



Bayer A/S  
Att. Anna Ovanfors

25. april 2018  
Sagsnr. 2017052815

Reference usk  
T +45 44 88 93 50  
E usk@dkma.dk

## **Xarelto 2,5 mg får ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud**

### **Afgørelse**

Xarelto tabletter med indhold af rixaroxaban i styrken 2,5 g får *ikke* generelt eller generelt klausuleret tilskud.

### **Sagsfremstilling**

Vi har genoptaget spørgsmålet om generelt eller generelt klausuleret tilskud til Xarelto 2,5 mg, da lægemidlet med virkning fra 6. maj 2017 indgår i behandlingsvejledning for akut koronart syndrom<sup>1</sup> fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS).

Den godkendte indikation for Xarelto 2,5 mg er ifølge produktresuméet: *"Xarelto, i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) eller med ASA og clopidogrel eller ticlopidin, er indiceret til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos voksne patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemarkører"*. Den anbefalede dosis er ifølge produktresuméet 2,5 mg to gange dagligt.

Der er udført et sammenlignende studie af rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt og 5 mg to gange dagligt over for placebo i tillæg til ASA eller ASA + ADP-receptorblokker (adenosin diphosphat), som viste en signifikant bedre effekt af rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i forhold til placebo på det primære endepunkt, som var sammensat af død af kardiovaskulær årsag, akut myokardieinfarkt (AMI) og apopleksi. Resultatet var især drevet af en effekt på reduktion af den kardiovaskulære mortalitet.

Behandlingsvejledningen for akut koronart syndrom fra DCS lyder således:

*"Rivaroxaban kan anvendes efter AMI i kombination med ASA alene eller med ASA plus clopidogrel til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser, såfremt førstevalg (ASA plus ticagrelor/prasugrel) ikke kan anvendes, eller ved fornyet AKS eller stenttrombose på trods af ASA og ADP-receptorblokker. Der gives 2,5 mg x 2 dagligt i 12 måneder, og herefter vurderes om behandlingen fortsættes. Forsigtighed ved alder  $\geq$  75 år, legemsvægt  $<$  60 kg og høj blødningsrisiko. Obs! kontraindiceret ved tidligere apopleksi/TIA.*

*Efterbehandling (præparatkombination, behandlingsvarighed) med ASA, ADP-receptorblokker og evt. peroral antikoagulantia bør defineres af det invasive center under hensyntagen til patientens trombose- og blødningsrisiko samt anvendte stent."*

Der findes på det danske marked flere lægemidler til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser efter AMI. Behandlingsprisen for Xarelto 2,5 mg er på niveau med prisen for ticagrelor og prasugrel, som vi mener, er de relevante komparatorer.

Vi har forelagt sagen for Medicintilskudsnettet, som i sin indstilling af 30. oktober 2017 bl.a. udtaler:

*"Behandlingsvejledningen angiver, at Xarelto 2,5 mg kan anvendes til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser efter AMI hos en lille gruppe patienter, der enten*

<sup>1</sup> <http://nbv.cardio.dk/aks>

ikke kan behandles med ticagrelor/prasugrel eller har fået fornyet AKS eller stentrombose på trods af ASA og ADP-receptorblokker. I relation til efterbehandling anbefales, at denne defineres af det invasive center under hensyntagen til patientens trombose- og blødningsrisiko samt anvendte stent.

På trods af, at lægemidlet nu er nævnt i behandlingsvejledning for akut koronart syndrom fra Dansk Cardiologisk Selskab af den 6. maj 2017, finder vi, at iværksættelse af behandlingen er en opgave for læger med kardiologisk ekspertise. Med henvisning hertil og til at dobbelt og triple antitrombotisk behandling er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger i form af blødninger samt det forhold, at Xarelto 2,5 mg kan udskrives af alle læger, mener vi, at der er risiko for, at Xarelto 2,5 mg vil blive anvendt til patienter, hvor iværksættelse af behandlingen ikke er anbefalet af en specialist, og der dermed er risiko for, at behandlingen også opstartes til patienter, der ikke bør have denne behandling". Nævnet anbefaler med denne begrundelse, at Xarelto 2,5 mg ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

