

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

**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

0530.2015075625

Datum 6 juli 2015  
Betreft Herbeoordeling uitbreiding nadere voorwaarden rivaroxaban  
(Xarelto®) bij VTE  
Kenmerk RenK4-3186861

**Onze referentie**  
2015075625

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 maart 2015 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een herbeoordeling uit te voeren met betrekking tot rivaroxaban (Xarelto®) bij de indicatie veneuze trombo-embolie (VTE).

Het Zorginstituut heeft deze herbeoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Rivaroxaban is beschikbaar in de vorm van 2,5 mg, 10 mg, 15 mg en 20 mg filmomhulde tabletten. Dit product is reeds opgenomen in het Geneesmiddelen vergoedingssysteem (GVS) voor gebruik bij de preventie van trombose bij electieve knie- en heupoperaties en voor gebruik bij preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren. Daarnaast is rivaroxaban opgenomen in het GVS ter preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers. Voor deze indicaties bestaan bijlage 2 voorwaarden.

### Herbeoordeling

Het betreft een verzoek tot herbeoordeling van de fabrikant om de bestaande bijlage 2 voorwaarden van rivaroxaban uit te breiden voor de indicatie veneuze trombo-embolie (VTE): 'Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen'. Zowel de DVT deelindicatie als de PE deelindicatie van rivaroxaban zijn eerder door het Zorginstituut beoordeeld. Het Zorginstituut heeft u op 24 oktober 2012 (voor de DVT indicatie) en 18 februari 2014 (voor de PE indicatie) geadviseerd om de bijlage 2 voorwaarden niet uit te breiden. Er was sprake van een gelijke waarde ten opzichte van de standaardbehandeling en meerkosten.

De fabrikant heeft een herbeoordeling aangevraagd voor de indicatie VTE op grond van nieuwe gegevens van rivaroxaban die inmiddels beschikbaar zijn. Dit vormt, samen met het feit dat beide deelindicaties (DVT en PE) nu samen zijn beoordeeld, de aanleiding voor het opstellen van bijgevoegd rapport.

#### Uitkomst herbeoordeling therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is bij deze herbeoordeling tot de eindconclusie gekomen dat rivaroxaban bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardtherapie (laagmoleculairgewichtheparine en vitamine K-antagonist).

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
6 juli 2015

**Onze referentie**  
2015075625

#### Uitkomst beoordeling kostenconsequentieraming

Uitbreiding van de nadere voorwaarden voor rivaroxaban (Xarelto®) bij behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen €1,12 en €1,98 miljoen per jaar in 2017.

Hierbij is rekening gehouden dat naast rivaroxaban ook apixaban en dabigatran voor de hier beoordeelde indicatie VTE geregistreerd zijn. Om deze reden wordt er van uitgegaan dat rivaroxaban 1/3 van het marktaandeel van de NOACs zal krijgen, waarbij rekening gehouden wordt met een geschatte marktpenetratie voor NOACs van 30% in het derde jaar, en 100% therapietrouw. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met VTE die behandeld zullen worden met rivaroxaban, de werkelijke prijs die voor rivaroxaban voor deze specifieke indicatie betaald zal worden en het aantal patiënten met een maligniteit dat zal worden behandeld met rivaroxaban. Verder bestaat er onzekerheid over de totale behandelduur bij deze indicatie.

#### Advies

Rivaroxaban is met apixaban en dabigatran geclusterd op bijlage 1A in het cluster 0B01AXBO. Rivaroxaban heeft bij de hier beoordeelde indicatie een therapeutische meerwaarde. Om deze reden adviseert het Zorginstituut u de nadere voorwaarden van rivaroxaban met de indicatie VTE uit te breiden en te formuleren zoals hieronder aangegeven bij punt d. Deze uitbreiding van nadere voorwaarden gaat gepaard met meerkosten.

#### **Voorwaarde**

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:

- a) die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie, of
- b) met nonvalvulair atriumfibrilleren en één of meer risicofactoren die dit geneesmiddel ter preventie van cerebrovasculair accident of systemische embolie gebruikt overeenkomstig de introductieleidraad die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen is aanvaard, of
- c) die op dit geneesmiddel is aangewezen in combinatie met acetylsalicylzuur en clopidogrel voor de preventieve behandeling van een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers die geen eerdere beroerte of TIA heeft doorgemaakt, of

d) die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en de preventie van recidiverende DVT en PE.

Hoogachtend,

prof. dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
6 juli 2015

**Onze referentie**  
2015075625

Farmacotherapeutisch rapport herbeoordeling  
rivaroxaban (Xarelto®) bij de behandeling  
van diep veneuze trombose (DVT) en  
pulmonale embolie (PE), en preventie van  
recidief DVT en PE bij volwassenen

in het kader van herbeoordeling van uitbreiding van de  
nadere voorwaarden van rivaroxaban in het  
Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 25 juni 2015  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2013036427
Volgnummer	2015037170
Contactpersoon	mw. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	dr. M.W. van der Linden
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 7**

1.1 Achtergrond 7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 9

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13**

2.1 Zoekstrategie 13

2.2 Databases & websites 13

2.3 Selectiecriteria 13

#### **3 Resultaten 15**

3.1 Resultaten literatuursearch 15

3.2 Gunstige effecten 15

3.3 Ongunstige effecten 19

3.4 Ervaring 23

3.5 Toepasbaarheid 23

3.6 Gebruiksgemak 24

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 25

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 27**

4.1 Oud advies 27

4.2 Nieuw advies (aanvullingen onderstreept) 27

#### **Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 29**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 31**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 32**

#### **Bijlage 4: Bloedingsrisico's met DOACs versus VKA, in meta-analysen op basis van registratiestudies bij patiënten met acute symptomatische VTE 33**

#### **5 Literatuur 35**





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke herbeoordeling van de therapeutische waarde van rivaroxaban bij de behandeling van Behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen. Rivaroxaban is daarbij vergeleken met Vitamine K-antagonisten (VKA) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In 2012 is rivaroxaban voor de indicatie DVT beoordeeld. De conclusie luidde destijds: Er zijn onvoldoende gegevens om een therapeutische meerwaarde van rivaroxaban ten opzichte van enoxaparine en een vitamine K-antagonist te concluderen. Er werd een gelijke waarde van rivaroxaban ten opzichte van standaardtherapie vastgesteld. In 2014 is rivaroxaban voor de indicatie PE beoordeeld. Daarbij is eveneens een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van standaardtherapie (enoxaparin/acenocoumarol) vastgesteld. De fabrikant heeft in het huidige dossier een herbeoordeling aangevraagd op grond van nieuwe gegevens die inmiddels beschikbaar zijn. Dit vormt, samen met het feit dat beide indicaties nu samen worden beoordeeld, de aanleiding voor het opstellen van dit rapport.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen rivaroxaban therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van VKA.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 18 mei 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

In 2012 is rivaroxaban voor de indicatie DVT beoordeeld. De conclusie luidde destijds: Er zijn onvoldoende gegevens om een therapeutische meerwaarde van rivaroxaban ten opzichte van enoxaparine en een vitamine K-antagonist te concluderen. Er werd een gelijke waarde van rivaroxaban ten opzichte van standaardtherapie vastgesteld. In 2014 is rivaroxaban voor de indicatie PE beoordeeld. Daarbij is eveneens een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van standaardtherapie (enoxaparin/acenocoumarol) vastgesteld. De fabrikant heeft in het huidige dossier een herbeoordeling aangevraagd op grond van nieuwe gegevens die inmiddels beschikbaar zijn (zie paragraaf 3.2.1 en Bijlage 4). In Dit vormt, samen met het feit dat beide indicaties nu samen worden beoordeeld, de aanleiding voor het opstellen van dit rapport.

### 1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

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

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

### 1.1.2 *Symptomen*

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

### 1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De incidentie van gediagnosticeerde diep veneuze trombose (DVT) wordt geschat op 1 per 1000 patiëntjaren. In Nederland komt dat neer op ongeveer 16.000 tot 20.000 gevallen per jaar.<sup>3</sup> Het komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en de incidentie neemt toe met de leeftijd.<sup>1</sup>

In 2010 stonden circa 31.000 patiënten onder controle van de Nederlandse trombosediensten voor de indicatie DVT.<sup>4</sup>

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

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

#### 1.1.4 Ernst

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

#### 1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling<sup>1,2</sup>

Het doel van de behandeling van DVT is om uitbreiding van de trombose en longembolieën te voorkomen en de kans op ontwikkeling van het posttrombotisch syndroom te verkleinen. Als patiënten met een veneuze trombo-embolie zorgvuldig worden onderzocht, blijkt dat de meerderheid van de patiënten met een proximale gelokaliseerde trombosebeent ook een longembolie heeft (symptomatisch dan wel asymptomatisch) en omgekeerd.

Aanbevelingen over het starten met laagmoleculairgewichtheparine en Vitamine K-antagonisten (VKA) zijn grotendeels gebaseerd op onderzoeksbevindingen bij patiënten met diep veneuze trombose.

Dezelfde dag wordt gestart met subcutane injecties laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) voor de initiële behandeling. Deze moet tenminste vijf dagen worden gecontinueerd en kan worden gestaakt als de INR ('International normalized ratio') stabiel en gedurende twee dagen  $>2,0$  is. De Nederlandse trombosedienst werkt met de volgende criteria: Optimale streefwaarde: 3,0; Therapeutische range: 2,0-3,5; Streefgebied: 2,5-3,5.

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

Gelijktijdig met LMWH wordt begonnen met een coumarinederivaat (VKA zoals acenocoumarol of fenprocoumon) voor de lange termijnbehandeling.

#### Vitamine K-antagonisten (VKA)

In Nederland heeft men de beschikking over twee VKAs, namelijk het kortwerkende acenocoumarol (1 mg) en het langwerkende fenprocoumon (3 mg). In de praktijk wordt acenocoumarol het meest voorgeschreven, afhankelijk van afspraken met de plaatselijke trombosedienst. Wereldwijd wordt warfarine het meest gebruikt, maar dit middel is niet voor de Nederlandse markt geregistreerd. Bij alle drie de geneesmiddelen wordt, nadat enkele dagen een oplaaddosis is gegeven, de vervolgdosering bepaald op geleide van de INR.

#### Therapeutische range en streefwaarden in Nederland

Mede op basis van de CBO richtlijn zijn de streefwaarden voor de VKAs door de Nederlandse trombosediensten aangepast. De ondergrens van het streefgebied is op grond van het feit dat de INR niet onder de ondergrens van de therapeutische range mag vallen 0,5 INR hoger ingesteld. De bovengrens van zowel streefgebied als therapeutische range is eveneens 0,5 INR hoger gesteld omdat er enerzijds anders een zeer smalle therapeutische range zou ontstaan en anderzijds er een marge in de hoogte van de INR is alvorens het risico van bloedingen belangrijk toeneemt. Door de ondergrens van de streefwaarden kunstmatig iets te verhogen tot 2,5 wordt het percentage tijd binnen de therapeutische range (TTR) verhoogd. Als grens is door de Nederlandse trombosedienst gesteld dat tenminste 70% van de patiënten een

INR binnen de therapeutische range moeten hebben. In 2010 hebben alle trombosediensten deze grens bereikt.

