

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2021052279 (LMST)  
Sagsnr. 2021061017 (MTN)  
Den 5. juli 2021

## Medicintilskudsnetts indstilling – Xarelto 2,5 mg

Bayer A/S 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".*

Xarelto 2,5 mg har aktuelt generelt klausuleret tilskud til:

*"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".*

Sagen blev behandlet på vores møde den 22. juni 2021, hvor også repræsentanter for Bayer A/S havde foretræde.

Vi tager med denne indstilling alene stilling til, hvorvidt patientgruppen omfattet af udvidelsen "*patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom og høj tromboserisiko (diabetes, tidligere AMI, perifer arteriesygdom)*" for Xarelto 2,5 mg 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:

Xarelto,  
filmovertrukne tabletter med indhold af rivaroxaban i styrken 2,5 mg

får generelt klausuleret tilskud 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".*

## Godkendt indikation

Xarelto 2,5 mg er ifølge produktresuméet<sup>1</sup> godkendt i kombination med acetylsalicylsyre, eller med acetylsalicylsyre og clopidogrel eller ticlopidin til forebyggelse af atherotrombotiske 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 atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom (CAD) eller symptomatisk perifer arteriesygdom (PAD) med høj risiko for iskæmiske hændelser.<sup>1</sup>

Xarelto 2,5 mg kan udskrives af alle læger.<sup>1</sup>

## Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er 2,5 mg to gange dagligt.<sup>1</sup>

## Behandlingsvejledninger

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) skriver i deres opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk iskæmisk hjertesygdom*<sup>2</sup> 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.

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

### COMPASS studiet<sup>3,4</sup>

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.<sup>4</sup>

En subgruppe-analyse for 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.<sup>4</sup>

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

### Diabetes analyse af COMPASS studiet<sup>5</sup>

I denne præspecificerede analyse undersøges effekten af rivaroxaban + acetylsalicylsyre hos patienter fra COMPASS studiet med diabetes (samlet population = 6.922) eller uden (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.<sup>5</sup>

## 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<sup>3,4,6</sup>. 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).

## Begrundelse

Vi indstiller, at Xarelto 2,5 mg får generelt klausuleret tilskud 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".*

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 atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom med høj risiko for iskæmiske hændelser.<sup>1</sup>

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.<sup>3,4,6</sup>

Endvidere lægger vi vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk iskæmisk hjertesygdom*<sup>2</sup> 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.<sup>2</sup>

Behandling med rivaroxaban i tillæg til acetylsalicylsyre er, som det også fremgår af resultaterne fra COMPASS studiet<sup>3,4</sup> og Dansk Cardiologisk Selskab<sup>2</sup>, 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.<sup>2</sup> 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 anbefalingen herom fra Dansk Cardiologisk Selskab<sup>2</sup>.

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<sup>3,4,5</sup> 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<sup>3,4,6</sup>. [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 klausul.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

## Referencer

<sup>1</sup> Produktresumé for Xarelto 2,5 mg. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. december 2009. Opdateret 2. februar 2021. Besøgt 23. juni 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>2</sup> Dansk Cardiologisk Selskab. 3. Kronisk iskæmisk hjertesygdom. Opdateret 10 maj 2021. Besøgt 23. juni 2021. Tilgængelig fra: <https://nbv.cardio.dk/ihs>

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.