

Refusjonsrapport

Rivaroksaban (Xarelto) til behandling
av akutt dyp venetrombose (DVT).

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

21-12-2012

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for rivaroksaban (Xarelto) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Xarelto 10 mg: Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

Xarelto 15 mg og 20 mg:

Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall.

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne.

Denne rapporten og refusjonsvurderingen gjelder kun indikasjonen behandling av dyp venetrombose (DVT) og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne.

Bakgrunn:

Bayer AS har søkt om forhåndsgodkjent refusjon for rivaroksaban (Xarelto) ved behandling av dyp venetrombose (DVT), og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne. Dyp venetrombose er en alvorlig tilstand som kan medføre livstruende komplikasjoner.

Klinisk effekt av rivaroksaban i behandling av akutt dyp venetrombose (DVT) og som tromboseprofylakse ved tilbakefall av DVT og lungeemboli (PE) er undersøkt i to vel gjennomførte fase III randomiserte, kontrollerte studier med over 4 600 pasienter. Einstein DVT/PE-studien var en open-label designet, non-inferiority-studie for å vise at effekten av rivaroksaban er minst like god som enoksaparin/VKA (Vitamin K antagonist). Einstein Extention-studien var en placebokontrollert, dobbeltblindet superiority-studie for å vise at rivaroksaban i tillegg har forebyggende effekt mot tilbakefall av VTE. (1)

Søkeren har utarbeidet to ulike helseøkonomiske analyser hvor rivaroksaban sammenlignes mot LMWH/ warfarin (LMWH = Low Molecular Weight Heparin). Den første analysen er en cost-utility-analyse. Den bygger på resultater fra Einstein DVT-studien og er basert på en Markovmodell. Den andre analysen er en kostnadsminimeringsanalyse. Den tar

utgangspunkt i at rivaroksaban har likeverdig effekt både mht. behandlingen av akutt dyp venetrombose (DVT) og som VTE tromboseprofylakse, og har tilsvarende bivirkninger som dagens standardbehandling, dvs. subkutane injeksjoner med enoksaparin i 5 dager kombinert med oral warfarin. Analysen sammenligner kostnader ved behandling med enoksaparin/warfarin mot rivaroksaban, inkludert oppfølgingskostnader. Behandlingen med warfarin skal fortsette i inntil 3-12 måneder. Sammenligningen baseres på unngåtte kostnader til INR-kontroll og pasientreiser samt legemiddelkostnader.

Resultat:

Vilkåret om alvorlighet av sykdommen og dokumentert nytte av behandlingen er oppfylt. Einstein DVT studien har vist minst likeverdig effekt av rivaroksaban med dagens standard behandling med enoksaparin/warfarin. Studien dokumenterte tilnærmet lik sikkerhetsprofil for rivaroksaban og enoksaparin/warfarin med hensyn på blødningstendens målt som insidensen av stor eller ikke-stor klinisk relevant blødning. Einstein Extention-studien dokumenterte at rivaroksaban er effektiv som forebyggende behandling mot tilbakefall av VTE med kun minimal økning i blødningstendens sammenlignet med placebo.

Vilkåret om kostnadseffektivitet er dokumentert gjennom de to vedlagte helseøkonomiske analysene. Nytteverdien av rivaroksaban sammenlignet med enoksaparin/warfarin ligger hovedsakelig i en forenklet administrasjon av legemiddel for pasient og helsevesenet, unngåtte INR kontroller som oppfølging av warfarin. Det først og fremst den ressursbesparelsen som oppnås i forbindelse med unngåtte INR kontroller og reduserte antall legebesøk som på virker resultatet. Legemiddelverket har valgt å basere sine vurderinger av kostnadseffektivitet på resultater fra kostminimeringsanalysen og ikke lagt avgjørende vekt på cost-utility-analysen. Dette er en forenkling som ikke ivaretar potensielle livskvalitetsgevinster knyttet til redusert blødningstendens. Legemiddelverket mener at dette kan forsvares i og med at estimerte nyttegevinster er små. Kostnadsminimeringsanalysen viser at Xarelto har lavere eller like kostnader som akutt DVT-behandling med enoxaparin og warfarin og også som sekundærprofylakse av DVT og eller/PE. Det er lagt til grunn at antallet innsparte legebesøk er åtte mens antallet INR-prøver reduseres med 12 i løpet av base case pasientforløp på seks måneder.

Legemiddelverket mener at det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med rivaroksaban (Xarelto) oppfylder de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon for behandling av dyp venetrombose (DVT) og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne.

Det er sannsynlig at merutgiftene til refusjon for denne indikasjonen om fem år er lavere enn bagatellgrensen på fem millioner kroner, ut fra forutsetninger om en relativt høy markedsandel for rivaroksaban både med forhåndsgodkjent refusjon og uten forhåndsgodkjent men med individuell refusjon.

Vedtak:

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er Xarelto (rivaroksbaban) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2 med følgende refusjonsinformasjon.

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av dyp venetrombose (DVT), og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
ICPC			ICD			
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	
K94	Dyp venetrombose		180	Flebitt og tromboflebitt		
			182	Annen emboli og trombose i vener		
<u>Vilkår:</u> Ingen spesielle vilkår						

EXECUTIVE SUMMARY

REIMBURSEMENT APPLICATION FOR RIVAROXABAN (XARELTO) – THE NORWEGIAN MEDICINES AGENCY HAS DECIDED TO GRANT APPROVAL FOR REIMBURSEMENT FOR XARELTO IN NORWAY FOR TREATMENT OF DVT AND PREVENTION OF PE AND DVT

Bayer has applied for general reimbursement for rivaroxaban (Xarelto) for treatment of deep vein thrombosis (DVT) and prevention of recurring DVTs and pulmonary embolisms (PE) following an acute DVT.

The applicant has submitted effect documentation consisting of two phase III randomized, placebo controlled studies.

The applicant initially submitted a cost-utility analysis based on comparison with treatment with low molecular weight heparin and warfarin, showing cost savings and a QALY gain, thus rivaroxaban was a dominant treatment alternative.

The applicant also submitted a cost-minimization analysis assuming equality in all health parameters, with differences in medicine prices, saved follow up costs (INR, doctor visits) and travel costs for the patient between the comparator treatment regimes.

The Norwegian Medicines Agency (NOMA) has assessed the submitted information and additionally gathered information from clinicians on real life practice concerning DVT treatment and follow up in Norway today.

NOMA is of the opinion that a total assessment of the submitted data implies that it is probable that treatment with rivaroxaban is cost saving and thus cost effective, given the cost-minimization perspective. If the time value of saved travel time for patients is included, the cost effectiveness is clearly positive.

NOMA has decided to grant general reimbursement for Xarelto for treatment of DVT and prevention of recurring DVTs and pulmonary embolisms (PE) following an acute DVT.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
EXECUTIVE SUMMARY	6
SØKNADSLOGG	8
1 BAKGRUNN	9
1.1 VENØS TROMBOEMBOLISK SYKDOM	9
1.2 BEHANDLING	9
1.2.1 <i>Behandling med rivaroksaban</i>	11
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR RIVAROKSABAN (DVT)	12
2.1 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON.....	14
2.1.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	14
2.1.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	17
2.1.3 <i>Systematisk oversikt av relevant litteratur</i>	18
3 INNSENDET ØKONOMISK ANALYSE AV RIVAROKSABAN (XARELTO)	18
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	19
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	19
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	19
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	20
3.1.4 <i>Komparator</i>	20
3.1.5 <i>Antall innsparte INR-kontroller</i>	20
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	21
3.3 RESULTATER	22
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDET ØKONOMISK ANALYSE.....	22
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	22
3.4.2 <i>Modellstruktur</i>	23
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata</i>	23
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	23
3.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	24
3.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	24
3.5 OPPSUMMERING	24
4 DISKUSJON	25
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDEFORSKRIFTEN	25
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	26
6 KONKLUSJON	27
REFERANSER	29

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Bayer AS – Bayer Healthcare Pharmaceuticals
Postbox 14
0212 OSLO

Preparat: Xarelto
Virkestoff: Rivarokksaban
Indikasjon: Behandling av dyp venetrombose (DVT), og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne.

