

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014053397

Datum 25 april 2014
Betreft Beoordeling uitbreiding indicatie 14/11 rivaroxaban (Xarelto®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 13 januari 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot rivaroxaban (Xarelto®). Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Rivaroxaban is beschikbaar in de vorm van 10, 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 en voor gebruik bij preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren. Hiervoor bestaan bijlage 2 voorwaarden.

Geregistreerde indicatie

Het betreft een verzoek van de fabrikant om de bestaande bijlage 2 voorwaarden van rivaroxaban uit te breiden voor de indicatie preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers, waarbij ofwel rivaroxaban wordt toegevoegd aan acetylsalicylzuur (ASA) of rivaroxaban wordt toegevoegd aan ASA plus clopidogrel of ticlopidine,

Farmacotherapeutisch rapport

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft geoordeeld dat rivaroxaban als toevoeging aan de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van alleen acetylsalicylzuur en clopidogrel bij de preventieve behandeling van patiënten met een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers die geen eerdere beroerte of TIA hebben doorgemaakt.

Farmaco-economisch rapport

De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteit van rivaroxaban van voldoende methodologische kwaliteit is. De overwegingen treft u aan in bijgevoegd rapport. De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €6.369 per LYG en van €7.757 per QALY van rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel ten opzichte van alleen ASA en clopidogrel.

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

Zaaknummer

2013098890

Onze referentie

2014053397

Uw referentie

Farma-3176095

Uw brief van

13 januari 2014

De resultaten van de farmaco-economische analyse zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat rivaroxaban kosteneffectief is ten opzichte van ASA en clopidogrel bij een grens van €20.000/QALY 100% is.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
25 april 2014

Onze referentie
2014053397

Kostenconsequentieraming

De WAR concludeert dat uitbreiding van de nadere voorwaarde voor rivaroxaban (Xarelto®) bij de preventie van atherotrombotische complicaties na een ACS met verhoogde cardiale biomarkers gepaard zal gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €7,2 miljoen. Daarbij wordt rekening gehouden met een geschatte marktpenetratie van 30% na 4 jaar, 100% therapietrouw en dat de huidige behandelingen voor een gelijk percentage zullen worden gesubstitueerd door de combinatie van rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel. Hierbij bestaat onzekerheid over de omvang van de patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor behandeling met rivaroxaban en in hoeverre en in welke verdeling rivaroxaban de bestaande behandelingen zal substitueren.

Advies over opname in het GVS

Rivaroxaban is reeds opgenomen op bijlage 1A. Volgens de systematiek van het GVS is er sprake van meerwaarde en meerkosten en adviseert het Zorginstituut u om de bijlage 2 voorwaarden van rivaroxaban met de bovengenoemde indicatie uit te breiden.

Hoogachtend,

Dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto®) bij de indicatie 'preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers'

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rivaroxaban (Xarelto®) filmomhulde tablet 2,5 mg. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij de preventie van atherosclerotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers heeft rivaroxaban een therapeutische meerwaarde ten opzichte van clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur.

Rivaroxaban oraal 2,5 mg.

Geregistreerde indicatie. 'Xarelto, tegelijkertijd toegediend met of alleen acetylsalicylzuur (ASA) of ASA plus clopidogrel of ticlopidine, is geïndiceerd voor gebruik ter preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers.'

Dosering. 2,5 mg 2 dd oraal

Werkingsmechanisme. Rivaroxaban is een selectieve directe factor Xa-remmer met orale biologische beschikbaarheid. Remming van factor Xa onderbreekt de intrinsieke en extrinsieke route van de bloedstollingscascade, met als gevolg remming van zowel de trombineformatie als de stolselvorming. Rivaroxaban remt trombine (geactiveerd factor II) niet en er is geen effect op bloedplaatjes aangetoond.

Bijzonderheden. De fabrikant claimt alleen meerwaarde voor rivaroxaban voor zover dit wordt toegevoegd aan de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel. Deze combinatie is gebruikelijker dan alleen acetylsalicylzuur.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Rivaroxaban, toegevoegd aan de gangbare combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel als preventie behandeling van patiënten met een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers die geen eerdere beroerte of TIA hebben doorgemaakt, leidt tot een significante en klinisch relevante reductie in het optreden van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte en op een aantal secundaire uitkomsten (cardiovasculair overlijden als deeluitskomst en overlijden door alle oorzaken). Deze effecten waren sterker significant bij patiënten met verhoogde cardiale biomarkers. De primaire uitkomstmaat verschilde echter niet significant bij subgroepen patiënten die een Percutane Cardiovasculaire Interventie ondergingen en niet bij patiënten met ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI).

Ongunstige effecten. Toevoeging van rivaroxaban aan antistollingsbehandeling met acetylsalicylzuur en clopidogrel gaat gepaard met een toename van het risico op ernstige bloedingen ten opzichte van alleen acetylsalicylzuur en clopidogrel.

Ervaring. De ervaring met rivaroxaban is voldoende.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van rivaroxaban wordt vooral beperkt door de contra-indicaties en het ontbreken van een specifiek antidotum.

Gebruiksgemak. Rivaroxaban wordt oraal toegediend.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de preventieve behandeling van patiënten met een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers die geen eerdere beroerte of TIA hebben doorgemaakt heeft rivaroxaban als toevoeging aan de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen acetylsalicylzuur en clopidogrel.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Het acuut coronair syndroom (ACS) omvat instabiele angina pectoris en acuut myocardinfarct (AMI). De oorzaak is meestal een ruptuur van een atherosclerotische plaque. Bij het myocardinfarct en het acuut coronair syndroom wordt onderscheid gemaakt naar aan- of afwezigheid van ST-segment elevatie op het elektrocardiogram. Bij het myocardinfarct is dan sprake van STEMI resp. non-STEMI, bij ACS van STE-ACS resp. non-STE-ACS. In tegenstelling tot STE-ACS treedt bij non-STE-ACS meestal geen transmurale ischemie op en is de coronaire arterie in de regel nog doorgankelijk. STE-ACS leidt meestal tot een acuut myocardinfarct (STEMI).¹ Risicofactoren voor ACS zijn o.a. roken, insulineresistentie, hypertensie, verhoogd cholesterol, diabetes mellitus, stress, obesitas, inactiviteit en erfelijke factoren.²

Symptomen^{2,3}. De meest voorkomende klacht is een acuut ontstaand, onaangenaam, meestal retrosternaal gelokaliseerd drukkend of knellend gevoel dat niet verdwijnt in rust of binnen 5 minuten na toediening van een nitraat onder de tong. In typische gevallen is de pijn centraal op de borst gelokaliseerd en straalt deze uit naar de linker-, soms naar de rechterarm of beide armen, de schouders, hals, kaak, rug of bovenbuik. De pijn gaat nogal eens gepaard met vegetatieve verschijnselen, zoals zweten, misselijkheid of braken, en dyspneu of een gevoel van dreigend onheil bij de patiënt. De pijn is aanwezig in rust en zakt niet bij het staken van inspanning. Een minder specifieke presentatie, bijvoorbeeld met vooral dyspneu, treedt vooral op bij ouderen en patiënten met diabetes mellitus. Instabiele angina pectoris onderscheidt zich van stabiele angina pectoris door het optreden in rust, recent ontstaan maar frequent optreden bij normale dagelijkse activiteiten, in ernst toenemend van New York Heart Association (NYHA) klasse I tot tenminste klasse III, of optredend binnen twee weken na een acuut myocardinfarct of percutane coronaire interventie.

Prevalentie/incidentie. De incidentie acuut myocard infarct was in 2007 geschat op 26.500 (1,6 per 1000). De incidentie bij mannen is iets groter dan bij vrouwen (1,9 resp. 1,3 per 1000). De incidentie is afhankelijk van en neemt toe met de leeftijd. In 2010 overleden bijna 7000 mensen in Nederland aan een AMI. Het AMI heeft daarmee de hoogste sterfte onder de coronaire hartziekten.⁴

Ernst. De *disability weight* ten gevolge van een AMI is door de WHO geschat op 0,439 (95% BI: 0,405-0,477). Voor angina pectoris (geen differentiatie naar stabiel en instabiel) is dit 0,124 (95% BI: 0,105-0,141).⁵ De kans op overlijden binnen 30 dagen na een AMI is 7%. Een AMI kan leiden tot hartfalen en beperkingen in algemene dagelijkse levensverrichtingen. Ook psychische klachten kunnen optreden als gevolg van een doorgemaakt AMI.⁴ **Biomarkers.** Merkers van cardiale necrose (troponine en creatine kinase-myocardial band CK-MB) worden o.a. gebruikt als hulp bij het diagnostisch onderscheid tussen NSTEMI en instabiele angina pectoris (IAP). Diagnostiek en risicofactoren hangen nauw samen. In een groot prospectief multinational cohort (GRACE-studie) droegen deze biomarkers bij aan het voorspellen van de prognose (overlijden of een samengesteld eindpunt waaronder myocardinfarct).⁶ Troponine T en I zijn de belangrijkste biomarkers om de korte-termijnuitkomst binnen 30 dagen met betrekking tot myocardinfarct en overlijden¹. De prognostische waarde van troponine-waarden is echter ook bevestigd voor de lange termijn (1 jaar en langer).¹ Het verhoogde risico dat is geassocieerd met verhoogde troponine waarden is onafhankelijk van en additief aan andere risicofactoren, zoals ECG-veranderingen in rust of bij continue monitoring en ontstekingsparameters.⁷ Troponine kan echter niet als enige criterium gebruikt worden, want er zijn subgroepen met hoge sterfte ondanks negatieve troponine-waarden.⁸

Behandeling. Het doel van de behandeling is het verlagen van de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met acuut coronair syndroom. De morbiditeit en mortaliteit is de afgelopen decennia gedaald, mede door de ontwikkelingen in de interventie cardiologie en medicatie. Zo heeft bijvoorbeeld het toevoegen van clopidogrel aan de behandeling met acetylsalicylzuur (ASA) het risico op sterfte door hart- en vaatziekten, een myocardinfarct (MI) of een cerebrovasculair accident (CVA) verlaagd met 20% bij patiënten met NSTEMI en IAP.

De medicamenteuze behandeling bij patiënten met acuut coronair syndroom is afhankelijk van de initiële werkdiagnose STEMI, NSTEMI-ACS of overig, op basis van klinische en ECG-bevindingen in de eerste 10 minuten. In de acute fase is er een plaats voor o.a. zuurstof, nitraten en pijnstilling (morphine).¹

Trombocyten-aggregatieremming in de vorm van acetylsalicylzuur (ASA, aspirine) en een remmer van de bloedplaatjesreceptor P2Y12 (P2Y12 remmers) zijn zowel in de acute als onderhoudsfase van belang. Binnen de P2Y12 remmers worden onderscheiden de thiënoprydinen (clopidogrel, prasugrel en ticlopidine) en ticagrelor (een triazolopyrimidine). Ticlopidine is in Nederland niet geregistreerd en wordt in het buitenland vooral gebruikt in geval van een allergie voor clopidogrel of prasugrel.¹ Rivaroxaban als toevoeging aan ASA en/of een P2Y12 remmer is geregistreerd voor de preventie van atherosclerotische complicaties. Het is dan ook vooral onderzocht als toepassing in de onderhoudsfase nadat de patiënt is gestabiliseerd, dus ter preventie van atherosclerotische complicaties.

Non-STE-ACS (NSTEMI en IAP)¹: Bij de waarschijnlijkheidsdiagnose acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie bestaat de behandeling uit acetylsalicylzuur (ASA, aspirine) (oplaaddosis 150-300 mg oraal gevolgd door 75-100 mg/dag of een intraveneus schema), P2Y12 remmer (oplaaddosis van clopidogrel of ticagrelor; prasugrel is alleen geregistreerd voor toepassing na invasieve revascularisatie zoals PCI), anticoagulans (keuze tussen o.a. fondaparinux, enoxaparine en ongefractioneerd heparine) en, bij tachycardie of hypertensie zonder tekenen van hartfalen, eventueel een orale bètablokker. Daarna wordt beoordeeld op basis van risicofactoren of en hoe snel een invasieve behandeling moet plaatsvinden (myocardiale revascularisatie: Percutane Coronaire Interventie PCI of Coronary Artery Bypass Graft CABG). Daarvoor bestaat een aparte richtlijn.⁹

Bij een Percutane Coronaire Interventie (PCI) wordt na de acute fase 100 mg/dag ASA gegeven in combinatie met 75 mg/dag clopidogrel. De duur van behandeling met clopidogrel is afhankelijk van het type stent dat geplaatst moet worden ("bare metal stent" = 3-4 weken en "drug eluting stent" = 9-12 maanden). Als medicamenteuze behandeling bij patiënten met myocardiale revascularisatie wordt een oplaaddosis aanbevolen van 150-300 mg ASA oraal of 250 (-500) mg ASA intraveneus, gevolgd door 75-100 mg/dag ASA. Bij een NSTEMI is het advies om voorts een aanvangsdosis van 600 mg clopidogrel te geven, gevolgd door 75 mg/dag of een aanvangsdosis van 60 mg prasugrel te geven, gevolgd door 10 mg/dag of een aanvangsdosis van 180 mg ticagrelor te geven, gevolgd door 90 mg tweemaal daags. De keuze tussen de drie trombocytenaggregatieremmers is 'afhankelijk van de beschikbaarheid van de geneesmiddelen', m.a.w. de richtlijn geeft zelf geen voorkeur aan.

STEMI: Bij een STEMI bestaat er vrijwel altijd een indicatie voor myocardiale revascularisatie.⁹ In de acute fase wordt onderscheid gemaakt tussen een primaire Percutane Coronaire Interventie, fibrinolyse met vervolghtherapie en CABG. Voor de onderhoudsfase is de volgende aanbeveling van belang. Na een aanvangsdosis van 160-325 mg ASA wordt levenslang 75-100 mg/dag ASA gegeven. Daarbij wordt aangeraden, na een aanvangsdosis van 300 mg clopidogrel, gedurende 12 maanden 75 mg/dag clopidogrel te geven tenzij er een te hoog bloedingsrisico is.

2. Beoordelingsmethode

2a. Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

In de ESC richtlijnen van 2011 wordt geen voorkeur uitgesproken voor clopidogrel+acetylsalicylzuur, ticagrelor+acetylsalicylzuur of prasugrel+acetylsalicylzuur bij de behandeling van NSTEMI en STEMI. Een mogelijke uitzondering hierop vormt de behandeling van myocardiale revascularisatie bij patiënten met STEMI, waarbij prasugrel en ticagrelor (en niet clopidogrel) werd aanbevolen als eerstelijns therapie.

Het CVZ heeft in 2011 voor ticagrelor+acetylsalicylzuur een therapeutische meerwaarde vastgesteld ten opzichte van clopidogrel+acetylsalicylzuur.¹⁰ De vergelijking tussen rivaroxaban en ticagrelor is daarom relevant. Ticagrelor is getalsmatig echter niet de meest gebruikelijke behandeling. De fabrikant claimt alleen meerwaarde voor rivaroxaban plus de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel. In Nederland wordt 84-89% van de patiënten met acuut coronair syndroom behandeld met clopidogrel en 11-16% met andere P2Y12 remmers (ticagrelor en prasugrel).¹¹ De behandeling met clopidogrel en acetylsalicylzuur is momenteel dus de meest gebruikelijke therapie. Rivaroxaban in combinatie met clopidogrel en acetylsalicylzuur moet daarom in eerste instantie vergeleken worden met clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur.

In 2009 heeft de CFH therapeutische gelijke waarde vastgesteld voor prasugrel in combinatie met acetylsalicylzuur ten opzichte van clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur.¹² Een aparte vergelijking tussen rivaroxaban in combinatie met acetylsalicylzuur en clopidogrel ten opzichte van acetylsalicylzuur in combinatie met prasugrel is daarom niet nodig.

2b. Relevante uitkomstmaten

In de EMA richtlijn voor de behandeling van patiënten met STEMI, NSTEMI en IAP wordt als meest relevante klinische uitkomst genoemd: vermindering van sterfte (ongeacht de oorzaak).¹³ De EMA geeft de voorkeur aan algehele sterfte i.p.v. sterfte door hart- en vaatziekte, omdat het bepalen van de doodsoorzaak gepaard gaat met verscheidene problemen. Korte-termijn-sterfte (30-35 dagen na de start van de behandeling) is volgens de EMA de primaire uitkomstmaat voor het bepalen van de effectiviteit van fibrinolytische geneesmiddelen in patiënten met STEMI. Sterfte gemeten op middellange termijn (6 maanden-1 jaar na de start van de behandeling) is verder nodig om te bepalen of het effect op korte termijn ook op langere termijn kan blijven bestaan.

De EMA vindt het gebruik van gecombineerde uitkomsten acceptabel als sterfte (ongeacht de oorzaak) en MI geïncludeerd worden in deze uitkomstmaat, vanwege het verwachte lage aantal cardiovasculaire gebeurtenissen binnen 30 dagen. Als een gecombineerde uitkomstmaat gebruikt wordt als de primaire uitkomstmaat, moeten de individuele uitkomsten (sterfte en MI) geëvalueerd worden als (aparte) secundaire uitkomstmaten. Als secundaire uitkomstmaten kunnen de volgende klinische relevante uitkomsten worden meegenomen: sterfte door hart- en vaatziekten, MI, CVA en stent thrombosis.

2c. 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 4 februari 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: rivaroxaban, Xarelto, acute coronary syndrome, STEMI, NSTEMI, non-STEMI, non-STE-ACS, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

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

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

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^o auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur (maanden)	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerke n			
rivaroxaban Mega 2012 ¹⁴ ; Gibson 2011 ¹⁵ Gibson 2013 ¹⁶	gerando-miseerd dubbelblind placebo-gecontro-leerd fase III onderzoek (A2)	15.526 a) 5.174 b) 5.176 c) 5.176	acuut coronair syndroom (instabiele angina pectoris, NSTEMI of STEMI)	a) rivaroxaban 2,5 mg 2dd+standaard-therapie* b) rivaroxaban 5 mg 2dd+standaard-therapie* c) placebo +standaard-therapie*	gem. 13 max. 31	primair effectiviteit: samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte); secundair: cardiovasculaire sterfte, algehele sterfte primair veiligheid: TIMI ernstige bloedingen niet gerelateerd aan CABG, secundair: intracranieële bloedingen, fatale bloedingen

NOACs: nieuw orale anticoagulantia (NSTEMI: non-ST-segment elevatie myocardinfarct, STEMI: ST-segment elevatie myocardinfarct, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, CABG: coronary artery bypass grafting
* standaardtherapie: acetylsalicylzuur+clopidogrel of acetylsalicylzuur+ticlopidine of acetylsalicylzuur monotherapie
† oplaaddosis 300-600 mg, gevolgd door 75 mg 1 dd gedurende 6-12 maanden
†† Levensbedreigende of fatale ernstige bloedingen, overige ernstige bloedingen

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

1 ^o auteur en jaar van publicatie [ref]	toelichting/reden van verwerpen
Mega JL 2009 ¹⁷	rivaroxaban versus placebo bij patiënten met acuut coronair syndroom/fase II studie

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie/toelichting
-------------	----------------------------------

SmPC Xarelto (rivaroxaban) ¹⁸	CHMP/EMA, Londen
EPAR: Assessment report Xarelto. International non-proprietary name: Rivaroxaban. Procedure No. EMEA/H/C/0000944/X/00017. ¹⁹	CHMP/EMA, Londen
Oldgren 2013 ²⁰	European Heart Journal/ systematisch review en meta-analyse van 7 gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde onderzoeken (level of evidence A1), n=30.866, patiënten met acuut coronair syndroom behandeld met nieuwe orale anticoagulantia en standaardtherapie versus placebo en standaardtherapie.
Lost in follow-up rates in TRACER, ATLAS ACS2, TRITON and TRAP trials: challenging PLATO mortality rates ²¹	Int J Cardiol/Methodologische analyse van relevante trials.
richtlijn: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation ²²	European Society of Cardiology (ESC)
richtlijn: ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ¹	European Society of Cardiology (ESC)
richtlijn: Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). ⁹	European Society of Cardiology (ESC)/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
NHG standaard M80 Acuut coronair syndroom	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

Evidentie. ATLAS ACS2-TIMI-51 studie. De werkzaamheid en effectiviteit van rivaroxaban, toegevoegd aan de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel of ticlopidine of aan acetylsalicylzuur monotherapie als secundaire preventie (onderhoudsbehandeling) bij acuut coronair syndroom is onderzocht in de dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III studie ATLAS ACS-TIMI-51.¹⁴ De belangrijkste inclusiecriteria waren: leeftijd \geq 18 jaar, acuut coronair syndroom waarvoor recente (<48 uur) ziekenhuisopname of myocardinfarct met ST-segment-elevatie (STEMI) of myocardinfarct zonder ST-segment-elevatie (NSTEMI) of instabiele angina pectoris (IAP) met ST-segment afwijkingen en/of een zg. TIMI risicoscore \geq 4.

Verhoogd bloedingsrisico zoals onder andere actieve interne of klinisch significante bloedingen, een voorgeschiedenis van intracraniale of gastro-intestinale bloeding, verhoogde INR-waarde waren exclusiecriteria evenals ernstige comorbiditeiten zoals cardiogene shock, ventriculaire arrytmieën, en voorafgaande beroerte.

Randomisatie vond plaats zo snel mogelijk na de initiële behandeling dan wel revascularisatie voor de 'index' gebeurtenis van het acuut coronair syndroom (d.w.z. zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose), tot 7 dagen na ziekenhuisopname.

De randomisatie was gestratificeerd naar de intentie om al dan niet een thiënoprydine (clopidogrel, ticlopidine) te gebruiken naast acetylsalicylzuur (ASA) 75-100 mg/dag. De oplaaddosis van clopidogrel of ticlopidine en de duur van deze behandeling waren variabel.

Binnen elk stratum werden patiënten at random toegewezen aan behandeling met rivaroxaban 2,5 mg 2dd, rivaroxaban 5 mg 2dd of placebo 2 dd. Een centraal Clinical Events Committee beoordeelde en classificeerde alle effectiviteituitkomsten en primaire veiligheidsuitkomsten en was geblindeerd voor toewijzing van de behandeling. Overige medicatie (bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine receptor blokkers, statinen, calcium kanaal blokkers) werden in de drie behandelarmen in vergelijkbare mate gebruikt. Van de 15.350 gerandomiseerde patiënten maakten 11.119 (72,4%) de volledige dubbelblinde behandelperiode af (71-74% in de drie behandelarmen). Redenen voor voortijdig staken van deelname waren: bijwerking (9%), overlijden (2%), terugtrekken toestemming (4%), lost to follow-up (<0,5%), overig (12%), waaronder patiënten uit drie centra die werden geëxcludeerd in verband met mogelijk incorrecte uitvoering ('misconduct') van het onderzoek.

In tabel 4 worden de belangrijkste resultaten voor de behandelarm rivaroxaban 2,5 mg 2dd versus placebo samengevat. Met rivaroxaban 2,5 mg 2dd ten opzichte van placebo zijn significante verschillen gevonden op het primaire (samengestelde) eindpunt cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte en ook op de deel-uitkomst cardiovasculair overlijden, maar niet op de overige deel-uitkomsten (myocardinfarct en beroerte). De kans op overlijden (alle oorzaken) is voor de EMA de meest relevante uitkomstmaat. Op dit (in de studie secundaire) eindpunt is een significant effect gevonden bij behandeling met rivaroxaban 2,5 mg 2 dd versus placebo (tabel 4). Binnen het stratum 'ASA+thiënoopyridine' wezen de effecten op primaire en secundaire eindpunten bij behandeling met rivaroxaban 2,5 mg 2dd versus placebo in dezelfde richting als in de totale groep, mogelijk in verband met de kleinere aantallen in het stratum 'ASA'. De effecten waren echter niet significant binnen het stratum met 'ASA', mogelijk in verband met kleinere aantallen in dat stratum. De dosering rivaroxaban 5 mg 2dd is uiteindelijk niet geregistreerd en die resultaten worden niet in tabel 4 getoond. Met rivaroxaban 5 mg 2dd zijn significante verschillen ten opzichte van placebo gevonden op het primaire (samengestelde) eindpunt cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte en ook op de deel-uitkomst myocardinfarct, maar niet op de overige deeluikkomsten (cardiovasculair overlijden en beroerte).

