

BEZOEKADRES

Eekholt 4
1112 XH Diemen

POSTADRES

Postbus 320
1110 AH Diemen

☎ (020) 797 85 55

☎ (020) 797 85 00

✉ info@cvz.nl

🌐 www.cvz.nl

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
10 februari 2012

Uw kenmerk
Farma-3103948

Datum
24 oktober 2012

Ons kenmerk
ZA/2012120141

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 12/13 rivaroxaban (Xarelto®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 10 februari 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot rivaroxaban (Xarelto®). Rivaroxaban is beschikbaar in de vorm van 15 mg en 20 mg filmomhulde tabletten. Dit product is reeds opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem (GVS) voor gebruik bij de preventie van trombose bij electieve knie- en heupoperaties. Hiervoor bestaan bijlage 2 voorwaarden. U vraagt of dit product onderling vervangbaar is met een ander middel. Dit in het licht van het verzoek van de fabrikant om de bestaande bijlage 2 voorwaarden uit te breiden met de volgende nieuwe indicaties:

- 1) Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere CVA of TIA (*in het vervolg van deze brief: de AF-indicatie*).
- 2) Behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT bij volwassenen (*in het vervolg van deze brief: de DVT-indicatie*).

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft de gevraagde beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in CFH-rapport en de farmacotherapeutische en farmaco-economische rapporten die als bijlage zijn toegevoegd. De uitkomsten van de beoordelingen en de daaruit voortvloeiende adviezen zijn in deze brief beschreven. Hierbij gaat CVZ er van uit dat U uiteindelijk de eerder door ons afgegeven adviezen ten aanzien van dabigatran zult overnemen. U heeft een besluit hierover uitgesteld in verband met nader overleg met veldpartijen.

De AF-indicatie

Bij de behandeling van preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren heeft rivaroxaban een therapeutische meerwaarde ten opzichte van vitamine K-antagonisten en een gelijke therapeutische waarde als dabigatran.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van rivaroxaban voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren voldoende is onderbouwd. Over een levenslange tijdshorizon genereert een met rivaroxaban behandelde patiënt € 2.102 meer aan kosten dan een patiënt met warfarine behandeling.

CVZ houdt rekening met het ongeveer tegelijkertijd op de markt komen van dabigatran voor dezelfde indicatie. Bij een geschatte marktpenetratie van 45% van deze nieuwe middelen, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor rivaroxaban gepaard gaan met extra uitgaven ten laste van het farmaciebudget. Die uitgaven substitueren in dit geval de kosten van dabigatran, en variëren tussen € 24 (verdeling 30% inzet rivaroxaban en 70% inzet dabigatran) en € 56 miljoen (verdeling 70% inzet rivaroxaban en 30% inzet dabigatran) per jaar in 2014. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met atriumfibrilleren dat behandeld zal worden met rivaroxaban, dabigatran en vitamine K-antagonisten.

De DVT-indicatie

Rivaroxaban heeft een therapeutisch gelijke waarde als enoxaparine/acenocoumarol bij de indicatie behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van zowel recidief DVT als pulmonale embolie na een acute DVT bij volwassenen.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van rivaroxaban voor de behandeling van DVT en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie voldoende is onderbouwd. Over een levenslange tijdshorizon genereert een met rivaroxaban behandelde patiënt € 300 meer aan kosten dan een patiënt behandeld met vitamine K antagonist (zonder inclusie indirecte kosten).

Rekening houdend met een geschatte marktpenetratie van 40% van dit nieuwe middel, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor rivaroxaban gepaard gaan met extra uitgaven ten laste van het farmaciebudget. Die uitgaven substitueren in dit geval de kosten van laagmoleculair gewicht heparines plus vitamine K-antagonisten, en bedragen circa € 3,7 miljoen per jaar in 2014. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met DVT dat behandeld zal worden met rivaroxaban, vitamine K-antagonisten en andere nieuw op de markt komende orale anti-coagulantia. Verder bestaat er onzekerheid over de totale behandelduur bij deze indicatie.

CVZ-adviezen t.a.v. opname

Volgens de systematiek van het GVS luiden de adviezen van CVZ voor de beide indicaties als volgt:

Ten aanzien van de AF-indicatie adviseert CVZ u om de bijlage 2 voorwaarden uit te breiden op basis van de door de CFH vastgestelde meerwaarde ten opzichte van de vitamine K-antagonisten.

Ten aanzien van de DVT-indicatie adviseert CVZ u om de bijlage 2 voorwaarden niet uit te breiden. Er is sprake van gelijke waarde t.o.v. enoxaparine/acenocoumarol en meerkosten.

Opgemerkt zij nog dat de totale markt voor nieuwe orale anticoagulantia in een eerder advies door CVZ is geschat op een bedrag per 2014 variërend van € 78 tot €156 miljoen. De feitelijke uitgaven zullen onder meer afhangen van de uitkomst van een overleg tussen VWS en fabrikanten over beheerste kostengroei.

CVZ-advies t.a.v. onderlinge vervangbaarheid

Voor wat betreft uw vraag naar de onderlinge vervangbaarheid van rivaroxaban (Xarelto®) met andere producten merkt CVZ het volgende op.

Reeds eerder heeft CVZ u geadviseerd om de bijlage 2 voorwaarden van dabigatran (Pradaxa®) uit te breiden voor de AF-indicatie. Nu CVZ ditzelfde advies geeft voor rivaroxaban (Xarelto®) dient zich een clustermogelijkheid aan.

Voor beide producten is AF de hoofdindicatie geworden. De AF-indicatie komt veel vaker voor dan de indicatie bij electieve knie- en heupoperaties. Rivaroxaban is momenteel geclusterd met het product apixaban (Eliquis®). Op basis van de geldende clustercriteria kan rivaroxaban als onderling vervangbaar met dabigatran worden beschouwd.


Rivaroxaban kan dan ook samen met dabigatran worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster 0B01AXAO. In praktische zin betekent dit dat dabigatran kan worden toegevoegd aan het bestaande cluster met rivaroxaban en apixaban. Apixaban is nog niet geregistreerd voor de AF-indicatie, maar de aanvraag is ophanden.

Standaarddosering

Voor de AF-indicatie is geen DDD vastgesteld voor rivaroxaban, dabigatran en apixaban. De standaarddosering voor deze hoofdindicatie is op basis van de 1B-teksten vastgesteld. Rivaroxaban heeft een standaarddosering van 20 mg en dabigatran 300 mg. Uit de literatuur van apixaban bij preventie van CVA bij atrium fibrilleren komt naar voren dat de standaarddosering van apixaban 10 mg zal zijn.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur



RvB v2

Rapport

**CFH-rapport 12/13
rivaroxaban (Xarelto®)**

Op 26 oktober 2012 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

Uitgave	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
Volgnummer	2012075708
Afdeling	
Auteur	
Doorkiesnummer	Tel. (020) 797
Bestellingen	CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.



Inleiding

1. Inleiding

In de brief van 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over het geneesmiddel rivaroxaban (Xarelto®)

2. Uitbreiding nadere voorwaarden

2.1 rivaroxaban (Xarelto®)

Samenstelling

Rivaroxaban 10, 15 en 20 mg per filmomhulde tablet.

Geregistreerde indicaties

- Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electief een heup- of knie vervangende operatie ondergaan (10 mg tablet beoordeeld door de CFH in 2009).
- Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met nonvalvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd \geq 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere CVA of TIA (transient ischaemic attack) (15 en 20 mg tablet).
- Behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie (PE) na een acute DVT bij volwassenen (15 en 20 mg tablet).

2.a.1. Voorstel fabrikant

Rivaroxaban is niet onderling vervangbaar met de coumarinederivaten (verder genoemd vitamine K-antagonisten, VKA) vanwege een klinisch relevant verschil in eigenschappen. Rivaroxaban en dabigatran hebben hetzelfde hoofdindicatiegebied (preventie van CVA bij atriumfibrilleren), dezelfde toedieningsweg, zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie en er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen. Rivaroxaban en dabigatran zijn derhalve onderling vervangbaar. De standaarddosering van rivaroxaban is vastgesteld op 10 mg.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS (nader) te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt vergelijking met apixaban, dabigatran, de vitamine K-antagonisten en laagmoleculair gewicht heparine (LMWH's) in aanmerking. De LMWH's worden subcutaan toegediend en zijn daardoor niet onderling vervangbaar met rivaroxaban en de vitamine K-antagonisten en worden verder niet meegenomen in dit rapport.

**Gelijksoortig
indicatiegebied**

Rivaroxaban en apixaban zijn recent beoordeeld als onderling vervangbaar bij de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electief een heup- of knie vervangende operatie ondergaan en zijn geplaatst op bijlage 1A in cluster 0B01AXAO. Dabigatran is opgenomen op bijlage 1B. Bij deze middelen zijn voorwaarden gesteld aan de vergoeding. De vitamine K-antagonisten zijn opgenomen op bijlage 1A in cluster 0B01AAAO.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Rivaroxaban, apixaban en dabigatran zijn geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie hebben ondergaan.

Rivaroxaban en dabigatran zijn ook geregistreerd voor de preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren.

Rivaroxaban is daarnaast eveneens geregistreerd voor behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie (PE) na een acute DVT bij volwassenen.

De vitamine K-antagonisten zijn breed geregistreerd: profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen. Andere indicaties waar cumarinederivaten in de praktijk voor worden gebruikt zijn atriumfibrilleren (33%), overig arterieel vaatlijden (20%), myocardinfarct met complicaties (7%), mechanische hartklepprothese (7%), vaatoperatie (6%), behandeling longembolie (5%) en behandeling diepveneuze trombose (9%; zie CFH-rapport apixaban).

Op basis van de prevalentiecijfers van de geregistreerde indicaties in Nederland is atriumfibrilleren (33%) de hoofdindicatie. Voor details wordt verwezen naar de farmacotherapeutisch rapporten over rivaroxaban die als bijlagen hierbij zijn gevoegd.

Apixaban is niet geregistreerd voor atriumfibrilleren, hoewel de aanvraag hiervoor ophanden is. Naast de geregistreerde indicatie dient te worden gezien of er gepubliceerd klinisch onderzoek is met positieve resultaten bij andere indicaties. Indien op basis hiervan aannemelijk kan worden gemaakt dat de te beoordelen middelen in principe bij dezelfde indicaties kunnen worden toegepast, is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied. Apixaban is onderzocht bij patiënten met atriumfibrilleren met een positief resultaat.¹⁻³ Op basis hiervan kan aannemelijk gemaakt worden dat apixaban in principe ook bij atriumfibrilleren zou kunnen worden toegepast.

Conclusie: Het indicatiegebied van rivaroxaban is gelijksoortig aan dat van dabigatran, apixaban en de vitamine K-antagonisten.

Gelijke toedieningsweg

Rivaroxaban, dabigatran, apixaban en de vitamine K-antagonisten zijn voor oraal gebruik.

Conclusie: Ten opzichte van apixaban, dabigatran en de vitamine K-antagonisten is er sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Alle geneesmiddel(groepen) zijn bestemd voor gebruik door volwassenen. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: alle geneesmiddel(groepen) zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Voor een verschil in klinisch relevante eigenschappen met dabigatran en de vitamine K-antagonisten is met name een verschil bij de hoofdindicatie van belang. Om deze reden wordt hieronder alleen de hoofdindicatie atriumfibrilleren besproken (zie gelijksoortig indicatiegebied).

Preventie van CVA bij atriumfibrilleren

Gunstige effecten. In een directe vergelijking met warfarine is rivaroxaban non-inferieur ten opzichte van warfarine. Superioriteit ten opzichte van warfarine is aangetoond in de Per Protocol-analyse, maar niet in de daarvoor beter geschikte ITT analyse. De vergelijkende behandeling dabigatran 150 mg 2x/dag is in een directe vergelijking met warfarine superieur ten opzichte van warfarine in de ITT analyse. De lagere dosering dabigatran 110 mg 2x/dag is niet-inferieur. In een indirecte vergelijking tussen rivaroxaban en dabigatran is een verschil in effectiviteit niet bewijsbaar als gevolg van verschillen in patiëntengroepen en studieopzet van de twee fase 3 studies.

Ongunstige effecten. In een directe vergelijking komt de incidentie van ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen overeen tussen rivaroxaban en warfarine. Echter, de incidentie van kritische orgaanbloedingen, intracraniale bloedingen en overlijden door bloedingen was significant lager in de rivaroxaban groep. Gastro-intestinale bijwerkingen kwamen vaker voor bij behandeling met rivaroxaban. In een indirecte vergelijking tussen rivaroxaban en dabigatran kwamen bij beide middelen gastro-intestinale bloedingen vaker voor dan bij patiënten behandeld met warfarine, maar intracraniale bloedingen en overlijden door bloedingen/levensbedreigende bloedingen kwamen bij zowel rivaroxaban als dabigatran significant minder vaak voor dan bij warfarine. De reductie van intracraniale bloedingen is van belang vanwege de slechte prognose van deze patiënten.

Conclusie: Tussen rivaroxaban en dabigatran zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen. Er zijn klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen rivaroxaban en de vitamine K-antagonisten.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat rivaroxaban als onderling vervangbaar met dabigatran kan worden beschouwd. Rivaroxaban kan samen met dabigatran worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster OB01AXAO.

2.a.5. Standaarddosering

Voor de hoofdindicatie preventie van CVA bij atrium fibrilleren is geen DDD vastgesteld voor rivaroxaban, dabigatran en apixaban. De standaarddosering voor deze hoofdindicatie is op basis van de 1B-teksten vastgesteld. Rivaroxaban heeft een standaarddosering van 20 mg en dabigatran 300 mg. Apixaban is nog niet geregistreerd voor de indicatie atrium fibrilleren, hoewel de aanvraag hiervoor ophanden is. Uit de literatuur van apixaban bij preventie van CVA bij atrium fibrilleren komt naar voren dat de standaarddosering van apixaban 10 mg zal zijn.^{1,3}

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Rivaroxaban is onderling vervangbaar met dabigatran. Dabigatran kan worden geplaatst in het cluster van rivaroxaban en apixaban op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (cluster OB01AXAO) met een standaarddosering voor rivaroxaban van 20 mg, voor dabigatran 300 mg en apixaban 10 mg.

2.a.7. Literatuur

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
2. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):806-17.
3. Lawrence J, Pogue J, Synhorst D et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. Lancet Neurol. 2012 Mar;11(3):225-31.

2.b Beoordeling doelmatigheid

Zie bijlage Farmaco-ecomomisch rapport.

2.b.1. Conclusie beoordeling doelmatigheid

De aanvrager claimt dat behandeling met rivaroxaban kosteneffectief is wat betreft de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren in

vergelijking met behandeling met warfarine.
De CFH concludeert dat de doelmatigheid van rivaroxaban voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren voldoende is onderbouwd.

2.c. Kostenconsequentieraming

In de kostenconsequentieraming zijn de kosten ten laste van het farmaciebudget geraamd die ontstaan indien de nadere voorwaarden voor rivaroxaban worden uitgebreid naar de nieuwe indicatie.

2.c.1 Conclusie kostenconsequentieraming

Rekening houdend met het ongeveer tegelijkertijd op de markt komen van dabigatran voor dezelfde indicatie en een geschatte marktpenetratie van 45% van deze nieuwe middelen, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor rivaroxaban gepaard gaan met extra uitgaven ten laste van het farmaciebudget (die in dit geval de kosten van dabigatran substitueren), variërend tussen € 24 (verdeling 30% inzet rivaroxaban en 70% inzet dabigatran) en € 56 miljoen (verdeling 70% inzet rivaroxaban en 30% inzet dabigatran) per jaar in 2014. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met atriumfibrilleren dat behandeld zal worden met rivaroxaban, dabigatran en VKAs.

3. Conclusie

Rivaroxaban is onderling vervangbaar met dabigatran. Dabigatran kan worden geplaatst in het cluster van rivaroxaban op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (cluster OB01AXAO). Rekening houdend met het ongeveer tegelijkertijd op de markt komen van dabigatran voor dezelfde indicatie en een geschatte marktpenetratie van 45% van deze nieuwe middelen, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor rivaroxaban gepaard gaan met extra uitgaven ten laste van het farmaciebudget.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto®) bij de indicatie 'Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren'

5

Geneesmiddel. Rivaroxaban (Xarelto®) tablet 20 mg

Geregistreeerde indicatie. "Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met nonvalvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd \geq 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere CVA of TIA (transient ischaemic attack)."

Dosering. 20 mg 1x/dag oraal

Werkingsmechanisme. Rivaroxaban is een selectieve, directe factor Xa-remmer. Remming van factor Xa onderbreekt zowel de intrinsieke als de extrinsieke route van de bloedstollingscascade, met als gevolg remming van zowel trombinevorming als de stolselvorming.

Bijzonderheden. Rivaroxaban is in 2011, tegelijk met de hier besproken indicatie, geregistreerd voor de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van zowel recidief DVT als pulmonale embolie na een acute DVT bij volwassenen. Deze indicaties worden in een separaat rapport beoordeeld.

Eerder (in 2009) is rivaroxaban beoordeeld voor de indicatie: Preventie van veneuze tromboembolie bij volwassen patiënten die electief een heup- of knieervangende operatie ondergaan (CFH rapport 09/03).

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In een directe vergelijking met warfarine is rivaroxaban non-inferieur ten opzichte van warfarine. Superioriteit ten opzichte van warfarine is aangetoond in de Per Protocol analyse, maar niet in de daarvoor beter geschikte ITT analyse. De vergelijkende behandeling dabigatran 150 mg 2x/dag is in een directe vergelijking met warfarine superieur ten opzichte van warfarine in de ITT analyse. De lagere dosering dabigatran 110 mg 2x/dag is niet-inferieur. In een indirecte vergelijking tussen rivaroxaban en dabigatran is een verschil in effectiviteit niet bewijsbaar als gevolg van verschillen in patiëntengroepen en studieopzet van de twee fase 3 studies.

Ongunstige effecten. In een directe vergelijking komt de incidentie van ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen overeen tussen rivaroxaban en warfarine. Echter, de incidentie van kritische orgaanbloedingen, intracranieële bloedingen en overlijden door bloedingen was significant lager in de rivaroxaban groep. Gastro-intestinale bijwerkingen kwamen vaker voor bij behandeling met rivaroxaban.

In een indirecte vergelijking tussen rivaroxaban en dabigatran kwamen bij beide middelen gastro-intestinale bloedingen vaker voor dan bij patiënten behandeld met warfarine, maar intracranieële bloedingen en overlijden door bloedingen/levensbedreigende bloedingen kwamen bij zowel rivaroxaban als dabigatran significant minder vaak voor dan bij warfarine. De reductie van intracranieële bloedingen is van belang vanwege de slechte prognose van deze patiënten.

Ervaring. De ervaring met rivaroxaban en dabigatran bij de indicatie atriumfibrilleren is beperkt en die met acenocoumarol en fenprocoumon is ruim.

Toepasbaarheid. Rivaroxaban, dabigatran, acenocoumarol en fenprocoumon zijn even breed toepasbaar. Rivaroxaban en dabigatran hebben echter een gunstiger interactieprofiel dan de vitamine K-antagonisten.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van rivaroxaban en dabigatran is groter dan dat van de fenprocoumon en acenocoumarol, omdat de vitamine K-antagonisten op geleide van de INR worden gedoseerd. Echter, doordat de INR controles bij vitamine K-antagonisten regelmatig plaatsvinden kan een mogelijk voordeel zijn dat deze controles de therapietrouw verhogen.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de behandeling van preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met nonvalvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren heeft rivaroxaban een therapeutische meerwaarde ten opzichte van vitamine K-antagonisten en een gelijke therapeutische waarde als dabigatran.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Atriumfibrilleren is een hartritmestoornis waarbij het ritme volledig onregelmatig en meestal versneld is. Het wordt veroorzaakt doordat in de atria meerdere kringstromen aanwezig zijn, die door elkaar heen lopen en elkaar uitdoven of versterken.¹ Hierdoor worden de atria en de atrioventriculaire (AV)-knoop zeer snel en onregelmatig geactiveerd. Met als gevolg geen samenhangende atriacontractie en een onregelmatige en meestal versnelde (100 tot 160 slagen per minuut) ventrikelcontractie. Door stase van het bloed, in het bijzonder in het hartoor van het linker atrium, kunnen daar trombi ontstaan, met embolieën als mogelijk gevolg.¹

Atriumfibrilleren veroorzaakt veranderingen van de myocardcellen, waardoor de stoornis in stand wordt gehouden. Deze veranderingen zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor het overgaan van paroxismaal (aanvallen van atriumfibrilleren, die niet langer dan zeven dagen bestaan) in

persisterend atriumfibrilleren (de aandoening bestaat langer dan zeven dagen).¹ Risicofactoren voor atriumfibrilleren zijn: hartklepafwijkingen, hartfalen, hypertensie, ischemische hartziekten en diabetes mellitus.^{2,3}

Symptomen. Atriumfibrilleren kan verschillende klachten veroorzaken, zoals hartkloppingen, kortademigheid, druk op de borst, duizeligheid en verminderde inspanningstolerantie. Er zijn echter ook patiënten met atriumfibrilleren die geen klachten hebben. Atriumfibrilleren kan leiden tot ernstige complicaties. In het bijzonder tot een ischemisch CVA.¹

Prevalentie/incidentie. De prevalentie van atriumfibrilleren is afhankelijk van de leeftijd. Atriumfibrilleren komt vrijwel niet voor bij Nederlanders jonger dan 50 jaar.⁴ In een studie van Heeringa 2006, bedroeg de gemiddelde prevalentie onder Nederlanders van 55 jaar en ouder 5,5% (~260.000 patiënten). Oplopend van 0,7% bij Nederlanders van 55-59 jaar tot 17,8% in de leeftijdsklasse van 85 jaar en ouder. De gemiddelde incidentie bedroeg 9,9 per 1000 personen per jaar.⁵ Circa 70% van het totaal aantal patiënten met atriumfibrilleren heeft non-valvulair atriumfibrilleren.⁶

Ernst. Het risico op een ischemische CVA is bij patiënten met atriumfibrilleren verhoogd met een factor 5.⁷ Bij onbehandelde patiënten die 60 jaar en jonger zijn en geen risicofactoren hebben (zoals een eerder doorgemaakt CVA, hypertensie, diabetes mellitus, hartfalen), is het risico op een CVA ongeveer 1%. Bij onbehandelde patiënten van 75 jaar en ouder met meerdere risicofactoren is het risico veel hoger, namelijk ~12%.¹ Geschat wordt dat atriumfibrilleren verantwoordelijk is voor ongeveer 15% van alle herseninfarcten.⁴ Verder verhoogt atriumfibrilleren het risico op overlijden met 50-90%.⁸

Behandeling. Volgens de NHG standaard is bij jonge patiënten (<65 jaar) die korter dan 48 uur atriumfibrilleren hebben een cardioversie zonder antistolling vaak succesvol. Bij patiënten met atriumfibrilleren langer dan 48 uur of van onbekende duur, en bij paroxismaal atriumfibrilleren wordt antitrombotische medicatie voorgeschreven (cumarinederivaat of de plaatjesaggregatiemremmer acetylsalicylzuur) om het risico op trombo-embolieën te verlagen.¹ Daarnaast wordt op indicatie medicatie voorgeschreven om de ventrikelfrequentie te verlagen.

Keuze vitamine K-antagonisten of acetylsalicylzuur

De cumarinederivaten (vitamine K-antagonisten, VKA) verlagen het risico op een CVA meer dan acetylsalicylzuur (ASA), maar hebben als nadeel dat het risico op bloedingen groter is. Bij de keuze tussen een vitamine K-antagonist en ASA is het absolute risico op een CVA van belang.¹ Om het risico op een CVA te bepalen wordt de CHADS2 score gebruikt.

Deze scorelijst kent 1 punt toe voor de aanwezigheid van hartfalen, hypertensie, leeftijd > 75 jaar en diabetes mellitus en 2 punten voor een CVA of TIA in de voorgeschiedenis. Bij een CHADS2 risicoscore ≤1 is ASA geïndiceerd (laag risico, < 4% per jaar) en bij een CHADS2 score ≥2 is volgens de NHG-richtlijn behandeling met een VKA geïndiceerd (hoog risico, ≥ 4% per jaar).^{1,4}

Vitamine K-antagonisten

In Nederland heeft men de beschikking over twee vitamine K-antagonisten, namelijk het kortwerkende acenocoumarol (1 mg) en het langwerkende fenprocoumon (3 mg). De keuze voor acenocoumarol of fenprocoumon is afhankelijk van afspraken met de plaatselijke trombosedienst. Wereldwijd wordt warfarine het meest gebruikt, maar dit middel is niet voor de Nederlandse markt geregistreerd. Bij alle drie de geneesmiddelen wordt, na enkele dagen een oplaaddosis, de vervolgdosering bepaald op geleide van de 'international normalized ratio' (INR). De NHG standaard en CBO richtlijn adviseren een INR tussen 2,0 en 3,0. Indien de INR waarde onder het streefgebied komt dan neemt de kans op trombo-embolieën toe; komt de waarde boven het streefgebied dan neemt de kans op bloedingen toe. Bij de behandeling met een vitamine K-antagonist is het dus van belang om binnen deze INR waarden te blijven.^{1,4}

Therapeutische range en streefwaarden in Nederland

Mede op basis van de CBO richtlijn zijn de streefwaarden voor de vitamine K-antagonisten door de Nederlandse trombosediensten aangepast. De ondergrens van het streefgebied is op grond van het feit dat de INR niet onder de ondergrens van de therapeutische range mag vallen 0,5 INR hoger ingesteld.⁹ De bovengrens van zowel streefgebied als therapeutische range is eveneens 0,5 INR hoger gesteld omdat er enerzijds anders een zeer smalle therapeutische range zou ontstaan en anderzijds er een marge in de hoogte van de INR is alvorens het risico van bloedingen belangrijk toeneemt.^{4,10} Door de ondergrens van de streefwaarden kunstmatig iets te verhogen tot 2,5 wordt het percentage tijd binnen de therapeutische range (TTR) verhoogd.¹¹ Als grens is door de Nederlandse trombosedienst gesteld dat tenminste 70% van de patiënten een INR binnen de therapeutische range moeten hebben. In 2010 hebben alle trombosediensten deze grens bereikt.¹¹ De Nederlandse trombosedienst werkt met de volgende criteria: Optimale streefwaarde: 3,0; Therapeutische range: 2,0-3,5; Streefgebied: 2,5-3,5.¹¹

Internationaal is, bij de behandeling met warfarine, het INR streefgebied 2-3.¹² In klinische studies wordt de tijd binnen de therapeutische range (TTR) gerapporteerd voor een INR-range van 2,0-3,0.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Rivaroxaban is geregistreerd voor preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met nonvalvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren. Volgens de hierboven genoemde richtlijnen zijn dit voornamelijk de patiënten met een hoog risico op trombo-embolie (>4% per jaar) en komen acenocoumarol en fenprocoumon in aanmerking als eerste keus behandeling.

De EMA heeft de nieuwe indicatie voor rivaroxaban afgegeven op basis van data van een direct vergelijkende studie tussen rivaroxaban en warfarine (ROCKET AF studie).¹³ Warfarine is echter niet de standaardbehandeling in Nederland. Aangezien de dosering van warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon wordt bepaald op geleide van de INR heeft de CFH, in een beoordeling van dabigatran in 2012, goedgekeurd dat vergeleken wordt met warfarine. Het is echter wel van belang dat de resultaten van de ROCKET AF studie worden geëxtrapoleerd naar de Nederlandse situatie.

Naast de vitamine K-antagonisten zal vergeleken worden met dabigatran, omdat dit middel recent is geregistreerd voor dezelfde indicatie. Bovendien heeft de CFH een therapeutische meerwaarde voor dabigatran ten opzichte van de genoemde eerste keus middelen vastgesteld voor deze indicatie.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 8 juni 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: Rivaroxaban, rivaroxaban AND atrium fibrillation, dabigatran AND atrium fibrillation.

Er werden een relevante meta-analyse gevonden die niet in het dossier aanwezig was: Miller 2012¹⁴ Tabellen 1 en 2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT, PP]	patiënten		Interventie en controle	Duur	Belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		N	kenmerken				
ROCK ET AF study investigators 2009 ¹⁵ Patel 2011 ¹⁶	Gerandomiseerd dubbelblind, dubbeldummy, fase 3, non-inferioriteits onderzoek (A2) [PP]	14.264	Non-valvulair AF + historie CVA/TIA of systemische embolie of ≥ 2 risicofactoren* CHADS2 score gem. 3,5	- Rivaroxaban 20 mg of placebo - Warfarine of placebo op geleide van INR (doel 2,5 range 2,0-3,0)	Totaal tot 41 mnd, mediaan 19 mnd	<i>Primair effectiviteit:</i> CVA (ischemisch en hemorragisch) en systemische embolie <i>Veiligheid:</i> Ernstige en klinisch relevante niet ernstige bloedingen	Ja, PP analyse i.p.v. ITT (alle patiënten)
RE-LY Conolly 2009 ¹⁷ ^{18,19}	Gerandomiseerd open-label, fase 3, non-inferioriteits onderzoek met 2 geblindeerde doseringssterktes dabigatran (B) [ITT]	18.113	Non-valvulair AF met ≥ 1 risicofactoren** CHADS2 score gem. 2,1	-Dabigatran 110 mg 2x/dag -Dabigatran 150 mg 2x/dag - Warfarine op geleide van INR (range 2,0-3,0)	Mediaan 24 mnd	<i>Primair effectiviteit:</i> CVA (ischemisch en hemorragisch) en systemische embolie <i>Veiligheid:</i> ernstige bloeding	Ja, open-label

Dubbeldummy = blindingen van toedieningwijze: in dit geval op geleide van de INR. AF = atriumfibrilleren, CZS = centraal zenuw stelsel, PP= Per protocol, ITT= Intention to treat.

*=risicofactoren ROCKET AF (rivaroxaban): linker ventrikel ejectionfractie $\leq 35\%$, hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jr, diabetes mellitus

**=risicofactoren RE-LY (dabigatran): CVA, TIA of systemische embolie in de anamnese, linker ventrikel ejectionfractie $< 40\%$, symptomatisch hartfalen, leeftijd ≥ 75 jaar en/of leeftijd ≥ 65 jaar in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie.

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	uitgevende instantie
EPAR rivaroxaban, prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvulair atrial fibrillation, 2011 ¹³	EMA, Londen
CBO richtlijn Diagnostiek, preventie, en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose ⁴	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
NHG standaard Atriumfibrilleren	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van rivaroxaban is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten In een 'concept paper on the need for a guideline for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with atrial fibrillation' geeft de EMA aan dat het van belang is om een richtlijn te ontwikkelen die beschrijft welke klinische studies nodig zijn voor deze indicatie. Zij willen dat er een goede basis gevormd wordt voor het beoordelen van antistollingsmiddelen. De EMA wil ook in discussie gaan over de primaire effectiviteits uitkomstmaat (i.e. tijd tot eerste CVA en/of systemische embolie) en primair veiligheids uitkomstmaat (i.e. ernstige bloedingen).²⁰ In dit rapport zullen deze uitkomstmaten meegenomen worden bij respectievelijk gunstige en ongunstige effecten.

Directe vergelijking rivaroxaban met warfarine

Tabel 3. Gunstige effecten van rivaroxaban en warfarine in direct vergelijkend, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met nonvalvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren.

Statistische analyse*	Patel 2011					
	rivaroxaban 20 mg (n = 6958)	warfarine (n=7004)	rivaroxaban 20 mg (n = 7061)	warfarine (n=7082)	rivaroxaban 20 mg (n = 7081)	warfarine (n=7090)
	Per protocol (primaire analyse)		On treatment populatie		ITT	
<i>primaire uitkomstmaat</i>						
CVA (ischemisch en hemorragisch) en systemische embolie, aantal events	188 (1,7%/jr)	241 (2,2%/jr)	189 (1,7%/jr)	243 (2,2%/jr)	269 (2,1%/jr)	306 (2,4%/jr)
Rivaroxaban vs warfarine HR (95%BI)	0,79 (0,66-0,96)		0,79 (0,65-0,95)		0,88 (0,75-1,03)	
non-inferioriteit p waarde ^a	p<0,001		p<0,001		p<0,001	
superioriteit p waarde ^b	p=0,018		p=0,015		p=0,12	

HR= hazard ratio

* Drie analyse methodes voor effectiviteit:

- Per protocol (on treatment): (primaire effectiviteitsanalyse): ITT populatie tijdens de behandelperiode exclusief patiënten aangemerkt als 'protocol violator'.
- on treatment populatie: ITT populatie tijdens de behandelperiode, die na randomisatie tenminste 1 dosering studiemedicatie ontving.
- ITT (Intention to Treat): alle gerandomiseerde patiënten gevolgd voor events tot het einde van de studie.

a=p-waarde (eenzijdig) voor non-inferioriteit van rivaroxaban vs warfarine bij een non-inferioriteits marge van 1,46 in HR

b=p-waarde (tweezijdig) voor superioriteit van rivaroxaban vs warfarine in Hazard Ratio

Evidentie. De studie van Patel 2011 was dubbelblind opgezet door middel van een systeem waarbij voor patiënten in de warfarine groep de INR waardes werden doorgegeven en voor patiënten in de rivaroxaban groep 'schijn' INR waardes.¹⁵

Statistische Analyses. In de studie van Patel 2011 worden drie analyses besproken (zie tabel 3).

- De primaire analyse voor non-inferioriteit, waarvoor de studie was opgezet, was uitgevoerd in de 'Per Protocol populatie'.
- Na het aantonen van non-inferioriteit in de primaire analyse werd superioriteit getest in de 'on treatment populatie'. "On treatment" wil zeggen dat alleen de gegevens van al de patiënten tijdens de behandeling werden meegenomen in de analyse en niet de gegevens na het stoppen van de studiemedicatie.
- Additioneel werden sensitiviteitsanalyses uitgevoerd voor non-inferioriteit en superioriteit in de 'Intention to Treat populatie'.

Patiëntenpopulatie. In de studie van Patel 2011 was de gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten 73 jaar, waarbij een kwart 78 jaar of ouder was en 39.7% vrouw. De gemiddelde CHADS2 score was 3,5 (mediaan 3,0). De tijd binnen de therapeutische waarde (2,0-3,0) was gemiddeld 55% en mediaan 58% (interkwartielrange 43-71).

Primaire uitkomstmaat effectiviteit. De primaire uitkomstmaat was de samengestelde uitkomstmaat van CVA (ischemisch en hemorragisch) en niet-CZS systemische embolie. Om non-inferioriteit aan te tonen in het primaire eindpunt moest de bovengrens van de Hazard Ratio van

rivaroxaban vs warfarine minder dan 1,46 zijn. Non-inferioriteit van rivaroxaban vergeleken met warfarine werd aangetoond in zowel de 'Per Protocol' als de 'on treatment' populatie (p<0.001, tabel 3). Superioriteit van rivaroxaban ten opzichte van warfarine werd aangetoond in de 'on treatment' populatie (p=0,015; tabel 3), maar niet in de ITT populatie (p=0,12).

Secundaire uitkomstmaten effectiviteit. De secundaire effectiviteitsuitkomstmaten in de 'on treatment analyse' bestonden uit:

1. een samengesteld eindpunt van CVA, systemische embolie of overlijden door cardiovasculaire oorzaken;
2. een samengesteld eindpunt van CVA, systemische embolie, overlijden door cardiovasculaire oorzaken, of myocard infarct;
3. De afzonderlijke componenten van de eindpunten.

Ad. 1. Voor het eerste secundaire eindpunt was het aantal events bij patiënten met rivaroxaban (3,11 per 100 patiëntjaren) significant lager vergeleken met de warfarine groep (3,63 per 100 patiëntjaren); HR 0,86 (0,74-0,99) p=0,034.¹⁶

Ad. 2. Voor het tweede secundaire eindpunt waren de event rates voor rivaroxaban en warfarine resp. 3,91 en 4,62 per 100 patiëntjaren; HR 0,85 (0,74-0,96) p=0,010.¹⁶

Ad. 3. Voor de afzonderlijke eindpunten werd een significant verschil gevonden in het voordeel van rivaroxaban in de incidentie van hemorragisch CVA: 0,26 per 100 patiëntjaren voor rivaroxaban vs 0,44 voor warfarine; HR 0,59 (0,37-0,93) p=0,024 en niet-CZS systemische embolie resp. 0,04 vs 0,19 per 100 patiëntjaren; HR 0,23 (0,09-0,61) p=0,003.

Verder was er een niet significante reductie in het voordeel van rivaroxaban voor het eindpunt myocard infarct (0,91 vs 1,12 per 100 patiëntjaren; HR 0,81 (0,63-1,06) p=0,121) en mortaliteit ongeacht de oorzaak (1,87 vs 2,21 per 100 patiëntjaren; HR 0,85 (0,70-1,02) p=0,073).

Indirecte vergelijking rivaroxaban met dabigatran

Dabigatran, een directe trombine (factor IIa) remmer, is in de non-inferioriteitsstudie (RE-LY) van Connolly 2010 vergeleken met open-label wafarine (zie tabel 1).

Statistische analyse. De primaire analyse was opgezet om non-inferioriteit aan te tonen. Na het aantonen van non-inferioriteit werd superioriteit onderzocht. Alle analyses waren gebaseerd op de 'intention to treat' methode.

Patiëntenpopulatie. De patiëntenpopulatie van de studie met dabigatran had een lager risico op CVA dan de patiëntenpopulatie van de studie met rivaroxaban (gemiddelde CHADS2 score resp. 2,1 en 3,5). In tabel 4 zijn de patiëntenkenmerken van beide studies met elkaar vergeleken. Bij patiënten in de warfarine groep was de INR binnen de therapeutische range van 2,0-3,0 gemiddeld 64,4%.

Tabel 4. Patiëntenkenmerken in de studies met rivaroxaban (ROCKET AF) en dabigatran (RE-LY).

	ROCKET AF (rivaroxaban)	RE-LY (dabigatran)
Leeftijd bij randomisatie (jaren)	73,1	71,5
Vrouwelijk geslacht (%)	40	36
ASA gebruik voorafgaand aan randomisatie (%)	37	40
VKA gebruik voorafgaand aan randomisatie (%)	62	50
Risicofactoren voor CVA (%)		
CHF of LVEF ≤35%	62	32*
Hypertensie	90	79
Leeftijd (75 jaar)	44	40
Diabetes mellitus	40	23
Historie van CVZ, TIA, niet-CZS systemische embolie	55	22
CHADS2 score		
Gemiddelde score	3,5	2,1
0 of 1	0,4%	31%
2	13%	36%
≥3	87%	32%

ASA= acetylsalicylzuur, VKA= vitamine K-antagonisten, CHF = hartfalen, LVEF= linkerventrieklejectiefractie.

CHADS2 score= een score om het risico op een CVA te bepalen: de score kent 1 punt toe voor de aanwezigheid van hartfalen, hypertensie, leeftijd > 75 jaar en diabetes mellitus en 2 punten voor een CVA of TIA in de voorgeschiedenis

*In RE-LY wordt alleen over 'hartfalen' gerapporteerd.

Primaire uitkomstmaat effectiviteit dabigatran studie. De primaire uitkomstmaat in de studie met dabigatran komt overeen met de uitkomstmaat in de studie met rivaroxaban: samengestelde uitkomstmaat van CVA (ischemisch en hemorragisch) en niet-CZS systemische embolie. Ook de non-inferioriteit marge kwam overeen (<1,46). Non-inferioriteit van dabigatran (110 mg en 150 mg

2x/dag) vergeleken met warfarine werd aangetoond ($p < 0.001$, tabel 5). Superioriteit van dabigatran 150 mg 2x/dag werd aangetoond in de 'intention to treat' populatie ($p < 0.001$, tabel 5). Voor de lagere dosering, die geadviseerd wordt voor patiënten > 80 jaar en patiënten met een hoog bloedingsrisico, werd superioriteit niet aangetoond ($p = 0,34$; tabel 5). Om een vergelijking met rivaroxaban te kunnen maken zijn de gegevens van de ITT analyse van de rivaroxaban studie weergegeven in tabel 6.

Er zijn verschillen tussen de studies van rivaroxaban en dabigatran. In vergelijking met rivaroxaban werd voor dabigatran 150 mg 2x/dag wel superioriteit aangetoond in de ITT analyse (niet voor de 110 mg 2x/dag). De patiëntenpopulatie in de rivaroxaban groep had een duidelijk hoger risico op CVA dan de patiëntenpopulatie in de dabigatran studie (tabel 4). Bovendien was de dabigatran studie een open-label studie en de studie met rivaroxaban was dubbelblind opgezet.

