komparator-gruppen svarende til en absolut risikoforskel på 1,8 procentpoint.

For de sekundære endepunkter blev netto klinisk fordel (symptomatisk recidiverende venøs tromboemboli + større blødningshændelser) rapporteret hos 4 (1%) i rivaroxaban-gruppen og hos 7 (4%) i komparator-gruppen.

Sammensætningen af symptomatisk recidiverende venøs tromboemboli + asymptomatisk forværring ved gentagen billeddiagnostik sås hos 5 (1%) i rivaroxaban-gruppen og hos 6 (4%) i komparator-gruppen.

Sammensætningen af større blødning og klinisk relevant ikke-større blødning, som var studiets primære sikkerhedsmål, blev rapporteret hos 10 (3%) i behandling med rivaroxaban, og hos 3 (1,9%) i behandling med komparator.^{1,6}

Pris

Prisen for Xarelto, granulat og Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg er henholdsvis [redacted] per daglig dosis (2,4 – 20 mg), 20,81 – 22,11 kr. per daglig dosis (15 mg) og 21,52 kr. per daglig dosis (20 mg).

Lavmolekylære hepariner (dalteparin, enoxaparin eller tinzaparin) anvendes *off-label* til behandling og forebyggelse af venøs tromboemboli hos børn og unge.^{2,7,8,9,10} Lægemidlerne har generelt tilskud.

Prisen per pakning for lavmolekylære hepariner i fyldte injektionssprøjter er 290,75 – 5.395,00 kr. Behandlingsprisen er afhængig af dosis.

Sagsforløb

I ansøgte den 5. februar 2021 om generelt tilskud til Xarelto, granulat, samt om fortsat generelt tilskud til Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg på baggrund af indikationsudvidelsen:

"behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn og unge i alderen under 18 år, der vejer fra 30 kg til 50 kg [Xarelto 15 mg]/der vejer over 50 kg [Xarelto 20 mg] efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling".¹

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet på deres møde den 23. marts 2021, hvor I også havde foretræde. Nævnet anbefaler, at Xarelto, granulat får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli hos børn, der vejer mindre end 30 kg efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling"

samt, at Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg, bevarer generelt tilskud.

I sin indstilling af den 26. april 2021 udtaler nævnet:

"Xarelto, granulat

Vi indstiller, at lægemidlet Xarelto, granulat får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli hos børn, der vejer mindre end 30 kg efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling".

Vi vurderer, at Xarelto, granulat har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi for Xarelto, granulat står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til behandling af patienter omfattet af klausulen.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Xarelto, granulat er godkendt til behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli hos nyfødte født til terminen, spædbørn og småbørn, børn og unge i alderen under 18 år efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling.¹ Vi lægger desuden vægt på, at EINSTEIN Junior fase III-studiet^{1,3} har påvist effekt af Xarelto, granulat hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år med akut venøs tromboemboli. Studiet viste, at Xarelto, granulat blandt andet reducerer risikoen for recidiverende venøse tromboembolier, samt for recidiverende venøs tromboemboli og større blødningshændelser sammenlignet med heparin og vitamin K antagonist.^{1,3}

På denne baggrund og i det vi forudsætter, at det er specialister, der varetager behandlingen med lægemidlet, som formodes at have kendskab til lægemidlets anvendelse, vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en lille velafgrænset gruppe af syge børn og unge, som må forventes at have en værdifuld effekt af Xarelto, granulat.

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen på henholdsvis [REDACTED] står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den ovenstående klausul. Dette gælder, når vi stiller Xarelto, granulat overfor lavmolekylære hepariner, herunder dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Klexane) og tinzaparin (Innohep). Dansk Pædiatrisk Selskab har ligeværdige rekommandationer for dalteparin, enoxaparin og tinzaparin til behandling af venøs tromboemboli hos børn og unge.⁴ Vi har overvejet om warfarin er et relevant behandlingsalternativ til Xarelto. Det vurderer vi ikke er tilfældet. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at warfarin ifølge Dansk Pædiatrisk Selskab⁴ sjældent prioriteres frem for lavmolekylære hepariner på grund af tæt monitorering og interaktioner med andre lægemidler og kost.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at behandlingsprisen for Xarelto, granulat er lavere end behandlingsprisen for enoxaparin for pædiatriske patienter, som vejer under 30 kg, samt lavere end eller på niveau med behandlingsprisen for dalteparin og tinzaparin for langt de fleste pædiatriske patienter, som vejer under 30 kg. Herudover vurderer vi, at behandling med Xarelto, granulat er forbundet med en behandlingsmæssig fordel sammenlignet med behandling med dalteparin, enoxaparin og tinzaparin, idet Xarelto, granulat indtages oralt og dermed ikke kræver, at børn og unge skal injiceres med lægemidlet. Da der er tale om behandling af børn lægger vi endvidere vægt på, at dalteparin, enoxaparin og tinzaparin ikke er godkendt til behandling af pædiatriske patienter.^{8,9,10,11}

