



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)6 150 485 68

2019008671

Datum 4 maart 2019
Betreft Rivaroxaban (Xarelto®) uitbreiding nadere voorwaarde

Onze referentie

2019008671

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 9 oktober 2018 (CIBG-18-07012) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om de nadere voorwaarde van rivaroxaban (Xarelto®) aan te passen. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling 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 Vergoedings Systeem (GVS) voor gebruik bij de preventie van trombose bij electieve knie- en heupoperaties en voor gebruik bij preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren. Daarnaast is rivaroxaban opgenomen in het GVS ter preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) en voor de indicatie veneuze trombo-embolie (VTE). Voor deze indicaties bestaan bijlage 2 voorwaarde.

Geregistreerde indicatie

Het betreft een verzoek van de fabrikant om de bestaande bijlage 2 voorwaarden uit te breiden voor rivaroxaban, tegelijkertijd toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen. De aanbevolen dosering bedraagt tweemaal daags 2,5 mg.

Uitkomst therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische events rivaroxaban in combinatie met ASA een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van ASA. Dit is gebaseerd op een positief effect op cardiovasculair overlijden, myocardinfarct en beroerte en op overlijden ongeacht oorzaak, zoals gevonden in de COMPASS studie. De gevonden voordelen wegen hierbij op tegen het verhoogde risico op bloedingen, mits rivaroxaban wordt toegepast bij patiënten met een hoog risico op ischemische events en tegelijkertijd geen hoog risico op bloedingen. Mogelijk zullen in de Nederlandse praktijk patiënten met een SMART risicoscore van $\geq 20\%$ geclassificeerd worden

als hoog-risico voor ischemische events of wordt een vergelijkbare score gehanteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Uitkomst budget impact analyse

Rekening houdend met de onzekerheid over de prevalentie van CHZ, PAV of beiden, het aantal hoog-risico patiënten en de geschatte marktpenetratie zal uitbreiding van de nadere voorwaarden van rivaroxaban (Xarelto®) bij preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met CHZ of symptomatische PAV met een hoog risico op ischemische voorvallen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €6,9 miljoen en €16,3 miljoen met een gemiddelde schatting van €11,6 miljoen. Indien er wordt uitgegaan van een therapietrouw van 80% dan zullen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €5,5 miljoen en €13 miljoen zijn met een gemiddelde schatting van €9,3 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over de omvang van de hoog-risico populatie en de marktpenetratie.

Datum

4 maart 2019

Onze referentie

2019008671

Uitkomst Farmaco-economische analyse

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van rivaroxaban bij de behandeling van preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met CHZ of symptomatisch PAV met een hoog risico op ischemische voorvallen van voldoende methodologische kwaliteit is. Het kritiekpunt bij de analyse is dat patiëntenpopulatie in het model waarschijnlijk een lager risico op ischemische voorvallen heeft dan de populatie waarvoor vergoeding in Nederland wordt aangevraagd.

Bij een voor deze aandoening relevante referentiewaarde van €20.000 per gewonnen levensjaar van goede kwaliteit (QALY) is de kans dat rivaroxaban + acetylsalicylzuur kosteneffectief is ten opzichte van acetylsalicylzuur (ASA) monotherapie ongeveer 99,2%. De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) is ongeveer €7.464 per QALY.

Advies

Rivaroxaban is reeds opgenomen op bijlage 1A. Volgens de systematiek van het GVS is er sprake van een therapeutische meerwaarde en een voldoende onderbouwde kosteneffectiviteitsanalyse en adviseert het Zorginstituut u om de bijlage 2 voorwaarde van rivaroxaban uit te breiden en onderstaande voorwaarde te stellen. Uitbreiding met deze nadere voorwaarde gaat gepaard met meerkosten.

Voorwaarde

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:

5. die op dit geneesmiddel is aangewezen in combinatie met acetylsalicylzuur voor de preventieve behandeling van atherotrombotische complicaties bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum

4 maart 2019

Onze referentie

2019008671



Budget impact analyse van rivaroxaban (Xarelto®) voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatische perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen

Voor beoordeling in het kader van uitbreiding nadere voorwaarden

Datum 29 januari 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018038960
Volgnummer	2018048058
	PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	Dr. S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Bayer BV

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Geregistreerde indicatie—5
- 1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7

- 2.1 Aantal patiënten—7
- 2.2 Substitutie—10
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar—10
- 2.4 Aannames—11

3 Budget impact analyse—13

- 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—13

4 Conclusie—15

5 Referenties—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als de nadere voorwaarden van rivaroxaban (Xarelto®) worden uitgebreid. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntenpopulatie waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Rivaroxaban (Xarelto®) is geregistreerd voor 'preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatische perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen'.

Rivaroxaban is een zeer selectief orale directe factor Xa remmer. Het is al geregistreerd voor vier andere indicaties (allen vergoed), zijnde:

- De preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electief een heup- of knie vervangende operatie ondergaan.
- Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere CVA of TIA (transient ischaemic attack).
- Behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen.
- Rivaroxaban, tegelijkertijd toegediend met óf alleen acetylsalicylzuur (ASA) óf ASA plus clopidogrel of ticlopidine, is geïndiceerd voor gebruik ter preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Volgens de aanvrager heeft rivaroxaban plus ASA een plaats bij volwassen patiënten met CHZ en/of PAV die momenteel worden behandeld met ASA monotherapie ter preventie van een volgend ischemisch event.

Er zijn verschillende Nederlandse klinische richtlijnen beschikbaar voor de behandeling van CHZ en PAV patiënten. Echter staan daarin geen specifieke medicamenteuze richtlijnen voor de behandeling van hoog-risico patiënten. De NHG richtlijn, een update wordt verwacht in de nabije toekomst, voor cardiovasculair risicomangement beveelt plaatjesaggregatieremmende behandeling met ASA monotherapie aan.^{1,2} In de concept CVRM richtlijn wordt ook aanbevolen om de SMART (Second Manifestations of Arterial Disease) risico functie te gebruiken om het risico op cardiovasculaire events bij patiënten in te schatten.² De Europese richtlijn voor stabiele CHZ patiënten beveelt een lage dosis ASA aan en in het geval van overgevoeligheid voor ASA clopidogrel.³ In de NHG-standaard perifeer arterieel vaatlijden wordt medicamenteuze behandeling aanbevolen met ASA of clopidogrel monotherapie.^{4,5}

Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat ASA monotherapie de standaardbehandeling is in Nederland. Rivaroxaban zal volgens klinische experts gebruikt worden bij hoog-risico patiënten met een SMART-score van $\geq 20\%$ op overlijden binnen 10 jaar.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In 2017 heeft het PHARMO instituut in opdracht van de aanvrager onderzoek gedaan naar de prevalentie van CHZ en/of PAV in Nederland. De prevalentie van alleen PAV werd geschat tussen de 4,1/1000 person year (PY) en 11,8/1000 PY in respectievelijk 2010 en 2015. De prevalentie van gelijktijdige CHZ en PAV werd geschat tussen 0,7/1000 PY en 3,7/1000 PY in respectievelijk 2010 en 2015.⁶ Deze stijging in prevalentie wordt waarschijnlijk vooral veroorzaakt door een verbetering in de registratie in die periode. Volgens de aanvrager is het te verwachten dat de groei van de prevalentie cijfers na 2015 afvlakt tot een constante prevalentie die maximaal 10% hoger ligt dan die in 2015. Deze cijfers zijn te zien in tabel 1.

Tabel 1: Prevalentie CHZ en/of PAV

	2019	2020	2021
Prevalentie CHZ alleen /1000 PY	29,92	29,92	29,92
Prevalentie PAV alleen /1000 PY	12,98	12,98	12,98
Prevalentie CHZ & PAV /1000 PY	4,07	4,07	4,07

Op basis van de demografische gegevens van het CBS is de volwassen bevolking in de komende drie jaar in Nederland geschat.⁷ In combinatie met de prevalentie cijfers is het aantal patiënten met CHZ en/of PAV berekend, zoals te zien in tabel 2. Hierbij is de aanname gedaan één person year overeenkomt met een persoon wat tot een overschatting van het aantal patiënten kan leiden.

Rivaroxaban is geïndiceerd als preventieve behandeling voor hoog-risico patiënten met CHZ en/of PAV. De patiënten in het PHARMO onderzoek waren nog niet allemaal in de stabiele of preventieve fase. Een patiënt wordt als stabiel gedefinieerd als het laatst doorgemaakte cardiovasculaire event 12 maanden of langer geleden was. Van de PHARMO populatie valt 86% van de patiënten onder de categorie stabiele patiënten of preventieve fase.

Bij deze stabiele patiënten zal er een afweging worden gemaakt tussen enerzijds de klinische voordelen en anderzijds het verhoogde risico op bloedingen (vooral gastro-intestinale bloedingen) bij behandeling met rivaroxaban. Hierdoor zullen vooral patiënten met een hoog-risico op een volgend cardiovasculair event in aanmerking komen. Voor de inschatting van de prevalentie van hoog-risico patiënten in Nederland is gebruik gemaakt van de studie van Kaasenbrood et al⁸ en een Nederlandse adviesraad bestaande uit vijf klinische experts.¹ Hiervoor is de SMART risico functie gebruikt, waarbij een patiënt als hoog-risico wordt geclassificeerd als deze een SMART-score heeft van 20% of meer op een volgend event. Dit is een van de mogelijke methoden om in te schatten hoeveel risico een patiënt heeft op een volgend event. In de studie van Kaasenbrood et al wordt de spreiding van zogenaamde SMART-risicogroepen bij Nederlandse patiënten beschreven.⁸ Voor de berekening van de patiëntenaantallen is er gebruik gemaakt van drie verschillende scenario's, zoals te zien is in tabel 2. In scenario 1 is de inschatting van de patiëntenaantallen gedaan met behulp van de rest risico en scenario 2 is gebaseerd op basis van het geschatte risico van alle behandelde patiënten op een volgend event. In *scenario 3* wordt er uitgegaan van het gemiddelde aantal patiënten van scenario 1 en scenario 2.

Scenario 1 wordt het zogenaamde 'rest risico scenario' genoemd. In dit scenario is er een inschatting gemaakt van de prevalentie en de daar bijhorende spreiding indien de gewenste streefwaarden van de cardiovasculaire risicofactoren van deze patiënten worden behaald volgens de geldende richtlijnen. Dit is dus een inschatting

op basis van het rest risico.

Scenario 2 omvat alleen Nederlandse stabiele patiënten die lijden aan CHZ en/of PAV. De aanvrager geeft daarbij aan dat het plausibel is dat in scenario 2 het aantal hoog-risico patiënten is overschat. De SMART studie waarop de Nederlandse prevalentie van hoog-risico patiënten ten opzichte van de gehele patiëntenpopulatie met CHZ en/of PAV is gebaseerd liep tot 2013. Volgens de aanvrager is de zorg voor deze patiëntenpopulatie daarna verbeterd en worden meer patiënten volgens de richtlijnen behandeld. Hierdoor zal in Nederland de prevalentie hoog-risico patiënten waarschijnlijk gedaald zijn. Echter, het geschatte aantal patiënten op basis van het scenario 1 (rest risico) is te laag voor de huidige klinische praktijk, omdat het niet realistisch is dat bij alle patiënten de richtlijnen 100% worden gevolgd, iedereen de leefstijladviezen opvolgt er een maximale reactie is op de behandeling. Daarom is het scenario 3 toegevoegd met een gemiddelde van scenario 1 en 2.

In de studie van Kaasenbrood et al.⁸ wordt onderscheid gemaakt in prevalentie voor de CHZ alleen, PAV alleen en voor de populatie die lijdt aan meerdere vaatziekten, waaronder de combinatie CHZ en PAV. Het risico waarna verwezen wordt is berekend met de SMART risico functie.

- De prevalentie hoog-risico groepen voor CHZ alleen is 8% voor een risico van 20-30% en 4% voor een risico van >30%, op basis van het rest risico (scenario 1). De prevalentie is 16% voor een risico van 20-30% en 10% voor een risico van >30%, op basis van het geschatte risico (scenario 2).⁸
- De prevalentie hoog-risico groepen voor PAV alleen is 5% voor een risico van 20-30% en 3% voor een risico van >30%, op basis van het rest risico (scenario 1). De prevalentie is 22% voor een risico van 20-30% en 18% voor een risico van >30%, op basis van het geschatte risico (scenario 2).⁸
- De prevalentie hoog-risico groepen voor de CHZ en PAV populatie is 24% voor een risico van 20-30% en 33% voor een risico van >30%, op basis van het rest risico (scenario 1). De prevalentie is 21% voor een risico van 20-30% en 61% voor een risico van >30%, op basis van het geschatte risico (scenario 2).⁸

Tabel 2: Geschatte aantal volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatische perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met rivaroxaban

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Volwassen Nederlandse populatie	13.853.666	13.941.794	14.029.922
Volwassen patiënten CHZ alleen ^a	414.502	417.138	419.775
Volwassen patiënten PAV alleen ^a	179.821	180.964	182.108
Volwassen patiënten CHZ & PAV ^a	56.384	56.743	57.102
Stabiele patiënten met CHZ alleen (86%)	356.471	358.739	361.007
Stabiele patiënten met PAV alleen (86%)	154.646	155.629	156.613
Stabiele patiënten met CHZ & PAV (86%)	48.491	48.799	49.108
Scenario 1 Rest risico (12%): Hoog-risico CHZ alleen 20-30% + CHZ alleen >30%	42.777	43.049	43.321
Scenario 1 Rest risico (8%): Hoog-risico PAV alleen 20-30% + PAV alleen >30%	12.372	12.450	12.529
Scenario 1 Rest risico (57%); Hoog-risico CHZ & PAV 20-30% + CHZ & PAV >30%	27.640	27.815	27.991
Scenario 2 Geschatte risico (26%): Hoog-risico CHZ alleen 20-30% + CHZ alleen >30%	92.683	93.272	93.862
Scenario 2 Geschatte risico (40%): Hoog-risico PAV alleen 20-30% + PAV alleen >30%	61.858	62.252	62.645
Scenario 2 Geschatte risico (82%): Hoog-risico CHZ & PAV 20-30% + CHZ & PAV >30%	39.762	40.015	40.268
Totaal aantal patiënten scenario 1: Rest risico	82.788	83.315	83.841
Totaal aantal patiënten scenario 2: Geschatte risico	194.303	195.539	196.775
Totaal aantal patiënten scenario 3: Gemiddelde scenario 1 + 2	138.546	139.427	140.308

^a op basis van de Nederlandse epidemiologische gegevens van Pharmco

De aanvrager heeft op basis van de marktpenetratie van alle Direct werkende Orale Anticoagulantia (DOAC) voor de indicatie atrium fibrilleren in de eerste 3 jaar na vergoeding de marktpenetratie voor deze indicatie van rivaroxaban geschat. Deze is nu geschat op 1,3% in jaar 1, 3,8% in jaar 2 en 10,5% in jaar 3.⁹ Daarbij geeft de aanvrager aan dat deze marktpenetratie laag is omdat artsen tenminste een viertal andere effectieve behandelstrategieën hebben voor deze patiëntenpopulatie. In de literatuur gaat het dan om de volgende opties:

1. PCSK-9 remmers (lipiden verlagers, beschikbaar en worden voorgeschreven)
2. SGLT-2 remmers (diabetes middelen, beschikbaar en worden voorgeschreven)
3. Lage dosis ticagrelor (beschikbaar, worden voorgeschreven)
4. Inflammatie remmers (nog niet op de markt)

Daarnaast zal een deel van de patiënten mogelijk met een DOAC worden behandeld voor een van de vier andere indicaties waarvoor in ieder geval rivaroxaban geregistreerd is.

In tabel 3 is het overzicht te zien van het aantal patiënten, de verwachte

marktpenetratie en het geschatte aantal patiënten dat jaarlijks met rivaroxaban en ASA behandeld zal worden. Hierbij wil het Zorginstituut wel opmerken dat de hier gebruikte marktpenetratie wel twee keer zo hoog zal kunnen zijn.

Tabel 3: Geschatte aantal hoog-risico patiënten met CHZ en/of PAV dat jaarlijks behandeld zal worden met rivaroxaban + ASA

	Totale aantal patiënten	Marktpenetratie rivaroxaban	Aantal patiënten rivaroxaban + ASA
<i>Scenario 1: Rest risico</i>			
Jaar 1	82.788	1,3%	1.076
Jaar 2	83.315	3,8%	3.166
Jaar 3	83.841	10,5%	8.803
<i>Scenario 2: Geschatte risico</i>			
Jaar 1	194.303	1,3%	2.526
Jaar 2	195.539	3,8%	7.430
Jaar 3	196.775	10,5%	20.661
<i>Scenario 3: Base case, gemiddelde scenario 1 en 2</i>			
Jaar 1	138.546	1,3%	1.801
Jaar 2	139.427	3,8%	5.298
Jaar 3	140.308	10,5%	14.732

De 2,5 mg tablet van rivaroxaban is al beschikbaar in Nederland voor de behandeling van acuut coronair syndroom. De aanvrager verwacht niet dat er off-label gebruik zal plaatsvinden voor andere indicaties.

2.2 Substitutie

Rivaroxaban zal worden toegevoegd aan de ASA monotherapie 100 mg per dag als preventieve behandeling van ischemische voorvallen bij volwassen patiënten met CHZ en/of PAV met een hoog risico. Hierdoor zal er geen sprake zijn van substitutie.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs van een 2,5 mg tablet rivaroxaban is €1,08. Met een dagelijkse dosering van 2 maal daags 2,5 mg is de prijs per dag €2,16. Voor rivaroxaban is een prijs/volume arrangement afgesloten. Hierdoor zijn de daadwerkelijke kosten per patiënt mogelijk lager. De apotheekinkoopprijs van een tablet van 100 mg ASA is €0,05 en dat is ook de dagelijkse dosering.

De behandeling met rivaroxaban wordt net zo lang voortgezet totdat de gunstige effecten op de preventie van cardiovasculaire complicaties niet langer zwaarder wegen dan het verhoogde risico op bloedingen. Indien de voorzetting van de behandeling niet langer resulteert in meer gezondheidswinst dan het risico op bloedingen wordt de behandeling stopgezet.

In de klinische studie COMPASS is er niks gerapporteerd over de therapietrouw in de studie. Alle patiënten die meededen aan de COMPASS studie hadden eerst een run-in periode van 30 dagen waarin patiënten tweemaal daags een rivaroxaban placebo plus ASA kregen. Alleen de patiënten die de run-in succesvol hadden voltooid, zijnde therapietrouw van minimaal 80%, mochten meedoen aan de daadwerkelijke studie. Hierdoor is niet goed te bepalen op basis van de COMPASS studie wat de therapietrouw was.

Een mogelijke realistische inschatting van de therapietrouw is te maken op basis van de monitor voorschrijfgedrag van huisartsen. Hierin is gevonden dat 78% van de patiënten tussen de 80 en 120% van de dagen het geneesmiddel afgeleverd heeft gekregen.¹⁰ De aanvrager geeft aan dat er op basis van deze gegevens een

therapietrouw van 80% wordt gehanteerd in de berekening. Het Zorginstituut zal een berekening doen met een terapietrouw van zowel 80% al van 100%, waarin het percentage van 100% als hoofdsценario wordt beschouwd. Met de behandeling met rivaroxaban en ASA wordt in principe doorgedaan totdat de verwachte baten niet langer opwegen tegen de risico's. De behandelkosten per jaar van rivaroxaban plus ASA zijn €806,65 (€788,40 + €18,25). De behandelkosten van alleen ASA zijn per jaar €18,25. Hierbij is er uitgegaan van een terapietrouw van 100%. In tabel 2 is er een berekening van de kosten te vinden.

Tabel 4: Kosten per patiënt voor toepassing van rivaroxaban en acetylsalicylzuur (ASA) bij preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatische perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen

	<i>rivaroxaban</i>	<i>acetylsalicylzuur (ASA)</i>
Dagelijkse dosering*	2 x 2,5 mg	100 mg
Aantal tabletten /dag	2	1
Aantal tabletten per verpakking	56 of 100	30
Inkoopkosten per verpakking (A.I.P.)	€108 ^a	€1,37
Kosten per tablet	€1,08	€0,05
Kosten per dag	€2,16	€0,05
Totale kosten per jaar	€788,40	€18,25

* gebaseerd op de DDD van de WHO

^a verpakking van 100 tabletten

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Prevalentie van CHZ, PAV of CHZ en PAV is in de komende jaren maximaal 10% hoger dan de gerapporteerde prevalentie van 2015
- Stabiele patiënten die zijn meegenomen in de PHARMO-studie worden gedefinieerd als een tijd sinds diagnose van ≥ 12 maanden. Het gaat daarbij om 86% van de patiëntenpopulatie.
- Hoog-risico groepen worden bepaald op basis van de SMART-score van Kaasenbrood et al. 2016⁸ en is, op basis van de NL adviesraad¹, gedefinieerd als een risico van 20% of meer op een volgend vasculair event.
- Voor de berekening van het verwachte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling worden 3 scenario's gebruikt: scenario 1 alleen rest risico met alleen optimaal behandelde patiënten, scenario 2 met alle huidige hoog-risico patiënten en scenario 3 met het gemiddelde aantal patiënten van scenario 1 en 2
- De marktpenetratie van rivaroxaban is vergelijkbaar met de marktpenetratie van alle Direct werkende Orale Anticoagulantia in atrium fibrilleren in de eerste 3 jaar na introductie.
- De huidige standaardbehandeling is acetylsalicylzuur (ASA) monotherapie. De nieuwe behandeling is rivaroxaban plus ASA. Er is daarbij geen substitutie van andere behandelingen
- De verwachte terapietrouw van rivaroxaban in deze patiëntenpopulatie is 100% en in een extra scenario wordt gerekend met een terapietrouw van 80%.