Tabel 4. Gunstige effecten van toevoegen van rivaroxaban 2,5 mg 2dd aan standaardtherapie versus acetylsalicylzuur en P2Y12-remmer in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met acuut coronair syndroom, na mediaan 13 maanden behandeling (ATLAS ACS2 TIMI-51 studie)¹⁴ *

	<i>rivaroxaban 2,5 mg 2 dd + ASA evt. + thiënoopyridine** (n = 5.114)</i>	<i>placebo + ASA evt. + thiënoopyridine** (n = 5.113)</i>	<i>hazard ratio (95%BI), p</i>
<i>primaire eindpunt [van de studie]</i>			
cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte n(%)	313 (6,1)	376 (7,4)	0,84 (0,72 - 0,97), 0,02
cardiovasculair overlijden n(%)	94 (1,8)	143 (2,8)	0,66 (0,51 - 0,86), 0,002
myocardinfarct n(%)	205 (4,0)	229 (4,5)	0,90 (0,75 - 1,09), 0,27
<i>-beroerte</i>			
- alle patiënten met een beroerte n(%)	46 (0,9)	41 (0,8)	1,13 (0,74 - 1,73), 0,56
- patiënten met een ischemische beroerte n(%)	30 (0,0)	34 (0,0)	NG (NG), 0,64
<i>secundaire eindpunten</i>			
overlijden alle oorzaken, myocardinfarct, of beroerte	320 (6,3)	386 (7,5)	0,83 (0,72 - 0,97), 0,02
overlijden alle oorzaken	103 (2,0)	153 (3,0)	0,68 (0,53 - 0,87), 0,002
stent trombose†	61 (1,2)	87 (1,7)	0,70 (0,51 - 0,97), 0,033

ASA: acetylsalicylzuur. 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. NG: niet gerapporteerd

* gegevens van de behandelarm met rivaroxaban 5 mg 2dd worden niet in deze tabel vermeld.

** thiënoopyridinen: clopidogrel of ticlopidine. NB: P2Y12 remmers: clopidogrel, prasugrel en ticagrelor (ticagrelor is een triazolopyrimidine). Randomisatie was gestratificeerd naar 'ASA+thiënoopyridine' (rivaroxaban 2,5 mg 2dd: n=4765, placebo: n=4760) en 'ASA' (rivaroxaban 2,5 mg 2dd: n=349, placebo: n=353).

† intention-to-treat populatie, n=15.526

De resultaten voor de subgroep patiënten met verhoogde cardiale biomarkers die geen eerdere beroerte of TIA hebben doorgemaakt worden weergegeven in tabel 5. De effecten in deze subgroep zijn sterker dan die in de totale groep (tabel 4).

Resultaten voor de relevante subgroepen percutane coronaire interventie (PCI) en patiënten met STEMI worden onder tabel 5 samengevat.

Tabel 5. Gunstige effecten van toevoegen van rivaroxaban 2,5 mg 2dd aan standaardtherapie versus standaardtherapie in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met acuut coronair syndroom, na mediaan 13 maanden behandeling: subgroep patiënten met de geregistreerde indicatie*

	ATLAS ACS2 TIMI-51 studie ¹⁴		
	rivaroxaban + ASA evt. + thiënopyridine** (n = 4.104)	placebo + ASA evt. + thiënopyridine** (n = 4.160)	hazard ratio (95%BI), p
<i>primaire eindpunt [van de studie]</i>			
cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte n(%)	256 (6,2)	327 (7,9)	0,80 (0,68 - 0,94), 0,007
cardiovasculair overlijden n(%)	68 (1,7)	127 (3,1)	0,55 (0,41 - 0,74), <0,001
myocardinfarct n(%)	176 (4,3)	204 (4,9)	0,88 (0,72 - 1,08), 0,215
-beroerte	35 (0,9)	29 (0,7)	1,23 (0,75 - 2,02), 0,403
<i>secundaire eindpunten</i>			
overlijden alle oorzaken, myocardinfarct, of beroerte	263 (6,4)	335 (8,1)	0,80 (0,68 - 0,94), 0,007
overlijden alle oorzaken	77 (1,9)	135 (3,2)	0,58 (0,44 - 0,77), <0,001
stent trombose†	52 (1,3)	77 (1,9)	0,68 (0,48 - 0,97), 0,033

* subgroep patiënten met verhoogde cardiale biomarkers die geen eerdere beroerte of TIA hebben doorgemaakt. De gegevens in deze tabel omvatten beide strata 'ASA+thiënopyridine' en '+ASA', tenzij anders aangegeven**
thiënopyridinen: clopidogrel of ticlopidine. NB: P2Y12 remmers: clopidogrel, prasugrel en ticagrelor (ticagrelor is een triazolopyrimidine). Randomisatie was gestratificeerd naar 'ASA+thiënopyridine' (rivaroxaban 2,5 mg 2dd: n=4765, placebo: n=4760) en 'ASA' (rivaroxaban 2,5 mg 2dd: n=145, placebo: n=155).
† additioneel eindpunt, ITT-populatie, stratum 'ASA+thiënopyridine'

Voor de subgroep patiënten die een PCI ondergingen was het primaire eindpunt met rivaroxaban 2,5 mg 2dd in combinatie met standaardtherapie (n=3.114) niet significant verschillend ten opzichte van placebo in combinatie met standaardtherapie (n=3.096) (hazard ratio 0,94 95% betrouwbaarheidsinterval [0,75 - 1,17], p=0,57). In een achteraf gepubliceerde analyse werd eveneens een significant effect gevonden op het 'additionele eindpunt' stent trombose maar dit betrof geen vooraf gespecificeerde subgroep-analyse.¹⁶

Voor de subgroep patiënten met STEMI was eveneens het primaire eindpunt met rivaroxaban 2,5 mg 2dd in combinatie met standaardtherapie (n=2.573) niet significant verschillend ten opzichte van placebo in combinatie met standaardtherapie (n=2.599) (hazard ratio 0,85 [0,68 - 1,06], p=0,14).

PLATO studie. In de studie van *Wallentin et al.* werden 18.624 patiënten met acuut coronair syndroom (38% STEMI, 43% NSTEMI, 17% IAP en 3% diagnose onbekend, leeftijd mediaan 62 jaar, BMI mediaan 27 kg/m²) geïncludeerd ('PLATO-studie'). Bij 72% van de patiënten was een invasieve behandeling gepland. In totaal onderging 64% van de patiënten een PCI en 10% een CABG.

Van de 18.624 patiënten werden er 9.333 gerandomiseerd naar de behandelings-arm ticagrelor + ASA (onderhoudsdosering: ticagrelor 90 mg 2dd, placebo en 75-100 mg ASA 1dd) en 9.291 naar de behandelings-arm clopidogrel + ASA (onderhoudsdosering: clopidogrel 75 mg 1dd, placebo en 75-100 mg ASA 1dd). Indien gewenst, mocht na het plaatsen van een stent gedurende 6 maanden de ASA onderhoudsdosering verhoogd worden tot 325 mg. De uitgangswaarden zijn goed verdeeld tussen de twee armen. De therapietrouw was 83% in beide behandelings-armen en de mediane behandelduur was 9 maanden.

In [tabel 6](#) zijn de resultaten beschreven van de gunstige effecten van ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA. Het effect van ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA was gunstiger bij alle uitkomstmaten, behalve bij CVA. In totaal, zullen er 54 patiënten met acuut coronair syndroom behandeld moeten worden om na een jaar behandeling met ticagrelor + ASA één overlijdensgeval door hart- en vaatziekte, een MI of een CVA te voorkomen in vergelijking met behandeling met clopidogrel + ASA gedurende deze periode.

Het risico op overlijden door hart- en vaatziekte, een MI of een CVA bij patiënten behandeld met ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA verschilde niet significant tussen patiënten met STEMI (HR: 0,84 [95% BI: 0,72-0,98]) en patiënten met NSTEMI (HR: 0,83 [95% BI: 0,73-0,94]). Verder lijkt het risico op overlijden vooral verlaagd te zijn bij de 1.261 patiënten die een CABG ondergingen en 1-7 dagen voor de operatie stopte met de studiemedicatie (HR: 0,49 [95% BI: 0,32-0,77]).²³ Het risico op overlijden was vooral verlaagd als de studiemedicatie 1-4 dagen i.p.v. 5-7 dagen voor de operatie was gestopt (HR: 0,21 [95% BI: 0,10-0,42]; interactie P<0,01). Als de studie medicatie >4 dagen voor de CABG was gestopt, was er geen effect op het risico op overlijden (HR: geen data).

Tabel 6. Gunstige effecten van ticagrelor versus clopidogrel, bij patiënten met acuut coronair syndroom, na mediaan 40 weken (totaal 12 maanden) behandeling (PLATO studie)²⁴

	<i>ticagrelor + ASA (n = 9.333) N (%)</i>	<i>clopidogrel + ASA (n = 9.291) N (%)</i>	<i>Hazard Ratio (95% BI)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
overlijden door hart- en vaatziekte, een MI of een CVA	864 (9,8)	1014 (11,7)	0,84 (0,77-0,92)
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
overlijden	399 (4,5)	506 (5,9)	0,78 (0,69-0,89)
overlijden door hart- en vaatziekte, een MI of een CVA; 30 dagen	443 (4,8)	502 (5,4)	0,88 (0,77-1,00)
overlijden, een MI of een CVA	901 (10,2)	1065 (12,3)	0,84 (0,77-0,92)
overlijden door hart- en vaatziekte	353 (4,0)	442 (5,1)	0,79 (0,69-0,91)
myocardinfarct a	504 (5,8)	593 (6,9)	0,84 (0,75-0,95)
beroerte ^b	125 (1,5)	106 (1,3)	1,17 (0,91-1,52)
stent trombose ^c	118 (2,2) ^e	158 (2,9) ^f	0,75 (0,59-0,95)

BI = betrouwbaarheidsinterval; CVA = cerebrovasculair accident; HR = hazard ratio; MI = myocardinfarct

^a De definitie voor MI komt overeen met de universele definitie voor MI (2007)²⁵

^b CVA was gedefinieerd als het optreden van focale neurologische symptomen veroorzaakt door een ischemische of hemorrhagische gebeurtenis met een duur van meer dan 24 uur of eindigend met de dood

^c De definitie voor 'stent thrombosis' was gebaseerd op de criteria van de Academic Research Consortium²⁶ en bestond uit waarschijnlijke en definitieve trombose

^e Data gebaseerd op 5.640 patiënten

^f Data gebaseerd op 5.649 patiënten

Discussie. Het toevoegen van rivaroxaban 2,5 mg 2 dd aan acetylsalicylzuur in combinatie met clopidogrel of ticlopidine leidde in de ATLAS ACS2-TIMI-51 studie tot een significante reductie van het optreden van het samengestelde eindpunt cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte en ook op een reductie in de deeltuitkomst cardiovasculair overlijden als ook op het secundaire eindpunt overlijden door alle oorzaken. De mate van reductie op deze eindpunten was sterker in de op verzoek van EMA uitgevoerde subgroepanalyse bij patiënten met verhoogde waarden voor cardiale biomarkers en zonder voorafgaande beroerte. Deze mate van reductie op het primaire eindpunt (van 7,9 naar 6,2%) en de voorkómen cardiale sterfte (van 3,1 naar 1,7%) in mediaan 13 maanden kan als klinisch relevant worden beoordeeld.

De effecten binnen de subgroep met verhoogde biomarkers waren meer uitgesproken dan die in de totale groep. Het EPAR vermeldt niet expliciet welke overweging uiteindelijk ertoe heeft geleid dat de geregistreerde indicatie werd beperkt tot de groep met verhoogde cardiale biomarkers. De leden van de adviescommissie van de CHMP, de Scientific Advisory Group, waren het erover eens dat het niet mogelijk is om een duidelijke subset van patiënten met acuut coronair syndroom te definiëren die meer voordeel zouden hebben van lange-termijn behandeling met rivaroxaban toegevoegd aan acetylsalicylzuur en eventueel clopidogrel of ticlopidine. In dit verband sprak de Scientific Advisory Group zorgen uit over de *ad hoc* retrospectieve analyse van verhoogde cardiale biomarkers. Het besluit om te behandelen moet volgens de Scientific Advisory Group worden genomen op basis van het absolute risico op trombose en het specifieke bloedingsrisico van de patiënt. Leden van de Scientific Advisory Group waren voorts van mening dat biomarkers van myocardnecrose verder prospectief gevalideerd moeten worden voordat ze worden geïntroduceerd als sturingsinstrument ('guide') bij behandeling met rivaroxaban. Het EPAR geeft naar aanleiding van deze zorgen de overweging aan dat het heel gebruikelijk is in de dagelijkse praktijk de bloedwaarden van cardiale biomarkers te bepalen, zodat deze subgroep in de praktijk goed kan worden geïdentificeerd. Ook zijn er gepubliceerde resultaten over de waarde van biomarkers (zie 1. Inleiding). Weliswaar gaat het hier om een post-hoc subgroep analyse, maar daar staat tegenover dat de biomarkers troponine en CK-MB goede indicatoren zijn voor hartspierweefselnecrose met een goede prognostische waarde. Als zodanig geeft de subgroep-analyse klinisch relevante informatie.

Op de ATLAS ACS2- TIMI-51 studie is methodologische kritiek geuit. Het aantal uitvallers uit de studie bleek bij navraag van de oorspronkelijke Amerikaanse registratie-gegevens bij de FDA niet op 0,3% maar op 12% te liggen, wat heeft geleid tot afwijzing van de registratie van rivaroxaban voor deze indicatie in de Verenigde Staten. Als hiervoor gecorrigeerd zou kunnen worden dan is het volgens sommige auteurs waarschijnlijk dat de sterfte door cardiale en door alle oorzaken hoger zou uitkomen dan in de studie is gerapporteerd.²¹ Er zijn dus twijfels over de externe validiteit van deze trial.

Indirecte vergelijking rivaroxaban in combinatie met acetylsalicylzuur en eventueel clopidogrel/ticlopidine versus ticagrelor in combinatie met acetylsalicylzuur.

Er waren belangrijke verschillen in studie-opzet en onderzochte populatie tussen de ATLAS ACS2-TIMI-51 studie¹⁴ en de PLATO-studie²⁴. Een essentieel verschil is dat de ATLAS ACS2 TIMI 51 studie een placebo-gecontroleerde studie was waarbij rivaroxaban werd toegevoegd aan acetylsalicylzuur en in de meeste gevallen ook clopidogrel of ticlopidine, terwijl ticagrelor in de PLATO studie was toegevoegd aan alleen acetylsalicylzuur en is vergeleken met actieve medicatie namelijk clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur. Voorts waren er verschillen in oplaaddosis van het clopidogrel en acetylsalicylzuur (ATLAS ACS2: naar inzicht van de onderzoeker, PLATO studie: vaste dosis), inclusiecriteria (ATLAS ACS2 studie: acuut coronair syndroom, PLATO studie: acuut coronair syndroom met start symptomen tijdens de voorafgaande 24 uur en in geval van STEMI ook een geplande primaire PCI), duur van de behandeling (ATLAS ACS2: max. 31 maanden, PLATO studie: max. 12 maanden), samenstelling van de onderzoekspopulatie (ATLAS ACS2 studie: 50% van patiënten had STEMI en <1% onderging CABG, PLATO studie: 38% had STEMI en 10% onderging CABG). Voorts was het aantal patiënten met incomplete follow-up groot, niet alleen in de ATLAS ACS2 TIMI 51 studie maar ook in de PLATO-studie.²¹ In de PLATO studie had 15,9% van de patiënten met ticagrelor en 14,7% van de patiënten met clopidogrel incomplete follow-up.¹⁰

De geregistreerde indicatie van ticagrelor luidt: 'Preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom, met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of arteriële coronaire bypasschirurgie (CABG) ondergaan'. Deze indicatie komt ook niet precies overeen met die van rivaroxaban.

Al deze verschillen op essentiële punten maken dat er geen conclusies aan de indirecte vergelijking kunnen worden verbonden.

Conclusie. Rivaroxaban, toegevoegd aan de gangbare combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel als onderhoudsbehandeling van patiënten met een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers die geen eerdere beroerte of TIA hebben doorgemaakt, leidt tot een significante en klinisch relevante reductie in het optreden van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte en op een aantal secundaire uitkomsten (cardiovasculair overlijden als deeluikkomst en overlijden door alle oorzaken). Deze effecten waren sterker significant bij patiënten met verhoogde cardiale biomarkers. De primaire uitkomstmaat verschilde echter niet significant bij subgroepen patiënten die een Percutane Cardiovasculaire Interventie ondergingen en niet bij patiënten met ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI).

3b. Ongunstige effecten

Evidentie. In totaal zijn veiligheidsgegevens bekend van 36.625 patiënten die werden blootgesteld aan rivaroxaban in diverse combinaties. De veiligheid van rivaroxaban voor de indicatie acuut coronair syndroom is onderzocht bij 2.309 patiënten met rivaroxaban in het fase II onderzoek ATLAS ACS TIMI 46 en 10.225 patiënten met rivaroxaban in het fase III onderzoek ATLAS ACS 2 TIMI 51, en vergeleken met placebo. Daarnaast zijn veiligheidsgegevens over rivaroxaban bekend uit de registratie-onderzoeken naar andere indicaties (preventie van veneuze trombo-embolie na electieve heup- of knieoperatie of bij 'medically ill' patiënten, behandeling en preventie van diep veneuze trombose en longembolie en preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren).

In totaal werden bij ongeveer 67% van de patiënten die werden blootgesteld aan ten minste één dosis rivaroxaban bijwerkingen gemeld die tijdens de behandeling optraden. Ongeveer 22% van de patiënten kreeg bijwerkingen waarvan de onderzoekers oordeelden dat ze verband hielden met de behandeling.

Het bloedingsrisico wordt hier apart vermeld, omdat deze bijwerking niet los kan worden gezien van de effectiviteit en daar specifiek tegen moet worden afgewogen. Voor de ernst van bloedingen werd o.a. de zg. TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) schaal gebruikt met categorieën 'groot' ('major'), 'klein' ('minor'), 'bloeding die medische hulp vereist' en 'niet significante bloeding'. Het risico op bloedingen met rivaroxaban was naar het oordeel van de Scientific Advisory Group (een adviescommissie van EMA) beheersbaar ('manageable') maar vrij groot ('quite substantial'), namelijk Bloedingen in de TIMI klasse 'medische hulp vereist' bij 12,9% in de rivaroxaban 2,5 mg 2dd groep versus 7,5% in de placebo groep. Leden van de Scientific Advisory Group waren het erover eens dat beheersing van de bloedingen mogelijk zou moeten zijn in een vergelijkbare populatie in de dagelijkse praktijk. Echter, patiënten met een hoger risico op bloeding en met meerdere complexe comorbiditeiten (in het bijzonder nierfunctiestoornis) en oudere patiënten waren ondervertegenwoordigd in de klinische fase III onderzoeken. Daarom kan geen informatie over de impact en het beheersen van bloedingen over hen aan deze studies worden ontleend.

De percentages bloedingen lagen hoger in de onderzoeken waarin rivaroxaban hoger gedoseerd werd voor andere indicaties (bijvoorbeeld bij de behandeling van diep veneuze trombose of longembolie: rivaroxaban 30 mg per dag of 20 mg per dag en bloedingsvoorvallen bij 28% van de patiënten). In de

klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijvoorbeeld epistaxis, gingivaal, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens een langdurige behandeling met rivaroxaban, in vergelijking met een behandeling met een vitamine K antagonist.

Bij patiënten die werden behandeld voor de preventie van atherotrombotische complicaties na een acuut coronair syndroom werden bloedingen van elk type of elke mate van ernst gemeld met een frequentie van 22 per 100 patiëntjaren. Anemie werd gemeld met een frequentie van 1,4 per 100 patiëntjaren.

Tabel 7. Ongunstige effecten van rivaroxaban in combinatie met acetylsalicylzuur en clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur

	<i>rivaroxaban*</i>
meest frequent	vaak (1-10%): bloedingen (incl. hemorragie van de ogen/conjunctivae, hematoom epistaxis, gastro-intestinale bloedingen, urogenitale hemorragie/hematurie/menorrhagie, postprocedurele hemorragie/postoperatieve hemorragie/wondhemorragie), anemie, duizeligheid, hoofdpijn, hypotensie;
ernstig	bloedingen (incl. Intracranieële bloedingen en fatale bloedingen), bloedingscomplicaties (compartimentsyndroom, nierfalen, dyspne, shock)

*bij acuut coronair syndroom onderzocht in combinatie met acetylsalicylzuur en clopidogrel/ticlopidine

In tabel 8 worden de TIMI bloedingen weergegeven die in de ATLAS ACS2 TIMI 51 studie werden gezien met rivaroxaban 2,5 mg 2dd in combinatie met acetylsalicylzuur en eventueel clopidogrel of ticlopidine ('all strata') versus placebo in combinatie met acetylsalicylzuur en eventueel clopidogrel of ticlopidine ('all strata'). Resultaten binnen het stratum 'acetylsalicylzuur+clopidogrel/ticlopidine' kwamen overeen met deze analyse in de totale groep. Verschillen binnen het stratum 'ASA' bereikten geen statistische significantie. Uit de tabel blijkt dat alle TIMI klassen bloedingen, in het bijzonder ernstige bloedingen, significant vaker voorkwamen bij patiënten die behandeld werden met rivaroxaban dan met placebo,

Tabel 8. Effect van rivaroxaban versus placebo op tijdens de behandeling opkomende bloeding met gebruik van de TIMI schaal (ATLAS ACS2 TIMI 51 onderzoek)^{14,19}

	<i>rivaroxaban 2,5 mg 2dd*</i>	<i>placebo*</i>	<i>Hazard Ratio (95% BI), p</i>
n**	5115	5125	
<i>Uitkomstmaat: TIMI bloeding</i>			
niet-CABG TIMI 'major', n (%)	65 (1,3)	19 (0,4)	3,46 (2,08-5,77), p<0,001
'clinically significant'	586 (11,5)	327 (6,4)	1,84 (1,61-2,11), p<0,001
TIMI 'major' of 'minor'	100 (2,0)	46 (0,9)	2,20 (1,55-3,11), p<0,001
TIMI 'major'	68 (1,3)	247 (0,5)	2,55 (1,63-3,98), p<0,001
TIMI 'minor'	32 (0,6)	20 (0,4)	1,62 (0,92-2,82), p=0,090
TIMI 'medische hulp noodzakelijk'	492 (9,6)	282 (5,5)	1,79 (1,55-2,07), p<0,001

TIMI: schaal voor ernst van bloedingen. BI = betrouwbaarheidsinterval;

* in combinatie met acetylsalicylzuur monotherapie (Stratum 'ASA', (rivaroxaban 2,5 mg 2dd: n=343, placebo: n=352) of met acetylsalicylzuur en clopidogrel of ticlopidine (stratum 'ASA+ Thieno', rivaroxaban 2,5 mg 2dd: n=4772, placebo: n=4773)

** 'safety' populatie

Indirecte vergelijking met ticagrelor en prasugrel. In de registratiestudie van ticagrelor (PLATO-studie) werd bij 946 (11,4%) van de 9.325 met ticagrelor+acetylsalicylzuur behandelde patiënten een bloeding (TIMI 'groot' of 'klein') gezien, waarvan bij 657 patiënten (7,9%) sprake was van TIMI klasse 'groot' ('major'). Bij de met clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur behandelde patiënten waren dit er respectievelijk 906 (10,9%) (TIMI 'groot' of 'klein') en 638 (7,7%) (TIMI 'groot').²⁴

Een indirecte vergelijking tussen de ATLAS ACS 2 TIMI 51 studie en de PLATO studie laat voor ernstige bloedingen (TIMI klasse 'groot') die niet gerelateerd waren aan CABG (het primaire veiligheidseindpunt van de ATLAS ACS2 TIMI 51 studie) het volgende zien. In de ATLAS ACS2 TIMI 51 studie traden deze op bij 65 (1,3%) van de 5.115 met rivaroxaban 2,5 mg 2dd behandelde patiënten, bij 19 (0,4%) van de 5.125 met placebo behandelde patiënten (hazard ratio 3,46 95% betrouwbaarheidsinterval [2,08 - 5,77], p<0,001). In de PLATO studie traden ze op bij 221 (2,8%) van de 9.325 met ticagrelor+acetylsalicylzuur behandelde patiënten en bij 177 (2,2%) van de 9.186 met clopidogrel+acetylsalicylzuur behandelde patiënten (HR 1,25 [1,03 - 1,53], p=0,03). Voorts waren zowel rivaroxaban als ticagrelor geassocieerd met numeriek meer intracranieële bloedingen dan de controlebehandeling, maar in beide studies waren deze verschillen niet statistisch significant.