ATC-nr: B01A X06

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 30-05-2012
Saksbehandling startet: 06-06-2012
Opphold i saksbehandlingen: 113 dager
Vedtak fattet: 21-12-2012
Saksbehandlingstid: 85 dager

Søkeren (Bayer) har opprinnelig lagt ved søknaden en kostnytteanalyse basert på Markov modell hvor effekten og kostnader av Xarelto er sammenlignet mot kostnader og effekter av behandling med LMWH og warfarin. Denne analysen bygget på studiepopulasjonen fra studien Einstein DVT og resultater utover studieperioden ble modellert under visse forutsetninger. Legemiddelverket anser at det er tilstrekkelig dokumentert gjennom Einstein DVT studien at effekt av rivarokksaban er likeverdig med LMWH pluss warfarin i relevant pasientgruppe. Med utgangspunkt i dokumentert effektivitet har søkeren, på oppfordring fra Legemiddelverket, levert en kostnadsminimeringsanalyse som danner grunnlaget for videre vurdering av kostnadseffektivitet av Xarelto sammenlignet med dagens standard behandling av DVT.

1 BAKGRUNN

1.1 Venøs tromboembolisk sykdom

Tilstanden venøs tromboembolisk sykdom (VTE) skyldes en tilstopping av en venøs blodåre og inkluderer både dype venetromboser (DVT) og lungeemboli (PE).

En *dyp venetrombose (DVT)* innebærer at en eller flere vener i bena blokkeres av en trombose (blodpropp). Dette hemmer tilbakeføring av blodet til hjertet og gir økt trykk i venene som fører til at væske siver ut og gir hevelse. Betennelsen forårsaker ømt, rødt og varmt bein. DVT forekommer relativt hyppig og risikoen øker med alderen. Følgende tilstander øker risikoen for akutt DVT: langvarig sengeleie, skader, tidligere blodpropp, kombinasjons P-piller eller østrogenbehandling, svangerskap og fødsel, kreftsykdom, arvelige blodsykdommer, hjertesvikt, hjerneslag, lange flyreiser. Om lag 150-200 personer per 100 000 innbyggere får tromboser årlig. Av disse trombosene er rundt 100 DVT. DVT kan deles inn i distale, dvs. tromboser som sitter under kneet, og proksimale, dvs. tromboser som strekker seg ovenfor kneleddet. Ubehandlet DVT har alvorlig prognose. ca. 1/3 del av pasienter med DVT får symptomer forenlig med lungeemboli. Dette tilsvarer 10-15 000 pasienter årlig i Norge.

Lungeemboli (PE) oppstår når en del av en venetrombose brytes løs, føres med blodstrømmen til lungene og tilstopper lungearteriene. Større lungeembolier er forbundet med høy dødelighet. En av komplikasjonene etter DVT er utvikling av det som kalles posttrombotisk syndrom med vedvarende hevelse i benet, varicedannelse og sår. En annen senkomplikasjon av proksimale tromboser er økt risiko for residiv av VTE.

1.2 Behandling

Denne rapporten og refusjonsvurderingen handler om behandling av akutt dyp venetrombose (DVT), og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (PE) etter akutt DVT hos voksne.

Antitrombotisk behandling ved DVT

Formålet med behandlingen er å stoppe tromboseprosessen, lindre symptomene (smerter/hevelse), forsøke å løse opp blodproppen og hindre at det dannes embolier. De langsiktige målene er å hindre at prosessen starter på nytt og forhindre alvorlige komplikasjoner. De fleste pasienter som får DVT ovenfor kneet må behandles i sykehus.

Behandling av pasienter med DVT eller PE består ofte av en kombinasjon av systemisk trombolytisk behandling etterfulgt av medikamentell tromboseprofylakse (antikoagulasjonsbehandling). Trombolytisk behandling har som mål å løse opp blodproppen. Behandlingen etterfølges av antikoagulasjonsbehandling. Antikoagulasjonsbehandling startes med lavmolekylært heparin (LMWH) og warfarin inntil ønsket og stabilt INR-nivå (International Normalized Ratio). Pasienten fortsetter deretter med warfarin (anti-vitamin K) i 3-12 måneder eller lengre. Ved vurdering av

medikamentell antikoagulasjonsbehandling ligger alltid en avveining av tromboseforebyggende effekt vs. økt risiko for blødning.

- **Hepariner (ufraksjonerte)**

Ufraksjonert heparin (lavdose) kan benyttes som tromboseprofylakse. Ufraksjonert heparin har kortere halveringstid enn LMV hepariner. Legemidlet må administreres som injeksjoner subkutant eller intravenøst flere ganger i døgnet, og siden individuell respons kan variere en del, må effekten jevnlig monitoreres ved hjelp av koagulasjonsprøver.

Monitorering: Behandlingen følges opp med måling av APTT (aktivert partiell tromboplastintid) for å komme i terapeutisk nivå.

- **Lavmolekylærvekt hepariner (LMV)**

Lavmolekylære hepariner er i dag standard behandling for DVT og PE og gis som tromboseprofylakse ved kirurgiske inngrep. LMV hepariner (dalteparin, enoksaparin) hemmer blodets koagulasjon via hemming av aktiverte koagulasjonsfaktorer, først og fremst faktor Xa. Legemidlene gis som injeksjon (subkutant) 1-2 ganger daglig og behandlingen krever ikke samme frekvens av monitorering som behandling med ufraksjonert heparin. Ved forebygging av venøse tromboembolier er det foreløpig ikke data som tyder på at det er vesentlige forskjeller i effekt eller bivirkningsprofil mellom dalteparin og enoksaparin når de er sammenliknet med bl.a. ufraksjonert heparin.

Monitorering: Normalt ikke nødvendig.

- **Warfarin (Marevan)**

Warfarin er vitamin K antagonist og virker ved å hemme resirkulering av vitamin K. Legemidlet blokkerer leverens syntese av koagulasjonsfaktorer (II, VII, IX og X).

Godkjent bruksområdet: Tidsbegrenset behandling ved bl.a. akutt venetrombose og lungeemboli sammen med heparin eller lavmolekylært heparin, postoperativ trombose, akutt hjerteinfarkt (venetromboseprofylakse), som supplement til kirurgisk eller trombolytisk trombosebehandling og elektrokonvertering av atrieflimmer/flutter. Langtidsbehandling ved bl.a. residiverende venøs trombose og lungeemboli, klaffe- og karproteser (eventuelt i kombinasjon med acetylsalisylsyre), koronarsykdom, TIA (transitoriske iskemiske atakker) og perifere arterielle trombosser, sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt og kronisk atrieflimmer.

Det tar flere dager før optimal antikoagulasjonseffekt nås og warfarin er derfor mest aktuelt ved langvarig behandling. Behandlingen varer vanligvis i minimum 6 måneder etter en DVT. Det er fare for potensielle interaksjoner, både med legemidler og næringsmidler som inneholder K-vitamin og det er risiko for interaksjoner med andre legemidler. Genetiske forhold, alder, kosthold, samtidig bruk av andre legemidler og sykdom påvirker farmakokinetikk og-dynamikk av warfarin. Dosen må derfor fastsettes individuelt basert på analyse av protrombintid (PT). Resultatet blir rapportert som International Normalized Ratio (INR) med ønsket INR intervall på 2-3.