3 Budget impact analyse

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer rivaroxaban aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatische perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidszorgbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van rivaroxaban aan het behandelarsenaal voor preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatische perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen

Jaar	Scenario	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar rivaroxaban
1	1	1,3%	1.076	€ 848.509,47
	2	1,3%	2.526	€ 1.991.451,86
	3	1,3%	1.801	€ 1.419.980,67
2	1	3,8%	3.166	€ 2.496.036,24
	2	3,8%	7.430	€ 5.858.197,46
	3	3,8%	5.298	€ 4.177.116,85
3	1	10,5%	8.803	€ 6.940.538,77
	2	10,5%	20.661	€ 16.289.445,59
	3	10,5%	14.732	€ 11.614.992,18

In tabel 6 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer rivaroxaban aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd. In deze berekening wordt er uitgegaan van een therapietrouw van 80% in plaats van 100% zoals in tabel 5.

Tabel 6: Raming van de totale kosten van de toevoeging van rivaroxaban aan het behandelarsenaal voor preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatische perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen – therapietrouw 80%

Jaar	Scenario	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Therapietrouw	Totale kosten/jaar rivaroxaban
1	1	1,3%	1.076	80%	€ 678.807,58
	2	1,3%	2.526	80%	€ 1.593.161,49
	3	1,3%	1.801	80%	€ 1.135.984,49
2	1	3,8%	3.166	80%	€ 1.996.828,99
	2	3,8%	7.430	80%	€ 4.686.557,96
	3	3,8%	5.298	80%	€ 3.341.693,48
3	1	10,5%	8.803	80%	€ 5.552.431,02
	2	10,5%	20.661	80%	€13.031.556,47
	3	10,5%	14.732	80%	€ 9.291.993,74

4 Conclusie

Rekening houdend met de onzekerheid over de prevalentie van CHZ, PAV of beiden, het aantal hoog-risico patiënten en de geschatte marktpenetratie zal uitbreiding van de nadere voorwaarden van rivaroxaban (Xarelto®) bij preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatische perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €6,9 miljoen en €16,3 miljoen met een gemiddelde schatting van €11,6 miljoen. Indien er wordt uitgegaan van een therapietrouw van 80% dan zullen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €5,5 miljoen en €13 miljoen met een gemiddelde schatting van €9,3 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over de omvang van de hoog-risico populatie en de marktpenetratie.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 28 januari 2019.

5 Referenties

1. Adviesraad; panel van klinische experts op het gebied van hart- en vaatziekten. The local Dutch advisory board consisted of 3 vascular surgeons, 2 cardiologists and 1 one expert in vascular internal medicine (see ad-board minutes for more details around the local advisory board).
2. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.
<https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/cardiovasculair-risicomanagement> 2018
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949-3003.
4. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas, perifeer arterieel vaatlijden. 2018
5. Bartelink MEL, Elsmann BHP, Oostindjer A, Stoffers HEJH, Wiersma T, Geraets JJXR. NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden. *Huisarts Wet*. 2014;57(2):81.
6. PHARMO Institute. Coronary and peripheral arterial disease in the Netherlands (epidemiology). 2017.
7. CBS Statline - Bevolking; geslacht, leeftijd en burgerlijke staat, 1 januari. 2018.
<https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/7461bev/table?dl=5052>.
8. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation*. 2016;134(19):1419-29.
9. Farminform. Marktpenetratie geneesmiddelen 2018 <https://www.farminform.nl/>.
10. Lambooij A, Essink R, De Metz J, Schippers M, Zwikker H. Instituut voor verantwoord medicijngebruik Monitor Voorschrijfgedrag Huisartsen 2017.



Farmaco-Economisch rapport voor
rivaroxaban (Xarelto®) ter preventie van
atherotrombotische complicaties bij volwassen
patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of
symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden
(PAV) met een hoog risico op ischemische
voorvallen

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
uitbreiding nadere voorwaarden

Datum 9 januari 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018036083
Volgnummer	2018048068
	PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	dr. S. Knies
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Ontwikkeling & Wetenschap
Fabrikant	Bayer BV

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—9

- 1.1 Geregistreerde indicatie—9
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—9
- 1.3 Epidemiologie—9
- 1.4 Ziektelast—10
- 1.5 Onderzoeksvraag—10

2 Methoden—11

- 2.1 Literatuurstudie—11
- 2.2 Keuze vergelijkende behandeling—15
- 2.3 Analyse techniek—15
- 2.4 Inputgegevens—18
- 2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses—27

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—31

- 3.1 Incrementele en totale effecten—31
- 3.2 Incrementele en totale kosten—31
- 3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—31
- 3.4 Gevoeligheidsanalyses—31

4 Discussie en Conclusies—35

5 Literatuur—37

Appendix—39

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van rivaroxaban (Xarelto®), in het kader van een verzoek tot uitbreiding nadere voorwaarden. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt Zorginstituut Nederland op basis van het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

Rivaroxaban (Xarelto®) is geïndiceerd voor preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen. Vergoeding is aangevraagd voor volwassen patiënten met een hoog risico op ischemische voorvallen. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de WAR een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor de aangevraagde indicatie.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

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

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is rivaroxaban plus acetylsalicylzuur (ASA) vergeleken met acetylsalicylzuur (ASA) monotherapie.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert een gemiddelde gezondheid van 10,46 QALY per patiënt door inzet van rivaroxaban. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 0,45 QALY per patiënt ten opzichte van acetylsalicylzuur (ASA) monotherapie.

Kosten

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënt en familie en kosten binnen andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten (verdisconteerd) per patiënt bedragen €22.827. De gemiddelde incrementele kosten (verdisconteerd) per patiënt bedragen €3.117 ten opzichte van de kosten bij acetylsalicylzuur (ASA) monotherapie.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €5.626 per LYG en van €6.954 per QALY ten opzichte van acetylsalicylzuur (ASA) monotherapie.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van 'hazard ratio (rivaroxaban + ASA) ischemische beroerte'. Parameters

die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn 'hazard ratio (rivaroxaban + ASA) intracraniale bloeding' en 'hazard ratio (rivaroxaban + ASA) myocard infarct'.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat rivaroxaban + ASA kosteneffectief is ten opzichte van acetylsalicylzuur (ASA) monotherapie bij een referentiewaarde van €20.000/QALY ongeveer 99,2% is. De gemiddelde ICER van de 1.000 simulaties die de fabrikant deed was €7.464/QALY.

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met rivaroxaban een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van rivaroxaban bij de behandeling van preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen van voldoende methodologische kwaliteit is.

Het Zorginstituut heeft het volgende grote kritiekpunt bij de analyse:

- De patiëntenpopulatie in het model komt niet geheel overeen met de populatie waarvoor vergoeding in Nederland wordt aangevraagd. De populatie in het model heeft waarschijnlijk een lager risico op ischemische voorvallen dan de populatie die mogelijk in Nederland in aanmerking komen voor deze behandeling. Het Zorginstituut zal graag meer inzicht hebben in de verschillen tussen de populaties en de mogelijke invloed daarvan op andere parameters dan effecten en transitiekansen voor een aantal geselecteerde subgroepen.

Daarnaast zijn er nog een andere kritiekpunt waar het Zorginstituut graag aandacht voor wil vragen:

- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
 - Voor de kosten binnen de gezondheidszorg zijn verschillende Nederlandse publicaties gebruikt. In het dossier is er daarbij geen onderscheid gemaakt in zorggebruik en de prijzen van dat zorggebruik. Daarbij is het onduidelijk of het alleen gaat om ziekenhuiszorg of dat er ook ander zorggebruik, zoals ambulancezorg of revalidatie, is meegenomen.

Als een referentiewaarde wordt gehanteerd van € 20.000/QALY dan is de kosteneffectiviteit van rivaroxaban + ASA ten opzichte van ASA alleen gunstig.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 29 januari 2019.

Afkortingen

AF	Atriumfibrilleren
ALI	Acute limb ischemia (acute ischemie van het been)
ASA	Acetylsalicylzuur
CHZ	Coronaire hartziekte
DVT	Deep-vein thrombosis (diep-veneuze trombo-embolie)
HF	Hartfalen
HS	Haemorrhagic stroke (beroerte)
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (incrementele kosteneffectiviteitsratio)
ICH	Intracranial haemorrhage (intracraniale bloeding)
IS	Ischemic stroke
LYG	Life years gained (gewonnen levensjaren)
MI	Myocard infarct
PAV	Perifeer arterieel vaatlijden
PE	Pulmonaire embolie
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis (probabilistische gevoeligheidsanalyse)
QALY	Quality Adjusted Life Years
VTE	Veneuze trombo-embolie

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor de uitbreiding van de nadere voorwaarde voor een geneesmiddel die al is opgenomen op lijst 1A, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van rivaroxaban (Xarelto®) voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen.

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

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

1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor rivaroxaban. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "Preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte of symptomatische perifeer arterieel vaatlijden met een hoog risico op ischemische voorvallen".

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Coronaire hartziekte (CHZ) wordt veroorzaakt door atherosclerose van de kransslagaders wat leidt tot een inperking van de bloedstroom naar het hart.¹ Een deel van de patiënten is asymptomatisch, andere patiënten hebben stabiele angina pectoris of acuut coronair syndroom.^{2,3}

Perifeer arterieel vaatlijden (PAV) is een atherosclerotisch proces leidend tot stenose en occlusie van niet-cerebrale en niet-coronaire vaten van de onderste ledematen. De ziekte manifesteert zich via claudicatio intermittens, kritieke ischemie, acute ischemie van het been (ALI) of asymptomatisch.⁴ Bij symptomatische PAV patiënten treden er verschillende symptomen op zoals claudicatio intermittens, atypische pijn in de benen en daarnaast kan er ook acute of chronische ischemische ulceraties en gangreen van de onderste ledematen optreden wat kan leiden tot amputatie.⁵ CHZ en PAV hebben een gemeenschappelijke onderliggende pathofysiologie en kunnen daardoor gelijktijdig optreden. Indien patiënten beide ziekten hebben dan is er sprake van een hogere morbiditeit en mortaliteit.⁶

1.3 Epidemiologie

In 2017 heeft het PHARMO instituut in opdracht van de aanvrager onderzoek gedaan naar de prevalentie van CHZ en/of PAV in Nederland. De prevalentie van alleen PAV werd geschat tussen de 4,1/1000 PY en 11,8/1000 PY in respectievelijk 2010 en 2015. De prevalentie van gelijktijdige CHZ en PAV werd geschat tussen 0,7/1000 PY en 3,7/1000 PY in respectievelijk 2010 en 2015.⁷ Deze stijging in

prevalentie wordt waarschijnlijk vooral veroorzaakt door een verbetering in de registratie in die periode. Volgens de aanvrager is het te verwachten dat de groei van de prevalentie cijfers na 2015 afvlakken tot een constante prevalentie die maximaal 10% hoger ligt dan die in 2015. Van de PHARMO populatie valt 86% van de patiënten onder de categorie stabiele patiënten in de preventieve fase.

1.4 Ziekte last

De patiënten in het model zijn gemiddeld 68 jaar oud en 78% van de populatie is mannelijk. Op basis van gegevens van het CBS komt naar voren dat de gemiddelde levensverwachting (gewogen gemiddelde op basis van geslacht) dan nog 17,39 jaar is. Gecorrigeerd voor leeftijd is het aantal te winnen QALYs in de algemene bevolking 14,01 QALY.

Uit het model blijkt dat een gemiddelde patiënt, van 68 jaar, met alleen ASA nog ongeveer 10 QALYs (gedisconteerd) zal winnen en 11,49 QALYs zonder discontering. De ziekte last van deze patiëntenpopulatie is hiermee 0,18 (= (14,01-11,49)/14,01) mede omdat er hier sprake is van secundaire preventie. Hierdoor is de laagste ziekte last categorie van toepassing waarvoor de referentiewaarde van €20.000/QALY geldt.

1.5 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van rivaroxaban in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in rivaroxaban in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van rivaroxaban ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van eerdere beoordelingen van het Zorginstituut voor andere indicaties van rivaroxaban.

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase, Cochrane Library en Econlit database. De datum van het literatuuronderzoek door de aanvrager is niet bekend bij het Zorginstituut. Wel is bekend dat er een literatuuronderzoek is gedaan in opdracht van de aanvrager door Creativ-Ceutical. Titel van het rapport over de systematic literature review is "Systematic literature review of cost-effectiveness models in patients with chronic coronary artery disease (CAD) and peripheral artery disease (PAD).

Tabel 1 geeft weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
		<i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>			
Eikelboom et al. 2017 ⁸ COMPASS studie	Gerandomiseerd dubbelblind, dubbeldummy fase III	27.395	Patiënten met stabiele HVZ (CAV en/of PAV)	Rivaroxaban (2 maal daags 2,5 mg) + ASA (100 mg per dag) vs. ASA (100 mg per dag) vs. rivaroxaban (2 maal daags 5 mg)	gem. follow-up van 23 maanden	Primair: samengestelde uitkomstmaat met CV overlijden, beroerte of MI Belangrijkste uitkomstmaat op veiligheid: Majeure bloedingen
Connolly et al. 2017 ⁹ COMPASS studie	Gerandomiseerd dubbelblind, dubbeldummy fase III	24.824	Subgroep analyse uit COMPASS studie voor patiënten met CAV	Rivaroxaban (2 maal daags 2,5 mg) + ASA (100 mg per dag) vs. ASA (100 mg per dag) vs. rivaroxaban (2 maal daags 5 mg)	Gemiddelde follow-up van 23 maanden	Zelfde als volledige COMPASS studie
Anand et al. 2017 ¹⁰ COMPASS studie	Gerandomiseerd dubbelblind, dubbeldummy fase III	7.470	Subgroep analyse uit COMPASS studie voor patiënten met PAV	Rivaroxaban (2 maal daags 2,5 mg) + ASA (100 mg per dag) vs. ASA (100 mg per dag) vs. rivaroxaban (2 maal daags 5 mg)	Mediane follow-up duur van 21 maanden	Zelfde als volledige COMPASS studie

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

De huidige standaardbehandeling in Nederland voor hoog-risico patiënten met CHD en/of PAV is acetylsalicylzuur (ASA) monotherapie. ASA monotherapie is aanbevolen voor CHD patiënten na de acute fase in verschillende Nederlandse richtlijnen. Voor PAV patiënten is ASA monotherapie of clopidogrel aanbevolen als standaardtherapie. Er zijn geen specifieke medicamenteuze aanbevelingen voor hoog-risico patiënten. Uit PHARMO data is ook te zien dat de medicamenteuze behandeling met ASA monotherapie de eerste keus is in Nederland.⁷ Deze keuze voor ASA als standaardbehandeling wordt ook gesteund door het Nederlandse expertpanel die door de aanvrager is ingesteld.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

2.3 Analyse techniek

Soort analyse

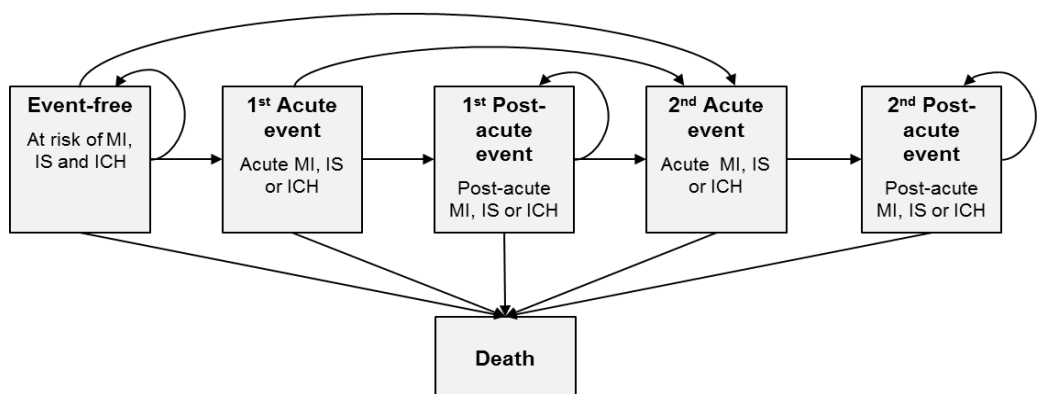
Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse.

Economisch model

Modelstructuur

De modelstructuur van het Markov model is weergegeven in figuur 1. Patiënten stromen het model in bij de gezondheidstoestand 'event free'. Patiënten blijven in deze gezondheidstoestand totdat ze een event krijgen (myocardiinfarct, ischemische beroerte of intracranieële bloeding), twee van deze events of sterfte. Deze drie mogelijke events zijn de zogenaamde belangrijke events in tegenstelling tot andere events die een patiënt kan hebben, zoals gastro-intestinale bloedingen. Deze events worden ook wel de gezondheid events genoemd.

Na een eerste event die niet fataal is gaan patiënten naar de gezondheidstoestand 'first acute event' voor een cyclus en daarna na de 'post acute event' toestand voor de volgende cycli totdat er een tweede event plaatsvindt of de patiënt overlijdt. In figuur 1 lijkt het er alleen wel op dat het wel mogelijk is om van een eerste acute event gelijk weer naar een tweede acute event te krijgen. In het model is het niet mogelijk om drie of meer belangrijke events te krijgen. In elke gezondheidstoestand is het mogelijk om bijkomende gezondheid events te krijgen. patiënten kunnen niet meer dan één belangrijk event per cyclus krijgen, maar kunnen wel meer dan één gezondheid event en bijwerkingen krijgen.



Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor rivaroxaban bij preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen.

Gezondheidstoestanden

De gezondheidstoestanden geven volgens de aanvrager de belangrijkste stadia aan de ziekteprogressie en geven de toestand van de patiënt aan. Elke gezondheidstoestand wordt gedefinieerd door de volgende aspecten: kansen op een nieuw event, utiliteiten en kosten. Zoals eerder aangegeven wordt in model onderscheid gemaakt tussen belangrijke events (myocard infarct, ischemische beroerte of intracraniële bloeding) en gezondheid events zoals acute ischemie van het been (ALI), grote en kleine amputaties, extracraniële bloedingen en veneuze trombo-embolie. Alle events behalve extracraniële bloedingen en veneuze trombo-embolie bestaan uit een acute fase van 3 maanden en een post-acute fase na 3 maanden. De impact van een extracraniële bloedingen en veneuze trombo-embolie is meegenomen in het model voor één cyclus van 3 maanden. Door gebruik te maken van deze structuur met een acute en post-acute event is het mogelijk om daar de kansen, kosten en kwaliteit van leven op af te stemmen.

Modelaannames

In tabel 2 zijn de verschillende aannames te vinden zoals gerapporteerd en gedaan door de aanvrager. Het Zorginstituut heeft moeite met aanname 1. Hoog-risico patiënten hebben ook een hoger bleedingsrisico en een kortere levensverwachting, waardoor aanname 1 niet per se een conservatieve aanname is.

Tabel 2: Overzicht van gedane aannames		
	<i>Aanname</i>	<i>Bron/onderbouwing door aanvrager</i>
1.	De gemodelleerde populatie (volle COMPASS populatie) is breder dan de indicatie waarvoor in Nederland vergoeding is aangevraagd. Het was echter niet mogelijk om een subset van hoog-risico patiënten af te leiden overeenkomend met hoe Nederlandse artsen dit onderscheid zouden maken. Hoewel de populatie in de COMPASS breder was dan de populatie waarvoor vergoeding is aangevraagd, was de COMPASS data het meest robuust. COMPASS was geselecteerd als de base-case populatie en de kosteneffectiviteit van rivaroxaban + ASA in deze patiënten was beoordeeld	Dit is waarschijnlijk een conservatieve aanname omdat de kosteneffectiviteit van rivaroxaban in hoog-risico patiënten waarschijnlijk beter is dan in de volledige COMPASS populatie. Dit wordt onderzocht in scenarioanalyse waarin de kosteneffectiviteit in drie subgroepen uit de COMPASS studie wordt beoordeeld die allemaal voldoen aan het criterium hoog-risico met een SMART risicoscore van $\geq 20\%$
2.	Het verschil in het relatieve behandelings-effect tussen rivaroxaban + ASA en ASA alleen is constant over de tijd	Deze aanname is geverifieerd bij Nederlandse experts. Daarnaast heeft de aanvrager geen bewijs gevonden dat het relatieve behandelings-effect van rivaroxaban gedurende de studie afnam
3.	Het is aangenomen dat de Hazard Ratio data van het REACH register het meest geschikt is om rekening te houden voor de leeftijdsafhankelijke stijgende baseline cardiovasculair event en sterfterisico	De impact van een stijgend cardiovasculair event en sterfterisico op de resultaten van het model zal worden getest in scenarioanalyses
4.	Om het model niet te gecompliceerd te maken kunnen patiënten niet meer dan twee belangrijke events krijgen in het model	In de realiteit is het mogelijk om meer dan 2 events te krijgen. Echter in de COMPASS studie kwam dit niet veel voor: 0,19% (n=17) in de rivaroxaban arm en 0,31% (n=28)

		van de ASA alleen arm hadden ≥ 2 events, en 0,011% (n=1) van de rivaroxaban arm en 0,044% (n=4) van de alleen ASA arm hadden ≥ 3 events. Als het hebben van > 2 events zal zijn gemodelleerd zal dit de kosteneffectiviteit van rivaroxaban verbeteren omdat er meer events werden geobserveerd in de vergelijkende arm. Volgens de aanvrager is deze aanname daarom conservatief
5.	Patiënten kunnen maximaal 1 belangrijk event per cyclus hebben (vb MI, IS of ICH)	In de realiteit is het mogelijk om meer dan 2 grote events binnen 3 maanden te hebben. Dat de timing van events hierdoor mogelijk niet de realiteit weerspiegelen heeft naar de verwachting van de aanvrager geen impact op de resultaten
6.	Het hebben van een acute ischemie van het been, amputatie, bloeding of veneuze trombo-embolie heeft geen impact op de kans op een volgend event in de toekomst	Het is waarschijnlijk dat de kans op een volgend event toeneemt met het aantal vorige events. Aangezien een Markov model geen geheugen heeft is dit niet meegenomen. Het is volgens de aanvrager zeer onwaarschijnlijk dat het niet meenemen van de grotere kans een aanzienlijke invloed heeft op de resultaten
7.	Het is aangenomen dat enige beperking in de inclusie en/of schatting van de kosten items geen substantiële impact zullen hebben op de resultaten	Deze aanname zal worden getest in scenarioanalyses waar zal worden bekeken welke kostencategorieën de meeste impact hebben op de resultaten

Cyclusduur, cohortgrootte en moment van instroom in model

In overeenstemming met eerdere modellen was de cyclusduur 3 maanden met daarbij een maximum van één acuut event per cyclus. De cohortgrootte in het model bestaat uit één gemiddelde patiënt.

Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Volgens de aanvrager sluiten de levenslange tijdshorizon en behandelduur goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. In het model was daarbij de maximale tijdshorizon en behandelduur 33 jaar. In scenarioanalyses is de tijdshorizon gevarieerd naar 5, 10 en 20 jaar.

Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

De aanvrager geeft aan dat de analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De klinische experts hebben aangegeven dat hoog-risico patiënten te

maken krijgen met productiviteitsverliezen op het werk op het moment dat ze lijden aan coronaire hartziekten. De startleeftijd in het model is gemiddeld 68 jaar, dus boven de pensioengerechtigde leeftijd. Echter vanwege de leeftijdsdistributie zal een beperkt deel van de patiënten nog wel werken. De productiviteitsverliezen van de groep zijn meegenomen in de analyse.

Discontering

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gediscoteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gediscoteerd met 1,5%.

Conclusie: Het Zorginstituut heeft geen opmerkingen over de analyse techniek en de beschrijving van het model.

2.4 Inputgegevens

Studiepopulatie

De patiëntenpopulatie in het model is hetzelfde als de volledige patiëntenpopulatie in de COMPASS studie bestaande uit patiënten met een coronaire hartziekte (CHZ) en/of perifeer arterieel vaatlijden (PAV).⁸ Deze populatie komt overeen met de geregistreerde indicatie, maar niet met de populatie waarvoor vergoeding is aangevraagd in Nederland. In Nederland is er vergoeding aangevraagd voor hoog-risico patiënten zoals gedefinieerd door de geraadpleegde Nederlandse experts. De aanvrager geeft aan dat het dan zal gaan om patiënten met een SMART risico score van $\geq 20\%$. Echter voor de COMPASS populatie kan de SMART score niet berekend worden omdat niet alle benodigde risicofactoren voor het berekenen van de score gemeten zijn. De geschatte SMART risico score op basis van de wel beschikbare gegevens is 16%. Echter specifieke subgroepen in de COMPASS studie lijken wel voornamelijk uit hoog-risico patiënten te bestaan. Daarbij gaat het om de volgende subgroepen:

- Patiënten met CHZ en PAV
- Patiënten met CHZ (met of zonder PAV) en hartfalen
- Patiënten met CHZ (met of zonder PAV), eerder myocard infarct en nierinsufficiëntie

De kosteneffectiviteit van deze drie groepen zijn beoordeeld in scenarioanalyses. Het is echter niet geheel duidelijk of de Nederlandse cardiologen de SMART risico score ook (zullen gaan) gebruiken in de dagelijkse klinische praktijk of dat de voorkeur naar een ander instrument gaat om de risico te bepalen.

Tabel 3: Patiëntkenmerken bij behandeling met rivaroxaban en acetylsalicylzuur (ASA) (volledige COMPASS populatie)⁸		
	<i>Rivaroxaban + ASA</i>	<i>ASA alleen</i>
Aantal (N)	9152	9126
Gemiddelde leeftijd \pm SD	68,3 \pm 7,9	68,2 \pm 8,0
Vrouwelijk (%)	22,5	21,8
Body-mass index, kg/m ² \pm SD	28,31 \pm 4,77	28,38 \pm 4,73
eGFR, ml/min \pm SD	73,8 \pm 17,8	73,7 \pm 18,1
Systolische bloeddruk, mm Hg \pm SD	136 \pm 17	136 \pm 17
Diastolische bloeddruk, mm Hg \pm SD	77 \pm 10	78 \pm 10
Risicofactoren		
Rookstatus		
Huidige roker (%)	21	22
Voormalig roker (%)	47	47
Diabetes (%)	38	38
Hypertensie	75	75

Perifere arteriële ziekte	27	27
Eerder myocard infarct	62	63
Percutane coronaire interventie		
Eerdere CABG operatie	30	28
Hartfalen	21	22
Beroerte	4	4
Eerdere behandeling		
ACE inhibitor of ARB	71	72
Lipiden verlagende medicatie	90	89
Calcium antagonist	26	27
β – blocker	70	70
Regio		
Noord-Amerika	1.304	1.309
Zuid-Amerika	2.054	2.054
West-Europe inclusief Australië, Israël en Zuid-Afrika	2.855	2.855
Oost-Europa	1.607	1.604
Azië, Oceanië en ander	1.332	1.304

Effectiviteit

Klinische effecten

De efficacy van de behandeling is uitgedrukt als het (verminderde) risico op grote cardiovasculaire complicaties. Alle events (uitgedrukt als event rates) en bijwerkingen zijn geobserveerd over een periode van 4 jaar in de COMPASS studie. De event rates toegepast in het model zijn constant gedurende de eerste vier jaar in het model en hiervoor zijn de data over het aantal events in de ASA arm van de COMPASS studie gebruikt. Om het aantal event rates bij de behandeling met rivaroxaban + ASA te bepalen zijn hazard ratio's gebruikt.¹¹ Volgens de aanvrager is er hierbij gebruikt van alle data over de klinische effecten uit de COMPASS studie inclusief de data van de 16,5% van de patiënten die na 4 jaar follow-up definitief gestopt is met de behandeling.

Daarnaast is de aanvrager ervan uitgegaan dat het relatieve behandelingseffect van rivaroxaban + ASA ten opzichte van ASA alleen na de 4 jaar observatieperiode van de COMPASS studie constant blijft. Deze aanname is getest in een scenarioanalyse.

Transitiekansen

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt verkregen uit de volgende klinische studies: COMPASS studie en REACH register.¹²

De aanvrager geeft aan dat de transitiekansen in het model zijn berekend in vier stappen, zijnde: 1) baseline transitie voor cardiovasculaire events (jaar 1 tot 4), 2) baseline transitie voor sterfte (jaar 1 tot 4), 3) baseline transitie vanaf jaar 5 en 4) rivaroxaban en ASA transitie.

Stap 1: Baseline transitie voor cardiovasculaire events (jaar 1 tot 4)

Data over fatale en niet-fatale cardiovasculaire events uit de ASA arm in de COMPASS studie zijn gebruikt om de transitie tussen gezondheidstoestanden te bepalen. De gemiddelde niet-fatale cardiovasculaire event ratio per elke 3 maanden uit de COMPASS studie is gebruikt voor de transitie in de eerste vier jaar in het model. Deze zijn te vinden in tabel 4.

Tabel 4: Transitiekansen tussen gezondheidstoestanden		
<i>Gezondheidstoestand</i>	<i>Eerste event (Acuut) Health State</i>	<i>Drie maanden risico ASA arm</i>
Geen events	Eerste Event: MI	0,00290
	Eerste Event: IS	0,00176
	Eerste Event: ICH	0,00029
		<i>Hazard ratios rivaroxaban + ASA</i>
	MI	0,86
	IS	0,51
	ICH	1,16
<i>Gezondheidstoestand</i>	<i>Risico per cyclus (3 maanden)</i>	
<i>Eerste event: MI</i>	<i>Eerste MI (acuut) 0-3 maanden</i>	<i>Eerste MI (post-acuut) 3+ maanden</i>
Tweede Event: MI	0,00641	0,01852
Tweede Event: IS	0,00641	0,00231
Tweede Event: ICH	0,00000	0,00000
<i>Eerste event: IS</i>	<i>Eerste IS (acuut) 0-3 maanden</i>	<i>Eerste IS (post-acuut) 3+ maanden</i>
Tweede Event: MI	0,00000	0,00356
Tweede Event: IS	0,01042	0,01779
Tweede Event: ICH	0,00000	0,00000
<i>Eerste Event: ICH</i>	<i>Eerste ICH (acuut) 0-3 maanden</i>	<i>Eerste ICH (post-acuut) 3+ maanden</i>
Tweede Event: MI	0,00000	0,00000
Tweede Event: IS	0,00000	0,01754
Tweede Event: ICH	0,07143	0,00000

Patiënten kunnen overgaan naar de gezondheidstoestand 'second acute event' vanuit de acute fase van het eerste event of van de post-acute fase van het eerste event. Deze transitiekansen zijn ook te zien in tabel 4 (onderste deel). De aanvrager geeft daarbij aan dat meerdere transitiekansen gelijk zijn aan 0 vanwege het kleine aantal tweede events in de COMPASS studie.

Stap 2: Baseline transitities voor sterfte

In het model kunnen patiënten vanuit elke gezondheidstoestand sterven. Zoals eerder aangegeven wordt er daarbij onderscheid gemaakt tussen cardiovasculaire sterfte en achtergrondsterfte. De categorie cardiovasculaire sterfte bestaat uit verschillende categorieën, zijnde sterfte als gevolg van myocard infarct, beroerte, hartfalen, na een cardiologische interventie, plotselinge hartdood, fatale bloeding en andere cardiovasculaire sterfte. In de gezondheidstoestanden 'Event-free' en 'First Event' is er onderscheid gemaakt in de transitiekansen tussen de verschillende categorieën cardiovasculaire sterfte. In de toestand 'Second event' is dit niet gedaan vanwege gebrek aan data.

Naast cardiovasculaire sterfte is ook de zogenaamde achtergrondsterfte meegenomen in het model. Hierbij zijn de bekende cardiovasculaire sterfgevallen afgetrokken van de leeftijdsspecifieke totale sterfte in Nederland. Hiervoor zijn sterftegegevens van het CBS voor het jaar 2016 gebruikt.^{13,14} Aangepaste sterfte rates zijn berekend door het aantal cardiovasculaire doden te delen door de totale sterfte.¹⁴ Hierbij is wel onduidelijkheid of wel alle cardiovasculaire sterfte wel is meegenomen in het model met als mogelijk gevolg dat deze sterfte is onderschat.

Stap 3: Baseline transitities vanaf jaar 5

Het risico vanaf jaar 5 is aangepast om het verhoogde risico op cardiovasculaire events bij ouder wordende patiënten te simuleren. Om rekening te houden met dit

verhoogde risico zijn na de eerste 4 jaar hazard ratio's uit de REACH studie toegepast op de baseline data van de ASA studie arm in het model.¹² Deze hazard ratio's zijn 1,03 voor het volgende cardiovasculaire event en 1,05 voor cardiovasculaire gerelateerde sterfte. Deze ratio's zijn vermenigvuldigd met de risico's op events en sterfte. De aanvrager geeft daarbij aan dat de patiëntenpopulatie in de twee studies grotendeels overeenkomt.¹²

Stap 4: Rivaroxaban + ASA transitities

In het model zijn hazard ratio's gebruikt om gebruikte transitities voor de behandeling met ASA alleen om de aangepaste transitiekansen voor de behandeling met rivaroxaban + ASA te berekenen. Daarbij is er van uitgegaan dat dezelfde hazard ratio gebruikt kon worden voor de verschillende gezondheidstoestanden. Daarnaast is er aangenomen dat deze hazard ratio's constant over de tijd zijn. De verschillende gebruikte hazard ratio's zijn te vinden in tabel 5.

Tabel 5: Hazard ratio's efficacy behandeling rivaroxaban + ASA tov alleen ASA	
MI	0,86
IS	0,51
ICH	1,16
ALI	0,55
Kleine amputatie	0,65
Grote amputatie	0,57
Grote niet-fatale bloeding	1,79
Veneuze trombo-embolie	0,61
<i>Efficacy behandeling aangaande sterfte</i>	
MI	0,78
Beroerte	0,78
Hartfalen	0,78
CV procedure	0,78
Plotselinge hartdood	0,78
Andere cardiovasculaire sterfte	0,78
Alle cardiovasculaire sterfte	0,78
Bloeding	1,49
Achtergrondsterfte	1,00

Andere belangrijke event rates

Net zoals alle andere kansen behalve sterfte zijn de kansen op bijwerkingen direct afkomstig van de ASA arm van de COMPASS studie.⁸ Het is daarbij aangenomen dat de baseline event rates constant over de tijd zijn. De al eerder gerapporteerde hazard ratio's voor rivaroxaban zijn gebruikt om de rates voor rivaroxaban + ASA te berekenen. Deze kansen zijn te vinden in tabel 6.

Tabel 6: ASA event kansen per cyclus	
ALI	0,00064
Kleine amputatie	0,00043
Grote amputatie	0,00037
Grote niet-fatale bloeding	0,00217
Veneuze trombo-embolie	0,00061

Volgens de aanvrager zijn de mogelijke 'competing risks' op de volgende manier meegenomen. De gezondheidstoestanden zijn 'event free', 'first acute event (MI, IS of ICH)', 'first post-acute event', 'second acute event', 'second post-acute event' en 'death'. Een patiënt kan geen twee events hebben in één modelcyclus van 3 maanden, maar wel twee events in opeenvolgende cycli met in totaal maximaal

twee events. Volgens de aanvrager zou de cyclusduur van 3 maanden bij hoogfrequente events een beperking kunnen zijn. Daarom is het mogelijk om gelijk van 0 naar twee events te gaan in het model, maar de daarbij horende transitiekansen zijn laag. Dit komt volgens de aanvrager ook overeen met de observaties in de COMPASS studie. Andere 'health events' zijn niet gekoppeld aan de gezondheidstoestanden en in elke gezondheidstoestand (behalve 'death') kan een dergelijk event plaatsvinden. Daarnaast zijn er ook geen maximum aantal 'health events'.

Utiliteiten

De utiliteiten voor de 'event-free' en acute events zijn afkomstig uit de studie van Greenhalgh et al (2011).¹⁵ Deze data zijn volgens de aanvrager eerder gebruikt voor acuut coronair syndroom (ACS), zoals bij een NICE dossier. Volgens de aanvrager is het niet te verwachten dat de kwaliteit van leven van een patiënt met een myocard infarct met een onderliggende acuut coronair syndroom anders is dan bij een patiënt met de onderliggende aandoening CHZ en/of PAV. Data over de utiliteiten voor post-events zijn afkomstig van Ara et al waarbij het wel nodig was om enkele aanpassingen te doen zodat deze utiliteiten niet hoger zijn dan de kwaliteit van leven zonder event. Het Zorginstituut heeft daarbij wel vragen in hoeverre deze Britse utiliteiten valide zijn voor Nederland.

De baseline utiliteit is 0,842 en die is van toepassing als er geen sprake is van een event. In tabel 7 zijn alle utiliteiten en disutiliteiten te vinden. Het is daarbij ook onduidelijk of deze utiliteiten nog gecorrigeerd zijn voor de leeftijd met behulp van Nederlandse gegevens.¹⁶

In het model worden disutiliteiten meegenomen voor ALI, grote amputaties, grote niet-fatale bloedingen en veneuze trombo-embolie. De disutiliteiten voor grote amputaties worden daarbij meegenomen tot aan het einde van de looptijd van het model. Het valt daarbij op dat er geen disutiliteiten worden meegenomen voor kleine amputaties.

De aanvrager geeft aan dat er geen literatuur is gevonden over utiliteiten voor gecombineerde gezondheidstoestanden. Daarom is er uitgegaan van de volgende aanname: de utiliteit van een gezondheidstoestand met een tweede grote event wordt bepaald door de laagste utiliteit van de twee events.

Tabel 7: Utiliteiten zoals gebruikt in het model			
Utiliteit toestand 'event free'	0,842		
<i>Utiliteiten van verschillende events</i>	<i>Acuut (huidige cyclus)</i>	<i>Post-acuut (max 4 cycli)</i>	<i>Post-acuut (na 4 cycli)</i>
Myocard infarct	0,779	0,821	0,821
IS	0,703	0,748	0,792
ICH	0,703	0,748	0,792
<i>Disutiliteiten</i>			
ALI	-0,290		0,000
Kleine amputatie	0,000		0,000
Grote amputatie ^a	-0,410		-0,410
Grote niet-fatale bloeding	-0,100		0,000
Veneuze trombo-embolie	-0,110		0,000

^a Deze disutiliteit blijft van toepassing totdat de patiënt is overleden of einde van de doorlooptijd model

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënt en familie en kosten binnen andere sectoren onderdeel te zijn van de analyse. De aanvrager heeft kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van

patiënt en familie en kosten binnen andere sectoren meegenomen in het model. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2018. De verschillende kosten items zijn afkomstig uit de literatuur of afgeleid van gegevens uit databronnen. De voorkeur van de aanvrager ging daarnaast uit naar referenties die ook al bij andere farmaco-economische dossiers zijn gebruikt.

Kosten binnen de gezondheidszorg

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

Voor de geneesmiddelenprijzen is er uitgegaan van de Z-index.¹⁷

In het model is er een optie waarin met de behandeling wordt gestopt na een myocard infarct, intracranieële bloeding of grote bloeding. Hierbij is het ook mogelijk dat patiënten de therapie permanent kunnen staken. Deze optie is gekozen door het Zorginstituut als base-case analyse, en hiervoor zijn gegevens uit de COMPASS studie gebruikt.

Bij de kosten voor events wordt er onderscheid gemaakt tussen acuut en post-acuut en omvatten alle zorgkosten gerelateerd aan dat specifieke event. De acute kosten zijn van toepassing gedurende één cyclus van 3 maanden. De post-acute kosten zijn voornamelijk follow-up kosten en zijn van toepassing net zolang de patiënt in de post-acute gezondheidstoestand verblijft. De kosten in de 'event-free' toestand bestaat naast de geneesmiddelen kosten uit één bezoek aan de huisarts per cyclus. Naast de kosten voor events zijn ook de kosten voor sterfte meegenomen en deze zijn allemaal eenmalig mee te nemen. Een overzicht van de verschillende kosten binnen de gezondheidszorg zijn te vinden in tabel 8. Een deel van de kosten zijn gebaseerd op studies die al meer dan 10 jaar geleden zijn gepubliceerd. Hierdoor zijn er twijfels bij het Zorginstituut over of deze kosten nog wel valide zijn vanwege veranderingen in de klinische praktijk in de afgelopen jaren. De aanvrager geeft aan dat ze geen recentere publicaties hebben gevonden of dat recentere publicaties lagere kosten aangeven. Volgens de aanvrager is er nu gekozen voor de meest conservatieve benadering. Daarnaast is het onduidelijk of wel al het relevante zorggebruik is meegenomen. Zo is het bijvoorbeeld niet duidelijk of de kosten van een ambulance of de kosten van revalidatie zijn meegenomen in deze geaggregeerde kosten.

Tabel 8: Kosten binnen de gezondheidszorg (2018 €)			
<i>Zorggebruik</i>	<i>Kosten per cyclus</i>	<i>Standard error</i>	<i>Bron</i>
Rivaroxaban (2,5 mg tweemaal daags)	€209,07		Z-index ¹⁷
Acetylsalicylzuur (ASA) (100 mg eenmaal daags)	€4,42		Z-index ¹⁷
Grote niet-fatale extracranieële bloeding	€10.264,90	±€3.079,47	Vonkeman et al. 2007 ¹⁸
Geen event	€33,91	±€9,90	Kostenhandleiding 2016 ¹⁹
Acuut myocard infarct	€19.092,39	±€5.727,72	Soekhlal et al. 2013 ²⁰
Acuut ischemische beroerte	€36.461,27	±€10.938,38	Baeten et al. 2010 ²¹
Acuut intracranieële bloeding	€36.461,27	±€10.938,38	Baeten et al. 2010 ²¹
Post-acute myocard infarct	€303,80	±€91,14	Soekhlal et al. 2013 ²⁰
Post-acute ischemische beroerte	€2.300,00	±€690,00	Baeten et al. 2010 ²¹

Post-acute intracraniale bloeding	€2.300,00	±€690,00	Baeten et al. 2010 ²¹
ALI (eerste cyclus)	€490,82	±€147,25	Fokkenrood et al. 2014 ²²
ALI (volgende cycli)	€490,82	±€147,25	Fokkenrood et al. 2014 ²²
Kleine amputatie (eerste cyclus)	€7.736,13	±€963,33	Van den Houten et al. 2016 ²³
Kleine amputatie (volgende cycli)	€360,05	±€57,92	Van den Houten et al. 2016 ²³
Grote amputatie (eerste cyclus)	€15.472,26	±€1.926,66	Van den Houten et al. 2016 ²³
Grote amputatie (volgende cycli)	€720,09	±€115,84	Van den Houten et al. 2016 ²³
Veneuze trombo-embolie	€2.895,56	±€868,67	NZA declaratiecode Spoedeisende hulp ²⁴ , Handleiding voor kostenonderzoek 2016 ¹⁹
<i>Kosten gerelateerd aan sterfte</i>			
Myocard infarct	€2.901,70	±€870,51	Heeg et al. 2006 ²⁵
Beroerte	€6.229,58	±€1868,88	Van Exel et al. 2003 ²⁶
Bloeding	€6.229,58	±€1868,88	Van Exel et al. 2003 ²⁶
Hartfalen	€2.901,70	±€870,51	Heeg et al. 2006 ²⁵
CV procedure	€1.276,40	±€382,92	Van Hout en Simoons 2001 ²⁷
Plotselinge hartdood	€2.901,70	±€870,51	Heeg et al. 2006 ²⁵
Andere cardiovasculaire sterfte	€1.276,40	±€382,92	Van Hout en Simoons 2001 ²⁷
Alle cardiovasculaire dood	€2.555,30	NA	Gewogen gemiddelde van kosten cardiovasculaire sterfte
Niet cardiovasculaire dood	€1.276,40	±€382,92	Van Hout en Simoons 2001 ²⁷

In een scenarioanalyse zijn de ongerelateerde kosten in gewonnen levensjaren meegenomen. Hierin zijn alle ziekten meegenomen behalve de ziekten die gerelateerd zijn aan de huidige indicatie. Het gaat daarbij om 'coronaire hartziekten', 'beroerte', 'hartfalen' 'ziekten van de vaten' en andere hartziekten inclusief pulmonaire'. De jaarlijkse schattingen zijn omgerekend naar kosten per cyclus van 3 maanden. De kosten van het laatste levensjaar zijn daarbij verdeeld over de laatste vier cycli waarin de patiënt nog leefde.

