

Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
20 mei 2008

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2850016

Datum  
1 juli 2008

Ons kenmerk  
PAK/28061337

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 08/16: dabigatran (Pradaxa®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 20 mei 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CZV) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot dabigatran (Pradaxa®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/16 dat als bijlage is toegevoegd.

Dabigatran (Pradaxa®) harde capsules 75 mg en 110 mg zijn bestemd voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassenen na een electieve totale heup- of knieervangende operatie.

Volgens CFH-rapport 08/16 is dabigatran niet onderling vervangbaar met de laagmoleculaire heparines, fondaparinux of de vitamine K-antagonisten. Plaatsing op bijlage 1A is dan ook niet mogelijk. Voor plaatsing op bijlage 1B is een toetsing van de therapeutische waarde nodig.

Naar het oordeel van de CFH is dabigatran vooralsnog therapeutisch gelijkwaardig aan de laagmoleculaire heparines. Er zijn onvoldoende gegevens om een therapeutische meerwaarde van dabigatran ten opzichte van de vitamine K-antagonisten of fondaparinux vast te kunnen stellen. De doelmatigheid van dabigatran is voldoende onderbouwd. Opname in het GVS brengt geringe meerkosten met zich mee die na drie jaar op kunnen lopen tot € 86.000,- per jaar.

In de incrementele kostenanalyse zijn alle relevante kosten vanuit het maatschappelijk perspectief meegenomen. Uit deze analyse blijkt dat de geringe incrementele meerkosten van dabigatran ten opzichte van de laagmoleculaire heparines vooral bepaald worden door het aantal patiënten dat problemen heeft met het zelf injecteren van laagmoleculaire heparines in de thuissituatie. In de kostenanalyse is uitgegaan van een conservatieve schatting van het aantal patiënten dat hulp met injecteren nodig heeft, het werkelijke aantal patiënten ligt in de praktijk waarschijnlijk hoger.

De toepassing van dabigatran bij die patiënten levert een besparing op in de kosten van thuiszorg, er is namelijk geen hulp nodig bij het injecteren. Die besparing weegt zeer waarschijnlijk op tegen de geringe incrementele meerkosten.

Concluderend adviseren wij u om dabigatran op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 08/16**

**dabigatran (Pradaxa®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 juni 2008

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

28044324

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. dabigatran (Pradaxa®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Conclusie plaats in het GVS
3	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
4	2.c.1. Beoordeling doelmatigheid
4	2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid
4	2.d.1. Kostenconsequentieraming
4	2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming
4	3. Conclusie
5	4. Literatuur

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 20 mei 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Pradaxa®
3. FarmacoEconomisch rapport Pradaxa®
4. Kostenconsequentieraming Pradaxa®

## 1. Inleiding

In de brief van 20 mei 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Pradaxa®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. dabigatran (Pradaxa®)

#### Samenstelling

Dabigatran etexilaat (als mesilaat), capsule 75 mg, 110 mg.

#### Geregistreerde indicatie

Primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassenen na een electieve totale heup- of knieervangende operatie.

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

Volgens de fabrikant is dabigatran niet onderling vervangbaar met een geneesmiddel(groep) die op bijlage 1A of 1B van de Regeling zorgverzekering zijn geplaatst. Ten opzichte van de heparine-achtigen is er een verschil in indicatie en toedieningsweg en ten opzichte van de vitamine K-antagonisten van indicatie. Volgens (internationale) richtlijnen hebben de vitamine K-antagonisten bovendien niet de voorkeur vanwege een lagere effectiviteit.

#### 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Volgens de (internationale) richtlijnen worden voor de preventie van trombo-embolie na een electieve heup- of knieoperatie laagmoleculaire heparines, fondaparinux en vitamine K-antagonisten toegepast. De laagmoleculaire heparines zijn op bijlage 1A ondergebracht in cluster OB01ABAP, de vitamine K-antagonisten in cluster OB01AAAO en fondaparinux is geplaatst op bijlage 1B.

In dit rapport zal eerst worden beoordeeld of dabigatran onderling vervangbaar is met één van deze geneesmiddel(groepen). Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport over dabigatran dat als bijlage hierbij is gevoegd.

#### 2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### Gelijksoortig indicatiegebied

Dabigatran is geregistreerd voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassenen na een electieve totale heup- of knieervangende operatie.

Fondaparinux is geregistreerd voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij belangrijke orthopedische chirurgie aan de onderste ledematen zoals een

ingreep voor een heupfractuur, heupprothese of ingrijpende knieoperatie. Andere geregistreerde indicaties zijn preventie van trombo-embolie na abdominale chirurgie met een verhoogd risico en preventie van trombo-embolie bij geïmmobiliseerde hoogrisico patiënten met een acute ziekte zoals hartfalen en/of acute ademhalingsstoornissen en/of acute infectieuze of inflammatoire ziekten.

De laagmoleculaire heparines voeren (als groep) diverse indicaties: (primaire) preventie van trombose na chirurgische ingrepen, preventie trombose bij bedlegerige patiënten met een acute aandoening, preventie trombo-embolie en secundaire preventie ervan bij kankerpatiënten met een vaste tumor, preventie van trombose bij instabiele coronaire aandoeningen, preventie van trombotische complicaties in het extracorporele systeem tijdens hemodialyse of hemofiltratie, behandeling van (symptomatische) diep veneuze trombose.

De vitamine K-antagonisten zijn eveneens breed geregistreerd: profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen. Uit een onderzoek in 2002 blijkt dat in de praktijk slechts 13% van de patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken, dit gebruiken vanwege preventie van veneuze trombo-embolieën; hieronder valt de preventie na een electieve heup- of knieoperatie.<sup>1</sup> Andere indicaties waar vitamine K-antagonisten in de praktijk voor worden gebruikt zijn atriumfibrilleren (33%), overig arterieel (20%), myocardinfarct met complicaties (7%), mechanische hartklep prothese (7%), vaatoperatie (6%), behandeling longembolie (5%) en behandeling diepveneuze trombose (9%).

*Conclusie:* het indicatiegebied van dabigatran is beperkt ten opzichte van de overige geneesmiddelen(groepen). Er is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

***Gelijke toedieningsweg***

Bij dabigatran is evenals bij de vitamine K-antagonisten sprake van een orale toedieningsvorm. De laagmoleculaire heparines en fondaparinux worden subcutaan toegediend.

*Conclusie:* ten opzichte van de vitamine K-antagonisten is er sprake van een gelijke toedieningsweg; ten opzichte van de laagmoleculaire heparines en fondaparinux is geen sprake van een gelijke toedieningsweg.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Alle geneesmiddel(groepen) zijn in principe bestemd voor gebruik door volwassenen. Er zijn geen aparte toedieningsvormen voor kinderen.

*Conclusie:* alle geneesmiddel(groepen) zijn in principe bestemd voor gebruik door volwassenen.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

Dit punt wordt nader besproken onder 2.b.2.

*Conclusie:* er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen dabigatran en de laagmoleculaire heparines. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een therapeutische meerwaarde van dabigatran ten opzichte van de vitamine K-antagonisten en fondaparinux vast te kunnen stellen.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Op grond van het gestelde in 2.a.3. is dabigatran niet als onderling vervangbaar te beschouwen met de laagmoleculaire heparines, fondaparinux of de vitamine K-antagonisten.

#### *2.a.5. Conclusie plaats in het GVS*

Dabigatran kan op grond van het gestelde in 2.a.4. niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekeringen. Er moet worden beoordeeld of dabigatran in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B.