Tabel 5. Gunstige effecten van dabigatran en warfarine in gerandomiseerd open-label^a onderzoek, bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijking met één of meer risicofactoren, na 30 maanden behandeling

	dabigatran 110 mg (n = 6015)	dabigatran 150 mg (n = 6076)	warfarine (n = 6022)	dabigatran 110 mg 2x/dag vs warfarine HR (95% BI)	dabigatran 150 mg 2x/dag vs warfarine HR (95% BI)
<i>primaire uitkomstmaat</i>					
CVA/systemische embolie	183 (1,54%/jaar)	134 (1,11%/jaar)	202 (1,71%/jaar)	0,90 (0,74-1,10)	0,65 (0,52-0,81)
Non-inferiority p waarde				$p < 0.001$	$p < 0.001$
superiority p waarde				$p = 0,30$	$p < 0.001$

CVA = cerebrovasculair accident (hemorragisch, ischemisch en niet gespecificeerd); HR = hazard ratio
a de twee doseringen dabigatran waren geblindeerd, warfarine werd open-label gebruikt.

Tabel 6. Gunstige effecten van de ITT analyse van rivaroxaban vs warfarine in gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek.

	rivaroxaban 20 mg (n = 7081)	warfarine (n = 6022)	rivaroxaban 20 mg vs warfarine HR (95% BI)
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
CVA/systemische embolie	269 (2,1%/jaar)	306 (2,4%/jaar)	0,88 (0,75-1,03)
Non-inferiority p waarde			$p < 0.001$
superiority p waarde			$p = 0,12$

CVA = cerebrovasculair accident (hemorragisch, ischemisch); HR = hazard ratio

Secundaire uitkomstmaten effectiviteit dabigatran studie. De definities van de *samengestelde eindpunten* zijn in de dabigatran studie iets anders geformuleerd. Het samengestelde eindpunt CVA, systemische of pulmonaire embolie, myocard infarct of overlijden door cardiovasculaire oorzaken was 496 (4,17%/jaar) voor dabigatran 110 mg, 435 (3,61%/jaar) voor dabigatran 150 mg en voor warfarine 504 (4,27%/jaar). Hazard Ratio dabigatran 110 mg vs warfarine 0,98 (0,86-1,10), $p = 0,70$ en 150 mg vs warfarine 0,84 (0,74-0,96), $p = 0,01$.²¹

Voor de *afzonderlijke componenten* was het percentage hemorragisch CVA in beide dabigatran groepen significant lager vergeleken met de warfarine groep: 0,12 en 0,10 per 100 patiëntjaren vergeleken met warfarine 0,38 per 100 patiëntjaren ($p < 0,001$).

In tegenstelling tot rivaroxaban kwam in de dabigatranstudie myocard infarct vaker voor in de dabigatran groepen vergeleken met de warfarine groep. Hazard Ratio voor dabigatran 150 mg 2x/dag vs warfarine: 1,27 (0,94-1,71), $p = 0,12$.

Meta-analyse rivaroxaban, dabigatran en apixaban bij patiënten met atrium fibrilleren

In een recent gepubliceerde meta-analyse waarin de fase 3 studies van rivaroxaban, dabigatran en apixaban zijn meegenomen (totaal 44.563 patiënten) werden de volgende resultaten gevonden: CVA en systemische embolie: relatief risico (RR) 0,78 (95%BI 0,67-0,92)

Overlijden alle oorzaken: RR 0,88 (95%BI 0,82-0,95)

Intracraniale bloedingen: RR 0,49 (95%BI 0,36-0,66)

Ernstige bloedingen: RR 0,88 (95%BI 0,71-1,09)

Gastro-intestinale bloedingen: RR 1,25 (95%BI 0,91-1,72)

Geconcludeerd werd dat rivaroxaban, dabigatran en apixaban effectiever zijn dan warfarine voor de preventie van CVA en systemische embolie in patiënten met atriumfibrilleren en dat het risico op intracraniale bloedingen kleiner is met deze nieuwe orale anticoagulantia.¹⁴

Extrapolatie naar Nederlandse situatie.

De tijd binnen de therapeutische range (TTR) was in de studie van Patel 2011 vrij laag (mediaan 58% en gemiddeld 55%)¹⁶ vergeleken met eerdere studies en lager dan in Nederland gebruikelijk is (>70% voor een INR range van 2,0-3,5).¹¹ Dit zou verklaard kunnen worden doordat de patiënten in de studie ernstige comorbiditeit hadden en dat sommige onderzoekscentra minder ervaren waren. Bovendien zal meespelen dat een aanzienlijk deel van de patiënten ($\pm 37\%$) geen vitamine-K antagonist (VKA) gebruikten voordat ze in de studie werden ingesloten. De TTR was namelijk lager bij patiënten die vitamine-K antagonist (VKA) naïef waren dan bij patiënten die al eerder VKA gebruikten (47,4% vs 59,8%).¹³ Daarnaast zijn de percentages die de trombosedienst rapporteert voor een groot deel gebaseerd op stabiel ingestelde patiënten op VKA's (in 2010 was het percentage nieuwe patiënten ca. 20%).¹¹ Terwijl al de patiënten voorafgaande aan de ROCKET AF studie stopten met VKA (indien van toepassing) en opnieuw werden ingesteld. Dit kan leiden tot een gemiddelde lagere TTR dan bij stabiel ingestelde patiënten. Een andere reden zou kunnen zijn dat de meerderheid van de patiënten (66,5%) uit Oost-Europa, Azië-Oceanië en Latijns-Amerika kwam. In deze centra was het percentage binnen de therapeutische range lager dan in Noord-Amerika en West-Europa.¹³

In een subgroep analyse werd per TTR kwartiel de resultaten van rivaroxaban afgezet tegen de warfarine resultaten op basis van de TTR per centra. Hieruit kwam naar voren dat er geen verschil is voor het primaire eindpunt tussen de effecten van rivaroxaban en warfarine per TTR kwartiel. In het hoogste kwartiel (TTR 65,7-100%) kwamen de minste events voor zowel in de warfarine groep als in de rivaroxaban groep, HR 0,74 (95%BI 0,49-1,12) interactie $p=0,74$. De EMA geeft aan dat deze bevindingen suggereren dat het effect van rivaroxaban relatief onafhankelijk is van de INR controle in de warfarine groep en dat INR controle slechts gedeeltelijk verantwoordelijk is voor het lage aantal events in het best gecontroleerde kwartiel van de warfarine groep.^{13,16}

Zowel de EMA als de NICE concluderen dat de studiepopulatie van de ROCKET AF studie voldoende representatief is voor de West-Europese populatie.^{13,22}

In de ROCKET AF studie participeerde 18 Nederlandse centra, 159 patiënten werden gerandomiseerd op VKA. De spreiding in centrum TTR (gebaseerd op een INR-range 2,0-3,0) is groot en varieert van circa 40% tot ruim 80%. Het gewogen gemiddelde is 62,2% (gegevens van de fabrikant). Deze gemiddelde TTR van de Nederlandse centra is lager dan de Nederlandse trombose dienst aangeeft (>70%).¹¹ Extrapolatie naar de Nederlandse situatie is hierdoor moeilijk, mede doordat deze TTR gebaseerd is op een INR-range van 2,0-3,0 en het gebruik van warfarine, terwijl door de trombosedienst een INR-range van 2,0-3,5 gehanteerd wordt en acenocoumarol en fenprocoumon gebruikt worden.

Discussie. Directe vergelijking rivaroxaban met warfarine. De belangrijkste studie voor deze indicatie was de ROCKET AF studie van Patel 2011. Deze fase 3 studie was dubbelblind opgezet, waarbij de dosis van warfarine en placebo voor warfarine aangepast werden op basis van resp. "echte" en "schijn" INR waarden. Deze door de EMA gevraagde dubbelblinde opzet is een duidelijk voordeel van deze studie.¹³

In deze studie was non-inferioriteit aangetoond voor het primaire eindpunt, HR 0,79 (95%BI 0,66-0,96). In de superioriteitsanalyse werden alleen patiënten 'on treatment' meegenomen, HR 0,79 (95%BI 0,65-0,95). Voor twee belangrijke *secundaire* eindpunten werd eveneens superioriteit aangetoond gebaseerd op de patiënten 'on treatment'. Ook bij de secundaire eindpunten werd superioriteit niet aangetoond in de ITT analyse.

De ITT analyse is een meer geschikte methode voor het onderzoeken van superioriteit.^{13,16} Terwijl in de ITT populatie een statistisch significante superioriteit voor het primaire eindpunt niet is aangetoond.^{13,16} Om deze reden is het niet mogelijk om superioriteit te concluderen voor rivaroxaban ten opzichte van warfarine voor het primaire eindpunt. Non-inferioriteit ten opzichte van warfarine is echter wel aangetoond in deze studie.

Indirecte vergelijking met rivaroxaban met dabigatran. Zowel rivaroxaban als dabigatran laten een reductie zien in het primaire eindpunt CVA en systemische embolie. In tegenstelling tot rivaroxaban is voor dabigatran 150 mg 2x/dag in de ITT analyse superioriteit aangetoond in het primaire eindpunt (voor dabigatran 110 mg niet). Er waren verschillen in de onderzochte patiëntengroepen. De geïncludeerde patiënten in de rivaroxaban studie hadden een hoog risico voor een embolie met een gemiddelde CHADS2 score van 3,5. In de dabigatran studie was de gemiddelde CHADS2 score 2,1. Bovendien waren er verschillen in de gemiddelde tijd binnen de therapeutische ranges tussen de studies (55% voor rivaroxaban studie en 64,4% voor de dabigatran studie).

Er was ook een verschil in studieopzet. De dabigatran studie is een open-label studie en de rivaroxaban studie is dubbelblind van opzet. In de open-label studie van dabigatran is de kans op (informatie)bias duidelijk groter dan in de rivaroxaban studie. Ook Verheugt 2010 geeft in een review over de nieuwe orale anticoagulantia aan dat de uitkomsten uit de open-label RE-LY studie minder betrouwbaar zullen zijn dan de dubbelblinde studies van rivaroxaban, apixaban en edoxaban.²³

Het is niet duidelijk of de verschillende resultaten in de twee studies worden veroorzaakt door een verschil in effectiviteit van de middelen of door een verschil in studie-opzet en/of risicoprofiel van de onderzochte patiënten.

Conclusie. In een directe vergelijking met warfarine is rivaroxaban non-inferieur ten opzichte van warfarine. Superioriteit ten opzichte van warfarine is aangetoond in de 'Per Protocol'-analyse, maar niet in de daarvoor beter geschikte ITT analyse. De vergelijkende behandeling dabigatran 150 mg 2x/dag is in een directe vergelijking met warfarine superieur ten opzichte van warfarine in de ITT analyse. De lagere dosering dabigatran 110 mg 2x/dag is niet-inferieur. In een indirecte vergelijking tussen rivaroxaban en dabigatran is een verschil in effectiviteit niet bewijsbaar als gevolg van verschillen in patiëntengroepen en studieopzet van de twee fase 3 studies.

3b Ongunstige effecten

Tabel 7. Ongunstige effecten van 'on treatment' veiligheidspopulatie van rivaroxaban vs warfarine in gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (1B-tekst)¹⁶

	rivaroxaban 20 mg (n = 7081)	warfarine (n = 6022)	rivaroxaban 20 mg vs warfarine HR (95% BI) p-waarde
<i>primaire veiligheids uitkomstmaat</i>			
Ernstige ^a en niet-ernstige klinisch relevante bloeding ^{b*}	1.475 (14,91%)	1.449 (14,52%)	1,03 (0,96 - 1,11) p=0,442
<i>Secundaire veiligheids uitkomstmaten</i>			
Ernstige bloeding ^a	395 (3,60%)	386 (3,45%)	1,04 (0,90 - 1,20) p=0,58
Gastrointestinale bloeding	224 (3,15%)	154 (2,16%)	nb p<0,001
Overlijden door bloeding	27 (0,24%)	55 (0,48%)	0,50 (0,31 - 0,79) p=0,003
Kritische orgaanbloeding ^c	91 (0,82%)	133 (1,18%)	0,69 (0,53 - 0,91) p=0,007
Intracraniale bloeding	55 (0,49%)	84 (0,74%)	0,67 (0,47 - 0,93) p=0,019
Plotselinge hemoglobinedaling	305 (2,77%)	254 (2,26%)	1,22 (1,03 - 1,44) p=0,019
Transfusie van ≥2 eenheden erythrocyten-concentraat of volbloed	183 (1,65%)	149 (1,32%)	1,25 (1,01 - 1,55) p=0,044
Niet-ernstige klinisch relevante bloeding ^b	1.185 (11,80%)	1.151 (11,37%)	1,04 (0,96 - 1,13) p=0,345

HR = hazard ratio, nb=niet bekend

a **Ernstige bloeding** = een bloeding geassocieerd met het volgende: fatale bloeding, kritische orgaanbloeding of klinische bloeding geassocieerd met een daling in hemoglobine concentratie van ≥ 1,24 mmol/l, of een bloedtransfusie van ≥2 eenheden ery-concentraat of volbloed.

b **Niet-ernstige klinisch relevante bloeding** = een bloeding die niet voldoet aan de criteria voor ernstige bloeding, maar geassocieerd is met het volgende: medische interventie, ongepland contact met de arts, tijdelijke stop van de studiemedicatie, pijn of van invloed op dagelijkse activiteiten.

c **Kritische orgaanbloeding** = intracraniale-, intraspinale-, intra-oculaire-, pericardiale-, intra-articulaire, intramusculaire of retroperitoneale bloedingen.

* kleine bloedingen werden niet meegenomen in het primaire veiligheidseindpunt. De analyses waren gebaseerd op de eerste bloeding die de patiënten onderging.

Evidentie. Directe vergelijking van rivaroxaban met warfarine.

In de studie van Patel 2011 werd de primaire veiligheidsanalyse uitgevoerd in de 'on treatment populatie'. De totale incidentie van bijwerkingen was gelijk in de rivaroxaban en warfarine groepen; respectievelijk 81,44% en 81,54%.¹⁶ De meest voorkomende bijwerking was in beide groepen epistaxis, in 10,14% en 8,55% van de patiënten behandeld met respectievelijk rivaroxaban

en warfarine. Het betrof in enkele gevallen een ernstige neusbloeding (resp. 0,18% en 0,20% in de rivaroxaban en warfarine groep). Epistaxis kwam samen met hematuria (rivaroxaban: 4,16% en warfarine: 3,40%) significant vaker voor in de rivaroxaban groep ($p < 0,05$). Het percentage dat de studiemedicatie permanent staakte vanwege bijwerkingen kwam overeen in beide groepen: 15,72% in de rivaroxaban groep en 15,19% in de warfarine groep.

Primaire en secundaire uitkomstmaat voor veiligheid. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was een samenstelling van ernstige bloeding en niet-ernstige klinische relevante bloeding (zie tabel 7 voor definities). De ernstige en niet-ernstige bloedingen kwamen voor in 1475 patiënten in de rivaroxaban groep en in 1449 patiënten in de warfarine groep (14,9% en 14,5% per jaar, $p = 0,44$; zie tabel 7). Ook de incidentie van ernstige bloedingen kwam overeen in beide groepen (3,6% en 3,4% respectievelijk, $p = 0,58$). Meer patiënten op rivaroxaban hadden een Hb daling van $> 1,24$ mmol/l of hadden transfusies nodig. Ernstige gastro-intestinale bloedingen kwamen significant vaker voor in de rivaroxaban groep (3,2%) dan in de warfarine groep (2,2%, $p < 0,001$). Echter behandeling met rivaroxaban resulteert ten opzichte van warfarine in een significant lagere incidentie van intracraniale hemorragie, kritische orgaanbloedingen en overlijden door bloeding (zie tabel 7).

Indirecte vergelijking van rivaroxaban met dabigatran.

Tabel 8. Ongunstige effecten van dabigatran en warfarine, bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijking met één of meer risicofactoren, na 30 maanden behandeling (ITT populatie)^{17,18,19}

	<i>dabigatran 110 mg (n = 6015)</i>	<i>dabigatran 150 mg (n = 6076)</i>	<i>warfarine (n = 6022)</i>	<i>dabigatran 110 mg versus warfarine HR (95% BI), p</i>	<i>dabigatran 150 mg versus warfarine HR (95% BI), p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>					
ernstige bloeding ^a	342 (2,87%/jr)	399 (3,32%/jr)	421 (3,57%/jr)	0,80 (0,70-0,93) $p = 0,003$	0,93 (0,81-1,07) $p = 0,32$
<i>secundaire uitkomstmaten</i>					
ernstige + niet ernstige bloeding	1754 (14,7%/jr)	1993 (16,6%/jr)	2166 (18,4%/jr)	0,78 (0,73-0,83) $p < 0,001$	0,91 (0,85-0,96) $p = 0,002$
type bloeding					
levensbedreigend	147 (1,24%/jr)	179 (1,49%/jr)	218 (1,85%/jr)	0,67 (0,54-0,82) $p < 0,001$	0,80 (0,66-0,98) $p = 0,04$
niet-levensbedreigend	218 (1,83%/jr)	248 (2,06%/jr)	226 (1,92%/jr)	0,96 (0,80-1,15) $p = 0,56$	1,08 (0,90-1,30) $p = 0,47$
gastro-intestinaal	137 (1,15%/jr)	188 (1,56%/jr)	126 (1,07%/jr)	1,08 (0,85-1,38) $p = 0,43$	1,48 (1,18-1,85) $p < 0,001$
intracraniale bloeding	27 (0,23%/jr)	38 (0,32%/jr)	90 (0,76%/jr)	0,30 (0,19-0,45) $p < 0,001$	0,41 (0,28-0,60) $p < 0,001$
extracraniale bloeding	317 (2,66%/jr)	364 (3,02%/jr)	335 (2,84%/jr)	0,94 (0,81-1,10) $p = 0,45$	1,07 (0,92-1,24) $p = 0,38$

^a Ernstige bloeding was gedefinieerd als bloeding leidend tot reductie van het hemoglobine niveau met $\geq 1,24$ mmol/l, transfusie van ≥ 2 units met bloed of symptomatische bloeding op een kritieke plaats of orgaan (bv. intracraniaal)

In de dabigatran studie van Connolly 2010 werd de primaire veiligheidsanalyse uitgevoerd in de ITT populatie. Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloedingen en daarmee anders geformuleerd dan het primaire eindpunt in de studie van rivaroxaban. De meest voorkomende bijwerking was in de dabigatran groepen dyspepsie (11,8% en 11,3%) en kwam significant vaker voor dan in de warfarine groep (5,8%; $p < 0,001$). Het percentage patiënten dat de studiemedicatie staakte was, in tegenstelling tot de studie met rivaroxaban, significant hoger met dabigatran (na 1 jaar: 16%, na 2 jaar: 21%) vs warfarine (resp. 10%, 17%; $p < 0,001$).

Primaire en secundaire uitkomstmaat voor veiligheid. Het percentage ernstige bloedingen was significant lager in de dabigatran 110 mg groep vergeleken met warfarine. Het verschil was niet significant voor de dabigatran 150 mg groep. Levensbedreigende bloedingen, intracraniale bloedingen en 'ernstige en niet-ernstige bloedingen' kwamen allen significant minder voor in beide dabigatran armen dan in de warfarin arm (tabel 8). Gastro-intestinale bijwerkingen kwam in de dabigatran 150 mg groep significant vaker voor dan in de warfarine groep ($p < 0,001$). Bij 110 mg was dit verschil niet significant.

Discussie Directe vergelijking rivaroxaban met warfarine. De incidentie van ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen was vergelijkbaar tussen de rivaroxaban en warfarine groep,

maar de incidentie van kritische orgaanbloedingen, intracranieële bloedingen en overlijden door bloedingen was statistisch significant lager in de rivaroxaban groep. De EPAR beschrijft dat het verschil in incidentie van intracranieële bloedingen van belang is vanwege de slechte prognose in deze patiënten (55/7111 vs 84/7125 in de rivaroxaban en warfarine groep respectievelijk).¹³ De gerapporteerde hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen, hematurie, epistaxis en tandvleesbloedingen voor rivaroxaban geven een mogelijk verschil aan in het bloedingspatroon tussen rivaroxaban en warfarine.¹³

Indirecte vergelijking rivaroxaban met dabigatran. De incidentie van ernstige bloedingen kwam voor rivaroxaban en dabigatran 150 mg overeen met warfarine. Gastro-intestinale bloedingen kwamen voor rivaroxaban en dabigatran (beide doseringen) vaker voor dan bij warfarine, maar intracranieële bloedingen (rivaroxaban en dabigatran), kritisch orgaanbloedingen (rivaroxaban), 'ernstige en niet-ernstige bloedingen' (dabigatran) en overlijden door bloedingen (rivaroxaban) of levensbedreigende bloedingen (dabigatran) kwamen bij deze middelen significant minder voor dan bij warfarine. Geconcludeerd zou kunnen worden dat de ernstige bloedingen bij patiënten met rivaroxaban of dabigatran grotendeels overeenkomen. De incidentie van ernstige bloedingen in de groep met dabigatran dosering van 110 mg 2x/dag was gunstiger (superieur) ten opzichte van warfarine. Daar staat tegenover dat de effectiviteit van de lage dosering minder was (non-inferieur t.o.v. warfarine) dan de dabigatran 150 mg 2x/dag (superieur t.o.v. warfarine). Het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was in de dabigatran groepen significant hoger dan bij warfarine. In de rivaroxaban studie kwamen deze percentages overeen. Mogelijk zou dit verschil kunnen komen doordat de meest voorkomende bijwerking van dabigatran dyspepsie was, voor rivaroxaban was dit epistaxis.

Conclusie. In een directe vergelijking komt de incidentie van ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen overeen tussen rivaroxaban en warfarine. Echter, de incidentie van kritische orgaanbloedingen, intracranieële bloedingen en overlijden door bloedingen was significant lager in de rivaroxaban groep. De gastro-intestinale bijwerkingen kwamen vaker voor bij behandeling met rivaroxaban.

In een indirecte vergelijking tussen rivaroxaban en dabigatran kwamen bij beide middelen gastro-intestinale bloedingen vaker voor dan bij patiënten behandeld met warfarine, maar intracranieële bloedingen en overlijden door bloedingen/levensbedreigende bloedingen kwamen bij zowel rivaroxaban als dabigatran significant minder vaak voor dan bij warfarine. De reductie van intracranieële bloedingen is van belang vanwege de slechte prognose van deze patiënten.

3c1 Ervaring

Tabel 9. Ervaring met rivaroxaban en vergeleken behandelingen

	rivaro- xaban	aceno- coumarol	fenpro- coumon	dabiga- tran
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2008)			X (2008)
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren				
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		X (1955)	X (1953)	

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Discussie. Rivaroxaban 10 mg en dabigatran 75 en 110 mg zijn sinds 2008 in Nederland verkrijgbaar voor de indicatie preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten die electief een heup- of knieervangende operatie ondergaan. Rivaroxaban 20 mg en dabigatran 150 mg voor de indicatie preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren zijn sinds 2011 verkrijgbaar.

Conclusie. De ervaring met rivaroxaban en dabigatran is beperkt bij de indicatie atriumfibrilleren en die met acenocoumarol en fenprocoumon is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Van belang voor de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid zijn vooral de contra-indicaties, het interactieprofiel en het gebruik bij ouderen en nierfunctiestoornissen.

Contra-indicaties: Alle genoemde middelen zijn gecontra-indiceerd bij een bloeding of bij een verhoogde bloedingsneiging (zoals onder andere in het geval van ernstige leverinsufficiëntie). Dabigatran, acenocoumarol en fenprocoumon zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Bij *rivaroxaban* dient bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) de dosering verlaagd te worden, vanwege significant verhoogde plasmaconcentraties van rivaroxaban. Patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min werden niet ingesloten in de fase 3 studie.

Behandeling met *vitamine K-antagonisten* wordt afgeraden bij patiënten met endocarditis lenta of andere septische condities, patiënten met ernstige hypertensie en bij patiënten waarbij controle op bloedstolling niet mogelijk is.

Specifieke groepen: Gebruik bij ouderen en nierfunctiestoornissen

Omdat op hogere leeftijd de nierfunctie en daarmee de uitscheidingscapaciteit verminderd kan zijn, is bij gebruik van rivaroxaban en vitamine K-antagonisten extra zorgvuldige controle op bloedingen gewenst en bij gebruik van dabigatran verlaging van de dosering van 300 mg naar 220 mg per dag.

Bij patiënten met lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min), matige (creatinineklaring 30-49 ml/min) en ernstige (creatinineklaring 15-29 ml/min) nierfunctiestoornissen waren de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhoogd met resp. 1,4; 1,5 en 1,6. Bij gebruik van rivaroxaban bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornissen is de aanbevolen dosering eenmaal daags 15 mg. Het gebruik van rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring <15 ml/min.

In studies met dabigatran was de blootstelling aan dabigatran bij matige en ernstige nierfunctiestoornissen verhoogd met resp. 2,7 en 6.

Interacties: Alle genoemde middelen hebben een interactierisico met andere middelen waarvan het gebruik gepaard gaat met een verhoogde bloedingsneiging.

Bij *rivaroxaban* wordt comediatie niet aanbevolen met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-glycoproteïne (HIV-proteaseremmers en azolantimycotica, zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol; bij fluconazol is voorzichtigheid geboden). Gelijktijdige toediening van sterke inductoren van CYP3A4 (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) kan leiden tot lagere plasmaconcentratie van het middel.

Dabigatran is een substraat van P-glycoproteïne. Gelijktijdig gebruik met ketoconazol, itraconazol of tracrolimus is gecontra-indiceerd. Verder is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met andere (sterke) remmers van P-glycoproteïne (o.a. amiodaron, claritromycine en verapamil) en dient gelijktijdig gebruik met P-glycoproteïne inductoren (o.a. rifampicine of sint-janskruid) te worden vermeden. Omdat de absorptie van bijvoorbeeld dabigatran afhankelijk is van een zuur milieu, is de opname ervan minder bij gelijktijdig gebruik van maagzuurremmers.²⁴ Deze middelen hadden echter geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek en farmodynamiek van rivaroxaban en dabigatran.^{13,21} Rivaroxaban en dabigatran hebben geen interactie met voedsel of alcohol.

Vitamine K-antagonisten worden voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP2C9 enzym en hebben relatief veel bijkomende mogelijke geneesmiddeleninteracties, waaronder eveneens met amiodaron, kinidine en rifampicine.

Overig: Bij vitamine K-antagonisten moet bij levensbedreigende bloedingen onmiddellijk een antidotum (vitamine K) gegeven worden. Er is geen specifiek antidotum voor rivaroxaban en dabigatran. Bij rivaroxaban kan bij levensbedreigende bloedingen Protrombine Complex Concentraat (PCC) intraveneus worden toegediend, er is echter nog weinig klinische ervaring mee. In een studie met 12 gezonde proefpersonen werd gevonden dat PCC het anticoagulantie effect van rivaroxaban compleet teniet doet, maar dat PCC geen effect had op het anticoagulantie effect van dabigatran.²⁵

Conclusie. Rivaroxaban, dabigatran, acenocoumarol en fenprocoumon zijn even breed toepasbaar. Rivaroxaban en dabigatran hebben echter een gunstiger interactieprofiel dan de vitamine K-antagonisten.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 10. Gebruiksgemak van rivaroxaban en vergeleken behandelingen

	rivaroxaban	acenocoumarol	fenprocoumon	dabigatran
toedieningswijze	oraal	oraal	oraal	oraal
toedieningsfrequentie	1x/dag	1x/dag	1x/dag	2x/dag
dosering	20 mg	op geleide van INR	op geleide van INR	150 of 110 mg

5 Rivaroxaban, acenocoumarol en fenprocoumon worden eenmaal daags oraal ingenomen. Dabigatran tweemaal daags oraal. Bezwaarlijk aan vitamine K-antagonisten is dat de stolling regelmatig gecontroleerd moet worden, waarna de dosering eventueel moet worden aangepast. Een mogelijk voordeel van de vitamine K-antagonisten is dat de regelmatige INR controles de therapietrouw verhogen.²⁶

10 **Conclusie.** Het gebruiksgemak van rivaroxaban en dabigatran is groter dan dat van fenprococoumon en acenocoumarol, omdat de vitamine K-antagonisten op geleide van de INR worden gedoseerd. Een mogelijk voordeel van de regelmatige INR controles kan zijn dat dit de therapietrouw verhoogt.

15 **3d Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met nonvalvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren heeft rivaroxaban een meerwaarde ten opzichte van vitamine K-antagonisten en een gelijke therapeutische waarde als dabigatran.

20

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

25 “De resultaten van de ROCKET AF studie laten zien dat rivaroxaban een gunstig risico-baten profiel heeft ten opzichte van warfarine voor de preventie van CVA en systemische embolie bij atriumfibrilleren. Rivaroxaban heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardtherapie met coumarinederivaten (VKA) voor de indicatie preventie van CVA en systemische embolie bij atriumfibrilleren omdat:

- 30
- De effectiviteit (preventie van CVA en niet-CZS systemische embolie) tenminste gelijk is aan warfarine, terwijl het risico op intracranieële bloedingen, kritische orgaanbloedingen en fatale bloedingen statistisch significant lager is.
 - Rivaroxaban ten opzichte van coumarinederivaten (VKA) tevens het voordeel heeft van voorspelbare antistolling zonder de noodzaak voor monitoring of frequente dosisaanpassingen, aanzienlijk minder interacties en geen dieetrestricties.
- 35

Tussen rivaroxaban en dabigatran bestaan graduele verschillen. Over de hele linie lijkt de therapeutische waarde van rivaroxaban voor de indicatie preventie van CVA en systemische embolie bij atriumfibrilleren gelijk aan de therapeutische waarde voor dabigatran bij deze indicatie.”

40

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

In een directe vergelijking met warfarine is rivaroxaban non-inferieur ten opzichte van warfarine. Superioriteit ten opzichte van warfarine is aangetoond in de ‘on treatment analyse’, maar niet in de daarvoor beter geschikte ITT analyse. De incidentie van ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen komt overeen tussen rivaroxaban en warfarine. Echter, de incidentie van kritische orgaanbloedingen, intracranieële bloedingen en overlijden door bloedingen was significant lager in de rivaroxaban groep. De reductie van intracranieële bloedingen is van belang vanwege de slechte prognose in deze patiënten. De gastro-intestinale bijwerkingen kwamen vaker voor bij behandeling met rivaroxaban.

45

50

Het gebruiksgemak van rivaroxaban is groter dan dat van fenprococoumon en acenocoumarol, omdat de vitamine K-antagonisten op geleide van de INR worden gedoseerd. In Nederland bestaat een goed functionerend systeem van trombosediensten. Door de monitoring binnen dit systeem wordt bewaakt op over- en onderbehandeling en wordt de therapietrouw vermoedelijk bevorderd.

Bij het verdwijnen van deze controles bestaat er bij onvoldoende communicatie in de keten het risico op zowel onder- als overbehandeling en is er verminderd zicht op de therapietrouw. Bij de behandeling van preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met nonvalvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren heeft rivaroxaban een meerwaarde ten opzichte van vitamine K-antagonisten

In een indirecte vergelijking tussen rivaroxaban en dabigatran is een verschil in effectiviteit niet bewijsbaar door verschillen in patiëntengroepen en studieopzet van de twee fase 3 studies. Bij zowel rivaroxaban als dabigatran kwamen gastro-intestinale bloedingen vaker voor dan bij patiënten behandeld met warfarine. Intracraniale bloedingen en overlijden door bloedingen/levensbedreigende bloedingen kwamen bij zowel rivaroxaban en dabigatran significant minder vaak voor dan bij warfarine. Over de hele linie lijkt de therapeutische waarde van rivaroxaban voor deze indicatie gelijk aan de therapeutische waarde van dabigatran.

5. Literatuur

- ¹ Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Atriumfibrilleren. Utrecht, 2009. Rapportnr. M79. Beschikbaar via: nhg.artsennet.nl
- ² Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
- ³ Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-61.
- ⁴ Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Veneuze Tromboembolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose. Utrecht, 2008. Beschikbaar via www.cbo.nl.
- ⁵ Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
- ⁶ European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. H. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369-429.
- ⁷ Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
- ⁸ Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
- ⁹ Inspectie voor de volksgezondheid 2010. Keten trombosezorg niet sluitend. Risico's door gebruik van antistollingsmedicatie versterkt door gebrek aan samenhang in de tromboseketen.
- ¹⁰ RIVM rapport 260242001/2010. Risico's door gebrekkige afstemming in de trombosezorg.
- ¹¹ Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT). Samenvatting medische jaarverslagen 2010.
- ¹² Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al.; American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1633-52.
- ¹³ European Medicines Agency. Assessment report for rivaroxaban (Xarelto®) non valvular atrial fibrillation. London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu
- ¹⁴ Miller CS, Grandi SM, Shimony A et al. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012 Apr 24.
- ¹⁵ ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010 Mar;159(3):340-347
- ¹⁶ Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. et al for the ROCKET AF investigators". Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. Epub 2011 Aug 10. + supplementary appendix.
- ¹⁷ Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, Yusuf S. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009 May;157(5):805-10, 810.e1-2
- ¹⁸ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- ¹⁹ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-6.
- ²⁰ EMA/CHMP/68875/2011 Concept paper on the need for a guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with atrial fibrillation. London, 25 January 2011.
- ²¹ European Medicines Agency. Assessment report for dabigatran (Pradaxa®). London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu
- ²² NICE technology appraisal guidance 256; Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. May 2012
- ²³ Verheugt FWA. The new anticoagulants. *Neth Heart J*, volume 18, number 6, June 2010; 314-318.
- ²⁴ Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:285-95.
- ²⁵ Eerenberg ES; Kamphuisen PW, Sijkens MK et al, Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation*, 2011. 124(14): 1573-9.
- ²⁶ Gezondheidsraad. Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie. Den Haag, 2012

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum] .

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk ... van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Huidige CFH-advies:

Ter preventie van veneuze trombo-embolie na electieve heup- of knieervangende operaties zijn antithrombotica aangewezen. De standaardbehandeling bestaat uit een laagmoleculairgewichtheparine (LMWH), fondaparinux of een vitamine K-antagonist. Rivaroxaban is een selectieve, directe factor Xa-remmer. Rivaroxaban is effectiever gebleken dan enoxaparine met een vergelijkbare kans op bloeding. Ten opzichte van LMWH's en fondaparinux heeft rivaroxaban het voordeel van orale toediening. Ten opzichte van vitamine K-antagonisten heeft rivaroxaban, net als dabigatran – een ander nieuw oraal antithromboticum – de voordelen van een gunstiger interactieprofiel en het niet noodzakelijk zijn van laboratoriumcontrole. Nadelen van rivaroxaban en dabigatran zijn dat de ervaring ermee beperkt is en dat er geen specifiek antidotum bestaat; dit laatste geldt ook voor fondaparinux. Voor rivaroxaban en dabigatran zijn de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet vastgesteld. Rivaroxaban is voor de andere indicaties nog niet beoordeeld.

Voorstel:

Ter preventie van veneuze trombo-embolie na electieve heup- of knieervangende operaties is rivaroxaban effectiever gebleken dan enoxaparine met een vergelijkbare kans op bloeding. Ten opzichte van LMWH's en fondaparinux heeft rivaroxaban het voordeel van orale toediening. Bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren is de preventie van CVA en systemische embolie van rivaroxaban vergelijkbaar met die van een coumarine derivaat (vitamine K-antagonist), echter de incidentie van kritische orgaanbloedingen (bijv. intracraniale bloedingen) en overlijden door bloedingen is lager met rivaroxaban. Deze reductie van intracraniale bloedingen is van belang vanwege de slechte prognose van deze patiënten.

Bij de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT is de effectiviteit (preventie van recidief DVT, niet-fatale PE en fatale PE) en de veiligheid van rivaroxaban gelijk aan die van een vitamine K-antagonist.

Ten opzichte van de vitamine K-antagonisten heeft rivaroxaban, net als dabigatran, het voordeel van een gunstiger interactieprofiel en het niet nodig zijn van antistollingcontrole ten behoeve van het vaststellen van de te gebruiken dosering. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van deze antistollingcontrole is dat de monitoring op over- en onderbehandeling en de bewaking op therapietrouw hierdoor in gevaar kunnen komen. Een nadeel van rivaroxaban en dabigatran is dat er nog geen specifiek antidotum bestaat.

Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto®) bij de indicatie 'Diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT'

5

Geneesmiddel. Rivaroxaban (Xarelto®) tablet 15 mg en 20 mg

Geregistreeerde indicatie. "Behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie (PE) na een acute DVT bij volwassenen."

10 **Dosering.** 2x/dag 15 mg oraal gedurende de eerste 3 weken, gevolgd door 20 mg 1x/dag oraal

Werkingsmechanisme. Rivaroxaban is een selectieve, directe factor Xa-remmer. Remming van factor Xa onderbreekt zowel de intrinsieke als de extrinsieke route van de bloedstollingcascade, met als gevolg remming van zowel trombinevorming als de stolselvorming.

15 **Bijzonderheden.** Rivaroxaban is in 2011 tegelijkertijd geregistreerd voor de behandeling van preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren. Deze indicaties worden in een separaat rapport beoordeeld.

20 Eerder (in 2009) is rivaroxaban beoordeeld voor de indicatie: Preventie van veneuze tromboembolie bij volwassen patiënten die electief een heup- of knieervangende operatie ondergaan (CFH rapport 09/03).

Samenvatting therapeutische waarde

25 **Gunstige effecten.** In een directe vergelijking van rivaroxaban met enoxaparine (gedurende minimaal 5 dagen) en warfarine of acenocoumarol (gedurende 3, 6 of 12 maanden) is rivaroxaban non-inferieur ten opzichte van deze standaardbehandeling (HR 0,68 (0,44-1,04), $p < 0,0001$) voor de behandeling van acute DVT en de preventie van symptomatisch recidief DVT en PE. Superioriteit ten opzichte van de standaardbehandeling is niet aangetoond ($p = 0,08$). Secundaire uitkomstmaten lieten o.a. zien dat het aantal overleden patiënten lager was in de groep behandeld met rivaroxaban (niet significant, $p = 0,06$). Het netto klinisch voordeel gedefinieerd als de

30 samenstelling van het primaire eindpunt voor effectiviteit en ernstige bloedingen was significant in het voordeel van rivaroxaban ($p = 0,03$). In de gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde vervolgstudie vertoonde rivaroxaban, bij patiënten die reeds >6 maanden behandeld waren, superioriteit ten opzichte van placebo voor het primaire eindpunt.

35 **Ongunstige effecten.** In een directe vergelijking van rivaroxaban met de standaardbehandeling kwam de incidentie van 'ernstige en niet-ernstige bloedingen' overeen in beide behandelgroepen. De totale incidentie van bijwerkingen en het aantal patiënten dat de studiemedicatie staakte kwam eveneens overeen in beide behandelgroepen.

40 In de placebo gecontroleerde vervolgstudie kwam het aantal klinisch relevante niet-ernstige bloedingen, conform verwachting, significant vaker voor in de rivaroxaban groep dan in de placebo groep. In deze vervolgstudie kwamen ernstige bloedingen voor bij 4 patiënten in de rivaroxaban groep en geen enkele patiënt in de placebogroep ($p = 0,11$).

Ervaring. De ervaring met rivaroxaban is beperkt bij de indicatie behandeling van diepveneuze trombose en die met enoxaparine en de vitamine K-antagonisten is ruim.

Toepasbaarheid. Rivaroxaban, enoxaparine, acenocoumarol en fenprocoumon zijn even breed toepasbaar. Rivaroxaban en de LMWH's hebben echter een gunstiger interactieprofiel dan de

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van rivaroxaban is groter dan dat van enoxaparine vanwege de orale toediening en ook groter dan dat van fenprocoumon en acenocoumarol, omdat de vitamine K-antagonisten op geleide van de INR worden gedoseerd. Echter, doordat de INR controles bij vitamine K-antagonisten regelmatig plaatsvinden, kan een mogelijk voordeel zijn dat deze controles de therapietrouw verhogen.

Eindconclusie therapeutische waarde. Aangezien geen superioriteit is aangetoond voor rivaroxaban ten opzichte van de standaardbehandeling en de incidentie van bloedingen overeen kwam tussen de behandelgroepen zijn er onvoldoende gegevens om een therapeutische meerwaarde van rivaroxaban ten opzichte van enoxaparine (gedurende minimaal 5 dagen) en een vitamine K-antagonist (gedurende 3, 6 of 12 maanden) te concluderen. Rivaroxaban heeft een therapeutisch gelijke waarde als enoxaparine/acenocoumarol bij de indicatie behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van zowel recidief DVT als pulmonale embolie na een acute DVT bij volwassenen.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Bij het ontstaan van diepveneuze trombose (DVT) spelen drie factoren een rol (trias van Virchow): stasis in de bloedstroom, verandering van de bloedsamenstelling en beschadiging van de vaatwand.¹ Diepveneuze trombose is de vorming van een stolsel in een diepliggende ader in bijvoorbeeld een been, meestal in de kuitvenen. Wanneer dit stolsel los raakt en een longslagader blokkeert, is er sprake van longembolie. De meeste stolsels geven echter geen symptomen en verdwijnen spontaan. In sommige gevallen, als belangrijke bloedvaten worden geblokkeerd, kan dit echter fataal zijn. Het risico op een longembolie is afhankelijk van de lokalisatie van de trombus. Indien de trombose beperkt blijft tot de venen in de kuit, is het risico laag.

