

Evaluatie van de commentaren en van het antwoord van de aanvrager op de door de CTG gestelde vragen in het D60 rapport

Op 8 januari 2009 antwoordde de firma op het rapport dag 60 dat ze op 25 september 2008 had gekregen.

Zij geeft enkele algemene opmerkingen en antwoordt op de vragen van de CTG.

1. Algemene bemerkingen van de firma

1.1. De firma geeft enkele bemerkingen op Punt 3.3.1.1.1. resultaten van de klinische fase III-studies

1.1.1. In het rapport Dag 60 stond : “het opsporen van trombi met behulp van zeer gevoelige screeningsinstrumenten (zoals flebografie) is klinisch niet relevant; men spoort op deze wijze ook de asymptomatische DVT's op, die meestal vanzelf verdwijnen en niet verantwoordelijk zijn voor levensbedreigende complicaties (Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous embolism. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2001;119:123S-175S.- LRP. Prévention primaire des embolies pulmonaires. Rev Prescr 2002;22:440-9). »

De firma erkent dat « het is inderdaad zo dat in de medische praktijk het opsporen van trombi met behulp van zeer gevoelige screeningsinstrumenten (zoals flebografie) klinisch niet relevant is, maar het is wel noodzakelijk bij het uitvoeren van klinische studies.”

Commentaar van de CTG

De commentaar van de CTG over deze (en ook andere) studie(s) ging over de interpretatie van de resultaten in de praktijk. Indien dit aldus gedefinieerd eindpunt niet relevant is voor de praktijk, dan zijn de resultaten van dit eindpunt ook niet relevant voor de praktijk.

1.1.2. In het rapport Dag 60 stond er dat “meer gedetailleerde gegevens krijgen we niet” over sensitiviteitsanalyses. De firma had inderdaad de volledige studierapporten van de RECORD studies niet ingediend met dit dossier. Zij geeft nu tabellen met alle cijfers.

Commentaar van de CTG

De volledige cijfers van de sensitiviteitsanalyse bevestigen dat zelfs in een “worst case scenario” rivaroxaban een voordeel aantoont versus enoxaparin voor het primaire eindpunt maar niet in de RECORD III studie (verschil = -3,56% (95%BI -7,33 % tot 0,20%). RECORD III was precies de studie waarin het verschil de grootste was.

1.2. De firma geeft enkele commentaren op punt 3.5. Budgettaire impact

Op basis van de prijzen nu toegekende door Economische Zaken, zijn het farmaco-economisch model en de budgettaire impact aangepast.

Resultaten voor de base case analysis

Op basis hiervan werd ook het farmaco-economisch model aangepast. Dit geeft volgende resultaten voor de base case analysis:

- Totale knieervangende operatie (TKV)

De resultaten van de kosteneffectiviteitanalyse van rivaroxaban versus enoxaparine in een TKV populatie worden weergegeven in Tabel 1.

	RIVAROXABAN	ENOXAPARINE	ICER
Kost	130,53 €	171,55 €	-41,02 €
QALY	4,49355	4,49148	0,0021
Levensjaren	4,6830	4,6830	0,0000
Symptomatische VTE gebeurtenissen	0,0145	0,0366	-0,0222
Kost per QALY			rivaroxaban domineert
Kost per levensjaar			N/A
Kost per symptomatische VTE gebeurtenis			rivaroxaban domineert

Tabel 1: Resultaten van de kosteneffectiviteitanalyse; rivaroxaban versus enoxaparine bij TKV.

- Totale heupvervangende operatie (THV)

De resultaten van de kosteneffectiviteitanalyse van rivaroxaban versus enoxaparine in een THV populatie worden weergegeven in Tabel.

	RIVAROXABAN	ENOXAPARINE	ICER
Kost	232,91 €	193,32 €	39,58 €
QALY	4,49238	4,49168	0,0007
Levensjaren	4,6831	4,6831	0,0000
Symptomatische VTE gebeurtenissen	0,0060	0,0130	-0,0071
Kost per QALY			55.933 €
Kost per levensjaar			N/A
Kost per symptomatische VTE gebeurtenis			5.614 €

Tabel: Resultaten van de kosteneffectiviteitanalyse; rivaroxaban versus enoxaparine bij THV.