### **2.b.**

#### *2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling*

Dabigatran is non-inferieur aan enoxaparine in de profylaxe van trombo-embolieën of overlijden door elke oorzaak (combinatie-eindpunt). Op grond van de beschikbare gegevens kan niet met voldoende zekerheid een conclusie worden getrokken ten aanzien van het al dan niet aanwezig zijn van een verschil in werkzaamheid/effectiviteit tussen dabigatran en de vitamine K-antagonisten en tussen dabigatran en fondaparinux.

In het direct vergelijkend onderzoek tussen enoxaparine en dabigatran werden geen verschillen waargenomen tussen dabigatran en enoxaparine in het optreden van grote en klinisch belangrijke kleine bloedingen en in de noodzaak tot bloedtransfusie, de hoeveelheid bloedtransfusie, het staken van de therapie door een bloeding en overlijden door een bloeding. De onderzoeken waren echter niet opgezet om verschillen in de bloedingen aan te tonen. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek is het niet mogelijk een conclusie te trekken ten aanzien van het verschil in veiligheid tussen dabigatran en vitamine K-antagonisten of tussen dabigatran en fondaparinux.

Er zijn geringe onderlinge verschillen in toepasbaarheid. Verschillen zijn dat dabigatran met voorzichtigheid dient te worden toegepast bij ouderen. Dabigatran heeft een iets groter risico van interacties dan de laagmoleculaire heparines en fondaparinux, maar een veel kleiner interactierisico dan de vitamine K-antagonisten. Een nadeel van de vitamine K-antagonisten is verder dat een nauwe controle van de bloedstolling vereist is.

Het gebruiksgemak van dabigatran is groter dan dat van de vitamine K-antagonisten, laagmoleculaire heparines en fondaparinux.

#### *2.b.2. Conclusie therapeutische waarde*

Bij de behandeling van de preventie van trombo-embolie na een electieve totale heup- of knieervangende operatie heeft dabigatran vooralsnog een gelijke waarde ten opzichte van de

laagmoleculaire heparines. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een therapeutische meerwaarde van dabigatran ten opzichte van de vitamine K-antagonisten en fondaparinux vast te kunnen stellen.

## **2.c.**

### *2.c.1. Beoordeling doelmatigheid*

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van dabigatran ten opzichte van de LMWH mix dalteparine/nadroparine en ten opzichte van deze middelen afzonderlijk voldoende is onderbouwd. De CFH merkt het volgende op bij de analyse:

1. De berekening van de kosten van thuiszorg zijn bij ontbreken van gegevens gebaseerd op een zo goed mogelijke inschatting van de Nederlandse situatie.
2. Het lijkt realistisch om de kosten van door heparine geïnduceerde trombocytopenie in de analyse mee te nemen.

De doelmatigheid van dabigatran ten opzichte van vitamine K antagonist en fondaparinux is niet gerapporteerd.

### *2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid*

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van dabigatran voldoende is onderbouwd.

## **2.d.**

### *2.d.1. Kostenconsequentieraming*

Zie voor details de bijgevoegde kostenconsequentieraming.

### *2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming*

Opname van dabigatran in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot € 86,000 in totaal in het jaar 2011.

## **3. Conclusie**

Dabigatran is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. De therapeutische waarde van dabigatran is gelijk aan die van de laagmoleculair heparines. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een mogelijke therapeutische meerwaarde ten opzichte van vitamine K-antagonisten en fondaparinux te kunnen vaststellen. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.



## 4. Literatuur

<sup>1</sup>Geest-Daalderop J.H.H. van, Sturk A, Levi M. et al. Omvang en kwaliteit van de antistollingsbehandeling met cumarinederivaten dor de Nederlandse trombosediensten. Ned Tijdschr Geneeskd 2004; 148: 730-5

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

# Farmaco Economisch rapport dabigatran (Pradaxa®) bij de indicatie diep veneuze trombose

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel dabigatran (Pradaxa®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Vergelijkende behandeling</b>	Als vergelijkende behandeling komen in aanmerking laag moleculair gewicht heparinen (LMWHs), fondaparinux en vitamine K antagonisten. In de kosten minimalisatie analyse (KMA) is vergeleken met de LMWH mix dalteparine/nadroparine, met dalteparine en met nadroparine.
<b>Effecten</b>	De effectiviteit van dabigatran wordt op basis van de klinische fase III non-inferiority studies gelijk gesteld aan die van de LMWHs en niet in de analyse meegenomen.
<b>Kosten</b>	Uitsluitend de direct medische kosten worden in de analyse meegenomen.
<b>Doelmatigheid</b>	In de KMA worden de totale en incrementele kosten van behandeling gerapporteerd voor een cohort van 1000 patiënten. Voor de primaire preventie van veneuze trombose na een electieve totale heup vervangende operatie bedragen de totale kosten van behandeling met dabigatran €227.500,- met LMWHs €218.649,- met dalteparine €240,649 en met nadroparine €181,149. De incrementele kosten voor dabigatran zijn €8.851,-, - €13,149 en € 46,351 ten opzichte van LMWHs, dalteparine en nadroparine respectievelijk . Voor de primaire preventie van veneuze trombose na een electieve totale knie vervangende operatie bedragen de totale kosten van behandeling met dabigatran €164.000,-, met LMWHs €162.078,-, met dalteparine €183,238 en met nadroparine €140,398. De incrementele kosten voor dabigatran zijn €1.922,-, - €19,238 en € 23,602 ten opzichte van LMWHs, dalteparine en nadroparine respectievelijk
<b>Eindconclusie</b>	<p>De fabrikant rapporteert geringe meerkosten voor de behandeling met dabigatran ten opzichte van behandeling met LMWHs en nadroparine, terwijl behandeling met dabigatran minder kost dan behandeling met dalteparine. Deze uitkomsten zijn afhankelijk van het percentage patiënten dat problemen met de parenterale zelfinjectie van LMWHs heeft. De uitkomsten zijn verder afhankelijk van het optreden van door heparine geïnduceerde trombocytopenie, het aantal patiënten dat thuiszorg nodig heeft en de behandelduur. De CFH concludeert dat de doelmatigheid van dabigatran ten opzichte van de LMWH mix dalteparine/nadroparine en ten opzichte van deze middelen afzonderlijk voldoende is onderbouwd. De CFH merkt het volgende op bij de analyse:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. De berekening van de kosten van thuiszorg zijn bij ontbreken van gegevens gebaseerd op een zo goed mogelijke inschatting van de Nederlandse situatie.</li><li>2. Het lijkt realistisch om de kosten van door heparine geïnduceerde trombocytopenie in de analyse mee te nemen.</li></ol> <p>De doelmatigheid van dabigatran ten opzichte van vitamine K antagonisten en fondaparinux is niet gerapporteerd.</p>

## 2. Inleiding

Dabigatran is geïndiceerd voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassenen na een electieve totale heup- of knieervangende operatie. (ref 1B tekst). In de klinische fase III non-inferiority studies werden geen statistisch significante verschillen in de studie eindpunten tussen dabigatran en het LMWH enoxaparin gevonden<sup>1,2</sup>. Ook de resultaten van een meta-analyse waarin dabigatran indirect wordt vergeleken met de LMWHs dalteparine/ nadroparine en fondaparinux laten geen significante verschillen in effect zien<sup>3</sup>. Op basis van deze studies concludeert de fabrikant dat de effectiviteit van dabigatran hetzelfde is als die van de laag moleculair gewicht heparines (LMWHs) en fondaparinux. Een vergelijking met de vitamine K antagonist wordt niet zinvol geacht aangezien deze middelen niet vaak worden voorgeschreven bij de indicatie primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na chirurgie, deze middelen worden veelal bij andere indicaties toegepast. Op basis van de gelijke effectiviteit heeft de fabrikant een kosten minimalisatie analyse uitgevoerd waarin de kosten van een behandeling met dabigatran vergeleken worden met die van de LMWH mix dalteparine en nadroparine en met deze middelen afzonderlijk. De fabrikant rapporteert geringe meerkosten voor de behandeling met dabigatran ten opzichte van behandeling met de LMWHs en nadroparine, en een kostenbesparing ten opzichte van behandeling met dalteparine.