Kosten van patiënt en familie

Kosten van patiënt en familie zijn kosten die optreden buiten de gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De aanvrager geeft aan dat de reiskosten van de patiënt zijn meegenomen in het model en zijn toegevoegd aan de totale kosten binnen de gezondheidszorg bij de 'acute event states', de 'post-acute event states' en de 'no event' gezondheidstoestanden.

Bij het meenemen van deze kosten zijn volgens de aanvrager de volgende aannames gedaan:

- Reiskosten bij de acute fase van een event (duur één cyclus): hierbij is een

- reis naar het ziekenhuis meegenomen en die is gedaan met de auto, taxi of openbaar vervoer en dat is gelijk verdeeld over deze drie transportopties.
- Reiskosten bij de post-acute fase van een event: jaarlijks reizen de patiënten één keer naar het ziekenhuis of naar de huisarts. De helft van deze reizen worden gedaan per auto en de andere helft met openbaar vervoer.
 - Reiskosten bij de no event gezondheidstoestand: tijdens elke cyclus reizen de patiënten naar de huisarts. De helft van deze reizen worden gedaan met de auto en de andere helft met het openbaar vervoer.

De kosten van mantelzorg zijn volgens de aanvrager verwaarloosbaar in deze patiëntenpopulatie en zijn daarom niet meegenomen. Daarnaast zijn volgens de aanvrager de verschillen tussen de beide behandelingen klein met daardoor weinig effect op de kosteneffectiviteitsratio. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit wel het geval is als er sprake is van een niet-dodelijk event die ook invloed hebben op de kosten en de utiliteiten. Bij deze events is het volgens het Zorginstituut wel aannemelijk dat er sprake zal zijn van niet-verwaarloosbare hoeveelheid mantelzorg.

Een overzicht van de reiskosten is te vinden in tabel 9. De invloed van het meenemen van de kosten van productiviteitsverliezen en de reiskosten zijn meegenomen in een scenarioanalyse.

Tabel 9: Kosten van patiënt en familie, zijnde reiskosten			
Type zorg	Afstand ¹⁹	Vervoermiddel	Kosten per km ¹⁹
Ziekenhuis	7 kilometer	Auto	€0,19 + €3,11 (parkeerkosten)
		Openbaar vervoer	€0,19
		Taxi	€2,66 + €3,06 (startkosten)
Huisarts	1,1 kilometer	Auto	€0,19
		Openbaar vervoer	€0,19

Kosten binnen andere sectoren

Kosten binnen andere sectoren zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. In het model zijn de kosten van productiviteitsverliezen van betaald werk onder de pensioengerechtigde leeftijd meegenomen. De gemiddelde leeftijd van de populatie is bij de start van het model 68,3 jaar met een standaarddeviatie van 7,8. Bij een gemiddelde pensioenleeftijd van 66 jaar is daardoor al een groot deel van de populatie met pensioen. Echter als er wordt uitgegaan van een normaal verdeling van de leeftijd is 37% van de populatie bij de start van het model nog niet met pensioen.

Bij de berekening van de kosten van de productiviteitsverliezen is er gebruik gemaakt van de frictieperiode zoals bepaald in 2016 zijnde 85 kalender dagen oftewel 60 werkdagen.¹⁹ De aanvrager heeft verder uitgerekend wat het gemiddelde dagloon is. Voor de berekening is er uitgegaan van de productiviteitskosten per uur van zowel man als vrouw, arbeidsparticipatie in leeftijdsgroep 45-65 jaar en percentage parttime werkende (onbekend hoeveel uur). De kosten van productiviteitsverliezen is daarmee €212,38 per dag.

Het aantal dagen verzuim is afkomstig van een Zweedse bron²⁸ (Socialstyrelsen/ Swedish National Board of Health and Welfare) en is gerelateerd aan het aantal dagen verblijf in het ziekenhuis voor de verschillende ICD 10 codes gerelateerd aan de events. Daarbij is er ook nog rekening gehouden met de weekenden waardoor maar 5/7 van de duur van de ziekenhuisopname echt is meegenomen als verzuim van betaald werk, oftewel alle ziekenhuisopnames zijn vermenigvuldigd met 5/7 en dat is het aantal dagen verzuim waarvoor productiviteitsverliezen worden meegenomen. In het geval van sterfte is uitgegaan van de duur van de

frictieperiode van 60 dagen. Daarnaast heeft de aanvrager nog twee scenario's uitgevoerd waarin in scenario 1 wel het weekend is meegenomen en is de gehele duur van de hospitalisatie meegenomen als productiviteitsverlies. In het tweede scenario zijn de dagen van werk verdubbeld en is die tijd als de duur van de productiviteitsverliezen meegenomen. Een overzicht van het aantal dagen verzuim zoals meegenomen door de aanvrager in de base-case analyse is te vinden in tabel 10.

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in deze aanpak in de base-case analyse. De aanpak zoals beschreven in het tweede scenario vindt het Zorginstituut realistischer en daar gaat dan ook de voorkeur naar uit. Dit omdat in de nu gekozen optie om het aantal dagen verzuim te berekenen bij een event zorgt voor een aanzienlijke onderschatting van het daadwerkelijke verzuim. Dit omdat niet te verwachten is dat patiënten gelijk na ontslag uit het ziekenhuis weer volledig aan het werk gaan.

Event	Aantal dagen verzuim ²⁸	Kosten
Acuut myocardinfarct	2,9	€615,91
Beroerte	8,55	€1.815,87
Intracraniale bloeding	4,51	€957,84
Acute ischemie van het been	8,64	€1.834,98
Kleine amputatie	3,55	€753,96
Grote amputatie	6,43	€1.365,62
Grote niet fatale intracraniale bloeding	3,21	€681,75
Veneuze trombo-embolie	3,45	€732,72
Sterfte	60 (complete frictieperiode)	€12.742,94

De gebruikte kostengegevens zijn afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen en voldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie.

Discussie inputgegevens: De patiëntenpopulatie in het model komt niet overeen met de populatie waarvoor vergoeding in Nederland wordt aangevraagd. De populatie in het model heeft waarschijnlijk een lager risico op ischemische voorvallen dan de populatie die mogelijk in Nederland in aanmerking komt voor behandeling met rivaroxaban. Het Zorginstituut had graag meer inzicht gekregen in de verschillen tussen de populaties (COMPASS studie en hoog-risico populatie in Nederland) en de mogelijke invloed daarvan op de resultaten qua transitiekansen, effecten uitgedrukt in QALYs en kosten naast de uitgevoerde scenarioanalyses voor de geselecteerde subgroepen.

Voor de kosten binnen de gezondheidszorg zijn verschillende Nederlandse publicaties gebruikt waarbij er geen onderscheid is gemaakt in zorggebruik en de prijzen van dat zorggebruik. Zo is onduidelijk of het alleen gaat om ziekenhuiszorg of dat er ook ander zorggebruik is meegenomen. Het Zorginstituut kan zich niet vinden in het niet-meenemen van de kosten van mantelzorg. Volgens de aanvrager zijn de verschillen tussen beide behandelingen klein en verwacht daarom niet het niet meenemen van de kosten van mantelzorg veel invloed heeft op de kosteneffectiviteitsratio. Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de berekening van de kosten van productiviteitsverliezen. De huidige aanpak leidt tot een onderschatting van het aantal dagen verzuim na een event, omdat er is aangenomen dat een patiënt meteen na ontslag uit een ziekenhuis gelijk weer aan het werk gaat. Het Zorginstituut ziet meer in het tweede scenario waarin het aantal dagen productiviteitsverlies het dubbele is van het aantal dagen hospitalisatie.

Conclusie inputgegevens: Het Zorginstituut heeft nog verschillende opmerkingen en vragen over de inputgegevens.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Validatie

Interne validatie

De ontwikkelaar van het model (Creative Ceutical) heeft het model gevalideerd door de klinische en technische aannames met een externe wetenschappelijke adviesraad te bespreken. Daarnaast heeft Bayer aan een andere consultant (BresMed) gevraagd om het model technisch te reviewen. Op basis van dit rapport is het model nog aangepast.

De ontwikkelaars hebben het model op verschillende manieren gevalideerd en dan vooral de technische accuraatheid in het model. Daarbij is er gekeken naar programmeerfouten, fouten bij data invoer, en logische inconsistenties in het model. Verder is er specifiek aandacht besteed aan de consistentie van de formules en de resultaten van de gevoeligheidsanalyses om te zien of deze coherent zijn. Als laatste stap zijn de resultaten van het model vergeleken met de resultaten van de COMPASS studie om te kijken of er geen verschillen zijn tussen de voorspelde en de geobserveerde event rates.

Externe validatie

Nederlandse experts hebben gekeken naar de inputgegevens op het gebied van de ziekte, epidemiologie, structuur van het model en de belangrijkste aannames. Deze Nederlandse adviesraad bestond uit zes klinische experts: twee cardiologen, drie vaatchirurgen en één internist vasculaire geneeskunde. Volgens de aanvrager is er daarbij veel aandacht geweest voor de klinische assumpties en dat de meest geschikte databronnen zijn meegenomen.

De belangrijkste punten die door de adviesraad zijn besproken zijn:

- Positie rivaroxaban in de behandeling en definitie van hoog-risico: de definitie van hoog-risico patiënten is in lijn met Nederlandse klinici en lokale richtlijnen. Een SMART risicoscore van $\geq 20\%$ wordt daarbij als hoog-risico gezien. Deze informatie is gebruikt voor het schatten van de doelgroep en de bijbehorende prevalentie.
- COMPASS en hoog-risico: De klinische experts hebben drie subgroepen geïdentificeerd in de gehele COMPASS populatie die in ieder geval als hoog-risico met een SMART score van $\geq 20\%$ wordt beschouwd. Dit zijn niet de enige patiënten die aan dit criterium voldoet. In scenarioanalyses wordt de kosteneffectiviteit van rivaroxaban + ASA in deze drie groepen bepaald.
- Epidemiologie: Volgens de aanvrager was de PHARMO studie een goede basis om het aantal patiënten met CHZ en/of PAV in Nederland te schatten. De experts geven aan dat deze informatie geschikt is.
- Vergelijkende behandeling: ASA is aanbevolen als de vergelijkende behandeling voor deze patiëntenpopulatie.
- Modelstructuur: de experts geven aan het eens te zijn met de structuur van het model en hoe de events en ziekteprogressie zijn gemodelleerd.
- Event rates en extrapolatie: het is aanbevolen om voor het definiëren van grote bloedingen alleen de ISTH criteria te gebruiken. Daarnaast is er een constant risico op bloedingen.

Gevoeligheidsanalyses

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

Univariate gevoeligheidsanalyses

In de appendix is in de tabel een overzicht te zien van alle parameters die zijn meegenomen in de univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses. Voor event rates en utiliteiten is een bèta distributie gebruikt, voor kosten schattingen is een gamma verdeling gebruikt. De standard error is zoveel mogelijk gebaseerd op informatie over de verdeling of onzekerheid in de beschikbare bronnen. Als er geen informatie over de verdeling beschikbaar is dan zijn de volgende aannames gedaan over de standard error: 30% van de gemiddelde schatting bij kosten, 20% in het geval van transitiekansen en 10% voor utiliteiten en disutiliteiten.

Volgens de aanvrager zijn alle parameters meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse behalve 'model settings' (discount ratio, gemiddelde leeftijd en geslachtsverdeling) en geneesmiddelenprijzen.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

In de probabilistische gevoeligheidsanalyse zijn dezelfde parameters meegenomen als in de univariate analyse. In deze analyse zijn er 1.000 simulaties gedaan. Het is niet helemaal duidelijk waarom er is gekozen voor 1.000 simulaties en niet voor een hoger aantal.

Scenarioanalyses

De aanvrager heeft verschillende scenarioanalyses uitgevoerd. In tabel 11 is een beschrijving te zien van de verschillende scenarioanalyses die de aanvrager heeft uitgevoerd. Het Zorginstituut vraagt zich daarbij wel af waarom de gegevens over het stoppen met de behandeling niet zijn meegenomen in de base-case analyse. Hier gaat wel de voorkeur naar uit. Daarnaast is het onduidelijk waarom de invloed van de aannames zoals beschreven in tabel 2 zijn getest in een scenarioanalyse.

Tabel 11: Verschillende scenario's die meegenomen zijn in de scenarioanalyse	
<i>Scenario</i>	<i>Beschrijving/motivatie</i>
Discount ratio	De discount ratio's voor kosten en effecten zijn gevarieerd tussen de 0 en 5%
Tijdshorizon	De resultaten zijn geanalyseerd voor verschillende duur van De tijdshorizon, zijnde respectievelijk 5, 10 en 20 jaar. Zo is er gekeken naar de opstapeling en ontwikkeling van de incrementele kosten, effecten en de ICER over verschillende tijdshorizons.
COMPASS hoog-risico subgroepen	Als voorbeeld van groepen hoog-risico patiënten, zijn 3 verschillende groepen geïdentificeerd door Nederlandse experts in de COMPASS studie. De kosteneffectiviteit van rivaroxaban + ASA is beoordeeld in de volgende drie specifieke subgroepen waarbij de klinische data afkomstig is uit de COMPASS studie maar de rest hetzelfde is gebleven: <ul style="list-style-type: none"> • CAD & PAD • CAD & HF • CAD & MI & nierfalen
COMPASS subgroepen	De indeling van patiënten uit de COMPASS studie in subgroepen is gebaseerd op de volgende publicaties:

Tabel 11: Verschillende scenario's die meegenomen zijn in de scenarioanalyse	
<i>Scenario</i>	<i>Beschrijving/motivatie</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • CAD ja = Publicatie van Connely et al. 2017⁹ • PAD ja = Publicatie van Anand et al. 2017¹⁰
Input REACH register	Om de impact van stijgende baseline risico op cardiovasculaire events en sterfte te testen zijn de hazard ratio's die zijn meegenomen in de base-case analyse afkomstig uit het REACH register op 1 gezet
Bronnen utiliteiten	In de basecase analyse zijn de utiliteiten gebruikt uit de studie van Bagust et al. In een scenarioanalyse zijn de utiliteiten gebaseerd op verschillende externe bronnen uit de beschikbare literatuur.
Kostencategorieën	Om de gevoeligheid van de resultaten voor het verschil in medicijnkosten te testen, zijn alle andere kostencategorieën op nul gezet
Ongelateerde kosten in gewonnen levensjaren	Een scenario is uitgevoerd waarin de ongelateerde kosten in gewonnen levensjaren zijn meegenomen
Stoppen met behandelen met rivaroxaban na 4 jaar	In een scenario is de behandeling met rivaroxaban gestopt na 4 jaar, zijnde de duur van de COMPASS studie.
Geen kosten CV mortaliteit	De aanvrager heeft geen recentere Nederlandse publicaties gevonden voor de kosten van CV mortaliteit. In dit scenario is er gekeken wat de invloed is van het niet meenemen van kosten gerelateerd aan CV sterfte.
Kosten bloedingen Ten Cate-Hoek 2009	In dit scenario is er gekeken wat de invloed is als er een andere recentere bron voor de kosten van bloedingen wordt gebruikt. Deze kosten zijn lager dan de kosten die gebruikt zijn in de base-case analyse.
Behandeling permanent kunnen staken	In dit scenario kunnen patiënten de therapie permanent staken waarbij de kans op staken afkomstig is uit de COMPASS studie.

Value of information (VOI) analyse

De expected value of perfect information (EVPI) geeft de verwachte kosten van onzekerheid aan oftewel wat de maximale kosten zijn die besteed kunnen worden om de perfecte informatie te krijgen. Bij deze berekening is er gebruik gemaakt van de probabilistische gevoeligheidsanalyse om per iteratie te bepalen welke behandeloptie de beste is uitgedrukt in de behandeling die de hoogste Netto Monetaire Benefit (NMB) heeft (incrementele QALYs * referentiewaarde) – incrementele kosten)). De behandeling met de hoogste NMB bij een iteratie wordt gekozen. In iteraties waarbij de suboptimale behandeling de hoogste NMB heeft is er een opportuiniteitsverlies berekend (NMB van de optimale behandeling - de NMB van de alternatieve behandeling) om zo de 'kosten' van het kiezen in die iteratie van de suboptimale behandeling te berekenen. In het geval dat bij een iteratie de optimale behandeling ook de hoogste NMB heeft zijn de opportuiniteitskosten gelijk aan nul. Deze berekening wordt gedaan met verschillende referentiewaarden om zo per referentiewaarde de NMB te berekenen. Om de EVPI te berekenen worden alle berekende opportuiniteitsverliezen gemiddeld.

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses: Uit het dossier is het onduidelijk waarom er gekozen is voor 1.000 simulaties voor de PSA. Dit is een relatief laag

aantal en de motivering hiervoor ontbreekt.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut heeft nog een aantal vragen omtrent de gevoeligheidsanalyses.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

De aanvrager claimt dat behandeling met rivaroxaban + ASA resulteert in een winst in gewonnen levensjaren en in kwaliteit van leven ten opzichte van acetylsalicylzuur (ASA) (zie tabel 12). Volgens de aanvrager is de winst in gewonnen levensjaren 0,55 jaar en het incrementeel aantal QALYs is 0,45.

	Rivaroxaban + ASA	ASA	Incrementeel
Gewonnen levensjaren (LYG)	14,42	13,87	0,55
QALYs	10,46	10,02	0,45

3.2 Incrementele en totale kosten

De behandeling met rivaroxaban resulteert in €3.117 per persoon extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 13 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. De meerkosten worden veroorzaakt door de geneesmiddelenkosten die ruim €6.000 hoger zijn. Daarbij zijn er wel besparingen op de zorg gerelateerd aan de niet-fatale cardiovasculaire events (acuut en post-acuut). Hierbij is er uitgegaan van een levenslange behandeling met rivaroxaban + ASA.

Kosten categorieën	RIVA + ASA	ASA	Incrementeel
Geneesmiddelkosten	€6.829	€141	€6.688
Kosten post-acute event zorg	€6.262	€8.106	-€1.843
Niet fatale acute cardiovasculaire events	€5.658	€7.692	-€2.034
Sterfte	€947	€1.012	-€65
Gezondheid events	€2.564	€2.134	€431
Productiviteitsverliezen	€567	€626	-€59
Totale kosten	€22.827	€19.710	€3.117

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €5.626 per LYG en €6.954 per QALY ten opzichte van acetylsalicylzuur (ASA) (zie tabel 14).

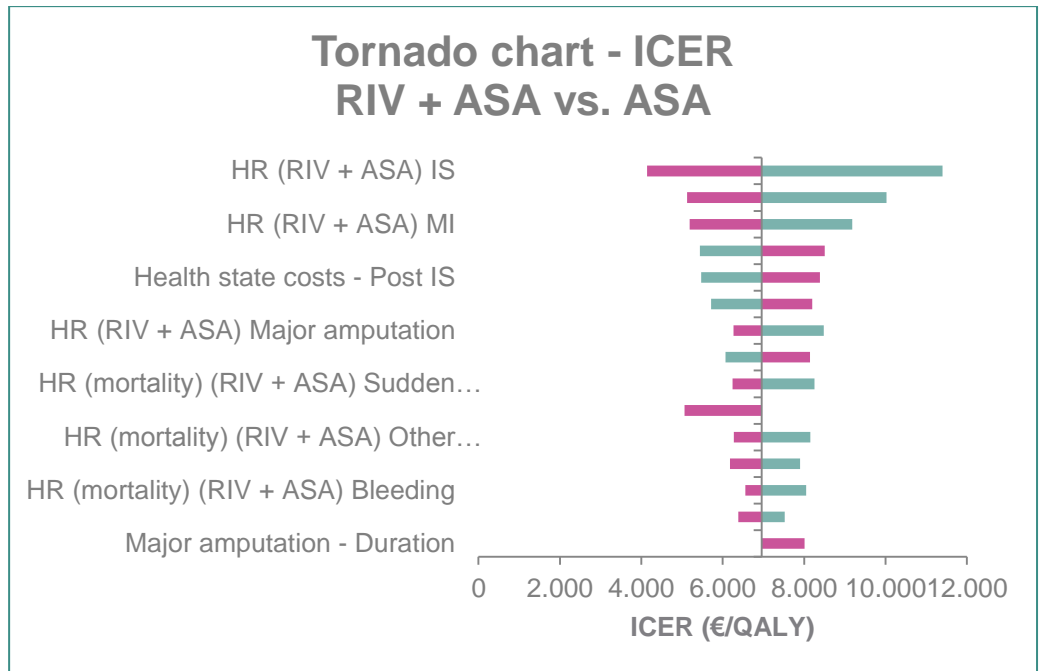
Tabel 14: Incrementele kosteneffectiviteit van rivaroxaban + ASA versus acetylsalicylzuur (ASA) alleen

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€5.626/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€6.954/QALY

3.4 Gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyses

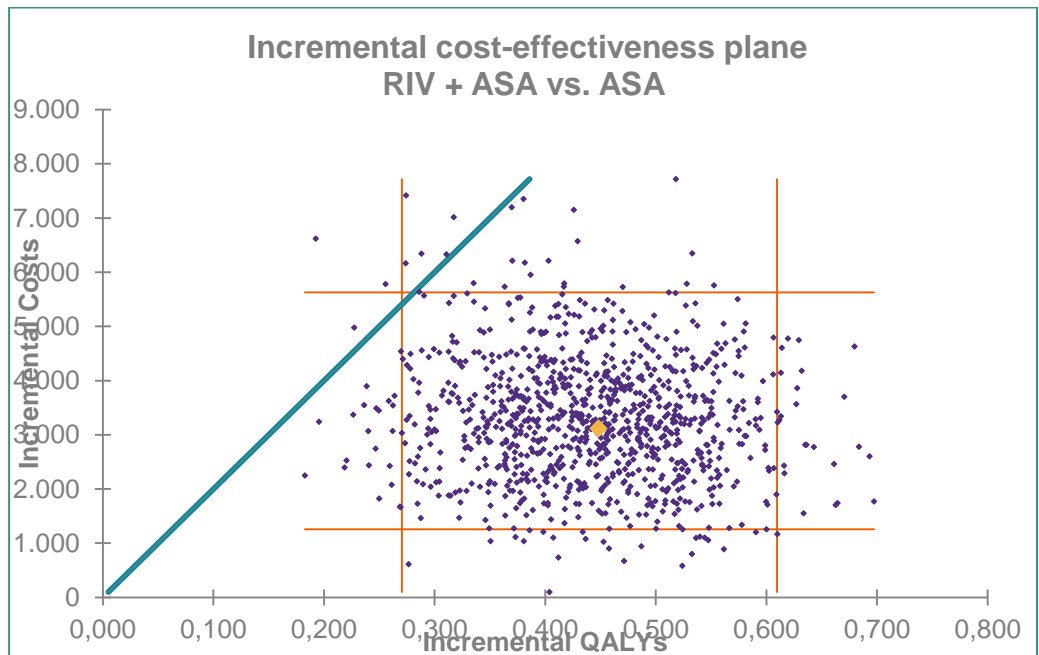
De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse zijn te zien in figuur 2 waarin de Tornado diagram van de ICER te zien is. Daarnaast zijn er ook nog Tornado diagrammen waarin is gekeken naar de kosten en effecten (QALY) apart. Bij alle diagrammen is te zien dat de hazard ratio parameters de meeste invloed hebben op zowel de ICER, kosten en QALYs. Daarnaast wijst de aanvrager erop dat alle ranges onder de €15.000 per QALY blijven.