### 1.1.6 *Rivaroxaban (Xarelto®) filmomhulde tabletten 15 mg en 20 mg*

#### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Beoordeeld wordt de indicatie 'Behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen'.<sup>7,8</sup>

De DVT indicatie is in 2012 eerder beoordeeld, de PE indicatie in 2014.

Rivaroxaban is daarnaast geregistreerd voor elders nader omschreven indicaties bij atriumfibrilleren, na een acuut coronair syndroom en bij patiënten die electief een heup- of knieervangende operatie ondergaan.

#### 1.1.6.2 Dosering

Initiële behandeling van acute DVT of PE: tweemaal daags 15 mg gedurende de eerste drie weken. Voortgezette behandeling en de preventie van recidief DVT en PE: door eenmaal daags 20 mg. De duur van de behandeling dient individueel te worden bepaald na zorgvuldige afweging van de voordelen van de behandeling tegen het risico op een bloeding.

#### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

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

#### 1.1.6.4 Bijzonderheden

Herbeoordeling op basis van nieuwe gegevens (zie paragraaf 3.2.1 en Bijlage 4). Bij de beoordeling in 2012 was de conclusie: 'Rivaroxaban heeft een therapeutisch gelijke waarde als enoxaparine/acenocoumarol bij de indicatie behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van zowel recidief DVT als pulmonale embolie na een acute DVT bij volwassenen.' Bij de beoordeling in 2014 was de conclusie: 'Rivaroxaban heeft een therapeutisch gelijke waarde als enoxaparine/acenocoumarol bij de indicatie behandeling van longembolie bij volwassenen.'

## 1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

### 1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van rivaroxaban (Xarelto®) bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen vergeleken met VKA? Dit betreft een herbeoordeling waarin de indicaties DVT en PE zijn samengevoegd en waarin nieuwe informatie voorligt.

### 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

De groep voor wie rivaroxaban bij deze indicatie is bedoeld, is onderzocht in de belangrijkste registratiestudies. Patiënten met acute symptomatische diep veneuze trombose (DVT) zonder symptomatische longembolie (PE) zijn onderzocht in de zg. EINSTEIN studie.<sup>8,9</sup> Patiënten met acute symptomatische PE met of zonder symptomatische DVT zijn onderzocht in de zg. EINSTEIN-PE studie.<sup>8,10</sup> Voorts zijn patiënten onderzocht met bevestigde symptomatische DVT of PE die reeds 6 of 12 mnd behandeld in de genoemde EINSTEIN studies of die reeds 6 tot 12 mnd behandeld waren buiten de studie (48%) (zg. EINSTEIN-ervolg studie).<sup>9,9</sup> Over

deze patiëntenpopulatie zijn voorts (nieuwe) gegevens in de vorm van meta-analysen en observationele data beschikbaar, welke vermeld zijn in paragraaf 3.2.1 en Bijlage 4.

#### 1.2.3 *Interventie*

Rivaroxaban 15 mg tweemaal daags voor 3 weken gevolgd door rivaroxaban 20 mg eenmaal daags, conform aanbevolen dosering.

#### 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

In de belangrijkste registratiestudies is rivaroxaban vergeleken met enoxaparine  $\geq 5$  dagen en de Vitamine K-antagonist (VKA) warfarine, met dosisaanpassing zodanig dat de INR binnen een range van 2,0- 3,0 blijft (streefwaarde 2,5). In de oorspronkelijke beoordelingen is vastgesteld dat dit overeenkomt met de standaardbehandeling in Nederland, waarbij discussie is gewijd aan de mate van overeenkomst tussen de gehanteerde streefwaarden in Nederland en in internationaal studieverband.

#### 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

Volgens de richtlijn van de CHMP 'Guideline on clinical investigations of medicinal products for prophylaxis of venous thromboembolic risk in non-surgical patients' uit 2006(actualisatie 2008)<sup>11</sup> is de adequate primaire uitkomstmaat voor superioriteits- en non-inferioriteitsonderzoeken naar tromboseprofylaxe (confirmatory trial) een samengestelde uitkomstmaat met:

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

De uitkomstmaten in de rivaroxaban studies zijn gebaseerd op de EMA richtlijn uit 1999<sup>12</sup>, waarin de uitkomstmaten net iets anders geformuleerd waren:

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

Voor de definitie van ernstige bloeding (=majeure bloeding) worden de aanbevelingen gevolgd van de EMA in navolging van de International Society on Thrombosis and Haemostasis.<sup>13</sup> Een bloeding werd geclassificeerd als ernstige bloeding als deze voldeed aan ten minste een van de volgende criteria:

- fatale bloeding
- symptomatische bloeding in een kritisch gebied of orgaan, zoals intracranieel, intraspinaal, intraoculair, retroperitoneaal, intra-articulair, pericardiaal of intramusculair met compartimentsyndroom. (Alleen bloedingen in een kritisch gebied of orgaan met symptomatische klinische presentatie werden geclassificeerd als ernstige bloeding)
- bloedingen die leiden tot verlaging van de hemoglobineconcentratie met 20 g/l (overeenkomend met 1,24 mmol/l of meer) of die een bloedtransfusie met 2 of meer eenheden volbloed of rode bloedcellen noodzakelijk maken.

Niet-ernstige klinisch relevante bloedingen zijn bloedingen die niet voldoen aan de criteria voor ernstige bloedingen, maar wel geassocieerd zijn met:

- Een medische interventie, en/of
- Ongepland contact (consult of telefonisch) met een arts, en/of
- Een (tijdelijke) onderbreking van de therapie, en/of

- Ongemak voor de patiënt, zoals pijn, en/of
- Beperking van de dagelijkse activiteiten.

#### 1.2.6

##### *Relevante follow-up duur*

De NHG-standaard en de CBO Richtlijn doen voor lange termijn behandeling met VKA diverse aanbevelingen.<sup>1,2</sup> Behandelduren lopen uiteen van 3- 6 maanden of soms een jaar, afhankelijk van risicofactoren en onderliggende aandoeningen (tijdelijke risicofactor zoals operatie, recent trauma, immobilisatie; eerste of recidief VTE, antifosfolipiden-antistoffen enz.) Het is niet zeker hoe lang patiënten na een recidief VTE moeten worden doorbehandeld. Er bestaat een neiging om levenslang door te behandelen maar daarvoor is geen bewijs (p. 114 CBO richtlijn). Op basis daarvan is een follow-up duur van 6 maanden zoals in de registratiestudies met rivaroxaban adequaat.





## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)<sup>7</sup> van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR)<sup>8</sup> van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: rivaroxaban, Xarelto, NOAC, DOAC, anticoagulan\*, embolism, thrombosis, thrombot\*, thrombos\*, thromboe\*, pulmonary, deep, vein en combinaties daarvan. Er werden geen nieuwe trials gevonden.

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode van 01-01-2014 tot 30-03-2015.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent veneuze trombo-embolie:

Nederlandse internisten vereniging (NIV)  
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)  
Federatie Nederlandse trombosediensten (FNT)  
De Hart & Vaatgroep/ NPCF

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor veneuze trombo-embolie:

Nederlandse internisten vereniging (NIV)  
Federatie Nederlandse trombosediensten (FNT)  
Kwaliteitskoepel Medisch Specialisten (KMS)/ Orde Medisch Specialisten (OMS):

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen: Gerandomiseerde klinische trials en systematische reviews/meta-analysen Fase III studies tenzij er alleen fase II onderzoek beschikbaar was (hier niet aan de orde).

Populatie: patiënten met VTE (DVT en/of PE)

Interventie: rivaroxaban

Comparator: laagmoleculairgewichtheparinen in combinatie met vitamine-K antagonist (LMWH/VKA); of warfarine.

Outcome: effectiviteit t.a.v. (recidief) trombo-embolische gebeurtenissen en veiligheid, in het bijzonder bloedingen en cardiovasculaire gebeurtenissen.

Er werden geen nieuwe trials gevonden die niet in het herbeoordelingsdossier aanwezig waren.



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 2 fase III studies (met een extensiestudie en een gepoolde analyse) geïnccludeerd op basis van het dossier en de literatuursearch, die in de registratie van rivaroxaban bij de hier beoordeelde indicatie centraal stonden (zie bijlage 1). Deze studies zijn in de beoordelingen in 2012 en 2014 apart beoordeeld, nu samen en aangevuld met nieuwe gegevens. De resultaten van deze studies zijn tevens beschreven in 6 meta-analysen waarvan er 5 nieuw zijn sinds de beoordeling van dit dossier in 2014. Twee observationele studies zijn toegevoegd aan het dossier. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 *Evidentie*

De werkzaamheid van rivaroxaban bij de initiële en de voortgezette behandeling van acute DVT en bij de preventie van recidieven is onder andere onderzocht in de fase III onderzoeken 11702-DVT (Einstein DVT) en 11899 (Einstein vervolgonderzoek).<sup>16</sup> De werkzaamheid van rivaroxaban bij de behandeling en recidiefpreventie van longembolie (PE) is onderzocht in het fase III onderzoek 11702-PE (EINSTEIN-PE).<sup>17</sup> De studies 11702-DVT en 11702-PE (EINSTEIN-DVT en EINSTEIN-PE) zijn voorts in een gepoolde analyse onderzocht.<sup>18</sup> Deze onderzoeken zijn eerder beoordeeld.<sup>14,15</sup>

#### Nieuwe gegevens

Voor deze herbeoordeling worden alleen de resultaten van de gepoolde analyse hieronder samengevat.

Nieuw zijn verder twee observationele studies met rivaroxaban, waarvan er één zich richt op de veiligheidsuitkomsten (bloedingen) en wordt besproken bij 'Ongunstige effecten'.<sup>25</sup> In het andere observationele onderzoek zijn 103 patiënten met VTE gevolgd die behandeld werden met rivaroxaban. Bij 1 patiënt werd een recidief DVT bevestigd door compressie ultrasound.

Voorts zijn recent nieuwe meta-analysen verschenen (zie Bijlage 4) die apart worden besproken.

#### **Rivaroxaban bij acute diep veneuze trombose (DVT), longembolie (PE) en gepoolde analyse.**

In de EINSTEIN acute DVT studie werden 3.449 patiënten met acute symptomatische proximale DVT zonder symptomatische PE ingesloten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 56 jaar (13% was 75 jaar of ouder, 43% vrouw, gemiddeld gewicht 82 kg). De tijd binnen de therapeutische range (TTR 2,0-3,0) was gemiddeld 58%. 16% van de tijd was de INR boven de 3,0 en 24% van de tijd beneden de 2,0. De TTR varieerde van 54% (maand 1) tot 66% (maand 10).