## 3. Uitgangspunten beoordeling

### 3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. Preventie van veneuze tromboembolie na een heup- of knieervangende operatie kan worden behandeld met ongefractioneerde heparine, laag-moleculaire heparinen, fondaparinux en vitamine K antagonist. In het Farmacotherapeutisch Kompas en de nieuwe concept-richtlijn van het CBO wordt geen (eerste keus-) standaardbehandeling aangegeven<sup>4,5</sup>. De concept-richtlijn van het CBO en de Amerikaanse richtlijn (ACCP) noemen niet meer de ongefractioneerde heparine vanwege het feit dat het bij deze hoog-risico patiënten minder effectief is dan de andere behandelingen en het niet praktisch is in het gebruik<sup>4,6</sup>.

Op basis van gebruikscijfers voor de primaire preventie van trombo-embolische aandoeningen na een heup- of knieervangende operatie in Nederland wordt in deze economische evaluatie dabigatran vergeleken met de LMWH mix dalteparine en nadroparine, met deze middelen afzonderlijk, en met de LMWH mix dalteparine/ nadroparine en fondaparinux. Aangezien vitamine K-antagonisten nauwelijks worden voorgeschreven wordt deze vergelijking niet zinvol geacht. Een vergelijkende behandeling kan niet bestaan uit een mix van behandelingen. De analyse voor de LMWH mix dalteparine/ nadroparine en de analyses voor deze middelen afzonderlijk worden in dit rapport verder beschreven.

**Conclusie:** De CFH is het eens met de keuze van dalteparine en nadroparine als vergelijkende behandeling. Een vergelijking met fondaparinux had ook zinvol geweest, terwijl de vergelijking met vitamine K antagonist niet zinvol is. (zie FT rapport).

### 3.b. Studiepopulatie

De geanalyseerde patiëntenpopulatie betreft een cohort van Nederlandse patiënten die een totale heup – of knieervangende operatie hebben ondergaan<sup>7</sup>. De studiepoulatie komt overeen met de populatie uit de registratiestudies van dabigatran.

### 3.c. Studiepoupectief

Volgens de richtlijnen<sup>8</sup> dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

De fabrikant heeft de analyse niet vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd. Voor de kostenberekening zijn uitsluitend de directe medische kosten meegenomen. Het niet meenemen van de overige kostencategorieën wordt niet nader toegelicht.

### **3.d. Analyse periode**

De analyseperiode betreft de op de richtlijnen gebaseerde behandelduur voor de primaire preventie van trombo embolische aandoeningen na chirurgie<sup>4,5</sup>. Deze bedraagt 50 dagen voor de patiënten die een totale heupvervangende operatie ondergaan en 36 dagen voor de patiënten die een totale knieervangende operatie ondergaan.

### **3.e. Modelling**

N.v.t.

## **4. Methodes**

### **4.a. Analyse techniek**

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosten-effectiviteits analyse (KEA) en/of een kosten-utiliteits analyse (KUA) uitgevoerd te worden. In geval van een gelijke effectiviteit kan een kosten minimalisatie analyse (KMA) worden uitgevoerd<sup>8</sup>. De fabrikant heeft een KMA uitgevoerd waarin de kosten van behandeling met dabigatran na een totale heup- of knieervangende operatie werden vergeleken met de kosten van de LMWH mix dalteparine/nadroparine en met deze middelen afzonderlijk.

### **4.b. Effectparameters**

N.v.t.

### **4.c. Kosten**

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden. De fabrikant heeft alleen de directe medische kosten in de analyse meegenomen.

Voor het berekenen van de kosten zijn de volgende kostensoorten in de analyse meegenomen: kosten van medicatie; kosten die gepaard gaan met de parenterale toediening van de medicatie en kosten van potentiële bijwerkingen ten gevolge van de medicatie. Aangenomen werd dat voor dabigatran alleen de medicatiekosten een rol spelen, voor de LMWHs zijn ook de andere kostensoorten relevant.

#### Dabigatran

*Medicatiekosten:* De door de fabrikant vastgestelde apotheekinkoopprijs (AIP) voor dabigatran is €4,55 (150 en 220 mg)<sup>9</sup>. De kosten voor behandeling na een totale heupvervangende operatie (50 dagen) bedragen €228,00 en de kosten voor behandeling na een totale knieervangende operatie (36 dagen) bedragen €164,00.

#### LMWH mix dalteparine en nadroparine en de afzonderlijke middelen

*Medicatiekosten LMWH mix:* De AIP voor dalteparine is €3,56 (5000 eenheden) en de AIP voor nadroparine €2,37 (3800 eenheden) (Z-index<sup>10</sup>). De gebruikscijfers voor de LMWHs als primaire preventie van trombo embolische aandoeningen na chirurgie laten zien dat na een totale heupvervangende operatie 62,8% van de patiënten behandeld wordt met dalteparine en 37,2% van de patiënten met nadroparine. Na een totale knieervangende operatie is dit 50,9% dalteparine en 49,1% nadroparine<sup>7</sup>. De totale kosten voor behandeling na een heupvervangende operatie (50 dagen) bedragen €156,00 en de kosten voor behandeling na een totale knieervangende operatie (36 dagen) bedragen €107,00.

*Medicatiekosten dalteparine en nadroparine:* De AIP voor dalteparine is €3,56 (5000 eenheden) en de AIP voor nadroparine €2,37 (3800 eenheden) (Z-index<sup>10</sup>). De totale kosten voor behandeling na een heupvervangende operatie (50 dagen) bedragen €178,00 voor dalteparine en €119,00 voor nadroparine; de kosten voor behandeling na een totale knieervangende operatie (36 dagen) bedragen €128,00 en €85,00 respectievelijk.

*Instructiekosten voor zelfinjectie:* op basis van instructieprotocollen voor zelfadministratie werd aangenomen dat de instructie door de verpleging 30 minuten duurt. De kostprijs werd afgeleid van de kostprijs voor de verpleging en bedroeg €14,96<sup>11</sup>.

*Kosten van thuiszorg:* aangenomen werd dat 5% van de patiënten in aanmerking komt voor thuiszorg voor het toedienen van de injectie met LMWHs. Verder werd aangenomen dat de helft van deze patiënten ook daadwerkelijk thuiszorg kreeg, tegen een kostprijs van €9,59 per dag. Deze prijs werd gebaseerd op het verschil tussen de kosten van een gespecialiseerde verpleegster en standaardthuiszorg<sup>11,12</sup>.

*Kosten voor trombocytopenie:* de incidentie van door heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT) bedraagt 0,8%, en de kostprijs voor de behandeling van deze trombocytopenie bedraagt €2951,00<sup>13</sup>. Uit de resultaten van de fase III klinische studie blijkt dat er geen verschil is tussen het optreden van trombocytopenie bij de dabigatran behandeling en de enoxaparine behandeling. De fabrikant geeft aan dat de incidentie van HIT waarschijnlijk te laag was om verschillen in de klinische studies te kunnen detecteren. Aangezien het optreden van HIT als een relevante bijwerking wordt beschreven bij de behandeling met LMWHs<sup>5</sup> acht de fabrikant het realistisch de kosten van deze bijwerking in de analyse mee te nemen.