I jeres hørings svar af 31. januar 2018 til Medicintilskudsnetnets indstilling af 30. oktober 2017 skriver I, at I er uenige med nævnet i, at der er tale om en lille gruppe patienter, hvor behandling med rivaroxaban 2,5 mg er relevant. I henviser bl.a. til PLATO-studiet<sup>2</sup>, hvor 5,8% af patienterne fik fornyet myokardieinfarkt og 1,3% fik stenttrombose på trods af behandling med ASA+ticagrelor. I skriver derudover og henviser til PLATO og PEGASUS<sup>3</sup>-studierne, at der også er patienter, der ikke tolererer behandling med ticagrelor/prasugrel+ASA. I PLATO-studiet fik 13,8% af patienterne i behandling med ticagrelor dyspnø. I PEGASUS-studiet var tallet 18,93%. I skriver endvidere, at 23,4% af patienterne i PLATO-studiet, der fik ticagrelor, afbrød behandlingen i utide; 7,4% pga. bivirkninger, 10,1% pga. uvilje mod behandlingen og 5,9% af andre grunde.

Vi bemærker hertil, at på trods af at 13,8% af patienterne i PLATO-studiet oplevede dyspnø som bivirkning til behandling med ticagrelor, var det dog kun 0,9% af disse patienter, der afbrød behandling med ticagrelor pga. denne bivirkning.

Jeres hørings svar er blevet forelagt for Medicintilskudsnet, som havde følgende bemærkninger, men i øvrigt fastholdt sin indstilling af 30. oktober 2017 om ikke at give generelt eller generelt klausuleret tilskud til Xarelto 2,5 mg:  
"Det er vores kliniske erfaring, at der i praksis er meget få patienter, der ikke tolererer behandling med enten ticagrelor eller prasugrel i tillæg til ASA, som anbefales i behandlingsvejledningen for Akut Koronart Syndrom fra Dansk Cardiologisk Selskab og hvor der dermed er behov for at skifte til behandling med Xarelto 2,5 mg. Derudover har vi – ud fra ansøgninger om enkelttilskud til Xarelto 2,5 mg - erfaret, at Xarelto 2,5 mg bliver udskrevet til patienter med andre diagnoser fx atrieflimren/flagren, dyb venetrombose og lungeemboli, når patienten ikke tåler behandling med Xarelto i den godkendte dosis på 15 eller 20 mg fx pga. øget blødningstendens. Dette finder vi er meget uhensigtsmæssigt, da den lave dosis på 2,5 mg ikke er dokumenteret effektiv på disse indikationer, og patienterne risikerer dermed at få (nye) tromboser. Behandlingsvejledningen for Antikoagulationsbehandling fra DCS anbefaler heller ikke, at disse patienter skiftes til behandling med den lave styrke. Lægemiddelstyrelsen oplyste på mødet, at styrelsen til dato har modtaget og behandlet under 50 ansøgninger om enkelttilskud til Xarelto 2,5 mg, hvoraf størstedelen er afslået med henvisning til, at lægemidlet anvendes på en anden indikation."

### Begrundelse

Vi vurderer, at der er nærliggende risiko for, at Xarelto 2,5 mg vil blive ordineret til patienter uden for den godkendte indikation fx til patienter med atrieflimren, dyb venetrombose eller lungeemboli. Dette mener vi ikke er hensigtsmæssigt, da det

<sup>2</sup> Wallentin et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361:1045-57

<sup>3</sup> Bonaca et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med 2015; 372:1791-1800

ikke er dokumenteret fx i kliniske studier, at rivaroxaban 2,5 mg ordineret to gange daglig er effektiv som forebyggende behandling af blodpropper til disse diagnoser og patienterne dermed risikerer at få (nye) tromboser. Vi lægger ved denne vurdering vægt på nævnets indstilling og bemærkninger til jeres høringssvar, jf. ovenfor.

Vi finder ikke, at der foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat.

Vi kan med henvisning til ovenstående ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, Xarelto 2,5 mg opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Xarelto 2,5 mg opfylder således ikke kriterierne for generelt, herunder generelt klausuleret, tilskud.

### **Lovgrundlag**

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 3, jf. § 1, stk. 3, nr. 2, og stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen<sup>4</sup>.

\* \* \*

### **Sagsforløb og tilskudsnotat**

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

### **Revurdering**


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

Tilskudsstatus for Xarelto 2,5 mg bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

### **Klagevejledning**

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

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen

<sup>4</sup> bekendtgørelse nr. 671 af 3. juni 2016 om medicintilskud