Voor rivaroxaban en voor ticagrelor was er geen significant verschil in fatale bloedingen ten opzichte van de controlebehandelingen, maar wel numeriek minder fatale bloedingen.

In de registratiestudie van prasugrel werd er bij 303 (5,0%) van de 6.741 met prasugrel+acetylsalicylzuur behandelde patiënten een bloeding (TIMI 'groot' of 'klein') gezien (aantal met TIMI 'groot': onbekend) versus 231 (3,8%) van de 6.716 met clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur behandelde patiënten.²⁷

Discussie. De risico's op ernstige bloedingen met drievoudige antistollingstherapie (rivaroxaban, clopidogrel/ticlopidine en acetylsalicylzuur) waren in de registratiestudies fors verhoogd. Dit heeft echter niet geleid tot een per saldo verhoogde sterfte door cardiovasculaire oorzaken of verhoogde totale sterfte (zie ook onder 2. Gunstige effecten),

In de ATLAS registratiestudies is een klein deel behandeld met rivaroxaban in combinatie met acetylsalicylzuur alleen. De meeste patiënten werden behandeld met rivaroxaban (dan wel placebo) in combinatie met acetylsalicylzuur en clopidogrel of ticlopidine. In de registratiestudies met ticagrelor en prasugrel werden deze behandelingen echter gegeven in combinatie met alleen acetylsalicylzuur en vergeleken met clopidogrel en acetylsalicylzuur. Voor zover conclusies mogelijk zijn moeten deze beperkt blijven tot de constatering dat zowel rivaroxaban als ticagrelor een verhoging van het risico op ernstige bloedingen (niet gerelateerd aan CABG) met zich meebrengen. Zowel rivaroxaban als ticagrelor waren geassocieerd met numeriek, maar niet statistisch significant meer intracranieële bloedingen en fatale bloedingen. Door verschillen vooral in studieopzet (placebogecontroleerd of vergelijking met actieve behandelarm, nl. clopidogrel) en gebruikte antistolling (alleen acetylsalicylzuur of ook clopidogrel) zijn deze frequenties niet goed te vergelijken. Ook moet in ogenschouw worden genomen dat ticagrelor in de PLATO studie is ingezet tijdens de acute fase van de behandeling, terwijl rivaroxaban geheel volgens de opzet van de ATLAS ACS2 TIMI 51 in de onderhoudsfase werd gegeven. Dit draagt bij aan een verklaring voor de veel hogere absolute bloedingspercentages in de PLATO studie. Een andere belangrijk verschil is de langere follow-up in de ATLAS ACS2 TIMI 51 studie waardoor patiënten langer 'at risk' waren. Ook dit maakt de resultaten moeilijk vergelijkbaar.

Conclusie. Toevoeging van rivaroxaban aan antistollingsbehandeling met acetylsalicylzuur en clopidogrel gaat gepaard met een toename van het risico op ernstige bloedingen ten opzichte van alleen acetylsalicylzuur en clopidogrel.

3c.1. Ervaring

Tabel 9. Ervaring met rivaroxaban*

	<i>rivaroxaban</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	x
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

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

Rivaroxaban is in 2008 op de markt gekomen voor de eerste indicatie (preventie veneuze trombo-embolie bij orthopedische operaties). Er waren in 2012 in Nederland circa 357.000 DDDs verstrekt aan 9.843 gebruikers van rivaroxaban.¹¹ Acetylsalicylzuur is in 1948 voor het eerst geregistreerd, clopidogrel in 1998.

Conclusie. De ervaring met rivaroxaban is voldoende.

3c.2. Toepasbaarheid

Dit is een samenvatting Voor de volledige tekst wordt verwezen naar de SPC.¹⁸

Contra-indicaties: Rivaroxaban en ticagrelor zijn gecontra-indiceerd bij: actieve klinische significante/pathologische bloeding of risico daarop zoals bij (recente) gastro-ulceratie, (verdenking op) oesofagusvarices, maligne neoplasmata, recent letsel/operatie aan hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracranieële bloeding, arterioveneuze malformaties, vasculair aneurysma of ernstige bloedvatafwijking in de hersenen of het ruggenmerg; gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen zoals heparinen of andere orale antistollingsmiddelen; leveraandoening met coagulopathie. Specifiek bij acuut coronair syndroom is rivaroxaban tevens gecontra-indiceerd bij patiënten die eerder een cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischemic attack (TIA) hebben gehad.

Specifieke groepen: niet gebruiken in zwangerschap en bij borstvoeding, en zorgdragen voor adequate anticonceptie.

Interacties: Rivaroxaban: Rivaroxaban is een substraat voor P-glycoproteïne en voor CYP3A4. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die sterke remmers zijn van zowel CYP3A4 als van P-glycoproteïne (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, HIV-proteaseremmers) wordt niet aanbevolen in verband met een mogelijk klinisch belangrijke stijging van de plasmaconcentratie van rivaroxaban. Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met sterke CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van rivaroxaban. Vanwege de toegenomen kans op bloedingen is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig behandelen met andere anticoagulantia, NSAIDs en trombocytenaggregatieremmers. Bij overschakelen van een vitamine K-antagonist op rivaroxaban of andersom rekening houden met een meer dan additieve verhoging van de INR-waarde. Gelijktijdige toediening met dronedarone vermijden vanwege onvoldoende gegevens. Ticagrelor:

Ticagrelor is een substraat voor CYP3A4 en zelf een lichte remmer van CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4 remmers (bv. ketoconazol, claritromycine, ritonavir en atazanavir) is gecontra-indiceerd. Sterke CYP3A4 inductoren verminderen mogelijk de blootstelling en werkzaamheid van ticagrelor. Gelijktijdig gebruik met CYP3A4 substraten met een smalle therapeutische bandbreedte (bv. ergot-alkaloïden) wordt afgeraden, aangezien ticagrelor de blootstelling van deze geneesmiddelen kan vergroten. Gelijktijdig gebruik met simvastatine in doseringen groter dan 40 mg wordt afgeraden vanwege meer kans op bijwerkingen van deze statine. Ticagrelor is eveneens een substraat van Pgp en een zwakke Pgp-remmer. Gelijktijdig gebruik met andere Pgp-substraten zoals digoxine verhoogt de blootstelling aan het substraat; controleer plasmaspiegels van substraten met een smalle therapeutische breedte. Alertheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met sterke Pgp-remmers zoals verapamil, kinidine en ciclosporine. Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het bloedingsrisico kunnen vergroten (bv. NSAIDs en SSRI's) is voorzichtigheid geboden. Gezien de waarnemingen van vooral asymptomatische ventriculaire pauzes en bradycardie in een klinisch onderzoek, de nodige voorzichtigheid in acht nemen als het in combinatie wordt gegeven met geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken.

Waarschuwingen en voorzorgen: Voor het geval van overdosering van rivaroxaban, maar ook van clopidogrel en ticagrelor, is er geen specifiek antidotum beschikbaar. Gebruik van actieve kool om de absorptie te verminderen kan in geval van overdosering van rivaroxaban worden overwogen. Mocht een bloedingscomplicatie optreden bij een patiënt die rivaroxaban krijgt dan dient de volgend inname van rivaroxaban te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt. Rivaroxaban heeft een halfwaardetijd van 5 tot 13 uur. Symptomatische behandelingen zijn o.a. mechanische compressie, chirurgische hemostase, suppletie van vocht, bloedproducten of bloedplaatjes. Als een bloeding daarmee niet onder controle gebracht kan worden dient toediening van een specifiek procoagulans-reverterend middel te worden overwogen, zoals protrombinecomplex-concentraat (PCC), geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (APCC), of recombinant factor-VIIa (rFVIIa). Er is echter momenteel zeer weinig klinische ervaring met het gebruik van deze producten bij personen die rivaroxaban krijgen. De aanbeveling is dan ook gebaseerd op beperkte niet-klinische gegevens. Herdosering van recombinant-factor VIIa moet worden overwogen en getitreerd afhankelijk van de verbetering van de bloeding. Bij ernstige bloedingen moet een consult bij een stollingsexpert worden overwogen, indien deze op lokatie aanwezig is. Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking van rivaroxaban. Er is geen ervaring met antifibrinolytische middelen (tramexaminezuur, aminocapronzuur) bij personen die rivaroxaban krijgen. Er is geen wetenschappelijke grond voor de werkzaamheid van, noch ervaring met het gebruik van systemische hemostatica (desmopressine, aprotinine) bij personen die rivaroxaban krijgen. Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is rivaroxaban naar verwachting niet dialyseerbaar. Bij overdosering van clopidogrel kan, indien een snelle correctie van de bloedingstijd gewenst is, en bloedplaatjestransfusie worden gegeven. Bij overdosering van ticagrelor zijn er geen gegevens bekend over een eventueel hemostatisch voordeel van een plaatjestransfusie. Behandeling met antifibrinolytica en/of recombinant factor VIIa kan de hemostase mogelijk verbeteren. Dialyse is waarschijnlijk niet effectief.

Conclusie. De toepasbaarheid van rivaroxaban, maar ook van clopidogrel en ticagrelor, wordt vooral beperkt door de contra-indicaties en het ontbreken van een specifiek antidotum.

3c.3. Gebruiksgemak

Tabel 10. Gebruiksgemak van rivaroxaban

	<i>rivaroxaban</i>
toedieningswijze	oraal
toedieningsfrequentie	2 dd

Conclusie. Rivaroxaban wordt oraal toegediend.

3d. Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de preventieve behandeling van patiënten met een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers die geen eerdere beroerte of TIA hebben doorgemaakt heeft rivaroxaban als toevoeging aan de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen acetylsalicylzuur en clopidogrel.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a. Claim van de fabrikant

“Toevoegen van rivaroxaban aan standaardtherapie met ASA en clopidogrel, heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardtherapie op basis van een klinisch relevante afname in het primair samengestelde eindpunt van het risico op cardiovasculair overlijden, een MI of een beroerte. Daarnaast is er sprake van een klinisch zeer relevante afname van zowel de totale mortaliteit als de cardiovasculaire mortaliteit. Deze significant betere effectiviteit ten opzichte van standaardtherapie met ASA en clopidogrel gaat niet gepaard met een verhoogd risico op intracraniale bloedingen of fatale bloedingen.

Op basis van een indirecte vergelijking die met voorzichtigheid moet worden geïnterpreteerd (...) lijkt toevoegen van rivaroxaban aan standaardtherapie met ASA en clopidogrel over het geheel genomen een gelijke therapeutische waarde te hebben als ASA en ticagrelor.”

4b. Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

De effectiviteit van rivaroxaban als toevoeging aan de gangbare combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel ten opzichte van deze combinatie alleen is voldoende aangetoond op het primaire samengestelde eindpunt binnen de achteraf vastgestelde subgroep patiënten met verhoogde cardiale biomarkers en zonder voorgeschiedenis van een beroerte of transient ischemic attack. De effectiviteit van rivaroxaban in combinatie met acetylsalicylzuur en clopidogrel is ook voldoende aangetoond op de secundaire uitkomsten cardiovasculair overlijden en overlijden door alle oorzaken. Behandeling met rivaroxaban gaat echter gepaard met een fors verhoogd risico op ernstige bloedingen. Echter, de gunstige effecten waren ondanks het verhoogde bloedingsrisico in studieverband geen aanleiding tot een per saldo verhoogd overlijdensrisico. In de praktijk zal het bloedingsrisico van deze drievoudige antistollingstherapie afgewogen moeten worden tegen de voordelen. Het is met de beschikbare gegevens niet goed na te gaan of de voor- en nadelen van rivaroxaban wezenlijk verschillen van die met ticagrelor.

5. Literatuur

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2999-3054.
2. NHG. NHG Standaard Acuut Coronair Syndroom (eerste herziening). NHG, 2012. via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-acuut-coronair-syndroom-eerste-herziening>.
3. Van der Wall EE, et al., (eds) . Cardiologie. Tweede herziene druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 1-1-2008.
4. RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. Coronaire Hartziekten. RIVM, 2013. via <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/coronaire-hartziekten/>.
5. WHO. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. Geneve: WHO, 2004. Geraadpleegd in February 2014 via http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/.
6. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006;333:1091.
7. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. Circulation 2003;108:275-81.
8. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. Am J Med 2009;122:107-8.
9. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010;31:2501-55.
10. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport ticagrelor (Brillique) bij de indicatie 'acuut coronair syndroom'. Diemen: CVZ, 2011. Geraadpleegd in February 2014 via <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2011/1105-ticagrelor-brillique/1105-ticagrelor-brillique/ticagrelor+%28Brillique%29.pdf>.
11. CVZ. GIP databank. Diemen: CVZ, 2013. Geraadpleegd in Februari 2014 via www.gipdatabank.nl.
12. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport prasugrel (Efient) bij de indicatie 'preventie van atherotrombotische complicaties na percutane coronaire interventie wegens acuut coronair syndroom'. Diemen: CVZ, 2009. Geraadpleegd in February 2014 via <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2009/0907-prasugrel-efient/0907-prasugrel-efient/prasugrel+%28Efient%29.pdf>.
13. CHMP/EMA. Points to Consider on the Clinical Development of Fibrinolytic Medicinal Products in the Treatment of Patients with ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction (STEMI). Londen: CHMP/EMA, 2014. Geraadpleegd in February 2014 via www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003339.pdf.
14. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19.
15. Gibson CM, Mega JL, Burton P, et al. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. Am Heart J 2011;161:815-21.
16. Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J, et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. J Am Coll Cardiol 2013;62:286-90.
17. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. Lancet 2009;374:29-38.
18. CHMP/EMA. SmPC Xarelto (rivaroxaban). Londen: CHMP/EMA, 2013. Geraadpleegd in February 2014 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
19. CHMP/EMA. Assment report Xarelto. International non-proprietary name: Rivaroxaban. Procedure No. EMEA/H/C/0000944/X/00017. Londen: CHMP/EMA, 2013. Geraadpleegd in February 2014 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500144718.pdf.

20. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1670-80.
21. DiNicolantonio JJ, Can MM, Serebruany VL. Lost in follow-up rates in TRACER, ATLAS ACS 2, TRITON and TRA 2P trials: challenging PLATO mortality rates. *Int J Cardiol* 2013;164:255-8.
22. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
23. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672-84.
24. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
25. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-35.
26. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51.
27. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.

Deze tekst is door de WAR vastgesteld in haar vergadering van 14 april 2014.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Voorlopig FK-advies:

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 vitamine K-antagonist, echter de incidentie van kritische orgaanbloedingen (bv. intracranieële bloedingen) en overlijden door bloedingen is lager met rivaroxaban. Deze reductie van intracranieële 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 (PE) 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. Daarbij is het niet nodig op antistolling te controleren 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

Voorstel nieuw FK-advies (aanvullingen onderstreept):

Bij de preventieve behandeling van patiënten met een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers die geen eerdere beroerte of TIA hebben doorgemaakt geeft rivaroxaban als toevoeging aan de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel een klinisch relevante reductie in de kans op cardiovasculair overlijden, myocardiinfarct of beroerte, maar verhoogt tevens de kans op bloedingen. Bij hoog-risicopatiënten, patiënten met multi-pele complexe comorbiditeit en oudere patiënten staat een positieve balans tussen werkzaamheid en (bloedings)risico niet vast.

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 vitamine K-antagonist, echter de incidentie van kritische orgaanbloedingen (bv. intracranieële bloedingen) en overlijden door bloedingen is lager met rivaroxaban. Deze reductie van intracranieële 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 (PE) 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. Daarbij is het niet nodig op antistolling te controleren 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, dabigatran, maar ook clopidogrel en ticagrelor, is dat er nog geen specifiek antidotum bestaat

Farmaco-Economisch (FE) rapport voor rivaroxaban (Xarelto®) ter preventie van atherotrombotische complicaties na een ACS met verhoogde cardiale biomarkers

Ten behoeve van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 25 april 2014
Status Definitief

Inhoudsopgave

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Geregistreerde indicatie—7
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—7
1.3	Epidemiologie—8
1.4	Ziektelast—8
1.5	Onderzoeksvraag—8
2	Methoden—9
2.1	Literatuurstudie—9
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—9
2.3	Analytische techniek—10
2.3.1	Soort analyse—10
2.3.2	Economisch model—10
2.3.2.1	Modelstructuur en gezondheidstoestanden—10
2.3.2.2	Cohortgrootte en moment van instroom in model—11
2.3.2.3	Cyclusduur en tijdshorizon—11
2.3.2.4	Perspectief—12
2.3.2.5	Discontering—12
2.3.2.6	Modelaanname—12
2.4	Inputgegevens—14
2.4.1	Studiepopulatie—14
2.4.2	Effectiviteit—14
2.4.2.1	Klinische effectmaten—14
2.4.2.2	Mortaliteit—20
2.4.2.3	Kwaliteit van leven—20
2.4.3	Kosten—22
2.4.3.1	Directe medische kosten—24
2.4.3.2	Indirecte niet-medische kosten—25
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—27
2.5.1	Validatie—27
2.5.2	Gevoeligheidsanalyses—28
2.5.2.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—28
2.5.2.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—29
2.5.2.3	Scenarioanalyses—29
3	Resultaten farmaco-economische evaluatie—31
3.1	Incrementele en totale effecten—31
3.2	Incrementele en totale kosten—31
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—33
3.4	Gevoeligheidsanalyses—33
3.4.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—33
3.4.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—34
3.4.3	Scenarioanalyses—36
4	Discussie en Conclusies—39
5	Literatuur—41

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft, in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van rivaroxaban (Xarelto®) voor de uitbreiding van de nadere voorwaarden met de indicatie: preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

Het acuut coronair syndroom (ACS) is een chronische aandoening dat over het algemeen is geassocieerd met pijn op de borst. ACS patiënten kunnen worden gekarakteriseerd door de beperkte bloedstroom als gevolg van verstoppingen in de coronaire slagaders. Patiënten hebben een groter risico op ACS bij het hebben van comorbiditeiten als diabetes en hypertensie, ouder dan 75 jaar oud of een zittende leefstijl hebben. Patiënten kunnen verschillende acute myocardiale ischemische aandoeningen hebben zoals instabiele angina pectoris (UA), ST-segment elevatie myocard infarct (STEMI) en niet ST-segment elevatie myocard infarct (NSTEMI).

Hierbij is de WAR tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 2 jaar zijn geëxtrapoléerd naar een tijdsperiode van 40 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel vergeleken met ASA en clopidogrel.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert een gezondheidswinst van 11,71 QALY per patiënt bij de inzet van ASA plus clopidogrel zonder rivaroxaban. De aanvrager rapporteert een geschatte overleving van 11,86 QALY per patiënt bij de inzet van ASA plus clopidogrel plus rivaroxaban. Dit is een incrementele gezondheidswinst van 0,15 QALY per patiënt.

Kosten

In het model zijn directe medische kosten en indirecte niet-medische kosten meegenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €20.341 met een discount ratio van 4%. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €1.171 ten opzichte van de kosten bij ASA en clopidogrel.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €6.369 per LYG en van €7.757 per QALY van rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel ten opzichte van alleen ASA en clopidogrel.

De univariate gevoeligheidsanalyse laat zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de efficacy input. Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn sterftcijfers MI, directe kosten van een hemorrhagische CVA en de kosten van productiviteitsverliezen.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat rivaroxaban kosteneffectief is ten opzichte van ASA en clopidogrel bij een grens van €20.000/QALY 100% is. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de fabrikant deed was €7809,60 per QALY (€1171,44 en 0,15 QALY).

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met rivaroxaban een kosteneffectieve interventie is ter preventie van atherotrombotische complicaties na een ACS met verhoogde cardiale biomarkers.

De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteit van rivaroxaban van voldoende methodologische kwaliteit is. De WAR heeft het volgende kritiekpunt bij de analyse:

- Met betrekking tot de inputgegevens
 - Er zijn verder geen kosten van productiviteitsverliezen meegenomen als gevolg van sterfte. Dit is niet in lijn met de Nederlandse richtlijnen. Volgens de fabrikant is dit een conservatieve aanpak, omdat de vergelijkende behandeling hogere sterftcijfers heeft.

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere al in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor uitbreiding nadere voorwaarden met een claim van therapeutische meerwaarde is een farmaco-economische analyse verplicht.

In het farmaco-economisch dossier wordt de kosteneffectiviteit getoetst van rivaroxaban (Xarelto®) voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassenen na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De WAR heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analytische techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor rivaroxaban. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "Preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers".

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Het acuut coronair syndroom (ACS) bestaat uit een drietal klinische aandoeningen, zijnde myocardinfarct met ST-segment elevatie (STEMI), myocardinfarct zonder ST-segment elevatie (NSTEMI) en instabiele angina pectoris (UA). De oorzaak van een ACS is over het algemeen een acute afname of een blokkade van de coronaire doorbloeding. Dit is doorgaans het gevolg van het scheuren (ruptuur) van een vaatvernauwing (instabiele atherosclerotische plaque) of erosie van de endotheelwand waardoor een bloedstolsel (trombus) ontstaat. Deze trombus kan de kransslagaders (coronaire arteriën) geheel of gedeeltelijk waardoor de hartspier onvoldoende zuurstof krijgt en kan afsterven (necrose). De mate van vernauwing van de coronair vaten is van belang voor de onderverdeling in de volgende aandoeningen:

- STEMI wordt veroorzaakt bij een grote trombose die een coronair vat volledig heeft afgesloten waardoor het een progressieve necrose van de hartspier veroorzaakt
- NSTEMI is het resultaat van een gedeeltelijke occlusie en ischemie van een coronair vat en verschilt van UA door de aanwezigheid van necrose van de hartspier
- Ischemie van de hartspier is ook aanwezig bij UA, maar er is daarbij geen bewijs van necrose van de hartspier

De onderliggende pathologie (atherosclerose) blijft meestal bestaan nadat het

eerste ACS event is opgelost zelfs na de huidige secundaire preventie maatregelen (ASA en een P2Y12 remmer zoals clopidogrel, prasugrel of ticagrelor). Daarnaast zorgt de schade aan de hartspier ervoor dat patiënten vatbaar zijn voor aritmische of hemodynamische complicaties die het risico verhogen op nieuwe ACS 'events'.

1.3 Epidemiologie

Vanwege een andere definitie van ACS in het verleden is de exacte incidentie lastig vast te stellen. In 2011 schatte de toenmalige CFH in de KCR voor ticagrelor de populatie van patiënten met ACS op 48.000 patiënten.¹ Voor 2013 wordt de omvang van de patiëntenpopulatie geschat op 50.000 patiënten. Hiervan hebben 28.000 patiënten acute MI (STEMI en NSTEMI) en 22.000 patiënten instabiele angina pectoris. Rivaroxaban is geregistreerd voor patiënten met ACS met verhoogde cardiale biomarkers. Als gevolg van de diagnostische criteria hebben alle patiënten met STEMI en NSTEMI verhoogde cardiale biomarkers. Daarnaast heeft een deel van de patiënten met UA ook verhoogde cardiale biomarkers.