#### **4.d. Methode modellering**

N.v.t.

#### **4.e. Gevoeligheidsanalyse**

In probabilistische gevoeligheidsanalyses werden de volgende parameters gevarieerd:

- duur van de instructietijd voor zelfinjectie. In de base-case wordt uitgegaan van 30 minuten, in de gevoeligheidsanalyses van 20 – 40 minuten. De fabrikant heeft een praktische marge genomen als waarden voor de gevoeligheidsanalyses.
- duur van de behandeling. In de base-case wordt uitgegaan van de behandelduur volgens de richtlijnen 50 dagen voor de totale heupvervangende operatie (THR) en 36 dagen voor de totale knieervangende operatie (TKR). Op basis van een inschatting wordt de behandelduur gevarieerd van 14 – 70 dagen voor THR en 7 -49 dagen voor TKR. Daarnaast wordt ook een scenario analyse gedaan voor de behandelduur volgens het 1B label: 28 en 35 dagen voor de THR en 10 dagen voor TKR.
- de kosten voor thuiszorg. In de base-case wordt er van uitgegaan dat de helft van de patiënten daadwerkelijk thuiszorg ontvangt. In de gevoeligheidsanalyses wordt uitgegaan van 25% en 75% van de patiënten die thuiszorg ontvangt, de fabrikant gaat uit van een praktische marge.
- het aantal patiënten dat thuiszorg ontvangt. In de base-case wordt er van uitgegaan dat 5% patiënten thuiszorg nodig heeft. In de gevoeligheidsanalyses wordt uitgegaan van 2,5-7,5%, de fabrikant heeft een praktische marge gehanteerd.
- het niet optreden van trombocytopenie. In de base-case worden de kosten van door heparine geïnduceerde trombocytopenie meegenomen, in de gevoeligheidsanalyses worden deze kosten achterwege gelaten.

De gekozen waarden voor de diverse parameters zijn duidelijk beschreven. Bij het ontbreken van gegevens is voor veel parameters een praktische waarde gebruikt.

## **5. Uitkomsten**

### **5.a. Effecten**

N.v.t.

### **5.b. Kosten**

De totale kosten voor het behandelen van een cohort van 1000 patiënten die een totale heupvervangende operatie hebben ondergaan bedragen €227.500 voor dabigatran, €218.649 voor de LHMW mix, €240,649 voor dalteparine en €181,149 voor nadroparine.

De totale kosten voor het behandelen van een cohort van 1000 patiënten die een totale knieervangende operatie hebben ondergaan bedragen €164.000 voor dabigatran, €162.078 voor de LHMW mix, €183,238 voor dalteparine en €140,398 voor nadroparine.

De fabrikant geeft niet aan waarom de kosten uitsluitend voor een cohort van 1000 patiënten zijn gerapporteerd, in plaats van, zoals gebruikelijk in economische evaluaties, voor de gemiddelde patiënt.

### 5.c. Incrementele Kosten

De uitkomsten van de incrementele kosten analyse laten zien dat het gebruik van dabigatran zowel na de heup als na de knie vervangende operatie geringe meerkosten met zich meebrengt ten opzichte van de LMWH mix dalteparine en nadroparine, te weten €8.851 en €1.922.

De meerkosten ten opzichte van nadroparine bedragen €46,351 en €23,602. Gebruik van dabigatran ten opzichte van dalteparine resulteert in een kostenbesparing van €13,149 en €19,238 voor respectievelijk de totale heup- en knie vervangende operatie (zie tabel 1).

**Tabel 1.** Incrementele kosten van dabigatran ten opzichte van de LMWH mix; dalteparine en nadroparine.

Indicatie	medicatie	Totale kosten (€)	Incrementele kosten (€)
Heup vervangende operatie	dabigatran	227.500	
	LMWH mix	218.649	8.851
	dalteparine	240,649	-13,149
	nadroparine	181,149	46,351
Knie vervangende operatie	dabigatran	164.000	
	LMWH mix	162.078	1.922
	dalteparine	183,238	-19,238
	nadroparine	140,398	23,602

### 5.d. Gevoeligheidsanalyse

De gevoeligheidsanalyses werden uitgevoerd voor de vergelijking dabigatran versus de LMWH mix. Uit de resultaten van de gevoeligheidsanalyses komt naar voren dat de uitkomsten met name gevoelig zijn voor het aantal patiënten wat problemen met de parenterale zelfinjectie van LMWHs heeft; het al dan niet optreden van de door heparine geïnduceerde trombocytopenie en het aantal patiënten wat thuiszorg nodig heeft en de duur van de behandeling.

Als de kosten van HIT niet worden meegenomen in de analyse dan is het verschil tussen de kosten van dabigatran enerzijds en LMWHs, dalteparine of nadroparine anderzijds groter; de incrementele kosten nemen toe in het nadeel van behandeling met dabigatran.

Dabigatran is vrijwel in alle gevallen kostenbesparend ten opzichte van dalteparine. Ten opzichte van de LMWH mix is dabigatran kostenbesparend als minimaal 8% van de patiënten problemen heeft met de parenterale zelfinjectie van LMWHs. Terwijl voor nadroparine geldt dat dabigatran kostenbesparend is als minimaal 18-20% van de patiënten problemen met de parenterale zelfinjectie van LMWHs heeft.

Als de behandelduur volgens het 1B label wordt gehanteerd dan nemen de totale kosten van alle behandelingen af. De trend in de incrementele kosten blijft bestaan voor de totale heup vervangende operatie, terwijl voor de totale knie vervangende operatie dabigatran kostenbesparend is ten opzichte van zowel dalteparine als nadroparine.

## 6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant rapporteert geringe meerkosten voor de behandeling met dabigatran ten opzichte van behandeling met LMWHs en nadroparine, terwijl behandeling met dabigatran minder kost dan behandeling met dalteparine. Deze uitkomsten zijn afhankelijk van het percentage patiënten dat problemen met de parenterale zelfinjectie van LMWHs heeft. De uitkomsten zijn verder afhankelijk van het optreden van door heparine geïnduceerde trombocytopenie, het aantal patiënten dat thuiszorg nodig heeft en de behandelduur.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van dabigatran ten opzichte van de LMWH mix dalteparine/nadroparine en ten opzichte van deze middelen afzonderlijk voldoende is onderbouwd. De CFH merkt het volgende op bij de analyse:

1. De berekening van de kosten van thuiszorg zijn bij ontbreken van gegevens gebaseerd op een zo goed mogelijke inschatting van de Nederlandse situatie; 2. Het lijkt realistisch om de kosten van door heparine geïnduceerde trombocytopenie in de analyse mee te nemen.

De doelmatigheid van dabigatran ten opzichte van vitamine K antagonisten en fondaparinux is niet gerapporteerd.

## 7. Literatuur

1. Eriksson BI et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56. Commentaar: *Lancet* 2007; 370: 2002-4
2. Eriksson BI et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85
3. Roskell N et al. Cost-effectiveness of dabigatran for primary VTE prevention. Phase III: meta-analysis. Report by RTI Health Solutions, 9 november 2007.
4. CBO. Concept-richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose. [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)
5. Loenen A.C. van et al. (red.). *Farmacotherapeutisch Kompas*. Amstelveen: CVZ 2008, p. 236-7, 237-9
6. Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 338-400
7. Pharmo Institute. Prevention of thrombo-embolic disease following knee or hip replacement: 'burden of illness'. In preparation. 2008
8. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, Diemen, CVZ, april 2006.
9. CHMP Assessment report for Pradaxa, EPAR, 24-01-2008, doc ref EMEA/CHMP/22267/2008
10. Den Haag: Z-index. G-standaard 2008.
11. Oostenbrink J.B. et al. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (2005). CVZ.
12. Centrum Indicatiestelling Zorg. Beleidsregels indicatiestelling AWBZ. H4 Persoonlijke verzorging, H5 Verpleging. 2007
13. Bouwmans CAM. Cost analysis of treatment of adverse events related to treatment of patients with chronic myeloid leukaemia. Rotterdam iMTA report 07.99, 2007.