Budgettaire impact

Dit geeft een totale budgettaire impact van

TKV	Huidig	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totale Budget	2.614.908,01 €	2.608.612,26 €	2.592.343,57 €	2.575.960,74 €
Wijziging tgo huidige	0,00 €	-6.295,75 €	-22.564,43 €	-38.947,27 €
THV	Huidig	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totale Budget	3.056.495,46 €	3.069.583,88 €	3.107.833,50 €	3.143.756,42 €
Wijziging tgo huidige	0,00 €	13.088,41 €	51.338,04 €	87.260,96 €
TKV + THV	Huidig	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totale Budget	5.671.403,47 €	5.678.196,14 €	5.700.177,07 €	5.719.717,16 €
Wijziging tgo huidige	0,00 €	6.792,66 €	28.773,61 €	48.313,69 €
% verschil tgo huidige budget	0,0%	0,1%	0,5%	0,8%

Tabel: Overzichtstabel resultaten budgettaire impactanalyse voor TKV en THV samen.

1.3. De firma geeft commentaren op Punt 4; Algemene conclusie - Bijwerkingen

In het rapport D60 stond: "In de RECORD-studies waren patiënten met een hoog risico van bloeding geëxcludeerd."

De firma onderlijnt dat "Het is geenszins de bedoeling om deelnemers aan een klinische studie bloot te stellen aan extra risico's.Deze contra-indicatie voor enoxaparine draagt er eveneens toe bij dat patiënten met een verhoogd risico op bloeding niet werden opgenomen in de RECORD studies."

Commentaar van de CTG

Het was inderdaad een adequate contra-indicatie die door CTG nooit in twijfel werd getrokken. Maar het is toch belangrijk hieraan te herinneren in verband met de extrapolbaarheid van de resultaten naar de praktijk.

1.4. De firma geeft commentaren op Punt 4; Algemene conclusie - Therapeutische meerwaarde versus alternatieven

In het rapport D60 stond: "Dat rivaroxaban niet inferieur is aan enoxaparine voor de preventie van TE bij patiënten die electief een heup- (THV) of knievervangende (TKV) operatie ondergaan, is adequaat aangetoond in 2 RCT's waarbij gelijkaardige behandelingen met dezelfde duur vergeleken worden.

Dat rivaroxaban voor deze indicaties superieur zou zijn aan enoxaprine is minder duidelijk bewezen: geen statistisch significant voordeel voor symptomatische DVT bij THV bij gelijkaardige behandelingen met dezelfde duur, statistisch significant verschil voor TKV (gedurende de studie maar niet gedurende de follow-up) maar met een effectgrootte die wel veel kleiner is dan voor asymptomatische DVT en een niet-klasseke ITT analyse. De verhouding tussen symptomatische en asymptomatische DVT is ook duidelijk kleiner in deze studie dan in de andere studies met dezelfde indicaties."

De firma onderlijnt dat volgens de recent gepubliceerde EPAR over Xarelto “there is a clear superiority of rivaroxaban 10mg od to standard comparator enoxaparin 40 mg od in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limb”.

Zij verduidelijkt ook enkele resultaten van de RECORD studies.

De eindpunten, en meer bepaald het primaire eindpunt “totale VTE”, in de RECORD studies werden gedefinieerd op basis van de aanbevelingen van de regulerende overheden ten tijde van het opstarten van de studies. In de recente EMEA-richtlijn “Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk” (EMEA 2007) wordt aangegeven dat voor fase II-studies “totale VTE” een geschikt eindpunt vormt. Het samengestelde eindpunt van klinisch relevante en objectief te documenteren gebeurtenissen wordt in ditzelfde EMEA document beschouwd als het meest klinisch relevante eindpunt voor klinische fase III-studies.

De EMEA-richtlijn (2007) die “majeure VTE” als primair eindpunt beschouwd, is opgesteld na de uitvoering van de RECORD studies. Vandaar dat “majeure VTE” in deze trials niet als primair eindpunt werd genomen, doch het werd wel als secundair eindpunt geëvalueerd.

- Het uitsluiten van asymptomatische distale DVT uit het samengestelde primaire eindpunt majeure VTE is een logische benadering, aangezien deze:
 1. weinig kans geven op longembolie,
 2. meestal geen lange-termijn-complicaties veroorzaken en
 3. geen potentieel fatale gevolgen op korte termijn zullen ontlokken.
- Het in beschouwing nemen van asymptomatische proximale DVT is echter zeer belangrijk in de evaluatie van een nieuw geneesmiddel voor VTE profylaxe en wel degelijk klinisch relevant, omdat deze asymptomatische proximale DVT zich kunnen ontwikkelen tot ernstige symptomatische VT-gebeurtenissen waaronder longembolie.

Toegepast op de RECORD studies geeft dit volgende informatie:

Het primaire eindpunt “totale VTE”, zoals in rekening gebracht in de RECORD studies, toont voor de drie studies een significant voordeel voor rivaroxaban. (Ook volgens de recent gepubliceerde EPAR over Xarelto is de superioriteit van rivaroxaban ten opzicht van enoxaparine duidelijk aangetoond.)