In de pivotal trial voor rivaroxaban (ATLAS 2 TIMI 51) had 27% van de instabiele angina pectoris patiënten verhoogde cardiale biomarkers. Dit komt overeen met de aantallen in de 'Euro Heart Study' waarin 28,1% van de patiënten met UA een verhoogde troponine en 23,4% een verhoogde creatine kinase had.² In Nederland wordt daarom de ACS-populatie die in aanmerking komt voor behandeling met rivaroxaban geschat op 34.000 patiënten (28.000 patiënten met MI en 6.000 patiënten met UAP met verhoogde cardiale biomarkers).

1.4 Ziekte last

Coronaire hartziekten (CHD) is een van de belangrijkste doodsoorzaken wereldwijd en is verantwoordelijk voor 12,8% van de doden wereldwijd. Veel patiënten herstellen niet volledig van een ACS-gerelateerd event en studies hebben aangetoond dat patiënten 6 maanden na een event gemiddeld 8 ACS symptomen hebben.³ Een van de meest voorkomende symptomen is stabiele angina pectoris wat voorkomt bij ongeveer een kwart van de patiënten 6 maanden na het event en 55% van de patiënten hebben hier mee te maken in de eerste vijf jaar na een MI.^{4,5} Een veelvoorkomend gevolg van een MI is hartfalen en daar heeft 20% in 5 jaar na de MI mee te maken.⁶ Daarnaast hebben veel patiënten die een MI hebben gehad last van ademnood wat een grote invloed heeft op kwaliteit van leven, zorgt voor meer nieuwe ziekenhuisopnames en verslechterde overleving.⁷ Fysieke beperkingen na een ACS event zorgen er vaak voor dat patiënten niet meer aan het werk kunnen.⁸

Acuut coronair syndroom is ook geassocieerd met een lagere kwaliteit van leven. Zo hebben patiënten met UAP een lagere kwaliteit van leven dan patiënten die in het ziekenhuis liggen vanwege een MI of patiënten die drie maanden geleden een MI hebben gehad.^{9,10} Daarnaast laten andere studies zien dat patiënten na verloop van tijd het idee hebben dat hun ziekte chronisch en oncontroleerbaar is wat ook een negatieve invloed heeft op hun kwaliteit van leven.¹¹ Deze lagere kwaliteit van leven bij ACS patiënten blijft na verloop van tijd bestaan. Een andere studie laat zien dat ongeveer 10 jaar na het eerste ACS event patiënten nog steeds een lagere kwaliteit van leven hebben dan de algemene bevolking.¹²

1.5 Onderzoeksvraag

Door de aanvrager is het volgende doel geformuleerd:

Een schatting te maken van de kosten en effecten van het antistollingsmiddel rivaroxaban (Xarelto®) voor de behandeling van acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers vanuit het Nederlandse maatschappelijke perspectief.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

Op verzoek van de aanvrager heeft RTI Health Solutions op 8 januari 2013 een literatuuronderzoek uitgevoerd. De resultaten van dit literatuuronderzoek zijn gebruikt als inputdata voor het internationale ACS model. Daarnaast is er op 4 juni 2013 een aanvullend onderzoek gedaan in Pubmed voor specifiek Nederlandse gegevens. In het specifiek op Nederland gerichte literatuuronderzoek is gezocht naar economische modellen, studies naar kosten en zorggebruik en studies over kwaliteit van leven en de impact op het leven van de patiënten. Tabel 1 geeft een omschrijving van de pivotal studie voor deze specifieke indicatie voor rivaroxaban.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Studie [ref]	Onderzoeks- opzet [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomst-maten
		aantal	kenmerken			
ATLAS 2 ³⁸	Multi-centrum, randomised controlled trial, double blind, 'event driven'	15.526	ACS (UA, STEMI of NSTEMI)		Gemiddelde behandelduur 13,1 maanden. Maximale follow-up 31 maanden	Efficacy: CV dood, MI of CVA Veiligheid: TIMI major niet gerelateerd aan CABG
ARM A		5.174		Rivaroxaban 2,5 mg tweemaal daags + standaardbehandeling		
ARM B		5.176		Rivaroxaban 5 mg tweemaal daags + standaardbehandeling		
ARM C		5.176		Placebo therapie + standaardbehandeling		

ACS: acuut coronair syndroom; UA: instabiele angina pectoris; STEMI: myocardinfarct zonder ST-segment elevatie; NSTEMI: myocardinfarct met ST-segment elevatie; CV: cardiovasculair MI: myocardinfarct; CVA: cardiovasculair accident; CABG: coronary artery bypass-grafting

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

De standaardbehandeling van ACS hangt af samen met de aanwezigheid of afwezigheid van ST-segment elevatie op het ECG. In de acute fase wordt STEMI vaak behandeld met een revascularisatie door middel van een PCI (percutane coronaire interventie), oftewel een dotterbehandeling waardoor bloedvatvernauwing wordt opgeheven. NSTEMI en UA worden ook vaak behandeld met een revascularisatie met behulp van PCI en/of CABG. Als secundaire preventie zijn er verschillende opties mogelijk. De standaardbehandeling als secundaire preventie bestaat uit duale antistolling therapie, waarin ASA wordt gecombineerd met een P2Y12-receptor blokker (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor). Het merendeel van de Nederlandse patiënten (84%-89% van de patiënten) wordt behandeld met

clopidogrel plus ASA.^{13,14} De rest van de patiënten wordt behandeld met prasugrel of ticagrelor plus ASA. Daarom wordt de vergelijking gemaakt met rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel met alleen ASA en clopidogrel. Dit is conform de vergelijkende behandelingen in het FT-rapport.

2.3 Analytische techniek

2.3.1 Soort analyse

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In geval van een gelijke therapeutische waarde met een ander middel volstaat ook een kostenminimalisatieanalyse (KMA).

In de economische evaluatie is er gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met rivaroxaban aan te kunnen tonen.

2.3.2 Economisch model

2.3.2.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

In figuur 1 is de modelstructuur van het Markov model weergegeven. Het model geeft enkele en meervoudige ACS events aan door middel van de volgende gezondheidstoestanden:

- 'Free of secondary (post-index) events'/ Zonder secundair cardiovasculair event
- 'Single event'/Enkel event
 - o Myocard infarct (MI)/hartinfarct (MI)
 - o Ischaemic stroke (IS)/Ischemische cardiovasculair accident (CVA)
 - o Haemorrhagic stroke (HS)/hemorrhagische CVA en intracranieële hemorragie (ICH)
- 'Two post-index events'/ Twee post-index events
- 'Three post-index events'/Drie post-index events
- 'Death'/dood

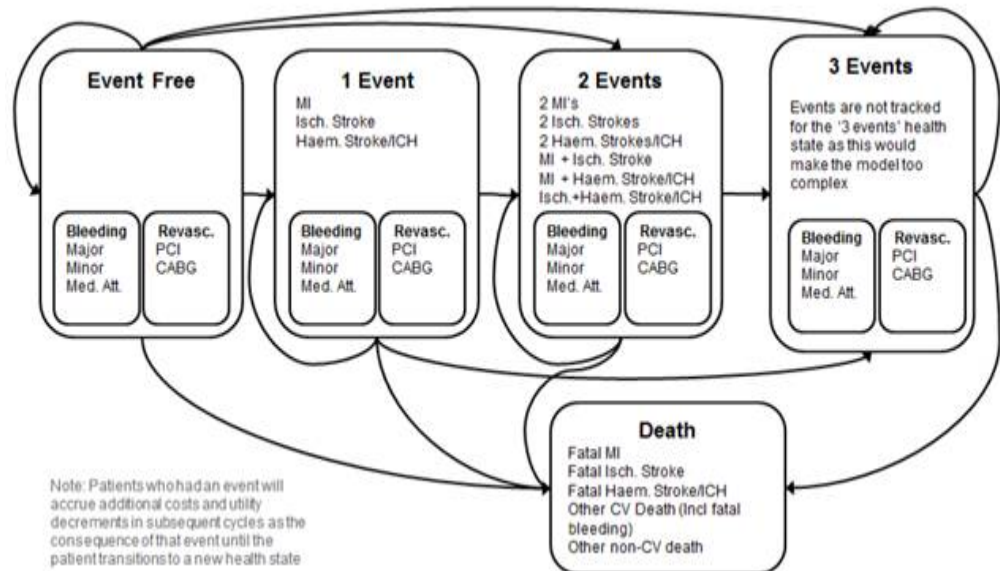
In het geval dat er twee events hebben plaatsgevonden worden alle zes mogelijke combinaties overwogen onafhankelijk van in welke volgorde de events hebben plaatsgevonden. Dit is niet het geval voor de gezondheidstoestand waarbij drie events hebben plaatsgevonden. De aanvrager geeft aan dat hiervoor is gekozen, omdat maar een relatief klein aantal patiënten in deze gezondheidstoestand terechtkomen. Patiënten konden dood gaan als gevolg van een MI, ischemische CVA of hemorrhagische CVA/intracranieële hemorragie, andere cardiovasculaire oorzaken (OCD) en niet aan cardiovasculaire gerelateerde oorzaken (NCD).

De primaire eindpunten op het gebied van veiligheid betreffen de niet-intracranieële hemorragie (bijvoorbeeld extracranieële) en niet-fatale grote bloedingen. Het gaat daarbij om bijvoorbeeld gastro-intestinale bloedingen. Patiënten hebben in het model altijd het risico op een extracranieële bloeding vanwege de antistolling.

Bloedingen zijn geclassificeerd volgens de TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) criteria, namelijk TIMI major, TIMI minor en TIMI medische aandacht vereist. Daarbij moet worden opgemerkt dat grote intracranieële bloedingen apart worden meegenomen in de groep met hemorrhagische CVA's. Fatale bloedingen worden geteld in de categorie andere cardiovasculaire dood.

Volgens de aanvrager zijn er geen langdurige consequenties van extracranieële bloedingen, daarom hebben deze events alleen eenmalig kosten en een disutiliteit voor een korte periode.

Net zoals extracranieële bloedingen worden 'revascularisatie procedures' als kortstondige events gezien. De procedures die in het model worden meegenomen zijn: PCI/PTCA (percutane coronaire interventie/percutane transluminal coronaire angioplasty of 'dotteren') en CABG (coronary artery bypass grafting).



Figuur 1. Modelstructuur van het Markov model voor rivaroxaban ter preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een ACS met verhoogde cardiale biomarkers.

2.3.2.2

Cohortgrootte en moment van instroom in model

Volgens de fabrikant bootst het model de eerste twee jaar de trial na inclusief de patiëntenaantallen van de geselecteerde subpopulatie in de trial. Voor de label populatie komt dit overeen met ruim 4000 patiënten per behandelarm. In de volgende fase, de extrapolatie van 2-40 jaar, wordt er gebruik gemaakt van percentages. Deze percentages worden, volgens de fabrikant, toegepast op de daadwerkelijke trial aantallen. De berekeningen van het aantal gewonnen levensjaren (life years gained), QALY's, kosten en aantal bloedingen en revascularisaties zijn daarna genormaliseerd naar deze patiëntenaantallen. De gepresenteerde resultaten zijn dus per patiënt. Patiënten stromen het model in via de gezondheidstoestand 'Event-free'. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat deze patiënten op het moment dat ze instromen al wel recent een aan ACS gerelateerd event hebben gehad. De gezondheidstoestand 'Event-free' of 'Free of secondary events' geeft dus aan dat patiënten in deze gezondheidstoestand nog geen tweede cardiovasculair event hebben gehad als ze het model instromen. Nadat de patiënten zijn ingestroomd in het model lopen ze risico op het krijgen van een, twee of drie events, een dodelijk event krijgen of doodgaan vanwege andere oorzaken. De gezondheidstoestanden met niet-fatale combinaties van events kunnen zowel op een stapsgewijze als op een directe manier worden bereikt zoals te zien is in figuur 1. Bij de gezondheidstoestanden met niet-fatale events (MI, ischemische CVA, hemorragische CVA/intracranieële hemorragie en een combinatie hiervan) is er gebruik gemaakt van zogenaamde tunnels om de tijdsafhankelijke risico's op events, kosten en disutiliteiten weer te geven. Deze inputparameters hebben de grootste invloed gelijk na een event en nemen daarna af gedurende de tijd. Deze tunnels om tijdsafhankelijke risico's na een niet-fataal event zijn niet weergegeven in figuur 1.

2.3.2.3

Cyclusduur en tijdshorizon

Het model bestaat uit twee fases:

- de observatiefase reflecteert de ATLAS 2 trial met cycli van 12 weken. De fase duurt 2 jaar en bestaat uit 8 cycli van 12 weken.

- de extrapolatiefase gebruikt cycli van 6 maanden tot het einde van het model. In de observatiefase geeft een tunneltoestand een cyclus van 12 weken. In de extrapolatiefase is de cyclus in een tunneltoestand 6 maanden en zijn er drie tunneltoestanden: voor de eerste zes maanden, de tweede periode van zes maanden en 'latere' periodes sinds het event. Het model heeft een levenslange tijdshorizon met een gesimuleerde tijdshorizon van 40 jaar. Het aantal cardiovasculaire events die patiënten ervaren gedurende de tijd is de belangrijkste uitkomstmaat betreffende de baten van rivaroxaban in vergelijking met de vergelijkende behandelingen op de lange termijn.

2.3.2.4 Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. Volgens de aanvrager is de analyse in overeenstemming met de Nederlandse richtlijnen vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd. Echter de directe niet-medische kosten zijn niet meegenomen in de analyse. Volgens de aanvrager waren er niet genoeg betrouwbare data beschikbaar.

2.3.2.5 Discontering

Volgens de aanvrager is de aanbevolen disconteringsvoet zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek gebruikt. Toekomstige kosten zouden zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten met 1,5%. De aanvrager geeft daarnaast aan dat er een uitzondering is gemaakt voor bloedingen en revascularisatie procedures, deze events zijn niet verdisconteerd. Hiervoor is gekozen omdat deze events vooral plaatsvinden vlak na het begin van de behandeling (in het eerste jaar), zal volgens de aanvrager het niet verdisconteren van deze events geen invloed hebben op de resultaten.

2.3.2.6 Modelaannames

De aanvrager heeft een overzicht gegeven van de verschillende aannames die zijn gedaan in het Markov model. Een overzicht van deze aannames en de daarbij behorende bronnen zijn te vinden in tabel 2.

Tabel 2. Overzicht van modelaannames

	<i>Aanname</i>	<i>Bron</i>
1	De baseline utiliteit (zonder secundaire events) wordt weergegeven als de kwaliteit van leven een aantal jaar na een hartinfarct	Schweikert et al. ¹² Bernert et al. ¹⁵
2	De baseline utiliteit is niet leeftijdspecifiek, omdat zowel voor de 50-64 jarigen als voor de >65-jarigen een utiliteit van 0,87 was gevonden in de Nederlandse algemene populatie	Bernert et al. ¹⁵
3	De utiliteit voor een CVA geeft zowel de utiliteit weer voor een ischemische CVA en een hemorragische CVA/intracraniele hemorragie	Baeten et al. ¹⁶
4	Utiliteiten voor patiënten met meerdere events zijn gelijk aan de vermenigvuldigde waarden voor de enkele events	Klinische validatie
5	De utiliteit voor de 'three post-index events' gezondheidstoestand is gelijk aan de vermenigvuldiging van de utiliteiten voor MI, IS en HS	Klinische validatie
6	Een extracraniele grote bloeding heeft 30 dagen invloed op de kwaliteit van leven	Latour-Perez et al. ¹⁷
7	Dezelfde utiliteit is van toepassing voor een TIMI minor en een TIMI medische aandacht vereist	O'Brien & Gage ¹⁸
8	Een TIMI minor en een TIMI medische aandacht vereist hebben 2	O'Brien & Gage ¹⁸

	dagen impact op de kwaliteit van leven	
9	De disutiliteit vanwege een PCI/PTCA is van toepassing voor een periode van 30 dagen	Klinische validatie
10	De disutiliteit vanwege een CABG is van toepassing voor een periode van 12 weken	Klinische validatie
11	Patiënten die in een cyclus zowel een niet-fatale als een fataal event meemaken (in de trial) worden alleen meegenomen in de overeenkomstige fatale event categorie	Modelaanname
12	De volgorde van twee post-index events heeft geen invloed op de kosten en utiliteiten geassocieerd met die specifieke gezondheidstoestand en ook niet op de toekomstige ziekteprogressie	Modelaanname
13	Sterfte als gevolg van bloedingen zijn geïnccludeerd in de categorie andere cardiovasculaire doden	Klinische validatie
14	Intracraniale hemorragie (ICH) heeft lange termijn gevolgen en wordt altijd meegenomen in de HS/ICH gezondheidstoestand	Modelaanname
15	Revascularisaties en niet-fatale niet-ICH bloedingen worden beschouwd als kortstondige events, als gevolg worden kosten en disutiliteiten gedurende een enkele cyclus meegenomen	Klinische validatie
16	In de periode na het stoppen met de behandeling is er geen behandel-effect (rivaroxaban 2 jaar en clopidogrel 1 jaar). Alle patiënten krijgen dan levenslang ASA monotherapie	Klinische validatie, richtlijnen
17	In het model stopt 81% van de patiënten met rivaroxaban na jaar 1 (19% wordt verder behandeld) en 100% na jaar 2. De verwachting is dat in de klinische praktijk meer behandelingen worden gestopt in het tweede jaar dan geobserveerd in de ATLAS 2 studie. Studie efficacy en behandelkosten zijn daarom ook aangepast: Efficacy: 100% geeft de efficacy aan zoals geobserveerd in de rivaroxaban arm van de studie en 0% geeft de efficacy aan van de controle arm zoals geobserveerd in de studie Kosten: 100% geeft de kosten van het doorgaan met rivaroxaban behandeling zoals geobserveerd in de trial en 0% geven de kosten zonder het gebruik rivaroxaban aan	Modelaanname
18	Observatiefase: de kans op twee events in dezelfde cyclus is gelijk aan het product van de kansen voor individuele events	Modelaanname
19	Observatiefase: transitiekansen voor fatale cardiovasculaire events (fatale MI, fatale IS, fatale HS/ICH en OCD) zijn geschat door het gemiddelde te nemen van de kansen die zijn afgeleid van de proportionele hazard voor alle cardiovasculaire doden	Modelaanname
20	De kosten geassocieerd met een CVA geven de kosten weer van een ischemische CVA en hemorragische CVA/intracraniale hemorragie	Baeten et al. ¹⁶
21	De kosten van ernstige gastro-intestinale bloedingen komen overeen met de kosten van een grote extracraniale bloeding	Aanname
22	Het verzuim van werk vanwege een TIMI minor of een TIMI medische aandacht vereist is gemiddeld 1 dag	Aanname

MI: myocardinfarct; IS: ischemische CVA; HS: hemorragische CVA en ICH: intracraniale hemorragie; OCD: andere cardiovasculaire dood

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gebruikte analytische techniek.

2.4 Inputgegevens

2.4.1 Studiepopulatie

De base case studiepopulatie in de farmaco-economische evaluatie komt overeen met de indicatie. Deze populatie in de farmaco-economische evaluatie komt ook grotendeels overeen met de patiënten in de ATLAS 2 studie. Echter in de ATLAS 2 studie hadden niet alle patiënten verhoogde cardiale biomarkers en om met de indicatie overeen te laten komen is er een extra inclusie criterium voor de populatie in de farmaco-economische evaluatie. Daarnaast heeft rivaroxaban een contra-indicatie voor patiënten met een eerdere CVA of TIA. Deze patiënten zijn wel meegenomen in een scenarioanalyse waar er is gekeken naar de gehele studiepopulatie. Een overzicht van de patiëntkenmerken in de farmaco-economische evaluatie is terug te vinden in tabel 3.

Tabel 3. Patiëntkenmerken bij behandeling met rivaroxaban en ASA + clopidogrel

	<i>Rivaroxaban 2,5 mg tweemaal daags en ASA + clopidogrel</i>	<i>ASA + clopidogrel</i>
<i>Aantal patiënten</i>	3997	4042
<i>Leeftijd (gemiddelde, STD)</i>	61,0 (9,08)	61,4 (9,13)
<i>Geslacht (% man)</i>	77,0%	76,5%
<i>Medische geschiedenis (%)</i>		
Eerder myocard infarct	21,1%	22,7%
Diabetes	30,4%	30,6%
<i>Index diagnose (%)</i>		
STEMI	61,7%	61,7%
NSTEMI	31,0%	30,5%
UA	7,3%	7,8%
<i>PCI voor index event (%)</i>	66,6%	65,8%

2.4.2 Effectiviteit

2.4.2.1 Klinische effectmaten

De primaire uitkomstmaten in het model zijn de totale en incrementele QALY winst. Daarnaast zijn levensverwachting en de kosten van de behandelstrategieën gedurende de tijdshorizon van het model.

Zoals eerder aangegeven bestaat het Markov model uit twee fasen: de observatiefase en de extrapolatiefase. In de observatiefase wordt de studiedata gebruikt om de transitiekansen te berekenen.

Observatiefase

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt verkregen uit de ATLAS 2 studie. In het model is gebruik gemaakt van de intention-to-treat analyse waarin alle events zijn meegenomen die plaatsvonden na randomisatie tot de zogenaamde global-treatment einddatum. In de base case analyse zijn de transitiekansen gebaseerd op de parametrische benadering om de kansen op events te schatten. Voor het schatten van de transitiekansen zijn alle data gepoold. Deze gepoolde data zijn daarna gebruikt om een Weibull functie te schatten en om een

proportional hazard model te maken. De Weibull parameters zijn daarna gebruikt om de transitiekansen per cyclus (12 weken in deze fase) te schatten. Volgens de aanvrager was het Weibull model het meest geschikte overlevingsmodel, omdat het de afnemende hazardfunctie over de tijd nabootst wat overeenkomt met de patiëntenpopulatie. Figuren om de goodness-of-fit van de Weibull functie aan te tonen is door aanvrager aangeleverd in appendix E van het dossier. De geschatte Weibull parameters zijn terug te vinden in tabel 4. In dezelfde tabel zijn ook de cumulatieve kansen op MI, IS, HS, cardiovasculaire dood en niet-cardiovasculaire dood te vinden. Deze gegevens zijn verzameld vanaf het begin van de studie tot de laatste observatie (week 96).

Tabel 4. Weibull shape en scale parameters voor rivaroxaban versus ASA + clopidogrel van de proportional hazard approach voor de base case populatie.

	<i>Parameter</i>	<i>Rivaroxaban (+ ASA en clopidogrel)</i>	<i>ASA + clopidogrel</i>	<i>Δ shape* (SE)</i>
MI	Shape (mu)	12,543180	12,169226	-0,373954 (0,195127)
	Scale (lambda)	-1,017409	-1,017409	
	Cumulatieve probability	5,43%	6,20%	
IS	Shape (mu)	16,873670	17,235764	0,362094 (0,554172)
	Scale (lambda)	-0,931947	-0,931947	
	Cumulatieve probability	0,78%	0,68%	
HS	Shape (mu)	13,139670	14,171658	1,031988 (0,738444)
	Scale (lambda)	-0,390599	-0,390599	
	Cumulatieve probability	0,30%	0,15%	
OCD	Shape (mu)	15,383190	14,035403	-1,347788 (0,260089)
	Scale (lambda)	-1,083073	1,083073	
	Cumulatieve probability	2,53%	3,97%	
NCD	Shape (mu)	10,780540	10,580387	-0,200153 (0,282621)
	Scale (lambda)	-0,208511	-0,208511	
	Cumulatieve probability	0,64%	0,75%	

* Een negatieve Δ shape betekent minder events in de rivaroxaban behandelgroep
SE: standard error; MI: myocardiinfarct; IS: ischemische CVA; HS: hemorragische CVA; ICH: intracraniale hemorragie; OCD: andere cardiovasculaire dood; NCD: niet cardiovasculaire dood

In tabel 5 staan de transitiekansen (voor cyclus van 12 weken) op de verschillende events. Deze zijn berekend door middel van de proportional hazards approach waarin de gegevens zoals gepresenteerd in tabel 5 zijn gebruikt.

