

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2021042871 (LMST)  
Sagsnr. 2021042872 (MTN)  
Den 7. juni 2021

## Medicintilskudsnetts indstilling – Pradaxa

Boehringer Ingelheim Danmark A/S har den 20. april 2021 ansøgt om fortsat generelt tilskud til Pradaxa, hårde kapsler med indhold af dabigatran i styrkerne 75 mg, 110 mg og 150 mg (herefter Pradaxa) på baggrund af indikationsudvidelsen:

*”Behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år”.<sup>1</sup>*

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen er blevet behandlet på vores møde den 18. maj 2021.

Vi tager med denne indstilling alene stilling til, hvorvidt den nye indikation for Pradaxa opfylder kriterierne for generelt tilskud.

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

Pradaxa,  
hårde kapsler med indhold af dabigatran i styrkerne 75 mg, 110 mg og 150 mg

bevarer generelt tilskud.

### Godkendt indikation

Pradaxa er ifølge produktresumeeet<sup>1</sup> godkendt til behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år.

Herudover er Pradaxa 75 mg godkendt til primær forebyggelse af venøs tromboemboli hos voksne patienter efter elektiv total hofte- eller knæalloplastik.<sup>1</sup>

Pradaxa 110 mg og 150 mg er desuden godkendt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) og med en eller flere risikofaktorer, såsom tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), alder  $\geq 75$  år, hjertesvigt (NYHA-klasse  $\geq 2$ ), diabetes mellitus eller hypertension, samt behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne.<sup>1</sup>

## Anbefalet dosis og anvendelse

Dosis af Pradaxa er ifølge produktresumeeet<sup>1</sup> baseret på patientens alder og vægt. Dosis administreres to gange dagligt, hvor intervallet mellem doseringerne skal være så tæt på 12 timer som muligt.

Pradaxa kan anvendes til pædiatriske patienter i alderen 8 år eller ældre, som kan sluge kapslerne hele.<sup>1</sup>

Ved behandling af venøs tromboemboli hos pædiatriske patienter påbegyndes Pradaxa efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulationsbehandling. Ved forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli skal behandlingen påbegyndes efter tidligere behandling.<sup>1</sup>

Pradaxa kan udskrives af alle læger.

## Venøs tromboemboli hos børn

Venøs tromboemboli observeres typisk hos børn med alvorlige underliggende medicinske eller kirurgiske problemer.<sup>2</sup> Den samlede forekomst estimeres til 0,01 – 0,05 per 1.000 børn årligt, hvilket er 20-100 gange lavere end forekomsten hos voksne.<sup>3</sup> Ansøger estimerer i sin ansøgning, at den pædiatriske indikation vil være relevant for cirka 20 børn i Danmark. Ansøger forventer, at 2 af disse børn (10%) vil blive behandlet med Pradaxa og resten med anden non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK) med pædiatrisk indikation.

## Behandlingsvejledninger

Ifølge Dansk Pædiatrisk Selskabs (DPS) behandlingsvejledning *Tromboser hos børn; Diagnostik og antitrombotisk behandling*<sup>4</sup> 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.<sup>4</sup>

Ifølge Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) er antikoagulationsbehandling af børn en specialopgave, hvorfor DCS' anbefalinger ikke omfatter denne patientgruppe.<sup>5</sup>

## Studier af Pradaxa

Effekten af Pradaxa hos pædiatriske patienter er undersøgt i DIVERSITY-studiet<sup>1,6</sup>.

DIVERSITY-studiet er et multicenter, open-label, randomiseret, parallelgruppe non-inferioritetsstudie, som sammenligner behandling med dabigatran med standardbehandling (lavmolekylære hepariner, vitamin K antagonist eller fondaparinux) hos børn med klinisk stabil venøs tromboemboli med et behandlingsbehov på mindst tre måneder.<sup>1</sup>

Dabigatran blev administreret to gange dagligt og dosis og formulering afhang af alder og vægt. Kapsler på 50 mg, 75 mg, 110 mg eller 150 mg blev administreret til børn  $\geq$  8 år. Hos yngre børn og børn mellem 8 og 12 år, der ikke kunne indtage kapsler, blev Pradaxa, granulat og oral opløsning anvendt.<sup>6</sup>