Figuur 2: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager.

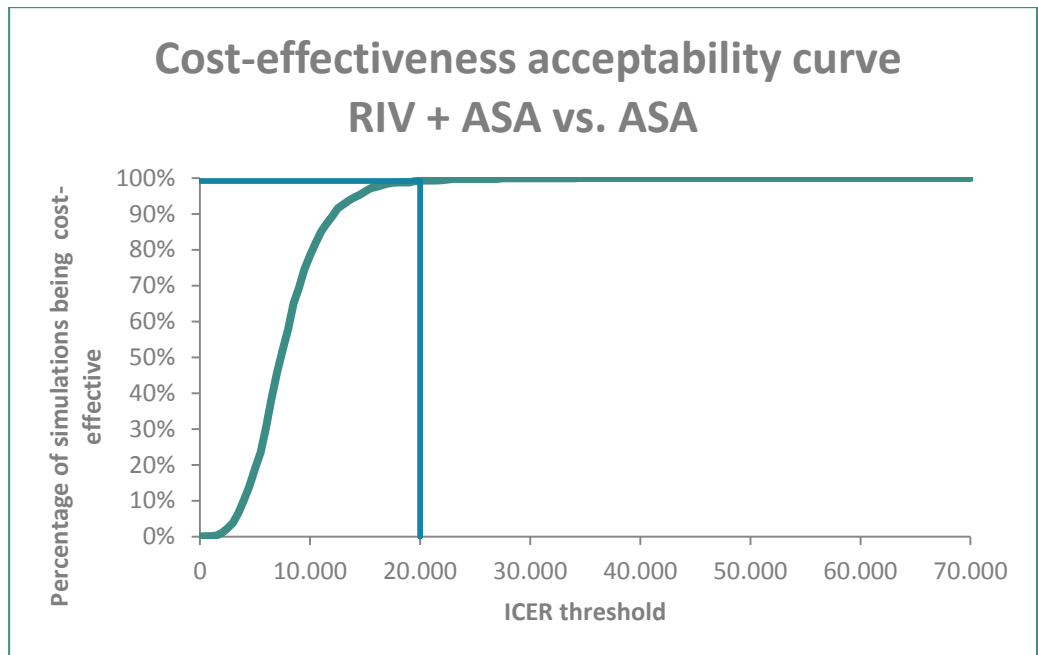
Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft in de probabilistische gevoeligheidsanalyse 1.000 simulaties gedaan. De gemiddelde ICER van deze simulaties is €7.464/QALY.



Figuur 3: Incrementele kosten en effecten van rivaroxaban + ASA ten opzichte van acetylsalicylzuur (ASA) alleen: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.000 simulaties van 1 patiënt.

Figuren 3 en 4 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) ten opzichte van acetylsalicylzuur (ASA) weer. Bij een referentiewaarde van €20.000/QALY is de kans dat rivaroxaban +ASA kosteneffectief is 99,2%.



Figuur 4: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen rivaroxaban vs acetylsalicylzuur (ASA) (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties van 1 patiënt).

Scenarioanalyses

In tabel 15 zijn de resultaten van de scenarioanalyses uitgevoerd door de aanvrager te vinden. Kijkend naar de verschillende subgroepen komt naar voren dat de ICER in die groepen daar gunstiger is. Het enige wat er in die subgroepen is veranderd ten opzichte van de base-case analyse is dat er alleen de effectiviteit en daarvan afgeleide transitiekansen specifiek zijn voor deze subgroepen. De rest van de gebruikte data is hetzelfde. Verder is te zien dat een langere tijdshorizon een gunstig effect heeft op de ICER. Het alleen includeren van de geneesmiddelenkosten zorgt voor een verdubbeling van de ICER en het meenemen van toekomstige ongerelateerde zorgkosten resulteert in een ICER van €18.728/QALY vanwege bijna verdrievoudigde incrementele kosten.

Tabel 15: Resultaten scenarioanalyses zoals uitgevoerd door de aanvrager			
<i>Omschrijving scenario's</i>	<i>Incrementele kosten</i>	<i>Incrementele QALYs</i>	<i>ICER</i>
<i>Base-case analyse</i>	€3.117	0,45	€6.954
<i>Analyse met alleen hoog-risico patiënten of subgroepen</i>			
CHZ en PAV	€3.048	0,88	€3.479
CHZ met hartfalen	€2.772	1,22	€2.277
CHZ met myocard infarct en chronisch nierfalen	€872	0,81	€1.072
CHZ alleen	€3.271	0,47	€6.954
PAV alleen	€862	0,65	€1.333
<i>Andere scenarioanalyses gedaan met de volledige COMPASS populatie</i>			

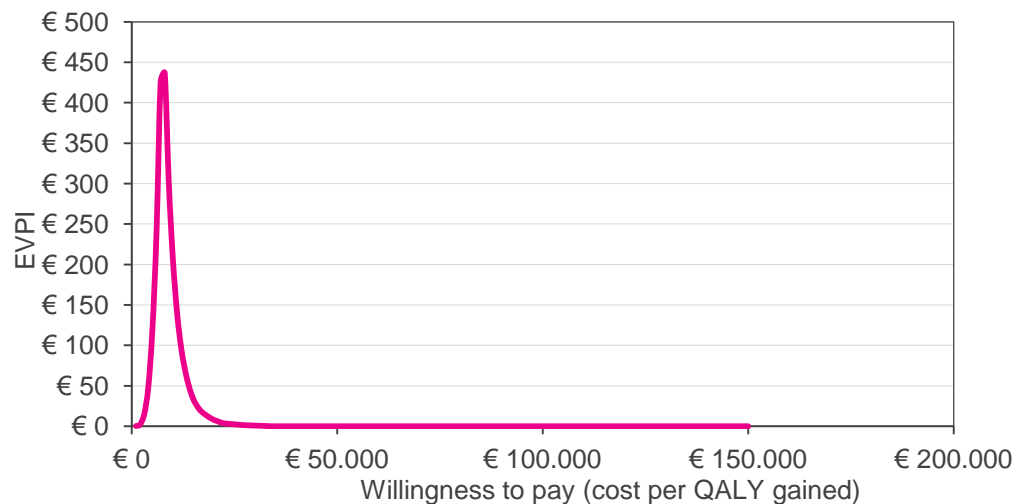
Kosten en effecten verdisconteerd met 5%	€3.000	0,28	€10.907
Tijdshorizon 5 jaar	€2.089	0,03	€74.731
Tijdshorizon 10 jaar	€2.722	0,10	€26.018
Tijdshorizon 20 jaar	€3.061	0,32	€9.576
Leeftijdsafhankelijke hazard ratio's REACH op 1 gezet	€3.390	0,39	€8.781
Alleen geneesmiddelenkosten meegenomen	€6.688	0,45	€14.922
Stoppen met behandeling na 4 jaar	€1.375	0,13	€10.567
Utiliteiten afkomstig uit review	€3.117	0,54	€5.781
Meenemen van toekomstige ongerelateerde zorgkosten	€8.394	0,45	€18.728
Geen kosten CV mortaliteit	€3.183	0,45	€7.101
Kosten bloedingen Ten Cate-Hoek 2009	€2.665	0,45	€5.946
Vaste % staken therapie rivaroxaban	€2.697	0,23	€11.976

Value of information analyse

De EVPI per patiënt is berekend voor een reeks van referentiewaarden. De hoogste EVPI is €437 per patiënt bij een referentiewaarde van ongeveer €8.000. Dit betekent dat circa €437 per patiënt geïnvesteerd zouden kunnen worden om de onzekerheden in het FE model te verminderen.

Uit de univariate gevoeligheidsanalyse komen een aantal parameters naar voren die veel invloed hebben op de ICER. Het is echter niet duidelijk of het oplossen van de onzekerheid rondom die parameters, vooral gerelateerd aan de hazard ratio, ook de totale onzekerheid in het model verminderen. Dit ook omdat de aanvrager geen EVPI voor groepen parameters heeft gedaan, de zogenaamde EVPPI.

Figuur 5 geeft de EVPI op basis van de referentiewaarde voor de ICER (oftewel "willingness to pay") weer.



Figuur 5: EVPI voor verschillende referentiewaarden voor de ICER

4 Discussie en Conclusies

De aanvrager claimt dat behandeling met rivaroxaban een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van rivaroxaban bij de behandeling van preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen van voldoende methodologische kwaliteit is.

Het Zorginstituut heeft het volgende grote kritiekpunt bij de analyse:

- De patiëntenpopulatie in het model komt niet geheel overeen met de populatie waarvoor vergoeding in Nederland wordt aangevraagd. De populatie in het model heeft waarschijnlijk een lager risico op ischemische voorvallen dan de populatie die mogelijk in Nederland in aanmerking komen voor deze behandeling. Het Zorginstituut zal graag meer inzicht hebben in de verschillen tussen de populaties en de mogelijke invloed daarvan op andere parameters dan effecten en transitiekansen voor een aantal geselecteerde subgroepen.

Daarnaast zijn er nog een andere kritiekpunt waar het Zorginstituut graag aandacht voor wil vragen:

- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
 - Voor de kosten binnen de gezondheidszorg zijn verschillende Nederlandse publicaties gebruikt. In het dossier is er daarbij geen onderscheid gemaakt in zorggebruik en de prijzen van dat zorggebruik. Daarbij is het onduidelijk of het alleen gaat om ziekenhuiszorg of dat er ook ander zorggebruik, zoals ambulancezorg of revalidatie, is meegenomen.

Als een referentiewaarde wordt gehanteerd van € 20.000/QALY dan is de kosteneffectiviteit van rivaroxaban + ASA ten opzichte van ASA alleen gunstig.

5 Literatuur

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(13):256.
2. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):3097-137.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949-3003.
4. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2011; 32(22):2851-906.
5. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998; 18(2):185-192.
6. Choi IC, Klovdstad M. Peripheral Arterial Disease 2017-2026. <http://cvrg.com/pad/.2017>
7. PHARMO Institute. Coronary and peripheral arterial disease in the Netherlands (epidemiology). 2017.
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;377(14):1319-30.
9. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017.
10. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017.
11. Adviesraad; panel van klinische experts op het gebied van hart- en vaatziekten. The local Dutch advisory board consisted of 3 vascular surgeons, 2 cardiologists and 1 one expert in vascular internal medicine (see ad-board minutes for more details around the local advisory board).
12. Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *European Heart Journal*. 2018;39(9):750-7a.
13. CBS Statline - Levensverwachting; geslacht, leeftijd (per jaar en periode van vijf jaren) CBS: CBS; 2018 [Available from: <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=37360ned&D1=a&D2=1-2&D3=a&D4=95&HDR=G1,T&STB=G2,G3&VW=T>].
14. CBS Statline - Overledenen; doodsoorzaak (uitgebreide lijst), leeftijd, geslacht CBS: CBS; 2017 [Available from: <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=37360ned&D1=a&D2=1-2&D3=a&D4=95&HDR=G1,T&STB=G2,G3&VW=T>].

- <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=7233&D1=641&D2=1-2&D3=15-21&D4=I&HDR=T&STB=G1,G2,G3&VW=T>.
15. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Blundell M, Lai M, Dundar Y, Massey G, Proudlove C, Fisher M. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes: A Single Technology Appraisal. LRIg, The University of Liverpool, 2011.
 16. Bernert S, Fernandez A, Haro JM, et al. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three European countries. *Value in health*. 2009;12(5):750-8.
 17. Z-index. <https://www.z-index.nl/z-index>
 18. Vonkeman HE, Klok RM, Postma MJ, et al. Direct medical costs of serious gastrointestinal ulcers among users of NSAIDs. *Drugs & aging*. 2007;24(8):681-90.
 19. Hakkaart- van Roijen L, Linden Nvd, Bouwmans C, et al. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Zorginstituut Nederland; 2016.
 20. Soekhlal RR, Burgers LT, Redekop WK, et al. Treatment costs of acute myocardial infarction in the Netherlands. *Netherlands heart journal*. 013;21(5):230-5.
 21. Baeten SA, van Exel NJ, Dirks M, et al. Lifetime health effects and medical costs of integrated stroke services - a non-randomized controlled cluster-trial based life table approach. *Cost effectiveness and resource allocation*. 2010;8:21.
 22. Fokkenrood HJ, Scheltinga MR, Koelemay MJ, et al. Significant savings with a stepped care model for treatment of patients with intermittent claudication. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2014;48(4):423-9.
 23. van den Houten MM, Lauret GJ, Fakhry F, et al. Cost-effectiveness of supervised exercise therapy compared with endovascular revascularization for intermittent claudication. *The British journal of surgery*. 2016;103(12):1616-25.
 24. Nederlandse Zorgautoriteit - Direct zoeken naar een zorgproduct Nederlandse Zorgautoriteit2018 [Available from: <https://zorgproducten.nza.nl/Home.aspx>].
 25. Heeg B, van Gestel A, Hout B, et al. [Cost-effectiveness of clopidogrel vs. aspirin treatment in high-risk acute coronary syndrome patients in Denmark]. *Ugeskrift for laeger*. 2006;168(35):2911-5.
 26. Van Exel J, Koopmanschap MA, Van Wijngaarden JD, et al. Costs of stroke and stroke services: Determinants of patient costs and a comparison of costs of regular care and care organised in stroke services. *Cost effectiveness and resource allocation*. 2003;1(1):2.
 27. van Hout BA, Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat? *European heart journal*. 2001;22(9):751-61.
 28. Swedish National Board of Health and Welfare. Socialstyrelsen 2018 [Available from: <http://www.socialstyrelsen.se>].

Appendix

Tabel: Parameters meegenomen in de univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses					
<i>Parameter</i>	<i>Basecase</i>	<i>Standard error</i>	<i>Distributie</i>	<i>95%CI_LL</i>	<i>95%CI_UL</i>
<i>Risico per cyclus op cardiovasculaire events wanneer 'event free' – ASA</i>					
- MI	0,0030	0,00022	Dirichlet	0,0026	0,0035
- IS	0,0017	0,00017	Dirichlet	0,0014	0,0021
- ICH	0,0003	0,00007	Dirichlet	0,0002	0,0004
- ALI	0,0004	0,00008	Dirichlet	0,0003	0,0006
- Kleine amputatie	0,0003	0,00006	Dirichlet	0,0002	0,0004
- Grote amputatie	0,0002	0,00005	Dirichlet	0,0001	0,0003
- VTE	0,0006	0,00010	Dirichlet	0,0004	0,0008
- Grote bloeding	0,0022	0,00018	Dirichlet	0,0018	0,0026
<i>Hazard ratio cardiovasculaire events - Rivaroxaban + ASA</i>					
- MI	0,86	0,09861	Lognormaal	0,6900	1,0800
- IS	0,49	0,08362	Lognormaal	0,3500	0,6800
- ICH	1,12	0,32642	Lognormaal	0,6400	1,9600
- ALI	0,48	0,16405	Lognormaal	0,2500	0,9200
- Kleine amputatie	0,79	0,31932	Lognormaal	0,3700	1,7000
- Grote amputatie	0,76	0,15228	Lognormaal	0,3400	0,7400
- VTE	0,57	0,15521	Lognormaal	0,3400	0,9700
- Grote bloeding	1,76	0,18986	Lognormaal	1,4300	2,1800
<i>Risico per cyclus sterftekans 'event free' - ASA</i>					
- MI	0,0003	0,00007	Dirichlet	0,0002	0,0005
- Beroerte	0,0002	0,00005	Dirichlet	0,0001	0,0003
- Hartfalen	0,0002	0,00005	Dirichlet	0,0001	0,0003
- CV procedure	0,0001	0,00004	Dirichlet	0,0000	0,0002
- Plotseling hartdood	0,0011	0,00013	Dirichlet	0,0008	0,0013
- Other CV death	0,0008	0,00011	Dirichlet	0,0006	0,0010
- Bloeding	0,00005	0,00003	Dirichlet	0,0000	0,0001
<i>Hazard ratio cardiovasculaire sterfte - Rivaroxaban + ASA</i>					
- MI	0,75	0,07884	Lognormaal	0,6107	0,9211
- Beroerte	0,75	0,07884	Lognormaal	0,6107	0,9211
- Hartfalen	0,75	0,07884	Lognormaal	0,6107	0,9211
- CV procedure	0,75	0,07884	Lognormaal	0,6107	0,9211
- Plotselinge hartdood	0,75	0,07884	Lognormaal	0,6107	0,9211
- Other CV death	0,75	0,07884	Lognormaal	0,6107	0,9211
- Bloeding	1,54	0,68838	Lognormaal	0,6672	3,5548
Hazard ratio baseline CV event per jaar	1,0314	0,00254	Lognormaal	1,0264	1,0364
Hazard ratio baseline CV sterfte per jaar	1,0509	0,00511	Lognormaal	1,0410	1,0610
<i>Utiliteiten</i>					
- Geen event	0,8420	0,0842	Beta	0,6457	0,9667
- MI 0-3 maanden	0,7896	0,0790	Beta	0,6159	0,9207
- MI 3+ maanden	0,8037	0,0804	Beta	0,6246	0,9341
- IS 0-3 maanden	0,6423	0,6423	Beta	0,5121	0,7627

- IS 3+ maanden	0,7462	0,7462	Beta	0,5873	0,8769
- ICH 0-3 maanden	0,7109	0,7109	Beta	0,5625	0,8391
- ICH 3+ maanden	0,7694	0,7694	Beta	0,6029	0,9008
<i>Disutiliteiten</i>					
- ALI 0-3 maand	-0,1790	-0,0179	Beta	-0,1453	-0,2154
- Kleine amputatie 0-3 maand	-0,1220	-0,0122	Beta	-0,0991	-0,1469
- Kleine amputatie 3+ maanden	-0,1220	-0,0122	Beta	-0,0991	-0,1469
- Grote amputatie 0-3 maand	-0,2510	-0,0251	Beta	-0,2034	-0,3017
- Grote amputatie 3+ maanden	-0,2510	-0,0251	Beta	-0,2034	-0,3017
- VTE 0-3 maand	-0,1300	-0,0130	Beta	-0,1056	-0,1565
- Grote niet fatale bloeding 0-3 maand	-0,0220	-0,0022	Beta	-0,0179	-0,0265
<i>Duur event (Jaren)</i>					
- ALI	0,25	0,102	Lognormaal	0,1071	0,5000
- Kleine amputatie	33	13,489	Lognormaal	14,1379	65,9999
- Grote amputatie	33	13,489	Lognormaal	14,1379	65,9999
- VTE	0,25	0,102	Lognormaal	0,1071	0,5000
- Grote bloeding	0,25	0,102	Lognormaal	0,1071	0,5000
<i>Kosten gezondheidstoestanden (€)</i>					
- Huisartsenzorg	33,00	9,90	Gamma	16,54	55,05
- Acuut MI	19.092,39	5.727,72	Gamma	9.569,88	31.848,16
- Post MI	303,80	91,14	Gamma	152,28	506,77
- Acuut IS	36.461,27	10.938,38	Gamma	18.275,88	60.821,31
- Post IS	2.300,00	690,00	Gamma	1.152,85	3.836,65
- Acuut ICH	36.461,27	10.938,38	Gamma	18.275,88	60.821,31
- Post ICH	2.300,00	690,00	Gamma	1.152,85	3.836,65
<i>Event kosten (€)</i>					
- ALI 0-3 maand	490,82	147,25	Gamma	246,01	818,75
- ALI 3+ maanden	490,82	147,25	Gamma	246,01	818,75
- Kleine amputatie 0-3 maand	7.736,13	963,33	Gamma	6.133,88	9.905,16
- Kleine amputatie 3+ maand	360,05	57,92	Gamma	263,34	489,89
- Grote amputatie 0-3 maand	15.472,26	1.926,66	Gamma	12.267,76	19.810,33
- Grote amputatie 3+ maanden	720,09	115,84	Gamma	526,69	979,79
- VTE 0-3 maand	2.895,56	868,67	Gamma	1.451,37	4.830,11
- Grote niet fatale bloeding 0-3 maand	10.264,90	3.079,47	Gamma	5.145,19	17.122,96
<i>Sterfte gerelateerde kosten (€)</i>					
- MI	2.901,70	870,51	Gamma	1.454,45	4.840,35
- Beroerte	6.229,58	1.868,88	Gamma	3.122,51	10.391,62
- Bloeding	6.229,58	1.868,88	Gamma	3.122,51	10.391,62