In het EINSTEIN PE-onderzoek werden 4.832 patiënten met acute PE onderzocht voor de behandeling van PE en de preventie van recidief DVT en PE. De behandelduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden en was afhankelijk van het klinisch oordeel van de onderzoeker. In de eerste 3 weken van de behandeling van acute PE werd tweemaal daags 15 mg rivaroxaban toegediend. Dit werd gevolgd door eenmaal daags 20 mg rivaroxaban. Het behandelregime van de comparator bestond uit enoxaparine dat ten minste 5 dagen werd toegediend in combinatie met een behandeling met een vitamine K-antagonist (warfarine of acenocoumarol), totdat de

prothrombinetijd/international normalized ratio (PT/INR) binnen het therapeutisch bereik viel ( $\geq 2,0$ ). De behandeling werd voortgezet met een vitamine K-antagonist, waarvan de dosis zo werd aangepast dat de PT/INR-waarden binnen het therapeutisch bereik van 2,0 tot 3,0 bleven. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was symptomatisch, recidief VTE, gedefinieerd als de samenstelling van recidief DVT of fatale of niet-fatale PE. Het secundaire eindpunt voor de werkzaamheid was gedefinieerd als de samenstelling van recidief DVT, niet-fatale PE en mortaliteit door alle oorzaken. Het onderzoek was opgezet als non-inferioriteitsstudie.

In de gepoolde populatie zijn 4.151 patiënten met rivaroxaban en 4.131 met Vitamine K-antagonisten (VKA) onderzocht. De gemiddelde leeftijd was 57 jaar, 45% was vrouw, 8% had een verminderde nierfunctie (creatinineklaring  $< 50$  ml/min), 42% had DVT, 44% PE 14% DVT+PE, en 19-20% had een eerder doorgemaakte VTE.

De belangrijkste gunstige effecten in de EINSTEIN-DVT en EINSTEIN-PE studie en de gepoolde analyse worden weergegeven in Tabel 1. In beide studies en de gepoolde analyse is non-inferioriteit aangetoond voor het primaire eindpunt recidief VTE, gedefinieerd als samenstelling van recidief DVT, niet-fatale PE of fatale PE. De resultaten in de afzonderlijke componenten van het primaire eindpunt (fatale longembolie PE, overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten, symptomatische PE plus DVT, symptomatische recidief PE, symptomatisch recidief DVT) kwamen hiermee overeen (in beide studies niet statistisch getoetst).

**Tabel 1. Gunstige effecten op het primaire eindpunt van rivaroxaban in vooraf geplande meta-analyse van samengevoegde onderzoeksgegevens (gepoolde analyse) van de open-label gerandomiseerde non-inferioriteitsonderzoeken 11702 DVT en 11702 PE (Einstein DVT en Einstein PE) bij patiënten met veneuze trombo-embolie, na 3, 6 of 12 maanden behandeling**

Onderzoek	rivaroxaban	enoxaparine en warfarine/ acenocoumarol*	hazard ratio [95% BI]; p
<b>11702 DVT (Einstein DVT)<sup>16</sup></b>			
aantal patiënten, n	1.731	1.718	
recidief VTE, aantal patiënten (%)	36 (2,1)	51 (3,0)	0,68 [0,44 - 1,04]; $< 0,0001$ #
<b>11702 PE (Einstein PE)<sup>17</sup></b>			
aantal patiënten, n	2.419	2.413	
recidief VTE, aantal patiënten (%)	50 (2,1)	44 (1,8)	1,12 [0,75 - 1,68]; 0,003†
<b>Gepoolde analyse<sup>18</sup></b>			
aantal patiënten, n	4.150	4.131	
recidief VTE, aantal patiënten (%)	86 (2,1)	95 (2,3)	0,89 [0,66 - 1,19]; $< 0,0001$ **

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

VTE: veneuze trombo-embolie (diep veneuze trombose en/of longembolie)

INR: international normalized ratio

\*enoxaparine  $\geq 5$  dagen overlappend met of gevolgd door de vitamine K-antagonisten warfarine of acenocoumarol met een INR doelwaarde 2,5 (range 2,0-3,0). Warfarine is in Nederland niet geregistreerd.

\*\* p voor non-inferioriteit met een marge van 1,75; p=0,41 voor superioriteit

# p voor non-inferioriteit met een marge van 2,0; p=0,08 voor superioriteit

† p voor non-inferioriteit met een marge van 2,0 p=0,57 voor superioriteit.

Op secundaire eindpunten (effectiviteit) is in de EINSTEIN-DVT studie gevonden:

Het samengestelde eindpunt van het primaire eindpunt én overlijden alle oorzaken' was significant verschillend in het voordeel van rivaroxaban: HR 0,72 (95%BI 0,53-0,99),  $p=0,045$ . Andere secundaire uitkomstmaten waren

1. Overlijden (alle oorzaken)
2. Vasculaire events (acuut coronair syndroom, ischemische CVA, TIA of systemische embolie)
3. Netto klinisch voordeel gedefinieerd als de samenstelling van het primaire eindpunt voor effectiviteit en ernstige bloedingen.

De gevonden resultaten waren als volgt:

Ad 1. In de 'on treatment safety analyse' ('on treatment' wil zeggen dat alleen de gegevens van de patiënten tijdens de behandeling werden meegenomen in de analyse en niet de gegevens na het stoppen van de studiemedicatie) was voor rivaroxaban het aantal overleden patiënten (alle oorzaken) 38 (2,2%) en voor de standaardbehandeling 49 (2,9%), HR 0,67 (95%BI 0,44-1,02),  $p=0,06$ .

Ad 2. In de 'on treatment safety analyse' was voor rivaroxaban het aantal vasculaire events 12 (0,7%) en voor de standaardbehandeling 14 (0,8%). HR 0,79 (95%BI 0,36-1,71),  $p=0,55$ .

Ad 3. Voor het netto klinisch voordeel waren de resultaten als volgt: rivaroxaban 51 events (2,9%) en de standaardbehandeling 73 (4,2%), HR 0,67 (95%BI 0,47-0,95),  $p=0,03$ .

In de EINSTEIN-PE studie is op de secundaire eindpunten gevonden:

Ad 1. Overlijden door alle oorzaken: voor rivaroxaban 58 patiënten (2,4%) en voor de standaardbehandeling 50 patiënten (2,1%), HR 1,13 (95% BI 0,77 - 1,65),  $p=0,53$ .

Ad 2. Vasculaire events: voor rivaroxaban 32 events (1,3%) en voor de standaardbehandeling 37 (1,5%).

Ad 3. Netto klinisch voordeel: voor rivaroxaban 83 events (3,4%) en voor de standaardbehandeling 96 events (4,0%), HR 0,85 (95% BI 0,63 - 1,14),  $p=0,28$ .

In de meta-analysen waarin o.a. de EINSTEIN-DVT en EINSTEIN-PE studie zijn opgenomen ligt de nadruk op de veiligheidsuitkomsten (zie Ongunstige effecten). Op de uitkomsten 'recidief VTE' en 'mortaliteit alle oorzaken' zijn consistente effecten gerapporteerd voor verschillende DOACs (rivaroxaban, dabigatran en apixaban) ten opzichte van standaardbehandeling (enoxaparine/VKA).<sup>19-28</sup>

### **Rivaroxaban in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde vervolgstudie<sup>16</sup>**

Patiëntenpopulatie. In de placebogecontroleerde vervolgstudie werden patiënten ingesloten met een bevestigde symptomatische DVT of PE, die reeds 6 of 12 maanden behandeld waren in de EINSTEIN studies of 6 tot 12 maanden behandeld waren buiten de studie (48%). Alleen die patiënten werden ingesloten waarbij sprake was van "equipoise", dat wil zeggen dat er bij de behandelaars twijfel bestaat welke behandeling de voorkeur verdient rivaroxaban of placebo. De patiëntenpopulatie kwam overeen met die van de acute DVT studie.

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

### **Extrapolatie naar de Nederlandse situatie.**

De tijd binnen de therapeutische range (TTR, INR 2,0-3,0) was in de EINSTEIN acute DVT studie lager (gemiddeld 58%; 54% in maand 1 tot 66% in maand 10) dan in Nederland gebruikelijk is (>70% voor een INR range van 2,0-3,5). Daarbij kan opgemerkt worden dat de percentages die de trombosedienst rapporteert voor een groot deel zijn gebaseerd op stabiel ingestelde patiënten op VKA's (in 2010 was

het percentage nieuwe patiënten ca. 20%),<sup>4</sup> terwijl alle patiënten bij aanvang van de EINSTEIN studie opnieuw werden ingesteld op VKA's. Dit kan leiden tot een gemiddelde lagere TTR dan bij stabiel ingestelde patiënten. In de EINSTEIN-DVT studie participeerden 7 Nederlandse centra die totaal 379 patiënten insloten. In de controle arm mocht zowel warfarine als acenocoumarol gebruikt worden. In de totale studiepopulatie werd 77% behandeld met warfarine en 23% acenocoumarol (gegevens van de fabrikant). In de Nederlandse centra werd 1 patiënt met warfarine behandeld en 187 met acenocoumarol. De effectiviteit op het primaire eindpunt verschilde niet tussen patiënten die met warfarine en patiënten die met acenocoumarol behandeld werden (appendix 1 EINSTEIN-DVT publicatie). De TTR in de Nederlandse centra varieerde van 37% tot 60%. Het gewogen gemiddelde was 55% (gegevens van de fabrikant).

In de EINSTEIN-PE studie was de INR aan het einde van enoxaparine behandeling bij 83% van de patiënten 2,0 of hoger. De INR was binnen de therapeutische range (INR tussen 2,0 en 3,0) gedurende 62,7% van de tijd, boven 3,0 gedurende 15,5% van de tijd en beneden 2,0 gedurende 21,8% van de tijd. De gemiddelde kwaliteit van antistolling voor elk deelnemend onderzoekscentrum werd uitgedrukt als gemiddelde TTR in dat centrum. De invloed van gemiddelde TTR op de effectiviteit was niet significant (p-waarde voor interactie 0,082). Overige subgroepanalyses lieten resultaten zien die in overeenstemming waren met de algehele analyse.

### 3.2.2

#### *Discussie*

In de EINSTEIN-DVT en PE studies en in de vooraf gespecificeerde gepoolde analyse wordt aangetoond dat de effectiviteit van monotherapie met rivaroxaban gedurende 3, 6 of 12 maanden niet-inferieur is aan standaardtherapie met subcutaan enoxaparine (gedurende minimaal 5 dagen) en oraal VKA gedurende 3, 6 of 12 maanden. Deze bevinding was consistent in subgroepen. In verschillende meta-analyses zijn deze bevindingen bij herhaling gepubliceerd.

Uit de analyse van de tijd binnen de therapeutische range (TTR) in de EINSTEIN-DVT en -PE kan geconcludeerd worden dat de gegevens van de Nederlandse centra overeenkomen met de gegevens van de gehele studiepopulatie. Dit gold ook voor de gegevens in de deelstudies (zie beoordelingen DVT- indicatie en PE-indicatie). Of de gegevens -wat effectiviteit betreft- geëxtrapoleerd kunnen worden naar de hele Nederlandse situatie is niet duidelijk, vanwege de lage INR in de studie en een verschil in INR-range. In het EPAR werd geconcludeerd dat de patiënten uit de studie voldoende representatief zijn voor de Europese populatie (46% van de patiënten in EINSTEIN-DVT en 60% in EINSTEIN-PE kwamen uit West-Europese landen). De TTR is daarnaast van invloed op het bloedingsrisico (zie Ongunstige effecten).