Wanneer bovendien in het licht van de EMEA-richtlijn uit 2007 naar de resultaten van de RECORD studies gekeken wordt, is de superioriteit van rivaroxaban ten opzichte van enoxaparine nogmaals duidelijk bewezen, aangezien ook de parameter “majeure VTE” een significant verschil aangeeft in het voordeel van rivaroxaban, en dit zowel voor heup- als voor knie vervangende operaties.

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Onderzoeks-populatie	4.541 patiënten die een totale heupvervangning kregen			2.509 patiënten die een totale heupvervangning kregen			2.531 patiënten die een totale knie vervangning kregen		
Dosis en duur van de behandeling na de operatie	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 dagen	Enoxaparine 40 mg od 35 ± 4 dagen	p	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 dagen	Enoxaparine 40 mg od 12 ± 2 dagen	p	Rivaroxaban 10 mg od 12 ± 2 dagen	Enoxaparine 40 mg od 12 ± 2 dagen	p
Totale VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	significant (< 0,001)	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	significant (< 0,001)	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	significant (< 0,001)
Ernstige VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	significant (< 0,001)	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	significant (< 0,001)	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	significant (0,01)
Symptomatische VTE	6 (0,3 %)	11 (0,5 %)	0,222	3 (0,2 %)	15 (1,2 %)	significant (0,004)	8 (0,7 %)	24 (2,0 %)	significant (0,005)

Tabel: Resultaten betreffende werkzaamheid en veiligheid uit klinische fase III-onderzoeken.

Indien men enkel naar de symptomatische VTE kijkt, tonen RECORD 2 en 3 statistisch betere resultaten voor rivaroxaban. Dit geldt niet voor RECORD 1.

Zoals eerder aangegeven, zijn echter ook de asymptomatische proximale DVT van klinisch belang. In de RECORD 1 studie is er voor het eindpunt “proximale DVT” (asymptotisch en symptotisch) een significant verschil tussen beide specialiteiten (0,1% voor rivaroxaban versus 2,0% voor enoxaparine, p<0,001).

Om het belang van het eindpunt “proximale DVT” correct te kunnen inschatten verwijzen we naar de studie van Quinlan et al. (2007) (zie ook vragen aan de firma; antwoord op vraag 1): Quinlan et al. (2007) probeerden te achterhalen in hoeverre totale VTE (gemeten ahv venografie) in studies kan vertaald worden naar symptomatische VTE (op basis van gegevens uit studies zonder venografie, maar met klinische eindpunten en ahv enoxaparine). Uit die studie bleek dat bij THV van elke 5 patiënten met een asymptomatische DVT er één patiënt een symptomatische DVT ontwikkelt. In klinische studies waarbij venografie gebruikt wordt, worden patiënten bij wie men na een venografie een asymptomatische DVT detecteert om ethische redenen toch behandeld. Deze behandeling interfereert met de natuurlijke evolutie. In de klinische praktijk zou dit niet het geval zijn, gewoonweg omdat deze patiënten niet zouden worden ‘opgepikt’. Doordat rivaroxaban ook een positieve invloed heeft op het vermijden van asymptomatische proximale DVT, zullen er dus minder patiënten zijn die een symptomatische VTE ontwikkelen en worden dus ook de behandelingskosten die gepaard gaan met deze symptomatische VTE vermeden. Recent werden ook de resultaten voorgesteld van de gepoolde analyse van alle RECORD studies (abstract Turpie et al 2008 submitted). Het optreden van symptomatische VTE/overlijden is in de gepoolde analyse significant lager voor rivaroxaban ten opzichte van enoxaparine ($p \leq 0,001$):

	Rivaroxaban	Enoxaparine	p-waarde
	n=6183 n (%)	n=6200 n (%)	
Symptomatische VTE en overlijden			
dag 12±2 actieve	29 (0.5)	60 (1.0)	0.001
behandelingspool	50 (0.8)	101 (1.6)	<0.001
Totale studieduur pool*			

*Totale studieduur pool: actieve studiemedicatieperiode en 30–35 dagen follow-up incl. placebo fase in RECORD2.

Op basis van de resultaten van deze gepoolde analyse en in combinatie met de resultaten van de afzonderlijke RECORD studies, kan men op een gerechtvaardigde manier besluiten dat rivaroxaban superieur is tegenover enoxaparine.