## Farmacotherapeutisch rapport dabigatran (Pradaxa®) voor de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve heup- of knieervangende operatie

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel dabigatran (Pradaxa®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met vitamine K-antagonisten, laag-moleculaire heparines en fondaparinux. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Dabigatran is non-inferieur aan enoxaparine in de profylaxe van tromboembolieën of overlijden door elke oorzaak (combinatie-eindpunt). Op grond van de beschikbare gegevens kan niet met voldoende zekerheid een conclusie worden getrokken ten aanzien van het al dan niet aanwezig zijn van een verschil in werkzaamheid/effectiviteit tussen dabigatran en de vitamine K-antagonisten en tussen dabigatran en fondaparinux.

In het direct vergelijkend onderzoek tussen enoxaparine en dabigatran werden geen verschillen waargenomen tussen dabigatran en enoxaparine in het optreden van grote en klinisch belangrijke kleine bloedingen en in de noodzaak tot bloedtransfusie, de hoeveelheid bloedtransfusie, het staken van de therapie door een bloeding en overlijden door een bloeding. De onderzoeken waren echter niet opgezet om verschillen in de bloedingen aan te tonen. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek is het niet mogelijk een conclusie te trekken ten aanzien van het verschil in veiligheid tussen dabigatran en vitamine K-antagonisten of tussen dabigatran en fondaparinux.

Er zijn geringe onderlinge verschillen in toepasbaarheid. Verschillen zijn dat dabigatran met voorzichtigheid dient te worden toegepast bij ouderen. Dabigatran heeft een iets groter risico van interacties dan de laag-moleculaire heparines en fondaparinux, maar een veel kleiner interactierisico dan de vitamine K-antagonisten. Een nadeel van de vitamine K-antagonisten is verder dat een nauwe controle van de bloedstolling vereist is.

Het gebruiksgemak van dabigatran is groter dan dat van de vitamine K-antagonisten, laag-moleculaire heparines en fondaparinux.

#### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van de preventie van tromboembolie na een electieve totale heup- of knieervangende operatie heeft dabigatran vooralsnog een gelijke waarde ten opzichte van de laag-moleculaire heparines. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een therapeutische meerwaarde van dabigatran ten opzichte van de vitamine K-antagonisten en fondaparinux vast te kunnen stellen.

### 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Dabigatran (Pradaxa®)
<b>Samenstelling</b>	Dabigatran etexilaat (als mesilaat), capsule 75 mg, 110 mg.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassenen na een electieve totale heup- of knieervangende operatie.
<b>Dosering</b>	Binnen 1-4 uur na de ingreep 110 mg, daarna eenmaal daags 220 mg. Na een knieervangende operatie wordt de behandeling 10 dagen voortgezet; na een heupervangende operatie 28-35 dagen. Bij ouderen (> 75 jaar) en bij matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min) wordt gestart met 75 mg en vervolgd met eenmaal daags 150 mg.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Dabigatran etexilaat is een prodrug die na resorptie door



	<p>esterases in plasma en lever snel wordt omgezet tot het werkzame dabigatran.</p> <p>Dabigatran is een krachtige, competitieve, reversibele, directe remmer van trombine en voorkomt hiermee de vorming van fibrine uit fibrinogeen. Dabigatran remt zowel het vrije als het fibrinegebonden trombine en de trombinegeïnduceerde plaatjesaggregatie.</p> <p>Er is een duidelijke correlatie tussen de plasmaconcentratie van dabigatran en de mate van antistollingseffect.</p>
--	---

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Veneuze trombo-embolie is een ziektebeeld dat bestaat uit diepveneuze trombose en/of longembolie, met soms fatale gevolgen.

Acute trombusvorming in de venen ontstaat door een verstoord stollingsstelsel.<sup>1</sup> Risicofactoren hiervoor zijn o.a. hogere leeftijd, trauma, chirurgie, maligniteit, zwangerschap, ziekten met een verhoogde stollingsneiging, en gebruik van orale anticonceptiva.<sup>1</sup> Beschadiging van endotheel, abnormale veranderingen in de samenstelling van het bloed en/of in de bloedflow kunnen bijdragen aan de trombusvorming. Combinatie van twee of meer van bovengenoemde factoren vergroot het risico synergistisch.

Na de initiële vorming van een trombus ontstaat door de toegenomen hoeveelheden selectinen lokaal een inflammatoire reactie met als gevolg herstructurering en groei van de trombus.<sup>1</sup> Tegelijkertijd komen echter door infiltratie van neutrofielen en monocytten reacties op gang die de trombus in een later stadium in principe zullen oplossen. Dit gaat gepaard met neovascularisatie van de trombus, recanaliserende en lokale vaatwandfibrose. Een deel van de trombus lost, ook ondanks antistollingstherapie, echter maar voor een gedeelte of zelfs helemaal niet op.<sup>5</sup>

De belangrijkste complicaties van (diep) veneuze trombose zijn longembolie (acuut) en het post-trombotisch syndroom (chronisch). Het risico van *longembolie* is sterk afhankelijk van de locatie van de trombose.<sup>2</sup> Zo is het risico veel groter bij trombosevorming boven de knie dan eronder. Een groot deel van de longembolieën verloopt overigens asymptomatisch.<sup>1</sup> Het *post-trombotisch syndroom* kan ontstaan na een doorgemaakte diep veneuze trombose in het been door een blijvende blokkade van de lokale doorbloeding en/of door veneuze terugvloed door klepinsufficiëntie (door vaatwandfibrose). Het syndroom uit zich in oedeem, huidveranderingen, chronische pijn en een zwaar gevoel in het betreffende been en in ernstige gevallen ulceraties.<sup>1,6</sup> Het risico van een post-trombotisch syndroom is groter bij trage recanaliserende, de uitgebreidheid van de trombose, en het optreden van recidief trombose.<sup>1,2,6</sup>

Risico van het optreden van *recidieven* van veneuze trombose blijkt hoger bij diep veneuze trombose in het proximale systeem, een eerder recidief, het mannelijk geslacht en aanwezigheid van een maligniteit.<sup>1</sup> Is de oorzaak van de eerste trombose een reversibele gebeurtenis geweest (zoals een operatie), dan is het risico op een recidief relatief kleiner.

De (internationale) richtlijnen geven aan dat heup- en knie vervangende operaties aanleiding geven tot een groot risico van tromboembolieën en bevelen daarom aan om alle patiënten daarvoor profylactisch te behandelen.<sup>2,4</sup>

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Preventie van veneuze tromboembolie na een heup- of knie vervangende operatie kan worden behandeld met ongefractioneerde heparine, laag-moleculaire heparinen, fondaparinux en vitamine K antagonisten. In het Farmacotherapeutisch Kompas en de nieuwe concept-richtlijn van het CBO wordt geen (eerste keus-) standaardbehandeling aangegeven.<sup>2,3</sup> De concept-richtlijn van het CBO en de Amerikaanse richtlijn (ACCP) noemen niet meer de ongefractioneerde heparine vanwege het feit dat het bij deze hoog-risico patiënten minder effectief is dan de andere behandelingen en het niet praktisch is in het gebruik.<sup>2,4</sup> Men laat de keuze verder over aan de behandelaars en patiënten

vanwege veel praktische zaken zoals de benodigde duur van de profylaxe, de beschikbaarheid van de monitoring van de antistolling (vitamine K-antagonisten) en de kosten. Uiteraard spelen bij de keuze ook medisch inhoudelijke aspecten een rol zoals contra-indicaties en interactieprofiel. Dabigatran wordt waar mogelijk in dit rapport vergeleken met de laag-moleculaire heparines, vitamine K-antagonisten en fondaparinux. In de praktijk blijkt dat voor preventie van thrombo embolische aandoeningen na knie- en heupvervangende operaties met name laag moleculaire heparines en fondaparinux worden ingezet.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR en twee fase-3 onderzoeken, gepubliceerd in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 20 februari 2008. De volgende zoektermen is daarbij gebruikt: dabigatran. Hierbij is geen aanvullende informatie gevonden.