Algemene risicofactoren voor het ontstaan van DVT zijn operatie, trauma, immobilisatie, zwangerschap en kraambed, orale anticonceptie en hormonale suppletiebehandeling, adipositas, varicosis en eerder doorgemaakt DVT of longembolie. Erfelijke risicofactoren kunnen een rol spelen. Daarnaast zijn uiteenlopende aandoeningen geassocieerd met een verhoogd risico op DVT, zoals acute interne ziekten, hartfalen, respiratoire insufficiëntie, inflammatoire darmaandoeningen, myeloproliferatieve aandoeningen, paroxismale nachtelijke hemoglobinurie en het nefrotisch syndroom. Toenemende leeftijd is een onafhankelijke risicofactor.²

Symptomen. Het vermoeden van diepveneuze trombose berust meestal op een pijnlijke en/of gezwollen (onder)been dat soms rood verkleurd is. Slechts een deel (< 35%) van de symptomatische patiënten met DVT presenteert zich met de klassieke klachten van een warm gezwollen been, dat lokaal drukkijnlijk is.²

Prevalentie/incidentie.

De incidentie van gediagnosticeerde diepveneuze trombose (DVT) wordt geschat op 1 per 1000 patiëntjaren. In Nederland komt dat neer op ongeveer 16.000 tot 20.000 gevallen per jaar.³ Het komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en de incidentie neemt toe met de leeftijd.¹ In 2010 stonden circa 31.000 patiënten onder controle van de Nederlandse trombosediensten voor de indicatie DVT.⁴

Na een eenmaal doorgemaakte trombose is de kans op herhaling vrij groot. Een recidief trombose treedt op bij ongeveer 7% van de patiënten per jaar. Bij een kwart tot een derde van de patiënten met een eerste DVT ontstaat binnen acht jaar een recidief.³

De incidentie van longembolieën in Nederland is niet bekend. Op basis van een enquête onder Nederlandse longartsen en internisten wordt gesteld dat bij 2,6 patiënten per 1000 inwoners per jaar in Nederland wordt gedacht aan longembolie.⁵ Van de patiënten die werden onderzocht in verband met deze verdenking, bleek circa 30% daadwerkelijk een longembolie te hebben.⁶

Ernst. De ernst van veneuze trombo-embolie wordt vooral bepaald door de kans van 0,2-5% op sterfte door longembolie² en door de kans van 25-50% op het krijgen van chronische klachten van oedeem, teleangiëctasieën, varices en veneuze ulcera aan de benen ('posttrombotisch syndroom').

Behandeling. Patiënten met een DVT worden medicamenteus behandeld om een longembolie of uitbreiding en recidief van de trombose te voorkomen.

Dezelfde dag wordt gestart met subcutane laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) voor de initiële behandeling en met een cumarinederivaat (vitamine K-antagonist) voor de lange termijn behandeling.^{1,2}

- De initiële behandeling met subcutane LMWH-injecties moet tenminste vijf dagen worden gecontinueerd en kan worden gestaakt als de INR ('International normalized ratio') stabiel en gedurende twee dagen >2,0 is. De INR streefwaarde is 2,5.
- Gelijktijdig wordt begonnen met een cumarinederivaat (acenocoumarol of fenprocoumon) voor de lange termijnbehandeling.¹

Vitamine K-antagonisten

In Nederland heeft men de beschikking over twee vitamine K-antagonisten, namelijk het kortwerkende acenocoumarol (1 mg) en het langwerkende fenprocoumon (3 mg). De keuze voor acenocoumarol of fenprocoumon is afhankelijk van afspraken met de plaatselijke trombosedienst. Wereldwijd wordt warfarine het meest gebruikt, maar dit middel is niet voor de Nederlandse markt geregistreerd. Bij alle drie de geneesmiddelen wordt, nadat enkele dagen een oplaaddosis is gegeven, de vervolgdosering bepaald op geleide van de 'international normalized ratio' (INR). De NHG standaard en CBO richtlijn adviseren een INR tussen 2,0 en 3,0. Indien de INR waarde onder het streefgebied komt dan neemt de kans op trombo-embolieën toe; komt de waarde boven het streefgebied dan neemt de kans op bloedingen toe. Bij de behandeling met een vitamine K-antagonist is het dus van belang om binnen deze INR waarden te blijven.^{1,2}

Therapeutische range en streefwaarden in Nederland

Mede op basis van de CBO richtlijn zijn de streefwaarden voor de vitamine K-antagonisten door de Nederlandse trombosediensten aangepast. De ondergrens van het streefgebied is op grond van het feit dat de INR niet onder de ondergrens van de therapeutische range mag vallen 0,5 INR hoger ingesteld.⁷ De bovengrens van zowel streefgebied als therapeutische range is eveneens 0,5 INR hoger gesteld omdat er enerzijds anders een zeer smalle therapeutische range zou ontstaan en anderzijds er een marge in de hoogte van de INR is alvorens het risico van bloedingen belangrijk toeneemt.^{2,3} Door de ondergrens van de streefwaarden kunstmatig iets te verhogen tot 2,5 wordt het percentage tijd binnen de therapeutische range (TTR) verhoogd.⁴ Als grens is door de Nederlandse trombosedienst gesteld dat tenminste 70% van de patiënten een INR binnen de therapeutische range moeten hebben. In 2010 hebben alle trombosediensten deze grens bereikt.³ De Nederlandse trombosedienst werkt met de volgende criteria: Optimale streefwaarde: 3,0; Therapeutische range: 2,0-3,5; Streefgebied: 2,5-3,5.³

Internationaal is, bij de behandeling met warfarine, het INR streefgebied 2,0-3,0.⁸ In klinische studies wordt de tijd binnen de therapeutische range (TTR) gerapporteerd voor een INR-range van 2,0-3,0.

5 2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Rivaroxaban is geregistreerd voor de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en preventie van zowel recidief DVT als pulmonale embolie na een acute DVT bij volwassenen. In dit rapport wordt rivaroxaban vergeleken met de standaard behandeling voor DVT die bestaat uit subcutaan LMWH gedurende tenminste 5 dagen en een cumarinederivaat (vitamine K-antagonist) voor langdurige behandeling.^{1,2}

Van de LMWH's worden in Nederland vooral nadroparine en dalteparine gebruikt en in mindere mate enoxaparine en tinzaparine (www.gipdatabank.nl). Wereldwijd is enoxaparine de meest gebruikte LMWH in de praktijk en in onderzoeken. In dit rapport is ervan uitgegaan dat de effectiviteit en veiligheid van enoxaparine hetzelfde zijn als die van andere LMWH's. Dit is in lijn met eerdere CFH-beoordelingen over dabigatran en rivaroxaban.^{9,10}

Als vitamine K-antagonisten komen acenocoumarol of fenprocoumon in aanmerking als eerste keus behandeling.

De EMA heeft de nieuwe indicatie voor rivaroxaban afgegeven op basis van data van een direct vergelijkende studie waarin rivaroxaban werd vergeleken met enoxaparine, en warfarine of acenocoumarol (EINSTEIN studie). Warfarine is echter niet de standaardbehandeling in Nederland. Aangezien de dosering van warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon wordt bepaald op geleide van de INR heeft de CFH, in een beoordeling van dabigatran in 2012, goedgekeurd dat vergeleken wordt met warfarine. Het is echter wel van belang dat de resultaten van de EINSTEIN studie worden geëxtrapoleerd naar de Nederlandse situatie.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 15 juni 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: rivaroxaban AND DVT, deep venous trombosis.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1,2 en 3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

35

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeks opzet (level of evidence) [ITT, PP]	patiënten		Interventie en controle	Duur	Belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		N	kenmerken				
EINSTEIN study investigators Bauersachs 2010 ¹¹	Gerandomiseerd open-label, fase 3, non-inferioriteits onderzoek (B) [ITT]	3449	Acute symptomatische DVT zonder symptomatische PE	- rivaroxaban 15 mg 2x/dag voor 3 wk gevolgd door 20 mg 1x/dag - enoxaparine sc 1 mg/kg 2x/dag (min. 5 dagen) en warfarine of acenocoumarol (3,6 of 12 mnd) op geleide van INR (doel 2,5 range 2,0-3,0)	3, 6 of 12 mnd*	<i>Primair effectiviteit:</i> recidief VTE gedefinieerd als samengesteld eindpunt van recidief DVT, niet fatale PE en fatale PE <i>veiligheid:</i> Ernstige en klinisch relevante niet ernstige bloedingen	Ja, open-label
EINSTEIN <u>vervolg</u> studie Bauersachs 2010 ¹¹	Gerandomiseerd, dubbelblind placebo-gecontroleerd, fase	1197	Bevestigde symptomatisch DVT of PE en reeds 6 of 12 mnd behandeld in EINSTEIN	- rivaroxaban 20 mg 1x/dag - placebo (1:1)	6 of 12 mnd	<i>Primair effectiviteit:</i> recidief VTE gedefinieerd als samengesteld eindpunt van recidief DVT, niet	Ja, mogelijk selectie bias

3, superioriteit studie (A2) [ITT]	studies (DVT studie 34% of PE 19%) of reeds 6 tot 12 mnd behandeld buiten de studie (48%)**	fatale PE en fatale PE <i>Veiligheid:</i> Ernstige bloedingen
------------------------------------	---	--

DVT = diepveneuze trombose PE = longembolie, VTE= veneuze trombo-embolie, PP= Per protocol, ITT= Intention to treat.

* De behandelduur was afhankelijk van het klinisch oordeel van de onderzoeker en werd vastgesteld op basis van de risicofactoren van de patiënt. VKA werd gelijktijdig met enoxaparine gestart.

**In de placebogecontroleerde dubbelblinde vervolgstudie kwam 34% van de patiënten uit de hierboven genoemde DVT studie en 19% uit de hier niet besproken PE studie, 48% van de patiënten waren 6 tot 12 maanden behandeld buiten de studies.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	reden van verwerpen
EINSTEIN-PE investigators, Büller HR ¹²	Betreft rivaroxaban bij de behandeling van acute long embolie. Rivaroxaban is nog niet voor deze indicatie geregistreerd.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	uitgevende instantie
EPAR rivaroxaban deep vein thrombosis (DVT) and prevention of recurrent DVT and pulmonary embolism, 2011 ¹³	EMA, Londen
CBO richtlijn: diagnostiek, preventie, en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose ²	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
NHG standaard Diepe veneuze trombose ¹	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

5

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van rivaroxaban is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

10

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten Volgens de richtlijn van de CHMP '*Guideline on clinical investigations of medicinal products for prophylaxis of venous thromboembolic risk in non-surgical patients*'¹⁴ is de adequate primaire uitkomstmaat voor superioriteits- en non-inferioriteitsonderzoeken naar tromboseprofylaxe (confirmatory trial) een samengestelde uitkomstmaat met:

15

- bevestigde proximale diepveneuze trombose (DVT),
- bevestigde symptomatische (in non-inferioriteitsonderzoek) niet-fatale long embolie (PE) en
- overlijden door veneuze trombo-embolie (in non-inferioriteitsonderzoek) of overlijden ongeacht de doodsoorzaak (in superioriteitsonderzoek).

20

De uitkomstmaten in de rivaroxaban studies zijn gebaseerd op de EMA richtlijn uit 1999, waarin de uitkomstmaten net iets anders geformuleerd zijn:¹⁵

25

- recidief symptomatisch veneuze trombo-embolie (VTE; niet fataal DVT/niet-fataal PE)
- overlijden
- bloedingen

De evaluatie van de *veiligheid* dient volgens de EMA gefocust te zijn op de incidentie van bloedingen. Bloedingen dienen geassocieerd te worden als ernstig of niet-ernstig.^{14,15}

30

Evidentie.

Tabel 4. Gunstige effecten van rivaroxaban en enoxaparine/VKA's in direct vergelijkend, gerandomiseerd open-label onderzoek bij patiënten met acute symptomatische proximale diepveneuze trombose en rivaroxaban in het dubbelblinde placebo gecontroleerde (vervolg)onderzoek.

EINSTEIN acute DVT onderzoekers, 2010 ¹¹		EINSTEIN vervolg studie ¹² na 6-12 maanden behandeling*	
rivaroxaban	enoxaparine (min. 5 dagen)	rivaroxaban	Placebo (na 6-12 mnd)

(intention to treat populatie)	VKA's (3,6 of 12 mnd)**		behandeling)	
	(n = 1731)	(n=1718)	(n = 602)	(n=594)
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
Recidief VTE gedefinieerd als samenstelling van recidief DVT, niet fatale PE of fatale PE, aantal events (%)	36 (2,1%)	51 (3,0%)	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Rivaroxaban vs enoxaparine/VKA HR (95%BI)	0,68 (0,44-1,04)			
Rivaroxaban vs placebo HR (95%BI)			0,18 (0,09-0,39)	
Non-inferioriteits p waarde ^a	p<0,0001		-	
Superioriteits p waarde ^b	p=0,08		p<0,0001	

VKA = vitamine K-antagonisten (warfarine of acenocoumarol), DVT = diep veneuze trombose PE = Long embolie, VTE= veneuze trombo-embolie (=DVT + PE)
a=p-waarde (eenzijdig) voor non-inferioriteit met een marge van 2,0 voor de bovengrens van de Hazard ratio.
b=p-waarde (tweezijdig) voor superioriteit
*Patiënten die werden ingesloten in de vervolgstudie waren bij aanvang van de studie reeds 6 tot 12 maanden behandeld met rivaroxaban of VKA
** initiële behandeling met subcutaan enoxaparine voor minstens 5 dagen, VKA voor de langdurige behandeling (3,6 of 12 maanden). VKA werd gelijktijdig met enoxaparine gestart.

Rivaroxaban in direct vergelijkend onderzoek met enoxaparine/vitamine K-antagonisten

- 5 **Patiëntenpopulatie.** In de EINSTEIN acute DVT studie was de gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten 56 jaar, waarbij 13% 75 jaar of ouder was en 43% vrouw. Het gemiddelde gewicht was 82 kg. De tijd binnen de therapeutische range (TTR 2,0-3,0) was gemiddeld 58%. 16% van de tijd was de INR boven de 3,0 en 24% van de tijd beneden de 2,0. De TTR varieerde van 54% (maand 1) tot 66% (maand 10).
- 10 **Primaire uitkomstmaat effectiviteit.** De primaire uitkomstmaat in de acute DVT studie was symptomatisch recidief VTE gedefinieerd als de samenstelling van recidief DVT, niet-fatale PE en fatale PE. De non-inferioriteit marge was 2,0. Non-inferioriteit van rivaroxaban vergeleken met enoxaparine (gedurende min. 5 dagen) en vitamine K-antagonisten (gedurende 3,6 of 12 maanden) werd aangetoond in de 'intention to treat populatie' (p<0,001, tabel 4). De test voor superioriteit was niet significant (p=0,08).
- 15 **De gevonden resultaten van rivaroxaban ten opzichte van de standaardtherapie (enoxaparine/VKA) kwamen overeen met de resultaten in de afzonderlijke componenten van het primaire eindpunt:**
- fatale longembolie (PE): rivaroxaban 1 patiënt (<0,1%) vs standaardbehandeling: 0;
 - overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten: 3 (0,2%) vs 6 (0,3%);
 - symptomatische PE plus DVT: 1 (<0,1%) vs 0;
 - 20 - symptomatische recidief PE: 20 (1,2%) vs 18 (1,0%)
 - symptomatisch recidief DVT: 14 (0,8%) vs 28 (1,6%);
- Op dag 21 (het einde van de 2x/dag 15 mg rivaroxaban doseringsperiode), kwam het primaire eindpunt in 21 patiënten (1,2%) in de rivaroxaban groep en 29 patiënten (1,7%) in de standaardtherapie groep voor.
- 25 **Secundaire uitkomstmaten effectiviteit.** Het samengestelde eindpunt van het primaire eindpunt én overlijden alle oorzaken' was significant verschillend in het voordeel van rivaroxaban: HR 0,72 (95%BI 0,53-0,99), p=0,045.
- Andere secundaire uitkomstmaten waren:¹¹
1. Overlijden (alle oorzaken)
 - 30 2. Vasculaire events (acuut coronair syndroom, ischemische CVA, TIA of systemische embolie)
 3. Netto klinisch voordeel gedefinieerd als de samenstelling van het primaire eindpunt voor effectiviteit en ernstige bloedingen.
- De gevonden resultaten waren als volgt:
- 35 **Ad 1.** In de 'on treatment safety analyse' ('on treatment' wil zeggen dat alleen de gegevens van de patiënten tijdens de behandeling werden meegenomen in de analyse en niet de gegevens na het stoppen van de studiemedicatie) was voor rivaroxaban het aantal overleden patiënten (alle oorzaken) 38 (2,2%) en voor de standaardbehandeling 49 (2,9%), HR 0,67 (95%BI 0,44-1,02) p=0,06.
- 40 **Ad 2.** In de 'on treatment safety analyse' was voor rivaroxaban het aantal vasculaire events 12 (0,7%) en voor de standaardbehandeling 14 (0,8%). HR 0,79 (95%BI 0,36-1,71), p=0,55.
- Ad 3.** Voor het netto klinisch voordeel waren de resultaten als volgt: rivaroxaban 51 events (2,9%) en de standaardbehandeling 73 (4,2%), HR 0,67 (95%BI 0,47-0,95), p=0,03.¹¹

Rivaroxaban in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde vervolgstudie¹¹

Na afloop van de hierboven genoemde EINSTEIN acute DVT studie hadden de patiënten de mogelijkheid om ingesloten te worden in de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde vervolgstudie. Alleen die patiënten werden ingesloten waarbij sprake was van "equipoise", dat wil zeggen dat er bij de behandelaars twijfel bestaat welke behandeling de voorkeur verdient rivaroxaban of placebo. Patiënten voor wie consensus bestond dat ze niet verder behandeld diende te worden of juist patiënten waarbij verlengde behandeling noodzakelijk was, werden niet ingesloten in de studie omdat het niet verantwoord was deze patiënten resp. rivaroxaban of placebo te geven.¹¹

Patiëntenpopulatie. In de placebogecontroleerde vervolgstudie werden patiënten ingesloten met een bevestigde symptomatische DVT of PE, die reeds 6 of 12 maanden behandeld waren in de EINSTEIN studies (34% kwam uit de hierboven genoemde DVT studie en 19% uit de hier niet besproken PE studie) of 6 tot 12 maanden behandeld waren buiten de studie (48%). Deze patiënten werden gerandomiseerd naar rivaroxaban of placebo (1:1). De patiëntenpopulatie kwam overeen met die van de acute DVT studie.

Primaire uitkomstmaat effectiviteit. In deze vervolgstudie werd dezelfde primaire uitkomstmaat gebruikt als in de acute DVT studie. Rivaroxaban vertoonde superioriteit ten opzichte van placebo voor het primaire eindpunt (relatief risicoreductie 82%; tabel 4).

Secundaire uitkomstmaten effectiviteit. Dezelfde secundaire eindpunten als in de acute DVT studie werden gebruikt:

Ad 1. Drie patiënten waren overleden in deze vervolgstudie. Eén behandeld met rivaroxaban en twee behandeld met placebo (waarvan één aan kanker overleed).

Ad 2. Vasculaire events kwamen voor bij 3 patiënten (0,5%) behandeld met rivaroxaban en 4 (0,7%) met placebo (HR 0,74 (0,17-3,3), p=0,69).

Ad 3. Voor het netto klinisch voordeel waren de resultaten: rivaroxaban 12 events (2,0%) en placebo 42 (7,1%), HR 0,28 (0,15-0,53), p<0,001.¹¹

Extrapolatie naar Nederlandse situatie.

De tijd binnen de therapeutische range (TTR, INR 2,0-3,0) was in de EINSTEIN acute DVT studie lager (gemiddeld 58%; 54% in maand 1 tot 66% in maand 10) dan in Nederland gebruikelijk is (>70% voor een INR range van 2,0-3,5). Daarbij kan opgemerkt worden dat de percentages die de trombosedienst rapporteert voor een groot deel zijn gebaseerd op stabiel ingestelde patiënten op VKA's (in 2010 was het percentage nieuwe patiënten ca. 20%).⁴ Terwijl al de patiënten bij aanvang van de EINSTEIN studie opnieuw werden ingesteld op VKA's. Dit kan leiden tot een gemiddelde lagere TTR dan bij stabiel ingestelde patiënten. In de EINSTEIN studie participeerden 7 Nederlandse centra die totaal 379 patiënten insloten. In de controle arm mocht zowel warfarine als acenocoumarol gebruikt worden. In de totale studiepulatie werd 77% behandeld met warfarine en 23% acenocoumarol (gegevens van de fabrikant). In de Nederlandse centra werd 1 patiënt met warfarine behandeld en 187 met acenocoumarol. De effectiviteit op het primaire eindpunt verschilde niet tussen patiënten die met warfarine en patiënten die met acenocoumarol behandeld werden (appendix 1 EINSTEIN publicatie). De TTR in de Nederlandse centra varieerde van 37% tot 60%. Het gewogen gemiddelde was 55% (gegevens van de fabrikant). Uit deze gegevens zou geconcludeerd kunnen worden dat de gegevens van de Nederlandse centra overeenkomen met de gegevens van de gehele studiepulatie. Of de gegevens geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Nederlandse situatie is niet duidelijk, vanwege de lage INR in de studie en een verschil in INR-range. In de EPAR werd geconcludeerd dat de patiënten uit de studie voldoende representatief zijn voor de Europese populatie (46% van de patiënten kwamen uit West-Europese landen).¹³

Discussie.

Rivaroxaban in direct vergelijkend onderzoek met enoxaparine/vitamine K-antagonisten

Het open-label karakter van deze studie is een nadeel bij het interpreteren van de uitkomsten. Echter, de combinatie van subcutaan LMWH en vervolgens een vitamine K-antagonist op geleide van de INR maakt blinding tegenover de behandeling van rivaroxaban moeilijk (2x/dag 15 mg voor 3 weken en vervolgens 20 mg 1x/dag). De EPAR concludeert dat het een goed ontworpen en goed uitgevoerde studie is.¹³ Wel werd opgemerkt in de EPAR dat 73% van de patiënten in de rivaroxaban groep LMWH, heparine of fondaparinux gekregen hadden tot 48 uur voor randomisatie.¹³

Rivaroxaban in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde vervolgstudie

Patiënten hadden na afloop van de EINSTEIN studie de mogelijkheid om geïncludeerd te worden in de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde vervolgstudie. Aangezien de patiënten bij aanvang van deze studie al 6 of 12 maanden behandeld werden, was de onderzochte populatie

mogelijk geen patiëntengroep die noodzakelijk verder behandeld moesten worden met anticoagulantia.¹³ Indien de patiënten wel geïndiceerd waren voor verdere behandeling, zou een vergelijking met de vitamine K-antagonisten beter zijn geweest.¹³ Bovendien is er waarschijnlijk sprake van selectiebias, omdat onderzoekers verschillende keuzes zullen maken welke patiënten uit de (twee) EINSTEIN studies en welke uit de praktijk geïnccludeerd zullen worden in een placebogecontroleerde studie. Superioriteit is echter aangetoond in deze studie voor rivaroxaban ten opzichte van placebo en de studie levert ook bewijs voor secundaire preventie van long embolie.¹³ In de studiedata van rivaroxaban kwamen geen duidelijke aanwijzingen naar voren over een rebound effect van rivaroxaban.

Conclusie. In een directe vergelijking van rivaroxaban met enoxaparine (gedurende min. 5 dagen) warfarine of acenocoumarol (gedurende 3, 6 of 12 maanden) is rivaroxaban non-inferieur ten opzichte van deze standaardbehandeling (HR 0,68 (0,44-1,04), $p < 0,0001$) voor de acute behandeling van DVT en de preventie van symptomatisch recidief DVT en PE. Superioriteit ten opzichte van de standaardbehandeling is niet aangetoond ($p = 0,08$). Secundaire uitkomstmaten lieten o.a. zien dat het aantal overleden patiënten lager was in de groep behandeld met rivaroxaban (niet significant, $p = 0,06$). Het netto klinisch voordeel gedefinieerd als de samenstelling van het primaire eindpunt voor effectiviteit en ernstige bloedingen was significant in het voordeel van rivaroxaban ($p = 0,03$). In de gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde vervolgstudie vertoonde rivaroxaban, bij patiënten die reeds >6 maanden behandeld waren, superioriteit ten opzichte van placebo voor het primaire eindpunt.

3b Ongunstige effecten

Evidentie.

Rivaroxaban in direct vergelijkend onderzoek met enoxaparine/vitamine K-antagonisten

De veiligheidsanalyse werd uitgevoerd in de 'safety' populatie. De totale incidentie van bijwerkingen was gelijk in de rivaroxaban en enoxaparine/VKA (standaardbehandeling) groepen; respectievelijk 62,7% en 63,1%. De bijwerkingen die met een iets hogere incidentie voor kwamen in de rivaroxaban groep waren menorrhagie (2,9% vs 1,1% voor resp. rivaroxaban en de standaardbehandeling), hoofdpijn (5,3% vs 4,0%), hoesten (4,2% vs 3,0%), rugpijn (2,9% vs 1,8%) en epistaxis (5,2% vs 4,3%). In de groep met standaardbehandeling kwam verhoogde INR (<0,1% vs 2,2% voor resp. rivaroxaban en enoxaparine/VKA), verhoogde ALAT (1,2% vs 3,0%), en hematoom (2,2% vs 3,4%) vaker voor.

Het percentage dat de studiemedicatie permanent staakte vanwege bijwerkingen kwam overeen in beide groepen: 4,3% in de rivaroxaban groep en 3,9% in de groep met de standaardbehandeling. Primaire uitkomstmaat veiligheid. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was een samenstelling van ernstige bloeding en niet-ernstige klinisch relevante bloeding (zie tabel 5 voor definities). De incidentie van 'ernstige en niet-ernstige bloedingen' kwam overeen in de rivaroxaban en enoxaparine/VKA armen (beide 8,1%, zie tabel 5). Ook de incidentie van ernstige bloedingen was niet significant verschillend (tabel 5).¹¹

Tabel 5. Ongunstige effecten van rivaroxaban en enoxaparine/VKA's in direct vergelijkend, gerandomiseerd open-label onderzoek bij patiënten met acute symptomatische proximale diepveneuze trombose

	rivaroxaban 20 mg (n = 1718)	enoxaparine/VKA's* (n = 1711)	rivaroxaban vs enoxaparine/VKA's HR (95% BI) p-waarde
<i>primaire veiligheids uitkomstmaat</i>			
Ernstige ^a en niet-ernstige klinisch relevante bloeding ^b , n	139 (8,1%)	138 (8,1%)	0,97 (0,76 - 1,22) p=0,77
<i>Secundaire veiligheids uitkomstmaten</i>			
Niet-ernstige klinisch relevante bloeding	126 (7,3%)	119 (7,0%)	nb
Ernstige bloeding ^a	14 (0,8%)	20 (1,2%)	0,65 (0,33 - 1,30) p=0,21
Overlijden door bloeding	1 (<0,1%)	5 (0,3%)	nb
Kritische orgaanbloeding ^c	3 (0,2%)	3 (0,2%)	nb
Plotselinge hb-daling of	10	12	nb

transfusie van ≥ 2 eenheden of beide	(0,6%)	(0,7%)
--	--------	--------

HR = hazard ratio, VKA = vitamine K-antagonisten (warfarine of acenocoumarol), nb= niet bekend
* standaardbehandeling: initiële behandeling met subcutaan enoxaparine voor minstens 5 dagen. VKA gedurende 3, 6 of 12 maanden. VKA werd gelijktijdig met enoxaparine gestart.
a **Ernstige bloeding** = een bloeding geassocieerd met het volgende: fatale bloeding, kritische orgaanbloeding of klinische bloeding geassocieerd met een daling in hemoglobine concentratie van $\geq 1,24$ mmol/l, of een bloedtransfusie van ≥ 2 eenheden erythrocyten-concentraat of volbloed.
b **Niet-ernstige klinisch relevante bloeding** = een bloeding die niet voldoet aan de criteria voor ernstige bloeding, maar geassocieerd is met het volgende: medische interventie, ongepland contact met de arts, tijdelijke stop van de studiemedicatie, pijn of van invloed op dagelijkse activiteiten.
c **Kritische orgaanbloeding** = intracraniale-, intraspinale-, intra-oculaire-, pericardiale-, intra-articulaire, intramusculaire of retroperitoneale bloeding.

Rivaroxaban in dubbelblinde placebogecontroleerde vervolgstudie

5 Het primaire eindpunt voor veiligheid (ernstige bloeding, niet fataal), kwam voor in 4 patiënten in de rivaroxaban groep (0,7%) en in geen van de patiënten in de placebogroep ($p=0,11$, zie tabel 6).

Tabel 6. Ongunstige effecten van rivaroxaban in placebogecontroleerd, gerandomiseerd vervolgonderzoek bij patiënten met acute symptomatische proximale diepveneuze trombose

	rivaroxaban 20 mg (n = 598)	placebo (n = 590)	rivaroxaban vs placebo HR (95% BI) p-waarde
<i>primaire veiligheids uitkomstmaat</i>			
Ernstige bloeding ^a , n	4 (0,7%)	0 (0,0%)	nb $p=0,11$
<i>Secundaire veiligheids uitkomstmaten</i>			
Niet-ernstige klinisch relevante bloeding ^b	32 (5,4%)	7 (1,2%)	nb $p<0,01$
Ernstige ^a en niet-ernstige klinisch relevante bloeding ^b	36 (6,0%)	7 (1,2%)	5,19 (2,3-11,7) $p<0,001$

HR = hazard ratio, nb= niet bekend

a **Ernstige bloeding** = een bloeding geassocieerd met het volgende: fatale bloeding, kritische orgaanbloeding of klinische bloeding geassocieerd met een daling in hemoglobine concentratie van $\geq 1,24$ mmol/l, of een bloedtransfusie van ≥ 2 eenheden erythrocyten-concentraat of volbloed.

b **Niet-ernstige klinisch relevante bloeding** = een bloeding die niet voldoet aan de criteria voor ernstige bloeding, maar geassocieerd is met het volgende: medische interventie, ongepland contact met de arts, tijdelijke stop van de studiemedicatie, pijn of van invloed op dagelijkse activiteiten.

10 **Conclusie.** In een directe vergelijking van rivaroxaban met de standaardbehandeling kwam de incidentie van 'ernstige en niet-ernstige bloedingen' overeen in beide behandelgroepen. De totale incidentie van bijwerkingen en het aantal patiënten dat de studiemedicatie staakte kwam eveneens overeen in beide behandelgroepen.

15 In de placebo gecontroleerde vervolgstudie kwam het aantal klinisch relevante niet-ernstige bloedingen, conform verwachting, significant vaker voor in de rivaroxaban groep dan in de placebo groep. In deze vervolgstudie kwamen ernstige bloedingen voor bij 4 patiënten in de rivaroxaban groep en geen enkele patiënt in de placebogroep ($p=0,11$).

3c1 Ervaring

20 **Tabel 7. Ervaring met rivaroxaban en vergeleken behandelingen**

	rivaroxaban	aceno-comarol	fenprocoumon	enoxaparine
<i>bepikt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2008)			
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren				
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		X (1955)	X (1953)	X (1988)

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Discussie. Rivaroxaban 10 mg is sinds 2008 in Nederland verkrijgbaar voor de indicatie preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten die electief een heup- of knie vervangende operatie

5 ondergaan. Rivaroxaban 20 mg voor de indicatie 'preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren' en rivaroxaban 15 mg en 20 mg voor de indicatie 'behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie' zijn sinds 2012 verkrijgbaar.

Conclusie. De ervaring met rivaroxaban is beperkt bij de indicatie behandeling van diepveneuze trombose en die met enoxaparine en de vitamine K-antagonisten is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

10 Van belang voor de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid zijn vooral de contra-indicaties, het interactieprofiel en het gebruik bij ouderen en nierfunctiestoornissen (zie 1B-tekst).

Contra-indicaties: Alle genoemde middelen zijn gecontra-indiceerd bij een bloeding of bij een verhoogde bloedingsneiging (zoals onder andere in het geval van ernstige leverinsufficiëntie).

15 Acenocoumarol en fenprocoumon zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Bij rivaroxaban en enoxaparine dient bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) de dosering in dat geval verlaagd te worden, vanwege significant verhoogde plasmaconcentraties van rivaroxaban. Patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min werden niet ingesloten in de fase 3 studie.

20 Behandeling met vitamine K-antagonisten wordt afgeraden bij patiënten met endocarditis lenta of andere septische condities, patiënten met ernstige hypertensie en bij patiënten waarbij controle op bloedstolling niet mogelijk is.

Specifieke groepen: Gebruik bij ouderen en nierfunctiestoornissen

25 Omdat op hogere leeftijd de nierfunctie en daarmee de uitscheidingscapaciteit verminderd kan zijn, is bij gebruik van rivaroxaban, LMWH's en vitamine K-antagonisten extra zorgvuldige controle op bloedingen gewenst.

30 Bij patiënten met lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min), matige (creatinineklaring 30-49 ml/min) en ernstige (creatinineklaring 15-29 ml/min) nierfunctiestoornissen waren de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhoogd met resp. 1,4; 1,5 en 1,6. Bij gebruik van rivaroxaban bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornissen is de aanbevolen dosering eenmaal daags 15 mg. Het gebruik van rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring <15 ml/min.

35 Interacties: Alle genoemde middelen hebben een interactierisico met andere middelen waarvan het gebruik gepaard gaat met een verhoogde bloedingsneiging.

40 Bij *rivaroxaban* wordt comedatie niet aanbevolen met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-glycoproteïne (HIV-proteaseremmers en systemische azolantimycotica, zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol; bij fluconazol is voorzichtigheid geboden). Gelijktijdige toediening van sterke inductoren van CYP3A4 (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) kan leiden tot lagere plasmaconcentratie van het middel. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer rivaroxaban gelijktijdig werd toegediend met omeprazol (protonpompremmer). Rivaroxaban heeft geen interactie met voedsel of alcohol.

45 *Vitamine K-antagonisten*) worden voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP2C9 enzym en hebben relatief veel bijkomende mogelijke geneesmiddeleninteracties, waaronder eveneens met amiodaron, kinidine en rifampicine.

Bij de LMWH's worden in de 1B-tekst geen bijkomende interacties vermeld.

50 *Overig:* Bij vitamine K-antagonisten moet bij levensbedreigende bloedingen onmiddellijk een antidotum (vitamine K) gegeven worden. Er is geen specifiek antidotum voor rivaroxaban. Bij rivaroxaban kan bij levensbedreigende bloedingen Protrombine Complex Concentraat (PCC) intraveneus worden toegediend, er is echter nog weinig klinische ervaring mee. In een studie met 12 gezonde proefpersonen werd gevonden dat PCC het anticoagulantie effect van rivaroxaban compleet teniet doet, maar dat PCC geen effect had op het anticoagulantie effect van dabigatran.¹⁶

60 **Conclusie.** Rivaroxaban, enoxaparine, acenocoumarol en fenprocoumon zijn even breed toepasbaar. Rivaroxaban en de LMWH's hebben echter een gunstiger interactieprofiel dan de vitamine K-antagonisten.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 10. Gebruiksgemak van rivaroxaban en vergeleken behandelingen

	rivaroxaban	acenocoumarol	fenprocoumon	enoxaparine
toedieningswijze	oraal	oraal	Oraal	injectie (s.c.)
toedieningsfrequentie	1x/dag	1x/dag	1x/dag	1x of 2x/dag
dosering	20 mg	op geleide van INR	op geleide van INR	1,5 (1x) of 1 mg/kg (2x)

5 Rivaroxaban, acenocoumarol en fenprocoumon worden eenmaal daags oraal ingenomen.
Enoxaparine moet per subcutane injectie toegediend worden. Een voordeel van rivaroxaban bij
10 deze indicatie is dat niet initieel behandeld hoeft te worden met laagmoleculairgewichtheparine,
zoals bij VKA's waarvan de werking pas na een aantal dagen voldoende is, wat overbrugging met
heparine nodig maakt.¹⁷ Bezwaarlijk aan vitamine K-antagonisten is dat de stolling regelmatig
gecontroleerd moet worden, waarna de dosering eventueel moet worden aangepast. Een mogelijk
voordeel van de vitamine K-antagonisten is dat de regelmatige INR controles de therapietrouw
verhogen.¹⁷

15 **Conclusie.** Het gebruiksgemak van rivaroxaban is groter dan dat van enoxaparine vanwege de
orale toediening en groter dan fenprocoumon en acenocoumarol, omdat de vitamine K-
antagonisten op geleide van de INR worden gedoseerd. Echter, doordat de INR controles bij
vitamine K-antagonisten regelmatig plaatsvinden, kan een mogelijk voordeel zijn dat deze
controles de therapietrouw verhogen.

20

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Aangezien geen superioriteit is aangetoond voor rivaroxaban ten opzichte van de standaard-
behandeling en de incidentie van bloedingen overeen kwam tussen de behandelgroepen zijn er
onvoldoende gegevens om een therapeutische meerwaarde van rivaroxaban ten opzichte van
25 enoxaparine (gedurende min. 5 dagen) en een vitamine K-antagonist (gedurende 3, 6 of 12
maanden) te concluderen. Rivaroxaban heeft een therapeutisch gelijke waarde als
enoxaparine/acenocoumarol bij de indicatie behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en
preventie van zowel recidief DVT als pulmonale embolie na een acute DVT bij volwassenen.

30 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

35 “De resultaten van de EINSTEIN acute DVT studie en de EINSTEIN Extensie studie laten zien dat
monotherapie met rivaroxaban een gunstig risico-baten profiel heeft ten opzichte van LMWH
gedurende 5-7 dagen en een coumarinederivaat (VKA) voor de acute en voortgezette behandeling
van DVT en secundaire preventie van DVT en PE.

40 Monotherapie met rivaroxaban heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van
standaardtherapie met LMWH en coumarinederivaten (VKA) voor de indicatie behandeling van diep
veneuze trombose en secundaire preventie omdat:

- Monotherapie met rivaroxaban ten opzichte van de huidige standaardtherapie met LMWH
en VKA zorgt voor een relatieve risico reductie van 32% voor recidief VTE (het primaire
eindpunt) die klinisch relevant is en net geen superioriteit bereikt *en* een statistisch
significante reductie van ‘overlijden (alle oorzaken) en symptomatische recidief VTE’ en
45 ‘netto klinisch voordeel’ gedefinieerd als de samenstelling van het primaire eindpunt voor
effectiviteit en ernstige bloedingen’, terwijl er geen verschil is met betrekking tot ernstige
en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen (primair eindpunt) en ernstige bloedingen.
- Rivaroxaban ten opzichte van de standaardbehandeling tevens het voordeel heeft van
voorspelbare antistolling zonder de noodzaak voor monitoring of frequente
50 dosisaanpassingen, aanzienlijk minder interacties en geen dieetrestricties.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

In een directe vergelijking van rivaroxaban met enoxaparine (gedurende min. 5 dagen) en warfarine of acenocoumarol (gedurende 3, 6 of 12 maanden) is rivaroxaban non-inferieur ten opzichte van deze standaardbehandeling (HR 0,68 (0,44-1,04), $p < 0,0001$) voor de acute behandeling van DVT en de preventie van symptomatisch recidief DVT en PE. Superioriteit ten opzichte van de standaardbehandeling is niet aangetoond ($p = 0,08$). Voor het primaire veiligheidseindpunt kwam de incidentie van ernstige en niet-ernstige bloedingen overeen in beide behandelgroepen. Het gebruiksgemak van rivaroxaban is groter dan dat van de vitamine K-antagonisten, omdat de vitamine K-antagonisten op geleide van de INR worden gedoseerd. Echter, in Nederland bestaat een goed functionerend systeem van trombosediensten. Door de monitoring binnen dit systeem wordt bewaakt op over- en onderbehandeling en wordt de therapietrouw vermoedelijk bevorderd. Bij het verdwijnen van deze controles bestaat er bij onvoldoende communicatie in de keten het risico op zowel onder- als overbehandeling en is er verminderd zicht op de therapietrouw. Aangezien geen superioriteit is aangetoond voor rivaroxaban ten opzichte van de standaard behandeling zijn er onvoldoende gegevens voor een meerwaarde van rivaroxaban ten opzichte van de standaardbehandeling. Rivaroxaban heeft om deze redenen een gelijke waarde ten opzichte van enoxaparine/acenocoumarol bij deze indicatie.

5. Literatuur

¹ Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Diepe veneuze trombose. Utrecht, 2008. Rapportnr. M86. Beschikbaar via: nhg.artsennet.nl.

² Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Veneuze Tromboembolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose. Utrecht, 2008. Beschikbaar via www.cbo.nl.

³ RIVM rapport 260242001/2010. Risico's door gebrekkige afstemming in de trombosezorg.

⁴ Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT). Samenvatting medische jaarverslagen 2010

⁵ Van Beek EJR, Büller HR, Van Royen EA, et al. Het diagnostische beleid bij vermoeden longembolie: resultaten van een enquête onder Nederlandse internisten en longartsen. Ned Tijdschr Geneeskunde 1992;136:319-23.

⁶ The prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. JAMA 1990;263:2753-9.