Commentaar van de CTG

1. Het primaire eindpunt in de RECORD-studie is een samengesteld eindpunt: iedere diepe veneuze trombose (DVP), niet-fatale longembolie (LE) of mortaliteit door alle oorzaken op dag 36; met systematische bilaterale venografie na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel. Er zijn wel vragen over de klinische relevantie voor de praktijk van deze keuze (zie punt 1.1.1.) De tweede vraag gaat over het protocol voor de analyse van de resultaten van deze studies in superioriteitsanalyse: de (meer dan) gemodificeerde ITT analyse is niet meer een echte ITT analyse maar meer een per protocol analyse wat niet correct is voor een superioriteitsanalyse. Ter herinnering: RECORD 2 is een vergelijking tussen een lange behandeling (rivaroxaban 35±4 dagen) en een korte behandeling (enoxaparine 12±2 dagen) en geen vergelijking tussen 2 gelijkwaardige behandelingen.

2. De referentie en de cijfers van de publicatie van Quinlan waren reeds in het rapport Dag 60 van de CTG beschreven (blz 6 en blz 13):

Symptomatische en asymptomatische DVT post THV en TKV

Een recente synthese (Quinlan 2007) (10 studies met venografie: 5.796 patiënten met THV of TKV; 2 studies zonder venografie: 3.500 patiënten) toont aan dat THV-patiënten frequenter een symptomatische DVT hebben (2,7%) dan TKV-patiënten (1,8%) ondanks het feit dat asymptomatische DVT frequenter is bij TKV (38,1%) dan bij THV (13,2 %). Deze auteurs onderlijnen dat de gerapporteerde frequentie van asymptomatische DVT afhankelijk is van het centrum waar de aanbesteding voor venografie gebeurt (27,2 tot 42,7 % asymptomatische DVT ; 57% relatief verschil).

Recent beschreven Quinlan et al (Quinlan 2007) een ratio van 5 voor THV en van 21 voor TKV tussen asymptomatische en symptomatische DVT."

De interpretatie van de firma is niet correct: "Uit die studie bleek dat bij THV van elke 5 patiënten met een asymptomatische DVT er één patiënt een symptomatische DVT ontwikkelt." Quinlan et al. schreven: 'for every symptomatic VTE in THR studies where venography was not performed there were five asymptomatic DVTs in the venographic studies'. Dat wil niet zeggen dat 1 op vijf patiënten met asymptomatische DVT een symptomatische DVT ontwikkelt!

3. De referentie van Turpie 2008 is maar een abstract van een submitted paper. Voor het primaire eindpunt (symptomatic VTE and death) is op 12±2 dagen actieve behandeling) de ARR 0,5 en de NNT ongeveer 200 maar de betrouwbaarheidsintervallen zijn niet vermeld. Voor de post-hoc composite of major clinical outcomes (death, myocardial infarction, stroke, symptomatic VTE, and major bleeding) is de ARR 0,6 en de NNT 167. Er is wel klinische heterogeniteit tussen de studies.

2. Antwoorden op de vragen van de CTG

Als antwoord op de vragen gesteld aan de firma in het evaluatierapport dag 60 van bovenvernoemde specialiteit hebben wij het volgende te melden.

2.1.Vraag van de CTG: Heeft de firma een verklaring voor het grote verschil in de verhouding tussen de asymptomatische en symptomatische DVT in de publicaties van Lassen et al. (2008) (2.531 patiënten) en de recente synthese van Quinlan et al. (2007, 10 + 2 studies, 5.796 + 3.500 patiënten)? Lassen: verhouding van 14 in de rivaroxabangroep en 9 in de enoxaparinegroep tegenover Quinlan: 21 (range van 15,3 tot 24,0).

In de elegante studie van Quinlan et al (2007) werd de relatie bestudeerd tussen asymptomatische tromboses zoals geobjectiveerd in klinische studies met venografie en het optreden van symptomatische veneuze trombo-embolie geobjectiveerd in studies met enkel klinische eindpunten. Deze analyse suggereert dus de verhouding tussen asymptomatische DVT in klinische studies met venografie en het optreden van symptomatische VTE wanneer geen venografie zou worden uitgevoerd.

Voor elke symptomatische VTE na THV in studies waar geen venografie werd uitgevoerd waren er vijf asymptomatische DVTs in venografische studies. Voor TKV bedraagt deze ratio 1:21.

In de RECORD studies werd steeds een venografie uitgevoerd en kan dus de ratio zoals door Quinlan et al. uitgevoerd niet worden bepaald (en kunnen de studies ook niet met elkaar vergeleken worden). Zoals reeds vermeld, beïnvloedt het uitvoeren van een venografie immers het natuurlijke verloop. Door de gekende risico's van asymptomatische DVT worden deze immers meestal behandeld.