- Hartfalen	2.901,70	870,51	Gamma	1.454,45	4.840,35
- CV procedure	1.276,40	382,92	Gamma	639,78	2.127,17
- Plotselinge hartdood	2.901,70	870,51	Gamma	1.454,45	4.840,35
- Andere CV sterfte	1.276,40	382,92	Gamma	639,78	2.127,17
- Alle CV sterfte	2.445,07	733,52	Gamma	1.225,57	4.078,63
- Niet aan CV gerelateerde sterfte	1.276,40	382,92	Gamma	639,78	2.127,17
% sterfgevallen aan een beroerte die plaatsvinden bij patiënten met een ischemische beroerte	0,714	0,09631	Beta	0,5090	0,8811



Farmacotherapeutisch rapport Rivaroxaban
(Xarelto®) bij de preventie van atherotrombotische
complicaties bij volwassen patiënten met coronaire
hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer
arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op
ischemische events

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 29 januari 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018038960
Volgnummer	2018050243
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasma, plv. secretaris PPasma@zinl.nl
Auteur(s)	E. Stronkhorst, apotheker, adviseur
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Hart, Vaat & Longen

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1	Inleiding 7
1.1	Achtergrond 7
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 10
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13
2.1	Zoekstrategie 13
2.2	Selectiecriteria 13
3	Resultaten 15
3.1	Resultaten literatuursearch 15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies 15
3.3	Gunstige effecten 17
3.4	Ongunstige effecten 20
3.5	Ervaring 25
3.6	Toepasbaarheid 25
3.7	Gebruiksgemak 26
3.8	Eindconclusie therapeutische waarde 26
4	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 29
4.1	Oud advies 29
4.2	Nieuw advies 30
5	Literatuur 31
	Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 33
	Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 35
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 37
	Bijlage 4: Risk of Bias tabel 39

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van rivaroxaban (Xarelto®) in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA) bij de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische events. Rivaroxaban is daarbij vergeleken met ASA op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Rivaroxaban (Xarelto®) is een direct werkend oraal anticoagulantium (DOAC) dat reeds beschikbaar is op de markt. Onlangs is door de EMA op basis van de COMPASS studie de indicatie van rivaroxaban (Xarelto®) uitgebreid met bovenstaande indicatie. Rivaroxaban (Xarelto®) is de enige DOAC geregistreerd voor deze indicatie.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische events rivaroxaban in combinatie met ASA een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van ASA. Dit is gebaseerd op een positief effect op CV overlijden, MI en beroerte en op overlijden ongeacht oorzaak, zoals gevonden in de COMPASS studie. De gevonden voordelen wegen hierbij op tegen het verhoogde risico op bloedingen, mits rivaroxaban wordt toegepast bij patiënten met een hoog risico op ischemische events en tegelijkertijd geen hoog risico op bloedingen. Mogelijk zullen in de Nederlandse praktijk patiënten met een SMART risicoscore van $\geq 20\%$ geassocieerd worden als hoog-risico voor ischemische events of wordt een vergelijkbare score gehanteerd. De gemiddelde Nederlandse patiënt zal daarmee naar verwachting een hoger risico hebben op ischemische events dan de gemiddelde patiënt in de COMPASS studie. Hierdoor is het waarschijnlijk dat het klinische effect zal toenemen. In dit rapport is voor het vaststellen van het risico op ischemische events uitgegaan van de SMART risicoscore van $\geq 20\%$. Het is hierbij belangrijk op te merken dat de SMART risicoscore geen rekening houdt met het bleedingsrisico.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 29 jan 2019 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Atherosclerose is een aandoening aan de vaatwanden van de slagaders, waarbij beschadigingen, ontstekingen en plaatselijke vernauwingen (plaques) voorkomen. Witte bloedcellen en cholesterol spelen een belangrijke rol in het ontstaan van atherosclerose. De slechtere gezondheid van de vaatwanden van de slagaders bemoeilijkt uiteindelijk de bloeddorstroming. Als door een plaque te weinig bloed en dus ook zuurstof (ischemie) bij het achterliggende weefsel terecht komt kan dit klachten veroorzaken, zoals angina pectoris (AP) of claudicatio intermittens. Bij atherosclerose bestaat ook het risico op het ontstaan van trombose. Trombose ontstaat als een plaque scheurt en er een bloedstolsel wordt gevormd om de beschadiging te herstellen. Het bloedstolsel kan losraken en een arterie afsluiten. Er kan hierop o.a. een myocardinfarct (MI) of een herseninfarct/TIA volgen.¹

Er zijn een aantal belangrijke risicofactoren bekend rondom het ontstaan van atherosclerose, namelijk: roken, een hoge bloeddruk, een hoog cholesterolgehalte, diabetes, overgewicht, onvoldoende lichaamsbeweging en langdurige stress. Naast deze risicofactoren spelen ook leeftijd, geslacht en familiale aanleg een rol.¹

Atherosclerose kan voorkomen in zowel de kransslagader, halsslagader als de beenslagaders, de medische termen hiervoor zijn resp. coronair arterieel vaatlijden (CAV) of perifeer arterieel vaatlijden (PAV). CAV en PAV delen dezelfde pathofysiologie en komen daarom vaak gelijktijdig voor.¹

1.1.2 *Symptomen*

Atherosclerose geeft in het beginstadium geen klachten. Bij een sterkere vernauwing van de slagaders kunnen klachten bestaan, als gevolg van een zuurstoftekort. De symptomen zijn afhankelijk van de ernst van de vernauwing en de locatie van de vernauwing. Vernauwing van de kransslagaders kan klachten van (een beknellende) pijn op de borst geven. De pijn straalt soms uit naar armen, hals, kaak, rug of maagstreek en kan samengaan met zweten of misselijkheid. De klachten kunnen ontstaan of verergeren bij inspanning. Vernauwing van de beenslagaders kan pijn en kramp geven bij het lopen of andere inspanning. In rust nemen de klachten af. Klachten kunnen echter ook aanwezig zijn 's nachts in bed. Anders symptomen die voorkomen zijn: koude voeten, gevoelloosheid van de benen, slechte wondgenezing, vermoeidheid, beperkte mobiliteit en bij ernstige ischemie afsterving van voeten en/of been. Een MI of herseninfarct als gevolg van een arteriële trombus kan fataal zijn of voor ernstige complicaties zorgen.¹

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De incidentie onder de volwassen populatie in Nederland in 2015 voor coronaire hartziekte (CHZ) was 4,3 per 1000 personen per jaar en voor PAV 2,4 per 1000 personen per jaar. De prevalentie van CHZ en/of PAV in volwassen patiënten in 2015 werd geschat op 575.234 Nederlanders.²

1.1.4 *Ernst*

Atherosclerose geeft een verhoogd risico op fatale of niet fatale cardiovasculaire events, zoals cardiovasculair overlijden, MI en CVA.³

In Nederland zijn hart- en vaatziekte (HVZ) de belangrijkste oorzaak van sterfte bij vrouwen en de tweede oorzaak van sterfte bij mannen. In Nederland stierven in 2009 ruim 40.000 Nederlanders aan HVZ. Dit is 30% van alle sterfte. HVZ had tevens bijna

350.000 ziekenhuisopnames te gevolg. Verder zorgt HVZ voor veel verlies in kwaliteit van leven van patiënten.^{1,3}

1.1.5

Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

De Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) richtlijn cardiovasculair risicomanagement (CVRM) uit 2012 behandelt de preventie van HVZ die worden veroorzaakt door atherosclerose.³ Volgens de richtlijn is het risico op HVZ bij patiënten die al bekend zijn met een eerste klinische manifestatie van HVZ per definitie hoog. Voor de groep is leefstijladviesing en medicamenteuze behandeling geïndiceerd. De NHG richtlijn CVRM (2012) beveelt aan alle patiënten met HVZ acetylsalicylzuur (ASA) voor te schrijven, tenzij er een indicatie is voor orale antistollingstherapie (bijv. bij atriumfibrilleren). Bij patiënten met overgevoeligheid voor ASA kan clopidogrel worden voorgeschreven. ASA dient gebruikt te worden in een dosering van 80-100 mg per dag. Afhankelijk van de gehanteerde streefwaarde kunnen statines en antihypertensiva ingezet worden om het risico op HVZ te verlagen. Bij patiënten met coronaire ziekte zijn beta-blokkers geïndiceerd. Bij patiënten na coronaire revascularisatie, een hartinfarct en met hartfalen zijn tevens ACE-remmers (of ARB's) geïndiceerd. Bij patiënten na een TIA of onbloedig CVA is ASA in combinatie met dipyridamol geïndiceerd.³

Ook in de NHG richtlijn stabiele angina pectoris (2004) wordt aanbevolen trombocytenuitstroomremmers toe te passen voor de secundaire preventie van HVZ. ASA 80 mg/dag wordt geadviseerd of bij een contra-indicatie clopidogrel 75mg/dag als alternatief.⁴ Zowel de NHG richtlijn CVRM en stabiele AP zijn momenteel in herziening. De NHG richtlijn perifeer arterieel vaatlijden (2014) verwijst naar eerstgenoemde behandelrichtlijn voor de secundaire preventie van HVZ.⁵

De European Society of Cardiology (ESC) richtlijn *cardiovascular disease prevention in clinical practice* uit 2016 is een recentere en Europese variant van de NHG richtlijn CVRM. Er worden verschillende aspecten van secundaire preventie van HVZ besproken in de richtlijn. Eén van de hoofdstukken gaat in op gebruik van trombocytenuitstroomremmers. De ESC richtlijn raadt net als de NHG richtlijn gebruik van ASA aan voor de secundaire preventie van HVZ bij patiënten met reeds bestaande HVZ. Bij patiënten na een TIA of onbloedig CVA is ASA, ASA in combinatie met dipyridamol, of clopidogrel geïndiceerd.⁶ In de ESC richtlijn *stable coronary artery disease* (2014) wordt aanbevolen ASA in te zetten voor de secundaire preventie van HVZ. Clopidogrel wordt aangeraden als alternatief voor ASA bij een contra-indicatie.⁷ De ESC richtlijn *diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases* uit 2017 adviseert trombocytenuitstroomremmers voor verschillende vormen van PAV. Bij patiënten met arterieel vaatlijden aan de halsslagader wordt ASA aangeraden, of clopidogrel als alternatieve keuze. Bij arterieel vaatlijden aan de lage extremiteiten (LEAD) dat symptomatisch is of na revascularisatie wordt tevens een trombocytenuitstroomremmer aanbevolen, maar heeft clopidogrel mogelijk de voorkeur.⁸

1.1.6

Rivaroxaban (Xarelto®) tablet, 2,5 mg

1.1.6.1

Geregistreerde indicatie⁹

De registratie van rivaroxaban is uitgebreid met de indicatie:

- Xarelto, tegelijkertijd toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen.

De reeds bestaande indicaties van rivaroxaban waren:

- Xarelto, tegelijkertijd toegediend met óf alleen acetylsalicylzuur (ASA) óf ASA plus clopidogrel of ticlopidine, is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers.
- Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electief een heup- of knieervangende operatie ondergaan.
- Behandeling van diep-veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen.
- Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd \geq 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere CVA of transient ischaemic attack (TIA).

1.1.6.2 Dosering

De aanbevolen dosering bedraagt tweemaal daags 2,5 mg. Patiënten die Xarelto 2,5 mg tweemaal daags innemen, dienen ook een dagelijkse dosis van 75 - 100 mg ASA in te nemen. De duur van de behandeling dient voor elke individuele patiënt te worden vastgesteld op basis van regelmatige evaluaties, waarbij men rekening moet houden met het risico van trombotische voorvallen tegenover de risico's van een bloeding.⁹

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Rivaroxaban is een zeer selectieve directe factor Xa-remmer met orale biologische beschikbaarheid. Remming van factor Xa onderbreekt de intrinsieke en extrinsieke route van de bloedstollingscascade, met als gevolg remming van zowel de trombineformatie als de stolselvorming. Rivaroxaban remt trombine (geactiveerd factor II) niet en er is geen effect op bloedplaatjes aangetoond.⁹

1.1.6.4 Bijzonderheden

N.v.t.

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van rivaroxaban (Xarelto®) in combinatie met ASA bij de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische events vergeleken met ASA monotherapie?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten met CHZ en/of symptomatische PAV en een hoog risico op ischemische events.

Let op: Er bestaat hierbij geen strikte definitie voor 'hoog risico' op ischemische events. De geregistreerde indicatie is gebaseerd op de in- en exclusie criteria van de registratiestudie (COMPASS studie), waarin volgens de EMA relatief milde CHZ en/of symptomatische PAV zijn uitgesloten.¹⁰

De fabrikant vraagt echter vergoeding aan voor een inperking van de geregistreerde indicatie, namelijk voor patiënten met een risico hoger dan het gemiddelde risico in de COMPASS studie. Behandelaren zouden deze individuele patiënten, met potentieel de hoogste baten, in de praktijk zelf moeten identificeren. De fabrikant geeft op basis van expert opinies aan dat het streven een number needed to treat (NNT) <50 zou moeten zijn. Volgens deze experts zou mogelijk de SMART (second manifestations of arterial disease) risicoscore gebruikt kunnen worden. Het is een tool om het risico op HVZ bij patiënten met bestaande HVZ in te schatten:

www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/SMART-Risk-Score.¹¹ Dit risico is over het algemeen hoog, maar tevens sterk variabel. Degene met het hoogste risico op HVZ zouden hierbij het meeste baat hebben bij preventieve maatregelen.¹² Volgens de door de fabrikant geraadpleegde experts zou een SMART risicoscore van $\geq 20\%$ aangehouden kunnen worden als hoog risico.

De SMART risicoscore is gebaseerd op de volgende parameters: leeftijd, geslacht, rokersstatus, bloeddruk, diabetes mellitus, CAV, PAV, cerebrovasculaire aandoening, aneurysma van de abdominale aorta, tijd vanaf eerst HVZ diagnose, HDL cholesterol, totale cholesterol, eGFR en HS-CRP.

De SMART risicoscore houdt geen rekening met het bloedingsrisico van een patiënt.

1.2.3 Interventie

Rivaroxaban + ASA

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

ASA

Clopidogrel zou ook gezien kunnen worden als een relevante vergelijkende behandeling. Echter, ASA is eerste keus in de huidige Nederlandse CVRM behandelrichtlijn (2012) en wordt in de praktijk tevens meer voorgeschreven dan clopidogrel.³

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

Gunstige effecten:

- Overlijden ongeacht oorzaak. Dit is volgens de EMA een cruciale uitkomstmaat.¹³
- Samengestelde uitkomstmaat met fatale en niet-fatale cardiovasculaire (CV) events.¹³ Dit is tevens een cruciale uitkomstmaat die goed aansluit op het behandeldoel volgens de geregistreerde indicatie en houdt ook rekening met niet-

fatale cardiovasculaire (CV) events.

- Overlijden ten gevolgen van HVZ.¹³ Dit is een belangrijke uitkomstmaat maar reeds een onderdeel van de hiervoor beschreven samengestelde uitkomstmaat.

Er zijn geen vooropgestelde klinische relevantiegrenzen bekend voor de cruciale uitkomstmaten.

Ongunstige effecten:

- Het aantal ernstige ongewenste effecten gerelateerd aan de interventie. Cruciale uitkomstmaat.

- Het aantal stakers van de interventie. Cruciale uitkomstmaat.

- Het aantal majeure bloedingen volgens de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) classificatie: fatale bloedingen, symptomatische bloedingen in kritische organen, bloedingen leidend tot een daling van het hemoglobine level van ≥ 2 g/dl, of bloedingen leidend tot transfusie van 2 of meer units bloed of rode bloedcellen.¹³ Dit is een belangrijke uitkomstmaat. De uitkomstmaat ernstige ongewenste effecten zou deze uitkomstmaat moeten omvatten en zal een completer beeld geven van het veiligheidsprofiel van rivaroxaban.

- De netto klinische baten. In deze uitkomstmaat wordt het voorkomen van fatale en niet-fatale cardiovasculaire (CV) events gecorrigeerd met het optreden van fatale bloedingen of symptomatische bloedingen in kritische organen.¹³ Dit is een belangrijke uitkomstmaat.

Voor de cruciale uitkomstmaten voor de ongunstige effecten hanteert het Zorginstituut de default grenswaarde voor een relatief risico (RR) voor klinische relevantie van 0,75 en 1,25.

1.2.6

Relevante follow-up duur

Een minimale follow-up duur van 1 jaar vereist volgens de EMA, maar bij voorkeur langer. Een follow-up duur tot 5 jaar is wenselijk voor preventieve geneesmiddelen bedoeld voor levenslang gebruik.¹³

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC)⁹ en de European Public Assessment Report (EPAR)¹⁰ van de European Medicines Agency (EMA).

Ook is er gezocht naar wetenschappelijke studies via Pubmed, Clinicaltrials.gov en Cochrane. In Pubmed zijn de volgende zoektermen gebruikt: (rivaroxaban OR xarelto OR noac OR doac) AND (cardiovascular disease OR peripheral artery disease OR coronary artery disease OR secondary prevention OR atherosclerosis OR atherothrombosis) NOT venous NOT atrial fibrillation, met de filters: Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, published in the last 5 years.

Verder is er gezocht naar behandelrichtlijnen via de websites van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en de Nederlandse Vereniging voor Vaatchirurgie (NWWW).

2.2 Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Fase 3 RCT's, systematische review of meta analyses naar de secundaire preventie van HVZ bij patiënten met atherotrombotische HVZ
- Directe vergelijking tussen Rivaroxaban + ASA en ASA

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Op 16 oktober is de literatuursearch uitgevoerd.

Er zijn 3 publicaties geïncludeerd op basis van de literatuursearch, allemaal gebaseerd op de COMPASS studie.¹⁴⁻¹⁶ De kenmerken van de geselecteerde publicaties staan weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies staan weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen, SPC en EPAR staan weergegeven in bijlage 3.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De COMPASS studie¹⁴ is een fase III studie bij 27.395 volwassen patiënten (78% man; 22% vrouw; gem. leeftijd: 68,2 jaar) met CHZ of symptomatisch PAV en een hoog risico op ischemische voorvallen. In de studie is de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban onderzocht voor de preventie van atherotrombotische complicaties. De studie werd gestart in februari 2013, de mediane follow-up was 23 maanden, de max. follow-up was 3,9 jaar. Het betreft een volledig geblindeerde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde trial. De patiënten werden in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar rivaroxaban 2,5 mg twee maal daags + ASA 100 mg een maal daags, rivaroxaban 5 mg twee maal daags of ASA 100 mg een maal daags. Omdat de resultaten van de rivaroxaban 5 mg twee maal daags groep niet relevant zijn voor deze beoordeling, zullen de resultaten voor deze groep niet verder besproken worden.^{10,14}

Op de COMPASS studie zijn 3 publicaties gevolgd, waarvan de laatste 2 subgroepanalyses zijn:

- *Eikelboom et al. (2017): Rivaroxaban with or without Aspirin in stable cardiovascular disease.*¹⁴

- *Connolly et al. (2017): Rivaroxaban with or without Aspirin in patients with stable coronary artery disease.*¹⁵

- *Anand et al. (2017): Rivaroxaban with or without Aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease.*¹⁶

Patiënten met CAV en/of PAV werden geïncludeerd. CAV patiënten jonger dan 65 jaar werden alleen geïncludeerd bij het bestaan van aanvullende risicofactoren. Over het algemeen zijn patiënten met een hoog risico op HVZ geïncludeerd in de studie. Gemiddeld 91% van de patiënten had CAV. Gemiddeld 27% van de patiënten had PAV. De belangrijkste exclusiecriteria waren: een hoog bloedingsrisico, een recente beroerte of een voorgeschiedenis met een bloeding of lacunaire beroerte, ernstig hartfalen, ernstige nierinsufficiëntie, gebruik van meer dan één trombozytenaggregatieremmer, gebruik van een trombozytenaggregatieremmer anders dan ASA, of gebruik van een oraal anticoagulantium en patiënten met een slechte prognose niet gerelateerd aan HVZ.^{10,14}

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was een samenstelling van CV overlijden, MI en beroerte. Als secundair eindpunt werd o.a. mortaliteit ongeacht oorzaak meegenomen. Als tertiair eindpunt werd o.a. CV overlijden meegenomen. Het primaire eindpunt voor veiligheid was een gemodificeerde maat van ISTH-criteria voor ernstige bloedingen (gedefinieerd als: fatale bloedingen, symptomatische bloedingen in een kritisch orgaan, bloeding bij een operatie waardoor een her-operatie nodig was, of bloedingen leidend tot ziekenhuisbezoek met of zonder overnachtingen). Ook werd netto klinische baten als uitkomst bepaald. Dit is een combinatie van het primaire eindpunt voor werkzaamheid (CV overlijden, MI en beroerte) gecorrigeerd voor fatale bloedingen of symptomatische bloedingen in een kritisch orgaan.^{10,14} Ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de interventie worden ook beschreven, echter het is belangrijk om te merken dat hierin bloedingen niet worden meegenomen en alleen apart worden gepresenteerd in de eerder genoemde uitkomstmaten.