⁷ Inspectie voor de volksgezondheid 2010. Keten trombosezorg niet sluitend. Risico's door gebruik van antistollingsmedicatie versterkt door gebrek aan samenhang in de tromboseketen.

⁸ Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al.; American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1633-52

⁹ CFH-rapport Dabigatran. Rapportnr 08/16. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2008

¹⁰ CFH-rapport Rivaroxaban. Rapportnr 09/03. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2009

¹¹ EINSTEIN-investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363(26):2499-510+supplementary appendix.

¹² EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012 Apr 5;366(14):1287-97.

¹³ European Medicines Agency. Assessment report for rivaroxaban (Xarelto®). Deep vein thrombosis London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu

¹⁴ European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigations of medicinal products for prophylaxis of venous thromboembolic risk in non-surgical patients'. Londen: EMA; 2006.

¹⁵ European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigations of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease'. Londen: EMA; 1999

¹⁶ Eerenberg ES; Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al, Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. Circulation, 2011. 124(14): 1573-9.

¹⁷ Gezondheidsraad. Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie. Den Haag, 2012

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum] .

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk ... van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Huidige CFH-advies:

Ter preventie van veneuze trombo-embolie na electieve heup- of knieervangende operaties zijn antithrombotica aangewezen. De standaardbehandeling bestaat uit een laagmoleculairgewichtheparine (LMWH), fondaparinux of een vitamine K-antagonist. Rivaroxaban is een selectieve, directe factor Xa-remmer. Rivaroxaban is effectiever gebleken dan enoxaparine met een vergelijkbare kans op bloeding. Ten opzichte van LMWH's en fondaparinux heeft rivaroxaban het voordeel van orale toediening. Ten opzichte van vitamine K-antagonisten heeft rivaroxaban, net als dabigatran – een ander nieuw oraal antithromboticum – de voordelen van een gunstiger interactieprofiel en het niet noodzakelijk zijn van laboratoriumcontrole. Nadelen van rivaroxaban en dabigatran zijn dat de ervaring ermee beperkt is en dat er geen specifiek antidotum bestaat; dit laatste geldt ook voor fondaparinux. Voor rivaroxaban en dabigatran zijn de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet vastgesteld. Rivaroxaban is voor de andere indicaties nog niet beoordeeld.

Voorstel onderstreept zijn de verschillende indicaties:

Ter preventie van veneuze trombo-embolie na electieve heup- of knieervangende operaties is rivaroxaban effectiever gebleken dan enoxaparine met een vergelijkbare kans op bloeding. Ten opzichte van LMWH's en fondaparinux heeft rivaroxaban het voordeel van orale toediening. Bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren is de preventie van CVA en systemische embolie van rivaroxaban vergelijkbaar met die van een coumarinederivaat (vitamine K-antagonist), echter de incidentie van kritische orgaanbloedingen (bijv. intracraniale bloedingen) en overlijden door bloedingen is lager met rivaroxaban. Deze reductie van intracraniale bloedingen is van belang vanwege de slechte prognose van deze patiënten.

Bij de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT is de effectiviteit (preventie van recidief DVT, niet-fatale PE en fatale PE) en de veiligheid van rivaroxaban gelijk aan die van een vitamine K-antagonist.

Ten opzichte van de vitamine K-antagonisten heeft rivaroxaban, net als dabigatran, het voordeel van een gunstiger interactieprofiel en het niet nodig zijn van antistollingcontrole ten behoeve van het vaststellen van de te gebruiken dosering. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van deze antistollingscontrole is dat de monitoring op over- en onderbehandeling en de bewaking op therapietrouw hierdoor in gevaar kunnen komen. Een nadeel van rivaroxaban en dabigatran is dat er nog geen specifiek antidotum bestaat.

Farmaco Economisch rapport rivaroxaban (Xarelto®) Voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren.

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rivaroxaban (Xarelto®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Economische evaluatie	Voor de kostenutiliteitsanalyse is gebruik gemaakt van een Markov model met een levenslange tijdshorizon in MS Excel.
Vergelijkende behandeling	In de economische evaluatie is rivaroxaban vergeleken met warfarine op basis van de resultaten uit de ROCKET AF studie.
Belangrijkste aannames	<ul style="list-style-type: none">- De base case patiëntenpopulatie zijn patiënten met atriumfibrillatie met een CHADS2-score van minimaal 2 en een leeftijd van 71 jaar.- Alle patiënten starten in het model met stabiele atriumfibrillatie- In elke cyclus van 3 maanden kan slechts één klinisch acuut event plaatsvinden- Alle patiënten die een ischaemische stroke (IS) doormaken zullen orale anticoagulantia (OAC) ontvangen na stabilisatie ongeacht het stoppen van behandeling voordat de IS zich voordeed- Alle patiënten die een bloeding doormaken zullen tijdelijk stoppen met behandeling- Alle patiënten die een intracraniale bloeding (ICH) doormaken zullen stoppen met behandeling behalve patiënten met een hoog risico op CVA (CHADS2 score 4 of hoger)- Patiënten die stoppen met warfarine of rivaroxaban switchen naar aspirine.- Bij behandeling met aspirine is het relatieve risico (RR) ten opzichte van warfarine behandeling van IS gelijk aan die van systemische embolie (SE), en is het RR van niet ernstige extracraniale bloeding (minor ECH) gelijk aan die van ernstige (major) ECH.- Andere bijwerkingen dan de veiligheid uitkomsten zijn niet in het model meegenomen.- Minor IS, minor ECH en SE hebben geen sterfte als gevolg.- Zowel de behandeling met rivaroxaban als de behandeling met warfarine heeft effect op de kwaliteit van leven.- Voor de schatting van kosten van ICH is ervan uitgegaan dat de meeste ICH hemorrhage strokes (HS) betreffen en is dus ook uitgegaan van kosten van HS.- Voor de schatting van kosten van SE is ervan uitgegaan dat 50% van de patiënten met SE geen behandeling nodig heeft en 50% wel.- Monitoring kosten bij rivaroxaban gebruik zijn gebaseerd op 1 huisartsconsult per cyclus.- De kosten van een niet-ernstige ECH zijn gebaseerd op 1 bezoek aan de spoedeisende hulp.- Aangenomen wordt dat patiënten met een ernstige ECH na 3 maanden volledig hersteld zijn.

Effecten	De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in het zich voordoen van klinische events, gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). Het gemiddeld aantal events per met rivaroxaban behandelde patiënt is 1,697 en 1,677 per met warfarine behandelde patiënt. De aanvrager rapporteert verder een gezondheidswinst van 0,121 LYG of 0,184 QALY per met rivaroxaban behandelde patiënt ten opzichte van warfarine behandeling.
-----------------	---

Kosten	De base-case analyse van de aanvrager is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Over een levenslange tijdshorizon genereert volgens de aanvrager een met rivaroxaban behandelde patiënt € 2.102 meer aan kosten dan een patiënt met warfarine behandeling.
Doelmatigheid	De aanvrager rapporteert een kostenutiliteitsratio van € 11.396 per QALY voor behandeling met rivaroxaban ten opzichte van warfarine behandeling. In de base-case kosteneffectiviteitsanalyse is uitgegaan van warfarine als vergelijkende behandeling op basis van de ROCKET AF studieresultaten. Op verzoek van de CFH moet echter in een scenarioanalyse ook gekeken worden naar de kosteneffectiviteit van rivaroxaban bij patiënten met een betere INR controle zoals die geldt voor de Nederlandse situatie (TTR=70% op basis van derde kwartiel resultaten uit de ROCKET AF studie). De kosteneffectiviteit is gevoelig voor de relatieve risico's op IS, myocard infarct (MI) en ICH, de disutiliteit die gebruikt wordt voor warfarine behandeling en alle variabelen die te maken hebben met de INR monitoring (jaarlijks aantal controles voor VKA, de geassocieerde reiskosten, de kosten per bezoek, het percentage patiënten dat aan zelfmonitoring doet en het aantal onderzoeken dat door de trombosediensten bij patiënten thuis wordt uitgevoerd).
Eindconclusie	De aanvrager claimt dat behandeling met rivaroxaban kosteneffectief is wat betreft de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren in vergelijking met behandeling met warfarine. De CFH concludeert dat de doelmatigheid van rivaroxaban voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren voldoende is onderbouwd.

1. Inleiding

Rivaroxaban is geïndiceerd voor de preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij volwassen patiënten met nonvalvulair atriumfibrilleren met een of meer van de volgende risicofactoren:

- Congestief hartfalen
- Hypertensie
- Eerdere CVA of TIA (transient ischaemic attack);
- 75 jaar en ouder;
- Diabetes mellitus.

Atriumfibrilleren is een hartritmestoornis waarbij het ritme volledig onregelmatig en meestal versneld is. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft onlangs vastgesteld dat rivaroxaban bij deze indicatie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van vitamine K-antagonisten en een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van dabigatran. Voor de nieuw geregistreerde indicatie zou rivaroxaban daarmee in aanmerking kunnen komen voor plaatsing op bijlage 1A samen met dabigatran en apixaban. Omdat het een uitbreiding van nadere voorwaarden betreft van een middel dat al op lijst 1B staat, is onderbouwing van de doelmatigheid in de vorm van een farmaco-economische analyse (kostenutiliteitsanalyse) verplicht. Daarin worden kosten en effecten van de behandeling op de lange termijn in kaart gebracht.

De fabrikant van rivaroxaban heeft een farmaco-economische analyse opgesteld, waarin het effect van rivaroxaban op preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie gemodelleerd wordt. De CFH beoordeelt in dit rapport de farmaco-economische analyse aan de hand van de "Richtlijnen voor Farmaco-economisch onderzoek". Daarbij stelt de CFH vast of aan de hand van de analyse een betrouwbare uitspraak over de kosteneffectiviteit van de behandeling gedaan kan worden. Daartoe worden de uitgangspunten, methoden en uitkomsten van de analyse één voor één besproken, en per onderdeel beoordeeld. Onder het kopje "Beschrijving" staat een beknopte weergave van de indiening van de fabrikant en een kritische bespreking van dit onderdeel van de analyse. Onder het kopje "Conclusie" wordt het oordeel van de CFH over het desbetreffende onderdeel weergegeven. De beoordeling van de afzonderlijke onderdelen wordt samengevat in de "Overwegingen en Conclusie" aan het einde van het rapport, waarin de CFH beoordeelt of de kosteneffectiviteit van rivaroxaban door de farmaco-economische analyse voldoende onderbouwd is.

2. Uitgangspunten beoordeling

2.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De vergelijkende behandeling in de economische evaluatie dient overeen te komen met de behandeling ten opzichte waarvan de CFH een voorlopige therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

Beschrijving: De fabrikant heeft in de economische evaluatie rivaroxaban 20 mg eenmaal daags vergeleken met de vitamine K-antagonist warfarine. De CFH heeft in het farmacotherapeutisch rapport vastgesteld dat rivaroxaban een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van vitamine K-antagonisten op basis van data van een direct vergelijkende studie tussen rivaroxaban en warfarine (ROCKET-AF studie).^{1,2} Warfarine is echter niet de standaardbehandeling in Nederland. In de Nederlandse richtlijnen staat dat acenocoumarol of fenprocoumon of meer algemeen “een vitamine K-antagonist” wordt aanbevolen voor patiënten met atriumfibrilleren met een hoog ($\geq 4\%$) risico op een CVA.³ Patiënten met een laag risico worden behandeld met acetylsalicylzuur (ASA). De CBO richtlijnen hanteren een gelijksoortige omschrijving.⁴ De patiëntengroep die volgens de Nederlandse richtlijnen in aanmerking komt voor acenocoumarol of fenprocoumon komt dus grotendeels overeen met de groep patiënten die behandeld mag worden met rivaroxaban. Aangezien de dosering van warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon wordt bepaald op geleide van de INR, heeft de CFH in een beoordeling van dabigatran (2012) goedgekeurd dat in het FT-rapport wordt vergeleken met warfarine.⁵ De CFH vond het echter wel van belang dat de resultaten uit de klinische studies geëxtrapoleerd werden naar de Nederlandse situatie.

Recentelijk is ook het geneesmiddel dabigatran geregistreerd voor dezelfde indicatie en heeft de CFH een therapeutische meerwaarde voor dabigatran ten opzichte van de genoemde eerste keus middelen vastgesteld voor deze indicatie.⁵ In het FT-rapport wordt rivaroxaban daarom naast warfarine ook vergeleken met dabigatran. In het FE-rapport is niet vergeleken met dabigatran. De CFH heeft in het FT-rapport een therapeutische gelijke waarde vastgesteld ten opzichte van dabigatran. De beoordeling van dabigatran is recentelijk afgerond en zal wat betreft de hoofdindicatie (preventie van CVA en SE bij atriumfibrilleren) geclusterd worden met rivaroxaban en apixaban.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in warfarine als de vergelijkende behandeling mits de resultaten geëxtrapoleerd worden naar de Nederlandse situatie in scenarioanalyses.

2.b. Studiepopulatie

Beschrijving: De gemodelleerde populatie is gebaseerd op de ROCKET-AF studie.^{1,2} In de ROCKET-AF studie werden patiënten met atriumfibrilleren met een of meerdere risicofactoren voor een CVA (CHADS₂ score ≥ 2) uit 1178 centra in 45 landen (waaronder Nederland) wereldwijd gerandomiseerd voor behandeling met rivaroxaban 20 mg eenmaal daags of dosis aangepaste warfarine. Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname aan de ROCKET-AF studie indien nonvalvulair atriumfibrilleren was bewezen door middel van (gedocumenteerde) ECG tijdens screening met een matige tot hoge kans op CVA. Daarnaast moesten ze een historie met CVA/TIA of systemische embolie hebben of ≥ 2 van de volgende risicofactoren:

- linkerventrikel ejectiefractie $\leq 35\%$;
- hartfalen;
- hypertensie;
- 75 jaar en ouder;
- diabetes mellitus.

Het aantal patiënten met geen historie met CVA/TIA of systemische embolie en met slechts twee risicofactoren werd in de studie beperkt tot 10% van het cohort in elke regio. Alle andere patiënten moesten dus een CVA historie hebben of drie of meer risicofactoren.

Patiënten met atriumfibrilleren en hemodynamisch significante mitral stenose of enige valve prothese werden geëxcludeerd. Andere exclusiecriteria betroffen tijdelijk atriumfibrilleren door een omkeerbare aandoening, ernstig hemorrhagisch risico en geplande cardioversie (zie ook tabel 1 van Patel paper²). In de ROCKET-AF studie werd vooral gezocht naar patiënten die VKA-naïef waren, omdat dit het meest realistische scenario schetst.

In de ROCKET-AF studie werden analyses bij drie studiepoulaties uitgevoerd:

- 1) De primaire analyse voor non-inferioriteit, waarvoor de studie was opgezet, was uitgevoerd in de 'Per Protocol populatie' (PP).
- 2) Na het aantonen van non-inferioriteit in de primaire analyse werd superioriteit getest in de 'on treatment populatie' (OT). "On treatment" wil zeggen dat alleen de gegevens van al de patiënten tijdens de behandeling werden meegenomen in de analyse en niet de gegevens na het stoppen van de studiemedicatie.
- 3) Additioneel werden sensitiviteitanalyses uitgevoerd voor non-inferioriteit en superioriteit in de 'Intention to Treat populatie' (ITT).

Als input in het FE-model worden de effectiviteits- en veiligheidsgegevens van de OT populatie gebruikt en niet die van de totale ITT populatie. De fabrikant geeft hier een aantal argumenten voor:

- bestaande richtlijnen geven aan dat in een non-inferioriteitsstudie alle events meegenomen dienen te worden die zich voordoen bij patiënten onder behandeling en niet uit de ITT populatie.
- na het aantonen van non-inferioriteit in de primaire analyse van de ROCKET-AF studie werd superioriteit getest in de OT populatie, omdat rivaroxaban geen langetermijn effecten zal hebben na het stoppen met behandeling.
- in de ITT analyse worden ook de events meegenomen die zich voordoen na het stoppen met de studiemedicatie en verdere behandeling met bijvoorbeeld open-label VKA of andere medicatie in beide armen. Daarbij is het niet realistisch dat patiënten na stoppen met warfarine door blijven gaan met warfarine behandeling (bij open-label VKA). Het is veel realistischer om behandeling te vervolgen met ASA zoals aspirine.
- dubbel telling van de impact van stoppen met behandeling wordt voorkomen door uit te gaan van de OT populatie.

De OT populatie laat echter wel positievere resultaten zien dan de ITT populatie waardoor het effect van rivaroxaban overschat zou kunnen worden in het FE-model. In een scenarioanalyse is gekeken naar de IKUR zou zijn als voor effectiviteitinput van het model de ITT gegevens gebruikt zouden worden.

In de base-case analyse wordt het model dus gevuld met de data betreffende de OT patiëntenpopulatie uit de ROCKET AF studie. Het model wordt echter niet aangepast aan de verdeling van CHADS2-scores en INR controle. De CHADS2-score is een maat voor het vaststellen van het risico op CVA, waarbij congestief hartfalen, hypertensie, een leeftijd van 75 jaar of ouder en diabetes een score krijgen van 1 punt en eerdere CVA of TIA een score krijgen van 2 punten. De score wordt berekend als optelsom van alle punten voor een patiënt. In een scenarioanalyse is er gekeken naar de invloed op de resultaten van patiënten met hogere of lagere CHADS2-risico profielen. Bij vitamine K-antagonisten wordt, na een startdosering, de vervolgdosering bepaald op geleide van de 'international normalized ratio' (INR). Bij patiënten met atriumfibrilleren zonder klepafwijking die behandeld worden met acenocoumarol of fenprocoumon is het INR streefgebied 2,5-3,5 en bij de behandeling met warfarine is het INR streefgebied 2-3. Indien de INR waarde onder het streefgebied komt dan neemt de kans op trombo-embolieën toe; komt de waarde boven het streefgebied dan neemt de kans op bloedingen toe. Bij de behandeling met een vitamine K-antagonist is het dus van belang om binnen het INR streefgebied te blijven. In Nederland zijn de INR controles kwalitatief beter georganiseerd dan in andere landen. Daarom is er in een scenarioanalyse gekeken naar het effect van betere INR controles door middel van subgroep analyses. In de ROCKET AF studie werden 14.264 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd voor behandeling met rivaroxaban (n=7.061) of behandeling met warfarine (n=7.082). Uit de studie kwam naar voren dat de patiënten op baseline een gemiddelde leeftijd hadden van 73 jaar en 60% man was. 62% van de patiënten was op baseline al langer behandeld met vitamine K-antagonisten en de gemiddelde CHADS2-score was 3,5. De mediane follow-up duur in de totale groep was 19 maanden.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gebruikte patiëntenpopulatie.

2.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden. In de analyse dienen direct medische kosten en direct en indirect niet medische kosten meegenomen te worden. Indirecte medische kosten gemaakt in gewonnen levensjaren dienen volgens de richtlijnen niet meegenomen te worden.

Beschrijving: De base-case analyse is vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd, maar zonder inclusie van de indirect niet-medische kosten (kosten door productiviteitsverlies). De fabrikant onderbouwt dit met drie argumenten:

- De prevalentie van atriumfibrillatie in de leeftijdsgroep < 65 jaar is in Nederland slechts 8,5%, met het grootste gedeelte tussen de 55 en 65 jaar. Op basis van arbeidsparticipatiegegevens van CBS in deze leeftijdsgroep (54,5%), concludeert de fabrikant dat slechts 4,6% van de Nederlandse atriumfibrillatie patiënten nog actief aan de arbeidsmarkt deelneemt. Dit percentage is inderdaad erg laag te noemen.
- Het aantal te voorkomen complicaties bij behandeling met rivaroxaban ten opzichte van VKA behandeling zal klein zijn en de verschillen zullen zich voornamelijk in de oudere leeftijdsgroepen voordoen omdat het risico daar groter is. Het resultaat zou dan een marginaal incrementeel verschil in productiviteitsverlies zijn.
- Omdat atriumfibrillatie en gerelateerde complicaties zich pas op oude leeftijd voordoen, zal het langetermijn productiviteitsverlies niet over vele jaren optellen.

Kortom, slechts een klein gedeelte van de Nederlandse patiënten werkt nog (4,6%). In de werkende populatie wordt maar een klein verschil verwacht in termen van productiviteitsverlies tussen beide behandelingen, en de productiviteitsverschillen zullen maar beperkt zijn vanwege de hoge leeftijd van atriumfibrillatie patiënten. Daarnaast stelt de fabrikant dat productiviteitsverlies alleen relevant is voor de VKA behandelgroep, omdat volgens de fabrikant de patiënten niet vaak zouden kunnen werken vanwege de benodigde controles bij VKA. Dit is op voorhand niet zo te stellen omdat productiviteitsverlies ook optreedt door de complicaties die optreden en bijwerkingen van de behandelingen. Dit laatste is dus geen valide argument

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen perspectief en het buiten beschouwing laten van de indirect niet-medische kosten.

2.d. Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen.

Beschrijving: De analyseperiode is levenslang, in dit geval 50 jaar omdat de consequenties van een CVA en bloedingen levenslang kunnen zijn. Voor verder inzicht wordt de tijdshorizon in gevoeligheidsanalyses gevarieerd van 1 tot 50 jaar.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analyseperiode.

2.e. Modellering

Beschrijving: De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een Markov model dat het ziektebeloop van patiënten met atriumfibrilleren volgt. Dit model is gebaseerd op een Europees core-model (door IMS Health gemaakt in opdracht van Bayer Pharma AG Europe) en waar mogelijk aangepast aan de Nederlandse situatie (door Pharmerit International in opdracht van de fabrikant Bayer B.V.). Een hypothetisch cohort start in het model met behandeling met rivaroxaban of VKA en heeft een risico op het krijgen van specifieke klinische events.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de keuze voor modellering.

3. Methoden

3.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden.

Beschrijving: De fabrikant heeft een kosteneffectiviteitsanalyse en een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

3.b. Effectparameters

Beschrijving: De effecten van de te vergelijken behandelingen worden in het model uitgedrukt als gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY).

Daarnaast geeft het model het aantal klinische events weer. De volgende events kunnen zich voordoen:

- Stabiele atriumfibrilleren (AF)

- CVA (alleen ischemische) (IS)
 - o Acute minor CVA
 - o Post-minor CVA
 - o Acute major CVA
 - o Post-major CVA
- Bloeding
 - o Extracranial (ECH)
 - Acute minor bloeding
 - Acute major bloeding
 - o Intracranial (ICH, inclusief hemorragische CVA)
 - Acute IC bloeding
 - Post IC bloeding
- Myocard infarct (MI)
- Systemische embolie (SE)
- Dood

QALY's worden berekend door de tijd dat een patiënt zich in een gezondheidsstadium bevindt te vermenigvuldigen met een waarde voor de kwaliteit van leven (utiliteit).

Klinische effectmaten^{1,2}: De primaire uitkomstmaat effectiviteit van de ROCKET-AF studie was de samengestelde uitkomstmaat van CVA (ischemisch en hemorragisch) en niet-CZS systemische embolie. Secundaire uitkomstmaten effectiviteit betroffen een samengestelde uitkomstmaat van CVA, systemische embolie of overlijden door cardiovasculaire oorzaken of myocard infarct en alle afzonderlijke componenten van de samengestelde uitkomstmaten. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was een samenstelling van ernstige bloeding en niet-ernstige klinische relevante bloeding. Een ernstige bloeding kan gedefinieerd worden als een fatale bloeding, kritische orgaanbloeding of klinische bloeding geassocieerd met een daling in hemoglobine concentratie van $\geq 1,24$ mmol/l, of een bloedtransfusie van ≥ 2 eenheden ery-concentraat of volbloed. Een niet-ernstige klinisch relevante bloeding kan gedefinieerd worden als een bloeding die niet voldoet aan de criteria voor ernstige bloeding, maar geassocieerd is met het volgende: medische interventie, ongepland contact met de arts, tijdelijke stop van de studiemedicatie, pijn of van invloed op dagelijkse activiteiten. Secundaire uitkomstmaten voor de veiligheid betreffen ernstige bloedingen, gastrointestinale bloedingen, overlijden door bloeding, kritische orgaanbloeding, intracraniele bloeding, plotselinge hemoglobinedaling, transfusie van ≥ 2 eenheden erythrocyten-concentraat of volbloed, niet-ernstige klinisch relevante bloeding. De kritische orgaanbloeding kan gedefinieerd worden als intracranieële-, intraspinale-, intra-oculaire-, pericardiale-, intra-articulaire, intramusculaire of retroperitoneale bloedingen.

In tabel 1 en 2 staan de effectiviteits- en veiligheidsresultaten uit de ROCKET-AF studie die als input voor het model gebruikt zijn.² De baseline kansen komen van de warfarine behandelarm uit de trial en de resultaten van de rivaroxaban arm van de studie worden gepresenteerd als relatieve risico's ten opzichte van de warfarine behandelarm (tabel 1 en tabel 2). Het is echter onduidelijk hoe de fabrikant de extracraniele bloedingen definieert want deze veiligheidsmaat is niet als zodanig gemeten in de ROCKET AF studie. De fabrikant maakt onderscheid in minor (niet-ernstig) en major (ernstig) ECH. De minor ECH stellen ze dan gelijk aan niet-ernstig klinische bloedingen waar een medisch professional voor nodig was zoals gemeten in de studie. De kansen en relatieve risico's van major ECH zijn niet terug te vinden in de studie documentatie. De fabrikant geeft aan dat major ECH is gedefinieerd als elke grote bloeding niet intracranieel is.

De percentages die de verdeling minor en major CVA weergeven komen uit de publicatie van Hylek et al. (2003).⁶ Deze studie is gebaseerd op een patiëntenpopulatie uit de VS en het is de vraag of deze verdeling ook voor de Nederlandse situatie geldt. Volgens de fabrikant gaat het hierbij om retrospectieve data van onbehandelde patiënten in een real-world setting en zijn het geen trial data. Om te beoordelen hoe groot de invloed is van de kansen op een CVA zijn op de IKUR zijn de percentages in een scenarioanalyse omgedraaid waaruit bleek dat de IKUR licht stijgt als een groter aandeel van de CVA's minor is. Minor CVA wordt gedefinieerd als modified rankin scale 1-2, major CVA als 3-5. De kansen worden niet gestratificeerd naar CHADS2-score (risico op CVA) of mate van INR controle. Waarschijnlijk omdat daar geen data over is. Dit kan echter wel verschillen tussen patiënten.

In het model wordt ervan uitgegaan dat patiënten na stoppen met behandeling met rivaroxaban of warfarine verder worden behandeld met ASA. Daarom staan deze kansen en relatieve risico's ook in tabel 1 en 2 gepresenteerd. De kansen bij ASA behandeling op IS, SE, ICH en ECH komen uit een publicatie van Hart et al. (2007).⁷ De relatieve risico reducties uit deze publicatie worden door de fabrikant als volgt omgerekend naar RR: $1 / (1 - RRR \text{ warfarine versus ASA})$. De RRR zoals gebruikt voor IS was in de publicatie een combinatie van IS en HS. De kansen op MI komen uit een meta-

analyse die door de fabrikant als bijlage is meegeleverd.⁸ In de appendix geeft de fabrikant een berekening van de conversie van de OR op MI van ASA behandeling ten opzichte van warfarine ($RR = OR / ((1 - \text{baseline probability}) + (\text{baseline probability} * OR))$). De fabrikant neemt verder aan dat bij ASA behandeling de RR ten opzichte van warfarine behandeling van IS gelijk is aan die van SE. Daarnaast wordt ook aangenomen dat de RR van minor ECH gelijk is aan die van major ECH bij ASA behandeling.

Stopkansen worden gesplitst in initiële stopkansen (na 1 cyclus) en volgende stopkansen (tweede cyclus en daarna). De stopkansen zijn gebaseerd op de persistence rates zoals gerapporteerd in de trial (zie tabel 3).² De stopkansen met behandeling rivaroxaban of warfarine worden vervolgens op basis van de persistence rates bij 3 maanden (x) en in volgende cycli (y) als volgt berekend:

Stopkans bij 3 maanden = $1 - x$

Stopkans volgende cycli = $1 - (1 - (x - y)^{1/3})$

In tabel 2 staan de stopkansen die gebruikt zijn in het model.

Andere bijwerkingen dan de veiligheid uitkomsten zijn niet in het model meegenomen.

Bijwerkingen kunnen onder andere zijn neusbloedingen, peripheral edema of duizeligheid. Er was echter geen significant verschil in bijwerkingen tussen beide groepen van de klinische studie (81,44% rivaroxaban versus 81,54% warfarine). Daarom heeft de fabrikant deze bijwerkingen buiten beschouwing gelaten in de FE-analyse.

Mortaliteit: In tabel 2 staan de event gerelateerde sterftekansen, meestal uitgesplitst naar acuut (30-dagen case-fatality) en post-recovery sterfte. De acute sterftekansen komen uit de ROCKET AF studie.² Aangenomen wordt dat minor IS, minor ECH en SE geen sterfte als gevolg hebben. De post-recovery sterftekansen komen uit de publicaties van Marini et al. (2005)⁹ en Hoit et al. (1986)¹⁰. Marini et al. presenteren een 2-jaarsmortaliteitscijfer (3,7%) na major IS en ICH en een 4-jaars mortaliteitscijfer (2,6%).⁹ In de base-case analyse wordt uitgegaan van de 4-jaarsmortaliteit en in een scenarioanalyse wordt de invloed van gebruik van het 2-jaarsmortaliteitscijfer onderzocht. De algemene Nederlandse sterftecijfers van CBS werden gebruikt naar verdeling man/ vrouw zoals in de ROCKET-AF studie. Daarnaast werden deze cijfers nog extra aangepast door een elftal aan de indicatie gerelateerde doodsoorzaken buiten beschouwing te laten.

Kwaliteit van leven werd bepaald op basis van verschillende studies.¹⁰⁻¹⁷ De utiliteiten zoals toegekend aan de verschillende gezondheidstoestanden in het Markov model worden gepresenteerd in tabel 4. Voor de bepaling van de utiliteit van stabiele AF is gebruik gemaakt van de studie van Sullivan et al. (2011).¹¹ De EQ-5D (UK) utiliteit voor Cardiac Dysrhythmias was 0,848. De fabrikant onderbouwt de representativiteit van deze UK utiliteit door te vergelijken met de algemene Nederlandse utiliteit in de leeftijdscategorieën 60-69 en 70-79 jaar zoals vastgesteld door Lamers et al. (2006).¹² Zij presenteren een utiliteit van 0,88 en 0,89 respectievelijk en het is aannemelijk dat patiënten met AF een lagere kwaliteit van leven ervaren (0,848) dan de algemene bevolking.

Voor behandeling met VKA wordt een utiliteit aangehouden van 0,948 en alleen toebedeeld in de toestand 'stabiele AF met VKA behandeling'. Deze utiliteit is gebaseerd op een studie van Robinson et al. (2001)¹³ en is iets lager dan de utiliteit (0,987) zoals gemeten in een andere oudere studie (Gage et al., 1996).¹⁴ Deze disutiliteit is het gevolg van INR monitoring, de instelperiode, dieetbeperkingen en andere gevolgen van de behandeling zoals 'bruising easily'. Bruising easily geldt ook voor rivaroxaban. Daarom is er nu voor behandeling met rivaroxaban een disutiliteit van 0,973 aangehouden. Deze utiliteit is gebaseerd op data uit de RE-LY studie. Hoewel volgens de fabrikant dabitagran meer gastrointestinale bijwerkingen geeft, kan deze disutiliteit als een benadering worden gebruikt voor de disutiliteit als gevolg van de behandeling met rivaroxaban.¹⁵ De fabrikant heeft in een gevoeligheidsanalyse ook gekeken naar een utiliteit van 1,00 (dus geen effect van behandeling).

De IS utiliteiten komen uit de Nederlandse studie van Baeten et al. (2010).¹⁶ In deze studie worden de effecten van 'integrated stroke services' op gezondheid en kosten in kaart gebracht en vergeleken met de standaard Nederlandse 'stroke' zorg. Kwaliteit van leven is gemeten op basis van de EQ-5D voor beide zorgvormen en op twee momenten, bij ziekenhuisontslag en na 6 maanden. Daarnaast wordt onderscheid gemaakt in ernst van de IS op basis van vier modified Rankin Scales (mRS) categorieën: mRS 0-1, mRS 2-3, mRS 4 en mRS 5. Voor gebruik in het model gaat de fabrikant uit van de utiliteiten zoals gemeten bij de patiënten die standaard zorg ontvangen, en wordt voor de acute fase (eerste cyclus) de utiliteit bij ontslag aangehouden en voor de volgende cycli de utiliteit na 6 maanden. De utiliteiten van de vier mRS categorieën zijn vervolgens door de fabrikant teruggebracht naar twee categorieën (mRS 1-2 voor minor IS en mRS 3-5 voor major IS) door middel van lineaire interpolatie. In tabel 4 worden de gebruikte utiliteiten gepresenteerd. De fabrikant vergelijkt deze utiliteiten met andere literatuur en ze blijken goed

overeen te komen.^{13,17} De voorkeur gaat uit naar gebruik van de studie van Baeten omdat het de Nederlandse situatie en alle IS toestanden die in het model gebruikt worden betreft. De extracranieële bloedingen (ECH) worden onderverdeeld in minor en major bloedingen. De utiliteiten zijn gebaseerd op niet-Nederlandse literatuur vanwege het ontbreken van Nederlandse data. De utiliteit voor minor bloedingen is gebaseerd op een studie van O'Brien and Gage (2005).¹⁹ In hun studie gingen zij uit van de aanname dat als gevolg van een minor bloeding de kwaliteit van leven gedurende 2 dagen zou dalen tot 0,8. Rekening houdend met deze tijdelijke afname in utiliteit, komt de fabrikant op een utiliteit van 0,798 bij het optreden van een minor bloeding. De utiliteit van major ECH is gebaseerd op de catalogus van Sullivan et al. (2006) waarin EQ-5D scores voor de US worden gegeven.²⁰ Daarin staat een disutiliteit van 0,181 genoemd voor major bloedingen waardoor de utiliteit na het zich voordoen van een major ECH wordt vastgesteld op 0,621 (0,802 - 0,181). Voor de utiliteit van SE is gebruik gemaakt van Sullivan et al. (2011) waarin een disutiliteit van 0,039 na een SE wordt gegeven, wat in het model neerkomt op een utiliteit van 0,809 (0,848-0,039).¹¹

Voor de utiliteit van intracranieële bloedingen (waarvan het overgrote deel bestaat uit hemorrhage stroke) is gebruik gemaakt van de Nederlandse studie van Baeten et al.¹⁶ Omdat in het model geen onderscheid wordt gemaakt in ernst van ICH wordt gebruik gemaakt van een gewogen gemiddelde tussen de mRS scores op basis van frequenties. Voor de eerste cyclus (acute ICH) wordt dan een utiliteit gebruikt van 0,451 en voor de volgende cycli (post ICH) wordt een utiliteit gebruikt van 0,666.

De utiliteit in de cyclus dat een MI zich voordoet (acuut) is gebaseerd op een studie van Sullivan et al. (2011) in de UK.¹¹ Zij presenteren een disutiliteit van 0,0626 wat resulteert in een utiliteit van 0,7854 (0,848-0,0626). De daaropvolgende cycli krijgen een utiliteit van 0,706 (MI post) en is gebaseerd op een studie van Tsevat et al. (1993) in de VS.²³

Tabel 1: Overzicht van baseline kansen op klinische events

	Rate per 100 patiënt jaren*	Rate per jaar	Totaal aantal events (n=6022 on treatment populatie)	Baseline kans per cyclus (3 maanden)#
IS	1,42	0,0142	161	0,36%
% minor				41%
% major				59%
SE	0,19	0,0019	22	0,05%
MI	1,12	0,0112	126	0,28%
ICH	0,74	0,0074	84	0,19%
Minor ECH	11,37	0,1137	1151	2,97%
Major ECH	2,73	0,0273		0,69%

* gemeten in de warfarine arm van de ROCKET AF studie

als volgt berekend: $p^m = 1 - (1 - p^i)^{1/4}$, waarbij p^m de baseline kans per cyclus is en p^i de kans zoals gepresenteerd in de trial.

Tabel 2 Overzicht van relatieve risico's op klinische events versus warfarine, stopkansen en mortaliteitscijfers*

		RR	95% BI -Laag	95% BI -hoog
IS	Rivaroxaban	0,94	0,75	1,17
	ASA	1,61	1,22	2,08
SE	Rivaroxaban	0,23	0,09	0,61
	ASA	1,61	1,22	2,08
MI	Rivaroxaban	0,81	0,63	1,06
	ASA	0,43	0,11	1,50
ICH	Rivaroxaban	0,67	0,47	0,93
	ASA	0,44	0,20	0,96
ECH minor	Rivaroxaban	1,04	0,96	1,13
	ASA	0,59	0,30	1,16
ECH major	Rivaroxaban	1,14	0,98	1,33

	ASA	0,59	0,30	1,16
Initiële stopkans (1 ^e cyclus)	Rivaroxaban	8,87%	8,7%	9,1%
	Warfarine	8,01%	7,8%	8,2%
Stopkans in volgende cycli	Rivaroxaban	4,39%	4,32%	4,47%
	Warfarine	4,46%	4,36%	4,51%
Sterfttekans na major IS	Acuut (= 30-dagen mortaliteit)	12,6%		
	Post	2,6% (jaar 4)		
Sterfttekans na ICH	Acuut	38,8%		
	Post	2,6% (jaar 4)		
Sterfttekans na major ECH		1,55%		
Sterfttekans na MI	Acuut	9,69%		
	Post	2,68%		

* de RR van rivaroxaban ten opzichte van warfarine komen rechtstreeks uit de ROCKET AF studie; de RR van ASA ten opzichte van warfarine komen uit een publicatie van Hart et al. (IS, SE, ICH, ECH) en werd als volgt berekend RR ASA versus warfarine= 1 / (1-RRR warf versus ASA); RR van ASA vs warfarine voor MI werd gebaseerd op een onbekende meta-analyse.

Tabel 3 Percentage patiënten dat doorgaat met behandeling

% patiënten die rivaroxaban continueren na 1 ^e cyclus	91,1%
% patiënten die rivaroxaban continueren van 2 ^e cyclus en later	78,5%
% patiënten die warfarine continueren na 1 ^e cyclus	92,0%
% patiënten die warfarine continueren van 2 ^e cyclus en later	79,2%

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gebruik van de effectiviteit zoals gemeten in de OT populatie als input voor het base-case model.

Tabel 4: Overzicht van de (dis)utiliteiten per gezondheidstoestand/event

Utiliteit per toestand		Bron
Stabiele AF	0,848	(11)
IS- acute minor (mRS 1-2, eerste cyclus)	0,655	(15)
IS- post-minor (mRS 1-2, volgende cycli)	0,752	
IS- acute major (mRS 3-5, eerste cyclus)	0,167	
IS- post-major (mRS 3-5, volgende cycli)	0,449	
ECH- minor	0,798	
ECH-major	0,621	(18)
ICH- acuut (eerste cyclus)	0,451	(15)
ICH- post	0,666	
MI- acuut (eerste cyclus)	0,7854	(11)
MI- post (volgende cycli)	0,746	(21)
SE	0,809	(11)
Disutiliteit van behandeling (utility multiplier)		
rivaroxaban	0.973	(15)
VKA	0.948	(13)

mRS= modified Rankin Scales

3.c. Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

Beschrijving: Kosten worden gedreven door de events en de verblijfsduur in een gezondheidstoestand. Het aantal events vermenigvuldigd met de kostprijzen van deze events geven de directe medische kosten als gevolg van ziekte. Directe niet-medische kosten worden bepaald door het cumulatieve verblijf in een gezondheidstoestand (volume), vermenigvuldigd door de kostprijs. De fabrikant heeft directe medische en niet-medische kosten meegenomen in het model. Zoals al beschreven in paragraaf 2.c Studieperspectief zijn de indirect niet-medische kosten buiten beschouwing gelaten. Tabel 5 geeft een overzicht van alle gehanteerde kosten, de bronnen en gerelateerde opmerkingen/ aannames. Alle kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2011.

Er wordt onderscheid gemaakt in de volgende kostensoorten:

1. Medicatiekosten: gebaseerd op de officiële Nederlandse prijzen
2. Kosten voor INR management en andere medische controles
3. Medische kosten door klinische events
4. Reiskosten

De kosten van ernstige en niet-ernstige IS in de eerste cyclus (acuut) en in de volgende cycli werd bepaald op basis van de Nederlandse studie van Baeten et al.¹⁶ omdat deze de Nederlandse situatie betreft en onderscheid maakt in verschillende levels van ernst (mRS scores). De kosten van standaard behandeling zijn gebruikt voor het model. In de studie werden voor vier levels van ernst kosten bepaald voor de eerste 6 maanden, 7 tot 12 maanden en kosten na een jaar.¹⁶ De fabrikant heeft eerst de kosten van vier levels terug gebracht naar 2 mRS levels door middel van lineaire interpolatie. Vervolgens werden de kosten per cyclus (3 maanden) geschat door de kosten per 6 maanden te delen door twee. Voor de eerste cyclus werden de kosten van de eerste 12 maanden genomen. De kosten na 1 jaar werden gebruikt voor alle volgende cycli. Dus in de eerste cyclus worden de meeste IS kosten gemaakt (alle kosten uit het eerste jaar van Baeten et al.¹⁶ en gecorrigeerd voor event gerelateerde en natuurlijke sterfte), en deze kosten verschillen per leeftijd van de patiënt. In tabel 5 staan de kosten in de eerste cyclus voor een 71-jarige patiënt. De IS kosten voor alle volgende cycli zijn voor elke patiënt gelijk (ongeacht leeftijd) en dus gebaseerd op de kosten van Baeten et al. na een 1 jaar.¹⁶ Deze kosten staan gepresenteerd in tabel 5.