Tabel 5. Geschatte transitiekansen (overall en 12 weken cyclus) met behulp van de proportional hazards approach

<i>Rivaroxaban (+ ASA en clopidogrel)</i>					
	MI	IS	HS	OCD	NCD
Na 2 jaar	5,66%	0,82%	0,33%	2,64%	0,71%
0-4 weken	1,76%	0,22%	0,04%	0,87%	0,05%
5-12 weken	0,84%	0,12%	0,04%	0,39%	0,07%
13-24 weken	0,73%	0,11%	0,04%	0,33%	0,09%
25-36 weken	0,52%	0,08%	0,04%	0,23%	0,08%
37-48 weken	0,41%	0,06%	0,03%	0,18%	0,08%
49-60 weken	0,35%	0,05%	0,03%	0,16%	0,07%
61-72 weken	0,31%	0,05%	0,03%	0,14%	0,07%
73-84 weken	0,27%	0,04%	0,03%	0,12%	0,07%
85-96 weken	0,25%	0,04%	0,03%	0,11%	0,07%
<i>ASA en clopidogrel</i>					
	MI	IS	HS	OCD	NCD
Na 2 jaar	6,46%	0,71%	0,16%	4,13%	0,83%
0-4 weken	2,01%	0,19%	0,02%	1,37%	0,06%
5-12 weken	0,96%	0,11%	0,02%	0,61%	0,08%
13-24 weken	0,83%	0,09%	0,02%	0,52%	0,11%
25-36 weken	0,59%	0,07%	0,02%	0,36%	0,10%
37-48 weken	0,47%	0,06%	0,02%	0,29%	0,09%
49-60 weken	0,40%	0,05%	0,02%	0,24%	0,09%
61-72 weken	0,35%	0,04%	0,01%	0,21%	0,08%
73-84 weken	0,31%	0,04%	0,01%	0,19%	0,08%
85-96 weken	0,28%	0,03%	0,01%	0,17%	0,08%

MI: myocardinfarct; IS: ischemische CVA; HS: hemorrhagische CVA en ICH: intracranieële hemorrhagie; OCD: andere cardiovasculaire dood; NCD: niet cardiovasculaire dood

Bovenstaande tabel 5 bevat alleen de transitiekansen voor de eerste events. De kansen voor het tweede event zijn hier vervolgens op gebaseerd. Met behulp van de gegevens uit tabel 5 is het mogelijk de transitiekansen van de 'no-event' gezondheidstoestand naar elke mogelijke eventtoestand te schatten voor elke cyclus met behulp van onderstaande formule:

$$Tp(t|t-1) = \exp\left(-\left(\frac{t-1}{\exp(\mu)}\right)^{\exp(\lambda)}\right) - \exp\left(-\left(\frac{t}{\exp(\mu)}\right)^{\exp(\lambda)}\right)$$

Deze formule is ook gebruikt om de transitiekansen in tabel 5 te berekenen. De kans om van een gezondheidstoestand met een event naar een gezondheidstoestand met meerdere events (twee post-index events of drie post-index events) in een nieuwe cyclus te gaan is hetzelfde als in tabel 5.

Transitiekansen voor opeenvolgende events in dezelfde cyclus zijn geschat door het met elkaar vermenigvuldigen van de relevante transitiekansen. Er zijn dus geen additionele risico's toegepast voor opeenvolgende events. Transitiekansen voor fatale cardiovasculaire events worden geschat door het gemiddelde te nemen van de kans op alle cardiovasculaire doden.

Veiligheidseindpunten (bloedingen en revascularisaties) voor beide behandelstrategieën zijn gebaseerd op de observaties uit de studie. Deze data zijn dus geïnterpoleerd, maar reflecteren de eerste 8 cycli (van 12 weken). Deze gegevens zijn terug te vinden in tabel 6.

Tabel 6. Veiligheidsevents (bloedingen en revascularisaties) studie data

<i>Rivaroxaban (+ ASA en clopidogrel)</i>					
	<i>TIMI major</i>	<i>TIMI minor</i>	<i>TIMI medische aandacht vereist</i>	<i>PCI/PTCA</i>	<i>CABG</i>
0-12 weken	21	9	227	327	49
13-24 weken	12	6	104	130	23
25-36 weken	9	4	65	80	11
37-48 weken	5	3	49	43	9
49-60 weken	8	4	40	24	3
61-72 weken	1	1	18	22	3
73-84 weken	2	1	8	2	1
85-96 weken	1	0	5	9	0
97-108 weken	0	0	7	4	0
109-120 weken	0	0	2	0	0
121-132 weken	0	0	0	0	0
<i>ASA en clopidogrel</i>					
	<i>TIMI major</i>	<i>TIMI minor</i>	<i>TIMI medische aandacht vereist</i>	<i>PCI/PTCA</i>	<i>CABG</i>
0-12 weken	12	13	130	338	63
13-24 weken	2	5	54	99	20
25-36 weken	4	3	40	69	17
37-48 weken	2	1	24	45	6
49-60 weken	2	1	24	39	6
61-72 weken	0	0	14	18	3
73-84 weken	1	1	10	15	1
85-96 weken	0	0	6	9	0
97-108 weken	0	1	2	6	2
109-120 weken	0	0	0	0	0
121-132 weken	0	0	0	0	0

Daarnaast zijn ook de kansen om te stoppen met de behandeling voor het eind van de aanbevolen behandelduur meegenomen in het model. Het gaat daarbij alleen om de patiënten die blijvend zijn gestopt met de behandeling. Patiënten kunnen verschillende redenen hebben om te stoppen met de behandeling, namelijk na een hemorrhagische CVA/intracraniale hemorrhagie, na een MI of intracraniale CVA of een andere reden (bijvoorbeeld bijwerkingen). Wanneer een patiënt een hemorrhagische CVA of intracraniale hemorrhagie heeft gehad dan stopt de behandeling altijd. Na een niet-fatale MI of ischemische CVA stopt een deel van de patiënten met rivaroxaban en/of clopidogrel. Deze kansen op stoppen met de behandeling zijn terug te vinden in tabel 7. Deze data zijn direct afkomstig vanuit de studie, alleen is wel de data voor het tweede behandeljaar aangepast. Volgens de aanvrager is het te verwachten dat het aantal patiënten dat stopt met de behandeling in de klinische praktijk hoger is dan in de studie. Dit is meegenomen door aan te nemen dat 81% van de patiënten na het eerste jaar stopt met de behandeling. Aan het einde van het tweede jaar is iedereen gestopt met de behandeling. Het is aangenomen dat patiënten die voortijdig stoppen met rivaroxaban verder worden behandeld met alleen ASA of ASA + clopidogrel. Verder moet in gedachten worden gehouden dat na het eerste behandeljaar patiënten met rivaroxaban alleen verder worden behandeld met ASA. Patiënten die voortijdig stoppen met clopidogrel krijgen daarna of alleen ASA of ASA + rivaroxaban. Bij een geobserveerde afbreking van de behandeling worden alleen de behandelkosten aangepast.

Tabel 7. Voortzetting rivaroxaban en clopidogrel – na een MI, IS of HS

	<i>Rivaroxaban (interventie-arm)</i>	<i>Clopidogrel (interventie-arm)</i>	<i>Clopidogrel (controle-arm)</i>
Na een MI	94,69%	69,27%	70,74%
Na een IS	54,29%	66,67%	50%
Na een HS	0%	0%	0%

MI: myocardinfarct; IS: ischemische CVA; HS: hemorragische CVA en ICH: intracranieële hemorragie

Extrapolatiefase

Om de data te krijgen voor de extrapolatie is er door de aanvrager gebruik gemaakt van verschillende bronnen. Dit was nodig omdat de klinische data zijn verkregen over een periode van 2 jaar, en het model een tijdshorizon van 40 jaar heeft. Voor de extrapolatie is er gebruik gemaakt van de literatuur gevonden in de systematische review, klinische opinie en aannames om het risico op events na 2 jaar te modelleren. Verder zijn de transitiekansen van de laatste cyclus (laatste 12 weken) van de controlegroep uit de trial gebruikt als startpunt voor de extrapolatie. Daarnaast zijn de volgende factoren meegenomen bij het schatten van de transitiekansen in de extrapolatiefase:

- risico op volgende events na het aanvankelijke ACS event, na een tweede event of na een combinatie van events (zie tabel 9)
- verhoogd risico op events vanwege een stijgende leeftijd
- levensverwachting van patiënten met ACS events

De transitiekansen voor de lange termijn die worden toegepast in de extrapolatiefase kunnen worden onderverdeeld in twee delen, namelijk 1) de kans van patiënten om van een 'event-free' gezondheidstoestand naar een fatale of niet-fatale event te gaan en 2) de kans van patiënten met een 'eerder niet-fatale event' gezondheidstoestand een volgend event te krijgen. Voor het eerste deel is in de extrapolatiefase van het model de laatste observatie (85-96 weken) in de controlearm in de studie voor beide behandelstrategieën gebruikt. Dit omdat de patiënten na 2 jaar met rivaroxaban zijn gestopt. Deze transitiekansen zijn wel aangepast aan de langere cycluseduur in de extrapolatiefase. De extrapolatie voor het tweede deel (risico op volgende events) zijn ook deels gebaseerd op resultaten uit de ATLAS studie en daarnaast op een grote Britse studie waarin patiënten die een hartinfarct hebben gehad werden gevolgd.¹⁹ Uit deze studie blijkt dat patiënten met een eerder hartinfarct een verhoogd risico (1,5 keer) hebben op een volgend ACS event in de 12 maanden na een eerder event. De verschillende relatieve risico's zijn terug te vinden in tabel 8.

Tabel 8. Relatief risico op volgend event¹⁹

<i>Relatief risico op volgend event – Na een MI</i>			
	Eerste 6 maanden	Tweede 6 maanden	Na 12 maanden (later)
MI	4,9	2,1	1,5
IS	3,2	1,8	1,5
HS	1,0	1,0	1,5
Fatale MI	4,9	2,1	1,5
Fatale IS	3,2	1,8	1,5
Fatale HS	1,0	1,0	1,5
OCD	3,0	1,6	1,5
<i>Relatief risico op volgend event – Na een IS</i>			
	Eerste 6 maanden	Tweede 6 maanden	Na 12 maanden (later)
MI	4,9	2,1	1,5

IS	3,2	1,8	1,5
HS	1,0	1,0	1,5
Fatale MI	4,9	2,1	1,5
Fatale IS	3,2	1,8	1,5
Fatale HS	1,0	1,0	1,5
OCD	3,0	1,6	1,5

Relatief risico op volgend event – Na een HS

	Eerste 6 maanden	Tweede 6 maanden	Na 12 maanden (later)
MI	1,0	1,0	1,5
IS	1,0	1,0	1,5
HS	4,9	2,1	1,5
Fatale MI	1,0	1,0	1,5
Fatale IS	1,0	1,0	1,5
Fatale HS	4,9	2,1	1,5
OCD	1,0	1,0	1,5

Relatief risico op volgend event – 3 events

MI	
IS	1,5
HS	
Fatale MI	1,5
Fatale IS	1,5
Fatale HS	1,5
OCD	1,5

MI: myocardinfarct; IS: ischemische CVA; HS: hemorragische CVA en ICH: intracranieële hemorragie; OCD: andere cardiovasculaire dood

Bij de lange termijn transitiekansen is ook de invloed van de leeftijd van de patiënt meegenomen. Dit omdat het risico op een event stijgt met elk jaar dat een patiënt ouder is. De leeftijdsspecifieke stijging in risico is geschat door het gemiddelde te nemen van het relatieve verschil tussen relevante leeftijdsgroepen (van 5 jaar) te nemen. De gebruikte data waren afkomstig van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Hierbij was zoveel mogelijk gebruik gemaakt van de bijpassende ICD-9 codes. Het verhoogde risico voor de patiënten vanwege een stijgende leeftijd is terug te vinden in tabel 9 en is gebaseerd op CBS data.

Tabel 9. Jaarlijkse stijging (%) vanwege leeftijd

	<i>Jaarlijkse %stijging vanwege leeftijd</i>
MI	3,78%
IS	7,13%
HS	7,13%
Andere vasculaire dood	11,52%
Niet vasculaire dood	9,48%
Sterftecijfer MI	-6,20%
Sterftecijfer IS	-10,66%
Sterftecijfer HS	-12,14%

MI: myocardinfarct; IS: ischemische CVA; HS: hemorragische CVA

De sterftecijfers na een event zijn gebruikt als startpunt voor de extrapolatiefase. Sterftecijfers na een MI (30 dagen) waren beschikbaar uit de studie. De sterftecijfers na een CVA zijn bepaald met behulp van de literatuur, omdat het aantal fatale CVA's als eerste event in de observatiefase niet groot genoeg waren om te gebruiken voor de extrapolatie.²⁰

De levensverwachting van de Nederlandse algemene populatie bij mensen van 64

jaar is aangepast aan de ACS patiëntenpopulatie. De verkregen levensverwachting van 14,6 jaar is daarna gebruikt om de invloed van leeftijd op de transitiekansen te kalibreren.

Met de gebruikte 'parametric model approach' is er van uitgegaan dat er geen behandel-effect was van rivaroxaban en clopidogrel in de periode na de behandeling. De patiënten worden daarna voor de rest van hun leven behandeld met ASA. De resultaten van de CURE trial zijn gebruikt om een relatief risico reductie (RRR) geassocieerd met ASA versus clopidogrel en ASA te vinden.²¹ Een RRR van 0,8 is gevonden en toegepast op de schattingen van de transitiekansen (zie tabel 5) van beide behandelarmen in de ATLAS 2 studie. Deze correctie is toegepast na het eerste jaar om zo de huidige behandelstandaard in Nederland te weerspiegelen.

2.4.2.2 Mortaliteit

Het model bevat vijf verschillende fatale toestanden:

- fatale myocard infarct (MI)
- fatale ischemische CVA (IS)
- Fatale hemorrhagische CVA/intracraniale hemorrhagie (HS/ICH)
- andere cardiovasculaire dood (OCD), inclusief fatale bloedingen
- niet-cardiovasculaire dood (NCD)

Voor de observatiefase zijn de transitiekansen voor fatale cardiovasculaire events geschat op de kansen afgeleid van het proportional hazard model voor alle cardiovasculaire doden. Het aantal gevallen van fatale MI, IS en HS/ICH was volgens de aanvrager in de studie te laag om afzonderlijke kansen te berekenen. Daarom is er aangenomen dat de kans op vier verschillende soorten van cardiovasculaire dood gelijk verdeeld is. De invloed van deze aanname zal worden getoetst in een scenarioanalyse. In de extrapolatiefase is de invloed van leeftijd op de overlijdenskans gekalibreerd zodat deze overeenkomt met de Nederlandse levensverwachting. Data over de kans op niet-cardiovasculaire dood (NCD) zijn afkomstig van het CBS. Deze data zijn gecorrigeerd voor populatiekenmerken en de man/vrouw verhouding in de ATLAS 2 studie en beschikbaar voor verschillende leeftijdscategorieën. De jaarlijkse stijging op het risico op andere cardiovasculaire dood (OCD) is net zoals berekend als bij NCD. Het gaat daarbij om de cardiovasculaire doden (ICD-10 codes I00-I99) minus dood door: MI (code I21), HS/ICH (code I60, I61, I62), IS (I63) en CVA niet gespecificeerd als hemorrhagie of infarct (I64).

2.4.2.3 Kwaliteit van leven

De baseline patiëntenpopulatie in het model heeft al een ACS event gehad, namelijk een STEMI, NSTEMI of UA. In vergelijking met de leeftijdspecifieke utiliteit van de Nederlandse algemene populatie is het te verwachten dat deze patiëntenpopulatie met ACS een lagere utiliteit heeft. Daarom is er een correctiefactor van 0,97 gebruikt om de utiliteit van de algemene populatie van 0,87 te corrigeren om een baseline utiliteit ($0,97 * 0,87 = 0,84$) te krijgen voor de gezondheidstoestand 'free of secondary events'. Deze correctiefactor is gebaseerd op de studie van Schweikert et al. 2009 waarin Duitsers die een hartinfarct hebben gehad werd gevraagd naar hun kwaliteit van leven.¹² De utiliteit voor de Nederlandse algemene populatie van 50-64 jaar is 0,87 en die komt ook overeen met de populatie > 65 jaar.¹⁵ Aangezien de leeftijdspecifieke utiliteiten hetzelfde zijn voor beide leeftijdscategorieën is er geen leeftijdscorrectie voor de utiliteiten toegepast. In een scenarioanalyse worden de utiliteiten gebruikt die zijn verzameld in de PLATO trial waarin ticagrelor werd vergeleken met clopidogrel bij ACS patiënten. De utiliteiten zijn dus bij een relevante populatie verzameld inclusief utiliteiten over MI en CVA's. De verzamelde utiliteiten zijn zo aangepast dat ze de Britse populatie weerspiegelen.²² Volgens de aanvrager komt de populatie in Groot-Brittannië overeen met de Nederlandse populatie, maar dit is niet verder onderbouwd. Voor

geen enkele behandeling is een disutiliteit meegenomen. Een overzicht van de verschillende utiliteiten is te vinden in tabel 10.

Tabel 10. Base case utiliteiten voor alle gezondheidstoestanden en procedures

<i>Gezondheidstoestand</i>	<i>Utiliteit</i>	<i>Duur</i>	<i>Multiplier</i>	<i>Disutiliteit</i>	<i>Bron</i>
NL algemene populatie	0,87				Bernert et al. ¹⁵
Zonder nieuwe events	$0,97 \times 0,87 = 0,84$		0,97		Schweikert et al. ¹²
Myocard infarct (MI)					
Eerste 6 maanden	$0,84 - 0,0626 = 0,78$			0,0626	Sullivan et al. ²³
Tweede 6 maanden	$0,97 \times 0,84 = 0,81$		0,97		Schweikert et al. ¹²
Na 12 maanden	0,81		0,97		Schweikert et al. ¹²
Ischemische CVA (IS)					
Eerste 6 maanden	0,4201				Baeten et al. ¹⁶
Tweede 6 maanden	0,6239				Baeten et al. ¹⁶
Na 12 maanden	0,6239				Baeten et al. ¹⁶
Hemorragische CVA/Intracraniale hemorragie (HS/ICH)					
Eerste 6 maanden	0,4201				Zie IS
Tweede 6 maanden	0,6239				Zie IS
Na 12 maanden	0,6239				Zie IS
Twee post-index events					
MI + MI					
Eerste 6 maanden	$0,78 \times 0,78 = 0,61$				Zie MI
Tweede 6 maanden	$0,81 \times 0,81 = 0,66$				Zie MI
Na 12 maanden	0,66				Zie MI
IS + IS					
Eerste 6 maanden	$0,42 \times 0,42 = 0,18$				Zie IS
Tweede 6 maanden	$0,62 \times 0,62 = 0,39$				Zie IS
Na 12 maanden	0,39				Zie IS
HS/ICH + HS/ICH					
Eerste 6 maanden	0,18				Zie IS
Tweede 6 maanden	0,39				Zie IS
Na 12 maanden	0,39				Zie IS
MI + IS					
Eerste 6 maanden	$0,78 \times 0,42 = 0,33$				Zie MI, IS
Tweede 6 maanden	$0,81 \times 0,62 = 0,51$				Zie MI, IS
Na 12 maanden	0,51				Zie MI, IS
MI + HS/ICH					
Eerste 6 maanden	0,33				Zie MI, IS
Tweede 6 maanden	0,51				Zie MI, IS
Na 12 maanden	0,51				Zie MI, IS
IS + HS/ICH					
Eerste 6 maanden	0,18				Zie IS
Tweede 6 maanden	0,39				Zie IS
Na 12 maanden	0,39				Zie IS
Drie post-index events					

Eerste 6 maanden	$0,78 * 0,42 * 0,42 = 0,14$			Zie MI, IS
Tweede 6 maanden	$0,81 * 0,62 * 0,62 = 0,32$			Zie MI, IS
Na 12 maanden	0,32			Zie MI, IS
Bloedingen (extracranieel)				
TIMI major	$0,84 - 0,181 = 0,66$	30 dagen	0,181	Sullivan et al. ²⁴
TIMI minor	$0,80 * 0,84 = 0,67$	2 dagen	0,80	O'Brien & Gage ¹⁸
TIMI medische aandacht vereist	0,67	2 dagen	0,80	Zie TIMI minor
Revascularisatie procedures				
PCI/PTCA	$0,84 - 0,05 = 0,79$	30 dagen	0,05	Latour-Perez et al. ²⁵
CABG	$0,84 - 0,10 = 0,74$	84 dagen	0,10	Latour-Perez et al. ²⁵

MI: myocardinfarct; IS: ischemische CVA; HS: hemorragische CVA en ICH: intracranieële hemorragie:

Voor de acute fase van een MI wordt een disutiliteit van -0,0626 gebruikt op de baseline utiliteit. Deze disutiliteit is afkomstig van de studie van Sullivan et al.²³ en geeft ICD-9 categorie 410 weer. Na de acute fase is de multiplier van 0,97 van Schweikert et al.¹² gebruikt, omdat deze de kwaliteit van leven na een hartinfarct weerspiegelt.^{12,23}

Uit de Nederlandse studie van Baeten et al. is de utiliteit na een CVA (ischemisch of hemorragisch) afkomstig.¹⁶ Bij de acute fase is de utiliteit van patiënten die een CVA hebben gehad 0,4201 en na 6 maanden is de utiliteit 0,6239. Deze utiliteit geldt voor alle patiënten ongeacht hun score op de modified Rankin schaal en ongeacht wat voor type CVA ze hebben gehad. De aanvrager geeft aan geen utiliteit voor verschillende soorten intracranieële bloedingen te hebben gevonden. Daarom is er de aanname gedaan dat de utiliteit uit de studie van Baeten et al. geschikt is, aangezien het een utiliteit is voor alle typen CVA's.¹⁶

De utiliteiten voor patiënten met meerdere events is gelijk aan de waarde van enkele events met elkaar vermenigvuldigd. Bij drie events is de utiliteit de vermenigvuldiging van de enkele utiliteiten voor MI, IS en HS.

Bij een TIMI major wordt een disutiliteit van 0,181 afgetrokken van de baseline utiliteit. Deze disutiliteit is gebaseerd op Sullivan et al.²⁴ In het model wordt aangenomen dat deze disutiliteit voor grote bloedingen 30 dagen van toepassing is. Vanwege gebrek aan data is dezelfde utiliteit gebruikt voor een kleine TIMI minor en voor een TIMI medische aandacht vereist. Hiervoor wordt een multiplier van 0,80 gedurende 2 dagen gebruikt.¹⁸ Een tijdelijke disutiliteit van 0,05 wordt gebruikt om een PCI/PTCA procedure weer te geven. Deze disutiliteit is afkomstig uit de studie van Latour-Perez et al. en is 30 dagen van toepassing.²⁵ Een tijdelijke disutiliteit van 0,10 wordt gebruikt om een CABG aan te geven. Deze disutiliteit is 12 weken van toepassing en is ook afkomstig uit de studie van Latour-Perez et al.²⁵

2.4.3

Kosten

De aanvrager heeft de directe medische kosten en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model. Het meenemen van de directe niet-medische kosten, zoals transportkosten en kosten van informele zorg, is wel door de fabrikant overwogen. Echter vanwege gebrek aan data is uiteindelijk besloten om de directe

niet-medische kosten niet mee te nemen in het model.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2012. Indien nodig zijn de kosten aangepast aan de lengte van de cyclus, daarbij is er van uitgegaan dat de kosten per jaar evenredig verdeeld zijn over het gehele jaar. Voor de kosten van de medicijnen zijn de prijzen van maart 2014 gebruikt. De medicijnkosten zijn zonder receptregelvergoeding, BTW en clawback. Zowel clopidogrel als ASA hebben op de eerste dag een startdosering. Een overzicht van alle kosten is te vinden in tabel 11.