De drie gepubliceerde onderzoeken waren gerandomiseerd en dubbelblind uitgevoerd, waarbij dabigatran direct werd vergeleken met enoxaparine.<sup>7,8</sup> Voorts zijn nog dosis-respons onderzoeken en een aantal onderzoeken naar de farmacokinetiek gepubliceerd, die in dit rapport niet verder zullen worden besproken.<sup>9,10,11,12,13</sup> Er is geen direct-vergelijkend onderzoek uitgevoerd met een vitamine K-antagonist.

## **Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van dabigatran is beoordeeld op de criteria werkzaamheid /effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **3.d. Werkzaamheid/effectiviteit**

Volgens de richtlijn van de CPMP over de eisen van klinisch onderzoek voor nieuwe geneesmiddelen voor de profylaxe van tromboembolie tijdens en na chirurgie, mag het primaire eindpunt van fase 3 onderzoeken een samengesteld eindpunt te zijn.<sup>14</sup> Bij *superioriteits-onderzoeken* dient de combinatie dan te bestaan uit proximale of proximale plus distale diep-veneuze trombose, bevestigde symptomatische niet-fatale longembolie, en overlijden door elke oorzaak. Bij *non-inferiority onderzoeken* kan worden volstaan met een combinatie van proximale diep-veneuze trombose, bevestigde symptomatische niet-fatale longembolie, en overlijden door tromboembolie.

De richtlijn geeft tevens aan dat de diep-veneuze trombose (proximaal en distaal) aan het eind van de profylaxe met behulp van bilaterale venografie dient te worden gediagnosticeerd. Echografie kan worden toegepast bij de diagnostiek van proximale diep-veneuze trombose.

De twee gerandomiseerde, dubbelblinde, gepubliceerde fase 3 onderzoeken zijn qua opzet vergelijkbaar en zijn uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep (de RE-NOVATE- en de RE-MODEL studie).<sup>7,8</sup> Beide zijn *non-inferiority onderzoeken*. In deze onderzoeken is dabigatran direct vergeleken met enoxaparine. Bij het ene onderzoek was sprake van een (electieve) heupvervangende operatie en bij het andere onderzoek van een knieervangende operatie. *Inclusiecriteria* waren leeftijd van 18 jaar of ouder, lichaamsgewicht van ten minste 40 kg, indicatie voor een electieve unilaterale heup- of knie operatie (respectievelijk literatuurreferentie 7 en 8). Belangrijkste *exclusiecriteria* waren bloedingsneiging, geschiedenis van acute intracranieële ziekte of hersenbloeding, trauma, grote operatie, myocardinfarct of ongecontroleerde hypertensie gedurende de afgelopen 3 maanden, gastro-intestinale of urogenitale bloedingen of ulcera gedurende de afgelopen 6 maanden, ernstige leverziekte, alanine or aspartaat aminotransferasewaarden groter dan tweemaal de bovenste limiet van de normale range gedurende afgelopen maand, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), allergie voor heparine of contrastvloeistoffen, gebruik van NSAID's. De analyse was in principe op basis van 'intention to treat', met de aantekening dat de patiënten, die geen (veneuze) tromboembolische gebeurtenis hadden of niet overleden en waarvan cruciale onderzoeksgegevens van de venografie ontbraken, niet zijn meegenomen in de analyse. De venografie was binnen 24 uur na de laatste dosis. De resultaten van de twee onderzoeken zijn te vinden in tabel 1.

*Tabel 1.* Resultaten van direct vergelijkend onderzoek tussen dabigatran en enoxaparine (primair eindpunt)

Studie, duur	Interventie	N	Primair eindpunt tromboembolieërt of overlijden door elke oorzaak (% patiënten [CI])	p-waarde (voor non- inferiority) t.o.v. enoxaparine
Eriksson et al. <sup>7</sup> , 28-35 dagen (RE-NOVATE studie; heup)	oraal dabigatran 150 mg/1 x dag* oraal dabigatran 220 mg/1 x dag s.c. enoxaparine 40 mg/1 x dag**	880	8,6 [6,7-10,4]	< 0,0001
		874	6,0 [4,5-7,6]	< 0,0001
		897	6,7 [5,1-8,3]	
Eriksson et al. <sup>8</sup> , 6-10 dagen (RE-MODEL studie; knie)	oraal dabigatran 150 mg/1 x dag* oraal dabigatran 220 mg/1 x dag s.c. enoxaparine 40 mg/1 x dag**	526	40,5 [36,3-44,7]	< 0,017
		503	36,4 [32,2-40,6]	< 0,0003
		512	37,7 [33,5-41,9]	

\* 1<sup>e</sup> (halve) dosis gegeven 1-4 uur na de operatie

\*\* 1<sup>e</sup> dosis gegeven de avond vóór de operatie, soms na de operatie

† venografisch plus symptomatisch en distaal plus proximaal

In de RE-NOVATE studie was er geen verschil tussen dabigatran en enoxaparine wat betreft de afzonderlijke componenten van het samengesteld eindpunt; zie voor de resultaten tabel 2. In de RE-NOVATE studie staakte ongeveer 12% de therapie (van alle drie de groepen); evenals bij de RE-MODEL studie was onvoldoende effectiviteit géén belangrijke reden hiervan.

Tabel 2. Resultaten van direct vergelijkend onderzoek tussen dabigatran en enoxaparine (afzonderlijke componenten van het samengesteld primair eindpunt)

Secundaire en aanvullende eindpunten	Eriksson et al. <sup>7</sup> , 28-35 dagen (heup) (% patiënten)			Eriksson et al. <sup>8</sup> , 6-10 dagen (knie) (% patiënten)		
	dabi 150 mg	dabi 220 mg	enoxa 40 mg	dabi 150 mg	dabi 220 mg	enoxa 40 mg
<i>asymptomatische diep-veneuze trombose</i>						
totaal	7,2	4,6	6,3	39,7	36,0	36,0
proximaal	3,2	2,0	3,5	3,4	2,6	3,1
distaal	4,0	2,5	2,7	36,3	33,4	32,9
<i>symptomatische diep-veneuze trombose</i>	0,8	0,5	0,1	0,4	0,1	1,2
<i>symptomatische longembolie</i>	0,1	0,4	0,3	0,1	0	0,1
<i>overlijden door elke oorzaak</i>	0,3	0,3	0	0,1	0,1	0,1

Een meta-analyse van Mismetti et al. laat zien dat de laag-moleculaire heparines effectiever zijn dan de vitamine K antagonist bij de profylaxe bij een heup- of knie vervangende operatie.<sup>15</sup> Het relatief risico was 1,51 [1,27-1,79, p < 0,001] voor het eindpunt diep veneuze trombose totaal en 1,51 [1,04-2,17, p = 0,028] voor het eindpunt diep veneuze trombose proximaal. Er werd geen verschil gevonden voor de eindpunten symptomatische longembolie en overlijden. De uitkomsten zijn onafhankelijk van de soort operatie (heup of knie) en van het tijdstip van toediening van de laag-moleculaire heparine.