Det primære kombinerede endepunkt, andelen af patienter med komplet trombe opløsning, frihed for recidiverende venøs tromboemboli og frihed for mortalitet i forbindelse med venøs tromboemboli, blev nået for 81 (45.8%) pædiatriske patienter i dabigatran-gruppen og 38 (42.2%) patienter i standardbehandling.<sup>1</sup> Den korresponderende rateforskel med 90% konfidensinterval var -0.038 (-0.414 - 0.066) og non-inferiority

blev dermed demonstreret.<sup>6</sup> For de sekundære endepunkter, fravær af større blødninger, forekomst af alle blødninger og mortalitet uanset årsag, fandtes ingen signifikant forskel i risiko for større blødninger (2.3% versus 2.2%). For de individuelle endepunkter i det sammensatte primære endepunkt sås ingen forskel med hensyn til trombe opløsning, mens yderligere venøs tromboemboli sås hyppigere hos patienter i standardbehandling (7.8% versus 4.0%) og det eneste blødningsrelaterede dødsfald sås også i denne gruppe.<sup>6</sup>

## Priser og behandlinger

Prisen for Pradaxa er 24,95 – 50,64 kr. per daglig dosis (150 – 1.600 mg) afhængig af patientens vægt og alder.

Xarelto, filmovertrukne tabletter i styrken 15 mg og 20 mg er godkendt til behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli 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.<sup>7</sup> Xarelto tabletter har generelt tilskud.

Prisen for Xarelto tabletter er 19,81 – 22,29 kr. per dag (15 mg eller 20 mg).

Lavmolekylære hepariner (dalteparin, enoxaparin eller tinzaparin) anvendes *off-label* til behandling og forebyggelse af venøs tromboemboli hos børn og unge.<sup>4,8,9,10,11</sup> Lægemidlerne har generelt tilskud.

Prisen per pakning for lavmolekylære hepariner i fyldte injektionssprøjter er 209,75 – 5.395,00 kr. afhængig af dosis.

## Begrundelse

Vi indstiller, at Pradaxa bevarer generelt tilskud efter indikationsudvidelsen ”*Behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år*”.<sup>1</sup>

Vi begrundet vores indstilling med, at Pradaxa 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 Pradaxa er godkendt til ovennævnte indikation.<sup>1</sup> Vi lægger desuden vægt på, at DIVERSITY-studiet har påvist effekt af Pradaxa hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år med klinisk stabil venøs tromboemboli, samt har demonstreret non-inferioritet af Pradaxa sammenlignet med standardbehandling.<sup>1,6</sup>

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen for Pradaxa på 24,95 – 50,64 kr. står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når vi stiller Pradaxa overfor injektionsbehandling med lavmolekylære hepariner, herunder dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Klexane) og tinzaparin (Innohep), samt tabletbehandling med Xarelto i styrkerne 15 mg og 20 mg. Dansk Pædiatrisk Selskab har ligeværdige rekommandationer for dalteparin, enoxaparin og tinzaparin til behandling af venøs tromboemboli hos børn og unge.<sup>4</sup> Xarelto tabletter er ligesom Pradaxa godkendt til behandling af venøs tromboemboli og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli hos børn og unge under 18 år, hvor Xarelto tabletter først må anvendes fra 30 kg. Vi har overvejet om warfarin er et relevant behandlingsalternativ til Pradaxa. Det vurderer vi ikke er tilfældet. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at warfarin ifølge Dansk Pædiatrisk Selskab sjældent prioriteres frem for lavmolekylære hepariner på grund af tæt monitorering og interaktioner med andre lægemidler og kost.<sup>4</sup>

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at behandlingsprisen for Pradaxa er lavere end behandlingsprisen for enoxaparin for pædiatriske patienter, som vejer 11 kg eller derover, samt lavere end behandlingsprisen for dalteparin og tinzaparin for langt de fleste pædiatriske patienter, som vejer 11 kg eller derover. Herudover vurderer vi, at behandling med Pradaxa er forbundet med en behandlingsmæssig fordel sammenlignet med injektionsbehandling med lavmolekylære hepariner, idet Pradaxa 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.<sup>8,9,10,11</sup>