Monitorering: Bruk av warfarin krever nøye kontroll av antikoagulasjonseffekt fordi legemiddelet har smalt terapeutisk vindu slik at overdosering medfører blødningsrisiko, mens underdosering medfører fare for terapivikt. Effekten av warfarin monitoreres ved måling av protrombintid (PT) og resultatet blir rapportert som INR (International Normalized Ratio). Testen kalles PT-INR. INR er forholdet mellom koagulasjonstiden for pasientens plasma og referanseplasma og viser hvor mange ganger koagulasjonstiden er forlenget i pasientens plasma. I vedlikeholdsfasen måles INR i snitt hver 4.uke (kortere intervaller ved svingende INR og inntil hver 6. uke ved stabil INR). Det anbefales hyppigere kontroller ved dosejusteringer eller ved sykdom og oppstart av nye medikamenter. Det tilstrebes koagulasjonstid med INR-verdi mellom 2,0 og 3,0 ($\pm 0,5$). (2)

Et mål for kvaliteten av behandlingen med warfarin er TTR (time in therapeutic range) som avspeiler den tiden som pasienten har et INR-verdi innen ønsket målintervall. TTR data finnes ikke reelle tall for Norge, men vi har i tidligere rapporter antatt at det ligger rundt 70 % (muntlig kommunikasjon).

- **Rivaroksaban (Xarelto)**

Rivaroksaban er en selektiv direkte faktor Xa-hemmer med oral biotilgjengelighet. Hemming av faktor Xa blokkerer den indre og ytre reaksjonsvei i blodkoagulasjonskaskaden, og hemmer både dannelsen av trombin og utviklingen av tromber. Rivaroksaban hemmer ikke trombin (aktivert faktor II), og ingen effekt på blodplater er påvist. (Se kap. 2.1.1)

Monitorering: Koagulasjonsparametre trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling med rivaroksaban. Hemostatisk status kan ved behov vurderes ved testing. Det er viktig med god compliance for å sikre stabil effekt.

1.2.1 Behandling med rivaroksaban

Rivaroksaban (Xarelto 15 mg og 20 mg) har et mye bredere bruksområde enn det som det vurderes refusjon for i denne rapporten. Xarelto (15 mg og 20 mg) har godkjent indikasjon for:

- *Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Denne indikasjonen er ikke relevant for denne rapporten.*
- *Behandling av dyp venetrombose (DVT), og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne. Denne rapporten er avgrenset til denne indikasjonen.*

Rivaroksaban i behandling av akutt DVT/PE (3)

Dosering: Anbefalt rivaroksaban-dose ved oppstart av behandling av akutt DVT er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved fortsatt behandling. Anbefalt daglig dose gitt som forebyggende langtidsbehandling er 20 mg tatt som én kapsel en gang daglig. Dette tilsvarer anbefalt maksimal dose.

Behandlingens varighet: Bør bestemmes individuelt etter vurdering av behandlingens nytte vs. risiko for blødninger. Kort behandlingsvarighet (3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig utført kirurgi, trauma, immobilisering), og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT. Erfaring med bruk av Xarelto for DVT-indikasjonen i mer enn 12 måneder er begrenset. For pasienter med moderat (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon anbefales redusert dose. Rivaroksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko.

Sikkerhetsprofil

Sikkerheten til rivaroksaban i behandling av DVT og forebygging av DVT/PE bygger på data fra over 2000 studiepasienter som ble eksponert for rivaroksaban med doser 15 mg ganger 2 eller 20 mg én gang daglig. Den samlede behandlingsvarigheten i studiene var 21 måneder. Blødningsepisoder oppsto hos om lag 23 % av pasientene og anemi hos om lag 2 % av pasienter behandlet for DVT eller forebyggende mot tilbakefall.

Spesielle interaksjoner

Xarelto anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med CYP3A4 hemmere (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene kan derfor føre til en klinisk relevant økning i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko. Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre, blodplateaggregasjon hemmere eller andre antitrombotiske midler.

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR RIVAROXSABAN (DVT)

Effektdokumentasjonen for rivaroksaban i behandlingen av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og PE er dokumentert gjennom to randomiserte kontrollerte, fase III studier med over 4600 pasienter (*Einstein DVT* og *Einstein Extension study*). Den samlede behandlingsvarigheten i hver av studiene var opptil 21 måneder (1, 4).

Rivaroksaban vs. LM heparin og vitamin K-antagonist (warfarin)

I *Einstein DVT* deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og PE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk PE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering gjort av utprøver. Rivaroksaban ble gitt i doser 15 mg to ganger daglig i 3 uker og deretter 20 mg én gang daglig i Einstein DVT/PE, og pasientene fikk ikke annen antikoagulasjonsbehandling enn rivaroksaban.

Sammenligningsbehandlingen var enoksaparin i minst 5 dager gitt samtidig med behandling med vitamin K-antagonist (warfarin eller acekumarol) inntil PT/INR var innen terapeutisk område ($\geq 2,0$). Behandlingen fortsatte med dosejustering av vitamin K-antagonist for å opprettholde PT/INR-verdier innen terapeutisk område på 2,0–3,0.(1)

Rivaroksaban vs. placebo

Langtidsoppfølgingsstudien Einstein Extension var utført som dobbeltblind RCT, placebokontrollert, multisenterstudie. Hensikten var å studere forebyggende effekt av rivaroksaban for å forhindre tilbakefall av VTE (1). Studien inkluderte 1197 pasienter som har fullført 6 eller 12 måneders behandling med rivaroksaban (Einstein VTE studier) eller VKA-behandling i klinisk praksis. Behandlingsvarigheten ble forlenget med 6 eller 12 måneder hos pasienter som hadde fullført 6–12 måneders behandling for venetromboemboli, avhengig av klinisk vurdering gjort av utprøver. Intervensjonen var behandling med Xarelto 20 mg én gang daglig sammenlignet med placebo. Tabell 1 oppsummerer de to relevante fase III studiene med rivaroksaban.

Tabell 1: Rivaroksaban- relevante fase III studier

	Einstein DVT (1) 11702 DVT	Einstein Extension(1) 11899 DVT/PE
Design	Multisenter, randomisert, open-label non-inferiority studie N = 3429 Behandlingsvarighet: 3,6, 12 måneder inntil 21 måneder	Multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert N = 1 188 Behandlingsvarighet: 6, 12 måneder inntil 41 måneder
Pasientpopulasjon	Pasienter diagnostisert med akutt symptomatisk DVT uten symptomer på PE	Pasienter som var tidligere behandlet med rivaroksaban eller VKA i Einstein studien eller i klinisk praksis
Intervensjon	Rivaroksaban oralt 15 mg x 2 for 3 uker deretter 20 mg x1 daglig N =1731 (ITT- Intension to treat)	Rivaroksaban oralt 20 mg 1 gang daglig i enten 6 eller 12 måneder N = 598
Komparator	Enoksaparin/VKA 2 ganger daglig i 5 dager + VKA. Deretter VKA N =1718 (ITT)	Placebo i enten 6 eller 12 måneder N = 590 (ITT)