Analyses zijn gedaan op basis van intention to treat (ITT) of safety analysis set (SAF). In de rivaroxaban + ASA groep, hebben 9123/9152 (99,7%) patiënten de follow-up volbracht t.o.v. 9096/9126 (99,7%) in de ASA groep. De lost to follow-up aantallen waren laag (resp. n=13 en n=10). De SAF analyse is gedaan voor resp. 9134 en 9107 patiënten. Er zijn geen duidelijke verschillen tussen baseline karakteristieken gevonden voor de relevante risicofactoren, zie tabel 1. Het onderzoek was event-gedreven en is vroegtijdig tijdens de eerste vooraf geplande interim analyse stopgezet bij 50% van de events, op advies van een onafhankelijke commissie.^{10,14}

Tabel 1: Baseline karakteristieken van patiënten uit de COMPASS studie

Characteristic	Rivaroxaban plus Aspirin (N=9152)	Rivaroxaban Alone (N=9117)	Aspirin Alone (N=9126)
Age — yr	68.3±7.9	68.2±7.9	68.2±8.0
Female sex — no. (%)	2059 (22.5)	1972 (21.6)	1989 (21.8)
Body-mass index†	28.3±4.8	28.3±4.6	28.4±4.7
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	136±17	136±18	136±18
Diastolic	77±10	78±10	78±10
Cholesterol — mmol/liter	4.2±1.1	4.2±1.1	4.2±1.1
Tobacco use — no. (%)	1944 (21.2)	1951 (21.4)	1972 (21.6)
Hypertension — no. (%)	6907 (75.5)	6848 (75.1)	6877 (75.4)
Diabetes — no. (%)	3448 (37.7)	3419 (37.5)	3474 (38.1)
Previous stroke — no. (%)	351 (3.8)	346 (3.8)	335 (3.7)
Previous myocardial infarction — no. (%)	5654 (61.8)	5653 (62.0)	5721 (62.7)
Heart failure — no. (%)	1963 (21.4)	1960 (21.5)	1979 (21.7)
Characteristic	Rivaroxaban plus Aspirin (N=9152)	Rivaroxaban Alone (N=9117)	Aspirin Alone (N=9126)
Coronary artery disease — no. (%)‡	8313 (90.8)	8250 (90.5)	8261 (90.5)
Peripheral arterial disease — no. (%)§	2492 (27.2)	2474 (27.1)	2504 (27.4)
Estimated GFR — no. (%)¶			
<30 ml/min	77 (0.8)	80 (0.9)	86 (0.9)
30 to <60 ml/min	1977 (21.6)	2028 (22.2)	2028 (22.2)
≥60 ml/min	7094 (77.5)	7005 (76.8)	7012 (76.8)
Race — no. (%)			
White	5673 (62.0)	5672 (62.2)	5682 (62.3)
Black	76 (0.8)	94 (1.0)	92 (1.0)
Asian	1451 (15.9)	1421 (15.6)	1397 (15.3)
Other	1952 (21.3)	1930 (21.2)	1955 (21.4)
Geographic region — no. (%)			
North America	1304 (14.2)	1305 (14.3)	1309 (14.3)
South America	2054 (22.4)	2036 (22.3)	2054 (22.5)
Western Europe, Israel, Australia, or South Africa	2855 (31.2)	2845 (31.2)	2855 (31.3)
Eastern Europe	1607 (17.6)	1612 (17.7)	1604 (17.6)
Asia-Pacific	1332 (14.6)	1319 (14.5)	1304 (14.3)
Medication — no. (%)			
ACE inhibitor or ARB	6475 (70.7)	6581 (72.2)	6462 (70.8)
Calcium-channel blocker	2413 (26.4)	2374 (26.0)	2482 (27.2)
Diuretic	2727 (29.8)	2666 (29.2)	2746 (30.1)
Beta-blocker	6389 (69.8)	6401 (70.2)	6394 (70.1)
Lipid-lowering agent	8239 (90.0)	8204 (90.0)	8158 (89.4)
NSAID	531 (5.8)	466 (5.1)	473 (5.2)
Nontrial PPI	3268 (35.7)	3266 (35.8)	3264 (35.8)

3.3 Gunstige effecten

3.3.1 Evidentie

Rivaroxaban 2,5mg tweemaal daags in combinatie met ASA 100mg eenmaal daags gaf een statistisch significante verlaging van de samengestelde uitkomstmaat CV overlijden, MI of beroerte, ten opzichte van ASA 100mg eenmaal daags. In de rivaroxaban-groep waren 379 (4,1%) patiënten met voorvallen van de samengestelde uitkomstmaat CV overlijden, MI of beroerte, ten opzichte van 496 (5,4%) in de controlegroep (HR 0,76 (95%-BHI: 0,66-0,86, p=0,00004)), NNT = 77 op 23 maanden.^{10,14}

Conclusie: Rivaroxaban toegevoegd aan ASA verlaagt de kans op CV overlijden, MI of beroerte (hoge kwaliteit van bewijs). Zie tabel 3 voor de Grade beoordeling.

In de rivaroxaban-groep waren 313 (3,4%) patiënten met voorvallen van mortaliteit ongeacht oorzaak, ten opzichten van 378 (4,1%) in de controlegroep (HR 0,82 (95%-

BHI: 0,71-0,96, $p=0,01$)), NNT = 143 op 23 maanden.^{10,14}

Conclusie: Rivaroxaban toegevoegd aan ASA verlaagt waarschijnlijk de kans op overlijden ongeacht de oorzaak (redelijke kwaliteit van bewijs). Zie tabel 3 voor de Grade beoordeling.

3.3.2

Discussie

Rivaroxaban + ASA in plaats van ASA alleen geeft een statistisch significante verbetering op de primaire uitkomstmaat CV overlijden, MI of beroerte, met een HR van 0,76 (95%-BHI: 0,66-0,86). Het absolute risico verschil is 1,3% (4,1% vs. 5,4%). De EMA noemt de resultaten van de toevoeging van rivaroxaban aan standaardtherapie klinisch relevant. Ook het Zorginstituut en haar WAR zijn van oordeel dat deze resultaten van klinische relevantie zijn. Voor CV overlijden alleen (belangrijke uitkomstmaat) is een HR van 0,78 (95%-BHI: 0,64-0,96) aangetoond. Dit komt redelijk overeen met de HR van de samengestelde uitkomstmaat. Voor MI en beroerte was de HR resp. 0.86 (0.70;1.05) en 0.58 (0.44;0.76).

Voor overlijden ongeacht de oorzaak werd een HR van 0,82 (95%-BHI: 0,71-0,96) gevonden. Het absolute risico verschil is 0,7% (3,4% vs. 4,1%). De studie is vroegtijdig stopgezet op advies van een onafhankelijke commissie. Volgens de EMA kunnen door analytische tekortkomingen strikt genomen geen harde conclusies aan de secundaire eindpunten voor werkzaamheid getrokken worden (hier is op downgrade). De studie is echter stopgezet na het waarnemen van een progressieve verbetering gedurende meer dan een jaar.^{10,14} De effectmaten zijn verder gebaseerd op een mediane follow-up van bijna 2 jaar. Dit is volgens EMA richtlijnen acceptabel, maar niet optimaal. Rivaroxaban zou in principe levenslang gebruikt kunnen worden, een follow-up van bijv. 5 jaar geeft dan beter inzicht in het te verwachten behandel-effect.^{10,13}

Het effect op de cruciale uitkomstmaten wordt eveneens in beide subgroep analyses gezien, voor zowel de groep patiënten met stabiel CAV als de groep patiënten met symptomatisch PAV. Echter, opgemerkt kan worden dat hierbij spraken van overlap kan zijn. Uitzondering is overlijden ongeacht oorzaak voor de PAV-groep. Volgens de EMA is vanwege de gedeelde achterliggende pathofysiologie echter ook voor deze patiënten een gunstig effect te verwachten. Dat er geen statistisch significantie verbetering is aangetoond bij de PAV-groep op overlijden ongeacht oorzaak zou verklaard kunnen worden door het relatief kleine aantal patiënten.^{10,15,16}

Subgroepanalyse stabiel CAV:

In een subgroepanalyse voor patiënten met stabiel CAV (91% van de studiepopulatie) werden de volgende resultaten gevonden voor resp. de rivaroxaban-groep ($n=8313$) en de controlegroep ($n=8261$). Samengestelde uitkomstmaat CV overlijden, MI of beroerte: 347 (4%) vs. 460 (6%) met HR 0,74 (95%-BHI: 0,65-0,86, $p<0,00001$). Mortaliteit ongeacht oorzaak: 262 (3%) vs. 339 (4%) met HR 0,77 (95%-BHI: 0,65-0,90, $p=0,0012$).¹⁵

Subgroepanalyse symptomatisch PAV:

In een subgroepanalyse voor patiënten met symptomatisch PAV (27% van de studiepopulatie) werden de volgende resultaten gevonden voor resp. de rivaroxaban-groep ($n=2492$) en de controlegroep ($n=2504$). Samengestelde uitkomstmaat CV overlijden, MI of beroerte: 126 (5%) vs. 174 (7%) met HR 0,72 (95%-BHI: 0,57-0,90, $p=0,0047$). Mortaliteit ongeacht oorzaak: 129 (5%) vs. 142 (6%) met HR 0,91 (95%-BHI: 0,72-1,16, niet significant).¹⁶

Belangrijk discussiepunt in deze beoordeling is de definitie van hoog risico patiënten. Rivaroxaban is geregistreerd voor patiënten met een 'hoog risico' op ischemische voorvallen. Dit is gebaseerd op de patiëntenpopulatie in de COMPASS studie¹⁴, maar

een duidelijke praktische definitie ontbreekt. Het is nog onduidelijk hoe dit zich zou kunnen verhouden tot de Nederlandse behandelpraktijk. Indien in Nederland patiënten met een hoger risico behandeld zouden gaan worden, zou dit het klinische effect naar verwachting eerder versterken dan afzwakken. Het is onwaarschijnlijk dat in Nederland patiënten behandeld gaan worden met een lager gem. risico op ischemische events, maar dit is bij het ontbreken van een specifiekere definitie niet uit te sluiten. De fabrikant heeft eveneens vergoeding aangevraagd voor de patiëntengroep met een hoog risico maar doelt hierbij op een striktere interpretatie hiervan. Volgens experts geraadpleegd door de fabrikant zou rivaroxaban in Nederland enkel bij patiënten met een hoger risico dan het gemiddelde risico in de COMPASS studie toegepast moeten worden. De verwachting is hierbij dat de patiënten met een hoog risico de meeste baat hebben bij preventieve maatregelen.¹² In dit geval ontbreken echter ook duidelijke criteria voor een hoog risico. Mogelijk zou de SMART risicoscore gebruikt kunnen worden om het risico op HVZ van patiënten met reeds bestaande HVZ in te schatten en hiervan het inzetten van rivaroxaban af te laten hangen.¹¹ In de huidige behandelrichtlijnen wordt gebruik van de SMART risicoscore echter nog niet genoemd. Bij het voorschrijven van ASA speelt dit nu geen rol, aangezien dit wordt geadviseerd voor alle patiënten met HVZ, ongeacht een nader bepaald risicoprofiel. Verder zijn er geen resultaten gepubliceerd voor een dergelijke patiëntenpopulatie, bijv. door middel van een subgroepanalyse voor patiënten met een SMART risicoscore van $\geq 20\%$. Daarbij is het maken van een subgroepanalyse op basis van een SMART risicoscore moeilijk haalbaar, omdat niet alle hiervoor benodigde parameters uit de COMPASS studie beschikbaar zijn.^{9,12} Naar grove schatting ligt het gem. risico in de COMPASS studie volgens de SMART risicoschatting rond de 16%. Voor de ontbrekende parameters is hierbij een default waarde ingevuld. De fabrikant geeft in het dossier verder nog enkele andere mogelijke voorbeelden van hoog-risico patiënten: namelijk patiënten met 1) CAV en hartfalen, 2) CAV met nierinsufficiëntie en een eerder doorgemaakt MI 3) CAV en PAV. Deze voorbeelden lijken echter enigszins willekeurig en incompleet. Om deze reden lijkt het passender om hoog-risico te definiëren als patiënten met een SMART risicoscore van $\geq 20\%$.

De Nederlandse vereniging voor cardiologie (NVVC) heeft bevestigd dat er dat er nog geen eenduidig instrument voorhanden is voor het definiëren van "hoog risico". Zij geven aan dat er hiervoor meerdere mogelijkheden bestaan waaronder de SMART risicoscore, maar bijvoorbeeld ook de PRECISE DAPT en de DAPT scores. Volgens de NVVC lijkt de SMART risicoscore een goede manier om het risico op ischemische events in te schatten, echter de SMART score houdt geen rekening met het bloedingsrisico. Verder geven zij aan dat het moeilijk in te schatten is in hoeverre de patiëntenpopulatie van de COMPASS studie overeen zal gaan komen met de Nederlandse behandelpraktijk.

De Grade-beoordeling staat weergegeven in tabel 3. In bijlage 4 staat de risk of bias tabel weergegeven.

3.3.3

Conclusie

Rivaroxaban toegevoegd aan ASA verlaagt de kans op CV overlijden, MI of beroerte (hoge kwaliteit van bewijs).

Rivaroxaban toegevoegd aan ASA verlaagt waarschijnlijk de kans op overlijden ongeacht de oorzaak (redelijke kwaliteit van bewijs).

Het Zorginstituut en haar WAR zijn van oordeel dat deze resultaten van klinische relevantie zijn.

Dit klinische effect is verder gebaseerd op de gemiddelde patiënt in de COMPASS studie. Het is nog niet in te schatten in hoeverre dit overeen zou kunnen komen met de Nederlandse praktijk. Mogelijk zullen in de Nederlandse praktijk patiënten met een SMART risicoscore van $\geq 20\%$ geïdentificeerd worden als hoog-risico voor ischemische events. De gemiddelde Nederlandse patiënt zal naar verwachting een hoger risico

hebben op ischemische events vergeleken met de gemiddelde patiënt in de COMPASS studie. Indien in de Nederlandse praktijk patiënten worden geselecteerd met een hoger risico op ischemische events dan het gemiddelde risico in de COMPASS studie is het waarschijnlijk dat het aangetoonde klinische effect zal toenemen.¹²

3.4 Ongunstige effecten

3.4.1

Evidentie

In de SPC van Xarelto wordt het veiligheidsprofiel weergegeven op basis van 13 fase 3 studies waarin in totaal 53.103 patiënten werden blootgesteld aan rivaroxaban, inclusief de COMPASS studie. Ook is dit aangevuld met meldingen tijdens postmarketinggebruik. De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die rivaroxaban kregen waren bloedingen. Alle meest gemelde bijwerkingen (1-10%) staan weergegeven in tabel 2. De vaakst gemelde bloedingen waren epistaxis (4,5%) en hemorragie van het maagdarmkanaal (3,8%). Cerebrale en intracraniale hemorragie komt soms voor (0,1-1%). Voor het volledige veiligheidsprofiel van rivaroxaban verwijzen we naar de SPC.⁹ Hieronder worden verder de ongunstige effecten zoals waargenomen in de COMPASS studie besproken.¹⁴

Tabel 2: meest gemelde bijwerkingen voor rivaroxaban volgens de SPC.

<i>Bijwerking (frequentie vaak: 1-10%)</i>
Anemie
Duizeligheid, hoofdpijn
Hemorragie van de ogen
Hypotensie, hematoom
Epistaxis, bloed ophoesten
Tandvlesbloeding, hemorragie van het maagdarmkanaal, abdominale en gastro-intestinale pijn, dyspepsie, misselijkheid, obstipatie, diarree, braken
Verhoogde transaminases
Pruritus, huiduitslag, ecchymose, cutane en subcutane hemorragie
Pijn in de extremiteiten
Urogenitale hemorragie, verminderde nierfunctie
Koorts, perifeer oedeem, verminderde algehele kracht en energie
Postprocedurele hemorragie, contusie, wondsecretie

Ernstige ongewenste effecten gerelateerd aan de interventie werden gerapporteerd voor 641 (7,0%) patiënten in de rivaroxaban-groep versus 582 (6,4%) in de controlegroep. RR: 1,1 (95% BHI: 0,99-1,22) met een NNH van 167 op 23 maanden.¹⁴

Conclusie: Rivaroxaban toegevoegd aan ASA verhoogt waarschijnlijk niet of nauwelijks de kans op ernstige ongewenste effecten gerelateerd aan de interventie (redelijke kwaliteit van bewijs). Zie tabel 3 voor de Grade beoordeling. *Let op:* Bloedingen zijn niet meegenomen in deze uitkomstmaat.

In de rivaroxaban-groep gaven aan de interventie gerelateerde ongunstige effecten bij 312 (3,4%) patiënten aanleiding tot permanent stoppen van de studiemedicatie, t.o.v. 238 (2,6%) in de controlegroep. RR: 1,31 (95% BHI: 1,11-1,54) met een NNH van 125 op 23 maanden.¹⁴

Conclusie: Rivaroxaban toegevoegd aan ASA verhoogt waarschijnlijk de kans op permanent stoppen van de studiemedicatie door ongunstige aan de interventie gerelateerde effecten (redelijke kwaliteit van bewijs). Zie tabel 3 voor de Grade beoordeling.

3.4.2

Discussie

Het veiligheidsprofiel van rivaroxaban is in eerdere studies reeds uitgebreid onderzocht.⁹ In de COMPASS studie zijn geen nieuwe veiligheidsbezwaren naar voren gekomen. Daarnaast is aangetoond dat rivaroxaban toegevoegd aan ASA het risico op ernstige ongewenste effecten gerelateerd aan de interventie waarschijnlijk niet of nauwelijks verhoogd. *Echter*, bloedingen zijn het belangrijkste veiligheidsrisico voor rivaroxaban en deze zijn geëxcludeerd uit de uitkomstmaat ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de interventie en worden in aparte uitkomstmaten getoond. Hierdoor geeft het RR van 1,10 een zeer vertekend beeld (hier is 1x op gedowngrade). Toevoeging van rivaroxaban 2,5mg twee maal daags aan ASA 100mg gaf wel een statistisch significante stijging van majeure bloedingen volgens de gemodificeerde ISTH-criteria. In de rivaroxaban-groep waren 288 (3,9%) patiënten met voorvallen van ernstige bloedingen, ten opzichte van 170 (2,5%) in de controlegroep (HR 1,70 (95%-BHI: 1,40-2,05, $p < 0,00001$)) met een NNH van 77 op 23 maanden. De ISTH-criteria zijn op verzoek van de registratie autoriteiten aangepast en geven een overschatting van het aantal ernstige bloedingen t.o.v. de onaangepaste ISTH-criteria (bijv. ziekenhuisbezoek door een bloeding is toegevoegd). De majeure bloedingen kwamen gastro-intestinaal (140 (1,5%) vs. 65 (0,7%), HR 2,15 (1,60-2,89)), intracraniaal (28 (0,3%) vs. 24 (0,3%), HR 1,16 (0,67-2,00)), op de huid of injectieplaats (28 (0,3%) vs. 12 (0,1%), HR 2,31 (1,18-4,54)), en urinaal (13 (0,1%) vs. 21 (0,2%), HR 0,61 (0,31-1,23)) voor. In de rivaroxaban-groep waren 15 (0,2%) patiënten met voorvallen van fatale bloedingen, ten opzichte van 10 (0,2%) in de ASA monotherapie groep (HR 1,49 (95%-BHI: 0,67-3,33, $p = 0,32$)). Numeriek kwamen er meer fatale bloedingen voor bij de rivaroxaban-groep. De verhoging was echter niet statistisch significant en het absolute risico is laag (0,2%). De meeste fatale bloedingen waren intracraniaal. Gastro-intestinale bloedingen gaven het vaakst aanleiding voor een ziekenhuisopname. In de rivaroxaban-groep waren 838 (9,2%) patiënten met voorvallen van niet-majeure bloedingen, ten opzichte van 503 (5,5%) in de ASA monotherapie groep (HR 1,70 (95%-BHI: 1,52-1,90, $p < 0,001$)). In de COMPASS studie waren patiënten met een hoog bleedingsrisico geëxcludeerd en deze patiënten zijn gecontra-indiceerd voor deze behandeling.^{10,14} Tot slot is het mogelijk dat bij toename van het risico op ischemische events, tevens het bleedingsrisico toeneemt. Met name oudere patiënten hebben een hoger risico op bloedingen. Het is belangrijk op te merken dat de SMART risicoscore geen rekening houdt met het bleedingsrisico en enkel een schatting geeft van het risico op ischemische events van een patiënt.

Overwegingen

Belangrijk discussiepunt is of het aangetoonde klinische effect op werkzaamheid opweegt tegen de toename in het risico op bloedingen. De uitkomstmaat mortaliteit ongeacht oorzaak bepaald in de COMPASS studie kan hier inzicht in geven doordat hierin gecorrigeerd wordt voor fatale ongewenste effecten gerelateerd aan de interventie. Het netto effect spreekt hier in het voordeel van rivaroxaban met een HR van 0,82 (95%-BHI: 0,71-0,96). Ook kan de uitkomstmaat netto klinische baten hier inzicht in geven. Hierbij wordt de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid (CV overlijden, MI en beroerte) gecorrigeerd voor fatale bloedingen en symptomatische bloedingen in een kritisch orgaan. Voor de netto klinische baten werden de volgende resultaten gevonden in de COMPASS studie voor resp. de rivaroxaban-groep en de controlegroep: 413 (4,7%) ten opzichte van 534 (5,9%) patiënten (HR 0,80 (95%-BHI: 0,70-0,91, $p < 0,001$) met een NNT van 91 op 23 maanden. Een uitkomstmaat voor CV overlijden, een MI en beroerte gecorrigeerd voor alle majeure bloedingen (dus volgens de gemodificeerde ISTH-criteria en niet beperkt tot fatale bloedingen en symptomatische bloedingen in kritische organen) wordt niet gegeven. Een effect uitgedrukt op deze manier zal er naar verwachting niet of nauwelijks zijn gezien voor beide een absolute risicoreductie van 1,3% is aangetoond. Daarnaast is nog een

verhoging van 0,6% aangetoond voor ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de interventie anders dan bloedingen bij de rivaroxaban-groep. Volgens de EMA wegen de baten van toevoeging van rivaroxaban aan ASA op tegen het risico op bloedingen in de studiepopulatie.^{10,14} Het Zorginstituut en haar WAR komen tot eenzelfde oordeel.

Het Zorginstituut beoordeelt de kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat stakers van de behandeling als redelijk. Er is 1x gedowngrade voor onnauwkeurigheid omdat het 95% betrouwbaarheidsinterval de default klinische relevantiegrens van 1,25 overschrijdt. Het absolute risico verschil voor stakers blijft beperkt (0,8%).