Tabel 11. Identificatie en waardering van kosten (2012 €)

Zorggebruik	Duur	Kosten	Bron
Medicatie (2013 €)			
Rivaroxaban 2,5 mg tweemaal daags	Per 12 weken	€181,44	Bayer
Clopidogrel 75 mg eenmaal daags	Per 12 weken	€4,20	Z-index, Taxe
ASA 80 mg eenmaal daags	Per 12 weken	,€2,52	Z-index, Taxe
Rivaroxaban + clopidogrel + ASA	Per 12 weken	€187,57	Berekend
Clopidogrel + ASA (inclusief startdosering)	Per 12 weken	€6,42	Berekend
Hartinfarct (MI)			
- acuut	Eerste 3 maanden	€5.021	Soekhlal et al. ²⁶
- follow-up	3-6 maanden	€4.538	Greving et al. ²⁷
-follow-up	6-12 maanden	€9.075	Greving et al. ²⁷
- follow-up	Na 12 maanden (per 6 maanden)	€566	Greving et al. ²⁷
CVA (IS en HS/ICH)			
- acuut	Eerste 3 maanden	€14.471	Baeten et al. ¹⁶
- follow-up	3-6 maanden	€14.471	Baeten et al. ¹⁶
- follow-up	6-12 maanden	€11.450	Baeten et al. ¹⁶
- follow up	Na 12 maanden (per 6 maanden)	€4.285 ¹	Baeten et al. ¹⁶
Bloeding (extracranieel)			
- TIMI major	Eenmalig	€8.383	De Leest et al. ²⁸
- TIMI minor	Eenmalig	€194	NZa tarief epistaxis ²⁹ , Handleiding voor kostenonderzoek ³⁰

- TIMI medische aandacht vereist	Eenmalig	€160	Handleiding voor kostenonderzoek ³⁰
Revascularisatie			
- PCI	Eenmalig	€7.277	NZa tarief, gemiddelde ²⁹
- CABG	Eenmalig	€11.818	NZa tarief, gemiddelde complexiteit ²⁹
Dood			
- fatale MI	Eenmalig	€2.703	Heeg et al. ³¹
- fatale CVA (IS en HS/CH)	Eenmalig	€5.803	Van Exel et al. ³²
- OCD	Eenmalig	€1.189	Van Hout en Simoons ³³
- NCD	Eenmalig	€1.189	Van Hout en Simoons ³³

MI: myocardinfarct; IS: ischemische CVA; HS: hemorragische CVA en ICH: intracraniele hemorragie; OCD: andere cardiovasculaire dood; NCD: niet cardiovasculaire dood

¹ Kosten voor mannen voor inflatie gecorrigeerd naar 2012: €3.767 en voor vrouwen €5.815. Resultierend in een gewogen gemiddelde (75% man, 25% vrouw) van €4.285.

2.4.3.1 Directe medische kosten

De directe medische kosten zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

Een overzicht van de kosten voor de medicijnen zijn te vinden in tabel 11. In het model zijn vier verschillende behandelingschema's meegenomen, namelijk:

- dagelijkse behandeling met 75-100 mg ASA
- dagelijkse behandeling met 75- 100 mg ASA en tweemaal daags 2,5 mg rivaroxaban
- dagelijkse behandeling met 75- 100 mg ASA en 75 mg clopidogrel
- dagelijkse behandeling met 75- 100 mg ASA, 75 mg clopidogrel en tweemaal daags 2,5 mg rivaroxaban

De dosering en frequentie van de geneesmiddelen voor elk behandelingschema komt overeen met de ATLAS 2 studie. De geneesmiddelenprijzen zijn gebaseerd op de duur van een cyclus van 12 weken. Indien er generieke geneesmiddelen beschikbaar zijn is er gekozen om de kosten van het goedkoopste geneesmiddel mee te nemen in overeenstemming met het prijspreferentiebeleid.

De aanvrager heeft Nederlandse prijzen gezocht voor alle gezondheidstoestanden in het model. Bij deze totale kosten zijn volgens de aanvrager ook bijvoorbeeld de kosten van consulten met medisch specialisten of huisartsen meegenomen. Het is echter onduidelijk of dit ook inclusief de reguliere consulten met huisarts of medisch specialisten is. Voor de behandeling van een event zonder langdurige gevolgen zijn eenmalig kosten in het model geïnccludeerd. Het gaat daarbij om alle TIMI bloedingen, revascularisatie procedures (PCI, CABG) en fatale events. De kosten van events met een impact op de gezondheidstoestand van de patiënt op de lange termijn bestaan uit twee componenten: kosten van de acute behandeling en follow-up kosten geassocieerd met aanhoudende behandeling en herstel. Het gaat daarbij om de volgende events: myocard infarct en CVA's (ischemisch en hemorragisch).

Als de patiënt in de 'event free' gezondheidstoestand is worden alleen de medicijnkosten van de behandeling meegenomen. Bij de events MI en CVA (IS en HS/ICH) is de follow-up verdeeld in drie periodes, zijnde 3 tot 6 maanden na event, 6 tot 12 maanden na event en vanaf 12 maanden na event (per 6 maanden). De verschillende bronnen maakten geen onderscheid in kosten tussen een ischemische CVA en hemorragische CVA. Daarom is er de aanname gedaan dat er geen verschil in kosten is.

Voor de kosten van een TIMI major is geen Nederlandse schatting beschikbaar, daarom is er aangenomen dat de kosten van een gastro-intestinale bloeding overeenkomen met de kosten van een grote extracraniële bloeding. Voor de kosten van een TIMI minor zijn de kosten van een bloedneus opgeteld bij de kosten van een polikliniek bezoek. Voor de kosten van een TIMI medische aandacht vereist is een bezoek aan de spoedeisende hulp als schatting gebruikt. Voor de kosten van een PCI/PTCA en CABG zijn de NZa tarieven gebruikt.

Bij meerdere events geldt dat: i) wanneer events gelijk zijn, bijvoorbeeld MI + MI, worden de kosten van de acute fase van het event tweemaal meegenomen. Maar voor de zorg in de follow-up worden de kosten eenmalig meegenomen en ii) wanneer events niet gelijk zijn dan worden de kosten voor beide events voor zowel de acute fase als de follow-up meegenomen.

2.4.3.2 Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn voornamelijk kosten door productiviteitsverliezen vanwege verzuim bij betaalde arbeid. In het model zijn de productiviteitsverliezen meegenomen, waarbij voor de berekening gebruik is gemaakt van de frictiekosten methode met een frictieperiode van 115 werkdagen.³⁰ Niet alle benodigde data was beschikbaar voor Nederland en daarom heeft de aanvrager ook gebruik gemaakt van Zweedse data (Socialstyrelsen).³⁴ Deze Zweedse data geven het aantal ziekenhuisdagen aan en zijn daarom volgens de aanvrager een conservatieve schatting van het aantal dagen verzuim van werk. Het is echter niet inzichtelijk gemaakt of het aantal ligdagen bij ACS in Zweden overeenkomt met Nederland.

Volgens de patiënteninformatie op de website van UMC Utrecht gaan patiënten na een MI over het algemeen niet voor het eerste follow-up bezoek aan de cardiologie polikliniek aan het werk.³⁵ Dit bezoek vindt zes weken na ontslag uit het ziekenhuis plaats. Echter, informatie van het IJsselland ziekenhuis geeft aan dat patiënten na twee tot vier weken weer aan het werk gaan en bij fysiek werk na zes weken.³⁶ De hospitalisatieduur is volgens de Zweedse data gemiddeld 4,28 dagen.³⁴ In de schatting is er uitgegaan van gemiddeld drie weken plus 4,28 dagen. Uit data van het College van Toezicht Sociale Verzekeringen blijkt dat het gemiddelde aantal dagen verzuim vanwege een CVA varieert tussen de 221 en 249 dagen.³⁷ Dit is langer dan de frictieperiode van 115 dagen en daarom wordt er de frictieperiode gebruikt. Echter dit rapport is uit 1993 en het is onduidelijk of deze gegevens nog correct zijn en het gemiddelde aantal dagen verzuim nu niet lager is. De fabrikant geeft aan dat er geen recentere data zijn over het aantal dagen verzuim na een CVA. Echter volgens andere gegevens (Hersenstichting en Nationaal Kompas) blijkt dat veel patiënten na een CVA verschillende klachten hebben en dat een groot deel van de patiënten ook na 1 jaar nog zorg nodig heeft. Echter om de invloed van het aantal dagen verzuim na een CVA te bekijken is er een scenarioanalyse gedaan waarin hetzelfde aantal dagen verzuim is gebruikt als na een myocard infarct.

De aanvrager heeft de aanname gedaan dat het aantal dagen verzuim na een PCI/PTCA of CABG overeenkomt met het aantal dagen verzuim na een MI. De aanvrager heeft daarnaast aangegeven dat er in het model geen productiviteitsverliezen worden meegenomen in het geval van sterfte.

Dit is niet in overeenstemming met de richtlijnen die aangeven dat in het geval iemand sterft productiviteitsverliezen moeten worden berekend met behulp van de fractieperiode. Volgens de fabrikant is dit een conservatieve aanpak, omdat het zal leiden tot meer indirecte kosten in de vergelijkende arm vanwege de hogere sterfte. Bij meerdere events waarbij productiviteitsverliezen optreden wordt het event met de hoogste productiviteitsverliezen gebruikt om de totale verliezen te bepalen. Een overzicht van het aantal dagen verzuim en de bijbehorende kosten is terug te vinden in tabel 12.

Tabel 12. Indirecte niet-medische kosten¹

	<i>Duur</i>	<i>Kosten</i>	<i>Bron</i>
Myocard infarct (MI)	25,28 dagen	€1.989	IJsselland ziekenhuis en Socialstyrelsen 2011 ^{34,36}
CVA (ischemisch en hemorragisch)	115	€9.046	College van Toezicht Sociale Verzekeringen ³⁷
Bloeding			
TIMI major	3,9 dagen	€305	Socialstyrelsen 2011 ³⁴
TIMI minor/TIMI medische aandacht vereist	1 dag	€79	Aanname
Revascularisatie (PCI en CABG)	25,28 dagen	€1.989	Aanname zelfde als MI
Dood	0 dagen	€0	Aanname

¹ Hierbij zijn de kosten van productiviteitsverliezen €79 per dag (€2.393 per maand voor meer informatie zie tabel 13)

De aanvrager geeft verder aan dat voor de berekening van de productiviteitsverliezen rekening is gehouden met de ACS patiëntenpopulatie. De gemiddelde leeftijd van de ACS populatie is 62 jaar en dus dicht bij de pensioenleeftijd. Toch is het aandeel van de ACS populatie die nog deelneemt aan het arbeidsproces niet onbeduidend mede vanwege de grote leeftijdsspreiding met een standaarddeviatie van 9 jaar.³⁸ Echter een deel van de populatie is al gestopt met werken of werkt niet langer voltijds met als gevolg dat er geen continue functie kan worden gebruikt om de relatie tussen inkomen en leeftijd te beschrijven. Voor de leeftijdsgroep van 40-65 jaar is eerst de kosten van productiviteitsverliezen per uur per persoon, gegevens over parttime werkende en het totaal aantal werkende (bruto participatie) in die leeftijdsgroep gebruikt om de productiviteitsverliezen per maand per persoon te berekenen gecorrigeerd voor parttime werk en aandeel werkende (4,3 weken per maand * 40 uur per week * % parttime werkende * % bruto participatie). Verder is de man/vrouw verdeling (75% man en 25% vrouw) gebruikt om een gewogen gemiddelde van de productiviteitskosten per maand te berekenen, zijnde €2.393 per maand aan het begin van de looptijd van het model. Vanwege de stijgende leeftijd gedurende de looptijd van het model is dit bedrag aangepast door te vermenigvuldigen met een factor om de stijgende leeftijd te weerspiegelen. De gebruikte berekening is te vinden in tabel 13.

Tabel 13. Productiviteitsverliezen: berekening van kosten

<i>Parameter</i>	<i>Man</i>	<i>Vrouw</i>	<i>Bron</i>
Verdeling	75%	25%	ATLAS 2 ³⁸
Productiviteitskosten/uur per persoon	€36,67	€29,06	40-45 jaar ³⁰
	€38,32	€28,91	45-50 jaar ³⁰
	€39,06	€29,25	50-55 jaar ³⁰
	€39,38	€29,50	55-60 jaar ³⁰
	€39,13	€28,67	60-65 jaar ³⁰
Parttime werkend, ratio mbt 40-urige werkweek	95%	46%	Alle leeftijden ³⁹
Bruto participatie	90,4%	73,8%	40-45 jaar ³⁹
	89,6%	71,1%	45-50 jaar ³⁹
	86,9%	66,6%	50-55 jaar ³⁹
	79,5%	51,4%	55-60 jaar ³⁹
	42,9%	21,1%	60-65 jaar ³⁹
Productiviteitskosten/maand per persoon gecorrigeerd voor parttime werk en bruto participatie	€5.449	€1.711	40-45 jaar
	€5.644	€1.640	45-50 jaar
	€5.579	€1.554	50-55 jaar
	€5.146	€1.210	55-60 jaar
	€2.759	€483	60-65 jaar
Productiviteitskosten/maand persoon gewogen voor man/vrouw verdeling in ACS populatie		€4.514	40-45 jaar
		€4.643	45-50 jaar
		€4.573	50-55 jaar
		€4.162	55-60 jaar
		€2.190	60-65 jaar
Productiviteitskosten/maand per persoon voor trial populatie verdeling (gemiddeld 62 jaar, SD 9 jaar)		€2.253	Bij start cohort simulatie (gemiddelde leeftijd 62 jaar)
Inflatiecorrectie van 2009 -2012 (* 1,06)		€2.393	Bij start cohort simulatie
		€1.450	Na 5 jaar (gem. 67 jaar)
		€711	Na 10 jaar (gem. 72 jaar)
		€277	Na 15 jaar (gem. 77 jaar)
		€84	Na 20 jaar (gem. 82 jaar)

Conclusie inputgegevens: De WAR kan zich grotendeels vinden in de inputgegevens, maar is niet akkoord met het niet meenemen van de kosten van productiviteitsverliezen bij sterfte.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

2.5.1 Validatie

De hoofdstructuur van het model is klinisch gevalideerd door medische experts. Naast de nieuwe literatuur gevonden in het literatuuronderzoek zijn utiliteiten en kosten gebruikt voor een eerder aan Nederland aangepast model voor rivaroxaban voor de indicatie 'preventie van een CVA en systemische embolie bij patiënten met nonvalvulair atriumfibrilleren'. Daarnaast zijn eerdere opmerkingen voor andere

indicaties voor rivaroxaban gebruikt om het model aan te passen. Tenslotte is het model zo gekalibreerd dat het de gemiddelde levensverwachting van een ACS patiënt in Nederland weerspiegelt.

2.5.2 *Gevoeligheidsanalyses*

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.2.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Deterministische univariate gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd om de impact van belangrijke parameters in het model te beoordelen. De impact op de incrementele kosten en incrementele effecten is bepaald en afgebeeld door middel van tornado diagrammen.

De impact van de efficacy parameters is onderzocht door het variëren van de verschillen in Weibull shape parameters van hun onderste naar hun bovenste grenzen op basis van de standaard error. Onzekerheidsgrenzen van $\pm 25\%$ rondom de puntschatting zijn gebruikt voor de gevoeligheidsanalyses voor kosten per event, utility per event en productiviteitsverliezen. Voor kosten en productiviteitsverliezen waren geen onzekerheidsschattingen bekend en de gebruikte utiliteiten waren vaak gebaseerd op meerdere literatuurbronnen. De duur van bloedingen en revascularisaties zijn gevarieerd van 14 dagen tot 84 dagen. Deze range was afkomstig uit de klinische validatie van het model. Voor de andere niet-efficacy parameters zijn onzekerheidsgrenzen van $\pm 50\%$ gebruikt.

De volgende parameters zijn meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse:

- Efficacy inputs (Δ Weibull shape):
 - o Verschil in event ratio voor MI tussen vergelijkende behandeling en rivaroxaban
 - o Verschil in event ratio voor IS tussen vergelijkende behandeling en rivaroxaban
 - o Verschil in event ratio voor HS tussen vergelijkende behandeling en rivaroxaban
 - o Verschil in event ratio voor CD (fatale MI, fatale IS, fatale HS/ICH en andere cardiovasculaire doodsoorzaken) tussen vergelijkende behandeling en rivaroxaban
- Ratio doorgaan met behandeling beide behandelarmen
- Bloedingen:
 - o Duur
 - o Aantal bloedingen
 - o Kosten
- Revascularisaties:
 - o Duur
 - o Kosten
- Utiliteit per event (inclusief bloedingen en revascularisaties)
- Kosten:
 - o Kosten van niet-fatale events (inclusief bloedingen en revascularisaties)
 - o Acute zorgkosten event
 - o Follow-up kosten event
 - o Kosten voor alle fatale events
- Extrapolatie:
 - o Aanvankelijke sterftegevallen
 - o Jaarlijkse leeftijdsspecifieke verhoogd risico op event
 - o Jaarlijkse leeftijdsspecifieke verhoogd risico op dodelijk event

- o Relatief risico op navolgende events

2.5.2.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Bij de PSA, waarin de invloed van het variëren van alle inputparameters wordt bekeken, zijn er 1000 iteraties gedaan. Voor de onzekerheid rondom de parameters is dezelfde benadering gebruikt als in de univariate gevoeligheidsanalyses, behalve voor de efficacy parameters. Een normale distributie is gebruikt voor alle Weibull (vorm en schaal) parameters voor MI, IS, HS/ICH en OCD voor beide behandelstrategieën. Gebruik makend van de waarden zoals verkregen door de PSA zijn het gemiddelde en de standaarddeviatie voor het relevante verschil in event rates geschat. Deze gemiddelden en standaarddeviaties zijn daarna gebruikt om de 95% betrouwbaarheidsintervallen te berekenen. Daarna is er een regressieanalyse toegepast om de bijbehorende onderste en bovenste ICERs te bepalen. Voor de overgebleven niet aan efficacy gerelateerde parameters is er een bèta distributie toegepast om de onzekerheid voor elke iteratie te bepalen. Bij deze bèta distributie is er voor zowel de α als voor de γ een schaal van 0,5 gebruikt omdat deze volgens de aanvrager goed past bij de studie data. Daarnaast is er gekozen voor een variabiliteit van $\pm 25\%$ voor de minimum en maximum waarden.

2.5.2.3 Scenarioanalyses

De aanvrager heeft de volgende scenarioanalyses uitgevoerd:

- Scenario 1 Gehele studiebevolking: Een scenario waarin alle trial data worden gebruikt in plaats van alleen de data van patiënten met de gewenste indicatie.
- Scenario 2 Stratum 2: Populatie met andere indicatie dan label (zonder verhoogde cardiale biomarkers), patiënten behandeld met ASA + clopidogrel + rivaroxaban versus ASA + clopidogrel.
- Scenario 3 Utiliteiten Bagust et al.²²: gebruik van utiliteiten verzameld tijdens de PLATO trial waarin utiliteiten zijn bepaald op dezelfde manier bij dezelfde populatie. Deze utiliteiten zijn vergeleken met de utiliteiten die zijn gebruikt in de base case analyse. In vergelijking met de base case zijn in de studie van Bagust et al. de utiliteiten hoger voor ischemische CVA, hemorrhagische CVA/intracraniale hemorrhagie en voor het merendeel van de twee post-index event en voor de drie post-index events.
- Scenario 4 Dagen verzuim post-MI: het berekenen van de productiviteitsverliezen als gevolg van een MI is het geschatte aantal dagen verzuim (25,28 dagen) misschien te conservatief. Daarom is er een scenarioanalyse gedaan waarin het aantal dagen verzuim na een MI is gelijk gesteld aan het aantal dagen verzuim na een CVA (115 dagen).
- Scenario 5 Verhoogd risico bij hogere leeftijd: het risico op niet-fatale en fatale events stijgt met de leeftijd. De bron van de base case input en de kalibratie procedure zijn door de aanvrager beschreven in het technisch rapport. Om de invloed van deze parameters te onderzoeken zijn twee extreme scenario's onderzocht. In de eerste zijn alle waarden op 0% gezet (dus geen leeftijdscorrectie) en in de tweede zijn de base case waarden verdubbeld.
- Scenario 6 Relatieve contributies van fatale MI, fatale IS, fatale HS/ICH en OCD: in de base case analyse is er uitgegaan van een gelijke verdeling van de verschillende oorzaken op dood door cardiovasculaire oorzaken. Dit resulteerde in gemiddelde kosten voor cardiovasculaire dood van €3.875. De base case analyse was niet gebaseerd op de daadwerkelijke relatieve verdeling zoals gevonden in de studie vanwege het lage aantal doden. Wanneer er wordt gekeken naar echte data (zowel uit de studie als CBS gegevens) is te zien dat de meeste mensen sterven als gevolg van andere cardiovasculaire oorzaken gevolgd door MI. De invloed van dit patroon is onderzocht in een scenarioanalyse, met kleinere contributies van ischemische CVA en hemorrhagische CVA/intracraniale hemorrhagie. Omdat er meer kosten gepaard

gaan met dood als gevolg van een CVA is de gemiddelde kosten van een cardiovasculaire dood in dit scenario €1.637.

- Scenario 7: Dagen verzuim post CVA: het aantal dagen verzuim na een CVA is in de base-case analyse langer dan de frictieperiode (115 dagen) en daarom is er uitgegaan van de frictieperiode. Omdat deze data meer dan 20 jaar oud zijn is er gekeken naar de invloed van een lagere schatting van het aantal dagen verzuim, namelijk het aantal dagen verzuim na een MI (25,28 dagen).

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: De WAR kan zich vinden in de gevoeligheidsanalyses.

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

De base case analyse betreft:

- De ATLAS 2 subpopulatie met verhoogde cardiale biomarkers en geen voorgeschiedenis van CVA of TIA
- Gemiddelde leeftijd van 62 jaar
- Beoogde actieve behandeling gedurende twee jaar en beoogde behandeling met clopidogrel gedurende een jaar
- Alle strata: voor zowel de actieve arm als de controle arm
- Transitiekansen geschat met behulp van proportional hazard model
- Maatschappelijk perspectief

3.1 Incrementele en totale effecten

De incrementele en totale effecten over een levenslange horizon voor de ACS populatie zijn terug te vinden in tabel 14. Door behandeling met rivaroxaban neemt gemiddeld het aantal levensjaren toe met 0,18 LYG en met 0,15 QALYs. Aangezien alle patiënten overstappen op ASA monotherapie na de actieve behandeling worden de incrementele resultaten vooral behaald tijdens de actieve behandelperiode. Deze winst in gewonnen levensjaren en QALYs is het gevolg van minder fatale en niet-fatale events bij behandeling met rivaroxaban in vergelijking met de controle behandeling. Aan het einde van de studie had 89,8% van de patiënten in de rivaroxaban arm geen events ondergaan tegen 88,2% in de controle arm. Het grootste verschil is te zien in de sterftcijfers na 2 jaar: 4,8% van de patiënten in de controle arm was overleden tegen 3,6% in de rivaroxaban arm. Hierdoor waren meer patiënten die waren behandeld met rivaroxaban in leven aan het begin van de extrapolatiefase in het model.

Tabel 14. Totale en incrementele effecten van behandeling met rivaroxaban versus ASA + clopidogrel

<i>Verdisconteerd</i>	<i>Rivaroxaban + ASA + clopidogrel</i>	<i>ASA + clopidogrel</i>	<i>Incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	14,40	14,22	0,18
QALYs	11,86	11,71	0,15
<i>Zonder discounting</i>	<i>Rivaroxaban + ASA + clopidogrel</i>	<i>ASA + clopidogrel</i>	<i>Incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	16,77	16,56	0,22
QALYs	13,80	13,62	0,18

3.2 Incrementele en totale kosten

De incrementele en totale kosten zijn terug te vinden in tabel 15. De totale kosten bevatten zowel de directe medische als de indirecte niet-medische kosten. Net zoals bij de incrementele effecten worden de verschillen in kosten tussen de twee behandelarmen vooral veroorzaakt door de verschillen in de actieve behandeling. Volgens de aanvrager worden de hogere medicijnkosten van rivaroxaban deels gecompenseerd door lagere kosten geassocieerd met myocard infarct en dood.