Utfallsmål	Primær utfall: tilbakefall VTE: definert som alle DVT, symptomatiske eller oppdaget ved venografi, ikke-fatal lungemboli og død av alle årsaker Sekundær utfall: tilbakefall av alvorlig ("major") VTE: definert som proksimal DVT, ikke-fatal lungeemboli og VTE relatert død)	
Effekt		
Sikkerhet	Blødninger: alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødninger Major blødning + VTE	
Resultat	ITT populasjon*	ITT populasjon
Primary efficacy outcome: recurrent symptomatic DVT+ PE	Rivaroxaban 2,1 % (36/1731) LMWH/VKA 3,0 % (51/1718) PP on treatment* Rivaroxaban 2,1 % (32/1525) LMWH/VKA 3,1 % (48/1571)	Rivaroxaban 1,3 % (8/602) Placebo 7,1 % (42/594) PP on treatment Rivaroxaban 0,5 % Placebo 6,7 %
Cox's proportional hazard model	Rivaroxaban vs. LMWH/VKA (ITT) Hazard ratio: 0,68 95 % CI: 0,44-1,04 P non-inferiority: < 0.0001 P superiority: 0,0764	Rivaroxaban vs. placebo (ITT) Hazard ratio: 0,19 95 % CI : 0,09-0,39 P< 0.001
Primary safety outcome	VTE + Major bleeding Rivaroxaban vs. LMWH/VKA 2,9 % (n = 51) vs. 4,2 % (n= 73) Hazard ratio: 0,67 95 % CI: 0,47– 0,95 P< 0.003	Major bleeding episode Rivaroxaban vs. LMWH/VKA 0,7 % vs. 0 % P = 0.11 Ingen fatale blødninger
Secondary safety outcome	Major bleeding 0,8 % vs. 1,2 % Major or clinically relevant non-major bleeding 8,1 % vs. 8,1 % Total deaths 2,2 % vs. 2,9 % ADR events rate 62,7 % vs. 63,1 %	Clinically relevant non-major bleeding 5,4 % vs. 1,2 % Total deaths 0,2 % vs. 0,3 % ADR events rate 51 % vs. 53 %
	Både deltagende pasienter og behandlede leger kjente til randomiseringsutfall. Blindet vurdering av effekt var foretatt av sponsor uavhengig helsepersonell. * ITT- intention to treat populasjon PP- per protocol populasjon	

2.1 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.1.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO) ¹

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Einstein DVT

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Pasienter ble inkludert i studien hvis de ble diagnostisert med akutt symptomatisk proksimal DVT. Studiepopulasjonen gjenspeiler i stor grad DVT-pasienter i klinisk praksis som er relevante for behandling. Følgende pasienter var ekskludert fra studien:

- Pasienter med levetid < 3 måneder
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Pasienter med nedsatt nyrekapasitet (kreatinin clearance < 30mL/min)
- Pasienter med aktiv blødning eller med høy risiko for blødning (kontraindisert for behandling med LMWH/VKA)

Disse pasientene kan heller ikke behandles med warfarin. Inkluderte pasienter var i gjennomsnitt 56 år og er yngre enn majoriteten av DVT pasientene i klinisk praksis.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

I norsk klinisk praksis behandles i dag de fleste DVT/PE-pasienter med lavmolekylær heparin og warfarin. Rivaroksaban er et nytt behandlingstilbud til denne pasientgruppen. I kliniske studier og i modellen ble rivaroksaban gitt i anbefalte doser og i tråd med godkjent indikasjon. Effekten er avhengig av god compliance og frafall av regelmessige kontroller kan potensielt redusere etterlevelsen av behandlingen. På den andre siden kan enkel og brukervennlig dosering bidra til bedre compliance.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Antikoagulasjonsbehandling av akutt DVT/PE i norsk klinisk praksis består i dag av lavmolekylær heparin og warfarin i oppstarten og deretter warfarin. (2) Det er denne behandlingen som kan bli erstattet med rivaroksaban. Legemiddelverket mener at valg av enoksaparin/warfarin som komparator i de kliniske studiene og i de helseøkonomiske analysene gjenspeiler klinisk praksis. Norge har god kvalitet på antitrombotisk behandling på grunn av gode rutiner for oppfølging av pasienter mht. INR-målinger og hyppige dosejusteringer ved behov. Hyppige kontroller kan ikke veie opp for dårlig compliance, men kan bidra til økt etterlevelse av behandlingen.

INR kontroll som oppnås i Norge er sannsynligvis også ved dette bruksområdet bedre enn det som ble oppnådd i Einstein DVT studien. Dette kan bidra til at effekt av rivaroxaban vs. warfarin i norsk klinisk praksis er noe dårligere enn vist i Einstein DVT.

Utfallsmål i studiene

Studiene Einstein DVT/PE og Einstein Extension benyttet de samme forhåndsdefinerte primære og sekundære endepunktene for effekt. Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE, definert som et sammensatt endepunkt av tilbakevendende DVT eller fatal/ ikke-fatal PE. Det sekundære endepunktet for effekt var sammensatt av tilbakevendende DVT, ikke-fatal PE og dødelighet av alle årsaker. Dette er utfallsmål som er i tråd med gjeldende CPMP-retningslinjer for vurdering av klinisk effekt av VTE-behandling (5).

Resultater

- Dokumentasjon for *non-inferiority*

Effekt og sikkerhet

I Einstein DVT/PE studien ble den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelene (primær endepunkt for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) rapportert med en hazardratio på 0,67 (95 % KI=0,47–0,95), p-verdi $p=0,027$ i favør av rivaroksaban. (tabell 1)

Rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt $p < 0,0001$ (test for "non-inferiority"). Resultat for «superiority test» av rivaroksaban over enoksaparin/VKA viste hazardratio: 0,680 (0,443–1,042) men var ikke statistisk signifikant med $p=0,076$.

Einstein Extension-studien viste at rivaroksaban har forebyggende effekt mot tilbakefall av DVT og PE. Pasientene ble behandlet med rivaroksaban i 6-12 måneder etter at behandling av akutt DVT var avsluttet. Forskjellen var statistisk signifikant mot placebo for både de primære og sekundære endepunktene for effekt (se tabell 1).

Bivirkninger

Insidensen for det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) så vel som det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødninger) var sammenlignbar for begge behandlingsgruppene både i Einstein DVT og i Extension studien. Se tabell 1. Insidensrate for bivirkningsreaksjoner var på 62,7 % i rivaroxaban gruppen vs. 63,1 % i warfaringgruppen med ikke signifikant forskjell i insidensen av alvorlige bivirkninger (12,0 % vs. 13,6 %) i DVT studien og 51 % vs. 53 % i Extension studien.

Einstein Extension studien tyder på at risiko for bivirkninger er lav ved langtidsbehandling med unntak for blødningsrisiko. Alvorlige blødninger ble rapportert hos 0,7 % pasienter i rivaroxaban gruppen vs. ingen blødninger i placebogruppen. Dette er en numerisk økning som er forventet. Det var ikke rapportert om fatale blødninger. Det var også rapportert om flere klinisk relevante ikke alvorlige blødninger i rivaroxaban gruppen (5,4 % vs. 1,2 %). De fleste var slimhinne blødninger (gastrointestinal, rektal eller nasal blødning).

Mortalitet

Alle dødsfall i studiene 11702 DVT og 11899 var vurdert av uavhengig gruppe kliniske eksperter (CIAC). Totalt 97 dødsfall var rapportert, hvorav 93 dødsfall i studien 11702 DVT. Det var færre rapporterte dødsfall i rivaroksaban-gruppen sammenlignet med LMWH/VKA-gruppen (insidensrate: 2,4 % vs. 3 %). Den vanligste dødsårsaken var kreft (rivaroksaban: 1,6 %; LMWH/VKA: 1,2 %), deretter uventet død inkludert mulig PE, infeksjonssykdom og blødninger. I studien 11899 var det rapportert kun 4 dødsfall hvorav 1 dødsfall i rivaroksaban gruppen (uventet død).