Vi lægger endvidere vægt på, at behandlingsprisen for Xarelto, granulat er højere end behandlingsprisen for Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg hos børn og unge, som vejer 30 kg og derover. Denne patientgruppe bør som udgangspunkt behandles med Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg. Vi vurderer derfor, at prisen for Xarelto, granulat udelukkende står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for børn, der vejer mindre end 30 kg, og vi anbefaler således, at tilskuddet klausuleres til denne patientgruppe.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Xarelto, granulat, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg

Vi indstiller, at tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg bevarer generelt tilskud efter indikationsudvidelsen "behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn og unge i alderen under 18 år, der vejer fra 30 kg til 50 kg [Xarelto 15 mg]/der vejer over 50 kg [Xarelto 20 mg] efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling".

Vi begrundes vores indstilling med, at tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg i relation til behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli hos børn og unge under 18 år har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg er godkendt til ovennævnte indikation.¹ Vi lægger desuden vægt på, at EINSTEIN Junior fase III-studiet^{1,3} har påvist effekt af Xarelto, granulat og tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år med akut venøs tromboemboli.

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen for tabletbehandling på 20,81 – 22,11 kr. står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når vi stiller tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg overfor behandling med Xarelto, granulat, samt injektionsbehandling med lavmolekylære hepariner, herunder dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Klexane) og tinzaparin (Innohep). Dansk Pædiatrisk Selskab har ligeværdige rekommandationer for dalteparin, enoxaparin og tinzaparin til behandling af venøs tromboemboli hos børn og unge.⁴ Vi finder ligesom for Xarelto granulat, at warfarin ikke er et relevant behandlingsalternativ til tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg. Begrundelsen er som angivet i det ovenstående.

Vi lægger vægt på, at behandlingsprisen for tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg er lavere end behandlingsprisen for Xarelto, granulat, og injektionsbehandling med dalteparin, enoxaparin og tinzaparin for pædiatriske patienter, som vejer 30 kg eller derover. Ligesom for Xarelto, granulat vurderer vi, at tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg er forbundet med en behandlingsmæssig fordel sammenlignet med injektionsbehandling med dalteparin, enoxaparin og tinzaparin, idet lægemidlerne indtages oralt. Da der er tale om behandling af børn lægger vi desuden vægt på, at dalteparin, enoxaparin og tinzaparin ikke er godkendt til pædiatriske patienter.^{8,9,10,11"}

Vi har den 26. april 2021 partshørt jer over Medicintilskudsnetns indstilling.

I oplyste den 28. april 2021, at I ikke havde bemærkninger til Medicintilskudsnetns indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^a § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Xarelto, granulat

Vi vurderer, at Xarelto, granulat har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi til pædiatriske patienter omfattet af klausulen:

"Behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli hos børn, der vejer mindre end 30 kg efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling".

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnetns anbefaling, som den kommer til udtryk i netnets indstilling af den 26. april 2021, og som citeret ovenfor.

Vi finder, at Xarelto, granulat har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, når lægemidlet ordineres til pædiatriske patienter omfattet

^a Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

af ovenstående klausul, og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

I vores vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnet vægt på, at Xarelto, granulat er godkendt til behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli hos nyfødte født til terminen, spædbørn og småbørn, børn og unge i alderen under 18 år efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling.¹ Vi lægger desuden vægt på, at EINSTEIN Junior fase III-studiet^{1,6} har påvist effekt af Xarelto, granulat hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år med akut venøs tromboemboli. Studiet viste, at Xarelto, granulat blandt andet reducerer risikoen for recidiverende venøse tromboembolier, samt for recidiverende venøs tromboemboli og større blødningshændelser sammenlignet med heparin og vitamin K antagonist.^{1,6} På denne baggrund og idet vi, i lighed med Medicintilskudsnet, forudsætter, at det er specialister, der varetager behandlingen med Xarelto, granulat, som formodes at have kendskab til lægemidlets anvendelse vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en lille velafgrænset gruppe af syge børn, som må forventes at have en værdifuld effekt af Xarelto, granulat.