In de EINSTEIN Extensie studie was het relatieve risico op een recidief VTE met rivaroxaban 82% lager dan met placebo. Dit verschil was statistisch significant en toont de superieure werkzaamheid van rivaroxaban versus placebo voor de preventie van recidief VTE bij patiënten met een historie van acute DVT of PE die baat kunnen hebben bij voortgezette antistolling.

### 3.2.3

#### *Conclusie*

In fase III studies bij behandeling en recidiefpreventie van DVT en PE en bij de behandeling van longembolie was rivaroxaban non-inferieur ten opzichte van de standaardbehandeling (enoxaparine/VKA). Superioriteit ten opzichte van de standaardtherapie is niet aangetoond.

### 3.3 Ongunstige effecten

#### 3.3.1 Evidentie

De veiligheid van rivaroxaban is beoordeeld in elf fase III-onderzoeken waaraan in totaal 32.625 patiënten deelnamen die werden blootgesteld aan rivaroxaban (zie tabel 2).<sup>7,8</sup> Hieronder bevonden zich de 'safety' populatie van de 'gepoolde' analyse (n=8.246) van de onderzoeken 11702 DVT (EINSTEIN-DVT), 11702 PE (EINSTEIN-PE) en de afzonderlijke studies. In de gepoolde analyse kwam de verdeling van de behandelduur redelijk overeen tussen de behandelarmen met rivaroxaban versus enoxaparine/VKA.

Bijwerkingen bij alle geregistreerde indicaties.<sup>7</sup> De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die rivaroxaban kregen, waren bloedingen, waaronder epistaxis (5,9%) en hemorragie van het maagdarmkanaal (4,2%). 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 door onderzoekers werd geoordeeld dat ze verband hielden met de behandeling.

Van de patiënten die werden behandeld met 10 mg Xarelto en die een heup- of knieervangende operatie ondergingen en bij gehospitaliseerde medisch zieke patiënten, kwamen respectievelijk bij ongeveer 6,8% en 12,6% van de patiënten voorvallen van bloedingen voor en respectievelijk bij ongeveer 5,9% en 2,1% van de patiënten trad anemie op.

Van de patiënten die werden behandeld met tweemaal daags 15 mg Xarelto, gevolgd door eenmaal daags 20 mg voor de behandeling van DVT of PE, of met eenmaal daags 20 mg voor de preventie van recidief DVT en PE, kwamen bij ongeveer 27,8% van de patiënten voorvallen van bloedingen voor en bij ongeveer 2,2% van de patiënten trad anemie op.

Bij patiënten die werden behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie werden bloedingen van elk type of elke mate van ernst gemeld met een frequentie van 28 per 100 patiëntjaren, en anemie met een frequentie van 2,5 per 100 patiëntjaren.

Bij patiënten die werden behandeld voor de preventie van cardiovasculair overlijden en myocardinfarct na een acuut coronair syndroom (ACS) 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.

#### *Beschrijving van bepaalde bijwerkingen*<sup>7</sup>

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van Xarelto geassocieerd zijn met een verhoogd risico op occulte of duidelijke bloedingen van elk weefsel of orgaan, die kunnen leiden tot posthemorragische anemie. De klachten, symptomen en ernst (inclusief fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en de mate of uitgebreidheid van de bloeding en/of anemie. Menstruele bloedingen kunnen intensiever worden en/of langer duren. Bloedingscomplicaties kunnen zich uiten in zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwellings, dyspneu en onverklaarde shock. In sommige gevallen zijn symptomen van cardiale ischemie zoals angina pectoris als gevolg van anemie waargenomen. Angio-oedeem en allergisch oedeem zijn in de postmarketingfase gemeld in temporele associatie met het gebruik van Xarelto. De frequentie van deze in de postmarketingfase gemelde bijwerkingen kan niet worden bepaald. In de samengevoegde fase III-onderzoeken kwamen deze bijwerkingen soms voor ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).



DVT en PE: Primaire en secundaire uitkomstmaten veiligheid. In de publicatie over de gepoolde analyse is alleen gekeken naar *eerste* ernstige en/of *eerste* niet-ernstige klinisch relevante bloedingen<sup>18</sup>, in tegenstelling tot de SPC-tekst<sup>7</sup> waarin *alle* bloedingen (die tijdens behandeling optraden) zijn gerapporteerd.

De belangrijkste veiligheidsuitkomsten van de gepoolde analyse worden weergegeven in tabel 2. De incidentie voor het primaire eindpunt voor veiligheid (de som van ernstige bloedingen en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen) was vergelijkbaar voor rivaroxaban versus enoxaparine/VKA: 9,4% versus 10,0%, HR 0,93 (95% BI 0,81-1,06), p=0,27 voor superioriteit.

**Tabel 2. Ongunstige effecten van rivaroxaban en enoxaparine/VKA's gedurende 3, 6 of 12 maanden in fase III onderzoeken bij patiënten met DVT en/of PE (gepoolde analyse van onderzoeken EINSTEIN-DVT en EINSTEIN-PE)<sup>7,8,18</sup>**

	Rivaroxaban (n = 4.130)	Enoxaparine/ VKA* (n = 4.116)	Hazard ratio (95% BI) / p-waarde
<i>Primaire veiligheids uitkomstmaat</i>			
Ernstige bloeding <sup>a</sup> en niet-ernstige klinisch relevante bloeding <sup>b</sup> , n (%)	388 (9,4%)	412 (10,0%)	0,93 (0,81-1,06) p=0,27
<i>Secundaire veiligheids uitkomstmaten</i>			
Ernstige bloeding totaal <sup>a</sup> , n (%)	40 (1,0%)	72 (1,7%)	0,54 (0,37 -0,79) p=0,002
Fatale bloeding:	3 (< 0,1%)	8 (0,2%)	Niet gerapporteerd
- Retroperitoneaal	0	1	
- Intracranieel	2	4	
- Gastro-intestinaal, thoracaal	1	3	
Niet-fatale bloeding in een kritisch gebied	10 (0,2%)	27 (0,7%)	Niet gerapporteerd
- Retroperitoneaal	1	7	
- Intracranieel	3	9	
- Intra-oculair	3	3	
- Pericardiaal	0	2	
- Intra-articulair	0	4	
- Bijnier, pulmonaal, abdomen	3	2	
Niet-fatale bloeding in een niet-kritisch gebied (daling in Hb $\geq$ 1,24 mmol/l en/of transfusie $\geq$ 2 eenheden)	27 (0,7%)	37 (0,9%)	Niet gerapporteerd
Niet-ernstige klinisch relevante bloeding <sup>b</sup> , n (%)	388 (9,4%) <sup>c</sup>	412 (10,0%) <sup>c</sup>	Niet gerapporteerd

HR = hazard ratio, VKA = vitamine K-antagonisten (warfarine of acenocoumarol), nb= niet bekend

\* initiële behandeling met subcutaan enoxaparine voor minstens 5 dagen. VKA gedurende 3, 6 of 12 maanden. VKA werd gelijktijdig met enoxaparine gestart.

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

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

c Publicatie: rivaroxaban 354 (8,6%) versus enoxaparine/VKA 346 (8,4%); alleen eerste events zijn geteld.<sup>18</sup>

De incidentie van ernstige bloedingen (secundaire uitkomstmaat) was statistisch significant lager in de rivaroxaban groep (1,0%) dan in de enoxaparine/VKA groep (1,7%), hazard ratio 0,54 (95% BI 0,37-0,79),  $p=0,0018$ .

Binnen het totaal aantal ernstige bloedingen was er een (numerieke) reductie in de incidentie van intracraniale bloedingen retroperitoneale bloedingen en gastro-intestinale bloedingen inclusief rectaal en anaal (zie tabel 2). Het vooraf gespecificeerde netto klinische voordeel (primaire resultaat voor de werkzaamheid plus ernstige bloeding) van de gepoolde analyse werd gerapporteerd met een hazard ratio van 0,771 ((95% BI: 0,614 – 0,967), nominale p-waarde  $p = 0,0244$ ).<sup>1</sup>

#### Bloedingen met rivaroxaban in dubbelblinde placebogecontroleerde vervolgstudie (extensiestudie)<sup>8,9</sup>

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

#### Bloedingen met rivaroxaban in observationele studies.<sup>25</sup> **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**

De hier beproven observationele studies zijn vooral van belang voor de evaluatie van de ongunstige effecten en dienen slechts als ondersteunend bewijs, Aangezien de claim 'meerwaarde' volledig berust op een voordeel op het gebied van de ongunstige effecten (minder bijwerkingen) zijn deze studies als aanvullende informatie hier meegenomen. In de zg. Dresden NOAC prospectieve patiëntenregistratie zijn 1.775 patiënten onderzocht die in de dagelijkse praktijk behandeld werden met rivaroxaban voor atriumfibrilleren ( $n=1.200$ ) of VTE ( $n=575$ ).<sup>25</sup> Hieronder worden alleen de uitkomsten bij patiënten met VTE besproken. Voor de 575 patiënten met VTE was de mediane behandelduur 274 dagen. Het geannualiseerde percentage bloedingen bij VTE patiënten was 59,6% ofwel 59,6 per 100 patiëntjaren. Bij 17,2% betrof dit niet-ernstige klinisch relevante bloedingen. Het percentage ernstige bloedingen was 4,1%, hetgeen hoger was dan in de EINSTEIN studie (1,0%). De auteurs verklaren dit doordat de follow-upduur in de EINSTEIN studies korter was terwijl de bloedingsfrequenties niet zijn geannualiseerd (maar als percentages weergegeven). Ook waren de patiënten in de Dresden studie gemiddeld ouder dan die in de EINSTEIN studies (gem. 68 versus 57 jaar).

Bij 2,3% van alle bloedingen waren interventies nodig, de overige ernstige bloedingen konden conservatief behandeld worden. Van de 6,1% ernstige bloedingen werden 3 patiënten (0,3%) behandeld met fresh frozen plasma (FFP), 3 patiënten (0,3%) met protrombine complex concentraat (PCC) en 3 patiënten met PCC en FFP (0,3%). Geen enkele patiënt is behandeld met rFVII<sub>a</sub>, FEIBA of antifibrinolytica.

Frequenties van overlijden door bloedingen waarbij de patiënt werd opgenomen waren 5,1% op dag 30 en 6,3% op dag 90. Deze percentages zijn lager dan een vergelijkbaar VKA cohort dat door dezelfde onderzoeksgroep werd geëvalueerd: 7,6% tijdens de opname en 14,1% op dag 90.