Tabel 15. Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van rivaroxaban versus ASA + clopidogrel

<i>Discontering 4%</i>	<i>Rivaroxaban + ASA + clopidogrel</i>	<i>ASA + clopidogrel</i>	<i>Incrementeel</i>
Directe medische kosten	€17.940	€16.743	€1.197
Medicijnkosten	€787	€39	€748
Eerste en tweede MI	€6.291	€6.368	-€77
Eerste en tweede IS	€3.225	€3.060	€165
Eerste en tweede HS/ICH	€1.149	€990	€158
Latere events	€3.905	€3.879	€26
Dood	€1.027	€1.091	-€64
TIMI major	€121	€40	€80
TIMI minor	€1	€1	€0
TIMI medische aandacht vereist	€20	€10	€11
PCI/PTCA	€1.130	€964	€166
CABG	€285	€301	-€16
Indirecte kosten	€1.116	€1.045	€71
Totale kosten	€20.341	€19.170	€1.171
<i>Discontering 0%</i>	<i>Rivaroxaban + ASA + clopidogrel</i>	<i>ASA + clopidogrel</i>	<i>Incrementeel</i>
Directe medische kosten	€28.211	€26.843	€1.367
Medicijnkosten	€803	€41	€762
Eerste en tweede MI	€9.837	€9.922	-€85
Eerste en tweede IS	€5.102	€4.862	€241
Eerste en tweede HS/ICH	€1.813	€1.589	€224
Latere events	€7.293	€7.250	€43
Dood	€1.805	€1.862	-€57
TIMI major	€121	€40	€80
TIMI minor	€1	€1	€0
TIMI medische aandacht vereist	€20	€10	€11
PCI/PTCA	€1.130	€964	€166
CABG	€285	€301	-€16
Indirecte kosten	€1.210	€1.138	€73
Totale kosten	€31.117	€29.771	€1.346

MI: myocardinfarct; IS: ischemische CVA; HS: hemorragische CVA en ICH: intracraniale hemorragie

De hogere kosten in de rivaroxaban arm vanwege een CVA (ischemisch en hemorragisch) worden volgens de aanvrager deels veroorzaakt doordat meer patiënten behandeld met rivaroxaban een CVA overleven en daardoor meer kosten maken in latere gezondheidstoestanden. Daarnaast hebben deze patiënten vanwege hun langere overleving een hoger risico op events. Daarnaast zijn er geen productiviteitsverliezen meegenomen als patiënten sterven wat leidt tot een onderschatting van de kosten van productiviteitsverliezen.

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €6.369 per LYG en €7.757 per QALY van rivaroxaban ten opzichte van ASA + clopidogrel (zie tabel 16).

Tabel 16. Incrementele kosteneffectiviteit van rivaroxaban versus ASA + clopidogrel		
<i>Inclusief indirecte kosten</i>	<i>Verdisconteerd</i>	<i>Geen discounting</i>
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 6.369/LYG	€6.243/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€7.757/QALY	€7.602/QALY
<i>Exclusief indirecte kosten</i>	<i>Verdisconteerd</i>	<i>Geen discounting</i>
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€6.507/LYG	€6.343/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€7.926/QALY	€7.724/QALY

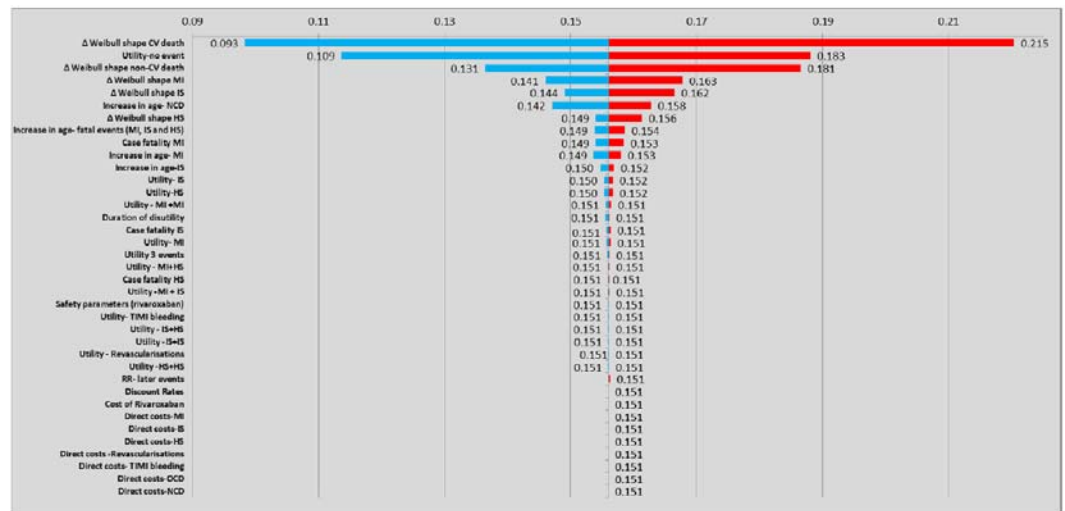
3.4 Gevoeligheidsanalyses

3.4.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Figuur 2 laat de tornado diagram zien voor de verdisconteerde incrementele QALYs. Deze incrementele QALYs variëren tussen de 0,09 en 0,215. Verder blijkt dat de QALYs het meest gevoelig zijn voor:

- Efficacy input: Δ Weibull shape CV dood, Δ Weibull shape niet-CV dood, Δ Weibull shape myocard infarct, Δ Weibull shape ischemische CVA en Δ Weibull shape hemorragische CVA
- Utiliteiten: utiliteit geen event
- Sterftecijfers: stijging in leeftijd niet-cardiovasculaire oorzaak en stijging in leeftijd – fatale events,

Uit deze analyse blijkt volgens de aanvrager dat de utiliteiten die niet afkomstig zijn van Nederlandse bronnen een geringe invloed hebben op de incrementele QALYs. De utiliteit uit niet-Nederlandse bron met de grootste invloed is die voor MI.

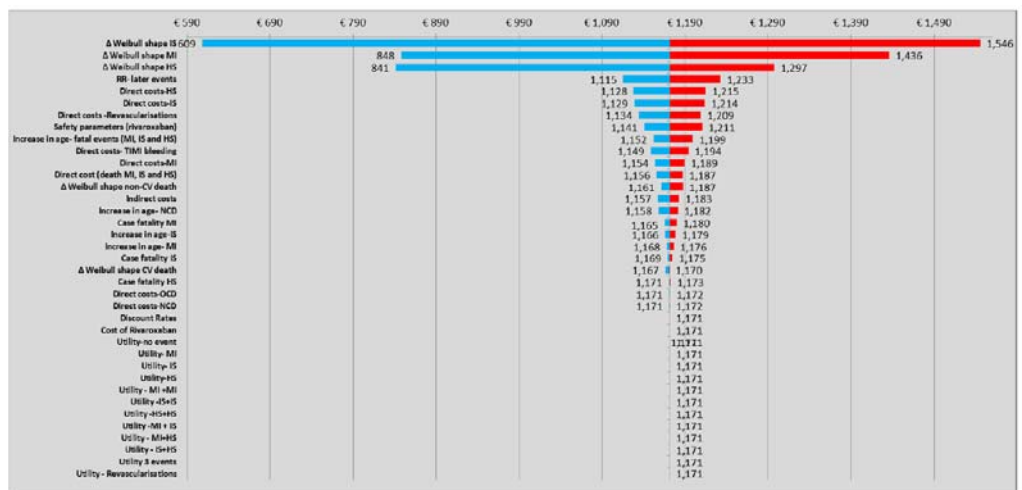


Figuur 2. Tornado diagram voor de verdisconteerde incrementele QALYs

In figuur 3 is de tornado diagram voor de verdisconteerde incrementele kosten te zien. De incrementele kosten variëren tussen de €590 en de €1.546. De verdisconteerde kosten zijn het meest gevoelig voor:

- Efficacy input: Δ Weibull shape IS, Δ Weibull shape MI en Δ Weibull shape HS
- Relatief risico op volgende events
- Kosten van events: directe kosten HS, directe kosten IS, directe kosten revascularisatie
- Veiligheidsparameters rivaroxaban

Volgens de aanvrager hebben events gerelateerd aan de veiligheid een bescheiden impact op de incrementele kosten. Daarnaast hebben de kosten die moeilijk waren te identificeren ook een relatief kleine invloed op de ICER.

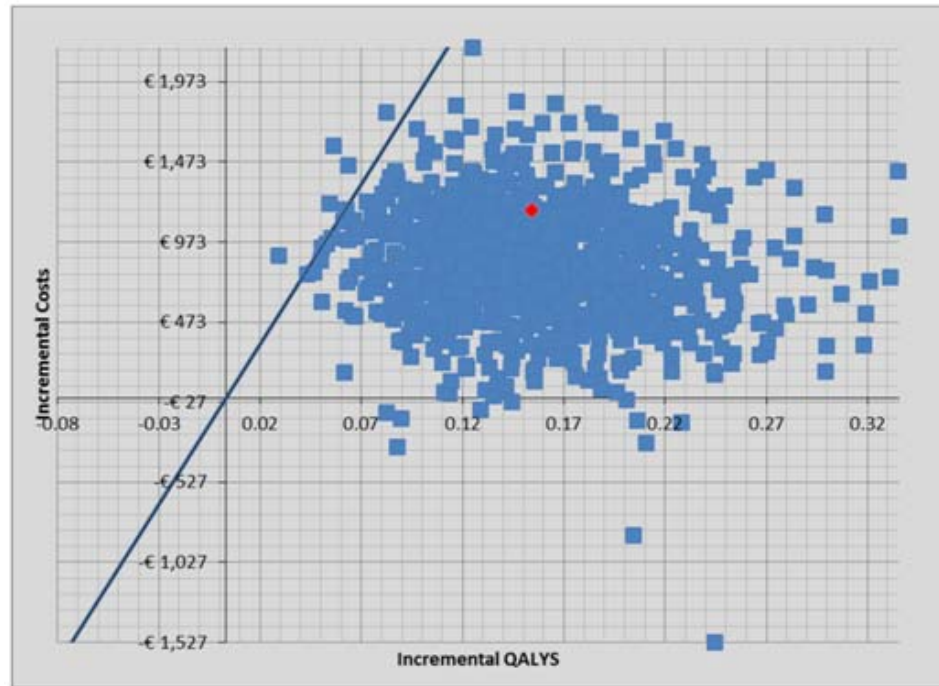


Figuur 3. Tornado diagram voor de verdisconteerde incrementele kosten

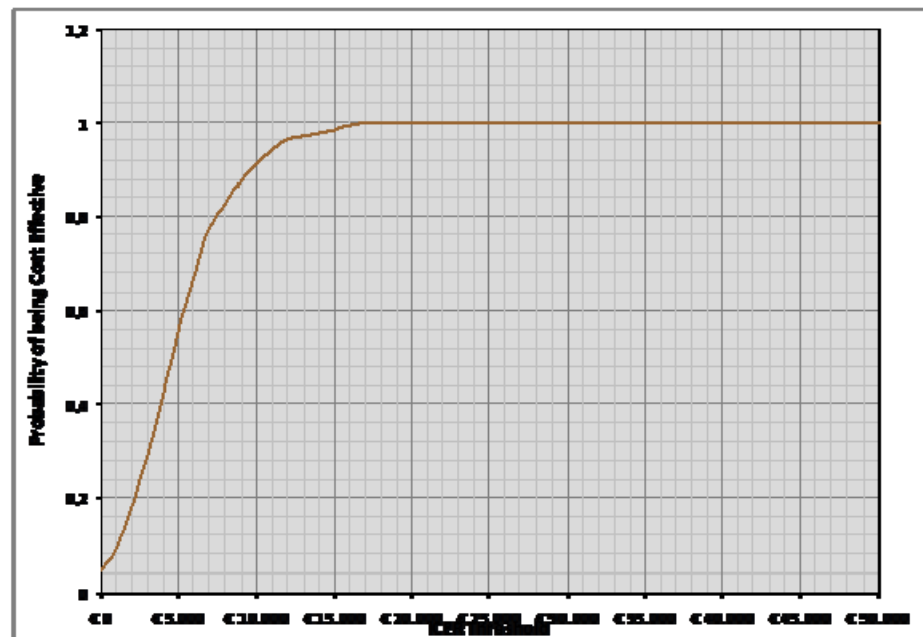
3.4.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Figuren 4 en 5 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses weer. In figuur 4 is de scatterplot te zien met daarin de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse. Figuur 5 laat de cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) zien. Volgens de aanvrager heeft rivaroxaban in 99,8% van de simulaties een betere effectiviteit (meer QALYs) met ook hogere kosten. De

gemiddelde ICER van de puntschatting in de PSA is €7809,60 per QALY, als gevolg van incrementele meerkosten van €1171,44 en 0,15 incrementele QALYs. De CEAC geeft aan dat bij een drempelwaarde van €20.000 per QALY de kans 100% is dat rivaroxaban kosteneffectief is.



Figuur 4. Incrementele kosten en effecten van rivaroxaban ten opzichte van ASA + clopidogrel: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.000 simulaties



Figuur 5. Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) van de vergelijking tussen rivaroxaban versus ASA + clopidogrel (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties)

3.4.3

Scenarioanalyses

In tabel 17 zijn de resultaten van de verschillende scenarioanalyses te zien. Deze resultaten zijn verdisconteerd en zijn inclusief de indirecte kosten. De resultaten voor de verschillende scenario's zijn als volgt:

- Scenario 1 Gehele studiepopulatie: analyse van de gehele studiepopulatie resulteerde in een hogere ICER.
- Scenario 2 Stratum 2: analyse van alleen stratum 2 (patiënten zonder verhoogde cardiale biomarkers) resulteerde in een hogere ICER.
- Scenario 3 Utiliteiten van Bagust et al.: het gebruik van de utiliteiten uit de PLATA studie resulteerden in hogere utiliteiten maar de incrementele QALY bleef hetzelfde.
- Scenario 4 Dagen verzuim post-MI: door het aantal verzuim na een MI gelijk te stellen aan het aantal dagen verzuim na een CVA daalde de ICER.
- Scenario 5 Verhoogd risico vanwege leeftijd: door alle leeftijdsafhankelijke risicofactoren op 0 te zetten, leven patiënten langer dan te verwachten. Hierdoor stegen de totale kosten en QALYs bij beide behandelarmen, maar daalde de ICER. Bij het verdubbelen van alle leeftijdsafhankelijke factoren leven de patiënten korter met als gevolg minder kosten en minder QALYs. Dit zorgde voor een hogere ICER.
- Scenario 6 Relatieve verdeling van fatale myocard infarct, fatale ischemische CVA, fatale hemorrhagische CVA/intracraniele hemorrhagie en andere cardiovasculaire dood: door het gebruik van lagere kosten voor dood door cardiovasculaire oorzaken, daalde de totale kosten voor dood in beide behandelarmen. Dit zorgde voor een stijging van de ICER.
- Scenario 7 Dagen verzuim post CVA: door het aantal dagen verzuim na een CVA gelijk te stellen aan het aantal dagen verzuim na een MI daalde de ICER.

Tabel 17. Resultaten scenarioanalyses

	€Riva ¹	€Controle ²	ΔKosten ³	QALYs riva ¹	QALYs controle ²	ΔQALY ³	ICER
Base case	€20.341	€19.170	€1.171	11,86	11,71	0,15	€7.757
Gehele populatie	€19.870	€18.907	€964	12,21	12,09	0,11	€8.462
Stratum 2	€21.237	€19.900	€1.336	11,80	11,65	0,15	€9.186
Utiliteiten Bagust et al.	€20.341	€19.170	€1.170	11,96	11,80	0,15	€7.566
Verzuim post-MI	€21.720	€20.647	€1.073	11,86	11,71	0,15	€7.511
Verhoogd risico leeftijd met 0%	€33.564	€32.234	€1.330	18,06	17,83	0,23	€5.731
Verhoogd risico met leeftijd 2x	€15.412	€14.311	€1.101	9,13	9,02	0,11	€9.611
CV dood	€20.231	€19.017	€1.213	11,86	11,71	0,15	€8.034
Verzuim post-CVA	€20.063	€18.929	€1.134	11,86	11,71	0,15	€7.511

¹ Riva: rivaroxaban (+ ASA en clopidogrel)

² Controle: ASA en clopidogrel

³ Δ: incrementeel

Geen van de scenarioanalyses laat een grote verandering in de ICER zien. De

resultaten van de scenarioanalyses kwamen geen van allen boven de drempelwaarde van €20.000 per QALY.

Conclusie resultaten: De WAR kan zich vinden in de beschreven resultaten.

4 Discussie en Conclusies

De aanvrager claimt dat behandeling met rivaroxaban een kosteneffectieve interventie is ter preventie van atherotrombotische complicaties na een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers.

De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteit van rivaroxaban van voldoende methodologische kwaliteit is.

De WAR heeft het volgende kritiekpunt bij de analyse:

- Met betrekking tot de inputgegevens
 - Er zijn geen kosten van productiviteitsverliezen meegenomen als gevolg van sterfte. Dit is niet in lijn met de Nederlandse richtlijnen. Volgens de fabrikant is dit een conservatieve aanpak, omdat bij de vergelijkende behandeling hogere sterftcijfers heeft.

5 Literatuur

- ¹ College voor Zorgverzekeringen. CFH-rapport 11/31: ticagrelor (Brilique®); 2011: 1-46.
- ² Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, Bassand J-P, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes – the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003; 24 (13): 1189-94.
- ³ Erickson SR, Ellis JJ, Kucukarslan SN, Kline-Rogers E, Smith DE, Eagkle KA. Satisfaction with current health status in patients with a history of acute coronary syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (3): 683-89.
- ⁴ Longmore RB, Spertus JA, Alexander KP, et al. Angina frequency after myocardial infarction and quality of life in older versus younger adults: the Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery study. *Am Heart J.* 2011; 161(3):631-38.
- ⁵ Vega G, Martínez S, Jiménez PA, Navarro A, Bernad F. Effect of cardiovascular risk factors on long-term morbidity and mortality following acute myocardial infarction (in Spanish). *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(7):703-13.
- ⁶ Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, Weston SA, Roger VL. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA.* 2008;300(17):2022-9.
- ⁷ Arnold SV, Spertus JA, Jones PG, Xiao L, Cohen DJ. The impact of dyspnea on health-related quality of life in patients with coronary artery disease: results from the PREMIER registry. *Am Heart J.* 2009; 157(6):1042-9.
- ⁸ Brink E, Brändström Y, Cliffordsson C, Herlitz J, Karlson BW. Illness consequences after myocardial infarction: problems with physical functioning and return to work. *J Adv Nurs.* 2008;64(6):587-94.
- ⁹ Failde II, SotoMM. Changes in Health Related Quality of Life 3 months after an acute coronary syndrome. *BMC Public Health.*2006;6:18.
- ¹⁰ Perers E, From Attebring M, Caidahl K. et al. Low risk is associated with poorer quality of life than high risk following acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis.* 2006;17(6):501-10.
- ¹¹ Alsén P, Brink E, Persson L-O, Brändström Y, Karlson BW. Illness perceptions after myocardial infarction: relations to fatigue, emotional distress, and health-related quality of life. *J Cardiovasc Nurs.* 2010;25(2):E1-E10.
- ¹² Schweikert B, Hunger M, Meisinger C, König H-H, Gapp O, Holle R. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. *Eur Heart J.* 2009;30(4):436-43.
- ¹³ World Health Organization (WHO). Close UP, DOT, Prescription bound; 2013.
- ¹⁴ GIP databank (College voor Zorgverzekeringen). Aantal gebruikers 2008-2012 voor ATC-subgroep B01AC: Trombocytenaggregatieremmers excl heparine; 2013.
- ¹⁵ Bernert S, Fernández A, Haro JM et al. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three European countries. *Value Health.* 2009;12(5):750-8.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Latour-Pérez J, Navarro-Ruiz A, Ridao-López M, Cervera-Montes M. Using clopidogrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: a cost-utility analysis in Spain. *Value Health.* 2004;7(1):52-60.
- ¹⁸ O'Brien CL, Gage BF. Costs and effectiveness of ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation. *JAMA.* 2005; 293(6): 699-706.
- ¹⁹ Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual*

Outcomes. 2012;5(4):532-40.

²⁰ Hippisley-Cox J, Pringle M, Ryan R. Final Report From QRESEARCH Team to National Stroke Audit. Stroke: Prevalence, Incidence and Care in General Practices 2002 to 2004; 2004:1-22.

²¹ Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345(7):494-502.

²² Bagust A, Boland A, Blundell M et al. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE technology appraisal guidance 236; 2011:1-92

²³ Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. Medical Decision Making. 2011; 31:800-4.

²⁴ 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;24(10):1021-33.

²⁵ Latour-Pérez J, de Miguel Balsa E, Betegón L, Badia X. Using triple antiplatelet therapy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome managed invasively: a cost-effectiveness analysis. Value Health, 2008;11(5):853-61.

²⁶ Soekhlal RR, Burgers LT, Redekop WK, Tan SS. Treatment costs of acute myocardial infarction in the Netherlands. Neth Heart J. 2013;21(5):230-5.

²⁷ Greving JP, Visseren FLJ, de Wit GA, Algra A. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. BMJ. 2011;342:d1672.

²⁸ de Leest H, van Dieten H, van Tulder M, Lems WF, Dijkmans BAC, Boers M. Costs of Treating Bleeding and Perforated Peptic Ulcers in The Netherlands. J Rheumatol. 2004;31(4).

²⁹ Nederlandse Zorgautoriteit. NZA Tariefbeschikking accessed on January 2014 <http://www.nza.nl/regelgeving/tarieven/?selectedCategory=124431&selectedTextItem=133321>

³⁰ College voor Zorgverzekeringen. Handleiding voor kostenonderzoek: Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2010.

³¹ Heeg B, van Gestel A, van Hout B, Olsen J, Haghfelt TH. Cost-effectiveness of clopidogrel vs. Aspirin treatment in high-risk acute coronary syndrome patients in Denmark (in Danish). Ugeskr Laeger. 2006;168(35):2911-5.

³² Van Exel J, Koopmanschap MA, van Wijngaarden JD, Scholte op Reimer WJ. Costs of stroke and stroke services: Determinants of patient costs and a comparison of costs of regular care and care organised in stroke services. Cost Eff Resour Alloc. 2003;1(1):2.

³³ Van Hout BA, Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat? Eur Heart J. 2001; 22(9):751-61.

³⁴ National Board of Health and Welfare. Swedish Health and Welfare Statistical Databases. 2009. Available at: <http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistikdatabas>.

³⁵ UMC Utrecht. Hartinfarct. Veelgestelde vragen. Available at: <http://www.umcutrecht.nl/zorg/patienten/ziektebeelden/H/Hartinfarct/veelgestelde-vragen.htm>. Accessed August 20, 2013

³⁶ Afdeling C2 IJsselland Ziekenhuis. Naar huis na een hartinfarct. Wat u beter wel en niet kunt doen! 2013: 1-12.

³⁷ College van Toezicht Sociale Verzekeringen. Bestanden ziekteverzuim uit de diagnostiek ziekengeldenverzekering 1993. Zoetermeer; 266-267.

³⁸ Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012; 366(1):9-19.

³⁹ Sociaal en Cultureel Planbureau. Nederland deeltijdland. Vrouwen en deeltijdwerk. Den Haag, the Netherlands; 2008:1-84.

⁴⁰ Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361(11):1045-57.

Kostenconsequentieraming van opname van Rivaroxaban (Xarelto®) voor de indicatie ACS in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel

1. Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget die ontstaan als de nadere voorwaarden rivaroxaban (Xarelto®) voor de indicatie acuut coronair syndroom (ACS) wordt uitgebreid. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie.

Rivaroxaban is al geregistreerd voor a) de preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een totale heup- of knieervangende operatie hebben ondergaan en b) bij nonvalvulair atriumfibrilleren met een of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd > 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere CVA of TIA, die dit geneesmiddel gebruiken ter preventie van cerebrovasculair accident of systemische embolie. Rivaroxaban is in het GVS opgenomen waarbij nadere voorwaarden de toepassing beperken tot deze twee indicaties. Rivaroxaban is sinds november 2012 eveneens geregistreerd voor de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen.