Fatale blødninger i sammenheng med behandlingen:

Studie 11702 DVT: Rivaroksaban: 1 gastrointestinal blødning; LMWH/VKA gruppen: 2 gastrointestinale blødninger, 2 intrakranielle blødninger, 1 blødning.

Studie 11899: ingen rapporterte fatale blødninger

INR-verdiene

INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 60,3 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 189 dager, og 55,4 %, 60,1 %, og 62,8 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. Dette er noe lavere enn antatt gjennomsnittverdi på TTR på 60-70 % i norsk praksis.

Oppsummering

Einstein DVT studien har vist tilsvarende effekt (på forekomst av total VTE) av rivaroksaban som dagens standard behandling med enoksaparin/warfarin. Studien dokumenterte tilnærmet lik sikkerhetsprofil for rivaroksaban og enoksaparin/warfarin med hensyn på insidensen av alvorlige eller ikke alvorlige men klinisk relevant blødninger.

Einstein Extension-studien dokumenterte at rivaroksaban er overlegen placebo som forebyggende behandling mot tilbakefall av VTE. Primær sikkerhetsutfall: alvorlig blødning, var bare rapportert hos 4 pasienter i rivaroksaban gruppen (0,7 %) vs. 0 % i placebogruppen. For det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var det en ikke-signifikant høyere insidens for pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo. Det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) viste en høyere insidens hos pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo.

2.1.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Einstein VTE fase III program bestod av to separate studier: Einstein DVT hos pasienter med symptomatisk DVT men uten PE og Einstein PE med pasienter med symptomatisk PE og med/ uten DVT samt Extension studien som vurderte effekten av kontinuerlig forebyggende behandling med rivaroksaban av pasienter som har fullført behandling for akutt DVT eller PE. Begge studiene av akutt DVT og PE var integrert i samme studieprotokoll med like inklusjons- og eksklusjonskriteria og de samme primære utfallsmål for effekt og sikkerhet.

Randomiseringsprosedyrene i Einstein-studiene sikret tilfeldig fordeling, men studiene var utført med åpen design, dvs. at både deltagere og behandlede leger kjente til utfallet av randomiseringsprosedyrene. Effektvurderingene derimot ble foretatt av uavhengige klinikere som var blindet for intervensjonen. Dette ble gjort for å redusere risiko for bias. Fordeling av risikofaktorer mellom gruppen behandlet med rivaroksaban og LMWH/warfarin var tilfredsstillende og gruppene fremstår som meget like.

Inklusjonskriterier gjenspeiler relevant pasientpopulasjon med unntak for eldre DVT pasienter da gjennomsnittsalder i studien var 56 år. Pasienter med høyrisiko for blødninger ble ekskludert fra studiene.

Det er brukt samme kriterier for vurdering av vaskulære hendelser i alle studiene med anerkjente standard metoder for diagnostisering av VTE. Det er brukt validerte utfallsmål for vurdering av effekt og sikkerhet. Antall vaskulære hendelser i studieperioden var relativt lav. Analyse av primære effektdata er utført med utgangspunkt i ITT populasjonen (Intention to Treat). Søkeren har også rapportert resultater av per protokoll analyser. Det er brukt Coxs` s proportional hazard model i statistisk analysen av resultater.

2.1.3 Systematisk oversikt av relevant litteratur

Søkeren har utført systematisk litteratursøk i Medline for å identifisere relevante helseøkonomiske analyser og modeller utviklet for indikasjonen VTE. Søkestrategien er oppgitt i søknaden. Litteratursøket ble avgrenset i tid til perioden 2000- 2011 og etter en gjennomgang av artikler (tittel og abstrakt) i forhold til definerte inklusjonskriterier ble 13 artikler inkludert, hvorav 4 var systematiske oversikter og resten helseøkonomiske analyser.

Følgende typer av analyser ble identifisert: beslutningsanalyse modell (6-10); Markov modell (11, 12) i tillegg til to kliniske studier som også inkluderte økonomiske data (13, 14). Identifiserte systematiske oversikter bygget på kliniske studier publisert før år 2000. Hovedfokus i oversikter var effekt og sikkerhet samt kostnadseffektivitet av LMWH behandling (15-18). Søkeren har lagt ved tabeller med beskrivelse av inkluderte studier samt en liste med ekskluderte studier med begrunnelse. Basert på litteraturgjennomgang har søkeren valg å bruke Markov modell for å simulere effekter av rivaroksaban i behandling av symptomatisk DVT og/eller PE.

Legemiddelverket har ikke vurdert grundig litteraturkilder for nytte og ressursbruk som ble identifisert i systematiske oversikten. Disse data ble brukt i cost-utility-analysen utført med Markov-modell. Dette fordi i løpet av saksbehandlingen har vi blitt enig med søker om å benytte kostnadsminimeringsanalyse.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV RIVAROKSABAN (XARELTO)

Bayer har sendt inn en omfattende helseøkonomisk analyse/modell basert på effektdataene fra studien EINSTEIN DVT samt kostnader tilordnet fra et norsk perspektiv, der de har søkt å vise at behandling med rivaroksaban vurdert mot LMWH/warfarin er kostnadseffektiv målt i kostnader per QALY.

Siden de kliniske studiene som ligger til grunn for modellen er basert på non-inferiority-studier, var det etter Legemiddelverkets syn viktig å belyse hva analysen ville resultere i

hvis en la til grunn «lik effekt» og avgrenset vurderingen til en kostnadsminimeringsanalyse.

Legemiddelverket underkjenner ikke at studiene kan gi grunnlag for å regne på en fullverdig cost-utility analyse. Søkers beregnede forventede kostnadsbesparing ved rivaroksaban-bruk er i sum ca. 900 kr pr pasient samt en QALY-forbedring pr pasient på 0,003 i et femårsperspektiv sammenlignet med LMWH/warfarin. Gitt de kliniske studienes design og den begrensede forskjellen på effektforskjellene har Legemiddelverket ønsket å undersøke om en kostnadsminimeringsanalyse kunne gi tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å fatte et vedtak eller ei. Søker har derfor lagt til grunn et kostnadsminimeringsperspektiv, der økte kostnader ved legemiddelbehandlingen vurderes mot reduserte kostnader til INR-legebesøk/monitorering og tilhørende reisekostnader og spart tid for pasienten.

For den videre analyse legges det til grunn at behandling med LMWH/Warfarin representerer et kostnadseffektivt behandlingsopplegg sammenlignet med ingen behandling. Videre legges kostnadsminimeringsperspektivet til grunn for analysen.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

3.1.1 Analyseperspektiv

Perspektivet for analysen er et begrenset samfunnsperspektiv, der det inkluderes direkte reisekostnader for pasienten men ikke verdien av spart reisetid. Videre er det gjort en skissemessig beregning av hvor stor verdien av spart reisetid er.