<sup>1</sup> De fabrikant heeft op basis van de onderzoeksgegevens achteraf relatieve risico's berekend voor de incidenties van de verschillende deel-uitkomsten binnen de (secundaire) veiligheidsuitkomsten. Onder andere voor de niet-fatale bloedingen in een kritisch gebied is per orgaangebied achteraf een relatief risico berekend. Bijvoorbeeld voor niet-fatale intracraniale bloedingen is het RR berekend op 0,36 (95% BI 0,13 - 0,99), voor ernstige en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen RR 0,94 (95% BI 0,82 - 1,08) zonder significante verschillen in gastro-intestinale bloedingen. Dit betreft echter niet-gepubliceerde gegevens van niet-vooraf gedefinieerde eindpunten waardoor deze informatie als ondersteunend moet worden beschouwd.

De mortaliteit (alle oorzaken) 90 dagen na de met rivaroxaban geassocieerde bloeding was 1,2% voor alle bloedingen, 0,4% voor patiënten met niet-ernstige bloedingen, 1,3% voor patiënten met niet-ernstige klinisch relevante bloedingen en 10,2% voor patiënten met ernstige bloedingen. De bloedingsgerelateerde mortaliteit bij de patiënten met ernstige bloedingen was 5,1%.

In een open-label follow-up cohort studie zijn 103 patiënten met VTE (61,4% DVT, 18,4% PE en 17,5% DVT en PE) onderzocht, die in de dagelijkse praktijk behandeld werden met rivaroxaban. **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.** De patiënten kwamen qua leeftijd en behandelduur overeen met die in de EINSTEIN-studies (gem. leeftijd 58 versus 57 jaar, gem. behandelduur 6 versus ongeveer 7 maanden). Acht patiënten hadden een bloeding waarvan 1 ernstige bloeding en 4 niet-ernstige klinisch relevante bloedingen. Het percentage ernstige bloedingen (circa 1%) is in dit real-life cohort hetzelfde als in de EINSTEIN klinische studies. Het percentage niet-ernstige klinisch relevante bloedingen was in het cohort lager dan in de klinische studies (4% vs. 8,4%).

#### Meta-analysen en (indirecte) vergelijking met andere DOACs (Bijlage 4)

In de meta-analyse van Wasserlauf et al., 2013, worden de bloedingsrisico's met rivaroxaban versus enoxaparine/VKA bij de verschillende geregistreerde indicaties (atriumfibrilleren, VTE en preventie VTE bij orthopedische ingrepen) weergegeven. Voor niet-ernstige klinisch relevante bloedingen was het samengesteld (overall) relatief risico 0,99 (0,93-1,06). In de meta-analyse van Holster et al., 2013 was het risico op gastro-intestinale bloedingen bij patiënten die behandeld waren met rivaroxaban ongeveer 1,5-voudig verhoogd ten opzichte van de standaardtherapie (odds ratio 1,48 [95% betrouwbaarheidsinterval 1,21-1,82]). Ook in deze meta-analyse waren studies meegenomen bij andere indicaties naast VTE.

Een aantal meta-analysen heeft zich beperkt tot alleen de indicatie acute symptomatische VTE. Daarbij zijn telkens de fase III registratiestudies van de DOACs geïnccludeerd, soms met de extensiestudies. Gepoolde risico's voor de verschillende DOACs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban) versus VKA kwamen overeen met de bloedingsrisico's vermeld in tabel 2 en het EPAR (Bijlage 4). In de gepoolde analyses komt naar voren dat behandeling met DOACs waaronder rivaroxaban zijn geassocieerd met een verminderd risico op ernstige bloedingen en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen. De observationele studies waren niet opgezet om het percentage bloedingen met rivaroxaban rechtstreeks te vergelijken met VKA, maar laten via indirecte vergelijking wel een reductie in niet-ernstige klinisch relevante bloedingen zien ten opzichte van VKA. Het verhoogde risico op gastro-intestinale bloedingen is met de samengevoegde effectschattingen voor alle DOACs en bij alleen de indicatie VTE niet gezien (Bijlage 4). Deze verhoogde bloedingsrisico's zijn in de registratiestudies vooral gezien bij patiënten met atriumfibrilleren. Deze patiënten waren tevens ouder dan de onderzochte patiënten in de EINSTEIN studies. In de individuele studies EINSTEIN-DVT en EINSTEIN-PE is geen significant verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen gezien, maar de aantallen voor deze sub-uitkomst waren klein (tabel 2).

### 3.3.2

#### *Conclusie*

Nieuwe gegevens uit meta-analysen bij patiënten met VTE bevestigen de reductie in ernstige bloedingen zonder significante verschillen in intracraniale of gastro-intestinale bloedingen uit fase III studies met diverse DOACs waaronder rivaroxaban. De observationele studies waren niet opgezet om het percentage bloedingen met rivaroxaban rechtstreeks te vergelijken met VKA, maar laten via indirecte vergelijking wel een reductie in niet-ernstige klinisch relevante bloedingen

zien ten opzichte van VKA. In de (gepoolde) fase III studies kwam de incidentie van 'ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen', de primaire uitkomstmaat, overeen met de standaardbehandeling (enoxaparine/VKA). Echter, de incidentie van 'ernstige bloedingen', een secundaire uitkomstmaat, was significant lager met rivaroxaban dan met de standaardbehandeling. De incidentie van totale bijwerkingen en het aantal patiënten dat de studiemedicatie staakte kwam overeen in beide behandelgroepen.

### 3.4 Ervaring

De ervaring met rivaroxaban is weergegeven in tabel 3. Rivaroxaban 10 mg is sinds 2008 in Nederland verkrijgbaar voor de indicatie preventie van veneuze tromboembolie bij patiënten die electief een heup- of knie vervangende operatie ondergaan. Rivaroxaban 20 mg voor de indicatie 'preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren' en rivaroxaban 15 mg en 20 mg voor de indicatie 'behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie' zijn sinds 2012 verkrijgbaar.

Tabel 3: Ervaring met rivaroxaban vergeleken met VKA

	<b>rivaro- xaban</b>	<b>aceno- comarol</b>	<b>fenpro- coumon</b>	<b>enoxa- parine</b>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2008)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren				
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (1955)	X (1953)	X (1988)

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

#### 3.4.1 Conclusie

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

### 3.5 Toepasbaarheid

**Contra-indicaties:** Alle genoemde middelen zijn gecontra-indiceerd bij een bloeding of bij een verhoogde bloedingsneiging (zoals onder andere in het geval van ernstige leverinsufficiëntie). Acenocoumarol en fenprocoumon zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Bij rivaroxaban en enoxaparine dient bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) de dosering in dat geval verlaagd te worden, vanwege significant verhoogde plasmaconcentraties van rivaroxaban. Patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min werden niet ingesloten in de fase 3 studie.

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

#### Specifieke groepen: Gebruik bij ouderen en nierfunctiestoornissen

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

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

**Interacties:** Alle genoemde middelen hebben een interactierisico met andere middelen waarvan het gebruik gepaard gaat met een verhoogde bloedingsneiging. Bij *rivaroxaban* wordt comedatie niet aanbevolen met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-glycoproteïne (HIV-proteaseremmers en systemische azolantimycotica, zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol; bij fluconazol is voorzichtigheid geboden). Gelijktijdige toediening van sterke inductoren van CYP3A4 (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) kan leiden tot lagere plasmaconcentratie van het middel. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer rivaroxaban gelijktijdig werd toegediend met omeprazol (protonpompremmer). Rivaroxaban heeft geen interactie met voedsel of alcohol. *Vitamine K-antagonisten* worden voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP2C9 enzym en hebben relatief veel bijkomende mogelijke geneesmiddeleninteracties, waaronder die met amiodaron, kinidine en rifampicine. Bij de *LMWH's* worden in de 1B-tekst geen bijkomende interacties vermeld.

**Overig:** In geval van bloedingen kan vitamine K als antidotum worden toegediend. Echter, dit effect treedt pas na 6 uur in werking. Voor acute bloedingen is vitamine K ontoereikend.. Er is geen specifiek antidotum voor rivaroxaban. Bij rivaroxaban kan bij levensbedreigende bloedingen Protrombine Complex Concentraat (PCC) intraveneus worden toegediend, er is echter nog weinig klinische ervaring mee. In een studie met 12 gezonde proefpersonen werd gevonden dat PCC het antistollingseffect van rivaroxaban compleet teniet doet, maar dat PCC geen effect had op het antistollingseffect van dabigatran.<sup>24</sup>

**Conclusie.** Rivaroxaban, enoxaparine, acenocoumarol en fenprocoumon zijn even breed toepasbaar. Rivaroxaban en de *LMWH's* hebben echter een gunstiger interactieprofiel dan de vitamine K-antagonisten. Een specifiek antidotum voor Factor Xa remmers zoals rivaroxaban is in ontwikkeling.

### 3.6 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Rivaroxaban is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van rivaroxaban vergeleken met VKA

	<i>rivaroxaban</i>	<i>acenocoumarol</i>	<i>fenprocoumon</i>	<i>enoxaparine</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal	oraal	injectie (s.c.)
Toedieningsfrequentie	1x/dag	1x/dag	1x/dag	1x of 2x/dag
Dosering	20 mg	op geleide van INR	op geleide van INR	1,5 (1x) of 1 mg/kg (2x)

### 3.6.1 *Discussie*

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

### 3.6.2 *Conclusie*

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

## 3.7 **Eindconclusie therapeutische waarde**

In fase III studies bij behandeling en recidiefpreventie van DVT en PE en bij de behandeling van longembolie was rivaroxaban non-inferieur ten opzichte van de standaardbehandeling (enoxaparine/VKA). Superioriteit ten opzichte van de standaardtherapie is niet aangetoond.

Nieuwe gegevens uit meta-analysen bij patiënten met VTE die behandeld werden met diverse DOACs bevestigen de reductie in ernstige bloedingen uit fase III studies met rivaroxaban. De observationele studies waren niet opgezet om het percentage bloedingen met rivaroxaban rechtstreeks te vergelijken met VKA, maar laten via indirecte vergelijking wel een reductie in niet-ernstige klinisch relevante bloedingen zien ten opzichte van VKA. In de (gepoolde) fase III studies kwam de incidentie van 'ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen', de primaire uitkomstmaat, overeen met de standaardbehandeling (enoxaparine/VKA). De incidentie van 'ernstige bloedingen', een secundaire uitkomstmaat, was significant lager met rivaroxaban dan met de standaardbehandeling. De incidentie van totale bijwerkingen en het aantal patiënten dat de studiemedicatie staakte kwam overeen in beide behandelgroepen.

Het bovenstaande afwegende heeft rivaroxaban bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardtherapie (laagmoleculairgewichtheparine en vitamine K-antagonist).



## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

Bij de behandeling van diep veneuze 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.

### 4.2 Nieuw advies (aanvullingen onderstreept)

Bij de behandeling van diep veneuze 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) van rivaroxaban gelijk aan die van een vitamine K-antagonist terwijl ernstige bloedingen minder vaak voorkomen met rivaroxaban dan VKA. Voor subgroepen, zoals patiënten met kanker, is de ervaring met rivaroxaban gering en het veiligheidsvoordeel onduidelijk. 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.





## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
eerder beoordeelde gegevens						
Bauersachs 2010 <sup>16</sup> (reeds beoordeeld in 2012 voor de DVT indicatie)	Gerandomiseerd open-label, non-inferiority fase III studie, B, 3-12 maanden	3.423* rivaroxaban: 1.718 VKA: 1.705	Acute symptomatische proximale DVT zonder symptomatische PE	Rivaroxaban 15 mg 2dd voor 3 wkn gevolgd door rivaroxaban 20 mg 1dd  Enoxaparine ≥ 5 dgn en VKA met INR streefwaarde 2,5 (range 2,0-3,0)	Recidief VTE¶ (primair effectiviteitseindpunt); ernstige bloedingen /niet-ernstige klinisch relevante bloedingen (primair veiligheidseindpunt); ernstige bloedingen	Onafhankelijke en geblindeerde beoordeling uitkomsten.  EINSTEIN acute DVT studie (studie 11702 DVT)
Büller 2012 <sup>17</sup> (reeds beoordeeld in 2014 voor de PE indicate)	Gerandomiseerd open-label, non-inferiority fase III studie, B, 3-12 maanden	4.832* rivaroxaban: 2.419 VKA: 2.413	Acute symptomatische PE <u>met of zonder</u> symptomatische DVT	Idem als EINSTEIN DVT-studie	Idem als EINSTEIN DVT-studie	EINSTEIN acute longembolie (PE) (studie 11702 PE)
Bauersachs 2010 <sup>16</sup> (reeds beoordeeld in 2012 voor de DVT indicatie)	Gerandomiseerd dubbelblind, placebogecontroleerd fase III, A2, 6 of 12 maanden	1.188 rivaroxaban: 598 placebo: 590	Recente acute DVT of PE en reeds 6 of 12 mnd behandeld in EINSTEIN-DVT of PE studie of reeds 6 of 12 mnd behandeld met VKA in klinische praktijk	rivaroxaban: 20 mg 1dd versus placebo	Recidief VTE (de som van recidief DVT, niet-fatale PE en fatale PE) (primair effectiviteitseindpunt);  Ernstige bloedingen (primair veiligheidseindpunt)	EINSTEIN Extensie studie; onafhankelijke en geblindeerde beoordeling uitkomsten

Prins 2013 <sup>18</sup> (reeds beoordeeld in 2014 voor de PE indicatie)	Idem als EINSTEIN-DVT en PE studie	8.281* rivaroxaban: 4.150 VKA: 4.131	Idem als EINSTEIN-DVT en PE studie	als EINSTEIN-DVT en PE studie	als EINSTEIN-DVT en PE studie	als EINSTEIN-DVT en PE studie NB: in de gepoolde analyse van Prins werd uitgegaan van de eerste ernstige bloeding en/of of niet-ernstige klinisch relevante bloeding
nieuwe gegevens						
Wasserlauf 2013 <sup>19</sup> , Holster 2013 <sup>20</sup> (nieuwe gegevens)	Systematische review en meta-analyse, B	23.063 patiënten in 5 studies	RCTs die de veiligheid van rivaroxaban vergelijken met VKA, behandelduur in studie ≥ 30 dagen	Rivaroxaban vs. VKA	Niet-ernstige klinisch relevante bloedingen; ernstige bloedingen**; mortaliteit	Meta-analysen voor meerdere indicaties (DVT, PE, atriumfibrilleren en VTE-preventie bij orthopedische ingrepen). Wasserlauf 2013: alleen rivaroxaban, Holster 2013: diverse DOACs. Bewijsklasse afhankelijk van onderliggende trials.
Van Es 2014 <sup>21</sup> ; Kakkos et al. 2014 <sup>22</sup> ; Gomez-Outes. 2014 <sup>23</sup> ; Van der Hulle 2014 <sup>24</sup> ; Wu 2014 <sup>32</sup> (nieuwe gegevens)	Systematische review en meta-analyse, B	27.023 patiënten in 6 studies	Fase III studies DOACs vs. standaardtherapie bij acute symptomatische VTE	DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) vs. standaardtherapie	recidief VTE; o.a. ernstige bloedingen, niet-ernstige klinisch relevante bloedingen, mortaliteit	diverse DOACs (o.a. rivaroxaban) bij VTE. Dezelfde trials worden in meerdere publicaties beschreven, nl. RE-COVER 2009, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Amplify, Hokusai. In sommige meta-analysen ook RE-COVER-II en/of extensiestudies.
Beyer-Westendorf 2014 <sup>25</sup> (nieuwe gegevens)	Patiënten-registratie, C, 274 dagen#	1.775 patiënten op rivaroxaban in de dagelijkse praktijk	1.200 patiënten van wie 575 patiënten met VTE (apart gerapporteerd)	Rivaroxaban in de dagelijkse klinische praktijk	o.a. ernstige bloedingen ('annualized rate'); rivaroxaban gerelateerde bloedingen en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen	
Jara-Palomares 2014 <sup>26</sup> (nieuwe gegevens)	Cohortstudie, C, 6 maanden#	103 patiënten op rivaroxaban in de dagelijkse praktijk	Patiënten met diagnose DVT of PE en behandeld met rivaroxaban	Rivaroxaban in de dagelijkse klinische praktijk	klinisch relevante bloedingen	

\* Intention-to-treat populatie. \*\* (Hb afname ≥ 1,24 mmol/l, kritisch, fataal, GI, intracranieel, macroscopische hematurie, intra-oculair, intra-articulair, epistaxis). † gedefinieerd als de som van recidief DVT, niet-fatale PE en fatale PE. #mediane behandelduur. VTE: veneuze trombo-embolie. DVT: diep veneuze trombose. PE: longembolie. VKA: Vitamine K antagonist (hier: warfarine). INR: International Normalized Ratio.

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie, toelichting</b>
Castellucci 2014 <sup>27</sup> , Kang 2014 <sup>28</sup> , Hirschl 2014 <sup>29</sup> , Sardar 2015 <sup>30</sup> , Mantha 2015 <sup>31</sup>	Geen vergelijking met standaardtherapie, netwerk-meta-analysen van DOACs onderling

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
CHMP/EMA <sup>7</sup>	2014-2015	Samenvatting van de productkenmerken rivaroxaban. Xarelto -EMA/H/C/000944 -II/0033.
CHMP/EMA <sup>8</sup>	2011-2015	European Public Assessment Report (EPAR) report Xarelto. rivaroxaban. EMA/CHMP/301607/2011. Procedure No.: EMA/H/C/000944/X/0010.
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO <sup>2</sup>	2008	Richtlijn Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose
Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) <sup>4</sup>	2010	Samenvatting medische jaarverslagen
NHG <sup>1</sup>	2015	NHG-standaard M86. Diepe veneuze trombose en longembolie.

Bijlage 4: Bloedingsrisico's met DOACs versus VKA, in meta-analysen op basis van registratiestudies bij patiënten met acute symptomatische VTE

<b>Bron<sup>a</sup></b>	<b>Sterfte totaal</b>	<b>Ernstige bloedingen</b>	<b>Niet-ernstige klinisch relevante bloedingen</b>	<b>Fatale bloedingen</b>	<b>Intracraniële bloedingen</b>	<b>Gastro-intestinale bloedingen (ernstige)</b>
	RR (95% BI)	RR (95% BI)	RR (95% BI)	RR (95% BI)	RR (95% BI)	RR (95% BI)
Van Es 2014	0,98 (0,84-1,14)	0,61 (0,45-0,83)	0,73 (0,58-0,93)	0,36 (0,15-0,84)	0,37 (0,21- 0,68)	0,78 (0,47-1,31)
Kakkos 2014 <sup>b</sup>	0,98(0,84-1,14)	0,63 (0,51-0,77)	0,74 (0,59-0,93)	0,51 (0,26-1,01)	NG	NG
Gomes-Outes 2014	0,98 (0,84-1,14)	0,62 (0,45-0,85)	0,73 (0,58-0,93)	0,36 (0,15-0,84)	0,34 (0,17-0,69)	NG
Van der Hulle 2014 <sup>c</sup>	0,97 (0,83-1,14)	0,60 (0,41-0,88)	0,76 (0,58-0,99)	0,36 (0,15-0,87)	0,39 (0,16-0,94)	0,68 (0,36-1,30)
Wu 2014 <sup>32 c,d</sup>	NG	0,59 (0,42-0,87)	NG	0,39 (0,17-0,90)	NG	NG

DOACs: rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban (gepoolde effectschattingen)

VKA: Vitamine K-antagonisten, initiële behandeling in combinatie met laagmoleculairgewichtheparinen volgens studieprotocol

NG: niet gerapporteerd

RR (95% BI): relatief risico (95% betrouwbaarheidsinterval) zonder correctie voor multipel testen

a zie Bijlage 1

b inclusief extensiestudies

c zonder de RE-COVER II studie met dabigatran

d incidence rate ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) voor DOACs versus VKA



- 
- <sup>1</sup> Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Diepe veneuze trombose en longembolie. Utrecht, 2015. Rapportnr. M86. Beschikbaar via: [nhg.artsennet.nl](http://nhg.artsennet.nl).
- <sup>2</sup> Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose. Utrecht, 2008. Beschikbaar via [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl).
- <sup>3</sup> RIVM rapport 260242001/2010. Risico's door gebrekkige afstemming in de trombosezorg.
- <sup>4</sup> Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT). Samenvatting medische jaarverslagen 2010
- <sup>5</sup> Van Beek EJR, Büller HR, Van Royen EA, et al. Het diagnostische beleid bij vermoeden longembolie: resultaten van een enquête onder Nederlandse internisten en longartsen. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 1992;136:319-23.
- <sup>6</sup> The prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) investigators. Value of the ventilationperfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA* 1990;263:2753-9.
- <sup>7</sup> CHMP/EMA. SPC tekst rivaroxaban. Xarelto -EMA/H/C/000944 -II/0033. Londen: EMA, 2014 (laatste update: 20/02/2015)
- <sup>8</sup> CHMP/EMA. Assessment report. Xarelto. rivaroxaban. EMA/CHMP/301607/2011. Procedure No.: EMA/H/C/000944/X/0010. Londen: EMA, 2011 (laatste update: 20/02/2015)
- <sup>9</sup> EINSTEIN-investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499-510+supplementary appendix.
- <sup>10</sup> EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensing AW. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287-97
- <sup>11</sup> CHMP/EMA. EMA guideline on clinical investigation of medicinal products for the prophylaxis of venous thromboembolic risk in non-surgical patients. CPMP/EWP/6235/04. 2006 beschikbaar via: <http://www.ema.europa.eu>.
- <sup>12</sup> CHMP/EMA. Note for Guidance on Clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease. CPMP/EWP/563/98, 1999. beschikbaar via: <http://www.ema.europa.eu>.
- <sup>13</sup> Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
- <sup>14</sup> Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto) bij de indicatie 'Diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT'. 2012. Beschikbaar via: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)
- <sup>15</sup> Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto) bij de indicatie 'behandeling van longembolie'. 2014. Beschikbaar via: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)
- <sup>16</sup> Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 Dec 23;363(26):2499-510
- <sup>17</sup> Büller HR, Prins MH, Lensing AW et al. (EINSTEIN-PE Investigators). Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287-97 + supplementary appendix + correspondence in: *N Engl J Med* 2012 28;366(26):2526-7.
- <sup>18</sup> Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013 Sep 20;11(1):21.
- <sup>19</sup> Wasserlauf G, Grandi SM, Filion KB et al. Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk. *American Journal of Cardiology*. 2013; 112(3): 454-60.
- <sup>20</sup> Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145(1):105-112.
- <sup>21</sup> Van Es N, Coppens M, Schulman S et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-75.
- <sup>22</sup> Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014
- <sup>23</sup> Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Lecumberri R et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;134(4):774-82.
- <sup>24</sup> Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2014; 12(3): 320-8.



