



Bayer A/S  
Arne Jacobsens Allé 13,  
2300 København

13. april 2021  
Sagsnr. 2020110387  
Reference usk  
T +45 44 88 93 50  
E usk@dkma.dk

Att.: Anna Lindgren, Health Economist Associate

## **Xarelto 2,5 mg får generelt klausuleret tilskud**

### **Afgørelse**

Xarelto, filmovertrukne tabletter med indhold af rivaroxaban i styrken 2,5 mg får med virkning fra den 3. maj 2021 generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

*"I tillæg til acetylsalicylsyre i forlængelse af revaskularisering til patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom og høj tromboserisiko. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi eller karkirurg".*

### **Sagsfremstilling**

I har den 2. november 2020 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Xarelto, filmovertrukne tabletter med indhold af rivaroxaban i styrken 2,5 mg (herefter Xarelto 2,5 mg) til følgende klausul:

*"Patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom og høj tromboserisiko (polyvaskulær sygdom, diabetes, nyresygdom (eGFR <60 ml/min) eller hjerteinsufficiens) samt patienter med nye iskæmiske hændelser trods acetylsalicylsyre eller clopidogrel monoterapi behandling".*

### Godkendt indikation

Xarelto 2,5 mg er ifølge produktresumeeet<sup>1</sup> godkendt i kombination med acetylsalicylsyre til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom (CAD) eller symptomatisk perifer arteriesygdom (PAD) med høj risiko for iskæmiske hændelser.

Xarelto 2,5 mg er desuden godkendt i kombination med acetylsalicylsyre, eller med acetylsalicylsyre og clopidogrel eller ticlopidin til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemarkører.<sup>1</sup>

### Udleveringsgruppe

Xarelto 2,5 mg kan udskrives af alle læger.<sup>1</sup>

### Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er 2,5 mg to gange dagligt.<sup>1</sup>

### Behandlingsvejledning

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) angiver i behandlingsvejledningen *Perifer arteriesygdom*<sup>2</sup> fra juni 2020, at acetylsalicylsyre eller clopidogrel 75 mg en gang dagligt er ligeværdige og anbefales til alle patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom som antitrombotisk behandling. Patienter med allergi overfor acetylsalicylsyre eller clopidogrel bør ifølge DCS tilbydes det modsatte lægemiddel.

DCS anbefaler endvidere, at acetylsalicylsyre 75 mg en gang dagligt sammen med rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt bør overvejes til patienter i høj tromboserisiko

(polyvaskulær sygdom, diabetes, nyresygdom eller hjerteinsufficiens) og til patienter med nye hændelser trods acetylsalicylsyre eller clopidogrel monoterapi behandling. DCS angiver, at denne behandling er forbundet med en øget risiko for blødning.<sup>2</sup>

#### Nyt studie af Xarelto 2,5 mg

VOYAGER-studiet<sup>3</sup> sammenligner effekten af acetylsalicylsyre 100 mg en gang dagligt og rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt *versus* acetylsalicylsyre og placebo. I studiet indgik 6.564 patienter med perifer arteriesygdom, som var ældre end 50 år, og som inden for de foregående 10 dage havde fået foretaget perifer revaskularisering på grund af symptomatisk perifer arteriesygdom. Patienter blev blandt andet ekskluderet, hvis de havde høj blødningsrisiko.

Studiets primære endepunkt var sammensat af MACE (myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi, kardiovaskulær død), akut ekstremitetsiskæmi, eller større amputation. Det primære sikkerhedsendepunkt var et sammensat endepunkt betegnet som større blødning og bestod af fatal blødning (indenfor 7 døgn), intrakraniell blødning eller klinisk signifikant blødning (fald i hæmoglobin  $\geq 3,1$  mmol/l eller hæmatokrit  $\geq 15\%$ ).<sup>3</sup>

Studiet var event-drevet (1.015 events), hvilket i praksis blev til 3 år, hvor incidensen af det primære sammensatte endepunkt var 17,3% (508 patienter) i acetylsalicylsyre + rivaroxaban-gruppen og 19,9% (584 patienter) i ASA + placebo-gruppen (Hazard Ratio (HR) 0,85; 95% konfidensinterval (CI) 0,76-0,96) svarende til en absolut risikoreduktion på 2,6% og en number needed to treat (NNT)-værdi på 39.<sup>3</sup> Resultatet for det primære endepunkt var overvejende drevet af reduktionen i incidensen af akut ekstremitetsiskæmi, hvilket fremgår af tabel 1.