Als de relatie tussen asymptomatische en symptomatische VTE zoals door Quinlan werd berekend wordt toegepast op de RECORD studies, zouden er 5 vastgestelde asymptomatische VTE in de studies na heupvervangende operatie (RECORD 1 en 2 studies) en 21 asymptomatische VTE na totale knieervangende operatie (RECORD 3 en 4) resulteren in een symptomatische VTE indien geen venografie wordt uitgevoerd.

Gezien het grote verschil in totale VTE tussen enoxaparine en rivaroxaban in de RECORD studies, laat de studie van Quinlan toe een idee te hebben hoeveel symptomatische VTE er bijkomend zouden worden vermeden (verschil in primair eindpunt in kniestudies / 21; verschil in primair eindpunt in heupstudies / 5).

Bijkomend, wordt in het artikel van Quinlan et al. (2007) reeds zelf gesteld dat een vergelijking tussen verschillende trials onderhevig kan zijn aan allerlei bias door e.g. verschillen in patiëntenkarakteristieken, interventies en eindpuntdefinities. Het vergelijken van de studie van Lassen et al. (2008) met deze van Quinlan et al. (2007) vergroot dus alleen maar de bias.

Bovendien hebben centra vaak een verschillende medische aanpak o.a. betreffende de methoden van uitvoeren en interpreteren van venografieën. Verder beschouwen Quinlan et al. (2007) verschillende soorten operatieve ingrepen, terwijl Lassen et al. (2008) zich beperken tot TKV. Het grootste deel van de asymptomatische DVT bij Quinlan et al. (2007) zijn kuitvenetromboses, die zeer moeilijk detecteerbaar zijn.

In het assessment report van de EMEA voor Xarelto wordt eveneens vermeld dat een historische vergelijking tussen studies moeilijk is omdat zoveel factoren die een mogelijke invloed hebben op de ontwikkeling van VTE de laatste tien jaar sterk werden aangepast (e.g. verbetering technische kant van de operaties).

Het verschil in verhouding tussen de asymptomatische en symptomatische DVT voor wat betreft rivaroxaban in de studie van Lassen et al. (2008) is te wijten aan het effect van het geneesmiddel zelf. Rivaroxaban vermindert de incidentie van asymptomatische DVT met de helft en de symptomatische DVT met 2/3. Daardoor is de ratio voor rivaroxaban hoger dan voor enoxaparine.

Commentaar van de CTG

De verhouding van 14 in de rivaroxabangroep (0,7% tegen 9,6%) en 9 in de enoxaparinegroep (2% versus 18,9%) in de studie van Lassen (RECORD 3) is niet gelijk aan die van Quinlan: 21 (range van 15,3 tot 24,0) tussen 38,1% en 1,8%. De uitleg "Rivaroxaban vermindert de incidentie van asymptomatische DVT met de helft en de symptomatische DVT met 2/3. Daardoor is de ratio voor rivaroxaban hoger dan voor enoxaparine." zegt wel niets over het verschil tussen de verhouding in de studie van Lassen en de publicatie van Quinlan. Zou een verschil tussen de verschillende definities van symptomatische, asymptomatische DVT in de studies een uitleg zijn? Quinlan onderstreept een relatief verschil van 239% tussen Gothenborg en McMaster voor de diagnose van proximale DVT bij patiënten met THV.

2.2. Vraag van de CTG: Zou de firma een precieze kostenberekening voor symptomatische VT-gebeurtenissen kunnen geven voor TKV? In de studie van Lassen (Lassen 2008) is de weighted ARR voor symptomatische VT-gebeurtenissen (1,3%; 95%BI 0,4 tot 2,2) veel lager dan de ARR voor het primaire samengestelde eindpunt dat asymptomatische DVT bevat (9,2%; 95% BI van 5,9 tot 12,4). In de sensitiviteitsanalyse lezen we (blz 387): "**base case**: no VTE to symptomatic VTE (White et al 1998): rivaroxaban dominates". Is dit laatste een antwoord op de vraag van de CTG?

Kostenberekening

In de profylaxe module van het farmaco-economisch model werd enkel rekening gehouden met symptomatische gebeurtenissen die gerapporteerd werden in de klinische RECORD 1 en 3 studies (eerste 35 dagen voor THV- en 14 dagen voor TKV-patiënten postchirurgie). Hoewel een venografie werd uitgevoerd op het einde van de profylaxe periode in het kader van de klinische fase III-studie, **hebben asymptomatische DVTs geen effect op de kosten of utiliteiten in de profylaxe module van het farmaco-economisch model aangezien deze patiënten in een reële klinische setting niet behandeld zouden worden en een asymptomatische gebeurtenis geen impact zou hebben op hun levenskwaliteit.** Bij het opstellen van het farmaco-economisch model werd hiermee ook rekening gehouden door in de profylaxe module alle kosten verbonden aan asymptomatische VTE op "nul" te zetten.