Vi finder, at prisen på [REDACTED] for Xarelto, granulat står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet ordineres til pædiatriske patienter omfattet af ovenstående klausul. Xarelto, granulat opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Dette gælder, når vi stiller Xarelto, granulat overfor lavmolekylære hepariner, herunder dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Klexane) og tinzaparin (Innohep). Dansk Pædiatrisk Selskab har ligeværdige rekommandationer for dalteparin, enoxaparin og tinzaparin til behandling af venøs tromboemboli hos børn og unge.² Vi har overvejet om warfarin er et relevant behandlingsalternativ til Xarelto. Det vurderer vi ikke er tilfældet. Vi lægger ved denne vurdering, i lighed med Medicintilskudsnet, vægt på, at warfarin ifølge Dansk Pædiatrisk Selskab² sjældent prioriteres frem for lavmolekylære hepariner på grund af tæt monitorering og interaktioner med andre lægemidler og kost.

Vi lægger i vores vurdering, i lighed med Medicintilskudsnet, endvidere vægt på, at behandlingsprisen for Xarelto, granulat er lavere end behandlingsprisen for enoxaparin for pædiatriske patienter, som vejer under 30 kg, samt lavere end eller på niveau med behandlingsprisen for dalteparin og tinzaparin for langt de fleste pædiatriske patienter, som vejer under 30 kg. Herudover vurderer vi, ligesom Medicintilskudsnet, at behandling med Xarelto, granulat er forbundet med en behandlingsmæssig fordel sammenlignet med behandling med dalteparin, enoxaparin og tinzaparin, idet Xarelto, granulat indtages oralt og dermed ikke kræver, at børn og unge skal injiceres med lægemidlet. Da der er tale om behandling af børn lægger vi endvidere vægt på, at dalteparin, enoxaparin og tinzaparin ikke er godkendt til behandling af pædiatriske patienter.^{7,8,9,10}

Endelig lægger vi vægt på, at behandlingsprisen for Xarelto, granulat er højere end behandlingsprisen for Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg hos børn og unge, som vejer 30 kg og derover. Denne patientgruppe bør som udgangspunkt behandles med Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg. Vi vurderer derfor, at prisen for Xarelto, granulat udelukkende står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for børn, der vejer mindre end 30 kg, hvorfor tilskuddet klausuleres til denne patientgruppe.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbe- kendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret til- skud til Xarelto, granulat til den ovennævnte klausul.

Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg

Vi finder, at Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og dermed opfylder kriterierne for at bevare generelt tilskud i medicintilskudsbe kendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1, for indikationsudvidelsen ”*behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn og unge i alderen under 18 år, der vejer fra 30 kg til 50 kg [Xarelto 15 mg]/der vejer over 50 kg [Xarelto 20 mg] efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling*”.

I vores vurdering lægger vi, ligesom Medicintilskudsnævnet, vægt på, at tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg er godkendt til ovennævnte indikation.¹ Vi lægger desuden vægt på, at EINSTEIN Junior fase III-studiet^{1,6} har påvist effekt af Xarelto, granulat og tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år med akut venøs tromboemboli.

Vi finder, at prisen på 20,81 – 22,11 kr. for Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for indikationsudvidelsen. Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbe kendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Dette gælder, når vi stiller tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg overfor behandling med Xarelto, granulat, samt injektionsbehandling med lavmolekylære hepariner, herunder dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Klexane) og tinzaparin (Innohep). Dansk Pædiatrisk Selskab har ligeværdige rekommandationer for dalteparin, enoxaparin og tinzaparin til behandling af venøs tromboemboli hos børn og unge.² Vi finder ligesom for Xarelto granulat, at warfarin ikke er et relevant behandlingsalternativ til tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg. Begrundelsen er som angivet i det ovenstående.

Vi lægger vægt på, at behandlingsprisen for tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg er lavere end behandlingsprisen for Xarelto, granulat, og injektionsbehandling med dalteparin, enoxaparin og tinzaparin for pædiatriske patienter, som vejer 30 kg eller derover. Ligesom for Xarelto, granulat vurderer vi, at tabletbehandling med Xarelto 15 mg og 20 mg er forbundet med en behandlingsmæssig fordel sammenlignet med injektionsbehandling med dalteparin, enoxaparin og tinzaparin, idet lægemidlerne indtages oralt. Da der er tale om behandling af børn lægger vi desuden vægt på, at dalteparin, enoxaparin og tinzaparin ikke er godkendt til pædiatriske patienter.^{7,8,9,10}

Vi finder ikke, at der foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbe kendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg ikke kan bevare generelt tilskud.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der meddeles at få eller bevarer generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2 i medicintilskudsbekendtgørelsen^b.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundhedsministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