**Tabel 1. Resultater for VOYAGER-studiets primære endepunkt.<sup>3</sup>**

	ASA + rivaroxaban	ASA + placebo	Hazard Ratio (HR) [95% CI]	p-værdi
Primære endepunkt	17,3	19,9	0,85 (0,76-0,96)	0,009
Akut ekstremitetsiskæmi	5,2	7,8	0,67 (0,55-0,82)	
Større amputation	3,4	3,9	0,89 (0,68-1,16)	
Myokardieinfarkt	4,6	5,2	0,88 (0,70-1,12)	
Iskæmisk apopleksi	2,7	3,0	0,87 (0,63-1,19)	
Kardiovaskulær død	7,1	6,4	1,14 (0,93-1,40)	

Forkortelser: ASA: Acetylsalicylsyre, CI: konfidensinterval

VOYAGER-studiet fandt desuden for det primære sikkerhedsendepunkt, større blødning, at behandling med acetylsalicylsyre + rivaroxaban er forbundet med en øget risiko for blødning (HR 1,42; 95% CI (1,10–1,84), p=0,007). Incidensen i acetylsalicylsyre + rivaroxaban-gruppen var 2,7% mod 1,9% i acetylsalicylsyre + placebo-gruppen, svarende til en absolut risikoøgning på 0,8%.<sup>3</sup>

## Pris

Prisen for Xarelto 2,5 mg er 17,87-18,30 kr. per daglig dosis (5 mg).

## Sagsforløb

I ansøgte den 2. november 2020 om generelt klausuleret tilskud til Xarelto, filmovertrukne tabletter med indhold af rivaroxaban i styrken 2,5 mg til:

*"Patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom og høj tromboserisiko (polyvaskulær sygdom, diabetes, nyresygdom (eGFR <60 ml/min) eller hjerteinsufficiens) samt patienter med nye iskæmiske hændelser trods acetylsalicylsyre eller clopidogrel monoterapi behandling".*

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskuds-nævnet på deres møder den 15. december 2020 og den 25. februar 2021. I havde foretræde for Medicintilskuds-nævnet på mødet den 15. december 2020. Nævnet anbefaler, at Xarelto 2,5 mg får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

*"I tillæg til acetylsalicylsyre i forlængelse af revaskularisering til patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom og høj tromboserisiko. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi eller karkirurgi".*

I sin indstilling af den 12. marts 2021 udtaler nævnet:

*"Vi indstiller, at Xarelto 2,5 mg får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:*

*"I tillæg til acetylsalicylsyre i forlængelse af revaskularisering til patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom og høj tromboserisiko. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi eller karkirurgi".*

*Vi vurderer, at Xarelto 2,5 mg har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi for Xarelto 2,5 mg står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til behandling af patienter omfattet af klausulen.*

*Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Xarelto 2,5 mg blandt andet er godkendt i kombination med acetylsalicylsyre til forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom med høj risiko for iskæmiske hændelser.<sup>1</sup> Vi lægger desuden vægt på, at rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i tillæg til acetylsalicylsyre 100 mg dagligt har vist klinisk relevant effekt på MACE, akut ekstremitetsiskæmi eller større amputation hos patienter med perifer arteriesygdom, som har undergået perifer revaskularisering. Effektdokumentationen stammer fra VOYAGER-studiet<sup>3</sup>.*

*Med henvisning til at der i VOYAGER-studiet<sup>3</sup> alene indgik patienter, der havde fået foretaget perifer revaskularisering på grund af symptomatisk PAD vurderer vi, at et generelt tilskud til Xarelto 2,5 mg bør reserveres til revaskulariserede patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom i høj tromboserisiko.*

*Behandling med rivaroxaban i tillæg til acetylsalicylsyre er, som det også fremgår ifølge VOYAGER-studiet<sup>3</sup> og DCS<sup>2</sup>, forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger i form af blødninger. Med henvisning hertil og til det forhold, at Xarelto 2,5 mg kan udskrives af alle læger, anbefaler vi, at tilskuddet klausuleres til patienter for hvem, behandlingen er iværksat af en læge i kardiologi eller karkirurgi.*

*På denne baggrund vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en velafgrænset gruppe, som må forventes at have en sikker og værdifuld terapeutisk effekt af Xarelto 2,5 mg.*

*Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen på 17,87-18,30 kr. for Xarelto 2,5 mg står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, der er vist i de kliniske studier for patienter omfattet af den ovenstående klausul<sup>a</sup>.*

Vi har den 12. marts 2021 partshørt jer over Medicintilskuds-nævnets indstilling.

I oplyste den 25. marts 2021, at I ikke havde bemærkninger til Medicintilskuds-nævnets indstilling.

### **Begrundelse**

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>a</sup> § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi vurderer, at Xarelto 2,5 mg har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi til patienter omfattet af klausulen:

*"I tillæg til acetylsalicylsyre i forlængelse af revaskularisering til patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom og høj tromboserisiko. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi eller karkirurgi".*

---

<sup>a</sup> Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnettets anbefaling, som den kommer til udtryk i nettets indstilling af den 12. marts 2021, og som citeret ovenfor.

