

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2020110387 (LMST)
Sagsnr. 2020110408 (MTN)
Den 12. marts 2021

Medicintilskudsnetts indstilling – Xarelto 2,5 mg

Bayer A/S har den 2. november 2020 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Xarelto i styrken 2,5 mg til følgende klausul:

"patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom og høj tromboserisiko (polyvaskulær sygdom, diabetes, nyresygdom (eGFR <60 ml/min) eller hjerteinsufficiens) samt patienter med nye iskæmiske hændelser trods acetylsalicylsyre eller clopidogrel monoterapi behandling".

Sagen blev behandlet på vores møder den 15. december 2020 og den 25. februar 2021.

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
(herefter 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. 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.

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

Anbefalet dosis

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

Behandlingsvejledninger

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) angiver i behandlingsvejledningen *Perifer arteriesygdom*² fra juni 2020, at acetylsalicylsyre eller clopidogrel 75 mg en gang dagligt er ligeværdige og anbefales til alle patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom som antitrombotisk behandling. Patienter med allergi overfor acetylsalicylsyre eller clopidogrel bør ifølge DCS tilbydes det modsatte lægemiddel.

DCS' anbefalinger for rivaroxaban er ændret i den seneste opdatering af behandlingsvejledningen. Aktuelt anbefaler DCS, at acetylsalicylsyre 75 mg en gang dagligt sammen med rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt bør overvejes til patienter i høj tromboserisiko (polyvaskulær sygdom, diabetes, nyresygdom eller hjerteinsufficiens) og til patienter med nye hændelser trods acetylsalicylsyre eller clopidogrel monoterapi behandling. DCS angiver, at denne behandling er forbundet med en øget risiko for blødning.²

Effekt af Xarelto 2,5 mg

Ansøger henviser til det nyligt publicerede VOYAGER-studie³, som sammenligner effekten af acetylsalicylsyre 100 mg en gang dagligt og rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt *versus* acetylsalicylsyre og placebo. I studiet indgik 6.564 patienter med perifer arteriesygdom, som var ældre end 50 år, og som inden for de foregående 10 dage havde fået foretaget perifer revaskularisering på grund af symptomatisk perifer arteriesygdom. Patienter blev blandt andet ekskluderet, hvis de havde høj blødningsrisiko.

Studiets primære endepunkt var sammensat af MACE (myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi, kardiovaskulær død), akut ekstremitetsiskæmi, eller større amputation. Det primære sikkerhedsendepunkt var et sammensat endepunkt betegnet som større blødning og bestod af fatal blødning (indenfor 7 døgn), intrakraniell blødning eller klinisk signifikant blødning (fald i hæmoglobin $\geq 3,1$ mmol/l eller hæmatokrit $\geq 15\%$).

Studiet var event-drevet (1.015 events), hvilket i praksis blev til 3 år, hvor incidensen af det primære sammensatte endepunkt var 17,3% (508 patienter) i acetylsalicylsyre + rivaroxaban-gruppen og 19,9% (584 patienter) i ASA + placebo-gruppen (Hazard Ratio (HR) 0,85; 95% konfidensinterval (CI) 0,76-0,96) svarende til en absolut risikoreduktion på 2,6% og en number needed to treat (NNT)-værdi på 39. Resultatet for det primære endepunkt var overvejende drevet af reduktionen i incidensen af akut ekstremitetsiskæmi, hvilket fremgår af tabel 1.

Tabel 1. Resultater for VOYAGER-studiets primære endepunkt.³

	ASA + rivaroxaban	ASA + placebo	Hazard Ratio (HR) [95% CI]	p-værdi
Primære endepunkt	17,3	19,9	0,85 (0,76-0,96)	0,009
Akut ekstremitetsiskæmi	5,2	7,8	0,67 (0,55-0,82)	
Større amputation	3,4	3,9	0,89 (0,68-1,16)	
Myokardieinfarkt	4,6	5,2	0,88 (0,70-1,12)	
Iskæmisk apopleksi	2,7	3,0	0,87 (0,63-1,19)	
Kardiovaskulær død	7,1	6,4	1,14 (0,93-1,40)	

Forkortelser: ASA: Acetylsalicylsyre, CI: konfidensinterval

VOYAGER-studiet fandt desuden for det primære sikkerhedsendepunkt, større blødning, at behandling med acetylsalicylsyre + rivaroxaban er forbundet med en øget risiko for blødning (HR 1,42; 95% CI (1,10–1,84), p=0,007). Incidensen i acetylsalicylsyre + rivaroxaban-gruppen var 2,7% mod 1,9% i ASA + placebo-gruppen, svarende til en absolut risikoøgning på 0,8%.³

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Xarelto 2,5 mg er 17,87-18,30 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. 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 omfattet af klausulen.

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 symptomatisk perifer arteriesygdom 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 klinisk relevant effekt på MACE, akut ekstremitetsiskæmi eller større amputation hos patienter med perifer arteriesygdom, som har undergået perifer revaskularisering. Effektdokumentationen stammer fra VOYAGER-studiet³.

Med henvisning til at der i VOYAGER-studiet³ alene indgik patienter, der havde fået foretaget perifer revaskularisering på grund af symptomatisk PAD vurderer vi, at et generelt tilskud til Xarelto 2,5 mg bør reserveres til revaskulariserede patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom i høj tromboserisiko.

Behandling med rivaroxaban i tillæg til acetylsalicylsyre er, som det også fremgår ifølge VOYAGER-studiet³ og DCS², forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger i form af blødninger. 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 læge i kardiologi eller karkirurgi.

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

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen på 17,87-18,30 kr. for Xarelto 2,5 mg står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, der er vist i de kliniske studier for patienter omfattet af den ovenstående klausul.

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

¹ Produktresume for Xarelto 2,5 mg. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. december 2009. Opdateret 17. januar 2020. Besøgt 5. marts 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_da.pdf

² Dansk Cardiologisk Selskab. Perifer arteriesygdom. Opdateret 4. juni 2020. Besøgt 5. marts 2021. Tilgængelig fra: <https://nbv.cardio.dk/pad>

³ Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus S, Nehler MR et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):1994-2004.