Eenzelfde aanpak als bij IS is gebruikt voor de berekening van de ICH kosten. Ook hiervoor is de studie van Baeten et al.¹⁶ gebruikt, omdat wordt aangenomen dat de meeste ICH, hemorrhage CVA's betreffen. Omdat er maar een level van ernst voorkomt in het model, zijn voor ICH alle mRS levels samen gevoegd. Daarnaast is ook hier ervan uitgegaan dat alle 1^e jaarskosten van Baeten et al.¹⁶ plaatsvinden in de eerste cyclus (acute fase) en afhankelijk zijn van leeftijd (door correctie voor sterfte). De kosten na 1 jaar worden dan gebruikt voor alle volgende cycli (post-event). Eenzelfde systematiek is gebruikt voor de kosten van MI (acuut en post), die gebaseerd zijn op een Nederlandse studie van Greving et al., die onderscheid maakt in MI kosten gedurende het eerste jaar en MI kosten in alle volgende jaren.¹⁷ Ook hier wordt ervan uitgegaan dat alle 1^e jaarkosten plaatsvinden in de eerste cyclus (gecorrigeerd voor sterfte). De schatting van de kosten voor een major ECH is gebaseerd op de kosten van een gastrointestinale bloeding zoals gegeven in het Nederlandse artikel van Vonkeman et al. (2007)¹⁸ dit omdat de meeste major ECH bloedingen dit type bloedingen betreft. De kosten van een minor ECH zijn gelijk aan de kosten voor een bezoek aan de spoedeisende hulp, Onder deze categorie bloedingen wordt een bloedneus, bloedend tandvlees, bloed in de urine, rectaal bloedverlies of hemoptysis verstaan.

De kosten van VKA monitoring van alle 'gebruikers' samen voor onderhoudsbehandeling zijn €259,24 gemiddeld per jaar - inclusief de kosten van zelf-monitoring. Alleen de reiskosten die verschillen tussen de twee groepen worden meegenomen in de analyse. De reiskosten voor VKA monitoring worden meegenomen op basis van standaardprijzen uit Hakkaart et al. en op basis van het geschatte aantal bezoeken aan de tromboseklinieken dat is gebaseerd op het jaarverslag van de FNT (6,3 controles in eerste cyclus, 5 controles bij herstart behandeling en 4,6 controles bij onderhoudsbehandeling).^{23,24}

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gehanteerde kosten.

Tabel 5: Identificatie en waardering van kosten (2011€)

	Eenheidsprijs	Bron	Opmerkingen
Medicatie- en monitoringkosten (per cyclus van 3 maanden)			
Rivaroxaban (20 mg)	€ 228,79	Bayer B.V.	Gebaseerd op 90 stuks a €2,54
Controle Rivaroxaban- huisarts	€ 28,43	(23)	Gebaseerd op 1 huisartsconsult

			zowel in de eerste cyclus als in alle volgende cycli
Aspirine (150 mg)	€ 9,55	www.medicijnkosten.nl	Gebaseerd op 90 stuks a €0,11
Controle aspirinegebruik-huisarts	€ 28,43	(23)	Gebaseerd op 1 huisartsconsult zowel in de eerste cyclus als in alle volgende cycli
Vitamine K-antagonisten	€ 13,01	www.medicijnkosten.nl	Gebaseerd op 90 stuks a €0,14 (dit is een gewogen gemiddelde van acenocoumarol en fenprocoumon)
VKA monitoring 1 ^e cyclus bij initiële start behandeling	€ 102,46		Kosten van INR controle zijn gebaseerd op een huisartsconsult, de structurele consulten gebeuren door een verpleegkundige in 92% van de gevallen (61% in kliniek en 39% thuis) en 8% van de patiënten doet de INR controles zelf. In de eerste cyclus (bij start VKA) wordt uitgegaan van 6,3 controles, in de eerste cyclus bij herstart behandeling wordt uitgegaan van 5 controles en bij onderhoudstherapie (volgende cycli) wordt uitgegaan van 4,6 controles.
VKA monitoring 1 ^e cyclus bij herstart behandeling	€ 68,66		
VKA monitoring onderhoudsbehandeling volgende cycli	€ 64,70		
Event kosten en post-event zorg (per cyclus van 3 maanden)			
IS- acuut minor (1 ^e cyclus)	€ 18.499*	(16)	Nederlandse kostendata betreffende CVA binnen 6 maanden na event, na 6 maanden en na 1 jaar uit 2003 omgezet naar 2011, naar twee severity levels middels lineaire interpolatie. Vervolgens werden kosten per cyclus (3 maanden) bepaald, rekening houdend met sterfte.
IS- post minor (volgende cycli)	€ 1.434		
IS- acuut major (1 ^e cyclus)	€ 42.645*		
IS- post major (volgende cycli)	€ 3.824		
ICH- acuut (1 ^e cyclus)	€ 23.471*		
ICH- post (volgende cycli)	€ 1.634		
SE- acuut (1 ^e cyclus)	€ 1.718	NZA	Er wordt aangenomen dat 50% van de patiënten met een SE geen behandeling nodig heeft. Laagste kosten van NZA zijn €199 en voor SE behandeling worden kosten van €3.236 aangenomen. Dus kosten worden 50%*€199 + 50%*€3.236.
ECH- niet-ernstig (acuut, 1 ^e cyclus)	€ 153	(23)	Aanname gebaseerd op een bezoek aan de Spoedeisende Hulp en volledig herstel na 3 maanden.
ECH- ernstig (acuut, 1 ^e cyclus)	€ 9.332	(18)	Aanname volledig herstel na 3 maanden
MI- acuut (1 ^e cyclus)	€ 15.394*	(17)	De kosten uit Greving (in het eerste jaar en daaropvolgende jaren) zijn omgezet naar 3-maandelijke cycli, geconverteerd naar 2011 euro's en ook hier wordt aangenomen dat alle kosten uit het eerste jaar in de eerste cyclus plaatsvinden (gecorrigeerd voor sterfte)
MI- post (volgende cycli)	€ 271		

Andere kosten			
Reiskosten VKA monitoring - initiële start behandeling	€ 31,23	(23)	Voor de base-case wordt ervan uitgegaan dat 1/3 van de patiënten met de auto reist, 1/3 met OV en 1/3 met de taxi. Voor de laagste waarde wordt uitgegaan dat iedereen met OV reist (€1,64 per bezoek) en voor de hoogste waarde reist iedereen met de taxi (€20 per bezoek). Verder voert 8% van de patiënten de monitoring zelf thuis uit en 39% wordt thuis gemonitord.
Reiskosten VKA monitoring - Herstart behandeling	€ 24,61		
Reiskosten VKA monitoring - Onderhoudsbehandeling	€ 22,69		

* Dit bedrag is per leeftijd variabel in verband met sterfte correctie. Dit is een voorbeeld voor een 71-jarige patiënt.

3.d. Methode modellering

De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een Markov model waarin het natuurlijk ziektebeloop van patiënten met atriumfibrilleren wordt gevolgd, met kans op relevante klinische events (IS, SE, MI, ICH, ECH en overlijden). Deze klinische events kunnen tijdelijk zijn of permanente gevolgen hebben.

Modelstructuur

In figuur 1 is de vereenvoudigde modelstructuur weergegeven. In het model worden patiënten met atriumfibrilleren levenslang gevolgd in 3 maandelijkse cycli. Patiënten komen het model binnen bij het starten van de behandeling, dus rivaroxaban of VKA. Het model bestaat uit 14 gezondheidstoestanden, en is gebouwd in Microsoft Excel. De gezondheidstoestanden zijn als volgt:

- Stabiele atriumfibrillatie in behandeling: behandeling met rivaroxaban of VKA
- Stabiele atriumfibrillatie en geen behandeling meer met rivaroxaban of VKA maar behandeling met aspirine
- Ischemische CVA:
 - acute niet-ernstige CVA (1^e cyclus)
 - post niet-ernstige CVA (volgende cycli): patiënten continueren behandeling ongeacht voorgeschiedenis
 - acute ernstige CVA (1^e cyclus)
 - post ernstige CVA (volgende cycli): patiënten continueren behandeling ongeacht voorgeschiedenis.
- Bloedingen:
 - acute niet-ernstige ECH (1^e cyclus)
 - acute ernstige ECH (1^e cyclus)
 - acute ICH (1^e cyclus)
 - post ICH (volgende cycli)
- Myocard infarct;
 - acuut (1^e cyclus)
 - post MI (volgende cycli)
- Systemische embolie acuut (1^e cyclus)
- Dood.

De cyclusduur bedraagt dus 3 maanden en 1.000 patiënten starten in het model zodra ze de eerste behandeling krijgen in de toestand stabiele atriumfibrillatie. Na de eerste cyclus blijven patiënten onder behandeling (toestand stabiele atriumfibrillatie met behandeling) of stoppen met behandeling (toestand stabiele atriumfibrillatie zonder behandeling). De patiënten blijven in de toestand stabiele atriumfibrillatie met behandeling tot het moment dat ze een klinisch event doormaken of stoppen met behandeling. Patiënten lopen altijd het risico op het krijgen van een complicatie ongeacht een acute complicatie in de voorgeschiedenis, maar patiënten kunnen niet twee acute complicaties krijgen in een cyclus. Patiënten lopen altijd een risico om te overlijden, door een natuurlijke dood, als gevolg van een complicatie of bij een verhoogde kans na een eerdere complicatie. Patiënten die een extracraniale bloeding hebben doorgemaakt en een hoog risico op CVA hebben (CHADS₂score \geq 3) zullen behandeling herstarten. In de ROCKET AF trial heeft 87% van de patiënten een CHADS₂score $>$ 3. Dit is volgens de fabrikant hoger dan in de Rotterdam studie (Heeringa et al.²⁶), dus de Nederlandse situatie. Maar volgens de fabrikant is de incidentie van ICH zo laag dat dit niet van invloed zal zijn op het eindresultaat. Dit moet echter wel

in een extra scenarioanalyse aangetoond worden. De overgangskansen op klinische complicaties zijn beschreven in paragraaf 3.b over effectparameters. Het baseline risico op een IS en andere klinische events werd bepaald op basis van de resultaten van de ROCKET AF studie. Patiënten in de post-IS, post-ICH en post-MI toestand zullen niet meer naar de (tijdelijke) toestanden ECH en SE gaan omdat ze anders ook weer in de stabiele atriumfibrillatie toestand zouden kunnen komen. Dit zou betekenen dat hun toestand verbetert na het zich voordoen van een bloeding en dat is geen logisch pad. Wel worden de kosten van dergelijke tijdelijke complicaties aan deze patiënten toegekend. De utiliteiten niet omdat deze hoger zijn dan de toestand waar ze zich al in bevinden. De fabrikant geeft aan dat de gezondheidstoestand TIA niet is opgenomen in het model, omdat er niet genoeg gegevens beschikbaar zijn. In de ROCKET AF studie werd TIA gerapporteerd als een bijwerking van de behandeling en niet als een apart klinisch event.

In het model zullen patiënten stoppen met behandeling als zich een klinisch event voordoet of om andere redenen. De stopkansen uit de ROCKET AF studie zijn gebruikt (zie tabel 2 en 3) en kunnen de volgende redenen hebben:

- veiligheidsredenen
- HIV diagnose,
- abnormale leverfunctie,
- creatinine klaring <25 ML/min bij 2 opeenvolgende metingen,
- geen therapietrouw,
- behoefte aan geëxcludeerde medicatie.

Daarnaast zullen patiënten stoppen met behandeling als zich klinische complicaties voordoen:

- Eenmaal gestopt met behandeling (en onder behandeling met ASA) zal ECH, SE of ICH niet leiden tot herstart behandeling;
- Eenmaal gestopt met behandeling (en onder behandeling met ASA) zal een IS of MI leiden tot herstart behandeling;
- Onder behandeling, zal een ICH leiden tot stoppen met behandeling, tenzij er een verhoogd risico op IS is (CHADS2 >3 of hoger)
- Onder behandeling, zal een IS, MI, ECH of SE niet leiden tot een verandering in behandeling, dus de patiënt blijft onder behandeling.

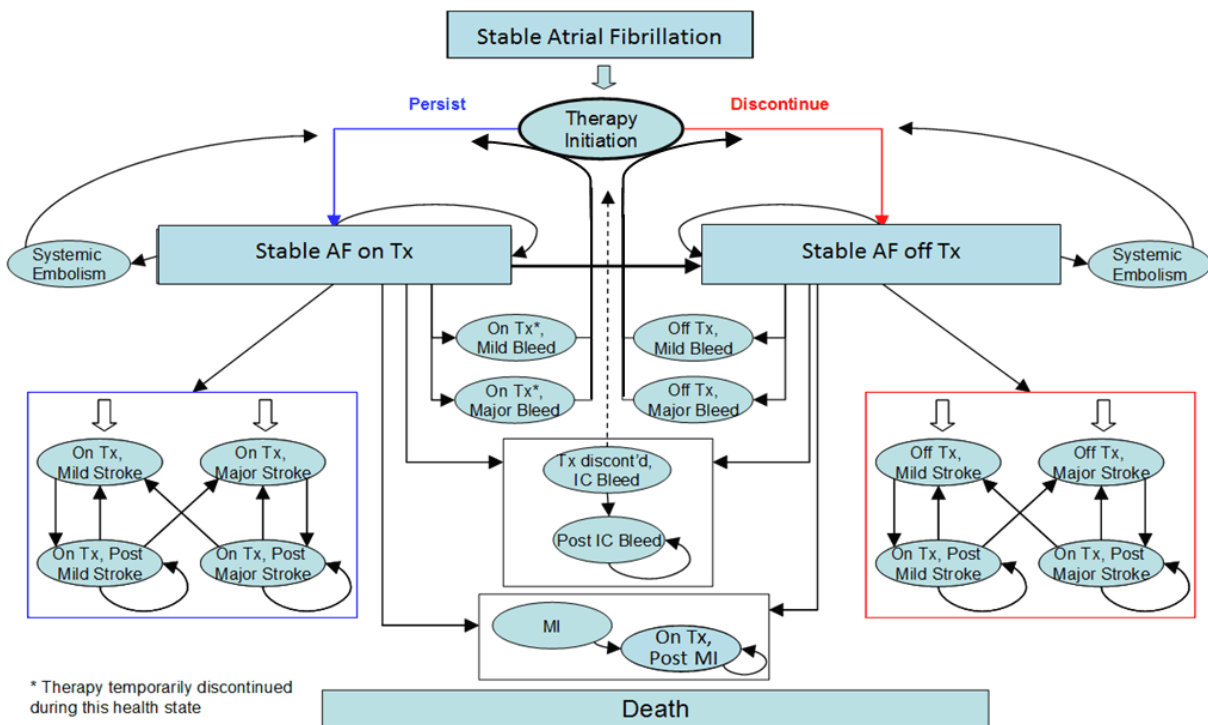
De baseline risico's op IS en SE in het model worden aangepast naar leeftijdsgroep op basis van een risicocalculator van de Framingham Heart studie.²⁷ In deze studie werd het RR op IS en SE afhankelijk van leeftijd omgezet met voor de leeftijd van 65 jaar een RR van 1,0 en alle overige leeftijden hebben een risico ten opzichte daarvan. Voor het model is de leeftijdscategorie van 70-74 jaar op 1,0 gezet. In het model wordt rekening gehouden met deze leeftijdscorrectie door specifieke transitie matrices voor elke leeftijdsgroep.

In het model wordt geen rekening gehouden met de mate waarin patiënten die VKA krijgen in het streefgebied van de INR zitten. Patiënten met een suboptimale INR controle hebben een grotere kans op klinische events. Vaak is de INR controle (Time in Therapeutic Range, TTR) beter dan in de gebruikelijke klinische praktijk (externe validiteit). Echter, voor Nederland is de TTR hoger dan in de ROCKET AF studie. Indien data per TTR kwartiel beschikbaar zijn uit de ROCKET AF studie, moet alsnog in een scenarioanalyse onderzocht worden wat de invloed is van een situatie met betere INR controle op het eindresultaat.

In het model worden patiënten eerst met rivaroxaban of warfarine behandeld en bij hierboven genoemde redenen stappen ze over naar een behandeling met aspirine. Volgens de fabrikant is het met de huidige beschikbare data niet mogelijk om te kijken naar een tweedelijsbehandeling van VKA na rivaroxaban. Het toevoegen van de optie van andere tweedelijsbehandelingen aan het model bijvoorbeeld het switchen van rivaroxaban naar warfarine en vice versa zou het model realistischer maken.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de methode van modellering maar heeft daarbij nog de volgende kritiepunten:

- De aanvrager zou in het model ook moeten kijken naar een tweedelijsbehandeling zoals een switch van VKA naar rivaroxaban of omgekeerd.



Figuur 1: Structuur van het gebruikte model

3.e. Aannames

- De base case patiëntenpopulatie zijn patiënten met atriumfibrillatie met een CHADS2-score van minimaal 2 en een leeftijd van 71 jaar.
- Alle patiënten starten in het model met stabiele atriumfibrillatie
- in elke cyclus van 3 maanden kan slechts één klinisch acuut event plaatsvinden
- alle patiënten die een IS doormaken zullen AOC ontvangen na stabilisatie ongeacht het stoppen van behandeling voordat de IS zich voordeed
- alle patiënten die een bloeding doormaken zullen tijdelijk stoppen met behandeling
- alle patiënten die een ICH doormaken zullen stoppen met behandeling behalve patiënten met een hoog risico op CVA (CHADS2 score 4 of hoger)
- Patiënten die stoppen met warfarine of rivaroxaban switchen naar aspirine.
- Bij ASA behandeling is de RR ten opzichte van warfarine behandeling van IS gelijk aan dat van SE, en is de RR van minor ECH gelijk aan dat van major ECH.
- Andere bijwerkingen dan de veiligheid uitkomsten zijn niet in het model meegenomen.
- Minor IS, minor ECH en SE hebben geen sterfte als gevolg.
- Zowel de behandeling met rivaroxaban als de behandeling met warfarine hebben effect op de kwaliteit van leven. De disutiliteit door de behandeling verschilt echter tussen de twee behandelingen.
- Voor de schatting van kosten van ICH is ervan uitgegaan dat de meeste ICH hemorrhage strokes betreffen en is dus ook uitgegaan van kosten van HS.
- Voor de schatting van kosten van SE is ervan uitgegaan dat 50% van de patiënten met SE geen behandeling nodig heeft en 50% wel.
- Monitoring kosten bij rivaroxaban gebruik is gebaseerd op 1 huisartsconsult per cyclus.
- De kosten van een niet-ernstige ECH is gebaseerd op een bezoek aan de spoedeisende hulp.
- Aangenomen wordt dat patiënten met een ernstige ECH na 3 maanden volledig hersteld zijn.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de aannames.

3.f. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyses wordt de robuustheid van de

resultaten vastgesteld. In het geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste. **Beschrijving:** De fabrikant heeft de robuustheid van de uitkomsten in de base-case analyse onderzocht door middel van univariate gevoeligheidsanalyses voor alle parameters die als input dienen voor het model. Van alle onderzochte parameters zijn in de univariate gevoeligheidsanalyses de 95% betrouwbaarheidsintervallen gebruikt en daarnaast werd de invloed ervan op de incrementele effecten en kosten gepresenteerd met tornadodiagrammen. In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de robuustheid van de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) onderzocht. Een brede set van model parameters werd tegelijkertijd gevarieerd binnen hun 95% betrouwbaarheidsinterval. Tabel 6 geeft de variabelen en de bijbehorende kansverdelingen weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

Er zijn door de fabrikant ook een aantal scenarioanalyses uitgevoerd:

- in de base-case analyse wordt als startleeftijd in het model uitgegaan van een leeftijd van 71 jaar (uit de ROCKET AF studie). In een scenarioanalyse wordt gekeken naar aanpassing van de startleeftijd naar 65 en 80 jaar. Hierbij dient opgemerkt te worden dat alleen de volgende parameters voor leeftijd gecorrigeerd kunnen worden: IS, SE en natuurlijke mortaliteit. Vanwege gebrek aan data kunnen bloedingen, MI en event gerelateerde mortaliteit dus niet voor leeftijd gecorrigeerd worden.
- de base-case post IS mortaliteit en post ICH mortaliteit waren gebaseerd op de 4-jaarsmortaliteit van Marini et al. (2,6% per cyclus). In dit scenario werd gekeken naar de invloed van gebruik van de 2-jaarsmortaliteit van Marini et al (3,7% per cyclus).
- in de base-case analyse is gebruik gemaakt van de ROCKET-AF OT populatie en in een scenarioanalyse is er gebruikt gemaakt van de ITT populatie.
- in de base-case analyse is er een disutiliteit voor zowel de behandeling met rivaroxaban als met warfarine meegenomen. In dit scenario wordt er gekeken naar de incrementele kosten per QALY als deze disutiliteiten niet worden meegenomen.
- in de base-case analyse is er gebruik gemaakt van de totale ROCKET-AF studiepopulatie. Het gebruik van deze internationale studie betekent dat er gebruik is gemaakt een studiepopulatie die niet overeenkomt met de Nederlandse situatie. Door de trombose zorgverlening in Nederland is de tijd dat patiënten zich binnen de streefwaarden van INR controle bevinden veel hoger dan in andere landen. De invloed hiervan is onderzocht in een scenarioanalyse door een subgroepenanalyse uit te voeren op patiënten in het derde cTTR kwartiel (65,5%-72,6%).
- de base-case analyse geeft een verhouding van 37,5% VKA naïeve en 62,5% eerder VKA gebruik wat overeenkomt met de verdeling in de ROCKET AF studie. In twee scenarioanalyses is er gekeken naar enerzijds 100% naïeve VKA patiënten (eerstelijnsbehandeling met rivaroxaban) en anderzijds 100% eerder VKA (tweedelijnsbehandeling met rivaroxaban) gebruik. Dit om een switch van rivaroxaban naar VKA te simuleren.

Tabel 6: parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyses

<i>Parameter</i>		<i>kansverdeling</i>
Kansen events	RR	lognormaal
Baseline kansen events bij warfarine	%	Bèta
Sterftcijfers	%	Bèta
Utiliteit toestand	%	Bèta
Kosten	€	Gamma
Zorggebruik	aantallen	Gamma

Conclusie: De CFH vindt dat de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses voldoende inzichtelijk gemaakt zijn.

4. Uitkomsten

4.a. Effecten

De aanvrager claimt dat behandeling met rivaroxaban resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van VKA (0,257 QALY per patiënt, zie tabel 7).

Tabel 7: Totale en incrementele effecten voor rivaroxaban versus VKA per patiënt

	Disconteringsvoet 1,5%		Disconteringsvoet 0%	
	QALY	LYG	QALY	LYG
Rivaroxaban	9,71	12,21	10,91	13,75
VKA	9,53	12,09	10,70	13,60
Incrementeel Rivaroxaban vs VKA	0,184	0,121	0,209	0,145

In tabel 8 staan het aantal klinische events per patiënt die volgens de aanvrager zijn opgetreden in beide behandelarmen gedurende de levenslange tijdshorizon. Bij patiënten die met rivaroxaban behandeld worden doen zich gemiddeld 1,697 klinische events voor en bij patiënten behandeld met VKA gemiddeld 1,677. Het omgekeerde verschil in QALYs (meer bij rivaroxaban dan bij VKA) komt doordat het ene event meer impact heeft op de gezondheid dan de ander. Verder bleek uit de resultaten dat patiënten uit beide groepen ongeveer even lang behandeld werden (6,18 jaar versus 6,19 jaar).

Tabel 8: Gemiddeld aantal klinische events per patiënt voor rivaroxaban versus VKA

Events		Rivaroxaban	VKA	Vershil
IS	Niet ernstig	0,124	0,125	-0,001
	Ernstig	0,178	0,179	-0,001
SE		0,030	0,035	-0,005
ICH		0,053	0,066	-0,014
ECH	Niet ernstig	0,985	0,951	0,034
	Ernstig	0,239	0,221	0,019
MI		0,088	0,100	-0,012
	Totaal	1,697	1,677	0,02

4.b. Kosten

De behandeling met rivaroxaban resulteert volgens de aanvrager in € 2.102 meer kosten per patiënt (verdisconteerd) ten opzichte van VKA. Dit komt voornamelijk door de hogere medicatiekosten van behandeling met rivaroxaban. Echter voor rivaroxaban zijn er geen reiskosten meegenomen, terwijl de patiënten elke cyclus een huisartsconsult hebben. Daarnaast is de schatting voor de reiskosten voor VKA monitoring vrij hoog aangezien de trombosedienst ook bij patiënten thuis komt. Zie tabel 9 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 9: Incrementele en totale kosten voor rivaroxaban en VKA uitgedrukt in Euro's voor een levenslange analyseperiode per patiënt (4% discontering).

	Rivaroxaban	VKA	Vershil
Medicatiekosten (€)	4.720	456	4.264
Monitoring kosten (€)	561	1.871	- 1.310
Event kosten (€)	21.736	22.132	-512
Reiskosten (€)	0	456	-456
Totaal (€)	27.018	24.916	2.102
Incrementele kosten (€)			2.102

4.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

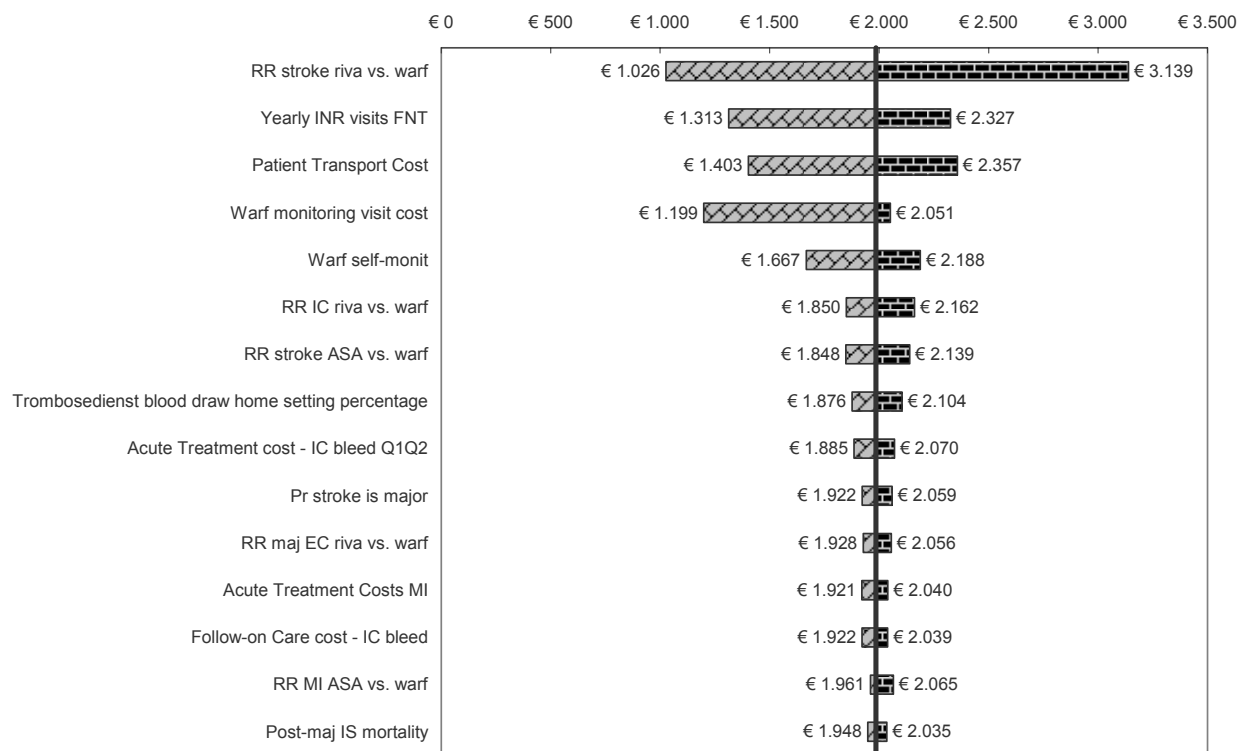
De aanvrager claimt een kosteneffectiviteit van behandeling met rivaroxaban versus VKA met een ratio van € 11.396 per QALY (zie tabel 10).

Tabel 10: Incrementele kosteneffectiviteit voor rivaroxaban versus VKA

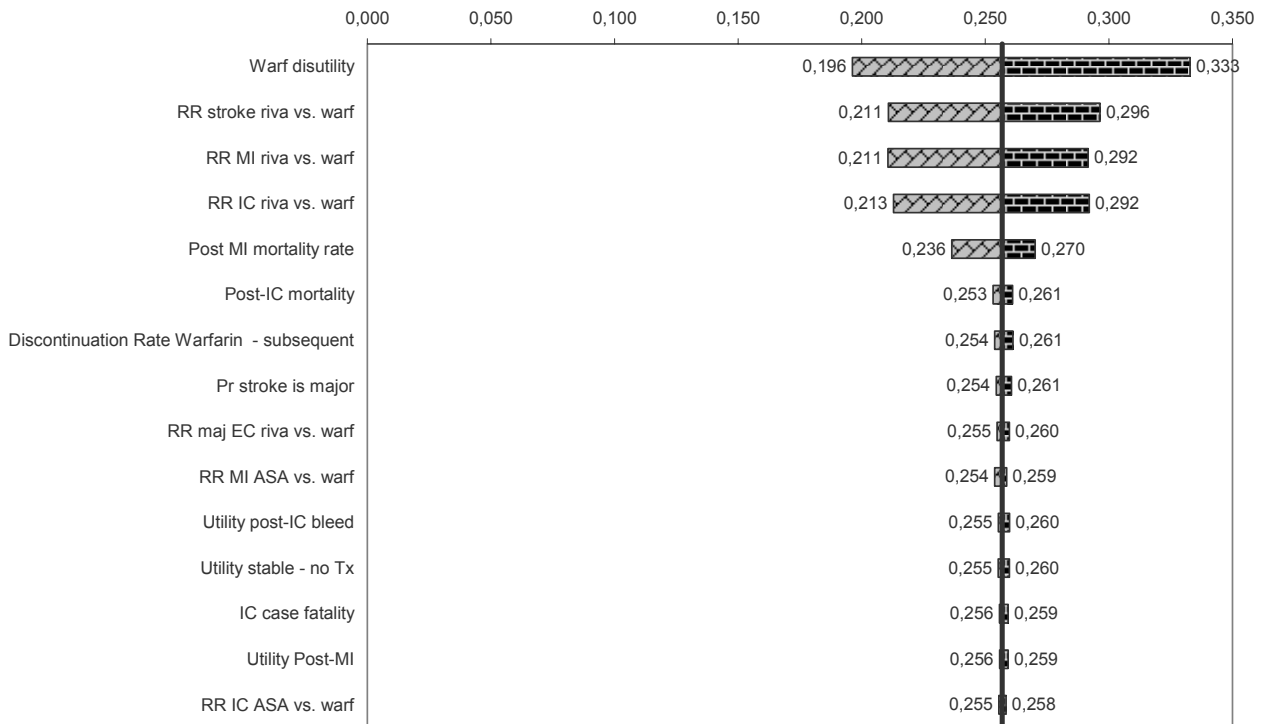
	Disconteringsvoet kosten 4% effecten 1,5%	Disconteringsvoet kosten 0% effecten 0%
IKUR rivaroxaban vs VKA	11.396/QALY	13.251/QALY
IKER rivaroxaban vs VKA	17.416/LYG	19.031/LYG

4.d. Gevoeligheidsanalyse

In figuur 2 staat de tornado diagram voor de totale verdisconteerde incrementele kosten. Hierin staan alleen de 15 variabelen met de meeste invloed op het eindresultaat. De incrementele kosten zijn het meest gevoelig voor het relatieve risico van IS tussen rivaroxaban en warfarine afkomstig uit de ROCKET AF studie. Daarnaast zijn de incrementele kosten voornamelijk gevoelig voor de variabelen die te maken hebben met de INR monitoring (jaarlijks aantal controles voor VKA, de geassocieerde reiskosten, de kosten per bezoek, het percentage patiënten dat aan zelfmonitoring doet en het aantal onderzoeken dat door de trombosediensten bij patiënten thuis wordt uitgevoerd). In figuur 3 staat de tornado diagram voor de totale verdisconteerde incrementele QALYs. Ook hier geldt dat alleen de 15 meest gevoelige variabelen gepresenteerd worden. Het aantal QALYs is het meest gevoelig voor de disutiliteit die gebruikt wordt voor warfarine. Daarnaast zijn de incrementele QALYs gevoelig voor het relatieve risico op IS, MI en ICH. Ook speelt het post MI mortaliteitscijfer een rol van onzekerheid.

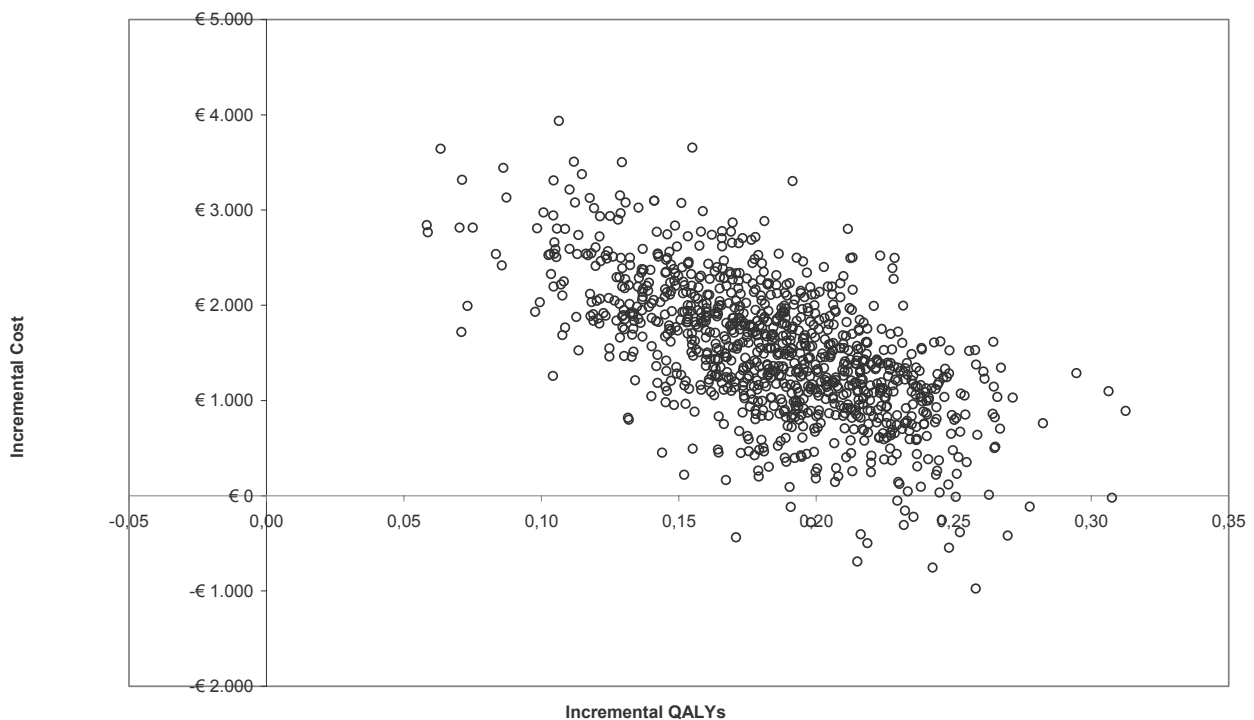


Figuur 2: Tornadodiagram van totale incrementele kosten (verdisconteerd)

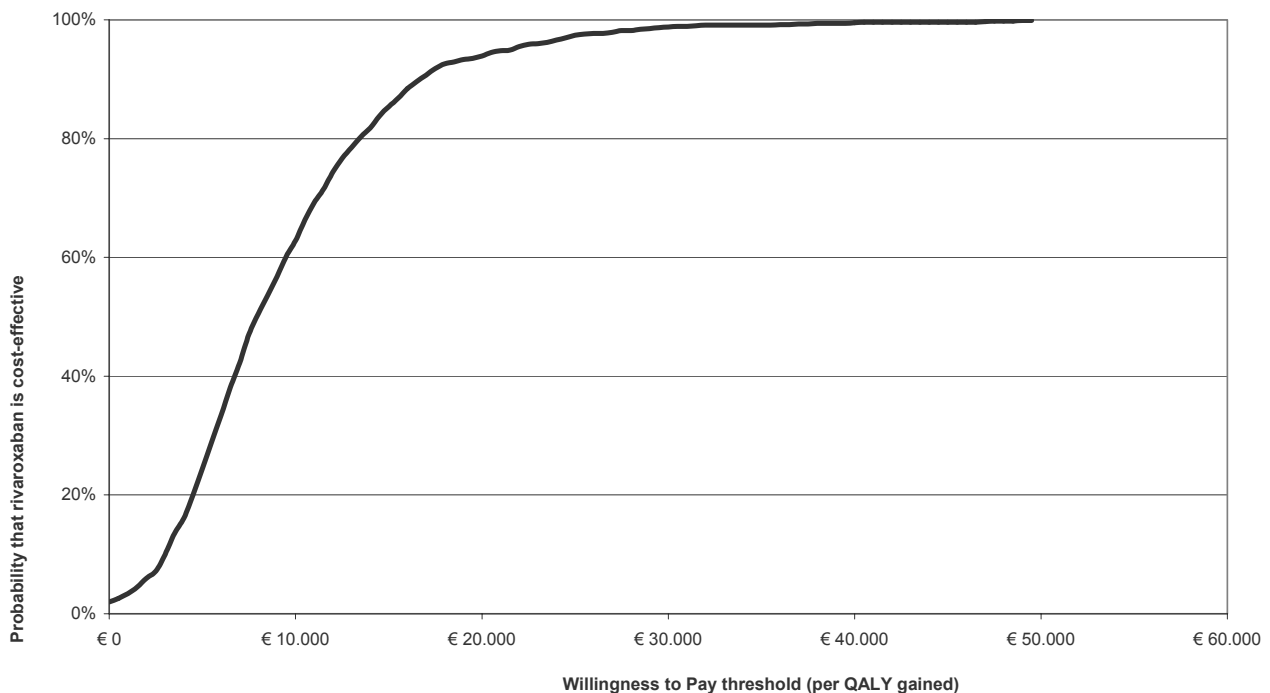


Figuur 3: Tornadodiagram van totale incrementele QALYs (verdisconteerd)

In figuur 4 staat de scatterplot van rivaroxaban versus VKA die resulteert uit de probabilistische gevoeligheidsanalyse. Hieruit blijkt dat 98% van de simulaties resulteert in een toename in aantal QALYs tegen extra kosten bij behandeling met rivaroxaban ten opzichte van VKA behandeling. Uit de kosteneffectiviteits acceptability curve in figuur 5 blijkt dat bij een WTP drempel van €20.000 per QALY de kans 94% is dat rivaroxaban een kosteneffectieve behandeling is ten opzichte van VKA behandeling.



Figuur 4: Cost-effectiveness scatterplot voor rivaroxaban versus VKA, ICER wordt gepresenteerd als kosten per QALY (1,000 replicaties)



Figuur 5: Cost-effectiveness acceptability curve met de kansen dat rivaroxaban en VKA kosten-effectief zijn bij verschillende willingness-to-pay drempels.

De scenarioanalyses die zijn gedaan om te kijken wat de invloed is van een lagere of hogere startleeftijd van de patiënten in het model laten geen groot verschil in IKUR zien namelijk € 7.461 per QALY (65 jaar) en € 8.029 per QALY (80 jaar).

Daarnaast zal bij gebruik van de hogere mortaliteit als gevolg van post ernstige IS of post ICH (3,7% per kwartaal) de IKUR en IKER iets verlagen omdat er een groter verschil in QALYs en LYG zal resulteren. De verschillen zijn echter niet noemenswaardig te noemen (€7.561 per QALY ten opzichte van €7.715 per QALY in de base-case).

De scenarioanalyse naar de invloed van de disutiliteiten op de incrementele kosten per QALY laten zien dat als de disutiliteiten voor beide behandelingen niet worden meegenomen de incrementele kosten per QALY stijgt naar €19.254.

In de vierde scenarioanalyse is er gebruikt gemaakt van het derde kwartiel van de center TTR. De patiënten in deze subgroep komen het meest overeen met de Nederlandse patiënten. Door te kijken naar het derde kwartiel verbetert de ICER naar (€9.857/QALY en €14.982/LYG).