Om een meer gedetailleerde kostenberekening te geven voor symptomatische VTE in TKV, moet in beschouwing worden genomen dat symptomatische gebeurtenissen kunnen optreden in drie verschillende delen van het model:

- Profylactische periode: deze gebeurtenissen treden op in de periode dat de patiënt profylaxe krijgt (14 dagen na de operatie). De kosten die geassocieerd zijn met gebeurtenissen in deze periode werden door het model als volgt berekend:

Profylactische module	Kost van VTE
Rivaroxaban	€ 45,94
Enoxaparine	€ 90,47

- Post-profylactische periode: deze gebeurtenissen treden op tussen het einde van de profylactische periode en de periode van 90 dagen na de operatie. Dit zijn in essentie de extra symptomatische gebeurtenissen die ontwikkelen wanneer asymptomatische gebeurtenissen onbehandeld blijven. De kosten die geassocieerd zijn met gebeurtenissen in deze periode werden door het model als volgt berekend:

Post-profylactische module	Kost van VTE
Rivaroxaban	€ 11,68
Enoxaparine	€ 22,05

- Complicaties op lange termijn: Dit zijn recurrente VT-gebeurtenissen die optreden tussen de 90 dagen en 5 jaar na de operatie. De kosten die geassocieerd zijn met alle complicaties op lange termijn en de kosten geassocieerd aan alleen recurrente VTE werden door het model als volgt berekend:

Complicaties op lange termijn	Rivaroxaban	Enoxaparine	Rivaroxaban	Enoxaparine
	Kost van alle complicaties op lange termijn (recurrente VTE, PTS, CTPH)		Kost van recurrente VTE	
Jaar 1	€ 1,62	€ 4,10	€ 1,09	€ 2,77
Jaar 2	€ 1,62	€ 4,12	€ 1,05	€ 2,66
Jaar 3	€ 1,15	€ 2,92	€ 0,59	€ 1,50
Jaar 4	€ 1,13	€ 2,89	€ 0,57	€ 1,44
Jaar 5	€ 1,12	€ 2,84	€ 0,55	€ 1,38

Base case

Alle analyses in de berekening van de „base case“ veronderstellen dat alleen patiënten met een asymptomatische VTE een risico hadden om een symptomatische VT-gebeurtenis te ontwikkelen. In de sensitiviteitsanalyse staat „no VTE to symptomatic VTE“ voor de veronderstelling dat alle patiënten die geen VTE ontwikkelden tijdens de profylactische periode een risico hadden om een symptomatische VTE te ontwikkelen in de post-proylactische periode. Deze berekening toont aan dat rivoraxaban nog steeds dominant is zelfs wanneer er een kleinere probabiliteit is dat asymptomatische VTE ontwikkelt tot symptomatische VTE in de post-profylactische periode (en dus minder symptomatische VT-gebeurtenissen in de post-profylactische periode en dus ook minder lange-termijn-complicaties).

2.3. Vraag van de CTG: De CTG vraagt aan de firma wat de stand van zaken is van de studies bij andere indicaties en ook van de registratie van deze nieuwe indicaties.

Rivaroxaban is momenteel in ontwikkelingsfase III voor de volgende bijkomende indicaties:

- Behandeling en secundaire preventie van VTE (15 mg bid gedurende eerste 3 weken en vervolgens 20 mg od): Fase III-studies zijn lopende _____
- Preventie van beroerte en niet-CZS gerelateerde embolie in individuen met niet-valvulaire atriale fibrillatie (20 mg od): Fase III-studie is lopende _____
- Secundaire preventie na acuut coronair syndroom: Fase III-studie is lopende.
- Preventie van VTE in zieke patiënten (10 mg od): Fase III-studie is lopende _____

Delen weggelaten op aanvraag van de firma

2.4. Vraag van de CTG: De CTG wenst dat de firma een voorstel doet voor een inschrijving in hoofdstuk IV.

Tot hiertoe werden alle farmaceutische specialiteiten die aangewezen en vergoed zijn voor de preventie van veneuze trombo-embolie ondergebracht onder hoofdstuk I. We gaan ervan uit dat deze redenering wordt doorgetrokken voor de farmaceutische specialiteit Xarelto en dat zeker met de verduidelijking van de bijsluiter (zie vraag 5) een inschrijving onder hoofdstuk I mogelijk is.

