



Bayer A/S
Arne Jacobsens Allé 13,
2300 København

Att.: Anna Lindgren, Health Economist Associate

16. august 2021
Sagsnr. 2021052279

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

Tilskudsklausulen for Xarelto 2,5 mg ændres

Afgørelse

Xarelto, filmovertrukne tabletter med indhold af rivaroxaban i styrken 2,5 mg ændres med virkning fra den 6. september 2021 generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"I tillæg til acetylsalicylsyre til: (1) Patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom i forlængelse af revaskularisering og høj tromboserisiko (samlet klinisk vurdering). (2) Patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom, høj tromboserisiko (diabetes, tidligere akut myokardieinfarkt, perifer arteriesygdom) og lav/normal risiko for blødningskomplikation. For begge patientgrupper gælder, at behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi eller karkirurgi".

Sagsfremstilling

I har den 17. maj 2021 ansøgt om ændring af tilskudsklausulen for Xarelto, filmovertrukne tabletter i styrken 2,5 mg (herefter Xarelto 2,5 mg) til følgende klausul:

"I tillæg til acetylsalicylsyre i forlængelse af revaskularisering til patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom og høj tromboserisiko samt patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom og høj tromboserisiko (diabetes, tidligere AMI, perifer arteriesygdom). Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi eller karkirurgi".

Godkendt indikation

Xarelto 2,5 mg er ifølge produktresumeeet¹ godkendt i kombination med acetylsalicylsyre, eller med acetylsalicylsyre og clopidogrel eller ticlopidin til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemarkører.

Xarelto 2,5 mg er desuden godkendt i kombination med acetylsalicylsyre til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom (CAD) eller symptomatisk perifer arteriesygdom (PAD) med høj risiko for iskæmiske hændelser.¹

Udleveringsgruppe

Xarelto 2,5 mg kan udskrives af alle læger.¹

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er 2,5 mg to gange dagligt.¹

Tilskudsstatus

Xarelto 2,5 mg har i dag generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"I tillæg til acetylsalicylsyre i forlængelse af revaskularisering til patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom og høj tromboserisiko. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi eller karkirurgi".

Behandlingsvejledning

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) skriver i deres opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk iskæmisk hjertesygdom*² fra 2021 for prognostisk antitrombotisk behandling, at det hos patienter med længerevarende stabil iskæmisk hjertesygdom, formodet høj risiko for iskæmisk komplikation (diabetes, tidligere akut myokardieinfarkt, perifer arteriesygdom), samt normal/lav risiko for blødningskomplikation bør overvejes at forlænge perioden med supplerende blodfortyndende behandling. Det anbefalede regime ifølge DCS er acetylsalicylsyre og rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt. DCS angiver, at behandlingen i givet fald bør konfereres med speciallæge i kardiologi.²

Studier af Xarelto 2,5 mg til behandling af kronisk iskæmisk hjertesygdom

COMPASS studiet^{3,4}

Et multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret studie, som undersøger effekten af kombinationsbehandling med rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt + acetylsalicylsyre 100 mg dagligt, rivaroxaban 5 mg to gange dagligt + placebo eller acetylsalicylsyre 100 mg dagligt + placebo hos patienter med perifer arteriesygdom og/eller koronararteriesygdom (samlet patientgruppe = 27.395).

For det primære sammensatte endepunkt, myokardieinfarkt, apopleksi eller kardiovaskulær død (MACE), viste rivaroxaban + acetylsalicylsyre en signifikant bedre effekt hos patienter med koronararteriesygdom og/eller perifer arteriesygdom i forhold til enkeltstofbehandling med acetylsalicylsyre (absolut risikoreduktion = 1,3%). Der sås ingen statistisk signifikant forskel mellem de to grupper med hensyn til forebyggelse af myokardieinfarkt.⁴

En subgruppe-analyse af patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom i høj risiko for iskæmisk komplikation (tidligere myokardieinfarkt indenfor 2 år, diabetes eller perifer arteriesygdom) viste en større reduktion af MACE for behandling med rivaroxaban + acetylsalicylsyre sammenlignet med acetylsalicylsyre alene.⁴

COMPASS studiet fandt en tendens til højere forekomst af større blødninger ved behandling med rivaroxaban + acetylsalicylsyre sammenlignet med acetylsalicylsyre alene.³ En højere forekomst af blødning ved rivaroxaban + acetylsalicylsyre fandtes desuden hos patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom i høj risiko for iskæmisk komplikation.⁴

*Diabetes analyse af COMPASS studiet*⁵

I denne præspecificerede analyse undersøges effekten af rivaroxaban + acetylsalicylsyre hos patienter fra COMPASS studiet med diabetes (samlet population = 6.922) eller uden diabetes (samlet population = 11.356) ved baseline.