Subgroepanalyse stabiel CAV:

In een subgroepanalyse voor patiënten met stabiel CAV (91% van de studiepopulatie) werden de volgende resultaten gevonden voor resp. de rivaroxaban-groep (n= 8313) en de controlegroep (n=8261). Ernstige bloedingen: 263 (3%) vs. 158 (2%) met HR 1,66 (95%-BHI: 1,37-2,03, p<0,00001). Fatale bloedingen: 14 (<1%) vs. 9 (<1%) met HR 1,55 (95%-BHI: 0,67-3,58, p=0,3). Netto klinische baten: 392 (5%) vs. 494 (6%) met HR 0,78 (95%-BHI: 0,69-0,90, p=0,0003).¹⁵

Subgroepanalyse symptomatisch PAV:

In een subgroepanalyse voor patiënten met symptomatisch PAV (27% van de studiepopulatie) werden de volgende resultaten gevonden voor resp. de rivaroxaban-groep (n = 2492) en de controlegroep (n = 2504). Ernstige bloedingen: 77 (3%) vs. 48 (2%) met HR 1,61 (95%-BHI: 1,21-2,31, p=0,0089). Fatale bloedingen: 4 (<1%) vs. 3 (<1%). Netto klinische baten: 140 (6%) vs. 185 (7%) met HR 0,75 (95%-BHI: 0,60-0,94, p=0,011).¹⁶

De Grade-beoordeling staat weergegeven in tabel 3. In bijlage 4 staat het risk of bias tabel weergegeven.

3.4.3

Conclusie

Rivaroxaban toegevoegd aan ASA verhoogt waarschijnlijk niet of nauwelijks de kans op ernstige ongewenste effecten gerelateerd aan de interventie (redelijke kwaliteit van bewijs). Daarbij zijn bloedingen niet meegenomen in deze uitkomstmaat. Rivaroxaban toegevoegd aan ASA verhoogt waarschijnlijk de kans op permanent stoppen van de studiemedicatie door ongunstige aan de interventie gerelateerde effecten (redelijke kwaliteit van bewijs). De klinische relevantie is onzeker.

Het grootste risico van toevoeging van rivaroxaban aan een behandeling met ASA blijft het toenemende risico op (niet-) majeure bloedingen. Uit de COMPASS studie zijn geen nieuwe veiligheidsbezwaren naar boven gekomen, anders dan reeds bekend uit eerder onderzoek. Het verschil in absolute risico voor de uitkomstmaat netto klinische baten (primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid gecorrigeerd voor fatale bloedingen of symptomatische bloedingen in kritische organen) was 1,2% in het voordeel van rivaroxaban. Bij het voorschrijven van rivaroxaban als aanvulling op ASA dient rekening gehouden te worden met dit extra risico op bloedingen. Er geldt een contra-indicatie voor patiënten met een hoog-risico op bloedingen. Het Zorginstituut oordeelt dat de baten van toevoeging van rivaroxaban aan ASA op wegen tegen het risico op bloedingen.

Tabel 3: GRADE tabel COMPASS studie.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten			Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Rivaroxaban + ASA	ASA	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)			
CV overlijden, MI of beroerte (follow up: mediaan 23 maanden)													
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet gevonden	379/9152 (4.1%)	496/9126 (5.4%)	HR 0.76 (0.66 tot 0.86)	13 minder per 1.000 (from 7 minder tot 18 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL	
Overlijden ongeacht oorzaak (follow up: mediaan 23 maanden)													
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet gevonden	313/9152 (3.4%)	378/9126 (4.1%)	HR 0.82 (0.71 tot 0.96)	7 minder per 1.000 (from 2 minder tot 12 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL	
Ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de interventie (follow up: mediaan 23 maanden)													
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,c}	niet ernstig	niet gevonden	64/19134 (7.0%)	582/9107 (6.4%)	RR 1.10 (0.99 tot 1.22)	6 meer per 1.000 (from 1 minder tot 14 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL	
Aantal stakers (follow up: mediaan 23 maanden)													
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	ernstig ^a	niet gevonden	312/9134 (3.4%)	238/9107 (2.6%)	RR 1.31 (1.11 tot 1.54)	8 meer per 1.000 (from 3 meer tot 14 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

- De follow-up duur van meer dan een jaar is volgens de EMA acceptabel, maar beperkt voor een behandeling die toegepast kan worden voor levenslang gebruik.
- De resultaten zijn gebaseerd op het risicoprofiel van de gem. patiënt in de COMPASS studie. Het is nog onduidelijk hoe dit zich zou kunnen verhouden tot de Nederlandse behandelpraktijk. Indien in Nederland patiënten met een hoger risico behandeld zouden gaan worden, zou dit het klinische effect naar verwachting eerder versterken dan afzwakken. Het is onwaarschijnlijk dat in Nederland patiënten behandeld gaan worden met een lager gem. risico op ischemische events.
- Bloedingen zijn het belangrijkste veiligheidsrisico van rivaroxaban. Bloedingen zijn echter geëxcludeerd uit de uitkomstmaat ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de interventie en worden in aparte uitkomstmaten getoond. Hierdoor geeft het RR van 1,10 een zeer vertekend beeld. In de discussie en conclusie heeft de belangrijke uitkomstmaat majeure bloedingen daarom een belangrijke rol gekregen.
- Deze event gedreven studie is op advies van een onafhankelijke commissie vroegtijdig stopgezet. Volgens de EMA kunnen door analytische tekortkomingen strikt genomen geen harde conclusies aan de secundaire eindpunten voor werkzaamheid getrokken worden.
- Het betrouwbaarheidsinterval van het RR overschrijft de default klinische relevantiegrens van 1,25.

3.5 Ervaring

Er is ruime ervaring met rivaroxaban. Het is 10 jaar of langer op de markt beschikbaar (handelsvergunning voor 1^e indicatie sinds 2008).⁹ Deze beoordeling betreft een indicatie uitbreiding. Voor deze indicatie is buiten de COMPASS studie nog geen ervaring opgedaan.

3.6 Toepasbaarheid

Zie hiervoor ook de volledige SPC van Xarelto.⁹

Contra-indicaties

- Actieve klinisch significante bloeding.
- Letsel of een aandoening, die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding.
- Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen wordt niet aanbevolen tenzij in het specifieke geval dat er van antistollingsmiddel wordt gewisseld of als UFH wordt gegeven in een dosering die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden.
- Gelijktijdige behandeling van een acuut coronair syndroom (ACS) met antitrombocytetherapie bij patiënten die eerder een cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA) hebben gehad.
- Gelijktijdige behandeling van CHZ/PAV met ASA bij patiënten met eerdere hemorragische of lacunaire beroerte, of een beroerte in de voorafgaande maand.
- Leveraandoening gepaard gaande met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico, waaronder cirrotische patiënten met Child-Pugh B en C.
- Zwangerschap en borstvoeding.

Waarschuwingen en voorzorgen

- Zoals bij andere antistollingsmiddelen, dienen patiënten die rivaroxaban gebruiken zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen van een bloeding. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij een verhoogd risico op bloedingen. Toediening van rivaroxaban dient gestaakt te worden als er ernstige bloedingen optreden. Het risico op een bloeding neemt toe bij een toenemende leeftijd.

Rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals bij:

- aangeboren en verworven bloedingsstoornissen
- ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is
- andere gastro-intestinale ziekten zonder actieve ulceratie die potentieel kunnen leiden tot bloedingscomplicaties
- vasculaire retinopathie
- bronchiëctasie of een voorgeschiedenis van pulmonale bloeding.

Het dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ACS-patiënten en CHZ/PAV-patiënten:

- ≥ 75 jaar oud indien gelijktijdig gegeven met alleen ASA of met ASA plus clopidogrel of ticlopidine. De baten-risicoverhouding van de behandeling dient regelmatig per patiënt te worden beoordeeld.
 - met een lager lichaamsgewicht (< 60 kg) indien gelijktijdig gegeven met alleen ASA of met ASA plus clopidogrel of ticlopidine.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een creatinineklaring van 15-29 ml/min. Gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van <15 ml/min. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen moet rivaroxaban met voorzichtigheid worden gebruikt.

- De veiligheid en werkzaamheid van rivaroxaban zijn niet onderzocht bij patiënten met een klepprothese. Behandeling met rivaroxaban wordt voor deze patiënten niet aanbevolen.
- Wanneer neuraxiale anesthesie (spinale/epidurale anesthesie) of een spinale/epidurale punctie wordt uitgevoerd, lopen patiënten die behandeld worden met antitrombotische middelen ter preventie van trombo-embolische complicaties risico op het ontwikkelen van een epiduraal of spinaal hematoom dat kan leiden tot langdurige of permanente verlamming.
- Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient rivaroxaban 2,5 mg minimaal 12 uur vóór de interventie te worden gestopt, indien dit mogelijk is en gebaseerd op het klinische oordeel van de arts. Als de ingreep niet kan worden uitgesteld, dient het verhoogde risico van bloeding te worden afgewogen tegen de urgentie van de interventie. Rivaroxaban dient zo snel mogelijk na de invasieve ingreep of chirurgische interventie weer te worden gestart, op voorwaarde dat de klinische toestand dit toestaat en de behandelend arts heeft vastgesteld dat adequate hemostase is bereikt.
- Ernstige huidreacties, waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse en het DRESS-syndroom, zijn waargenomen gedurende postmarketing-surveillance, geassocieerd met het gebruik van rivaroxaban.

Interacties

- CYP3A4- en Pgp-remmers: Gelijktijdige toediening leidt tot verhoging van de gem. AUC-waarde en de gem. C_{max}-waarde.
- CYP3A4-inductoren: Gelijktijdige toediening kan leiden tot een afname van de gem. AUC-waarde. Daarom dient gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren te worden vermeden, tenzij de patiënt nauwlettend wordt geobserveerd op het optreden van klachten en symptomen van trombose.
- Patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op een bloeding bij gelijktijdig gebruik met SSRI's of SNRI's vanwege het gemelde effect van SSRI's en SNRI's op trombocyten.
- Rivaroxaban remt noch induceert belangrijke isovormen van CYP. Er zijn geen klinisch relevante interacties met voedsel waargenomen.

3.7 Gebruiksgemak

Tabletten zijn voor oraal gebruik. De aanbevolen dosering bedraagt tweemaal daags 2,5 mg. Rivaroxaban is voor langdurig gebruik bedoeld.⁹

3.8 Eindconclusie therapeutische waarde

Rivaroxaban toegevoegd aan ASA versus ASA alleen verlaagt de kans op CV overlijden, MI of beroerte (hoge kwaliteit van bewijs). Rivaroxaban toegevoegd aan ASA t.o.v. ASA alleen verlaagt waarschijnlijk de kans op overlijden ongeacht de oorzaak (redelijke kwaliteit van bewijs). Zie tabel 3 voor de Grade beoordeling. Het Zorginstituut oordeelt dat het aangetoonde effect van klinische relevantie is. Dit klinische effect is verder gebaseerd op de gemiddelde patiënt in de COMPASS studie. Het is moeilijk in te schatten in hoeverre dit overeen zou kunnen komen met de Nederlandse praktijk. Mogelijk zullen in de Nederlandse praktijk patiënten met een SMART risicoscore van $\geq 20\%$ geclassificeerd worden als hoog-risico voor ischemische events. De gemiddelde Nederlandse patiënt zal naar verwachting een hoger risico hebben op ischemische events vergeleken met de gemiddelde patiënt in de COMPASS studie. Indien in de Nederlandse praktijk patiënten worden geselecteerd met een hoger risico op ischemische events dan het gemiddelde risico in de COMPASS studie is het waarschijnlijk dat het aangetoonde klinische effect zal toenemen.¹² Rivaroxaban toegevoegd aan ASA verhoogt waarschijnlijk niet of nauwelijks de kans

op ernstige ongewenste effecten gerelateerd aan de interventie (redelijke kwaliteit van bewijs). *Let op:* Bloedingen zijn niet meegenomen in deze uitkomstmaat. Rivaroxaban toegevoegd aan ASA verhoogt waarschijnlijk de kans op permanent stoppen van de studiemedicatie door ongunstige aan de interventie gerelateerde effecten (redelijke kwaliteit van bewijs).

Het grootste risico van toevoeging van rivaroxaban aan een behandeling met ASA blijft het toenemende risico op majeure bloedingen. Dit risico neemt in klinisch relevante mate toe. Het Zorginstituut oordeelt echter dat de baten van toevoeging van rivaroxaban aan ASA op wegen tegen het risico op bloedingen. Het is belangrijk op te merken dat de SMART risicoscore geen rekening houdt met het bloedingsrisico en enkel een schatting geeft van het risico op ischemische events van een patiënt. Een hoog bloedingsrisico vormt voor deze indicatie een contra-indicatie.

Het Zorginstituut oordeelt dat er een therapeutische meerwaarde is voor rivaroxaban als aanvulling op ASA versus ASA alleen, voor de secundaire preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met een hoog risico op ischemische events. Het is hierbij van belang dat de behandelaar een nauwkeurige afweging maakt en de behandeling conform de geregistreerde indicatie enkel toepast bij patiënten met een hoog risico op ischemische events (door een SMART risicoscore van $\geq 20\%$ aan te houden, dan wel een vergelijkbare tool of criteria te hanteren) en daartegenover een laag risico op bloedingen.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

Bij vermoeden van een *acuut coronair syndroom* (ACS) (zowel instabiele angina pectoris als (N)STEMI)) zo snel mogelijk, bij voorkeur binnen 24 uur na het ontstaan van klachten, trombocytenuitremming starten. Een STEMI wordt behandeld met reperfusie door percutane coronaire interventie (PCI) of, indien dit niet mogelijk is, door trombolysen. Bij een NSTEMI en IAP wordt eerst aanvullend onderzoek en risicoanalyse verricht. Als pijnbestrijding een nitraat geven. Geef bij aanhoudende pijn of een contra-indicatie voor nitraten, morfine of intraveneus fentanyl. Na behandeling van een ACS volgt secundaire preventie van een recidief middels medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling. Zie voor meer informatie de indicatietekst Lange termijn, secundaire preventie na een ACS.

Bij de secundaire preventieve behandeling van patiënten met een ACS met verhoogde cardiale biomarkers, die niet eerder een beroerte of TIA hebben doorgemaakt, geeft rivaroxaban als toevoeging aan de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel een klinisch relevante reductie in de kans op cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte, maar het verhoogt tevens de kans op bloedingen. Bij hoog-risicopatiënten, patiënten met multiplexe comorbiditeit en kwetsbare ouderen staat een positieve balans van de DOAC's (directwerkende orale anticoagulantia) tussen werkzaamheid en (bloedings)risico niet vast; zie hiervoor het Ephor-rapport "antistolling VKA en NOAC's (aug 2016)" op Ephor-rapporten.

Ter preventie van veneuze trombo-embolie na electieve heup- of knie vervangende operaties is rivaroxaban effectiever gebleken dan enoxaparine met een vergelijkbare kans op bloeding. Ten opzichte van LMWH's en fondaparinux heeft rivaroxaban het voordeel van orale toediening. Bij hoog-risicopatiënten, patiënten met multiplexe comorbiditeit en kwetsbare ouderen staat een positieve balans van de DOAC's tussen werkzaamheid en (bloedings)risico niet vast; zie hiervoor het Ephor-rapport "antistolling VKA en NOAC's (aug 2016)" op Ephor-rapporten.

Na een *TIA of herseninfarct* is er naast niet-medicamenteuze adviezen een indicatie voor secundaire cardiovasculaire risicopreventie en antitrombotische behandeling. Deze bestaat uit clopidogrel monotherapie, acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol of monotherapie met acetylsalicylzuur. Bij aanwezigheid van atriumfibrilleren of een andere cardiale emboliebron wordt behandeld met DOAC's of vitamine K-antagonisten in plaats van met trombocytenuitremmers (zie hieronder).

Na een *intracerebrale bloeding* bestaat secundaire preventie alleen uit bloeddrukverlagende therapie.

Bij *atriumfibrilleren* > 48 uur en bij paroxismaal atriumfibrilleren is bij alle patiënten > 65 jaar antitrombotische behandeling aangewezen, vanwege meer kans op trombo-embolische complicaties (m.n. ischemisch CVA). Uitzondering hierop vormen mannen < 75 jaar zonder (risicofactoren voor) cardiovasculaire morbiditeit, hypertensie of diabetes. De behandeling bestaat uit een DOAC of een vitamine K-antagonist (VKA). Bij hoog-risicopatiënten, patiënten met multiplexe comorbiditeit en kwetsbare ouderen staat een positieve balans van de DOAC's tussen werkzaamheid en (bloedings)risico niet vast; zie hiervoor het Ephor-rapport "antistolling VKA en

NOAC's (aug 2016)" op Ephor-rapporten.

Behandeling van DVT en PE: Een diepveneuze trombose of pulmonale embolie kan behandeld worden met een DOAC of met de combinatie van een laagmoleculairgewicht-heparine (LMWH) en een vitamine K-antagonist (VKA) als initiële behandeling, gevolgd door een 3–6 maanden durende onderhoudsbehandeling met een VKA. Bij hoog-risicopatiënten, patiënten met multiple complexe comorbiditeit en kwetsbare ouderen staat een positieve balans van de DOAC's tussen werkzaamheid en (bloedings)risico niet vast; zie hiervoor het Ephor-rapport "antistolling VKA en NOAC's (aug 2016)" op Ephor-rapporten.

Aan de vergoeding van rivaroxaban zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

4.2 Nieuw advies

Kopje toevoegen:

In een fase 3 studie is aangetoond dat toevoeging van rivaroxaban aan ASA de kans op de atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een *hoog risico* op ischemische events verlaagt. Voor het vaststellen van het risico op ischemische events wordt geadviseerd om de SMART risicoscore van $\geq 20\%$ te gebruiken, dan wel een vergelijkbare tool of criteria te hanteren. De verlaging van de kans op cardiovasculair (CV) overlijden, een myocardinfarct (MI) en een beroerte gaan hierbij wel gepaard met een toename van de kans op bloedingen. De contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen (betreffende bloedingen) horende bij rivaroxaban dienen daarom goed in acht genomen te worden. De SMART risicoscore schat enkel het risico op ischemische events en houdt geen risico met het bloedingsrisico.

5 Literatuur

1. Hartstichting. <https://www.hartstichting.nl/> (geraadpleegd op 25 oktober 2018).
2. Data Bayer.
3. NHG, behandelrichtlijn cardiovasculair risicomanagement (2012).
4. NHG, behandelrichtlijn stabiele angina pectoris (2004)
5. NHG, behandelrichtlijn perifeer arterieel vaatlijden (2014)
6. ESC, behandelrichtlijn cardiovascular disease prevention in clinical practice (2016)
7. ESC, behandelrichtlijn stable coronary artery disease (2014)
8. ESC, behandelrichtlijn diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases (2017)
9. EMA. Rivaroxaban (Xarelto®), samenvatting van productkenmerken (SPC). 2018.
10. EMA. Rivaroxaban (Xarelto®), openbaar beoordelingsrapport (EPAR). 2018.
11. ESC, SMART risicoscore www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/SMART-Risk-Score, geraadpleegd 1 november 2018.
12. Kaasenbrood L, et al. 2016. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population. *Circulation* 2016;134:1419-1429.
13. EMA. Guideline on the evaluation of medicinal products for Cardiovascular disease prevention (2009)
14. Eikelboom J.W., et al. 2017. Rivaroxaban with or without Aspirin in stable cardiovascular disease. *NEJM* 2017;377:1319-30.
15. Connolly S.J., et al. 2017. Rivaroxaban with or without Aspirin in patients with stable coronary artery disease. *Lancet*, 2017.
16. Anand S.S., et al. 2017. Rivaroxaban with or without Aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease. *Lancet*, 2017.

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
Eikelboom 2017 <i>COMPASS studie</i>	Dubbele-blind fase III RCT, met een gem. follow-up van 23 maanden	27,395	Patiënten met stabiele HVZ (CAV en/of PAV)	Rivaroxaban (2 maal daags 2,5 mg) + ASA (100 mg per dag) vs. ASA (100 mg per dag) vs. rivaroxaban (2 maal daags 5 mg)	Primair: samengestelde uitkomstmaat met CV overlijden, beroerte of MI Belangrijkste uitkomstmaat op veiligheid: Majeure bloedingen	De studie is vroegtijdig stopgezet tijdens de eerste formele interim analyse (50% van geplande events)
Connolly 2017 <i>COMPASS studie</i>	"	24,824	Patiënten met CAV of CAV en PAV	"	"	" Subgroepanalyse voor patiënten met CAV
Anand 2017 <i>COMPASS studie</i>	"	7,470	Patiënten met PAV of PAV en CAV	"	"	" Subgroepanalyse voor patiënten met PAV

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Presentatie door Branch op het ESC congress in Wenen in 2018 over subgroep analyses van de COMPASS studie (patiënten met een meer "verhoogd risico")	Subgroep analyse is niet gepubliceerd.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA	2018	SPC Rivaroxaban
EMA	2018	EPAR Rivaroxaban
NHG	2012	NHG richtlijn cardiovasculair risicomanagement
NHG	2004	NHG richtlijn stabiele angina pectoris
NHG	2014	NHG richtlijn perifere arterieel vaatlijden
ESC	2016	ESC richtlijn cardiovascular disease prevention in clinical practice
ESC	2014	ESC richtlijn stable coronary artery disease
ESC	2017	ESC richtlijn diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases
ESC	2017	SMART risicoscore

Bijlage 4: Risk of Bias tabel

COMPASS studie	
+	Random sequence generation (selection bias)
+	Allocation concealment (selection bias)
+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	Selective reporting (reporting bias)
-	Other bias

Other bias: - Studie is gesponsord door de fabrikant (Bayer).

- Deze event gedreven studie is op advies van een onafhankelijke commissie vroegtijdig stopgezet. Volgens de EMA kunnen door analytische tekortkomingen strikt genomen geen harde conclusies aan de secundaire eindpunten voor werkzaamheid getrokken worden.