Vi er opmærksomme på, at behandlingsprisen af Pradaxa er højere end for tabletbehandling med Xarelto i styrkerne 15 mg og 20 mg for pædiatriske patienter, som vejer fra 30 kg og opefter. Idet vi forudsætter, at det er speciallæger, der iværksætter og følger behandlingen med Pradaxa, og som udelukkende anvender Pradaxa til de få svært syge børn og unge, hvor tabletbehandling med Xarelto er overvejet og vurderet uhensigtsmæssig, vurderer vi, at ovenstående forhold retfærdiggør den højere behandlingspris af Pradaxa for denne pædiatriske patientgruppe.

Vi vurderer, at der ikke er andre forhold, som betyder, at Pradaxa ikke kan oppebære generelt tilskud til indikationsudvidelsen.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

## Referencer

- <sup>1</sup> Produktresumé for Pradaxa. European Medicines Agency. Offentliggjort 15. december 2009. Opdateret 17. marts 2021. Besøgt 17. maj 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>2</sup> George C, Rahman M, Monagle P. Challenges and Opportunities in the Pharmacological Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Children. Paediatr Drugs. 2020 Aug;22(4):385-397.
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</sup> Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS). Tromboser hos børn; Diagnostik og antitrombotisk behandling. Februar 2016. Besøgt 17. maj 2021. Tilgængelig fra: [http://paediatri.dk/images/dokumenter/Vejledninger\\_2016/Trombose\\_hos\\_boern\\_030216.pdf](http://paediatri.dk/images/dokumenter/Vejledninger_2016/Trombose_hos_boern_030216.pdf)
- <sup>5</sup> Dansk Cardiologisk Selskab (DCS). Antikoagulationsbehandling. Opdateret 4. juni 2020. Besøgt 11. marts 2021 Dansk Cardiologisk Selskab (DCS). Antikoagulationsbehandling. Opdateret 10. maj 2021. Besøgt 17. maj 2021. Tilgængelig fra: <https://nbv.cardio.dk/ak>
- <sup>6</sup> Assessment report for Pradaxa. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 12. november 2020. Besøgt 18. maj 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/pradaxa-h-c-829-x-0122-g-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/pradaxa-h-c-829-x-0122-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf)
- <sup>7</sup> Produktresumé for Xarelto. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. december 2019. Opdateret 2. februar 2021. Besøgt 17. maj 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>8</sup> Produktresumé for Fragmin. Lægemiddelstyrelsen. 13. oktober 2020. Offentliggjort 19. oktober 2020. Besøgt 20. maj 2021. Tilgængelig fra:

[http://produktresume.dk/AppBuilder/logging\\_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%252FHuman%252FF%252FFragmin%252C%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520fyldt%252520injektionsspr%2525c3%2525b8jte%2525202.500%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%252FSPCR EPL%252FHuman%252FF%252FFragmin%252C%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520fyldt%252520injektionsspr%2525c3%2525b8jte%2525202.500%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)

<sup>9</sup> Produktresume for Klexane. Lægemedelstyrelsen. 11. august 2020. Offentliggjort 17. august 2020. Besøgt 20. maj 2021. Tilgængelig fra:

[http://produktresume.dk/AppBuilder/logging\\_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%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](http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%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)

<sup>10</sup> Produktresume for Innohep 2.500 anti-Xa IE/ml, 3.500 anti-Xa IE/ml og 4.500 anti-Xa IE/ml. Lægemedelstyrelsen. 13. februar 2020. Offentliggjort 21. februar 2021. Besøgt 20. maj 2021. Tilgængelig fra:

[http://produktresume.dk/AppBuilder/logging\\_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%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](http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%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)

<sup>11</sup> Produktresume for Innohep 8.000 anti-Xa IE/ml – 18.000 anti-Xa IE/ml. Lægemedelstyrelsen. 13. februar 2020. Offentliggjort 21. februar 2020. Besøgt 20. maj 2021. Tilgængelig fra:

[http://produktresume.dk/AppBuilder/logging\\_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%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](http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%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)