Het gebruik van de data uit de ITT populatie van de ROCKET-AF studie in plaats van de OT populatie leidt tot een hogere ICER ook als gecorrigeerd wordt voor de discontinuering.

De vergelijking tussen het scenario met 100% VKA naïeve patiënten en 100% eerder VKA gebruik laat zien dat dit incrementele kosten per QALY voor de groep met eerder gebruik lichtelijk hoger is. Op dit moment is het niet mogelijk om te kijken naar een tweedelijnsbehandeling van VKA na rivaroxaban vanwege een gebrek aan data.

Conclusie: De CFH vindt dat de resultaten en de gevoeligheidsanalyses voldoende zijn uitgewerkt.

5. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat behandeling met rivaroxaban een kosteneffectieve behandeling is ten opzichte van VKA behandeling. De resultaten zijn gevoelig voor de relatieve risico's op IS, MI en ICH, de disutiliteit die gebruik wordt voor warfarine behandeling en alle variabelen die te maken hebben met de INR monitoring (jaarlijks aantal controles voor VKA, de geassocieerde reiskosten, de kosten per bezoek, het percentage patiënten dat aan zelfmonitoring doet en het aantal onderzoeken dat door de trombosediensten bij patiënten thuis wordt uitgevoerd).

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van rivaroxaban bij de preventie van CVA en systemische embolie voldoende is onderbouwd.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in oktober 2012

6. Literatuur

1. ROCKETAF study investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010 Mar;159(3):340-347
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. et al for the ROCKET AF investigators". Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. Epub 2011 Aug 10. + supplementary appendix.
3. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Atriumfibrilleren. Utrecht, 2009. Rapportnr. M79. Beschikbaar via: nhg.artsennet.nl
4. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriele Trombose. Utrecht, 2008. Beschikbaar via www.cbo.nl.
5. CFH rapport dabigatran, 2012.
6. Hylek E, Go A, Chang Y. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine.* 2003;349(11):1019-26.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-Dose Warfarin versus Aspirin for Preventing Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Annals of internal medicine.* 2007 Jun;147(8):590-2.
8. Oxford Outcomes. Network meta-analysis incorporating results of the ROCKET trial. Stroke prevention in atrial fibrillation. May 2011.
9. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2005 Jun;36(6):1115-9.
10. Hoit BD, Gilpin EA, Henning H, Maisel AA, Dittrich H, Carlisle J, et al. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. *Circulation.* 1986;
11. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ et al. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Medical Decision Making* 2011: published ahead of print 21 March 2011.
12. Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PFM, Krabbe PFM, Busschbach JJV. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health Economics.* 2006;1132(June):1121-32.
13. Robinson A, Thomson R, Parkin D, Sudlow M, Eccles M. How patients with atrial fibrillation value different health outcomes: a standard gamble study. *Journal of health services research & policy.* 2001;6(2):92.
14. Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Archives of internal medicine.* 1996;156(16):1829.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence, "Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. TA249.," 2012. [Online]. Available: <http://www.nice.org.uk/ta249>
16. Baeten S a, van Exel NJ a, Dirks M, Koopmanschap M a, Dippel DW, Niessen LW. Lifetime health effects and medical costs of integrated stroke services - a non-randomized controlled cluster-trial based life table approach. *Cost effectiveness and resource allocation.* C/E. 2010 Jan;8(1):21.
17. Greving J, Visseren F, de Wit G, Algra a. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *Bmj.* 2011 Mar 30;342(mar30 3):d1672-d1672.
18. Vonkeman HE, Klok RM, Postma MJ, Brouwers JRB, Van de Laar MAFJ. Direct medical costs of serious gastrointestinal ulcers among users of NSAIDs. *Drugs & aging,* 2007; 24(8): 681-90.
19. O'Brien CL, Gage BF. Costs and effectiveness of ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation. *JAMA.: the journal of the American Medical Association.* 2005 Feb 9;293(6):699-706.

20. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics*. 2006 Jan;24(10):1021-33.
21. Robinson MB, Thompson E, Black NA. A model for estimating the cost-utility of clinical audit: The example of thrombolysis for suspected acute myocardial infarction. *International journal of technology assessment in health care*. 1998;14(01):161-71.
22. Tsevat J, Goldman L, Soukup JR, Lamas GA, Connors KF, Chapin CC, et al. Stability of time-tradeoff utilities in survivors of myocardial infarction. *Medical Decision Making*. 1993;13(2):161.
23. College voor Zorgverzekeringen. Handleiding voor kostenonderzoek: Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2010.
24. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. patiëntaantallen, kwaliteit, indicaties, complicaties, controlefrequentie, longterm, bepalingen, zelfmanagement, streefwaarden. *Samenvatting Medische Jaarverslagen 2009*. 2009;
25. Rombouts EK, Rosendaal FR, Meer FJM van der. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy_: Frequency and risk factors. *October*. 2009;(101):552-6.
26. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal*. 2006 Apr;27(8):949-53.
27. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA_: the journal of the American Medical Association*. 2003 Aug 27;290(8):1049-56.

Farmaco Economisch rapport rivaroxaban (Xarelto®) voor de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rivaroxaban (Xarelto®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Economische evaluatie	Voor de kostenutiliteitsanalyse is gebruik gemaakt van een Markov model met een levenslange tijdshorizon in MS Excel.
Vergelijkende behandeling	In de economische evaluatie is rivaroxaban vergeleken met enoxaparine/warfarine op basis van de resultaten uit de EINSTEIN acute DVT studie.
Belangrijkste klinische aannames	<ul style="list-style-type: none">- Er wordt vanuit gegaan dat de effectiviteit en veiligheid van enoxaparine hetzelfde zijn als die van andere laagmoleculairgewichtheparines (LMWH), dus ook met de in Nederland meest gebruikte LMWH's nadroparine en dalteparine.- De vervolgbehandeling met VKA wordt over 3 verschillende behandelduren meegenomen (3, 6 en 12 maanden). De aangenomen maximale behandelduur is dus 12 maanden.- Na een niet-ernstige bloeding zullen patiënten slechts voor 1 maand stoppen en vervolgens weer verder behandeld worden.- Andere bijwerkingen dan de veiligheid uitkomsten zijn niet in het model meegenomen.- Recidief veneuze trombo-embolie (VTE), ernstige bloedingen en VTE complicaties kunnen tot sterfte leiden. Niet-ernstige bloedingen en DVTs leiden niet tot sterfte.- De behandeling met rivaroxaban zelf heeft geen effect op de kwaliteit van leven en daarom wordt deze utiliteit op 1 gezet. VKA behandeling heeft wel effect op kwaliteit van leven.- Zowel aan patiënten in de rivaroxaban groep als patiënten in de VKA groep worden kosten in de context van het Modernisering en Innovatie Huisartsenzorg (M&I) programma 'trombosebeen' toegerekend op basis van een (sterk variërende) prijs van €54,82.- Patiënten met VKA behandeling worden naast de controle door trombosediensten (4,1 keer bij LMWH, 7,7 1^e cyclus VKA, 2,8 keer volgende cycli) ook nog door de huisarts gezien (3 keer in de 1^e cyclus en 1 keer in volgende cycli).- In het model wordt ervan uitgegaan dat 91% van de DVT patiënten extramuraal behandeld worden.- Omdat PE een levensbedreigende aandoening betreft wordt er in het model vanuit gegaan dat alle patiënten met PE in het ziekenhuis behandeld worden.- In het model wordt alleen naar de eerstelijnsbehandeling met rivaroxaban en VKA gekeken en niet naar tweedelijnsbehandelingen als zich een recidief VTE of pulmonale embolie (PE) voordoet. Bij stoppen behandeling krijgt de patiënt dus geen verdere behandeling meer.
Effecten	De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). De aanvrager rapporteert een gezondheidswinst van 0,029 LYG of 0,051 QALY per met rivaroxaban behandelde patiënt ten opzichte van VKA behandeling.
Kosten	De base-case analyse van de aanvrager is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Over een levenslange tijdshorizon genereert volgens de aanvrager een met rivaroxaban behandelde patiënt € 300 meer aan kosten dan een patiënt met VKA behandeling (zonder inclusie indirecte kosten).

Doelmatigheid

De aanvrager rapporteert een kostenutiliteitsratio van € 5.896 per QALY voor behandeling met rivaroxaban ten opzichte van LMWH/VKA behandeling als de indirecte kosten buiten beschouwing worden gelaten. In de base-case kosteneffectiviteitsanalyse is uitgegaan van warfarine als vergelijkende behandeling op basis van de EINSTEIN acute DVT studieresultaten. Op verzoek van de CFH moet echter in een scenarioanalyse ook gekeken worden naar de kosteneffectiviteit van rivaroxaban bij patiënten met een betere INR controle zoals die geldt voor de Nederlandse situatie. De kosteneffectiviteit is gevoelig voor de relatieve effectparameters (HR) op VTEs en bloedingen, de disutiliteit die gebruikt wordt voor warfarine behandeling, de parameters betreffende indirecte kosten en alle variabelen die te maken hebben met de INR monitoring (jaarlijks aantal controles voor VKA, de geassocieerde reiskosten, de kosten per bezoek).

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met rivaroxaban kosteneffectief is wat betreft de behandeling van DVT en preventie van recidief DVT en PE in vergelijking met behandeling met LMWH/VKA.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van rivaroxaban voor de behandeling van DVT en preventie van recidief DVT en PE voldoende is onderbouwd.

1. Inleiding

Rivaroxaban is geïndiceerd voor de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en de preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT bij volwassenen.

Diepveneuze trombose is de vorming van een stolsel in een diepliggende ader in bijvoorbeeld een been, meestal in de kuitvenen. Wanneer dit stolsel los raakt en een longslagader blokkeert, is er sprake van longembolie. De meeste stolsels geven echter geen symptomen en verdwijnen spontaan. In sommige gevallen, als belangrijke bloedvaten worden geblokkeerd, kan dit echter fataal zijn. Het risico op een longembolie is afhankelijk van de lokalisatie van de trombus. Indien de trombose beperkt blijft tot de venen in de kuit, is het risico laag.¹ Algemene risicofactoren voor het ontstaan van DVT zijn operatie, trauma, immobilisatie, zwangerschap en kraambed, orale anticonceptie en hormonale suppletiebehandeling, adipositas, varicosis en eerder doorgemaakt DVT of longembolie. Erfelijke risicofactoren kunnen een rol spelen. Daarnaast zijn uiteenlopende aandoeningen geassocieerd met een verhoogd risico op DVT, zoals acute interne ziekten, hartfalen, respiratoire insufficiëntie, inflammatoire darmaandoeningen, myeloproliferatieve aandoeningen, paroxismale nachtelijke hemoglobinurie en het nefrotisch syndroom. Toenemende leeftijd is een onafhankelijke risicofactor.²

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft onlangs vastgesteld dat rivaroxaban bij deze indicatie een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van enoxaparine plus acenocoumarol.³ Omdat het een uitbreiding van nadere voorwaarden betreft van een middel dat al op lijst 1B staat, is onderbouwing van de doelmatigheid in de vorm van een farmaco-economische analyse (kostenutiliteitsanalyse) verplicht. Daarin worden kosten en effecten van de behandeling op de lange termijn in kaart gebracht.

De fabrikant van rivaroxaban heeft een farmaco-economische analyse opgesteld, waarin het effect van rivaroxaban op behandeling van diep veneuze trombose en preventie van recidief DVT en een pulmonale embolie na een acute DVT gemodelleerd wordt. De CFH beoordeelt in dit rapport de farmaco-economische analyse aan de hand van de "Richtlijnen voor Farmaco-economisch onderzoek". Daarbij stelt de CFH vast of aan de hand van de analyse een betrouwbare uitspraak over de kosteneffectiviteit van de behandeling gedaan kan worden. Daartoe worden de uitgangspunten, methoden en uitkomsten van de analyse één voor één besproken, en per onderdeel beoordeeld. Onder het kopje "Beschrijving" staat een beknopte weergave van de indiening van de fabrikant en een kritische bespreking van dit onderdeel van de analyse. Onder het kopje "Conclusie" wordt het oordeel van de CFH over het desbetreffende onderdeel weergegeven. De beoordeling van de afzonderlijke onderdelen wordt samengevat in de "Overwegingen en Conclusie" aan het einde van het rapport, waarin de CFH beoordeelt of de kosteneffectiviteit van rivaroxaban door de farmaco-economische analyse voldoende onderbouwd is.

2. Uitgangspunten beoordeling

2.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De vergelijkende behandeling in de economische evaluatie dient overeen te komen met de behandeling ten opzichte waarvan de CFH een voorlopige therapeutische meerwaarde of gelijke waarde heeft vastgesteld.

Beschrijving: De standaard behandeling voor DVT bestaat volgens de Nederlandse richtlijnen uit subcutaan laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) gedurende minstens 5 dagen en een cumarinederivaat (vitamine K-antagonist) voor langdurige behandeling.^{1,2} Ten opzichte hiervan heeft de CFH in het FT-rapport een voorlopige therapeutische gelijke waarde van rivaroxaban vastgesteld.³ De fabrikant heeft in de economische evaluatie de volgende twee interventies met elkaar vergeleken:

- rivaroxaban 15 mg tweemaal daags gedurende de eerste 21 dagen gevolgd door 20 mg eenmaal daags voor de duur van 3, 6 of 12 maanden,
- subcutane laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) 1,0 mg/ kg lichaamsgewicht, een/tweemaal daags gedurende de eerste 8 dagen gevolgd door eenmaal daags 4,5 mg van een vitamine K-antagonist (VKA) gedurende 3, 6 of 12 maanden.

De CFH heeft in het farmacotherapeutisch rapport vastgesteld dat rivaroxaban een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van enoxaparine plus acenocoumarol op basis van data van een direct vergelijkende studie tussen rivaroxaban en enoxaparine plus warfarine of acenocoumarol (EINSTEIN Acute DVT studie).^{4,5} Van de LMWH's worden in Nederland vooral nadroparine en dalteparine gebruikt en in mindere mate enoxaparine en tinzaparine (www.gipdatabank.nl). Wereldwijd is enoxaparine de meest gebruikte LMWH in de praktijk en in onderzoeken. In het FT en FE rapport is ervan uitgegaan dat de effectiviteit en veiligheid van enoxaparine hetzelfde zijn als die van andere LMWH's. Dit is in lijn met eerdere CFH-beoordelingen over dabigatran en rivaroxaban.^{6,7} Als vitamine K-antagonisten komen acenocoumarol of fenprocoumon in aanmerking als eerste keus behandeling. Warfarine is niet de standaardbehandeling in Nederland. Aangezien de dosering van warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon wordt bepaald op geleide van de INR, heeft de CFH in een beoordeling van dabigatran (2012) goedgekeurd dat in het FT-rapport wordt vergeleken met warfarine.⁸ De CFH vond het echter wel van belang dat de resultaten uit de klinische studies geëxtrapoleerd werden naar de Nederlandse situatie.

De 8 dagen initiële behandeling met LMWH is gebaseerd op de gemiddelde behandelduur in de EINSTEIN studie. De vervolgbehandeling met VKA wordt over 3 verschillende behandelduren meegenomen (3, 6 en 12 maanden). De behandelduur in de studie was afhankelijk van het klinisch oordeel van de onderzoeker en werd vastgesteld op basis van de risicofactoren van de patiënt. De meeste patiënten in de studie werden 6 maanden behandeld (63% in beide groepen). De vraag is echter of de maximale behandelduur van 12 maanden wel realistisch is, en of er niet ook nog veel patiënten langer dan 12 maanden behandeld worden.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in enoxaparine+warfarine als vergelijkende behandeling, mits in extra analyses gekeken wordt naar de invloed van lange termijn behandeling, dus behandeling langer dan 1 jaar voor zowel rivaroxaban als de vergelijkende behandeling.

2.b. Studiepopulatie

Beschrijving: De gemodelleerde populatie is gebaseerd op de EINSTEIN acute DVT studie.^{4,5} In de EINSTEIN acute DVT studie werden patiënten met acute symptomatische diep veneuze trombose gerandomiseerd voor behandeling met rivaroxaban initieel 15 mg tweemaal daags en na 21 dagen 20 mg eenmaal daags of LMWH+dosis aangepaste VKA. Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname aan de EINSTEIN acute DVT studie indien diep veneuze trombose was bewezen en geen symptomatische pulmonale embolie was opgetreden.

In de EINSTEIN acute DVT studie waren de exclusiecriteria als volgt;

- Symptomatische pulmonale embolie;
- Contra-indicatie voor enoxaparine, warfine of acenocoumarol;
- Een algemene contra-indicatie voor anti-coagulant therapie;
- Behandeling met LMWH, fondaparinux of heparine of meer dan 1 dosis VKA binnen 48 uur voor randomisatie;

- Behandeling met trombectomie, vena cava filter, of een fibrinolytisch middel voor de huidige episode van trombose;
- Een andere indicatie voor VKA;
- Creatinineklaring < 30 ml/ min;
- Klinisch significante leveraandoening;
- ALAT > 3 keer de bovengrens van normale range;
- Bacteriële endocarditis;
- Actieve bloeding of een hoog-risico bloeding;
- Systolische bloeddruk > 180 mm Hg of diastolische bloeddruk > 110 mm Hg;
- Zwangerschap of borstvoeding;
- Gebruik van sterke CYP3A4 remmers of sterke CYP3A4 inducers;
- Deelname aan een ander experimenteel onderzoek < 30 dagen voor screening;
- Levensverwachting < 3 maanden.

In de EINSTEIN acute DVT studie werden 3.449 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd voor behandeling met rivaroxaban (n=1.731) of behandeling met LMWH+VKA (n=1.718). Dit betrof de intention-to-treat populatie (ITT populatie) en de studiegegevens zijn gebruikt voor de effectiviteitsdata in het model. Van de 1.731 rivaroxaban patiënten kregen uiteindelijk 1.718 patiënten ook daadwerkelijk rivaroxaban toegediend (7 patiënten kregen geen rivaroxaban en 6 patiënten kregen enoxaparine+VKA). Daarnaast kregen 1.711 patiënten uiteindelijk enoxaparine+VKA toegediend. De patiënten die daadwerkelijk rivaroxaban of enoxaparine+VKA kregen zijn de "safety populatie" en deze data is gebruikt voor de veiligheidsdata in het model. Uit de studie kwam naar voren dat de patiënten (ITT) op baseline een gemiddelde leeftijd hadden van 56 jaar en 57% man was. De mediane duur van enoxaparine behandeling was 8 dagen (IQR 6-11) en de INR was aan het einde van enoxaparine behandeling > 2,0 bij 80,8% van de patiënten. In 57,7% van de tijd lag de INR tussen 2,0 en 3,0. De TTR varieerde van 54,1% (maand 1) tot 66,4% (maand 10). De gemiddelde behandelduur (3, 6 of 12 maanden) bleek afhankelijk van de oorzaak van de initiële DVT (index DVT). In de studie werden patiënten voor een bepaalde duur behandeld op basis van het klinische oordeel van de arts. In de 3-maanden groep zaten vooral patiënten die werden behandeld als gevolg van een operatie of trauma. De 6-en 12 maanden groep werd gedomineerd door patiënten met een spontane DVT. Voor deze patiënten is het risico niet van tijdelijke aard en zij zullen meestal langer dan 3 maanden behandeld worden. Bij vitamine K-antagonisten wordt, na een startdoserings, de vervolgdosering bepaald op geleide van de 'international normalized ratio' (INR). Bij patiënten met acute DVT die behandeld worden met acenocoumarol of fenprocoumon is het INR streefgebied 2,5-3,5 en bij de behandeling met warfarine is het INR streefgebied 2-3. Indien de INR waarde onder het streefgebied komt dan neemt de kans op trombo-embolieën toe; komt de waarde boven het streefgebied dan neemt de kans op bloedingen toe. Bij de behandeling met een vitamine K-antagonist is het dus van belang om binnen het INR streefgebied te blijven. Mede op basis van de CBO richtlijn zijn de streefwaarden voor de vitamine K-antagonisten door de Nederlandse trombosediensten aangepast. De ondergrens van het streefgebied is op grond van het feit dat de INR niet onder de ondergrens van de therapeutische range mag vallen 0,5 INR hoger ingesteld.² De bovengrens van zowel streefgebied als therapeutische range is eveneens 0,5 INR hoger gesteld omdat er enerzijds anders een zeer smalle therapeutische range zou ontstaan en anderzijds er een marge in de hoogte van de INR is alvorens het risico van bloedingen belangrijk toeneemt.^{2,9} Door de ondergrens van de streefwaarden kunstmatig iets te verhogen tot 2,5 wordt het percentage tijd binnen de therapeutische range (TTR) verhoogd.¹⁰ Als grens is door de Nederlandse trombosedienst gesteld dat minstens 70% van de patiënten een INR binnen de therapeutische range moeten hebben. In 2010 hebben alle trombosediensten deze grens bereikt.⁹ De Nederlandse trombosedienst werkt met de volgende criteria: Optimale streefwaarde: 3,0; Therapeutische range: 2,0-3,5; Streefgebied: 2,5-3,5.⁹ Internationaal is, bij de behandeling met warfarine, het INR streefgebied 2,0-3,0. In klinische studies wordt de tijd binnen de therapeutische range (TTR) gerapporteerd voor een INR-range van 2,0-3,0. De vraag is dus in hoeverre de studiepopulatie met een andere range van INR controle representatief is voor de Nederlandse situatie waar de INR controles kwalitatief beter georganiseerd zijn en andere grenzen worden gehanteerd. In een subgroepanalyse is gekeken naar een patiëntenpopulatie die een INR controle in het derde cTTR kwartiel hebben.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gebruikte patiëntenpopulatie:

2.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden. In de analyse dienen direct medische kosten en direct en indirect niet medische kosten in beginsel meegenomen te worden tenzij er geen betrouwbare data te vinden is. Indirecte medische kosten gemaakt in gewonnen levensjaren dienen volgens de richtlijnen niet meegenomen te worden.

Beschrijving: De base-case analyse is vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd exclusief de indirect niet-medische kosten (kosten door productiviteitsverlies).

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen perspectief.

2.d. Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen.

Beschrijving: De analyseperiode is levenslang omdat de consequenties van een DVT en bloedingen levenslang kunnen zijn. Voor verder inzicht wordt de tijdshorizon in gevoeligheidsanalyses gevarieerd van 1 tot 50 jaar.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analyseperiode.

2.e. Modellering

Beschrijving: De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een Markov model dat het ziektebeloop van patiënten met DVT volgt. Dit model is gebaseerd op een Europees core-model (door IMS Health gemaakt in opdracht van Bayer Pharma AG Europe) en waar mogelijk aangepast aan de Nederlandse situatie (door Pharmerit International in opdracht van de fabrikant Bayer B.V.). Een hypothetisch cohort start in het model met behandeling met rivaroxaban of LMWH+VKA en heeft een risico op het krijgen van specifieke klinische events.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de keuze voor modellering.

3. Methoden

3.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde of gelijke waarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden.

Beschrijving: De fabrikant heeft een kosteneffectiviteitsanalyse en een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

3.b. Effectparameters

Beschrijving: De effecten van de te vergelijken behandelingen worden in het model uitgedrukt als gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY).

Daarnaast geeft het model het aantal klinische events weer. De volgende (effectiviteit) events kunnen zich voordoen:

- Contralaterale DVT: een recidief DVT aan eenzelfde lichaamsdeel als de index DVT maar aan de andere kant van het lichaam
- Ipsilaterale DVT: een recidief DVT aan een ander maar gelijkaardig lichaamsdeel dan de index DVT aan dezelfde kant van het lichaam
- Pulmonale embolie (PE)
- Acute chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTPH)
- Post CTPH
- Mild post-trombotisch syndroom (PTS)
- Ernstig PTS
- Sterfte

De volgende (veiligheids)events kunnen zich voordoen:

- Acute niet-ernstige maar klinisch relevante extracraniale bloeding (acute minor ECH)

- Acute ernstige extracraniële bloeding (acute major ECH)
- Acute intracraniële bloeding (acute ICH)
- Post intracraniële bloeding (post ICH) zonder behandeling

QALY's worden berekend door de tijd dat een patiënt zich in een gezondheidsstadium bevindt te vermenigvuldigen met een waarde voor de kwaliteit van leven (utiliteit).

Klinische effectmaten^{4,5}: De primaire uitkomstmaat effectiviteit van de EINSTEIN acute DVT studie was recidief symptomatisch veneuze trombose (rVTE), gedefinieerd als samengesteld eindpunt van recidief DVT, niet fatale PE en fatale PE. Sterfte werd geclassificeerd naar sterfte door pulmonale embolie, bloedingen of andere oorzaken. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid waren ernstige bloedingen en klinisch relevante niet ernstige bloedingen. Een ernstige bloeding kan gedefinieerd worden als een fatale bloeding, kritische orgaanbloeding of klinische bloeding geassocieerd met een daling in hemoglobine concentratie van $\geq 1,24$ mmol/l, of een bloedtransfusie van ≥ 2 eenheden ery-concentraat of volbloed. Een niet-ernstige klinisch relevante bloeding kan gedefinieerd worden als een bloeding die niet voldoet aan de criteria voor ernstige bloeding, maar geassocieerd is met het volgende: medische interventie, ongepland contact met de arts, tijdelijke stop van de studiemedicatie, pijn of van invloed op dagelijkse activiteiten. De kritische orgaanbloeding kan gedefinieerd worden als intracraniële-, intraspinaal-, intra-oculaire-, pericardiale-, intra-articulaire, intramusculaire of retroperitoneale bloedingen.

In tabel 1, 2 en 3 staan de effectiviteits- en veiligheidsresultaten uit de EINSTEIN acute DVT studie die als input voor het model gebruikt zijn.⁴ De baseline effectiviteitskansen komen van de enoxaparine+VKA behandelarm uit de ITT trialpopulatie. De baseline veiligheidskansen komen van de enoxaparine+VKA behandelarm uit de safety trial populatie. De resultaten van de rivaroxaban arm van de studie worden gepresenteerd als Hazard ratio's ten opzichte van de enoxaparine+VKA behandelarm (tabel 2). De 3-6-12 maanden behandelgroepen werden afzonderlijk geanalyseerd omdat ze verschillende patiëntengroepen betroffen, maar de resultaten worden uiteindelijk als een samengestelde uitkomst gepresenteerd. Het gewicht van elke verschillende groep in dit eindresultaat werd gebaseerd op het voorkomen van het aantal patiënten in elke groep in de studie (12% 3 maanden, 63% 6 maanden en 25% 12 maanden).⁴ De effectiviteitsdata worden op drie niveaus gepresenteerd:

- 1) Preventie van recidief VTE (rVTE): het verschil in rVTE tussen beide behandelgroepen werd bepaald op basis van de HR voor rVTE bij rivaroxaban behandeling versus enoxaparine/VKA uit de EINSTEIN studie (afzonderlijk voor elke behandelduurgroep) (tabel 1 en 2);
- 2) Binnen rVTE de verdeling van DVT en PE: voor beide behandelgroepen (en 3-6-12 maanden groepen gecombineerd) werd de verdeling DVT versus PE bepaald. In de rivaroxaban groep was het aandeel DVT (38,9%) lager dan in de enoxaparine/VKA groep (54,9%);
- 3) Binnen recidief DVT de verdeling van ipsilaterale (58,8%) en contralaterale DVT: over alle DVT's (geen onderscheid in behandeling of behandelduur) werd de verdeling bepaald op basis van de studie van Prandoni et al. (1997).¹² Patiënten met ipsilaterale DVT hebben namelijk meer kans op post trombose syndroom (PTS).

De veiligheidsdata worden op twee niveaus gepresenteerd:

- 1) Preventie van ernstige bloedingen: het verschil in aantal ernstige bloedingen werd bepaald op basis van de EINSTEIN acute DVT trial data;
- 2) Binnen de ernstige bloedingen de verdeling van intracraniële (ICH) en extracraniële bloedingen (ECH): voor beide behandelgroepen (de behandelduurgroepen werden gecombineerd) werd de verdeling van ernstige ICH en ernstige ECH bepaald. In de rivaroxaban groep was het percentage ICH hoger dan in de VKA groep (15,4% versus 10,5%).

De gegevens waar de baseline kansen en de HR's zoals gepresenteerd in tabel 1 en 2 op gebaseerd zijn, zijn terug te vinden in het CSR van de EINSTEIN DVT studie. Er is aanvankelijk in de analyse gebruik gemaakt van een maximale behandelduur van 12 maanden. De CFH vindt dat te kort, maar de fabrikant heeft aanvullende analyses gedaan die laten zien dat een verlengde behandeling met rivaroxaban van patiënten die anders geen verlengde behandeling zouden krijgen significant minder recidief VTE ontwikkelen. Dus daarom kan de CFH leven met de gepresenteerde data.

Lange termijn complicaties als gevolg van rVTE, post trombose syndroom (PTS) en chronische trombose pulmonale hypertensie (CTPH) worden in het model meegenomen. Er is geen bewijs dat er een verschil is in lange termijn kansen op rVTE tussen patiënten behandeld met rivaroxaban of VKA. Daarom wordt in het model de kans op rVTE na behandeling gelijk gesteld voor beide groepen. Een 10-jaars risico op rVTE (39,9%) gerapporteerd door Prandoni et al. (2007)¹³ wordt

omgezet naar 3-maanden cycli (1,26%) en in beide groepen toegepast (tabel 1). De studie van Prandoni is echter gebaseerd op Italiaanse patiënten en het is onduidelijk in hoeverre deze patiënten overeenkomen met de Nederlandse patiënten.

De kansen op PTS werden ook geschat uit de Italiaanse studie van Prandoni (1996).¹⁴ In deze studie kwam naar voren dat de kans op PTS het hoogst was in het eerste jaar (incidentie 17,3%, waarvan 2,6% ernstig) en daarna langzaam afneemt tot 28% na 5 jaar (waarvan 9,3% ernstig). De kansen per cyclus voor het eerste jaar worden gebaseerd op de incidentie uit het eerste jaar. Voor de volgende jaren werd de incidentie van 28% gebruikt. In tabel 4 staan de inputwaarden weergegeven. Daarnaast werd een extra risico toegevoegd op het zich voordoen van PTS na een ipsilateraal recidief DVT. Prandoni et al. (1997)¹² vonden namelijk dat de ontwikkeling van een ipsilateraal recidief DVT sterk geassocieerd was met de kans op PTS (RR=2,4). In het model werd het extra risico op een PTS in het geval van een ipsilateraal DVT ook toegevoegd (tabel 4). Er is geen verschil tussen de twee behandelingen aangenomen.

Tenslotte is ook het zich voordoen van CTPH als lange termijn complicatie aan het model toegevoegd. Op basis van een studie van Miniati et al. (2006)¹⁵ stelt de fabrikant dat 1,25% van de patiënten met PE ook CTPH ontwikkelen (4 van de 320 patiënten). Verder wordt ervan uitgegaan dat van deze patiënten iets meer dan de helft behandeld zullen gaan worden met pulmonale trombo-endarterectomie (PTE)(Mayer et al. 2011).¹⁶ In tabel 4 staan de inputwaarden weergegeven. De studies van Prandoni¹²⁻¹⁴ en de studie van Miniati¹⁵ zijn allen gebaseerd op Italiaanse patiënten. Deze lange termijn kansen op rVTE, PTS en CTPH zijn voor beide armen gebruikt waardoor er geen verschillen hierdoor worden veroorzaakt tussen de twee behandelgroepen. Daarnaast geeft de fabrikant aan dat een wijziging in de parameters voor PTS en CTPH nauwelijks effect heeft op de ICER.

Stopkansen worden gesplitst in algemene stopkansen (zonder bloedingen) en stopkansen als gevolg van bloedingen. Deze kansen zijn gebaseerd op de data uit de EINSTEIN acute DVT studie en worden gepresenteerd in tabel 3. Na een niet-ernstige bloeding zullen patiënten slechts voor 1 maand stoppen en vervolgens weer verder behandeld worden. Andere bijwerkingen dan de veiligheid uitkomsten zijn niet in het model meegenomen. Bijwerkingen kunnen onder andere zijn constipatie, diarree of bloedend tandvlees. Er was echter geen significant verschil in bijwerkingen tussen beide groepen van de klinische studie (62,7% rivaroxaban versus 63,1% VKA). Daarom heeft de fabrikant deze bijwerkingen buiten beschouwing gelaten in de FE-analyse.

Mortaliteit: Mortaliteit wordt in het model onderverdeeld naar event-gerelateerde sterftetekansen en natuurlijke sterfte. Event-gerelateerde sterfte betrof sterfte als gevolg van recidief VTE (PE events), ernstige bloedingen en VTE complicaties (CTPH). Aangenomen werd dat niet-ernstige bloedingen en DVTs niet tot sterfte leiden. In tabel 3 staat een overzicht van de sterftetekansen die in het model gebruikt zijn. De kansen als gevolg van PE komen uit de EINSTEIN acute DVT studie.⁴ Sterfte als gevolg van PE wordt per behandeling weergegeven, 16% bij rivaroxaban behandeling en 25% bij VKA behandeling. Na stoppen van de behandeling wordt de overall PE trial sterftetekans van 20,4% gebruikt.⁴ Een studie van Linkins et al. (2010)¹⁷ werd gebruikt om sterfte als gevolg van ernstige bloedingen in kaart te brengen, 3,9% na ECH en 43,6% na ICH. Linkins et al. hebben een literatuurstudie uitgevoerd om te bepalen of de indicatie voor langetermijn orale anticoagulante behandeling van invloed is op het aantal ernstige bloedingen die intracranieel zijn of fataal. De vraag is dus in hoeverre deze percentages ook specifiek gelden voor de Nederlandse populatie. Sterfte als gevolg van ECH werd ook gemeten in de EINSTEIN acute DVT trial en werd geschat op 10,7%, dus veel hoger dan de schatting van Linkins et al.^{4,17} De fabrikant beargumenteert echter dat de lagere schatting een conservatieve aanname is omdat ECH meer voorkomt in de VKA groep. De fabrikant heeft dit in een extra gevoeligheidsanalyse onderzocht en aannemelijk gemaakt. De sterftetekans als gevolg van CTPH is gebaseerd op een langetermijn studie van Condliffe et al. (2008)¹⁸, 26% over 3-jaar. Deze 3-jaarsmortaliteit werd omgezet naar een 3-maandelijkse sterftetekans van 2,48% (95% BI 2,05-2,93). De studie is gebaseerd op de UK, dus ook hier rijst de vraag of de percentages representatief zijn voor Nederland. De algemene Nederlandse sterftecijfers van CBS werden gebruikt naar verdeling man/ vrouw zoals in de EINSTEIN studie. Daarnaast werden deze cijfers nog extra aangepast door een vijftal aan de indicatie gerelateerde doodsoorzaken buiten beschouwing te laten.

Kwaliteit van leven werd bepaald op basis van een zevental studies.¹⁹⁻²⁵ De utiliteiten zoals toegekend aan de verschillende gezondheidstoestanden in het Markov model worden gepresenteerd in tabel 4. Bij de bepaling van alle utiliteiten wordt uitgegaan van de algemene Nederlandse utiliteit in de leeftijdscategorie 50-59 jaar zoals vastgesteld door Lamers et al. (2006).¹¹ Zij presenteren een utiliteit van 0,899 voor deze leeftijdsgroep.

Voor de bepaling van de utiliteit van diep veneuze trombose en pulmonale embolie is gebruik gemaakt van de Nederlandse studie van Locadia et al. (2004)¹⁹. De auteurs rapporteren utiliteiten

van 0,84 (DVT) en 0,63 (PE). Deze utiliteiten moeten gecorrigeerd worden voor de norm populatie in de studie van Locadia et al. (0,95) en de norm utiliteit zoals gebruikt in het model (0,899). Dit brengt de utiliteiten op respectievelijk 0,795 ($0,84/0,95 * 0,899$) en 0,596 ($0,63/0,95 * 0,899$). Omdat de utiliteiten in de studie slechts voor 1 maand gelden wordt aangenomen dat 1/3 van de cyclus de verminderde utiliteit geldt en 2/3 van de cyclus de algemene utiliteit. Dus DVT is $(1/3 * 0,795) + (2/3 * 0,899) = 0,864$. En PE is $(1/3 * 0,596) + (2/3 * 0,899) = 0,798$.

Aangenomen wordt dat behandeling met rivaroxaban zelf geen effect heeft op de kwaliteit van leven en daarom wordt deze utiliteit op 1 gezet. Voor behandeling met VKA wordt een utiliteit aangehouden van 0,948 gebaseerd op een studie van Robinson et al. (2001).²⁰ Rekening houdend met de Nederlandse normwaarde van 0,899 in de leeftijd van 50-59 jaar wordt de utiliteit door VKA behandeling 0,852 ($0,948 * 0,899$). Deze studie van Robinson et al. heeft echter betrekking op een patiëntenpopulatie met atriumfibrillatie en betreft UK patiënten dus de vraag is in hoeverre deze utiliteit ook geldt voor patiënten uit Nederland met een doorgemaakte DVT. De fabrikant heeft tevens in een gevoeligheidsanalyse laten zien dat wanneer er een disutiliteit van 1,00 (dus geen effect van VKA behandeling) wordt aangehouden de ICER bijna verdubbelt naar ongeveer €11.500 per QALY.

De extracranieële bloedingen (ECH) worden onderverdeeld in minor en major bloedingen. De utiliteiten zijn gebaseerd op niet-Nederlandse literatuur vanwege het ontbreken van Nederlandse data. De utiliteit voor minor bloedingen is gebaseerd op een studie van O'Brien and Gage (2005).²¹ In hun studie gingen zij uit van de aanname dat als gevolg van een minor bloeding de kwaliteit van leven gedurende 2 dagen zou dalen tot 0,8. Rekening houdend met deze tijdelijke afname in utiliteit, komt de fabrikant op een utiliteit van 0,895 - disutiliteit van 0,004- bij het zich voordoen van een minor bloeding ($2 * 0,80 * 0,899 + (90 - 2) * 0,899 / 90$). Deze utiliteit wordt alleen toegepast in de eerste cyclus (acute niet-ernstige bloeding). De studie van O'Brien and Gage had echter betrekking op patiënten met atriumfibrilleren en de utiliteit die hierin genoemd werd voor niet-ernstige bloedingen was gebaseerd op een aanname van de auteurs. Dit is dus een onzekere factor in het model. In de studie van Sullivan et al. (2011)²² werd een disutiliteit van -0.0049 gerapporteerd. Vanwege het kleine verschil is de utiliteit van O'Brien and Gage (2005) aangehouden.

De utiliteit van major ECH is gebaseerd op de eerder genoemde Nederlandse studie van Locadia et al. (2004).¹⁹ De auteurs presenteren een utiliteit voor gastrointestinale bloedingen van 0,65. Gecorrigeerd voor de in de studie gebruikte populatienorm en het zich slechts 1 maand voordoen van deze utiliteit resulteert de utiliteit voor ernstige ECH per cyclus in 0,804 ($((0,65/0,95) * 0,899) * (1/3)) + (2/3 * 0,899)$). Ook voor de ernstige extracranieële bloedingen geldt de aanname dat ze slechts voor de duur van 1 cyclus een effect op kwaliteit van leven hebben en geen langetermijn effecten.

Voor de utiliteit van intracranieële bloedingen (waarvan het overgrote deel bestaat uit hemorrhage stroke) is gebruik gemaakt van de Nederlandse studie van Baeten et al.²³ Omdat in het model geen onderscheid wordt gemaakt in ernst van ICH wordt gebruik gemaakt van een gewogen gemiddelde tussen de mRS scores op basis van frequenties. Voor de eerste cyclus (acute ICH) wordt dan een utiliteit gebruikt van 0,451 en voor de volgende cycli (post ICH) wordt een utiliteit gebruikt van 0,666.

Er zijn maar weinig gegevens bekend over de impact op kwaliteit van leven door CTPH. De fabrikant maakt gebruik van de Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPBOR) utility index, een ziektespecifieke index (Meads et al. 2008).²⁴ In een validatie paper van McKenna et al. (2008)²⁵ wordt echter gesteld dat de CAMPBOR utiliteit vergelijkbaar is met de EQ-5D. In het model wordt daarom als utiliteit voor de toestand CTPH de waarde van 0,56 gebruikt.

In de Nederlandse studie van Locadia et al. (2004)¹⁹ werd er geen onderscheid gemaakt wordt in milde en ernstige PTS en in de studie van Lenert et al. (1997)²⁶ wordt er wel onderscheid gemaakt. Voor milde PTS wordt de utiliteit van Lenert et al. (1997)²⁶ gebruikt en voor ernstige PTS wordt de utiliteit van Locadia et al. (2004)¹⁹ gebruikt. Rekening houdend met de Nederlandse normwaarde van 0.899 in de leeftijd van 50-59 wordt de utiliteit voor milde PTS 0,881 en voor ernstige PTS 0.78.