Commentaar van de CTG

De opmerking van de firma klopt niet. Fondaparinux (Arixtra), het laatste terugbetaalde antithrombotische geneesmiddel, die ook een beperkte indicatie heeft, bevindt zich in Hoofdstuk IV.

2.5. Vraag van de CTG: De CTG onderstreept de onduidelijkheid in de bijsluiter tussen de indicaties die handelen over “electief heup- en knie vervangende operaties” en de dosering die handelt over een “grote heupoperatie” of over een “grote knie-operatie”. Dit zou wel verwarring kunnen geven met heupfractuur met heupprothese, idem voor kniefractuur en knieprothese. Zou de firma dit kunnen verduidelijken?

De wetenschappelijke bijsluiter, zoals overeengekomen door de CHMP en goedgekeurd door de EU Commissie is zeer duidelijk wat betreft de indicatie (sectie 4.1 Therapeutische indicaties): Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electief een heup- of knie vervangende operatie ondergaan.

Deze indicatie-omschrijving bevat niet de indicatie “heupfractuuroperatie”.

Integendeel, in sectie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, onder paragraaf “Heupfractuuroperaties” staat: *Bij patiënten die een heupfractuuroperatie hebben ondergaan, is rivaroxaban niet onderzocht in klinische studies om de effectiviteit en veiligheid bij deze patiënten te evalueren. Daarom wordt rivaroxaban niet aanbevolen bij deze patiënten.*

De beschrijving onder sectie 4.2 Dosering en wijze van toediening verstrekt advies in verband met de dosering en behandelingsduur:

De duur van de behandeling is afhankelijk van de individuele kans van een patiënt op veneuze tromboembolie, die wordt bepaald door het type orthopedische operatie.

- Voor patiënten die een grote heupoperatie ondergaan, wordt een behandelingsduur van 5 weken aanbevolen.
- Voor patiënten die een grote knie-operatie ondergaan, wordt een behandelingsduur van 2 weken aanbevolen.

De omschrijving verduidelijkt dat de behandelingsduur afhankelijk is van de plaats van de operatie: heup of knie. Deze sectie verandert niets aan de beschreven indicaties onder sectie 4.1.

Commentaar van de CTG

In “voorgestelde posologie en toedieningswijze” blijft de verwarring staan

2.6. Vraag van de CTG: Waarover gaan de “significante verschillen tussen de behandelingsgroepen” in de farmaco-economische studie: gaat het alleen over het samengestelde primaire eindpunt of ook over de verschillende elementen van dit samengestelde primaire eindpunt?

De significante verschillen tussen de behandelingsgroepen in de farmaco-economische studie („base case“ analyse) berusten zowel op het primaire eindpunt als op de verschillende elementen van dit samengestelde primaire eindpunt.

Vooraf de symptotomatische componenten van het primaire eindpunt beïnvloeden de resultaten van het model door hun directe impact op de kosten en de levenskwaliteit (alook door de mogelijkheid dat langetermijncomplicaties zich ontwikkelen).

De asymptotomatische componenten van het primaire eindpunt hebben daarentegen een indirect effect door de potentiële ontwikkeling van symptotomatische VTE uit asymptotomatische VTE. Hoe minder asymptotomatische VTE er optreden, hoe minder symptotomatische VTE zich hieruit zullen ontwikkelen en bijgevolg hoe minder symptotomatische VTE er behandeld zullen moeten worden. Het vermijden van asymptotomatische VTE is in dit opzicht dus wel degelijk klinisch, en zeker ook economisch, relevant.

Referenties

- EMA 2000. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on Clinical Investigation of medicinal products for prophylaxis of intra- and post-operative venous thromboembolic risk. CPMP/EWP/707/98. editor. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2000.
- EMA 2007. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr. 15 November 2007.
- EMA 2008. CHMP. EPAR. Assessment Report for Xarelto. Doc.Ref.: EMA/543519/2008.
- Lassen MR, Agno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008 Jun 26;358(26):2776-86.
- Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, Eriksson BI, Sidhu PS, Hirsh J. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2007; 5(7):1438-1443.
- Turpie AGG, Lassen MR, Kakkar AK, Eriksson BI, Misselwitz F, Bandel TJ, Homering M, Westermeier T, Gent M. A pooled analysis of four pivotal studies of rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after orthopaedic surgery: effect on symptomatic venous thromboembolism and death, and bleeding. ASH Annual Meeting 2008, December 6-9, 2008, San Francisco, California.