- 
- <sup>25</sup> Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: Results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124(6):955-62
- <sup>26</sup> Jara-Palomares L, Sanchez-Oro-Gomez R, Elias-Hernandez T et al. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism. A "real-life" perspective in 103 patients. *Thromb Res* 2014; 134(3):617-21.
- <sup>27</sup> Castellucci LA, Le Gal G, Wells P et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;312(11):1122-35.
- <sup>28</sup> Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res* 2014;133(6):1145-51
- <sup>29</sup> Hirschl M, Kundi M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism - a systematic review with indirect comparisons. *Vasa* 2014;43(5):353-64
- <sup>30</sup> Sardar P, Chatterjee S, Mukherjee D. Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Drugs* 2013;73(11):1171-82.
- <sup>31</sup> Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39(2):155-65
- <sup>32</sup> Wu C, Alotaibi GS, Alsaleh K et al. Case fatality of bleeding and recurrent venous thromboembolism during, initial therapy with direct oral anticoagulants: a systematic review. *Thromb Res* 2014;134(3):627-32.

Kostenconsequentieraming rivaroxaban  
Xarelto® bij de behandeling van behandeling  
van veneuze trombo-embolie en preventie  
van recidief veneuze trombo-embolie bij  
volwassenen

onderdeel van de herbeoordeling voor uitbreiding nadere  
voorwaarden

Datum 04 maart 2015  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer 2014159399  
Volgnummer 2015027447

Contactpersoon

Auteur(s) S. Knies

Afdeling Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Inleiding—5**

<b>1</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
1.1	Aantal patiënten—7
1.2	Indicatieverbreding—8
1.3	Substitutie—8
1.4	Kosten per patiënt per jaar—9
1.5	Marktpenetratie & overzicht aannames—10
<b>2</b>	<b>Kostenconsequentieraming—13</b>
<b>3</b>	<b>Conclusie—15</b>
<b>4</b>	<b>Referenties—17</b>



## Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als de nadere voorwaarden van rivaroxaban (Xarelto®) 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; b) bij nonvalvulair atriumfibrilleren met een of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd > 75 jaar, diabetes mellitus, eerder CVA of TIA, die dit geneesmiddel gebruiken ter preventie van cerebrovasculair accident of systemische embolie en c) gebruik ter preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers tegelijkertijd toegediend met of alleen acetylsalicylzuur (ASA) of ASA plus clopidogrel of ticlopidine.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzicht van de vergelijkende behandeling.

### **Geregistreerde indicatie**

Rivaroxaban (Xarelto®) is geregistreerd voor 'behandeling van veneuze trombo-embolie en preventie van recidief veneuze trombo-embolie bij volwassenen'. Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met Low Moleculair Weight Heparin (LMWH)/Vitamine K-antagonisten (VKA).

### **Patiëntenpopulatie**

Het Zorginstituut heeft met het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld dat rivaroxaban bij de behandeling van behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van recidief veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassenen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzicht van LMWH/VKA.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 20 april 2015.*





# 1 Uitgangspunten

## 1.1 Aantal patiënten

De potentiële patiëntenpopulatie voor rivaroxaban binnen het huidige vergoedingsdossier is onder andere gebaseerd op de eerdere beoordeling van het Zorginstituut van rivaroxaban. Daarom wordt ook in deze kostenconsequentieraming gebruik gemaakt van een hoge en lage schatting van het potentieel aantal patiënten met veneuze trombo-embolie. Daarnaast wordt ook nu rekening gehouden met een jaarlijkse groei van het aantal patiënten met 3,5% per jaar.

Diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) hebben eenzelfde pathofysiologie en daarom worden ze vaak samen aangeduid met het overkoepelende begrip veneuze trombo-embolie (VTE). Er wordt aangenomen dat VTE de derde meest prevalentie cardiovasculaire aandoening is.<sup>1</sup> Ondanks dat VTE een acuut event is, is er ook een associatie met een verhoogd risico op herhaling en het optreden van complicaties.

### Diepveneuze trombose (DVT)

De incidentie van gediagnosticeerde diepveneuze trombose (DVT) in Nederland wordt geschat op 1 per 1.000 patiëntjaren. Dit betekent volgens het RIVM tussen de 16.000 en 20.000 patiënten per jaar.<sup>1</sup> In eerdere beoordelingen, door toen nog het CVZ, is uitgegaan van 21.000 nieuwe DVT patiënten per jaar.<sup>2</sup>

### Pulmonaire embolie (PE)

De incidentie van pulmonaire embolie (PE) is niet precies bekend in Nederland. In een enquête onder Nederlandse longartsen en internisten kwam naar voren dat 2,6 per 1.000 inwoners worden onderzocht op verdenking van een pulmonale embolie, waarvan ongeveer 30% daadwerkelijk een PE had. Dit zou betekenen dat circa 12.480 patiënten per jaar een PE hadden.<sup>3</sup> In het al eerder vermelde RIVM rapport wordt de incidentie van PE geschat op 1 tot 2 per 1.000 patiëntjaren.<sup>1</sup> In een Nederlandse publicatie uit 2012 wordt gesteld dat een middelgroot ziekenhuis jaarlijks ongeveer 80 tot 100 patiënten met PE ziet. Uitgaande van de 90 Nederlandse ziekenhuizen zal dit uitkomen op ongeveer 7.200 tot 9.000 patiënten per jaar.<sup>4</sup> In een andere Nederlandse publicatie wordt uitgegaan van een incidentie van 1,5 per 1.000 inwoners wat overeenkomt met 15.000 tot 20.000 patiënten met PE per jaar.<sup>5</sup>

### Veneuze trombo-embolie (VTE)

De Nederlandse trombosediensten rapporteerden in 2013 dat het totaal aantal behandelde VTE patiënten 60.364 patiënten bedroeg. Hiervan had ongeveer 57% van de patiënten DVT of recidief DVT en ongeveer 43% had PE of recidief PE. Het aantal nieuw ingeschreven patiënten met veneuze trombo-embolie (VTE) was 20.218.<sup>6</sup> Volgens de aanvrager is het aantal nieuw ingeschreven patiënten dat wordt gerapporteerd waarschijnlijk geen goede weergave van het daadwerkelijke aantal patiënten dat jaarlijks met antistolling begint, omdat patiënten met een recidief geen nieuw ingeschreven patiënten zijn en niet alle patiënten onder controle van de trombosediensten komt.

Volgens de NHG standaard komt een recidief PE of DVT binnen 8 jaar voor bij ongeveer 30% van de patiënten, waarbij het in 20% van de gevallen een PE betrof.<sup>7</sup> De aanvrager gaat uit van een jaarlijkse groei van het aantal patiënten met VTE van

6%, echter in eerdere beoordelingen is er uitgegaan van een stijging van 3,5%. Daarom wordt er in deze KCR uitgegaan van een jaarlijkse groei van het aantal patiënten van 3,5%.<sup>2</sup> In tabel 1 staan het verwachte aantal patiënten (zowel een hoge als een lage schatting) met VTE (DVT en PE) inclusief de jaarlijkse groei weergegeven.

Voor de berekening is uitgegaan van 16.000 (lage schatting) tot 21.000 (hoge schatting) patiënten met DVT per jaar en 7.200 (lage schatting) tot 20.000 (hoge schatting) patiënten met PE per jaar. Deze getallen hebben als basisjaar 2013 en zijn tweemaal vermenigvuldigd met 3,5% om het aantal patiënten in 2015 uit te rekenen.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met behandeling van veneuze trombo-embolie en preventie van recidief veneuze trombo-embolie bij volwassenen dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met rivaroxaban**

	2015	2016	2017
Aantal nieuwe patiënten met DVT – hoge schatting	22.496	23.283	24.098
Aantal nieuwe patiënten met DVT – lage schatting	17.140	17.740	18.361
Aantal nieuwe PE patiënten – hoge schatting	21.425	22.175	22.951
Aantal nieuwe PE patiënten – lage schatting	7.713	7.983	8.262
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor rivaroxaban in aanmerking komt – hoge schatting	43.921	45.458	47.049
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor rivaroxaban in aanmerking komt – lage schatting	24.853	25.723	26.623

## 1.2 Indicatieverbreding

Aan de aanspraak op rivaroxaban zijn nadere voorwaarden verbonden. De zorgverzekeraars hebben bij de NOACs een artsenverklaring verbonden aan de vergoeding. Om deze reden is extramuraal off-label gebruik van rivaroxaban in de klinische praktijk volgens de aanvrager praktisch vrijwel onmogelijk en daardoor verwaarloosbaar klein. Om deze reden wordt met off-label gebruik geen rekening gehouden in deze KCR. Daarnaast moet de aanvrager bij een nieuwe indicatie een nieuw vergoedingsdossier indienen.

## 1.3 Substitutie

Een aantal nieuwe generatie antistollingsmiddelen (anticoagulantia) met mogelijk belangrijke voordelen zijn in de afgelopen jaren op de markt verschenen. Deze Nieuwe Orale Anticoagulantia (NOAC's) zoals rivaroxaban, dabigatran en apixaban zullen als monotherapie worden toegepast en de toepassing van de VKAs acenocoumarol en fenprocoumon deels vervangen. Rivaroxaban monotherapie zal bij de indicatie VTE worden toegepast als alternatief voor de huidige standaardbehandeling (subcutaan LMWH gedurende minstens 5 dagen en gelijktijdige start met een coumarinederivaat (VKA) voor langdurige behandeling). De NHG-standaard stelt dat gestart wordt met een LMWH (dalteparine, enoxaparine, nadroparine of tinzaparine) subcutaan toegediend in een therapeutische dosering, bij voorkeur eenmaal daags, op geleide van lichaamsgewicht.<sup>3</sup> De LMWH moet

minstens 5 dagen worden gecontinueerd. Er wordt in de standaard geen voorkeur uitgesproken.

De duur van de behandeling met VKA is afhankelijk van het risicoprofiel, maar is volgens de aanvrager gemiddeld circa 6 maanden. Volgens de GIP databank werd in 2009 fenprocoumon bij 76.007 patiënten (21%) toegepast terwijl acenocoumarol bij 279.770 patiënten (79%) is voorgeschreven.<sup>5</sup> Echter VKAs worden veel breder toegepast dan de hier besproken indicatie. In deze KCR wordt aangenomen dat de verhouding van toepassing van deze middelen bij DVT dezelfde is (20/80%). Tevens wordt ervan uitgegaan dat de substitutie evenredig verdeeld is over de patiëntenaantallen die deze middelen gebruiken.