Tabel 1: Overzicht van baseline kansen op recidief veneuze trombose in de VKA groep

Aantal maanden behandeling	Aantal rVTE*	Totaal aantal patiënten	Baseline kans per cyclus (3 maanden)	Bron
3 maanden groep				
0-3 maanden	3	203	1,5%	Trial CSR tabellen

6 maanden groep				
0-3 maanden	26	1083	2,4%	Trial CSR tabellen
3-6 maanden	3	979	0,3%	Trial CSR tabellen
12 maanden groep				
0-3 maanden	15	432	3,5%	Trial CSR tabellen
3-6 maanden	3	398	0,8%	Trial CSR tabellen
6-12 maanden	1	388	0,3% □ 0,1%#	
Lange termijn zonder behandeling				
Geen behandeling			1,26% ^s	(13)

* gemeten in de VKA arm van de EINSTEIN acute DVT studie

als volgt berekend: $p^m = 1 - (1 - p^i)^{(1/2)}$, waarbij p^m de baseline kans per cyclus is en p^i de kans zoals gepresenteerd in de trial.

^s als volgt berekend $p^m = 1 - \text{EXP}(-(\text{LN}(1 - p^{10}) / (12 * 10)) * 3)$, waarbij p^m de baseline kans per cyclus is en p^{10} het 10 jaar risico van 39,9% (Prandoni 2007).

Tabel 2: Overzicht van baseline kansen op bloedingen in de VKA groep

Aantal maanden behandeling	Aantal bloedingen*	Totaal aantal patiënten	Baseline kans per cyclus (3 maanden)	Bron
3 maanden groep				
0-3 maanden Niet ernstig	12	201	6,0%	Trial CSR tabellen
Ernstig	4	201	2,0%	
6 maanden groep				
0-3 maanden niet ernstig	51	1079	4,7%	Trial CSR tabellen
ernstig	10	1079	0,9%	
3-6 maanden niet ernstig	12	906	1,3%	Trial CSR tabellen
ernstig	4	906	0,4%	
12 maanden groep				
0-3 maanden niet ernstig	21	431	4,9%	Trial CSR tabellen
ernstig	1	431	0,2%	
3-6 maanden niet ernstig	9	378	2,4%	Trial CSR tabellen
ernstig	0	378	0,0%	
6-12 maanden niet ernstig	13	346	3,8% □ 1,9%#	
ernstig	0	346	0,0% □ 0,0%#	
Percentage ICH (ernstige bloeding)				
Enoxaparine/VKA	2	19	10,5%	
Rivaroxaban	2	13	15,4%	

* gemeten in de VKA arm van de EINSTEIN acute DVT studie

als volgt berekend: $p^m = 1 - (1 - p^i)^{(1/2)}$, waarbij p^m de baseline kans per cyclus is en p^i de kans zoals gepresenteerd in de trial.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de effectmaten die gebruikt zijn in het model.

Tabel 3 Overzicht van Hazard ratio's op recidief veneuze trombose en bloedingen van rivaroxaban behandeling versus VKA, stopkansen en mortaliteitscijfers*

	HR	95% BI -Laag	95% BI -hoog
3 maanden groep			
rVTE	1,555	0,371	6,519

Niet ernstige bloeding	1,1238	0,583	2,528
Ernstige bloeding	0,225	0,025	2,021
6 maanden groep			
rVTE	0,847	0,496	1,447
Niet ernstige bloeding	1,2401	0,902	1,705
Ernstige bloeding	0,748	0,349	1,602
12 maanden groep			
rVTE	0,298	0,119	0,746
Niet ernstige bloeding	0,7340	0,474	1,137
Ernstige bloeding	0,897	0,056	14,394
Algemene stopkans (zonder bloedingen)	1,9%	1,58%	2,23%
Stopkans na een ICH	100%		
Stopkans na een ernstige ECH	40%		
Stopkans na een niet-ernstige ECH	11%		
Sterftetekans na PE bij:			
- rivaroxaban	16%	2%	30%
- VKA	25%	8%	42%
- Na stoppen met behandeling	20,4%	9%	32%
Sterftetekans na ernstige ECH	3,9%	2%	5%
Sterftetekans na ICH	43,6%	37%	51%
Sterftetekans na CTPH	2,48%		

Tabel 4 Overzicht van kansen op lange termijn complicaties

PTS		Bron
% per cyclus jaar 1 milde PTS	3,9%	(14)
% per cyclus jaar 1 ernstige PTS	0,7%	(14)
RR extra risico na ipsilaterale DVT ten opzichte van cyclus kans in jaar 1	1,4*	(12)
% per cyclus jaar 1-5 milde PTS	0,3% ^s	(14)
% per cyclus jaar 1-5 ernstige PTS	0,4% ^s	(14)
RR extra risico na ipsilaterale DVT ten opzichte van cyclus kans in jaar 1-5	1,4*	(12)
CTPH		Bron
% per cyclus post PE risico	1,25%	(15)
% PTE	56,8%	(16)

\$ als volgt berekend $p^m = 1 - \text{EXP}(-(-\text{LN}(1 - ((\text{pyr}5 - \text{pyr}1) / (1 - \text{pyr}1)))) / ((5 - 1) * 12)) * 3$,

waarbij p^m de baseline kans per cyclus is

als volgt berekend: 3 maand kans PTS * RR ipsilateraal DVT - 3 maand kans PTS = $(2.4 - 1) * 3$ maand kans PTS.

Tabel 5: Overzicht van de (dis)utiliteiten per gezondheidstoestand/event*

Utiliteit per toestand		Bron
Norm Nederlandse populatie 50-59 jaar	0,899	(11)
Diep veneuze trombose	0,864	(19)
Pulmonale embolie	0,798	
ECH- minor	0,895	(21)
ECH-major	0,804	(19)
ICH- acuut (eerste cyclus)	0,451	(22)
ICH- post	0,666	
CTPH (acuut en post)	0,560	(23)
PTS- mild	0,881	(25)
PTS- ernstig	0,78	(19)
Disutiliteit voor VKA monitoren		
INR management	0,047	(20)
Utiliteit van behandeling		
Van rivaroxaban versus vergelijkende behandeling	1,00	Aanname

* De gepresenteerde waarden komen niet allemaal rechtstreeks uit de referenties maar zijn daar waar nodig eerst gecorrigeerd voor de norm waarde van 0,899.

3.c. Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

Beschrijving: Kosten worden gedreven door de events en de verblijfsduur in een gezondheidstoestand. Het aantal events vermenigvuldigd met de kostprijzen van deze events geven de directe medische kosten als gevolg van ziekte. Directe niet-medische kosten worden bepaald door het cumulatieve verblijf in een gezondheidstoestand (volume), vermenigvuldigd met de kostprijs. De fabrikant heeft directe medische en directe en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model. Tabel 6 geeft een overzicht van alle gehanteerde kosten, de bronnen en gerelateerde opmerkingen/ aannames. Alle kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2011.

Er wordt onderscheid gemaakt in de volgende kostensoorten:

1. Medicatiekosten: gebaseerd op de officiële Nederlandse prijzen
2. Kosten voor INR management en andere medische controles
3. Medische kosten door klinische events
4. Reiskosten

De fabrikant geeft aan dat twee dingen heel specifiek zijn voor de Nederlandse setting: VKA behandeling door gespecialiseerde anticoagulant klinieken (de trombosediensten) en dat het overgrote deel van de DVT patiënten buiten het ziekenhuis behandeld worden (90-95%). Daarom heeft de fabrikant in de kostenschattingen daarmee rekening gehouden.

Op basis van de referentie van Zidane et al. (2006)²⁷ kan gesteld worden dat in Nederland patiënten die niet in het ziekenhuis zijn opgenomen hun LMWH injecties krijgen toegediend bij de huisarts. De fabrikant geeft aan dat momenteel de behandeling van DVT ook plaatsvindt binnen de context van het Modernisering en Innovatie Huisartsenzorg (M&I) programma 'trombosebeen'. Zij baseren zich daarbij op een communicatie met een huisarts. Hierover is echter geen verdere informatie toegevoegd. Dit programma omvat de volgende componenten: twee keer per week een verband totdat de patiënt steunkousen kan dragen, de eerste LMWH injecties, en instructie voor zelfinjectie (de meeste patiënten zijn hiertoe in staat). De prijs van dit M&I- programma komt tot stand door onderhandelingen tussen huisartsen, ziekenhuizen en verzekeraars en varieert daarom nogal. De fabrikant geeft aan dat de huisarts waar zij mee gecommuniceerd hebben een prijs hanteert van €54,82. In een gevoeligheidsanalyse wordt deze prijs gevarieerd met een 50% standaard error.

Deze kosten worden voor alle DVT patiënten buiten het ziekenhuis eenmaal gerekend. Alhoewel rivaroxaban patiënten geen LMWH injecties nodig hebben moeten ze wel verbonden worden en voorlichting krijgen over de aandoening en complicaties. Daarom worden voor de rivaroxaban patiënten deze M&I kosten ook eenmaal gerekend.

De fabrikant gaat er bij VKA behandeling vanuit dat de patiënten door de huisarts worden gezien (3 keer in de 1^e cyclus en 1 keer in volgende cycli), naast de bezoeken aan de trombosediensten

(4,1 keer bij LMWH, 7,7 1^e cyclus VKA, 2,8 keer volgende cycli). Dit lijkt een overschatting omdat het onwaarschijnlijk lijkt dat patiënten naast de kliniek bezoeken ook nog de huisarts zullen bezoeken ter controle. Daarnaast is het onduidelijk hoeveel kliniekbezoeken patiënten die met LMWH en VKA worden behandeld in de eerste cyclus zullen doen, circa 12 (4,1+7,7= 11,8)? Dit zou erg veel zijn. Er lijkt bij de kosten van INR monitoring duidelijk sprake van een overschatting. Deze data komen uit de EINSTEIN trial en in een studiesetting zullen altijd wel meer controles plaatsvinden dan in de klinische praktijk.

In de EINSTEIN acute DVT studie bleek dat in de Nederlandse centra circa 91% van de DVT patiënten extramuraal behandeld werden. Dit komt overeen met een Nederlandse studie van Zidane et al. (95%).^{4,27} In het model wordt er dus van uitgegaan dat 91% van de DVT patiënten extramuraal behandeld worden. De kosten hiervan zijn gebaseerd op NZA gegevens en de standaard kostprijs voor een bezoek aan de spoedeisende hulp. De intramurale DVT kosten zijn gebaseerd op NZA gegevens. De PE kosten zijn ook gebaseerd op NZA gegevens. Omdat PE een levensbedreigende aandoening betreft wordt er in het model vanuit gegaan dat alle patiënten met PE in het ziekenhuis behandeld worden. Extramurale PE kosten zijn toegevoegd om te kunnen onderzoeken in gevoeligheidsanalyses.

De kosten van ICH in de eerste cyclus (acuut) en in de volgende cycli werd bepaald op basis van de Nederlandse studie van Baeten et al.²³ omdat deze de Nederlandse situatie betreft en er wordt aangenomen dat de meeste ICH, hemorrhage CVA's betreffen. De kosten van standaard behandeling zijn gebruikt voor het model. In de studie werden voor vier levels van ernst kosten bepaald voor de eerste 6 maanden, 7 tot 12 maanden en kosten na een jaar.²³ De fabrikant heeft eerst de kosten van vier levels terug gebracht naar 2 mRS levels door middel van lineaire interpolatie. Vervolgens werden de kosten per cyclus (3 maanden) geschat door de kosten per 6 maanden te delen door twee. Voor de eerste cyclus werden de kosten van de eerste 12 maanden genomen. De kosten na 1 jaar werden gebruikt voor alle volgende cycli. Dus in de eerste cyclus worden de meeste IS kosten gemaakt (alle kosten uit het eerste jaar van Baeten et al.²³ en gecorrigeerd voor event gerelateerde en natuurlijke sterfte), en deze kosten verschillen per leeftijd van de patiënt. In tabel 6 staan de kosten in de eerste cyclus voor een 56-jarige patiënt. De ICH kosten voor alle volgende cycli zijn voor elke patiënt gelijk (ongeacht leeftijd) en dus gebaseerd op de kosten van Baeten et al. na een 1 jaar.²³ Deze kosten staan gepresenteerd in tabel 6.

Reiskosten worden alleen meegenomen voor VKA monitoring op basis van standaardprijzen uit Hakkaart et al.²⁷ en op basis van het geschatte aantal bezoeken aan de tromboseklinieken op basis van het jaarverslag van de FNT (4,1 controles bij LMWH start, 7,7 controles in eerste cyclus VKA behandeling, 2,8 controles bij onderhoudsbehandeling).¹⁰

Conclusie: De CFH heeft de volgende kritiepunten op de in het model gebruikte kosten

Bij de VKA behandeling wordt ervan uitgegaan dat de patiënten door huisarts worden gezien (3 keer in de 1^e cyclus en 1 keer in de volgende cycli) en daarnaast ook nog een bezoek brengen aan de trombosedienst (4,1 keer bij LMWH, 7,7 1^e cyclus VKA, 2,8 keer volgende cycli). Het is onwaarschijnlijk dat patiënten naast de controle door de trombosedienst ook nog gecontroleerd worden door de huisarts, De CFH acht dit een overschatting van de kosten van INR monitoring. Deze data komen uit de EINSTEIN trial en in een studiesetting zullen altijd meer controles plaatsvinden dan in de klinische praktijk.

- Voor de controle van de patiënten die rivaroxaban krijgen staan geen reiskosten vermeld, terwijl ook deze patiënten het M&I trombosebeen krijgen en de huisarts bezoeken ter controle.

Tabel 6: Identificatie en waardering van kosten (2011€)

	Eenheidsprijs	Bron	Opmerkingen
Medicatie- en monitoringkosten (per cyclus van 3 maanden)			
Rivaroxaban (15 en 20 mg):			
1 ^e cyclus	€ 281,94	Bayer B.V.	Gebaseerd op 42 stuks (15 mg) en 90 stuks (20 mg) a €2,54
Volgende cycli	€ 228,60	Bayer B.V.	Gebaseerd op 90 stuks (20 mg)
Controle Rivaroxaban:			
M&I trombosebeen (1e cyclus)*	€ 54,82	Expert	Gebaseerd op M&I programma trombosebeen en 3
Huisartsbezoek (1 ^e cyclus)	€ 85,29	(28)	huisartsconsulten in de eerste cyclus en 1 huisartsconsult in alle
Huisartsbezoek (volgende cycli)	€ 28,43		volgende cycli
LMWH*	€ 83,00	www.medicijnkosten.nl	Gebaseerd op 8 dagen een keer daags enoxaparine/nadroparine of dalteparine injecties (1,0 mg/kg lichaamsgewicht), of een gelijksoortige LMWH (de gewogen gemiddelde prijs van

		www.gipdatabank.nl	enoxaparine/ nadroparine en dalteparine wordt gebruikt € 10,38). Een gemiddeld lichaamsgewicht van 80 kg wordt aangenomen gebaseerd op Nederlandse statistieken over leeftijdsgebonden lichaamsgewichten en de verdeling man/vrouw uit de trial.
Vitamine K-antagonisten	€ 13,01	www.medicijnkosten.nl www.gipdatabank.nl	Gebaseerd op 90 stuks a €0,14 (dit is een gewogen gemiddelde van acenocoumarol en fenprocoumon)
VKA monitoring: M&I trombosebeen* Huisartsbezoek (1 ^e cyclus) Huisartsbezoek (volgende cycli) AC kliniekbezoeken: LMWH* VKA (1 ^e cyclus) VKA (volgende cycli) Reiskosten VKA monitoring (61% van alle patiënten): LMWH* VKA (1 ^e cyclus) VKA (volgende cycli)	€ 54,82 € 85,29 € 28,43 € 44,12 € 82,85 € 30,13 €21,96 € 41,24 € 15,00	Expert (28) (4), NZA (28), (4)	Kosten van INR controle zijn gebaseerd op 3 huisartsconsulten in de 1e cyclus, en 1 structurele consult in de volgende cycli. In de eerste cyclus (bij start VKA) wordt uitgegaan van 4,1 bezoeken aan de kliniek voor de LMWH behandeling, 7,7 controles bij start VKA behandeling, en 2,8 bezoeken in de volgende cycli. Deze aantallen zijn afkomstig uit de EINSTEIN acute DVT trial. Wat betreft de reiskosten wordt voor de base-case ervan uitgegaan dat 1/3 van de patiënten met de auto reist, 1/3 met OV en 1/3 met de taxi. Voor de laagste waarde wordt uitgegaan dat iedereen met OV reist (€1,64 per bezoek) en voor de hoogste waarde reist iedereen met de taxi (€20 per bezoek)
Event kosten en post-event zorg (per cyclus van 3 maanden)			
DVT (intramuraal & extramuraal)	€528,97	(29)	Gemiddelde kosten DVT van intra- en extramurale patiënten
PE- intramuraal	€ 3.877	(29)	
PE- extramuraal	€ 479	NZA, (28)	Alleen voor gevoeligheidsanalyse
ICH- acuut (1 ^e cyclus)	€ 22.802**	(22)	Nederlandse kostendata uit Baeten et al. betreffende CVA binnen 6 maanden na event, na 6 maanden en na 1 jaar uit 2003 zijn omgezet naar 2011. Vervolgens werden kosten per cyclus (3 maanden) bepaald, rekening houdend met sterfte. Hier zijn de kosten uit de studie van Baeten gebruikt omdat ervan uitgegaan wordt dat de meeste ICH, hemorrhage strokes betreffen. Alle mRS levels zijn samengevoegd.
ICH- post (volgende cycli)	€ 1.654		
ECH- niet-ernstig (acuut, 1 ^e cyclus)	€ 153	(28)	Aanname gebaseerd op een bezoek aan de Spoedeisende Hulp en volledig herstel na 3 maanden.
ECH- ernstig (acuut, 1 ^e cyclus)	€ 9.332	(30.)	Aanname volledig herstel na 3 maanden
Milde PTS- acuut (1 ^e vier cycli)	€ 156	(31)	Kostengegevens uit de VS zijn omgezet naar Nederlandse data. Vergeleken met hoogste NZa tarief voor PTS.
Milde PTS- post (volgende cycli)	€ 64		
Ernstige PTS- acuut (1 ^e vier cycli)	€ 711		
Ernstige PTS- post (volgende cycli)	€ 312		

CTPH- acuut- diagnose	€ 199	NZA	
CTPH- acuut- PTE operatie	€ 6.753	NZA, (16)	In het model wordt ervan uitgegaan dat 56,8% van de patiënten met CTPH een pulmonale trombo-endarterectomie (PTE) operatie ondergaan.
CTPH- post (volgende cycli)	€ 239	NZA	Deze kosten worden gerekend voor alle CTPH patiënten ongeacht operatie of niet.

* Deze kosten zijn anders voor patiënten die opgenomen zijn in het ziekenhuis: M&I trombosebeen pakket is niet meegerekend als de patiënt geïnjecteerd en verbonden wordt in het ziekenhuis; INR monitoring kosten tijdens LMWH therapie wordt ook in de totale ziekenhuiskosten meegenomen.

** Dit bedrag is per leeftijd variabel in verband met sterfte correctie. Dit is een voorbeeld voor een 56-jarige patiënt.

3.d. Methode modellering

De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een Markov model waarin het natuurlijk ziektebeloop van patiënten die een DVT hebben doorgemaakt wordt gevolgd, met kans op relevante klinische events (DVT, PE, ICH, ECH en overlijden). DVT en PE kunnen tijdelijk zijn, maar sommige patiënten kunnen permanente lange termijn effecten ondervinden. Bij bloedingen hebben alleen de ICH bloedingen permanente gevolgen.

Modelstructuur

In figuur 1 is de vereenvoudigde modelstructuur weergegeven. In het model worden patiënten met DVT levenslang gevolgd in 3 maandelijks cycli. Een cohort van 1.000 patiënten komt het model binnen in de toestand na diagnose van acute DVT en starten van de behandeling, dus rivaroxaban of VKA. Dit stadium reflecteert de populatie norm bij behandeling. Deze patiënten lopen een risico op bloedingen (bovenste deel figuur 1) of recidief VTE (onderste deel van figuur 1). Het model bestaat uit 13 gezondheidstoestanden en is gebouwd in Microsoft Excel. De gezondheidstoestanden zijn als volgt:

- populatie norm (start behandeling: behandeling met rivaroxaban of VKA): patiënten hebben een (index) DVT doorgemaakt en worden behandeld. Dit is dus een andere toestand dan die van DVT, want dat betreft een recidief DVT.
- contralaterale DVT: dit betreft dus een recidief DVT
- ipsilaterale DVT: dit betreft dus een recidief DVT
- pulmonale embolie: patiënten die een PE doormaken hebben alleen in de eerste cyclus kans op CTPH.
- klinisch relevante niet ernstige ECH (acuut)
- acute ernstige ECH
- acute ICH
- post ICH (geen behandeling)
- acute CTPH: na een PE kan CTPH zich voordoen
- post CTPH
- milde PTS
- ernstige PTS
- dood.

PTS is in het model niet als een afzonderlijke toestand geïntegreerd maar de impact van PTS wordt gemodelleerd door relevante kosten en effecten aan alle toestanden toe te schrijven. De fabrikant onderbouwt dit door te stellen dat alle patiënten in het model een DVT hebben doorgemaakt (index DVT) waardoor ze een kans lopen op PTS. Verder wordt aangenomen dat PTS niet van invloed is op de behandeling van een acuut event of sterfte.

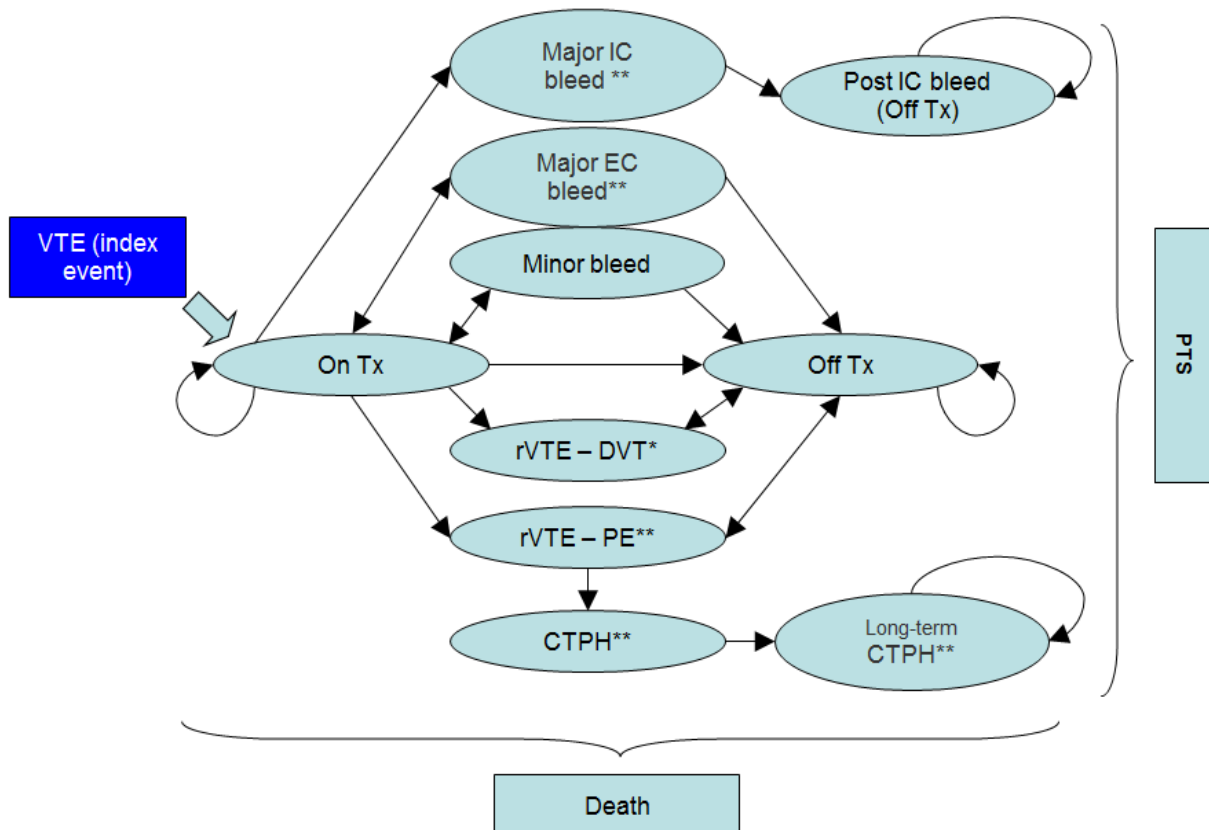
In figuur 1 zijn de toestanden zonder terugkerende pijn de acute stadia die maar een cyclus duren (3 maanden). Na een bloeding zullen patiënten stoppen met behandeling (bij een ICH) of weer verder behandeld worden (bij ECH). Patiënten in de stadia ernstige bloeding (ECH en ICH), PE en CTPH (acuut en lange termijn) hebben een verhoogde kans te overlijden. In alle stadia hebben patiënten een kans op PTS en te overlijden. DVT en PE events kunnen intramuraal of extramuraal behandeld worden. In het model wordt ervan uitgegaan dat 91% van de recidieve DVT patiënten extramuraal behandeld worden en 100% van de PE patiënten intramuraal.

Het Markovmodel wordt doorgerekend voor drie verschillende behandelduur groepen (0-3 maanden, 0-6 maanden en 0-12 maanden) en de twee behandelingen afzonderlijk. De modellen zijn hetzelfde qua opzet maar verschillen alleen qua input. Om gemiddelde resultaten te krijgen

wordt het gewogen gemiddelde van de drie Markovmodellen berekend op basis van de verdeling van patiënten in de EINSTEIN trial (12%, 63% en 25%). Door het gebruik van drie afzonderlijke modellen is het dus ook mogelijk de afzonderlijke resultaten te laten zien. In het model wordt alleen naar de eerstelijnsbehandeling met rivaroxaban en VKA gekeken en niet naar tweedelijnsbehandelingen als zich een recidief VTE of PE voordoet. Bij stoppen behandeling krijgt de patiënt dus geen verdere behandeling meer.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de methode van modellering maar heeft daarbij nog het volgende kritiekpunt:

- De aanvrager zou in het model ook moeten kijken naar een tweedelijnsbehandeling zoals een switch van rivaroxaban naar VKA of omgekeerd.



* DVT onderverdelen in contralaterale en psilaterale

**Additionele mortaliteit

Figuur 1: Structuur van het gebruikte model

3.e. Aannames

- Patiënten in de LMWH/VKA groep worden initieel 8 dagen behandeld met LMWH. Deze behandelduur is gebaseerd op de gemiddelde behandelduur in de EINSTEIN studie.
- Er wordt vanuit gegaan dat de effectiviteit en veiligheid van enoxaparine hetzelfde zijn als die van andere LMWH's, dus ook met de in Nederland meest gebruikte LMWH's nadroparine en dalteparine.
- De vervolgbehandeling met VKA wordt over 3 verschillende tijdsduren meegenomen (3, 6 en 12 maanden). De aangenomen maximale behandelduur is dus 12 maanden.
- In het model wordt de kans op rVTE na behandeling gelijk gesteld voor beide groepen.
- De ontwikkeling van een ipsilateraal recidief DVT is sterk geassocieerd met de kans op PTS (RR=2,4) en in het model werd het extra risico op een PTS in het geval van een ipsilateraal DVT ook toegevoegd. Er is geen verschil tussen de twee behandelingen aangenomen.
- Van de patiënten met PE zal 1,25% CTPH ontwikkelen en van deze patiënten zal 56,8% een operatie ondergaan.
- Na een niet-ernstige bloeding zullen patiënten slechts gedurende 1 maand stoppen en vervolgens weer verder behandeld worden.

- Andere bijwerkingen dan de veiligheid uitkomsten zijn niet in het model meegenomen.
- Recidief VTE (PE events), ernstige bloedingen en VTE complicaties (CTPH) kunnen tot sterfte leiden. Niet-ernstige bloedingen en DVTs leiden niet tot sterfte.
- Vermindering in kwaliteit van leven als gevolg van DVT of PE duurt slechts 1 maand.
- De behandeling met rivaroxaban zelf heeft geen effect op de kwaliteit van leven en daarom wordt deze utiliteit op 1 gezet. VKA behandeling heeft wel effect op kwaliteit van leven.
- Vermindering in kwaliteit van leven als gevolg van ECH duurt slechts 1 cyclus.
- Zowel patiënten in de rivaroxaban groep als patiënten in de VKA groep krijgen kosten in de context van het Modernisering en Innovatie Huisartsenzorg (M&I) programma 'trombosebeen' toegerekend op basis van een (sterk variërende) prijs van €54,82.
- Patiënten met VKA behandeling worden naast de controle door trombosediensten (4,1 keer bij LMWH, 7,7 1^e cyclus VKA, 2,8 keer volgende cycli) ook nog door de huisarts gezien (3 keer in de 1^e cyclus en 1 keer in volgende cycli).
- In het model wordt van uitgegaan dat 91% van de DVT patiënten extramuraal behandeld worden.
- Omdat PE een levensbedreigende aandoening betreft wordt er in het model vanuit gegaan dat alle patiënten met PE in het ziekenhuis behandeld worden.
- Reiskosten worden alleen meegenomen voor VKA monitoring op basis van het geschatte aantal bezoeken aan de tromboseklinieken op basis van het jaarverslag van de FNT
- In het model wordt alleen naar de eerstelijnsbehandeling met rivaroxaban en VKA gekeken en niet naar tweedelijnsbehandelingen als zich een recidief VTE of PE voordoet. Bij stoppen behandeling krijgt de patiënt dus geen verdere behandeling meer.

Conclusie: De CFH vindt dat de enkele aannames beter onderzocht moeten worden door de aanvrager:

- De LMWH/VKA monitoring kosten op basis van het 'trombosebeen' programma en het aantal extra consulten bij de trombosediensten en huisartsen.
- Het weglaten van tweedelijnsbehandelingen na stoppen met rivaroxaban of LMWH/VKA.

3.f. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyses wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In het geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Beschrijving: De fabrikant heeft de robuustheid van de uitkomsten in de base-case analyse onderzocht door middel van univariate gevoeligheidsanalyses voor alle parameters die als input dienen voor het model. Van alle onderzochte parameters zijn in de univariate gevoeligheidsanalyses de 95% betrouwbaarheidsintervallen gebruikt en daarnaast werd de invloed ervan op de incrementele effecten en kosten gepresenteerd met tornadodiagrammen.

In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de robuustheid van de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) onderzocht. Een brede set van model parameters werd tegelijkertijd gevarieerd binnen hun 95% betrouwbaarheidsinterval. Tabel 7 geeft de variabelen en de bijbehorende kansverdelingen weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

Er is door de fabrikant ook een aantal scenarioanalyses uitgevoerd:

- in de base-case analyse wordt ervan uitgegaan dat de verdeling van DVT/PE verschillend is tussen beide behandelgroepen (op basis van de EINSTEIN data). De DVT/PE verdeling na de index DVT in de rivaroxaban groep is 38,9%/ 61,1% en in de VKA groep 54,9%/ 45,1%. In een scenarioanalyse wordt een gecombineerde verdeling gebruikt (dus niet per behandeling apart) van 48,3%/51,7%. Ditzelfde is gedaan voor de verdeling ICH/ECH binnen de ernstige bloedingen. Voor de rivaroxaban groep was deze verdeling ICH/ECH 15,4%/84,6% en in de VKA groep 10,5%/89,5%. In de scenarioanalyse is de gecombineerde verdeling genomen van 12,5% ICH en 87,5% ECH. Dit is ook gedaan voor de sterftkans als gevolg van PE, deze was 16% in de rivaroxaban groep en 25% in de VKA groep, in de scenarioanalyse is het gecombineerde percentage van 20,4% gebruikt.
- in de base-case analyse wordt uitgegaan van de patiëntenverdeling over verschillende behandelduurgroepen zoals deze zich in de EINSTEIN studie voordeed (12% behandelduur 0-3 maanden, 63% behandelduur 0-6 maanden en 25% behandelduur 0-12 maanden). Het is echter onduidelijk of deze verdeling ook geldt voor de Nederlandse situatie en daarom heeft de fabrikant hier vier verschillende scenario's voor doorgerekend:
 - 80% 3 maanden, 10% 6 maanden en 10% 12 maanden;
 - 10% 3 maanden, 80% 6 maanden en 10% 12 maanden;

- 10% 3 maanden, 10% 6 maanden en 80% 12 maanden;
- 33% 3 maanden, 33% 6 maanden en 33% 12 maanden.
- in de base-case analyse is de sterftekans na een ECH 3,9% wat gebaseerd is op Linkins et al. 2010¹⁷. In de trial was de sterftekans echter 10.7%. In een scenarioanalyse is er gekeken naar de invloed van de hogere sterftekans. De incrementele kosten per QALY dalen met ongeveer €400.
- De disutiliteit door VKA behandeling is gebaseerd op een studie uit het VK bij een andere patiëntenpopulatie (atriumfibrillatie). Er is daarom twijfel of deze disutiliteit representatief is voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. In een analyse is er gekeken naar geen disutiliteit voor VKA behandeling.
- Door de unieke trombose zorgverlening in Nederland is de tijd dat patiënten zich binnen de streefwaarden van INR controle bevinden veel hoger dan in andere landen. De invloed hiervan is in een scenarioanalyse onderzocht door een subgroepenanalyse te doen met behulp van patiënten in het derde cTTR kwartiel (65,5%-72,6%).

Tabel 7: parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyses

Parameter		kansverdeling
Kansen events	HR	lognormaal
Baseline kansen events bij warfarine	%	Bèta
Sterfecijfers	%	Bèta
Utiliteit toestand	%	Bèta
Kosten	€	Gamma
Zorggebruik	aantallen	Gamma

Conclusie: De CFH vindt dat de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses voldoende inzichtelijk gemaakt zijn.

4. Uitkomsten

4.a. Effecten

De aanvrager claimt dat behandeling met rivaroxaban resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van LMWH/VKA (0,051 QALY per patiënt, zie tabel 8).

Tabel 8: Totale en incrementele effecten voor rivaroxaban versus LMWH/VKA per patiënt

	Disconteringsvoet 1,5%		Disconteringsvoet 0%	
	QALY	LYG	QALY	LYG
Rivaroxaban	19,093	21,440	23,450	26,335
LMWH/VKA	19,042	21,411	23,393	26,300
Incrementeel Rivaroxaban vs VKA	0,051	0,029	0,057	0,035

4.b. Kosten

De behandeling met rivaroxaban resulteert volgens de aanvrager in € 300 meer kosten per patiënt (verdisconteerd en niet verdisconteerd) ten opzichte van VKA. Dit komt voornamelijk door de hogere medicatiekosten van behandeling met rivaroxaban. Echter de reiskosten zijn niet meegenomen bij de totale monitoring kosten bij rivaroxaban. Zie tabel 9 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 9: Incrementele en totale kosten voor rivaroxaban en LMWH/VKA uitgedrukt in Euro's voor een levenslange analyseperiode per patiënt (4% discontering).

	Rivaroxaban	LMWH/ VKA	Vershil
Medicatiekosten (€)	560	110	450
Monitoring kosten (€)	113	217	- 105
Event kosten (€)	710	720	10

Bloedingen kosten (€)	173	210	37
PTS/CTEPH	2.315	2.313	1
Totaal (exclusief indirecte kosten) (€)	3.871	3.571	300

4.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

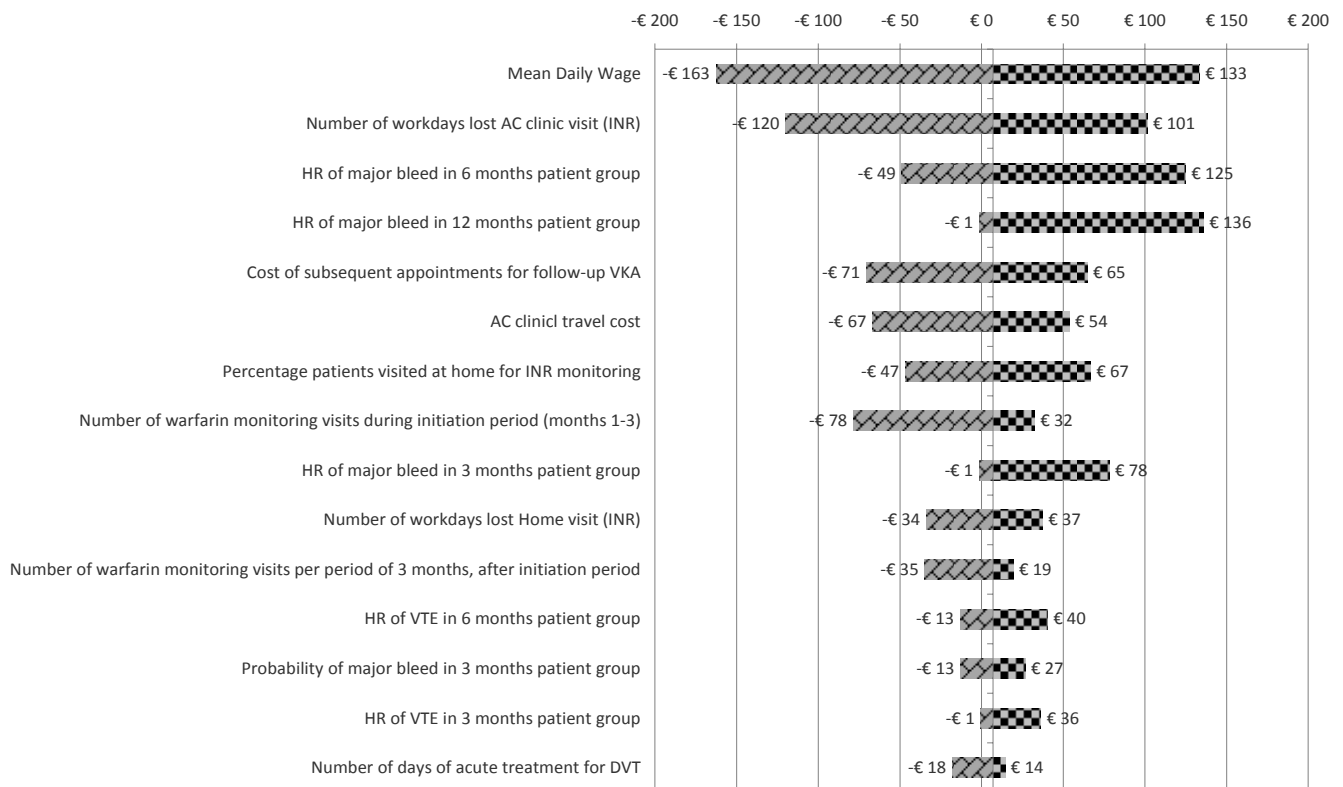
De aanvrager claimt een kosteneffectiviteit van behandeling met rivaroxaban versus LMWH/VKA met een ratio van € 5.896 per QALY als de indirecte kosten buiten beschouwing worden gelaten (zie tabel 10).