Vi vedlægger et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

Revurdering

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Xarelto, granulat og Xarelto, tabletter, 15 mg og 20 mg bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Xarelto. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. december 2019. Opdateret 2. februar 2021. Besøgt 4. maj 2021. Tilgængelig fra:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_da.pdf

² Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS). Tromboser hos børn; Diagnostik og antitrombotisk behandling. Februar 2016. Besøgt 4. maj 2021. Tilgængelig fra:

http://paediatri.dk/images/dokumenter/Vejledninger_2016/Trombose_hos_boern_030216.pdf

³ Dansk Cardiologisk Selskab (DCS). Antikoagulationsbehandling. Opdateret 4. juni 2020. Besøgt 4. maj 2021. Tilgængelig fra: <https://nbv.cardio.dk/ak>

⁴ Kubitz D, Willmann S, Becka M, Thelen K, Young G et al. Exploratory evaluation of pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of rivaroxaban in children and adolescents: an EINSTEIN-Jr phase I study. *Thromb J.* 2018 Dec 4;16:31.

⁵ Monagle P, Lensing AWA, Thelen K, Martinelli I, Male C et al. Bodyweight-adjusted rivaroxaban for children with venous thromboembolism (EINSTEIN-Jr): results from three multicentre, single-arm, phase 2 studies. *Lancet Haematol.* 2019 Oct;6(10):e500-e509.

⁶ Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I et al. Rivaroxaban compared with standard anti-coagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020 Jan;7(1):e18-e27.

⁷ Produktresumé for Fragmin. Lægemiddelstyrelsen. 13. oktober 2020. Offentliggjort 19. oktober 2020. Besøgt 4. maj 2021. Tilgængelig fra:

[http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspc.web.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252F%252Ffragmin%252C%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520fyldt%252520injektionsspr%2525c3%2525b8jte%252520.500%](http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspc.web.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252F%252Ffragmin%252C%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520fyldt%252520injektionsspr%2525c3%2525b8jte%252520.500%252520)

^b Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

[252C%2525205.000%252C%2525207.500%252C%25252010.000%252C%25252012.500%252C%25252015.000%252520og%25252018.000%252520anti-Xa%252520IE.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=f971aebc8035e81f2351d5c2198a00ee&entity_type=productresume&q=Fragmin&rank=6&type=&utf8=%E2%9C%93](http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FK%252FKlexane%252C%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520fyldt%252520injektionsspr%2525c3%2525b8jte%252520og%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520h%2525c3%2525a6tteglas%252520100%252520mg-ml.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=f971aebc8035e81f2351d5c2198a00ee&entity_type=productresume&q=Fragmin&rank=6&type=&utf8=%E2%9C%93)

⁸ Produktresume for Klexane. Lægemedelstyrelsen. 11. august 2020. Offentliggjort 17. august 2020. Besøgt 4. maj 2021. Tilgængelig fra:

http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FK%252FKlexane%252C%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520fyldt%252520injektionsspr%2525c3%2525b8jte%252520og%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520h%2525c3%2525a6tteglas%252520100%252520mg-ml.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=76c06764c3d2da55dc8d246ba098535c&entity_type=productresume&q=Klexane&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93

⁹ Produktresume for Innohep 3.500 anti-Xa IE/ml og 4.500 anti-Xa IE/ml. Lægemedelstyrelsen. 13. februar 2020. Offentliggjort 21. februar 2021. Besøgt 4. maj 2021. Tilgængelig fra:

http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FI%252FIInnohep%252C%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520fyldt%252520injektionsspr%2525c3%2525b8jte%2525202500%252C%2525203500%252520og%2525204500%252520anti-Xa%252520IE.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=9abe906fb257f1c58a95b1b3acc90bb4&entity_type=productresume&q=Innohep&rank=4&type=&utf8=%E2%9C%93

¹⁰ Produktresume for Innohep 8.000 anti-Xa IE/ml – 18.000 anti-Xa IE/ml. Lægemedelstyrelsen. 13. februar 2020. Offentliggjort 21. februar 2021. Besøgt 4. maj 2021. Tilgængelig fra:

http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FI%252FIInnohep%252C%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520fyldt%252520injektionsspr%2525c3%2525b8jte%2525208000%252C%25252010000%252C%25252012000%252C%25252014000%252C%25252016000%252520og%25252018000%252520anti-Xa%252520IE.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=3f5cacacee61d446ba60ff8d60bf251a&entity_type=productresume&page=1&q=Innohep&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93