Vi finder, at Xarelto 2,5 mg har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af ovenstående klausul, og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

I vores vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnettets vægt på, at Xarelto 2,5 mg blandt andet er godkendt i kombination med acetylsalicylsyre til forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom med høj risiko for iskæmiske hændelser.<sup>1</sup> Vi lægger desuden vægt på, at rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i tillæg til acetylsalicylsyre 100 mg dagligt har vist klinisk relevant effekt på MACE, akut ekstremitetsiskæmi eller større amputation hos patienter med perifer arteriesygdom, som har undergået perifer revaskularisering. Effektdokumentationen stammer fra VOYAGER-studiet<sup>3</sup>.

Med henvisning til at der i VOYAGER-studiet<sup>3</sup> alene indgik patienter, der havde fået foretaget perifer revaskularisering på grund af symptomatisk PAD vurderer vi i lighed med Medicintilskudsnettets, at et generelt tilskud til Xarelto 2,5 mg skal reserveres til revaskulariserede patienter med symptomatisk perifer arteriesygdom i høj tromboseisiko.

Behandling med rivaroxaban i tillæg til acetylsalicylsyre er, som det også fremgår ifølge VOYAGER-studiet<sup>3</sup> og DCS<sup>2</sup>, forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger i form af blødninger. Med henvisning hertil og til det forhold, at Xarelto 2,5 mg kan udskrives af alle læger, klausuleres tilskuddet til Xarelto 2,5 mg til patienter for hvem, behandlingen er iværksat af en læge i kardiologi eller karkirurgi.

På denne baggrund vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en velafgrænset gruppe, som må forventes at have en sikker og værdifuld terapeutisk effekt af Xarelto 2,5 mg.

Vi finder, at prisen for Xarelto 2,5 mg står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af ovenstående klausul. Xarelto 2,5 mg opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi vurderer i lighed med Medicintilskudsnettets, at behandlingsprisen på 17,87-18,30 kr. for Xarelto 2,5 mg står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, der er vist i de kliniske studier for patienter omfattet af den ovenstående klausul.<sup>1,3</sup>

Vi finder ikke, at der foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Xarelto 2,5 mg til den ovennævnte klausul.

I ansøgte om generelt tilskud til Xarelto 2,5 mg for første gang den 3. marts 2015. Ansøgningen fik dengang afslag om generelt eller generelt klausuleret tilskud, da vi vurderede, at der var nærliggende risiko for, at Xarelto 2,5 mg vil blive ordineret til patienter uden for den godkendte indikation. Vi genoptog spørgsmålet om generelt eller generelt klausuleret tilskud til Xarelto 2,5 mg i 2018 i forbindelse med, at lægemidlet med virkning fra den 6. maj 2017 blev inddraget i Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning for akut koronart syndrom.<sup>b</sup> Ansøgningen blev afslået, da vi vurderede, at et generelt klausuleret tilskud ville medføre nærliggende risiko for, at Xarelto 2,5 mg ville blive ordineret til patienter uden for den godkendte indikation fx til patienter med atrieflimren, dyb venetrombose eller lungeemboli. Vi lagde vægt på, at Medicintilskudsnet vurderede, at der forelå en sådan nærliggende risiko.

Vi har i forbindelse med afgørelsen af denne sag overvejet, om vi vurderer, at der fortsat foreligger en sådan nærliggende risiko. Det vurderer vi, at der ikke længere gør. Vi lægger ved vores vurdering vægt på, at anbefalingerne i Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning *Perifer arteriesygdom*<sup>2</sup> for brugen af Xarelto 2,5 mg er yderligere præciseret siden 2018, samt vores erfaring fra behandling af ansøgninger om enkelttilskud til Xarelto 2,5 mg, hvor størstedelen af ansøgningerne er til patienter med perifer arteriesygdom.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der meddeles generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud.

### **Retsregler**

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, og stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen<sup>c</sup>.

### **Klagevejledning**

I kan klage over denne afgørelse hos Sundhedsministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

\* \* \*

### **Sagsforløb og tilskudsnotat**

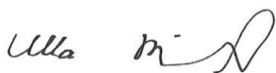
Vi vedlægger et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

### **Revurdering**

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Xarelto 2,5 mg bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen  
Sektionsleder

<sup>b</sup> Lægemiddelstyrelsens afgørelse over generelt eller generelt klausuleret tilskud til Xarelto 2,5 mg. 25. april 2018. Besøgt 7. april 2021. Tilgængelig fra:

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/afgoerelser/-/media/45902E49FE54405DAA67DEAA4B7852F9.ashx>

<sup>c</sup> Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

## Referencer

---

- <sup>1</sup> Produktresumé for Xarelto 2,5 mg. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. december 2009. Opdateret 2. februar 2021. Besøgt 12. april 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>2</sup> Dansk Cardiologisk Selskab. Perifer arteriesygdom. Opdateret 4. juni 2020. Besøgt 12. april 2021. Tilgængelig fra: <https://nbv.cardio.dk/pad>
- <sup>3</sup> Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus S, Nehler MR et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):1994-2004.