For endepunkterne MACE og død af alle årsager fandt studiet en sammenlignelig relativ risikoreduktion til fordel for acetylsalicylsyre + rivaroxaban sammenlignet med acetylsalicylsyre + placebo hos patienter med og uden diabetes.⁵

Sundhedsøkonomisk vurdering af Xarelto 2,5 mg

Ansøger har i forbindelse med en tidligere ansøgning om generelt klausuleret tilskud på vilkår om risikodeling til Xarelto 2,5 mg indsendt en sundhedsøkonomisk analyse. Den sundhedsøkonomiske analyse undersøger blandt andet meromkostninger og mereffekter af behandling med Xarelto 2,5 mg + acetylsalicylsyre sammenlignet med blandt andet acetylsalicylsyre i monoterapi baseret på data fra COMPASS studiet^{3,4,6}. Analysen er vurderet af Det Nationale Forsknings- og Analysecenter for Velfærd (VIVE), som skriver, [REDACTED]

Pris

Prisen for Xarelto 2,5 mg er 17,72 – 17,89 kr. per daglig dosis (5 mg).

Sagsforløb

I ansøgte den 17. maj 2021 om ændring af tilskudsklausulen for Xarelto 2,5 mg til følgende klausul:

"I tillæg til acetylsalicylsyre i forlængelse af revaskularisering til patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom og høj tromboserisiko samt patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom og høj tromboserisiko (diabetes, tidligere AMI, perifer arteriesygdom). Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi eller karkirurgi".

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet på deres møde den 22. juni 2021, hvor I også havde foretræde. Nævnet anbefaler, at tilskudsklausulen for Xarelto 2,5 mg ændres til følgende klausul:

"I tillæg til acetylsalicylsyre i forlængelse af revaskularisering til patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom og høj tromboserisiko og til patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom og høj tromboserisiko (diabetes, tidligere akut myokardieinfarkt, perifer arteriesygdom) og lav/normal risiko for blødningskomplikation. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi eller karkirurgi".

I sin indstilling af den 5. juli 2021 udtaler nævnet:

"Vi vurderer, at Xarelto 2,5 mg har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi for Xarelto 2,5 mg står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til behandling af patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom omfattet af ovennævnte klausul.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Xarelto 2,5 mg blandt andet er godkendt i kombination med acetylsalicylsyre til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom med høj risiko for iskæmiske hændelser.¹

Vi lægger desuden vægt på, at rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i tillæg til acetylsalicylsyre 100 mg dagligt har vist effekt på MACE hos patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom i høj risiko for iskæmisk komplikation (tidligere myokardieinfarkt indenfor 2 år, diabetes eller perifer arteriesygdom) sammenlignet med acetylsalicylsyre i monoterapi. Effektdokumentationen stammer fra COMPASS studiet.^{3,4,6}

Endvidere lægger vi vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning Kronisk iskæmisk hjertesygdom² fra 2021 skriver, at hos patienter med længerevarende stabil iskæmisk hjertesygdom, formodet høj risiko for iskæmisk komplikation (diabetes, tidligere akut myokardieinfarkt, perifer arterie-sygdom), samt normal/lav risiko for blødningskomplikation, bør det overvejes at forlænge perioden med supplerende blodfortyndende behandling, hvor acetylsali-cylsyre + rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt anbefales.²

Behandling med rivaroxaban i tillæg til acetylsalicylsyre er, som det også fremgår af resultaterne fra COMPASS studiet^{3,4} og Dansk Cardiologisk Selskab², forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger i form af blødninger. Ifølge Dansk Cardiologisk Selskab bør behandling med rivaroxaban i tillæg til acetylsalicylsyre konfereres med speciallæge i kardiologi.² Med henvisning hertil og til det forhold, at Xarelto 2,5 mg kan udskrives af alle læger, anbefaler vi, at tilskuddet klausuleres til patienter for hvem, behandlingen er iværksat af en speciallæge i kardiologi eller karkirurgi. I forhold til den ansøgte klausul har vi i vores anbefaling tilføjet, at det generelle tilskud skal betinges af, at de pågældende patienter har normal/lav risiko for blødningskomplikation, hvorved klausulen bringes i overensstemmelse med anbefalinger herom fra Dansk Cardiologisk Selskab².

På denne baggrund vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en velafgrænset gruppe af patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom, som må forventes at have en sikker og værdifuld terapeutisk effekt af Xarelto 2,5 mg.

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen på 17,72 – 17,89 kr. for Xarelto 2,5 mg står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, der er vist i COMPASS studiet^{3,4,5} for patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom omfattet af den ovenstående klausul.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på den sundhedsøkonomiske analyse, som er baseret på resultaterne fra COMPASS studiet^{3,4,6}. [REDACTED]

Vi vurderer, at der ikke er andre forhold, der gør sig gældende for Xarelto 2,5 mg, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul⁷.

Vi har den 5. juli 2021 partshørt jer over Medicintilskudsnævnets indstilling.