Fondaparinux wordt in de richtlijnen als effectiever beschouwd dan de laag-moleculaire heparines.<sup>(2),4</sup> De conclusie is gebaseerd op onderzoeken, die eerder door de CFH zijn beoordeeld. De CFH kwam echter tot de conclusie dat een betere werkzaamheid van fondaparinux ten opzichte van enoxaparine vooralsnog niet is aangetoond.<sup>16</sup> De Commissie stelde dat 'fondaparinux in vergelijkende onderzoeken met enoxaparine significant minder gevallen van (symptoomloze) VTE gaf bij patiënten die een grote knie-operatie, een heupoperatie of een heupvervangingsoperatie ondergingen. Er was tussen beide middelen veelal geen verschil in het aantal gevallen van symptomatische VTE. Evenmin was er een vermindering van fatale en niet-fatale pulmonale emboliën en mortaliteit op dag 49. Zelfs indien de venografisch vastgestelde afnamen zich gedeeltelijk zouden vertalen in een vermindering van klinische eindpunten, dan is het de vraag of het verschil klinisch relevant is.' Na de beoordeling door de richtlijncommissie en de CFH zijn geen nieuwe gerandomiseerde onderzoeken met fondaparinux gepubliceerd bij de indicatie heup- of knie vervangende operatie.

Discussie:

Kanttekeningen bij de twee direct vergelijkende onderzoeken van Eriksson et al. zijn het grote verschil in het aantal gerandomiseerde en geanalyseerde patiënten, het ontbreken van gegevens over eventuele niet-symptomatische longembolieën en over de verdeling van het post-operatief gebruik van elastische kousen en/of lage dosering acetylsalicylzuur tussen de drie onderzoeksgroepen.

In de RE-NOVATE studie was het aantal gerandomiseerde patiënten 1174, 1157 en 1162 voor respectievelijk dabigatran 150 mg, 300 mg en enoxaparine; het aantal geanalyseerde patiënten was respectievelijk 874, 880 en 897. In de RE-MODEL studie waren respectievelijk 708, 694 en 699 gerandomiseerd en 526, 503 en 512 geanalyseerd. Het grote verschil ligt voornamelijk aan het ontbreken van (goed interpreteerbare) venografieën. De geconstateerde verschillen kunnen aanleiding geven tot verkeerde uitkomsten omdat een deel van de niet-symptomatische diep-veneuze trombose niet opgemerkt kan zijn en omdat het mogelijk is dat de groepen qua baseline gegevens niet meer vergelijkbaar zijn. In een reactie op een ingezonden brief naar aanleiding van de publicatie van de RE-NOVATE studie stellen de onderzoekers dat de geanalyseerde groepen in de drie armen vergelijkbaar waren.<sup>7</sup>

Niet-symptomatische longembolieën brengen schade toe aan longweefsel en kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van pulmonale hypertensie en hartfalen. De uitkomst van stollingsprofylaxe op deze parameter is dus wel van belang.

Indien gewenst was het dragen van elastische kousen en innemen van een lage dosering acetylsalicylzuur toegelaten. Het is bekend dat beide eveneens een (klein) positief effect kunnen hebben op de stollingsprofylaxe. In de publicaties wordt niet vermeld of de toepassing van beide gelijk verdeeld is geweest over de geanalyseerde groepen. In de reactie op de ingezonden brief stellen de onderzoekers dat beide gelijk verdeeld zijn geweest over de gerandomiseerde groepen. Het EPAR geeft aan dat de individuele onderzoeken met dabigatran onvoldoende waren gepowerd om effectiviteit aan te tonen ten aanzien van het samengestelde eindpunt proximale diep-veneuze trombose plus symptomatische veneuze tromboembolie plus overlijden door veneuze tromboembolie. In de onderzoeken van Eriksson et al. was dit een secundair eindpunt. Voor een voldoende power zou ook bij een non-inferiority opzet een veel grotere onderzoekspopulatie nodig geweest zijn. Het EPAR geeft aan dat dit een belangrijk eindpunt is en dat van ongefractioneerde heparine en de laag-moleculaire heparines is aangetoond dat deze effectief zijn op dit eindpunt. De samenstelling van het eindpunt in de onderzoeken van Eriksson et al. is overigens indertijd in overleg met de EMEA tot stand gekomen en is in overeenstemming met het advies van de CPMP over eindpunten in dergelijke studies wat recent is gepubliceerd<sup>18</sup>.

Het maken van een indirecte vergelijking tussen dabigatran en de vitamine K-antagonisten of fondaparinux is moeilijk, omdat de uitkomsten in hoge mate afhangen van patiëntkarakteristieken, operatie-variabelen (soort operatie, soort anesthesie, soort prothese), en variabelen tijdens de nazorg (fysiotherapie, tijdsduur tot ambulante staat, gebruik mechanische tromboseprofylaxe, comediatie).<sup>14</sup> Verder zijn er verschillen in gekozen (primaire) eindpunten en diagnostiek van de trombose.

<sup>4,15</sup>

Conclusie:

Dabigatran is non-inferieur aan enoxaparine in de profylaxe van tromboembolieën of overlijden door elke oorzaak (combinatie-eindpunt). Op grond van de beschikbare gegevens kan niet met voldoende zekerheid een conclusie worden getrokken ten aanzien van het al dan niet aanwezig zijn van een verschil in werkzaamheid/effectiviteit tussen dabigatran en de vitamine K-antagonisten en tussen dabigatran en fondaparinux.

**3.e. Bijwerkingen**

De belangrijkste bijwerking is het optreden van bloedingen.

In de onderzoeken van Eriksson et al. werden geen statistisch significante verschillen gezien in het optreden van grote bloedingen of klinisch belangrijke bloedingen tussen *dabigatran* en *enoxaparine* (zie tabel 3).<sup>7,8</sup> De grote bloedingen traden vooral tijdens de operatie op (89-91%). Ook waren er geen statistisch significante verschillen wat betreft de gemiddelde hoeveelheid bloedverlies tijdens en na de operatie, de hoeveelheid wonddrainage, de noodzaak tot bloedtransfusie en de hoeveelheid bloedtransfusie, uitval uit de studie door een bloeding en overlijden door een bloeding. De onderzoeken waren echter niet opgezet om verschillen in bloedingen aan te tonen en het is de vraag of er voldoende power was om verschillen aan te tonen. Verder geeft het EPAR aan, dat de uitkomstmaat 'klinisch belangrijke kleine bloedingen'

niet officieel is gedefinieerd en dat de definitie van de fabrikant onvoldoende is gevalideerd. De criteria zijn zodanig dat een grote variatie per onderzoekscentrum kan worden verwacht. Ditzelfde geldt voor de noodzaak tot bloedtransfusie. Het EPAR geeft verder aan dat het risico van bloedingen in de verschillende onderzoeken (ook niet-gepubliceerde data) toeneemt met vermindering van de nierfunctie; ouderen (> 75 j.) met verminderde nierfunctie hebben naar verhouding een groter risico van bloedingen. Het staken van de therapie of een heroperatie door het optreden van bloedingen lijkt vaker op te treden bij de hogere dosering dabigatran. Aangezien te veel factoren cruciaal zijn voor het optreden van bloedingen is een indirecte vergelijking tussen dabigatran en de *vitamine K-antagonisten* niet aangewezen. Vergelijking van de SPC-teksten op dit punt is ook niet aan de orde, aangezien de vitamine K-antagonisten bij veel meer indicaties worden toegepast, de bloedingen niet nader worden omschreven en bij fenprocoumon ook geen frequenties worden aangegeven.