Søkers base case er et behandlingsforløp på seks måneders varighet, begrunnet med at dette er den vanligste behandlingsvarighet for DVT.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Søknaden baseres på at alle pasienter som diagnostiseres med en dyp venetrombose skal ha behandling, og matcher inklusjonskriteriene fra den kliniske studien EINSTEIN DVT. Alderen på disse pasientene var gjennomsnittlig 56 år. Insidensen i Norge på 0,93 pr 100 pasientår er hentet fra Næss, 2007.(19)

Pasientpopulasjonen gjengis i tabellen nedenfor:

Estimated annual eligible DVT population in Norway

		2013	2014	2015	2016	2017
Population mio total as per 2012 Jan 1st + annual growth of	2,0%	5,09	5,19	5,29	5,40	5,50
Population mio above 17 years of age (calculated from SSB 1.1.2012, ass. same growth as total population)		3,94	4,02	4,10	4,19	4,27
Considering contraindications Xarelto (liver-, renal disease) of	6,4%	3,69	3,77	3,84	3,92	4,00
Eligible DVT population (19)		3 434	3 503	3 573	3 644	3 717

Kilde: søknaden

3.1.3 Intervensjon

Behandling med Xarelto (rivarokksaban) innebærer at pasienten i de første 21 dagene etter diagnostisert DVT bruker 2 tabletter a 15 mg daglig, deretter brukes 1 tablett a 20 mg i resten av behandlingstiden.

3.1.4 Komparator

Behandling med komparator består av lavmolekylært heparin i 5-10 dager med samtidig oppstart av behandling med vitamin K antagonist (Warfarin).

3.1.5 Antall innsparte INR-kontroller

I Legemiddelverkets refusjonsvurdering av Pradaxa ble det gjort en grundig vurdering av antall innsparte INR-kontroller ved behandling av pasienter med atrieflimmer med dabigatran vs. warfarin. Her kom vi frem til at en netto sparte inn åtte (av 13) INR-kontroller ved bruk av dabigatran fremfor warfarin per pasient pr år. Årsaken til at fem av åtte INR-kontroller ikke ble regnet som innsparing var at en antok at disse kontrollene ville bli gjennomført i øvrige kontakter med helsetjenesten som uansett ville finne sted.

Bayer har i sitt opprinnelige innspill, basert på en publisert undersøkelse fra Trondheim (Andersen IA et al) lagt til grunn at trombosepasienter gjennomgår seks INR-kontroller første måned, to andre måned og deretter en pr måned, til sammen 12 INR-kontroller i de seks første månedene etter trombosen.(20) Ut fra samme logikk som ved Pradaxa-vurderingen, dvs. at det synes rimelig å anta at noen av INR-kontrollene finner sted ved øvrig kontakt med helsetjenesten som uansett finner sted, har Legemiddelverket lagt til grunn at åtte av tolv INR-kontroller kan regnes som netto innsparing ved bruk av rivarokksaban fremfor komparator, i base case behandlingsforløp på seks måneder.

3.1.6 Kostnader (input data)

Følgende kostnader er brukt i analysen:

Direkte kostnader

<i>Legemiddel</i>	<i>Styrke</i>	<i>Pris eks mva</i>	<i>Dose</i>	<i>Kostnad pr dag (NOK)</i>
Warfarin	2,5 mg	0,99	5 mg	1,98
Enoxaparin	60 mg	38,34	120 mg	76,68
	80 mg	42,26	160 mg	84,52
Rivaroksaban	15 mg	19,06	30 mg	38,12
Rivaroksaban	20 mg	18,68	20 mg	18,68

Legemiddelkostnader pr seksmånedersforløp vises i tabellen nedenfor:

<i>Alternativ</i>	<i>Antatt gjennomsnittlig bruk i seks måneder</i>	<i>Samlet kostnad ekskl. mva</i>
LMWH/Warfarin	Warfarin: 5mg daglig i 180 dager Enoxaparin: 70mg daglig de fem første dagene	755,39 kr
Rivaroksaban	2*15 mg daglig de første 21 dagene 1*20 mg daglig de resterende 159 dagene	3325,12 kr

Reduserte kostnader til INR-monitorering

Søker har benyttet en kostnad pr INR-kontroll på 250 kr. Anslaget inkluderer takst for INR-prøver (69 kr) og et veid snitt av konsultasjonstakster knyttet til INR-kontrollene. Anslaget er hentet fra Legemiddelverkets refusjonsvurdering av Pradaxa. Det er lagt til grunn et netto antall reduserte INR-kontroller på 8 av 12, da det er lagt til grunn at fire av kontrollene i et warfarin-regime skjer samtidig med andre legebeseøk.

Det legges til grunn at det tas INR-prøve i de fire kontrollene som skjer samtidig med andre legebeseøk, og det tilkommer dermed en netto besparelse på fire INR-kontroller a 69 kr i tillegg til de åtte innsparte legebeseøkene a 250 kr.

Reisekostnader

Søker har benyttet forutsetningen om reisekostnader på 120 kr pr pasient tur-retur til INR-kontroll brukt i Legemiddelverkets refusjonsvurdering av Pradaxa.

3.3 Resultater

Hvis det legges til grunn et begrenset samfunnsperspektiv inkludert reisekostnader for pasienten, viser modellens resultater i tabellen nedenfor at kostnadene til legemidler øker med anslagsvis 2570 kroner pr år, mens de direkte innsparingene i form av færre konsultasjoner og lavere reisekostnader anslås til 3236 kr.

Kostmin resultater pr pasient inkludert reisekostnader

	Rivaroksaban	LMWH/Warfarin	Netto økning
Legemiddelkostnad	3325	755	2570
Monitoreringskostnad	-3236	0	-3236
Blødninger	0	0	0
Sum			-666

Tabellen viser at de direkte besparelsene er 666 kroner høyere enn merkostnadene til legemidlet. Anslaget på besparelser i monitoreringskostnader fremkommer på følgende måte:

1. 8 innsparte INR-kontroller a 250 kr
2. 4 innsparte INR-prøver a 69 kr
3. 8 innsparte t/r reiser a 120 kr

Verdien av tapt arbeidstid per gjennomsnittspasient er ikke tatt hensyn til i ovenstående regnestykke, og teller til fordel for rivaroksaban. Hvis en skissemessig og konservativt legger til grunn en samlet gjennomsnittlig vente- og reisetid på en time pr INR-kontroll og videre antar at to tredeler av pasientene er i arbeid og benytter SSBs anslag for gjennomsnittslønn i Norge (ekskl. arbeidsgiveravgift og sosiale utgifter), anslås verdien av tapt arbeidstid pr gjennomsnittspasient til 1564 kr, og kommer i tillegg til de direkte besparelsene på i underkant av tusen kroner.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Bayers innsendte analyse baseres på at Xarelto er et alternativ for warfarin og lavmolekylære hepariner ved behandling av dyp venetrombose (DVT), og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (PE) etter akutt DVT hos voksne. Dette er i samsvar med indikasjon og godkjent bruksområde.

Analysen baseres på relevante prevalens- og insidensdata for forekomst av tromboser, og rivaroksaban er et nytt behandlingsalternativ innen et terapiområde der warfarin kombinert med lavmolekylære hepariner har vært standard behandling.

Behandlingsmålet for pasienter som har fått diagnostisert dyp venetrombose er for det første å behandle denne trombosen samt unngå at pasienten får residiverende tromboser. Søknaden reflekterer dette på en relevant måte, ved at det er godt dokumentert at rivaroksaban er et effektivt og likeverdig behandlingsalternativ til LMWH/warfarin.

Pasientgruppen som vurderes er derfor relevant, intervensjonen for de aktuelle pasientene er relevant, komparator er benyttet korrekt og relevante utfallsmål er også benyttet.

3.4.2 Modellstruktur

I cost-utility analysen har søker fremlagt en Markov-kjede modell der pasientforløp følges i de to behandlingsalternativene som sammenlignes. Den første innsendte modellen baserte seg på at rivaroksabans studieresultater på noen sentrale parametre var noe bedre enn kombinasjonen warfarin/LMWH. Basert på dette kom søker frem til kostnad pr QALY som er godt innenfor hva myndighetene normalt betaler for. Legemiddelverket har imidlertid ikke vurdert denne analysen i detalj og heller ikke vektlagt den i denne refusjonsvurderingen av rivaroksaban.