Patiënten met een maligniteit hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een VTE en worden daarom 6 maanden behandeld met LMWH monotherapie.<sup>3</sup> Volgens de CBO richtlijn is ongeveer 15-25% van alle VTEs gerelateerd aan een onderliggende maligniteit.<sup>3</sup> In de EINSTEIN studies (DVT en PE) had circa 6% van de geïncludeerde patiënten een actieve maligniteit, maar het is onduidelijk wat voor maligniteit deze patiënten hadden.<sup>8,9</sup> Echter het is onduidelijk of en hoeveel patiënten met een maligniteit zullen worden behandeld met rivaroxaban. Daarnaast is ook onduidelijk welk percentage van de totale patiëntenpopulatie die met rivaroxaban behandeld zullen worden een maligniteit zullen hebben. Daarom wordt deze patiëntenpopulatie, net zoals in de eerdere KCR over rivaroxaban voor de indicatie VTE, niet meegenomen in deze KCR.<sup>2</sup>

## 1.4 Kosten per patiënt per jaar

### Dosering

De aanbevolen dosering voor de initiële behandeling van acute VTE (DVT en PE) is 15 mg rivaroxaban tweemaal daags gedurende de eerste 3 weken, gevolgd door 20 mg eenmaal per dag voor de voortgezette behandeling en de preventie van recidief VTE.<sup>10</sup> De behandelduur is afhankelijk van het individuele risicoprofiel van de patiënt. In de fase III studie van rivaroxaban voor de behandeling van DVT (EINSTEIN DVT studie) was de gemiddelde behandelduur 194 dagen.<sup>8</sup> In de fase III studie van rivaroxaban voor de behandeling van PE (EINSTEIN PE studie) was de gemiddelde behandelduur met rivaroxaban 216 dagen.<sup>9</sup> In de gepoolde analyse van de EINSTEIN-studies was de gemiddelde behandelduur in de rivaroxaban groep 208 dagen.<sup>11</sup> Daarom wordt er in de KCR uitgegaan van 208 dagen.

Volgens de WHO website is de DDD voor acenocoumarol 5 mg, en de DDD voor fenprocoumon 3 mg. Echter de CFH gaf eerder aan dat de gebruikelijke dosis voor acenocoumarol in Nederland 2 mg is. De mediane behandelduur met een LMWH in de gepoolde analyse van de EINSTEIN-studies was 6 dagen.<sup>11</sup> Uit de EINSTEIN DVT studie zijn er geen gegevens bekend over de gemiddelde behandelduur met VKA.<sup>8</sup> De gemiddelde behandelduur in de EINSTEIN PE studie was in de rivaroxaban groep nagenoeg hetzelfde als in de controlegroep (216 dagen versus 214 dagen).<sup>9</sup> Daarom wordt van dezelfde gemiddelde behandelduur uitgegaan voor de VTE patiënten die LMWH/VKA krijgen als voor de patiënten die rivaroxaban krijgen.

Voor rivaroxaban is de AIP prijs exclusief BTW voor de 15 mg tablet gelijk aan die van de 20 mg, namelijk €2,16 per tablet. De inkooprijzen voor acenocoumarol en fenprocoumon zijn resp. €1,66 per 100 tabletten (€0,02 per tablet van 1 mg) en €2,56 per 50 tabletten (€0,05 per tablet van 3 mg). In de berekening van de kosten wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. De kosten van rivaroxaban, LMWHs, acenocoumarol en fenprocoumon voor de behandeling en preventie van VTE zijn te vinden in Tabel 2. De kosten van LMWH per dag zijn gebaseerd op een gemiddelde van alle beschikbare middelen en overeenkomstig met eerdere beoordelingen wordt

er in deze kostenconsequentieraming gerekend met €10,65 per dag.<sup>2</sup> Wanneer er wordt uitgegaan van 80% acenocoumarol en 20% fenprocoumon bedraagt het gewogen gemiddelde van de kosten voor VKA €0,04 per dag.<sup>2</sup>

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van rivaroxaban en LMWH/VKA bij behandeling van veneuze trombo-embolie en preventie van recidief veneuze trombo-embolie bij volwassenen**

	rivaroxaban		LMWH	acenocoumarol	fenprocoumon
	Initieel	Vervolg			
Dagelijkse dosering	2 * 15 mg	20 mg	1 mg/kg	2 mg	3 mg
Aantal tablet/dag	2	1	1	2	1
Inkoopkosten per tablet (A.I.P.)	€2,16	€2,16		€0,02	€0,05
Prijs per dag	€4,32	€2,16	€10,65	€0,04	€0,05
Duur behandeling (dagen)	21	187 (208-21)	6	208	
Gewogen gemiddelde VKA prijs/dag				(80%*€0,04)+(20%*€0,05)= €0,04	
Totale kosten	€90,72	€403,92	€63,90	€8,32	
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€494,64</b>		<b>€8,32 + €63,90 = €72,22</b>		

## 1.5

### Marktpenetratie & overzicht aannames

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 VTE.

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- In deze KCR worden alleen de kosten voor het farmaciebudget meegenomen. Rivaroxaban leidt mogelijk tot besparingen in het gezondheidszorgbudget, omdat nauwgezette controle van de antistolling niet langer nodig is. Deze mogelijke besparingen zijn echter niet meegenomen in de berekening. De aanvrager schat deze besparingen op € 218 per patiënt per jaar.<sup>7</sup>
- Vanwege de onduidelijkheid of er een verschil is in therapietrouw tussen de behandelingen wordt er uitgegaan van een gelijke therapietrouw van 100%.
- Schatting van de marktpenetratie is onzeker, maar komt overeen met eerdere schattingen voor de marktpenetratie van rivaroxaban bij andere indicaties. In deze KCR wordt uitgegaan van een marktpenetratie van NOACs van 10% in het eerste jaar, 20% in het tweede jaar en 30% in het derde jaar.
- In de raming wordt zowel gekeken naar de hoogste schatting van de patiëntenaantallen (scenario 1) als naar de laagste schatting van de patiëntenaantallen (scenario 2).
- Op dit moment zijn er drie NOACs (naast rivaroxaban, dabitagran en apixaban). De vierde wordt medio 2015 verwacht. In deze KCR wordt er uitgegaan van een evenredig marktaandeel tussen de drie NOAC, dus 1/3 van de patiënten die wordt behandeld zal met rivaroxaban worden behandeld.
- Er vindt geen substitutie plaats van LMWH monotherapie bij patiënten met een onderliggende maligniteit. De kosten van LMWH monotherapie zijn €2.062,44 (204 dagen \* €10,11).

- In de KCR wordt er uitgegaan van de officiële apotheek inkoopprijs van rivaroxaban (€2,16 per tablet). Het is namelijk onduidelijk of voor deze indicatie ook een prijs-volumedeal zal worden gesloten net als voor de indicatie atriumfibrilleren.



## 2 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 behandeling van veneuze trombo-embolie en preventie van recidief veneuze trombo-embolie bij volwassenen. 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.

**Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van rivaroxaban aan het behandelarsenaal voor behandeling van veneuze trombo-embolie en preventie van recidief veneuze trombo-embolie bij volwassenen**

Jaar	Marktpenet ratie	Aantal VTE patiënten (1/3) <sup>1</sup>	Kosten /jaar rivaroxaban	Besparingen per jaar VKA regime	Totale kosten per jaar
2015	10%	1464	€724.169	€105.733	€618.437
		828	€409.776	€59.829	€349.947
2016	20%	3031	€1.499.023	€218.865	€1.280.158
		1715	€848.241	€123.847	€724.394
2017	30%	4705	€2.327.232	€339.788	€1.987.444
		2662	€1.316.880	€192.271	€1.124.609

<sup>1</sup> Aantal patiënten is berekend in twee stappen: a) aantal patiënten dat zal worden behandeld met een NOAC uitgaande van de marktpenetratie, en b) aantal patiënten dat zal worden behandeld met rivaroxaban met de aanname dat rivaroxaban 1/3 van de marktpenetratie van NOACs zal krijgen

De financiële consequenties op het budgettair kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. De verwachting is dat opname van rivaroxaban waarschijnlijk leidt tot besparing op het BKZ. Dit zal het gevolg zijn van de besparingen op de INR monitoring die gerelateerd zijn aan behandeling met VKA. In het geval dat er patiënten met een maligniteit met rivaroxaban in plaats van LMWH monotherapie worden behandeld zullen er verdere besparingen voor het geneesmiddelenbudget zijn.





### 3 Conclusie

Rekening houdend met een geschatte marktpenetratie van 30% van de drie NOACs en een gelijk marktverdeling tussen de drie beschikbare NOACs van 33%, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor rivaroxaban gepaard gaan met extra uitgaven ten laste van het farmaciebudget van circa €1,12 - €1,98 miljoen per jaar in 2017. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met VTE die behandeld zullen worden met rivaroxaban, de prijs van rivaroxaban en het aantal patiënten met een maligniteit dat zal worden behandeld met rivaroxaban. Verder bestaat er onzekerheid over de totale behandelduur bij deze indicatie. De fabrikant van rivaroxaban (Bayer) heeft met het ministerie van VWS een prijs-volumedeal voor de indicatie atriumfibrilleren gesloten. Echter deze informatie is niet openbaar, waardoor er onduidelijkheid bestaat over de werkelijke prijs van rivaroxaban. Daarnaast is het ook onduidelijk wat de gevolgen zullen zijn als er een nieuwe indicatie voor rivaroxaban wordt vergoed.



## 4 Referenties

- <sup>1</sup> RIVM rapport 260242001/2010. Risico's door gebrekkige afstemming in de trombosezorg.
- <sup>2</sup> College voor zorgverzekeringen. Kostenconsequentieraming voor uitbreiding uitbreiding van nadere voorwaarden in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor rivaroxaban (Xarelto®) bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT. Diemen: CVZ; 2012..
- <sup>3</sup> Büller HR et al. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze thromboembolie en secundaire preventie van arteriële trombose. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2008.
- <sup>4</sup> Den Exter PL, Huisman MV. Effectiviteit en veiligheid van thuisbehandeling van patiënten met longembolie volgens de Hestia-benadering of de Hestia-Benadering plus proBNP: de Vesta-Studie. Ned Tijdschr Hematol 2012; 9: 246-8.
- <sup>5</sup> Huisman MV. Patiënten met longembolie en hemodynamische stabiliteit: onvoldoende bewijs voor routinematige trombolysen. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149 (25): 1373-75.
- <sup>6</sup> Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT). Samenvatting medische jaarverslagen 2013.
- <sup>7</sup> Oudega R. et al. NHG-standaard diepe veneuze trombose. Huisarts en wetenschap 2008;1:24-37.
- <sup>8</sup> Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010 Dec 23;363(26):2499-510 + supplementary appendix.
- <sup>9</sup> Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. (EINSTEIN-PE Investigators) Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012 Apr 5; 366 (14): 1287-97 + supplementary appendix.
- <sup>10</sup> SmPC rivaroxaban 15 en 20 mg met de indicatie "behandeling van PE en preventie van recidief DVT en PE" (15 november 2012).
- <sup>11</sup> Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thromb J. 2013; 11(1):21.