Ter info

CHMP ASSESSMENT REPORT for Xarelto
EMA/H/C/000944

P 10/56

The comprehensive set of non-clinical investigations characterises the potential for pharmacodynamic interactions between rivaroxaban and other antithrombotic drugs regarding antithrombotic efficacy and risk for bleeding. It appears that there might be therapeutic advantages with combined administration, particularly for a possible long-term use. Furthermore, some results indicate that the recombinant factor VII and factor VIII bypassing activity (FEIBA) might be useful antidotes in case of a rivaroxaban overdose. These assumptions must, however, be confirmed in clinical trials to establish their clinical relevance.

P44/56

There have been no reports of accidental or intentional overdose with rivaroxaban, however, there is a potential for increased bleeding related to overdose. No specific antidote is known and the SPC recommends the several steps to help manage events of haemorrhage. This includes the use of pro-coagulants, such as the activated prothrombin complex concentrate, prothrombin complex concentrate, recombinant factor VIIa. There is, however, no experience in the use of these substances in subjects treated with rivaroxaban; only non clinical data are available. Formal clinical investigations to demonstrate the effectiveness of the existing pro-coagulatory drugs in the settings of severe bleeding and/or rivaroxaban overdose is not feasible and might be unethical. Thus, the experience from the future occasional events of administration of pro-coagulants in relevant cases of drug overdose in the post-marketing use will be monitored and reported to the CHMP in Periodic Safety Update Reports.

P50/56

Table Summary of the risk management plan

Safety concern	Proposed pharmacovigilance activities (routine and additional)	Proposed risk minimisation activities (routine and additional)
Remedial pro-coagulant therapy for excessive haemorrhage	<p>Routine pharmacovigilance activities</p> <p>Additional information from ongoing trials</p> <p>Additional information from the post-marketing observational study (XAMOS) in 15000 patients</p>	<p>SmPC Section 4.9 "Overdose"</p> <p><i>"Overdose following administration of rivaroxaban may lead to haemorrhagic complications due to its pharmacodynamic properties.</i></p> <p><i>A specific antidote antagonising the pharmacodynamic effect of rivaroxaban is not available.</i></p> <p><i>The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.</i></p> <p><i>Should bleeding occur, management of the haemorrhage may include the following steps:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>delay of next rivaroxaban administration or discontinuation of treatment as appropriate. Rivaroxaban has mean terminal half-lives between 7 and 11 hours (see section 5.2).</i> • <i>appropriate symptomatic treatment, e.g. mechanical compression, surgical interventions, fluid replacement and haemodynamic support, blood product or component transfusion should be considered.</i>
		<p><i>If life-threatening bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of one of the following procoagulants may be considered:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>activated prothrombin complex concentrate (APCC)</i> • <i>prothrombin complex concentrate (PCC)</i> • <i>recombinant factor VIIa.</i> <p><i>However, there is currently no experience with the use of these medicinal products in individuals receiving rivaroxaban. The recommendations are based on limited non-clinical data. Re-dosing of these procoagulants shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding."</i></p>

Mitochondrial toxicity

P 9/56

Rivaroxaban has a structural similarity to the antibiotic linezolid, sharing the oxazolidinone structure. Oxazolidinones are clinically used as antibacterial agents due to their potential to inhibit bacterial protein synthesis. Since originally, no studies investigating potential inhibitory effects of rivaroxaban on bacterial protein synthesis were submitted, this was raised as a major point during the evaluation. Consequently, data from tests involving three Gram positive strains of bacteria were presented. These data suggest that neither rivaroxaban, nor metabolites M1, M2 or M15 have any antibacterial activity at relevant concentrations. An additional, related concern is the possibility of **mitochondrial toxicity caused by rivaroxaban**. Linezolid is known to inhibit mitochondrial protein synthesis leading to an eventual depletion of mitochondrial-derived proteins and a loss of mitochondrial function. The apparent absence of the antibacterial effect of rivaroxaban (and its metabolites) does not necessarily imply an absence of an effect on mitochondria. Based on request in the same major point, additional data about the effect of rivaroxaban on mitochondrial protein synthesis were provided in form of a study on incorporation of [35S]-L-methionine in isolated rat liver mitochondria. Although non-clinical studies cannot completely rule out a potential for mitochondrial toxicity of rivaroxaban the results of the in vitro study show that it might be low and thus it is not expected to be of concern for the currently approved short-term indication. **However, any mitochondrial toxicity is of greater concern for long-term treatment and exclusion of mitochondrial toxicity is particularly relevant in case an extension to long-term thrombotic prophylaxis is considered in the future. Therefore, in order to avoid the limitations of the in vitro study, the mitochondrial toxicity of rivaroxaban will be investigated in a non-clinical setting.**