I oplyste den 28. juli 2021, at I ikke havde bemærkninger til Medicintilskudsnævnets indstilling, men anbefalede en mindre omformulering af klausulen med henblik på at undgå mistolkning af klausulen.

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.

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

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).

Vi vurderer, at Xarelto 2,5 mg har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi til patienter omfattet af klausulen:

"I tillæg til acetylsalicylsyre til: (1) Patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom i forlængelse af revaskularisering og høj tromboserisiko (samlet klinisk vurdering). (2) Patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom, høj tromboserisiko (diabetes, tidligere akut myokardieinfarkt, perifer arteriesygdom) og lav/normal risiko for blødningskomplikation. For begge patientgrupper gælder, at behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi eller karkirurgi".

For så vidt angår den første del af klausulen, der med en mindre sproglig præcisering svarer til den gældende klausul, henviser vi til begrundelsen i vores afgørelse af 13. april 2021.⁷

For så vidt angår den anden del af klausulen, har vi ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets anbefaling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 5. juli 2021, og som citeret ovenfor.

Vi finder, at Xarelto 2,5 mg har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet 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 Medicintilskudsnævnet vægt på, at Xarelto 2,5 mg blandt andet er godkendt i kombination med acetylsalicylsyre til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom med høj risiko for iskæmiske hændelser.¹

Vi lægger, ligesom Medicintilskudsnævnet, desuden vægt på, at rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i tillæg til acetylsalicylsyre 100 mg dagligt har vist effekt på

MACE hos patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom i høj risiko for iskæmisk komplikation (tidligere myokardieinfarkt indenfor 2 år, diabetes eller perifer arteriesygdom) sammenlignet med acetylsalicylsyre i monoterapi. Effektdokumentationen stammer fra COMPASS studiet.^{3,4,6}

Endvidere lægger vi i lighed med Medicintilskudsnet vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk iskæmisk hjertesygdom*² fra 2021 skriver, at hos patienter med længerevarende stabil iskæmisk hjertesygdom, formodet høj risiko for iskæmisk komplikation (diabetes, tidligere akut myokardieinfarkt, perifer arteriesygdom), samt normal/lav risiko for blødningskomplikation, bør det overvejes at forlænge perioden med supplerende blodfortyndende behandling, hvor acetylsalicylsyre + rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt anbefales.²

Behandling med rivaroxaban i tillæg til acetylsalicylsyre er, som det også fremgår af resultaterne fra COMPASS studiet^{3,4} og Dansk Cardiologisk Selskab², forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger i form af blødninger. Ifølge Dansk Cardiologisk Selskab bør behandling med rivaroxaban i tillæg til acetylsalicylsyre konfereres med speciallæge i kardiologi.² Med henvisning hertil og til det forhold, at Xarelto 2,5 mg kan udskrives af alle læger, klausuleres tilskuddet til Xarelto 2,5 mg til patienter for hvem, behandlingen er iværksat af en læge i kardiologi og karkirurgi. Herudover klausuleres tilskuddet til Xarelto 2,5 mg til patienter, som har normal/lav risiko for blødningskomplikation, hvorved klausulen bringes i overensstemmelse med anbefalingen herom fra Dansk Cardiologisk Selskab².

På denne baggrund vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en velafgrænset gruppe af patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom, som må forventes at have en sikker og værdifuld terapeutisk effekt af Xarelto 2,5 mg.

Vi finder, at prisen for Xarelto 2,5 mg står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af ovenstående klausul. Xarelto 2,5 mg opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi vurderer i lighed med Medicintilskudsnet, at behandlingsprisen på 17,72-17,89 kr. for Xarelto 2,5 mg står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, der er vist i COMPASS studiet^{3,4,5} for patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom omfattet af den ovenstående klausul.

Vi lægger ved denne vurdering i lighed med Medicintilskudsnet vægt på den sundhedsøkonomiske analyse, som er baseret på resultaterne fra COMPASS studiet^{3,4,6}. [REDACTED]

Vi finder ikke, at der foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Xarelto 2,5 mg til den ovennævnte klausul.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der meddeles 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 2,5 mg bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Xarelto 2,5 mg. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. december 2009. Opdateret 13. juli 2021. Besøgt 14. juli 2021. Tilgængelig fra:

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

² Dansk Cardiologisk Selskab. 3. Kronisk iskæmisk hjertesygdom. Opdateret 10 maj 2021. Besøgt 14. juli 2021. Tilgængelig fra: <https://nbv.cardio.dk/ihs>

³ Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1319-1330.

⁴ Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):205-218.

⁵ Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Circulation. 2020 Jun;141(23):1841-1854.

⁶ Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):219-229.

⁷ Lægemiddelstyrelsen. Xarelto 2,5 mg får generelt klausuleret tilskud. 13. april 2021. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/afgoerelser/~media/17767EB2374346C7B4976E821F13F84B.ashx>

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