Tabel 10: Incrementele kosteneffectiviteit voor rivaroxaban versus LMWH/VKA

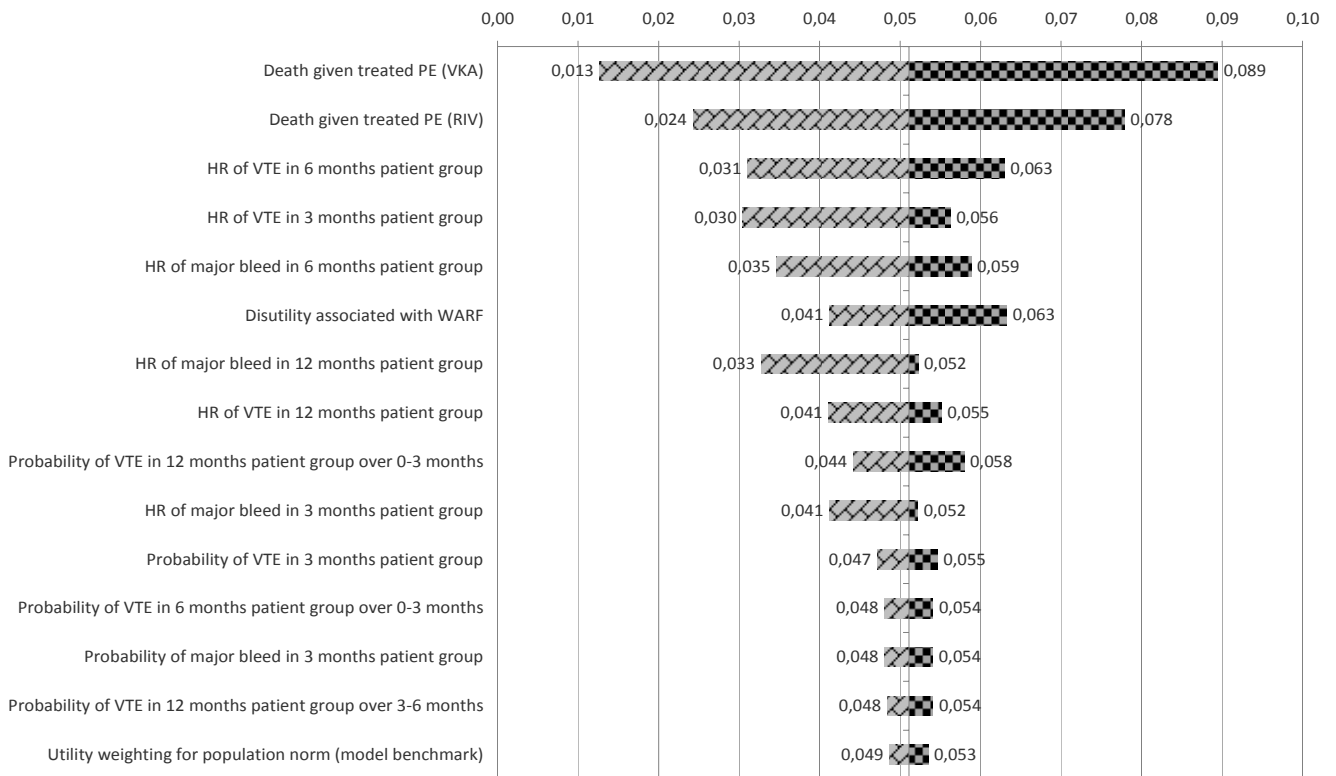
	Disconteringsvoet kosten 4% effecten 1,5%	Disconteringsvoet kosten 0% effecten 0%
IKUR rivaroxaban vs LMWH/VKA (exclusief indirecte kosten)	€ 5.896/QALY	€ 4.189/QALY

4.d. Gevoeligheidsanalyse

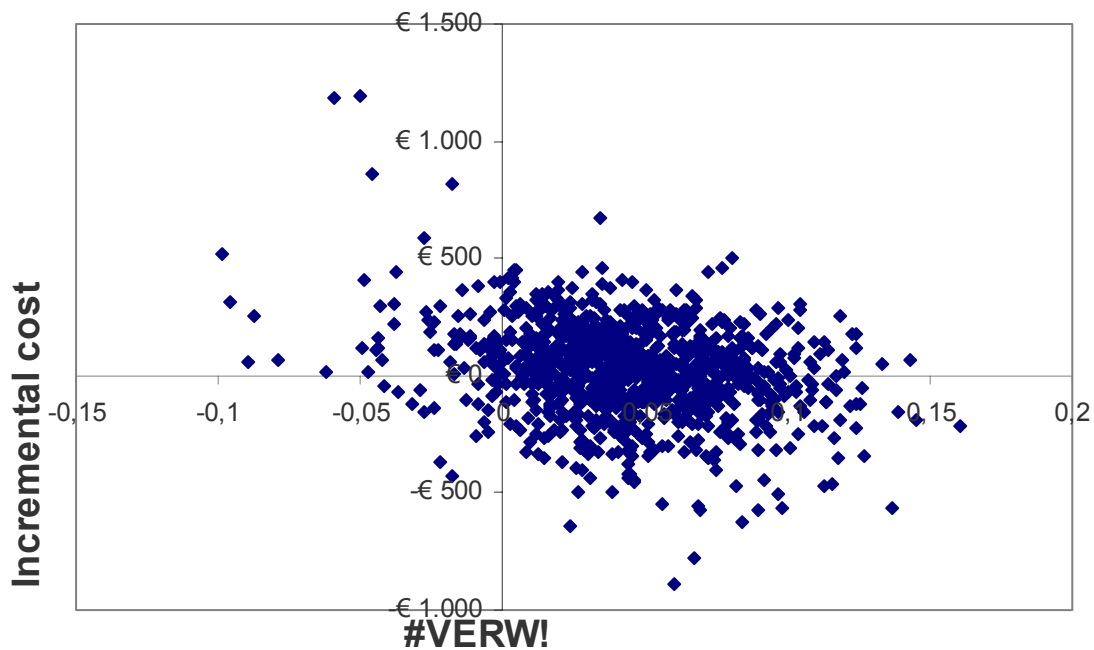
In figuur 2 staat de tornado diagram voor de totale verdisconteerde incrementele kosten. Hierin staan alleen de 15 variabelen met de meeste invloed op het eindresultaat. De incrementele kosten zijn het meest gevoelig voor de indirecte kosten parameters zoals het gemiddelde dagloon en het aantal dagen werkverzuim door bezoek aan de trombosedienst; de het relatieve effect parameters van rivaroxaban versus VKA zoals de HR van ernstige bloedingen en VTE en de variabelen die te maken hebben met de INR monitoring (jaarlijks aantal controles voor VKA, de geassocieerde reiskosten en de kosten per bezoek). In figuur 3 staat de tornado diagram voor de totale verdisconteerde incrementele QALYs. Ook hier geldt dat alleen de 15 meest gevoelige variabelen gepresenteerd worden. Het aantal QALYs zijn het meest gevoelig voor PE mortaliteit (in beide groepen), de disutiliteit die gebruikt wordt voor VKA, en de relatieve effect parameters (HR) van rivaroxaban versus VKA op VTEs en bloedingen.



Figuur 2: Tornadodiagram van totale incrementele kosten (verdisconteerd)



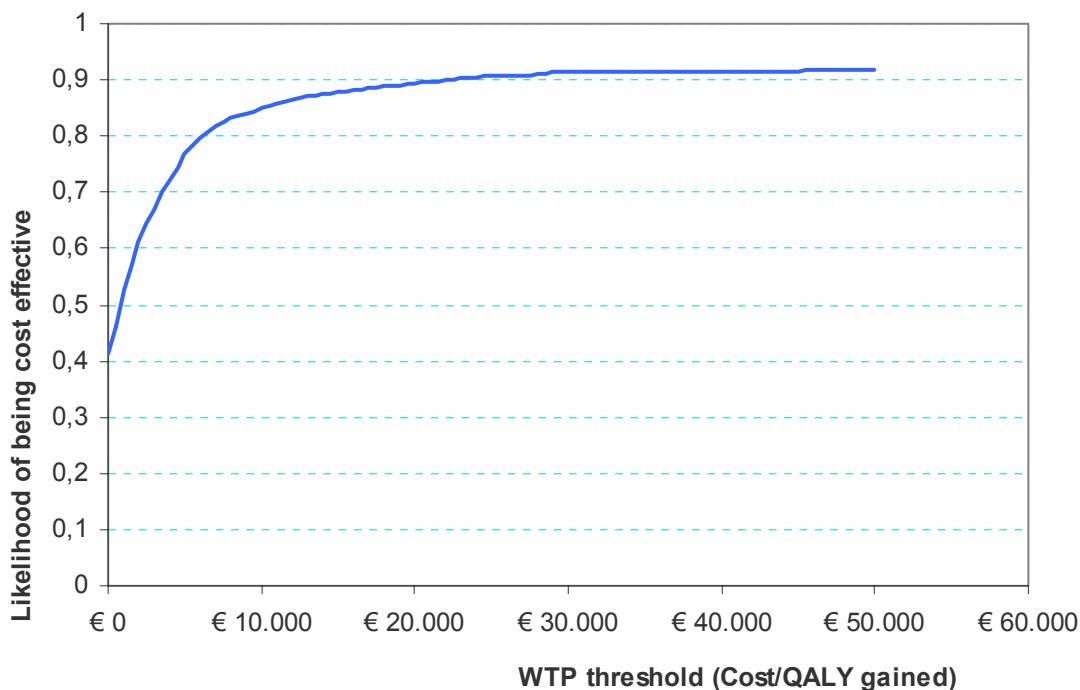
Figuur 3: Tornadodiagram van totale incrementele QALYs (verdisconteerd)



Figuur 4: Cost-effectiveness scatterplot voor rivaroxaban versus LMWH/VKA, ICER wordt gepresenteerd als kosten per QALY (1,000 replicaties)

In figuur 4 staat de scatterplot van rivaroxaban versus LMWH/VKA die resulteert uit de probabilistische gevoeligheidsanalyse. Hieruit blijkt dat 54% van de simulaties resulteert in een toename in aantal QALYs tegen extra kosten bij behandeling met rivaroxaban ten opzichte van VKA behandeling en dat 36% van de simulaties resulteert in kostenbesparingen.

Uit de kosteneffectiviteits acceptability curve in figuur 5 blijkt dat bij een WTP drempel van €20.000 per QALY de kans 89% is dat rivaroxaban een kosteneffectieve behandeling is ten opzichte van LMWH/VKA behandeling.



Figuur 5: Cost-effectiveness acceptability curve met de kansen dat rivaroxaban en LMWH/VKA kosten-effectief zijn bij verschillende willingness-to-pay drempels.

De scenarioanalyses die zijn gedaan om te kijken wat de invloed is van een gecombineerde verdeling van percentages DVT/PE, ICH/ECH en PE mortaliteit (dus zonder onderscheid tussen behandelgroepen) laten zien dat bij exclusie van indirecte kosten de ICUR van rivaroxaban versus VKA afneemt naar € 4.031 per QALY en bij inclusie van de indirecte kosten rivaroxaban domineert over VKA (meer gezondheidswinst bij minder kosten).

In het tweede scenario is onderzocht wat de invloed is van een andere verdeling van percentages patiënten over de verschillende behandelduur groepen. Deze analyse is gedaan inclusief de indirecte kosten dus er kan voorsnog niets gezegd worden over de invloed op de IKER zonder indirecte kosten. Uit de resultaten valt af te leiden dat bij alle verdelingen rivaroxaban domineert over VKA behandeling (dus meer gezondheidswinst tegenover minder kosten), behalve bij de verdeling 10% 3 maanden, 10% 6 maanden en 80% 12 maanden behandeling, stijgt de IKUR naar € 855 per QALY (inclusief indirecte kosten).

De derde analyse waarin de sterftkans na een ECH werd verhoogd van 3,9% naar 10,7%. De resultaten laten zien dit een conservatieve aanname is. De incrementele kosten per LYG dalen met ruim €1300 en de incrementele kosten per QALY dalen met ongeveer €500.

De analyse naar de invloed van de disutiliteit voor de VKA behandeling laat zien dat als deze disutiliteit op 0,00 wordt gezet de incrementele kosten per QALY bijna verdubbelen naar bijna €11.500 per QALY.

In de laatste analyse is gekeken naar de invloed van betere INR controles door te kijken naar resultaten van subgroep van centra met hoogste tertiair cTTR (TTR >65.3%). In de 3-maanden, 6-maanden en 12, maanden groepen zijn er weinig events. Bij het opsplitsen van de data zijn de subgroepen relatief klein waardoor er een te lage power is voor verdere analyse. Volgens de fabrikant laten andere analyses zien dat er geen interactie is tussen de verschillende tertielen cTTR.

Conclusie: De CFH vindt dat de resultaten en de gevoeligheidsanalyses voldoende zijn uitgewerkt.

5. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat behandeling met rivaroxaban een kosteneffectieve behandeling is ten opzichte van LMWH/VKA behandeling. De resultaten zijn gevoelig voor de relatieve effecten (HR) op VTEs en bloedingen, de disutiliteit die gebruik wordt voor warfarine behandeling, de parameters betreffende indirecte kosten en alle variabelen die te maken hebben met de INR monitoring (jaarlijks aantal controles voor VKA, de geassocieerde reiskosten, de kosten per bezoek).

De kosteneffectiviteitsanalyse van de aanvrager kent echter een tekortkoming:

- De aanvrager had in het model ook moeten kijken naar een tweedelijnsbehandeling zoals een switch van VKA naar rivaroxaban of omgekeerd.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van rivaroxaban bij de behandeling van DVT en preventie van recidieve DVT en PE voldoende is onderbouwd.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in oktober 2012

6. Literatuur

1. Oudega R, Van Weert H, Stoffers H, Sival P, Schure R, Eizenga W. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose M86. Huisarts Wet. 2008;51(1):24-37.
2. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, CBO. Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose. 2008;
3. CFH- rapport Rivaroxaban. Diemen College voor zorgverzekeringen, 2012
4. EINSTEIN. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2010 Mar 24;(363):2499-510.
5. Investigators TE. Supplementary Appendix: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2010;363:2499-510.
6. College voor Zorgverzekeringen. CFH-rapport 08/16: dabigatran (Pradaxa (R)). 2008.
7. College voor Zorgverzekeringen. CFH-rapport 09/03: Rivaroxaban (Xarelto (R)). 2009;
8. CFH rapport dabigatran, 2012.
9. RIVM, Lambooy M, Drewes H. Risico's en gebrekkige afstemming in de trombosezorg. 2010.
10. Nederlandse Federatie van Trombosediensten. Samenvatting Medische Jaarverslagen 2009.;
11. Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PFM, Krabbe PFM, Busschbach JJV. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. Health Economics. 2006;1132(June):1121-32.
12. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. Haematologica. 1997;82:423-8.
13. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica. 2007 Feb;92(2):199-205.
14. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The Long-Term Clinical Course of Acute Deep Venous Thrombosis. Annals of internal medicine. 1996 Jul 2;125(1):1-7.
15. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. Medicine. 2006 Sep;85(5):253-62.

16. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011 Mar;141(3):702-10.
17. Linkins L, O'Donnell M, Julian J a, Kearon C. Intracranial and fatal bleeding according to indication for long-term oral anticoagulant therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2010 Oct;8(10):2201-7.
18. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris P a, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 May 15;177(10):1122-7.
19. Locadia M, Bossuyt PMM, Stalmeier PFM, Sprangers M a. G, van Dongen CJJ, Middeldorp S, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thrombosis and Haemostasis*. 2004 Nov 8;1336-41.
20. Robinson A, Thomson R, Parkin D, Sudlow M, Eccles M. How patients with atrial fibrillation value different health outcomes: a standard gamble study. *Journal of health services research & policy*. 2001;6(2):92.
21. O'Brien CL, Gage BF. Costs and effectiveness of ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2005 Feb 9;293(6):699-706.
22. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Medical Decision Making*. , no. March, Mar. 2011.
23. Baeten SA, van Exel NJ, Dirks M, Koopmanschap M, Dippel DW, Niessen LW. Lifetime health effects and medical costs of integrated stroke services - a non-randomized controlled cluster-trial based life table approach. *Cost effectiveness and resource allocation: C/E*. 2010 Jan;8(1):21.
24. Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, et al. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008 Dec;32(6):1513-9.
25. McKenna SP, Ratcliffe J, Meads DM, Brazier JE. Development and validation of a preference based measure derived from the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for use in cost utility analyses. *Health and quality of life outcomes*. 2008 Jan;6:65.
26. Lenert LA, Soetikno RM. Automated Computer Interviews to Elicit Utilities: Potential Applications in the Treatment of Deep Venous Thrombosis. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 1997;4(1):49-56.
27. Zidane M, van Hulsteijn LH, Brenninkmeijer BJ, Huisman MV. Out of hospital treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with acute deep-vein thrombosis: a prospective study in daily practice. *Haematologica*. 2006;(91):1052-8.
28. College voor Zorgverzekeringen. Handleiding voor kostenonderzoek: Methodes en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2010.
29. Ten Cate-Hoek AJ, Toll DB, Büller HR, Hoes AW, Moons KGM, Oudega R, et al. Cost-effectiveness of ruling out deep venous thrombosis in primary care versus care as usual. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2009; 7(12): 2042-9.
30. Vonkeman HE, Klok RM, Postma MJ, Brouwers JRB, Van de Laar MAFJ. Direct medical costs of serious gastrointestinal ulcers among users of NSAIDs. *Drugs & aging*, 2007; 24(8): 681-90.
31. Caprini JA, Botteman MF, Stephens JM, Nadipelli V, Ewing MM, Brandt S, et al. Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States. 2003;6(1):59-74.

Kostenconsequentieraming voor uitbreiding van nadere voorwaarden in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor rivaroxaban (Xarelto®) bij preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij atriumfibrilleren

1. Inleiding

Rivaroxaban is al geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een totale heup- of knieervangende operatie hebben ondergaan. Het product is in het GVS opgenomen waarbij nadere voorwaarden de toepassing beperken tot deze indicatie. Rivaroxaban is onlangs eveneens geregistreerd voor de preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd \geq 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere CVA of TIA (transient ischaemic attack).

Patiënten die behandeld worden voor de nieuw geregistreerde indicatie worden op dit moment behandeld met de vitamine K-antagonisten (VKA) acenocoumarol of fenprocoumon. Ook is recentelijk de vergoedingsaanvraag van dabigatran (Pradaxa®) afgerond. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft vastgesteld dat rivaroxaban een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. VKAs (o.a. acenocoumarol en fenprocoumon) en een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van dabigatran.¹ In dit rapport worden de kosten ten laste van het farmaciebudget geraamd die ontstaan indien de nadere voorwaarden voor rivaroxaban worden uitgebreid naar bovenstaande nieuwe indicatie.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

De prevalentie van atriumfibrilleren in Nederland is bepaald voor de jaren 1990-1999 en wordt geschat op 5,5% van de Nederlanders boven 55 jaar.² Op basis van de CBS bevolkingsgegevens uit 2010 brengt extrapolatie van het aantal mensen boven de leeftijd van 55 jaar en vermenigvuldiging met 5,5%, het aantal Nederlandse patiënten met atriumfibrilleren op ongeveer 260.000.³

De VKAs acenocoumarol en fenprocoumon zijn geregistreerd voor "profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen". De patiëntengroep met atriumfibrilleren die in aanmerking komt voor behandeling met de VKAs acenocoumarol en fenprocoumon, komt grotendeels overeen met de groep die in aanmerking zal gaan komen voor behandeling met rivaroxaban. In het jaarverslag van 2010 van de Nederlandse trombosediensten staat dat 225.568 patiënten met atriumfibrilleren met de VKAs acenocoumarol en fenprocoumon zijn behandeld.⁴ In het CFH-rapport dabigatran (Pradaxa®) werd de groei van het aantal patiënten met atriumfibrilleren die met VKA werd behandeld, geschat op 9,9% en 7,0% in respectievelijk 2008 en 2009 t.o.v. het voorgaande jaar. In de schatting van het aantal patiënten voor 2011 en latere jaren, werd in het dabigatran rapport uitgegaan van een jaarlijkse groei van 5% vanaf 2009. Uit het jaarverslag van de Nederlandse Trombosediensten uit 2010 is af te leiden dat het aantal behandelde patiënten in 2010 ten opzichte van 2009 is toegenomen met 7,0%. Voor rivaroxaban wordt dus voor de schatting van het aantal patiënten voor 2011 en latere jaren uitgegaan van 7,0%. Rivaroxaban is net als dabigatran alleen geregistreerd voor patiënten met *non-valvulair* atriumfibrilleren. Circa 70% van het totaal aantal patiënten met atriumfibrilleren heeft non-valvulair atriumfibrilleren.⁵

Op basis van deze gegevens is het verwachte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling met rivaroxaban ~180.000 in 2012. In deze KCR wordt er verder van uitgegaan dat het aantal patiënten met atriumfibrilleren jaarlijks toeneemt met 7% en dat 70% van de patiënten met atriumfibrilleren non-valvulair is. In tabel 1 staat de jaarlijkse groei in het aantal patiënten weergegeven.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met atriumfibrilleren dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met rivaroxaban.

	2012	2013	2014
aantal patiënten dat voor VKA behandeling in aanmerking komt	258.253	276.330	295.673
aantal patiënten met <i>non-valvulair</i> atriumfibrilleren (70%)	180.777	193.431	206.971
totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor	180.777	193.431	206.971

rivaroxaban in aanmerking komt

Off-label gebruik

Volgens de aanvrager is er bij de huidige geregistreerde indicaties van rivaroxaban geen sprake van enig off-label gebruik. Mocht dit in werkelijkheid toch zo zijn dan gaat het CVZ ervan uit dat dit off-label gebruik deels ondervangen wordt door het registreren van de nieuwe indicatie. Om deze reden wordt aan het risico op off-label gebruik in deze KCR geen extra berekening gewijd.

Substitutie en Marktpenetratie

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Een aantal nieuwe generatie antistollingsmiddelen (anticoagulantia) met mogelijk belangrijke voordelen is op de markt aan het komen. Deze Nieuwe Orale Anticoagulantia (NOAC's) zoals rivaroxaban, dabigatran en apixaban zullen als monotherapie worden toegepast en de toepassing van de VKAs acenocoumarol of fenprocoumon deels vervangen. Volgens de GIP databank werd in 2009 fenprocoumon bij 76.007 patiënten (21%) toegepast terwijl acenocoumarol bij 279.770 patiënten (79%) is voorgeschreven.⁶ VKAs worden breder toegepast dan de hier besproken indicatie. In deze KCR wordt aangenomen dat de verhouding van toepassing van deze middelen bij atriumfibrilleren dezelfde is (20/80%). Tevens wordt ervan uitgegaan dat de substitutie evenredig verdeeld is over de patiëntenaantallen die deze middelen gebruiken.
- In deze KCR worden alleen de kosten voor het farmaciebudget meegenomen. Rivaroxaban en dabigatran leiden mogelijk tot besparingen in het gezondheidszorgbudget, omdat nauwgezette controle van de antistolling niet nodig is. Deze mogelijke besparingen zijn echter niet meegenomen in de berekening.
- Schatting van de marktpenetratie is onzeker. De aanvrager gaat in zijn schatting uit van een marktpenetratie van nieuwe OAC middelen van 12% in het eerste jaar, 25% in het tweede jaar en 37% in het derde jaar. In de KCR van dabigatran werden door de CFH de volgende percentages aangehouden 10-20% in het eerste jaar, in het tweede jaar 20-40%, en in het derde jaar oplopend tot 30-60%. Uitgegaan wordt van de volgende percentages marktpenetratie: 15% (eerste jaar), 30% (tweede jaar) en 45% (derde jaar).
- De verdeling tussen gebruik van rivaroxaban en dabigatran is lastig te voorspellen. Daarnaast worden meerdere nieuwe OAC middelen voor deze indicatie verwacht. Deze middelen kunnen vanwege onzekere tijdslijnen nog niet in deze KCR meegenomen worden. Om toch een verdeling tussen rivaroxaban en dabigatran weer te geven wordt in de KCR uitgegaan van drie scenario's:
Scenario 1: verdeling 30% rivaroxaban en 70% dabigatran
Scenario 2: verdeling 50% rivaroxaban en 50% dabigatran
Scenario 3: verdeling 70% rivaroxaban en 30% dabigatran.

Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering voor rivaroxaban is 20 mg eenmaal per dag. Dit is ook de aanbevolen maximum dosering. De behandeling met rivaroxaban moet langdurig worden voortgezet op voorwaarde dat de gunstige effecten met betrekking tot de preventie van CVA en systemische embolie zwaarder wegen dan het risico op bloedingen. Volgens de WHO website is de DDD voor acenocoumarol 5 mg, en de DDD voor fenprocoumon 3 mg. Echter de CFH geeft aan dat in Nederland de gebruikelijke dosering voor acenocoumarol 2 mg is. Voor alle patiënten met atriumfibrilleren gaat de KCR uit van chronisch gebruik.

Kosten

Voor rivaroxaban is de AIP prijs exclusief BTW voor de 15 mg tablet gelijk aan die van de 20 mg, nl. €2,41 per tablet. Voor dabigatran is de AIP prijs voor de 110 mg tabletten gelijk aan die van de 150 mg, nl. €1,35. De inkooprijzen voor acenocoumarol en fenprocoumon zijn resp. €1,68 per 100 tabletten en €2,36 per 50 tabletten.⁷ De kosten van rivaroxaban, dabigatran, acenocoumarol en fenprocoumon voor de behandeling van atriumfibrilleren zijn te vinden in Tabel 2.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van rivaroxaban, dabigatran, acenocoumarol, of fenprocoumon bij atriumfibrilleren.

	Rivaroxaban	Dabigatran	acenocoumarol	fenprocoumon
Dagelijkse dosering*	20 mg/dag	300 mg/dag	2 mg/dag	3 mg/dag
aantal tabletten /dag	1	2	2	1
prijs per tablet	€ 2,41	€ 1,35	€ 0,02	€ 0,05
Prijs per dag	€2,41	€ 2,70	€ 0,04	€ 0,05
Gewogen gemiddelde VKA prijs/dag			(80%*€0,04,)+(20%*€0,05)= € 0,04	
totale kosten per jaar zonder BTW	€ 879,65	€ 985,50	€14,60	
Totale kosten per jaar met BTW	€ 932,43	€ 1.044,63	€ 15,48	

* gebaseerd op de DDD van de WHO

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer rivaroxaban aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie atriumfibrilleren met eerder genoemde risicofactoren.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de meerkosten voor het farmaciebudget mogelijk gedeeltelijk gecompenseerd worden door besparingen in het gezondheidszorgbudget. Nauwgezette controle van de antistolling zoals deze plaatsvindt bij de VKAs, is bij rivaroxaban en dabigatran niet nodig. De aanvrager schat deze besparingen op € 434 per patiënt voor het eerste jaar en € 382 voor volgende jaren, dit is inclusief reiskosten. Door de FIEG en de Nederlandse Trombosedienst werden in reactie op de KCR van dabigatran deze kosten geschat op €250 en €271 per patiënt per jaar. Hoewel op basis van deze schatting de meerkosten gedeeltelijk ergens anders in de zorg kunnen worden gecompenseerd, is zeer onzeker of het realistisch is een dergelijke potentiële toekomstige besparing op voorhand in te boeken.

Tabel 3: Raming van de totale kosten (exclusief BTW) van de toevoeging van rivaroxaban aan het behandel- arsenaal voor atriumfibrilleren

jaar	Markt-penetratie nieuwe OAC	aantal patiënten	Aantal patiënten rivaroxaban per scenario	Kosten rivaroxaban per jaar	Besparingen door substitutie VKA	Totale kosten per jaar
2012	15%	27.117	S1: 8.135	7.155.922	118.770	7.037.151
	15%	27.117	S2: 13.558	11.926.537	197.951	11.728.586
	15%	27.117	S3: 18.982	16.697.151	277.131	16.420.020
2013	30%	58.029	S1: 17.409	15.313.642	254.168	15.059.474
	30%	58.029	S2: 29.015	25.522.737	423.614	25.099.123
	30%	58.029	S3: 40.621	35.731.832	593.059	35.138.772
2014	45%	93.137	S1: 27.941	24.578.375	407.940	24.170.436
	45%	93.137	S2: 46.568	40.963.959	679.900	40.284.059
	45%	93.137	S3: 65.196	57.349.543	951.860	56.397.683

4. Conclusies

Rekening houdend met het ongeveer tegelijkertijd op de markt komen van dabigatran voor dezelfde indicatie en een geschatte marktpenetratie van 45% van deze nieuwe middelen, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor rivaroxaban gepaard gaan met extra uitgaven ten laste van het farmaciebudget (die in dit geval de kosten van dabigatran substitueren), variërend tussen € 24 (verdeling 30% inzet rivaroxaban en 70% inzet dabigatran) en € 56 miljoen (verdeling 70% inzet rivaroxaban en 30% inzet dabigatran) per jaar in 2014. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met atriumfibrilleren dat behandeld zal worden met rivaroxaban, dabigatran en VKAs.

5. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto®) bij de indicatie 'de preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren'.
2. Heeringa J, Van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur. Heart J. 2006;27:949-53
3. <http://www.cbs.nl> Geraadpleegd in oktober 2011
4. Nederlandse Federatie Trombosediensten. Medisch jaarverslag 2010.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010;31:2369-429.
6. GIP databank. Geraadpleegd in oktober 2011 via <http://www.gipdatabank.nl>
7. Z-index WMG-geneesmiddelen. Taxe september 2011.

Kostenconsequentieraming voor uitbreiding van nadere voorwaarden in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor rivaroxaban (Xarelto®) bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT

1. Inleiding

Rivaroxaban is al geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een totale heup- of knie vervangende operatie hebben ondergaan. Het product is in het GVS opgenomen waarbij nadere voorwaarden de toepassing beperken tot deze indicatie. Rivaroxaban is onlangs eveneens geregistreerd voor de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT.

Patiënten die behandeld worden voor de nieuw geregistreerde indicatie worden op dit moment behandeld met laagmoleculairgewicht heparine-injecties (LMWH) voor minimaal 5 dagen (wordt gestaakt als INR stabiel is en twee dagen boven de 2,0) en gelijktijdig starten met coumarinederivaat (VKA) voor de langere termijn behandeling. De duur van de behandeling met VKA is afhankelijk van het risicoprofiel maar gemiddeld circa 6 maanden.

In dit rapport worden de kosten ten laste van het farmaciebudget geraamd die ontstaan indien de nadere voorwaarden voor rivaroxaban worden uitgebreid naar bovenstaande nieuwe indicatie.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

De incidentie van DVT in Nederland bedraagt volgens het RIVM tussen de 16.000 en 20.000 patiënten per jaar.¹ Zij benadrukken echter dat het zeer moeilijk is om een juiste schatting van de ware incidentie te maken. Na een eenmaal doorgemaakte trombose is de kans op herhaling vrij groot. Een recidief trombose treedt op bij ongeveer 7 % van de patiënten per jaar. Bij een kwart tot een derde van de patiënten met een eerste DVT ontstaat binnen acht jaar een recidief. De VKAs acenocoumarol en fenprocoumon zijn geregistreerd voor "profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen". De patiëntengroep met DVT die in aanmerking komt voor behandeling met de VKAs acenocoumarol en fenprocoumon, komt grotendeels overeen met de groep die in aanmerking zal gaan komen voor behandeling met rivaroxaban. In het jaarverslag van 2010 van de Nederlandse trombosediensten staat dat circa 31.000 patiënten met DVT met de VKAs acenocoumarol en fenprocoumon zijn behandeld en dat er in 2010 19.000 nieuwe patiënten zijn bijgekomen.² Verder is uit het jaarverslag af te leiden dat het aantal nieuwe patiënten in 2010 ten opzichte van 2009 is toegenomen met 3,5%. Voor rivaroxaban wordt dus voor de schatting van het aantal nieuwe patiënten voor 2011 en latere jaren uitgegaan van een 3,5% stijging in aantal nieuwe patiënten. Voor de berekening van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor nieuwe orale anticoagulantia (OAC) wordt uitgegaan van de nieuwe patiënten 2010 (19.000).

Op basis van deze gegevens is het verwachte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling met rivaroxaban ~20.400 in 2012. In deze KCR wordt er verder van uitgegaan dat het aantal nieuwe patiënten met DVT jaarlijks toeneemt met 3,5%. In tabel 1 staat de jaarlijkse groei in het verwachte aantal patiënten weergegeven.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met DVT dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met rivaroxaban.

	2010	2011	2012	2013	2014
aantal patiënten met DVT	31.000				
aantal verwachte nieuwe patiënten per jaar behandeld met VKA	19.000	19.665	20.353	21.066	21.803
totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor rivaroxaban in aanmerking komt	19.000	19.665	20.353	21.066	21.803

Off-label gebruik

Volgens de aanvrager is er bij de huidige geregistreerde indicaties van rivaroxaban geen sprake van enig off-label gebruik. Mocht dit in werkelijkheid toch zo zijn dan gaat het CVZ ervan uit dat dit off-label gebruik deels ondervangen wordt door het registreren van de nieuwe indicatie. Om deze reden wordt aan het risico op off-label gebruik in deze KCR geen extra berekening gewijd.

Substitutie en Marktpenetratie

Een aantal nieuwe generatie antistollingsmiddelen (anticoagulantia) met mogelijk belangrijke voordelen verschijnt nu op de markt. Deze Nieuwe Orale Anticoagulantia (NOAC's) zoals rivaroxaban, dabigatran en apixaban zullen als monotherapie worden toegepast en de toepassing van de VKAs acenocoumarol of fenprocoumon deels vervangen. Rivaroxaban monotherapie zal bij de indicatie DVT worden toegepast als alternatief voor de huidige standaardbehandeling (subcutaan LMWH gedurende minstens 5 dagen en gelijktijdige start met een coumarinederivaat (VKA) voor langdurige behandeling). De duur van de behandeling met VKA is afhankelijk van het risicoprofiel maar volgens de fabrikant gemiddeld circa 6 maanden. Dit komt goed overeen met de gemiddelde behandelduur van 194 dagen in de pivotal fase III studie van rivaroxaban (EINSTEIN studie).³ De NHG-standaard stelt dat gestart wordt met een LMWH (dalteparine, enoxaparine, nadroparine of tinzaparine) subcutaan toegediend in een therapeutische dosering, bij voorkeur eenmaal daags, op geleide van lichaamsgewicht.⁴ De kosten van LMWH per dag zijn gebaseerd op een gemiddelde van alle beschikbare middelen (tabel 2) en bedraagt €10,65 per dag. De LMWH moet minstens 5 dagen worden gecontinueerd. Er wordt in de standaard geen voorkeur uitgesproken. In de standaardtherapie arm van de EINSTEIN acute DVT studie was de mediane duur van enoxaparine behandeling 8 dagen.³ De kosten op AIP niveau (exclusief BTW) voor het gebruik van LMWH voor de behandeling van diep veneuze trombose zijn dan: $10,65 \times 8 = € 85,20$ per patiënt.

Volgens de GIP databank werd in 2009 fenprocoumon bij 76.007 patiënten (21%) toegepast terwijl acenocoumarol bij 279.770 patiënten (79%) is voorgeschreven.⁵ VKAs worden veel breder toegepast dan de hier besproken indicatie. In deze KCR wordt aangenomen dat de verhouding van toepassing van deze middelen bij DVT dezelfde is (20/80%). Tevens wordt ervan uitgegaan dat de substitutie evenredig verdeeld is over de patiëntenaantallen die deze middelen gebruiken.

Wanneer we dus uitgaan van 80% acenocoumarol en 20% fenprocoumon bedraagt het gewogen gemiddelde van de kosten voor VKA € 0,06 per dag. Bij een gemiddelde behandelduur van 194 dagen en een therapietrouw van 100% komen de kosten op AIP niveau (exclusief BTW) voor het gebruik van VKA op $100\% \times 0,06 \times 194 = € 11,64$ (tabel 2).

De kosten van de totale behandeling met LMWH en VKA (inclusief 6% BTW) bedragen dan $90,31 + 12,34 = € 102,65$ per patiënt per jaar.

Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering voor de initiële behandeling van acute DVT is 15 mg rivaroxaban tweemaal daags gedurende de eerste 3 weken, gevolgd door 20 mg eenmaal per dag voor de voortgezette behandeling en de preventie van recidief DVT en longembolie.⁶

De behandelduur is afhankelijk van het risicoprofiel. In de pivotal fase III studie van rivaroxaban (EINSTEIN studie) was de gemiddelde behandelduur 194 dagen.³ Er wordt door de fabrikant uitgegaan van een hoge therapietrouw van 90%, omdat DVT een acute aandoening is en de totale behandelduur waarschijnlijk korter. In de berekening van de kosten wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Volgens de WHO website is de DDD voor acenocoumarol 5 mg, en de DDD voor fenprocoumon 3 mg. Echter de CFH gaf aan dat de gebruikelijke dosis voor acenocoumarol in Nederland 2 mg is.

Kosten

Voor rivaroxaban is de AIP prijs exclusief BTW voor de 15 mg tablet gelijk aan die van de 20 mg, nl. €2,41 per tablet. De inkooprijzen voor acenocoumarol en fenprocoumon zijn resp. €1,68 per 100 tabletten en €2,36 per 50 tabletten.⁷ De kosten van rivaroxaban, LMWHs, acenocoumarol en fenprocoumon voor de behandeling en preventie van DVT zijn te vinden in Tabel 2.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van rivaroxaban, acenocoumarol, of fenprocoumon bij atriumfibrilleren.

	Rivaroxaban initieel	Rivaroxaban vervolg	LMWH#	acenocoumarol	fenprocoumon
Dagelijkse dosering*	2* 15 mg/dag	20 mg/dag	1 mg/ kg of body weight	2 mg/dag	3 mg/dag
aantal tabletten /dag	2	1	-	2	1
prijs per tablet	€ 2,41	€ 2,41	-	€ 0,02	€ 0,05
Prijs per dag	€4,82	€ 2,41	€ 10,65	€ 0,04	€ 0,05
Duur behandeling (dagen)	21	173 (194 minus 21)	8	194	

Gewogen gemiddelde VKA prijs/dag				$(80% \times €0,04) + (20% \times €0,05) = €$
				0,04
totale kosten per jaar zonder BTW	€ 101,22	€ 416,93	€85,20	€ 7,76
Totale kosten per jaar met BTW	€ 549,24		€ 90,31	€ 8,23
* gebaseerd op de DDD van de WHO				
# het bedrag is gebaseerd op een gemiddelde van nadroparine, tinzaparine, enoxaparine en dalteparine				

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer rivaroxaban aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie DVT.

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- In deze KCR worden alleen de kosten voor het farmaciebudget meegenomen. Rivaroxaban leidt mogelijk tot besparingen in het gezondheidszorgbudget, omdat nauwgezette controle van de antistolling niet nodig is. Deze mogelijke besparingen zijn echter niet meegenomen in de berekening. De aanvrager schat deze besparingen op € 314 per patiënt per jaar. Hoewel op basis van deze schatting de meerkosten gedeeltelijk ergens anders in de zorg kunnen worden gecompenseerd, is zeer onzeker of het realistisch is een dergelijke potentiële toekomstige besparing op voorhand in te boeken.
- Schatting van de marktpenetratie is onzeker. In deze KCR wordt uitgegaan van een marktpenetratie van nieuwe OAC middelen van 15% in het eerste jaar, 30% in het tweede jaar en 40% in het derde jaar.
- Rivaroxaban is de eerste nieuwe OAC die geregistreerd wordt voor de behandeling en secundaire preventie van DVT. Ook andere middelen zullen volgen, hier is echter in de berekening nog geen rekening mee gehouden.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van rivaroxaban aan het behandelingsarsenaal voor DVT

jaar	Markt-penetratie nieuwe OAC	aantal patiënten	Kosten rivaroxaban per jaar	Besparingen door substitutie LMWH+VKA	Totale kosten per jaar
2012	15%	3.053	1.581.886	283.802	1.298.084
2013	30%	6.320	3.274.604	587.489	2.687.116
2014	40%	8.721	4.518.890	810.723	3.708.167

4. Conclusies

Rekening houdend met een geschatte marktpenetratie van 40% van dit nieuwe middel, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor rivaroxaban gepaard gaan met extra uitgaven ten laste van het farmaciebudget (die in dit geval de kosten van LMWH+VKA substitueren), van circa € 3,7 miljoen per jaar in 2014. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met DVT dat behandeld zal worden met rivaroxaban, VKAs en andere nieuw op de markt te komen AOCs. Verder bestaat er onzekerheid over de totale behandelduur bij deze indicatie.

5. Referenties

1. RIVM rapport 260242001/2010. Risico's door gebrekkige afstemming in de trombosezorg.
2. Nederlandse Federatie Trombosediensten. Medisch jaarverslag 2010.
3. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010 Dec 23;363(26):2499-510 + supplementary appendix.
4. Oudega R. et al. NHG-standaard diepe veneuze trombose. Huisarts en wetenschap 2008;1:24-37.
5. GIP databank. Geraadpleegd in oktober 2011 via <http://www.gipdatabank.nl>
6. SPC rivaroxaban 15 mg en 20 mg.
7. Z-index WMG-geneesmiddelen. Taxe september 2011.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: rivaroxaban (Xarelto®)
Aanvraag: 10 februari 2012
Besproken op: 26 november 2012

Bespreking rapporten uitvoeringstoets en beleidsregels

Agendapunt 5

rivaroxaban (Xarelto®; NV) CFH 189/2011101500

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van rivaroxaban voor de volgende twee indicaties:

1. preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meerdere risicofactoren;
2. behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en preventie van zowel recidief DVT als pulmonale embolie.

Voor de afzonderlijke indicaties zijn aparte rapporten opgesteld.

Discussie

FT-rapport 1 - atriumfibrilleren

De Commissie heeft geen opmerkingen.

FT-rapport 2 - diepveneuze trombose

De Commissie heeft geen opmerkingen.

CFH-advies

Er is een kleine tekstuele aanpassing.

KCR 1 - atriumfibrilleren

De Commissie heeft geen opmerkingen.

KCR 2 - diepveneuze trombose

De Commissie heeft geen opmerkingen.

FE-rapport 1 - atriumfibrilleren

De gevraagde aanpassingen zijn uitgevoerd door de fabrikant en de Commissie is het eens met het oordeel dat de doelmatigheidsindicatie nu voldoende is uitgewerkt.

FE-rapport 2 - diepveneuze trombose

De gevraagde aanpassingen zijn uitgevoerd door de fabrikant en de Commissie is het eens met het oordeel dat de doelmatigheidsindicatie nu voldoende is uitgewerkt.

Brieven

In de brief aan de fabrikant wordt een enkele kleine tekstuele aanpassing gedaan.

Besluit

De Commissie besluit definitief dat rivaroxaban voor preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meerdere risicofactoren een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van vitamine K-antagonisten en een gelijke therapeutische waarde als dabigatran.

De Commissie besluit definitief dat rivaroxaban voor behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en preventie van zowel een recidief van DVT als een pulmonale embolie een gelijke therapeutische waarde heeft als enoxaparine/acenocoumarol.

De Commissie gaat akkoord met de kostenconsequentieramingen.

De Commissie besluit definitief dat de doelmatigheidsindicatie voldoende is onderbouwd voor beide indicaties.