Einstein DVTD studien som ligger til grunn for modellen var basert på non-inferiority, slik at det etter Legemiddelverkets syn var nødvendig å belyse hva analysen ville resultere i hvis en la til grunn lik effekt og reduserte vurderingen til en kostnadsminimeringsanalyse. Søker sendte deretter inn en slik analyse, som Legemiddelverket har lagt til grunn for sin vurdering, som en konservativ tilnærming. Perspektivet i analysen reduseres dermed til en analyse av merkostnadene ved økt pris på rivaroksaban er høyere eller lavere enn innsparingene som følger av færre INR-kontroller inkludert reisekostnader.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata

Som tidligere nevnt har søker etter ønske fra Legemiddelverket sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse siden Legemiddelverket har ønsket å vurdere et perspektiv der sammenligningsalternativene er vurdert like med tanke på effekt og sikkerhet. Gitt denne forutsetningen, som Legemiddelverket finner rimelig (om enn muligens konservativt for rivaroksaban), er ikke effekt- og helsenyttedata benyttet i analysen (kostnadsminimering).

3.4.4 Kostnadsdata

Søker har stort sett benyttet kostnadsdata fra offentlige, publiserte kilder og publiserte priser fra legemiddelverket.no.

Legemiddelverket mener at metodene som er brukt generelt er relevante og transparente. Imidlertid har Legemiddelverket i forbindelse med refusjonsvurderingen av Pradaxa kommet frem til anslag for kostnad pr unngått INR-kontroll, antall unngåtte INR-kontroller

og pasientenes reisekostnader som har avveket noe fra Bayers utgangspunkt. Legemiddelverkets utgangspunkt for gjennomføringen av tidligere nevnte kostnadsminimeringsanalyse har vært at samme kostnader som ble godt dokumentert ved Pradaxa-gjennomgangen også burde benyttes ved gjennomgangen av rivaroksaban. Dette innebærer at enhetskostnaden pr INR-kontroll og antallet INR-kontroller innspart settes noe lavere enn i Bayers opprinnelige innspill, mens reisekostnadene settes noe høyere.

3.4.5 Resultater av analysen

Søkers resultater fra cost-utility analysen med opprinnelige forutsetninger viste at behandling med rivaroksaban sammenliknet med Warfarin/LMWH var en dominant strategi, dvs. billigere og bedre. Legemiddelverket har ikke vurdert denne analysen i detalj.

Kostnadsminimeringsanalysen viser at rivaroksaban er rimeligere enn warfarin/LMWH, når Legemiddelverkets justerte og konservative forutsetninger er lagt til grunn. Legemiddelverket mener at med de kliniske data som foreligger, og med de justerte forutsetningene som ligger til grunn for kostnader pr innspart INR-kontroll, antall innsparte INR-kontroller og pasientens reisekostnader, er analysen relevant og robust, og anslaget på 666 kr pr pasient i innsparinger over et seksmåneders behandlingsforløp overestimerer trolig ikke innsparingen ved bruk av rivaroksaban. Tas det også hensyn til pasientenes innsparte reisetid, styrker dette gevinsten ved bruk av rivaroksaban.

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Anslaget for innsparte INR-kontroller er usikkert, i hovedanalysen er det lagt til grunn at en sparer inn åtte av tolv legebeseøk over en seksmånedersperiode, i tillegg til 12 INR-prøver. Hvis antallet innsparte legebeseøk var seks i stedet for åtte, reduseres anslaget for innsparte kostnader til 304 kr. Resultatet av kostnadsminimeringsanalysen er med en lavere forutsetning om innsparte legebeseøk fremdeles positivt.

Med kostnadsminimeringsperspektivet er effektrateforskjellene satt til null, antallet sparte INR-kontroller justert ned til åtte i base-case og kostnaden pr INR-kontroll også justert ned sammenliknet med Bayers opprinnelige cost-utility analyse. Disse justeringene er alle konservative. Konklusjonen i analysen fremstår dermed som robust.

3.5 Oppsummering

Søkers opprinnelige analyse viste at behandling med rivaroksaban var dominant sammenliknet med warfarin/LMWH, dvs. bedre og billigere.

Forutsetningene om effekt og enhetspriser var etter Legemiddelverkets syn usikre, og det er derfor utført en kostnadsminimeringsanalyse som viser at rivaroksaban anslagsvis er 666 kroner rimeligere enn warfarin/LMWH pr pasient for et seks måneders behandlingsforløp. Verdien av tapt arbeidstid ved INR-kontroller ved warfarin-behandling er da ikke tatt hensyn til. Hvis denne verdien inkluderes, styrkes resultatene for rivaroksaban.

Alt i alt mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at rivaroksaban representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenliknet med LMWH/warfarin for søkt indikasjon.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

For at et legemiddel skal kunne innvilges forhåndsgodkjent refusjon, må krav knyttet til alvorlighet, langvarighet, effekt og kostnadsaffektivitet alle være oppfylt.

- Vilkåret om tilstandens alvorlighet

Ubehandlet dyp venetrombose har alvorlig prognose og medfører risiko for lungeemboli som er en livstruende komplikasjon. *Vilkåret om krav til alvorlighet er oppfylt.*

- Vilkåret om dokumentert effekt

Standard akutt DVT behandling i dag består av injeksjoner med lavmolekylært heparin en gang daglig og med samtidig oppstart av antikoagulasjonsbehandling med warfarin. Rivaroksaban har vist likeverdig effekt både mht. behandling av akutt DVT uten PE og i forebygging av VTE som dagens standard behandling. INR kontroll som oppnås i Norge er sannsynligvis bedre enn det som ble oppnådd i studien. Dette kan bidra til at effekt av rivaroxaban vs. warfarin i norsk klinisk praksis er noe dårligere enn vist i Einstein studien. Rivaroksaban har vist stabil antitrombotisk effekt og det hevdes at det ikke er behov for kontinuerlig oppfølging av pasientene. Sikkerhetsprofil for rivaroksaban er tilnærmet lik profilen for warfarin. Insidensen av ulike typer blødninger på tvers av Einstein DVT studien var lik i rivaroksaban og i warfaringruppen.

En potensiell utfordring er knyttet til compliance med Xarelto sammenlignet med warfarin. Den relativt korte halveringstiden for rivaroksaban medfører at suboptimal behandlingsetterlevelse gir vesentlig lavere antikoagulasjonseffekt og øker potensielt risiko for VTE. Forutsetning om lik effekt bygger på data fra kliniske studier hvor pasienter ble fulgt opp i henhold til studieprotokollen. Hyppige kontroller og dosejusteringer av warfarin kan potensielt bidra til bedre compliance. Rivaroksaban skal ikke monitoreres på samme måte og selv om dette forenkler behandlingen og sparer ressurser og tid, so kan frafall av systematisk oppfølging ha betydning for pasientens etterlevelse av behandlingen, og for kvaliteten av videre oppfølging i klinisk praksis. I rapporten har vi ikke tatt høyde for potensielle forskjeller i compliance fordi vi mangler data fra klinisk praksis.

Vilkåret om dokumentert effekt er oppfylt.