Rivaroxaban (Xarelto®) is sinds mei 2013 ook geregistreerd voor 'preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers'. Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met acetylsalicylzuur (ASA) plus clopidogrel, ASA plus prasugrel of ASA plus ticagrelor. De Commissie Geneesmiddelen (CG) heeft vastgesteld dat rivaroxaban als toevoeging aan ASA en clopidogrel bij de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van ASA plus clopidogrel, maar er zijn onvoldoende gegevens om iets te kunnen zeggen over de therapeutische waarde ten opzichte van ASA plus ticagrelor. Daarnaast worden op dit moment de meeste ACS-patiënten behandeld met ASA en clopidogrel. ASA plus clopidogrel is daarmee de standaard of gebruikelijke behandeling. Daarom wordt er in deze kostenconsequentieraming alleen gekeken naar de eventuele meerkosten ten opzichte van de behandeling met ASA en clopidogrel.

In dit rapport worden alleen de kosten ten laste van het farmaciebudget geraamd die ontstaan indien de nadere voorwaarden voor rivaroxaban worden uitgebreid naar bovenstaande nieuwe indicatie. De eventuele kostenbesparingen of extra kosten in andere delen van de gezondheidszorg worden niet meegenomen in de berekening.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Het acuut coronair syndroom (ACS) omvat zowel myocardinfarct (MI) met ST-segment elevatie (STEMI), myocardinfarct zonder ST-segment elevatie (NSTEMI) en instabiele angina pectoris (UAP). Volgens de aanvrager zijn exacte cijfers voor ACS (STEMI, NSTEMI en UAP) lastig te vinden, omdat in het verleden andere definities zijn gebruikt. Daarnaast beschrijft angina pectoris zowel UAP als stabiele AP, echter stabiele AP valt niet onder de definitie van ACS. De incidentie van acuut myocardinfarct (AMI) in 2007 werd door het RIVM geschat op 26.500 personen (incidentie ~ 1,6 per 1.000) en de incidentie van angina pectoris was 36.900 (~ 2,2 per 1.000). Deze incidenties voor 2007 zijn geschat op basis van huisartsenregistraties en zijn gestandaardiseerd naar de Nederlandse bevolking.¹ Daarnaast bleek uit de Landelijke Medische Registratie (LMR) dat er in 2010 27.454 patiënten met AMI waren.² In de Cardiovasculair Registry Maastricht (CAREMA) cohort studie werden 286 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met UAP gedurende 218.064 persoonsjaren (incidentie ~1,3 per 1.000).³ Het verwachte aantal nieuwe patiënten met ACS is op basis van deze gegevens ongeveer 48.250 in 2011. In de KCR voor ticagrelor (meest recente beoordeling voor de indicatie ACS) is uitgegaan van 48.000 nieuw patiënten per jaar.⁴ Volgens de aanvrager is het daarom reëel om uit te gaan van circa 50.000 ACS patiënten per jaar waarvan circa 28.000 patiënten met AMI (STEMI en NSTEMI).

Rivaroxaban is echter alleen geïndiceerd voor patiënten met verhoogde cardiale biomarkers. Naar aanleiding van de diagnostische criteria zijn dit in ieder geval alle patiënten met AMI (28.000 patiënten). Volgens de diagnostische criteria zouden patiënten met UAP geen verhoogde cardiale biomarkers mogen hebben, maar het is bekend dat een deel van de patiënten met UAP wel verhoogde cardiale biomarkers heeft. In de pivotal studie voor deze indicatie van rivaroxaban had volgens de aanvrager circa 27% van de patiënten met UAP verhoogde cardiale biomarkers. Dit percentage komt overeen met eerdere bevindingen omtrent cardiale biomarkers in de 'Euro Heart Survey' studie. In deze studie werd bij 28,1% van de patiënten met de diagnose UAP een verhoogd troponine vastgesteld en bij 23,4% een verhoogd creatine kinase.⁵ Volgens de beroepsvereniging van cardiologen is dit percentage in de praktijk hoger en hebben ongeveer 50% van de patiënten met UAP verhoogde cardiale biomarkers. Hier is echter geen referentie ter ondersteuning voor gegeven.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met rivaroxaban

	2014-2016
Incidentie patiënten met ACS (STEMI, NSTEMI en UAP) ⁴	50.000
Aantal ACS patiënten met AMI (STEMI en NSTEMI) ¹	28.000
Aantal ACS patiënten met UAP	22.000
Percentage UA patiënten met verhoogde cardiale biomarkers ⁵	Circa 27%
Aantal UA patiënten met verhoogde cardiale biomarkers	27% * 22.000 = 5.940
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor rivaroxaban in aanmerking komt	28.000 + 5.940 = 34.000

De potentiële patiëntenpopulatie voor rivaroxaban bestaat in Nederland daarom uit ongeveer 34.000 patiënten, namelijk 28.000 patiënten met AMI aangevuld met 5.940 patiënten met UAP en verhoogde cardiale biomarkers (27% tot 50% van de 22.000 patiënten met UAP in Nederland).

Off-label gebruik

Er zijn nadere voorwaarden aan de aanspraak op rivaroxaban verbonden en de zorgverzekeraars hebben hier een artsenverklaring aan verbonden. Hierdoor verwacht de fabrikant dat extramuraal off-label gebruik in de klinische praktijk vrijwel onmogelijk is. Het is echter onduidelijk dat patiënten zonder cardiale biomarkers ook zullen worden behandeld met rivaroxaban.

Substitutie en Marktpenetratie

Bij zowel STEMI als bij NSTEMI/UAP bestaat de standaardbehandeling ter preventie van atherotrombotische complicaties op de lange termijn (secundaire preventie) uit dubbele trombocytenaggregatieremming door een combinatie van ASA en een P2Y12 remmer (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor). Deze behandeling wordt al in de acute fase gestart en levenslang (ASA) of gedurende 12 maanden (P2Y12 remmer) gecontinueerd ten behoeve van secundaire preventie. Volgens de nieuwste Europese richtlijnen wordt voor sommige subgroepen de voorkeur gegeven aan prasugrel of ticagrelor boven clopidogrel. Volgens recente gegevens wordt in Nederland 84 – 89% van de patiënten met clopidogrel behandeld waardoor ASA en clopidogrel als de huidige standaardbehandeling worden omschreven. Echter een deel van de patiënten wordt dus behandeld met prasugrel of ticagrelor.⁶ In een eerdere beoordeling bleek dat prasugrel een gelijke therapeutische waarde heeft als clopidogrel en is ook met clopidogrel geclusterd. Ticagrelor heeft in een andere beoordeling een therapeutische meerwaarde ten opzichte van clopidogrel gekregen vanwege een significant verlaagd risico op sterfte.⁷

Het is volgens de aanvrager de verwachting dat artsen bij patiënten met een hoog risico op recidief cardiovasculaire events (registreerde indicatie van rivaroxaban) overwegen om:

- 1) in de acute fase te starten met ASA en clopidogrel en rivaroxaban ten behoeve van secundaire preventie toe te voegen aan ASA en clopidogrel nadat het ACS-event is gestabiliseerd, of
- 2) in de acute fase te starten met ASA en ticagrelor (in plaats van ASA en clopidogrel) en deze behandeling te continueren als secundaire preventie.

Beide behandelstrategieën hebben een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ASA en clopidogrel. In de klinische praktijk zou kunnen dat het toevoegen van rivaroxaban aan ASA en clopidogrel de behandeling met ASA en ticagrelor gaat substitueren.

De toevoeging van rivaroxaban aan ASA en clopidogrel zal volgens de aanvrager vooral worden ingezet bij patiënten waarbij wordt verwacht dat die er het meest baat bij zullen hebben. Dat zijn patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire events, waarbij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico zijn uitgesloten van behandeling. Aangezien zowel rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel als behandeling met ASA en ticagrelor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van ASA en clopidogrel (of prasugrel) zullen artsen bij hoogrisico patiënten waarschijnlijk een keuze maken tussen deze twee behandelingen. Echter in deze KCR wordt aangenomen dat de patiënten die in de toekomst met rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel zullen worden behandeld nu worden behandeld met ASA en clopidogrel of ASA en ticagrelor.

Verder worden in de berekeningen de volgende aannames gedaan:

- De schatting van de marktpenetratie is met enige onzekerheid omgeven. Het door de fabrikant verwachte marktaandeel van rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel komt na 3 jaar op 30%. Dit is met een marktpenetratie van 10% in het eerste jaar, 20% in het tweede jaar en 30% in het derde jaar.
- In de berekeningen is uitgegaan van een therapietrouw van 100%. Dit is waarschijnlijk een overschatting van de werkelijkheid.
- Alle behandelstrategieën bevatten ASA in dezelfde dosering en de kosten van ASA zijn te verwaarlozen. Daarom worden de kosten van ASA niet apart meegenomen in de berekeningen.

Dosering en duur van gebruik

Voor de indicatie waarvoor nu vergoeding is aangevraagd is de aanbevolen dosering rivaroxaban tweemaal daags 2,5 mg. Daarnaast dienen patiënten ook een dagelijkse dosis in te nemen van 75-100 mg ASA en een dagelijkse dosis van 75 mg clopidogrel.

Bij iedere patiënt zal de behandeling regelmatig geëvalueerd worden, waarbij het risico van ischemische bijwerkingen tegen de bloedingskans moet worden afgewogen. Verlenging van de behandeling na 12 maanden zal per patiënt worden bepaald, aangezien de ervaring met behandelen tot 24 maanden beperkt is. Bij zowel STEMI als NSTEMI/UAP is de standaardtherapie volgens de richtlijnen ASA (75-100 mg per dag) voor onbepaalde tijd plus een P2Y12 remmer gedurende 1 jaar.^{8,9} In deze KCR wordt daarom ook uitgegaan van een behandelduur van 1 jaar van rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel.

Kosten

Voor rivaroxaban is de AIP exclusief BTW voor de 2,5 mg tablet €1,08 per tablet. De kosten per patiënt per jaar voor rivaroxaban tweemaal daags 2,5 mg bedragen €788,40 (2 * €1,08 * 365). Clopidogrel is generiek beschikbaar. De AIP (exclusief BTW) van generiek clopidogrel is €0,046 per tablet van 75 mg wat afgerond €0,05 is. De kosten per patiënt per jaar voor clopidogrel 75 mg bedragen €17,12 (€0,05 * 365). Alle behandelstrategieën bevatten ASA in dezelfde dosering, maar de kosten van ASA zijn te verwaarlozen. Om deze reden zijn de kosten van ASA niet meegenomen in de berekening. In tabel 2 staan de totale kosten per patiënt voor de behandeling met rivaroxaban toegevoegd aan de ASA en clopidogrel. Deze bedragen €805,52 (€788,40 + €17,12). De AIP van ticagrelor is €1,12 per tablet van 90 mg. De aanbevolen dosering van ticagrelor is tweemaal daags een tablet van 90 mg. De kosten per patiënt per jaar zijn daarom €817,60 (2* €1,12 * 365).

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van rivaroxaban, clopidogrel en ticagrelor bij acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers

	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Clopidogrel</i>
Dagelijkse dosering*	2 * 2,5 mg	75 mg
Aantal tabletten/dag	2	1
Inkoopkosten per tablet (A.I.P.)	€1,08	€0,05
Prijs per dag	€2,16	€0,05
Duur behandeling (dagen)	365	365
Totale kosten per jaar	€788,40	€17,12

* 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 ACS met verhoogde cardiale biomarkers. In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. In het tweede deel van de tabel gaat het om de netto kosten van rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel in plaats van een behandeling met alleen ASA en clopidogrel.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van rivaroxaban aan het behandelarsenaal voor acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten ¹	Totale kosten /jaar Rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel	Besparingen door substitutie ASA en ticagrelor	Netto kosten per jaar
2014	10%	340	€273.877	€277.984	-€4.107
2015	20%	680	€547.754	€555.968	-€8.124
2016	30%	1020	€821.630	€833.952	-€12.322

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten ²	Totale kosten /jaar Rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel	Besparingen door substitutie ASA en clopidogrel	Netto kosten per jaar
2014	10%	3060	€2.412.504	-	€2.412.504
2015	20%	6120	€4.825.008	-	€4.825.008
2016	30%	9180	€7.237.512	-	€7.237.512

¹ Uitgaande dat rivaroxaban in het eerste jaar 10%, in het tweede jaar 20% en in het derde jaar 30% van de patiënten zal substitueren van de 10% van de patiënten (±3400 patiënten) die nu met ticagrelor en prasugrel worden behandeld

² Uitgaande dat rivaroxaban in het eerste jaar 10%, in het tweede jaar 20% en in het derde jaar 30% van de patiënten zal substitueren van de 90% van de patiënten (±30.600 patiënten) die nu met ASA en clopidogrel worden behandeld

4. Conclusies

Rekening houdend met een geschatte marktpenetratie van 30% na 4 jaar, 100% therapietrouw en een gelijke verdeling van de substitutie van rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel over de huidige behandelingen zal uitbreiding van de nadere voorwaarde voor rivaroxaban (*Xarelto®*) bij de preventie van atherotrombotische complicaties na een ACS met verhoogde cardiale biomarkers gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €7.2 miljoen (€7.237.512-€12.322). Hierbij bestaat onzekerheid over de omvang van de patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor behandeling met rivaroxaban, in hoeverre en in welke verdeling rivaroxaban de bestaande behandelingen zal substitueren.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 14 april 2014

5. Referenties

- ¹ Poos MJJC, Dis I van, Engelfriet PM, Deckers JW. Hoe vaak komen coronaire hartziekten voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM.
- ² Landelijke Medische Registratie 2010
- ³ Merry AH, Erkens PM, Boer JM, et al. Co-occurrence of metabolic factors and the risk of coronary heart disease: a prospective cohort study in the Netherlands. *Int J Cardiol* 2012; 155 (2): 223-9.
- ⁴ College voor Zorgverzekeringen. Kostenconsequentieraming ticagrelor (Brilique®) bij acuut coronair syndroom. Diemen: CVZ, 2011.
- ⁵ Hasdai D, Beharb S, Boykob V et al. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes – The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003; 24: 1189-1194.
- ⁶ College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport prasugrel (Efient®) ter preventie van atherotrombotische complicaties na percutane coronaire interventie wegens acuut coronair syndroom. Diemen: CVZ, 2009.
- ⁷ College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport ticagrelor (Brilique®) bij acuut coronair syndroom. Diemen: CVZ, 2011.
- ⁸ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC): ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
- ⁹ Steg PG, James SK, Atar D et al. Task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-2619.

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergaderingen

Product: Xarelto®

Besproken op: 24 februari 2014 en 14 april 2014

Eerste bespreking

24 februari 2014

rivaroxaban (Xarelto®; 1B)

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. De fabrikant vraagt voor het middel een uitbreiding van de nadere voorwaarden. De uitbreiding van de indicatie is 'Xarelto®, tegelijkertijd toegediend met of alleen acetylsalicylzuur (ASA) of ASA plus clopidogrel of ticlopidine, is geïndiceerd voor gebruik ter preventie van atherosclerotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers.'.

Discussie

Het commentaar van de referent staat op schrift en wordt in de discussie betrokken. Een commissielid geeft aan dat de vergelijking met ticagrelor + ASA en rivaroxaban + ASA + clopidogrel op basis van de huidige informatie niet mogelijk is. Het is een indirecte vergelijking waarbij er grote verschillen zitten in de studies. Een andere vraag van een commissielid is of de therapeutische meerwaarde van rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel alleen vastgesteld kan worden voor de subgroep met verhoogde biomarkers. De meerwaarde geldt misschien ook voor de totale onderzochte populatie. De meerwaarde is evidenter in de subgroep, maar is op basis van een post-hoc analyse. In het rapport is dit nu overgenomen ingegeven door de ingeperkte registratie/indicatie EMA. Wanneer dit op deze wijze gebeurt waarom wordt dan ook niet aangegeven dat het voor een aantal andere subpopulaties/groepen minder of geen significante meerwaarde oplevert. Hierbij wordt verwezen naar pagina 8 regel 2-7 (subgroep die PCI heeft ondergaan) en regel 9-12 (subgroep patiënten met STEMI). In dat licht wordt het risico en het voorkomen van bloedingen relevanter. Een commissielid onderschrijft dat het risico op bloedingen aanzienlijk is en dit is ook in een tabel wordt aangetoond. Het commissielid is van mening dat de winst niet opweegt tegen het risico van deze triple therapie. Het commissielid heeft navraag gedaan naar het middel bij een cardioloog. In de praktijk is de indicatie van het middel beperkter of zelfs nauwelijks aanwezig door de kans op bloedingen. Het commissielid stelt voor om bij de vereniging van cardiologen de huidige plaats van het middel na te vragen. Een ander commissielid is ook tegen de uitbreiding van de nadere voorwaarden. Zo mist er veel data en is er op de statistiek veel aan te merken. Daarbij heeft het commissielid twijfels over de externe validiteit. Ook dit commissielid heeft bij een cardioloog geïnformeerd, die aangaf terughoudend te zijn met het voorschrijven van rivaroxaban voor deze indicatie. Ondanks het feit dat het middel veel bloedingen geeft is de algehele overleving groter. Afgaande op het saldo van voorkómen sterfte en toegenomen sterfte door bloedingen, is het effect gunstig. Bij de beoordeling van het middel weegt ook mee wat de ervaringen met het middel in de praktijk zijn. De evidence ondersteunt dat het middel meerwaarde heeft. De klinische relevantie van het middel moet in de praktijk en uit de richtlijnen naar voren komen. Er is geen data beschikbaar waarmee kan worden aangetoond dat rivaroxaban ten opzichte van ticagrelor op basis van een indirecte vergelijking een therapeutische meerwaarde geeft. Besloten wordt om de zin die betrekking heeft op die indirecte vergelijking uit het FT-rapport weg te laten.

FT-rapport

Besluit

De commissie oordeelt dat bij de preventieve behandeling van patiënten met een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers die geen beroerte of TIA hebben doorgemaakt rivaroxaban als toevoeging aan de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van alleen acetylsalicylzuur en clopidogrel. De commissie legt daarbij wel de genoemde vragen aan de beroepsgroep voor.

FE-rapporten

Inleiding

De aanvrager heeft twee verschillende analyses gedaan, namelijk een KUA en een KMA. De KUA is gedaan voor de vergelijking rivaroxaban toegevoegd aan acetylsalicylzuur en clopidogrel ten opzichten van alleen acetylsalicylzuur en clopidogrel. Bij de KMA is rivaroxaban vergeleken met acetylsalicylzuur en ticagrelor. Omdat tijdens de bespreking van het FT-rapport is geconcludeerd dat een vergelijking met ticagrelor niet mogelijk is wordt de KMA verder niet besproken.

FE-rapporten

Discussie

Een commissielid vindt dat alleen een opmerking over de complexiteit van het model gemaakt kan worden, als dit consequenties voor de uitkomsten heeft of omdat hierdoor informatie ontbreekt. In plaats daarvan kan eventueel wel worden gezegd dat de technische validatie van het model hierdoor wordt bemoeilijkt. Het commissielid is het er mee eens dat de verkeerde disconteringsvoet voor effecten is gebruikt, maar geeft aan dat dit een verwijfsfoutje is. De medicijnkosten zijn gepresenteerd door de aanvrager inclusief BTW, clawback en receptregelvergoeding. Een commissielid geeft aan dat de clawback hieruit moet. Dit moet zowel in de berekening als in de tekst worden aangepast. Bij het overzicht van de verschillende geïncludeerde kosten zijn wel de medicijnkosten, maar niet de poliklinische consulten meegenomen. Dit zal moeten worden toegevoegd. Daarnaast zijn er geen productiviteitsverliezen meegenomen bij sterfte en is de bron voor het aantal dagen verzuim na een CVA 20 jaar oud.

FE-rapporten

Besluit

De commissie concludeert dat de kostenutiliteitsanalyse van rivaroxaban onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Uit de KCR blijkt dat de uitbreiding van de nadere voorwaarden van Xarelto® zal leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Hierbij moet rekening worden gehouden met een geschatte marktpenetratie van 30% na 4 jaar, 100% therapietrouw en een gelijke verdeling van de substitutie van rivaroxaban toegevoegd aan ASA en clopidogrel over de huidige behandelingen. Rekening houdend hiermee zal uitbreiding van de nadere voorwaarde bij de preventie van atherotrombotische complicaties na een ACS met verhoogde cardiale biomarkers gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 7,2 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over in hoeverre en in welke verdeling rivaroxaban de bestaande behandelingen zal substitueren.

Tweede bespreking

14 april 2014

rivaroxaban (Xarelto; 1B)

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Het rapport is aan de belanghebbende partijen voorgelegd. De fabrikant, de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en de VAGZ hebben inhoudelijk gereageerd. De VAGZ was het oneens met de conclusies. De onderbouwing hierbij is dat:

- Er is methodologische kritiek op de ATLAS ACS2 – TIMI-51 studie. Hierdoor zijn er twijfels over de externe validiteit van de trial.
- Gezien de relatieve ondervertegenwoordiging van hoog-risico patiënten, patiënten met multipole complexe comorbiditeiten en oudere patiënten in de fase III onderzoeken concludeert de VAGZ dat geen informatie over de impact en het beheersen van bloedingen over deze patiëntgroepen aan deze studies kan worden ontleend.

De NVVC was het eens met de conclusie, maar waarschuwt hierbij wel dat het middel (in combinatie met acetylsalicylzuur) steeds meer wordt toegepast als alternatief voor ticagrelor of prasugrel (in combinatie met acetylsalicylzuur), zonder dat dit is onderzocht.

FT-rapport

Discussie

De commissie is het eens met het oordeel therapeutische meerwaarde en kan zich vinden in de beantwoording van bovengenoemde kritiek in de brieven aan de fabrikant en de belanghebbende partijen.

FT-rapport

Besluit

De commissie oordeelt dat bij de preventieve behandeling van patiënten met een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers die geen eerdere beroerte of TIA hebben doorgemaakt rivaroxaban als toevoeging aan de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van alleen acetylsalicylzuur en clopidogrel.

KCR

Inleiding

De NVVC gaf in haar reactie aan dat het percentage patiënten met instabiele angina pectoris met verhoogde cardiale biomarkers waarschijnlijk hoger is dan 27% en zelfs boven de 50% kan uitkomen. Dit is echter niet door de NVVC onderbouwd.

FE-rapport

Inleiding

Bij de eerste bespreking waren er kritiekpunten op zowel de analytische techniek als de input gegevens. De fabrikant heeft gereageerd op alle kritiekpunten en een nieuw FE-model in Excel aangeleverd. Het enige kritiekpunt dat hiermee niet is weggenomen, is het niet meenemen van de productiviteitsverliezen na sterfte. De fabrikant heeft hierbij aangegeven dat dit een conservatieve aanpak is.

KCR en FE-rapport

Discussie

De referent die afwezig is, heeft per e-mail aangegeven het met de conclusie eens te zijn. Onduidelijkheid is er nog steeds over of dit de werkelijke prijs is van rivaroxaban. Dit omdat het voor de commissie onduidelijk is wat de afspraken zijn over de prijs-volume deal die VWS met de fabrikant heeft gesloten. Ook de kosten van de extra consulten van de huisarts en medisch specialist zijn niet helder.

KCR

Besluit

De conclusie met betrekking tot de KCR is dat rekening houdend met een geschatte marktpenetratie van 30% en therapietrouw van 100%, uitbreiding van de nadere voorwaarde voor rivaroxaban bij de preventie van atherotrombotische complicaties na een ACS met verhoogde cardiale biomarkers gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 2,7 miljoen. Er bestaat echter daarbij wel de onzekerheid over de omvang van de patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor de behandeling met rivaroxaban en in hoeverre en in welke verdeling rivaroxaban de bestaande behandelingen zal substitueren.

FE-rapport

Besluit

De commissie oordeelt dat de kosteneffectiviteit van rivaroxaban van voldoende methodologische kwaliteit is.