- Vilkåret om langvarighet

Pasienter som har fått konstatert trombose behandles normalt i 3-12 måneder, men noen har behov for livslang behandling. *Vilkåret om langvarighet er oppfylt.*

- Vilkåret om kostnadseffektivitet

Basert på forutsetning om lik effekt, representerer behandling med rivaroksaban et noe rimeligere alternativ enn komparator. Besparelsen skyldes i hovedsak bortfall av INR kontroller. *Vilkåret om kostnadseffektivitet er oppfylt.*

Etter Legemiddelverkets syn oppfyller dermed rivaroksaban alle vilkårene som stilles for å kunne innvilge forhåndsgodkjent refusjon.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Beregningen av konsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett tar utgangspunkt i antallet pasienter som årlig opplever å få diagnostisert DVT.

Ifølge Næss, 2007, er insidensen for DVT i Norge 0,93/1000 per år.(19)

Basert på befolkningsvekstanslag fra Statistisk sentralbyrå og kontraindikasjoner for rivaroksaban, kan antallet pasienter som trenger behandling for DVT og som ikke er kontraindisert for rivaroksaban anslås til 3717 i 2017. Beregningene tar utgangspunkt i at alle som får diagnostisert DVT skal behandles, hvilket er i samsvar med klinisk praksis i Norge.

Estimated annual eligible DVT population in Norway

		2013	2014	2015	2016	2017
Population mio total as per 2012 Jan 1st + annual growth of	2,0%	5,09	5,19	5,29	5,40	5,50
Population mio above 17 years of age (calculated from SSB 1.1.2012, ass. same growth as total population)		3,94	4,02	4,10	4,19	4,27
Considering contraindications Xarelto (liver-, renal disease) (minus 6,4% of population above 17)		3,69	3,77	3,84	3,92	4,00
Eligible DVT population (Næss, 2007)		3 434	3 503	3 573	3 644	3 717

Kilde: søker

De videre beregningene for budsjettkonsekvenser må ta utgangspunkt i forutsetninger om (1) markedsandel, (2) compliance samt (3) andel pasienter som ville fått Xarelto på individuell refusjon gitt at Xarelto ikke har forhåndsgodkjent refusjon for denne indikasjonen.

Legemiddelverket er av den oppfatning, også basert på innspill fra klinisk ekspertise, at nye legemidler til behandling av tromboser trolig vil oppnå en betydelig markedsandel på basis av kliniske data og egenskaper ved bruk, med de data en nå har tilgjengelig. Videre

antar Legemiddelverket at rivaroksaban vil kunne oppnå en betydelig omsetning gjennom ordningen med individuell refusjon (dersom legemidlet ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon) på grunn av de samme årsaker som nevnt ovenfor. Slike beregninger på dette tidspunktet om situasjonen i 2017 er naturlig nok beheftet med betydelig usikkerhet.

Både Legemiddelverket og søker har regnet på flere scenarier, og i tabellen nedenfor vises anslag med følgende forutsetninger:

1. Totalpopulasjon med behov for behandling er 3717
2. Dersom rivaroksaban har forhåndsgodkjent refusjon: scenarier med hhv. 50% og 75% markedsandel for rivaroksaban
3. Dersom rivaroksaban ikke har forhåndsgodkjent refusjon: scenarier med hhv. 30% og 40% markedsandel for rivaroksaban (individuell refusjon)
4. Behandlingsetterlevelse 90%

Beregning av anslåtte budsjettkonsekvenser

	50% markedsandel	75% markedsandel
30% individuell	2 118 244	4 766 049
40% individuell	1 059 122	3 706 927

Beregningen fremkommer på følgende måte (eksempel med 50% markedsandel og 40% individuell andel, svarende til en budsjetteffekt for folketrygden på 1,06 mill. kr):

Hva	Resultat
Antall pasienter som mottar rivaroksaban	$3717 * 50\% = 1859$
Antall pasienter som ville fått rivaroksaban på individuell refusjon	$3717 * 40\% = 1487$
Antall nye pasienter	$1859 - 1487 = 372$
Fratrekk for compliance=netto antall nye pasienter	$372 - (372 * 0,1) = 335$
Merkostnad pr pasient for legemidler fratrukket 10% egenandel	$4462kr(r) - 944kr(lw) = 3518 - 352(eg) = 3166 kr$
Budsjetteffekt	$335 * 3166 = 1,06 \text{ mill. kr}$

Legemiddelverket mener utfra dette at det er sannsynlighetsovervekt for at folketrygdens merutgifter til refusjon av rivaroksaban blir lavere enn 5 millioner kroner i 2017.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med rivaroksaban (Xarelto) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 21-12-2012

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Erik A. Stene
Saksbehandler

REFERANSER

1. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2499-510. Epub 2010/12/07.
2. Reikvam ÅS, PM. Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon. In: Legeforening DN, editor. 2010.
3. Legemiddelverket. Xarelto SPC. 2012.
4. rivaroxaban; ECaroBTd. Protocol: Einstyein VTE. Oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism. Studu number 11702. In: Lensing. HBA, editor. 2006.
5. (CPMP); CfpMP. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease (CPMP/EWP/563/98). In: 2000. EAftEoMPE, editor. 2000.
6. Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. *The American journal of medicine*. 2001;111(2):130-9. Epub 2001/08/11.
7. Estrada CA, Mansfield CJ, Heudebert GR. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Journal of general internal medicine*. 2000;15(2):108-15. Epub 2000/02/15.
8. Reeves P, Cooke J, Lloyd A, Hutchings A. An economic evaluation of the costs and benefits of heparin rationalisation in a hospital pharmacy. *Pharmacy world & science : PWS*. 2004;26(3):160-8. Epub 2004/07/03.
9. Gomez-Outes A, Rocha E, Martinez-Gonzalez J, Kakkar VV. Cost effectiveness of bemiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *PharmacoEconomics*. 2006;24(1):81-92. Epub 2006/02/01.
10. Caro JJ, Getsios D, Caro I, O'Brien JA. Cost effectiveness of tinzaparin sodium versus unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *PharmacoEconomics*. 2002;20(9):593-602. Epub 2002/07/27.
11. Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, Roberts MS. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin for treatment of pulmonary embolism. *Chest*. 2005;128(3):1601-10. Epub 2005/09/16.
12. Kim HM, Kuntz KM, Cronan JJ. Optimal management strategy for use of compression US for deep venous thrombosis in symptomatic patients: a cost-effectiveness analysis. *Academic radiology*. 2000;7(2):67-76. Epub 2000/03/24.
13. Le Gall C, Jacques E, Medjebeur C, Darques L, Briand F, Haddad J, et al. Low molecular weight heparin self-injection training: assessment of feasibility, tolerance and economic analysis in emergency departments. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2006;13(5):264-9. Epub 2006/09/14.

14. Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(12):1769-73. Epub 2000/06/29.
15. Holzheimer RG. Low-molecular-weight heparin (LMWH) in the treatment of thrombosis. *European journal of medical research*. 2004;9(4):225-39. Epub 2004/06/24.
16. Bergqvist D. Enoxaparin: a pharmacoeconomic review of its use in the prevention and treatment of venous thromboembolism and in acute coronary syndromes. *PharmacoEconomics*. 2002;20(4):225-43. Epub 2002/04/13.
17. Sprague S, Cook DJ, Anderson D, O'Brien BJ. A systematic review of economic analyses of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2003;112(4):193-201. Epub 2004/02/28.
18. Hawkins D. Economic considerations in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2004;61(23 Suppl 7):S18-21. Epub 2004/12/16.
19. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(4):692-9. Epub 2007/03/21.
20. Andersen IA, Hammerstrom J. [Warfarin treatment of venous thromboembolism]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2002;122(10):1012-6. Epub 2002/06/27. Warfarinbehandling av venos tromboembolisme.