Bij de directe vergelijking van *fondaparinux* met enoxaparine werden eveneens geen statistische significante verschillen gezien in het aantal grote bloedingen, het aantal bloedingen dat tot de dood leidde, het aantal bloedingen in vitale organen, het aantal bloedingen dat tot heroperatie aanleiding gaf of het percentage bloedtransfusies dat nodig was.<sup>16</sup> Maar ook hier was de vraag of de onderzoeken wel voldoende gepowerd waren om eventuele verschillen te kunnen aantonen. Een nadeel van *fondaparinux* is het niet kunnen couperen van eenmaal opgetreden bloedingen.

Tabel 3. Het optreden van bloedingen bij de direct vergelijkend onderzoeken tussen dabigatran en enoxaparine

	Eriksson et al. <sup>7</sup> , 28-35 dagen (heup) (% patiënten)			Eriksson et al. <sup>8</sup> , 6-10 dagen (knie) (% patiënten)		
	dabi 150 mg	dabi 220 mg	enoxa 40 mg	dabi 150 mg	dabi 220 mg	enoxa 40 mg
<i>grote bloedingen</i>	1,3	2,0	1,6	1,3	1,5	1,3
<i>klinisch belangrijke kleine bloedingen</i>	4,7	4,2	3,5	6,8	5,9	5,3

Andere bijwerkingen die vaak tot zeer vaak optreden bij gebruik van *dabigatran* zijn misselijkheid (21-22%), braken (16-17%), obstipatie (12-13%), koorts (12-13%), hypotensie (7%), perifeer oedeem (7%), slapeloosheid (7%), anemie (3-4%), hoofdpijn, duizeligheid, diarree (alle ca. 3%), dyspepsie en urineretentie (ca. 2%).<sup>7</sup> Het optreden van al deze bijwerkingen was niet statistisch significant verschillend van enoxaparine. *Vitamine K-antagonisten* hebben geen andere vaak tot zeer vaak voorkomende bijwerkingen. Bij de *laag-moleculaire heparines* wordt in de SPC alleen bij enoxaparine nog een andere vaak (1-10%) voorkomende bijwerking vermeld, namelijk asymptomatische trombocytopenie. In de SPC-tekst van *fondaparinux* staat nog als vaak (1-10%) voorkomend: trombocytopenie, purpura, oedeem en abnormale leverfunctietesten.

#### Conclusie:

In het direct vergelijkend onderzoek tussen enoxaparine en dabigatran werden geen verschillen waargenomen tussen dabigatran en enoxaparine in het optreden van grote en klinisch belangrijke kleine bloedingen en in de noodzaak tot bloedtransfusie, de hoeveelheid bloedtransfusie, het staken van de therapie door een bloeding en overlijden door een bloeding. De onderzoeken waren echter niet opgezet om verschillen in de bloedingen aan te tonen. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek is het niet mogelijk een conclusie te trekken ten aanzien van het verschil in veiligheid tussen dabigatran en vitamine K-antagonisten of tussen dabigatran en *fondaparinux*.

#### **3.f. Kwaliteit van leven**

Er is met dabigatran geen onderzoek verricht naar de kwaliteit van leven (als primaire eindparameter).

#### **3.g. Ervaring**

In de klinische onderzoeken (met actieve controle) zijn ruim 10.000 patiënten met *dabigatran* behandeld, waarvan een kleine 5.500 een dosering kregen die overeenkomt met de doseringsrange zoals aangegeven in de SPC-tekst. Een kleine 1200 patiënten kregen een hogere

dosering. Dabigatran is nog niet elders in de wereld op de markt. Met dabigatran is dus beperkte ervaring opgedaan.

De *vitamine K-antagonisten* zijn vanaf de beginjaren '50 en de *diverse laag-moleculaire heparines* zijn tussen 1985 en 1992 op de markt verschenen. *Fondaparinux* is sinds 2003 in de handel. De ervaring met de vitamine K-antagonisten en de laag-moleculaire heparines is ruim en met *fondaparinux* voldoende.

#### Conclusie:

De ervaring met dabigatran is beperkt en minder dan die van de vitamine K-antagonisten, de laag-moleculaire heparines en *fondaparinux*.

### **3.h. Toepasbaarheid**

Van belang voor de toepasbaarheid bij de betreffende indicatie zijn vooral de contra-indicaties, het interactieprofiel en het gebruik bij ouderen en speciale patiëntenpopulaties..

#### *Contra-indicaties*

Alle geneesmiddelen die voor de profylaxe van trombose worden gebruikt hebben als contra-indicatie ziekten en aandoeningen met een verhoogde bloedingsneiging.

*Dabigatran* heeft daarnaast nog als contra-indicaties een ernstige verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min.) en leverfunctiestoornissen of leverziekten met een verminderde levensverwachting. Er is weinig klinische ervaring bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie, deze patiënten dienen met voorzichtigheid behandeld te worden waarbij de aanbevolen dosis 150 mg/dag bedraagt.

De *vitamine K-antagonisten* hebben als extra contra-indicaties ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, endocarditis lenta (en andere sepsis-achtige aandoeningen) en situaties waarbij geen controle op de antistolling mogelijk is. De *laag-moleculaire heparines* hebben nog als extra contra-indicaties eerder opgetreden trombocytopenie door heparine-achtige anticoagulantia bij een positieve in vitro aggregatiestest, bestaande trombocytopenie (tenzij door intravasale stolling), infectieuze endocarditis, regionale of spinaal anesthesie (bij hogere dosering) en bij sommigen ernstige nierfunctiestoornissen. *Fondaparinux* heeft als extra contra-indicaties ernstige nierfunctiestoornis en acute bacteriële endocarditis.

#### *Geneesmiddeleninteracties*

Bij alle geneesmiddelen die voor de profylaxe van trombose worden gebruikt is er een interactierisico met geneesmiddelen die de bloedstolling beïnvloeden zoals prostaglandinesynthetase-remmers, dextranen en middelen met een ulcerogene werking zoals corticosteroiden.

*Dabigatran* is een substraat van P-glycoproteïne. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met (sterke) remmers van P-glycoproteïne (zoals amiodaron, verapamil en claritromycine); comediatie met kinidine is gecontra-indiceerd. Gelijktijdig gebruik met P-glycoproteïne inductoren zoals rifampicine of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kan de systemische blootstelling aan dabigatran verlagen.

De *vitamine K-antagonisten* hebben relatief veel bijkomende mogelijke geneesmiddeleninteracties, waaronder eveneens met amiodaron, kinidine en rifampicine. Bij de *laag-moleculaire heparines* en *fondaparinux* worden in de SPC-teksten geen bijkomende interacties vermeld.

#### *Gebruik bij ouderen*

Er is weinig klinische ervaring met het gebruik van *dabigatran* bij ouderen ouder dan 75 jaar. Deze patiënten dienen met voorzichtigheid te worden behandeld waarbij de aanbevolen dosis 150 mg per dag bedraagt. Er is zeer weinig klinische ervaring met het gebruik van *dabigatran* bij patiënten met een gewicht < 50 kg. Met inachtneming van de nierfunctie kunnen volgens de SPC-teksten de *vitamine K-antagonisten*, de *laag-moleculaire heparines* en *fondaparinux* worden toegepast bij ouderen. *Fondaparinux* moet ook bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg met voorzichtigheid worden toegepast.

#### Conclusie:

Er zijn geringe onderlinge verschillen in toepasbaarheid. Verschillen zijn dat dabigatran met voorzichtigheid dient te worden toegepast bij ouderen. Dabigatran heeft een iets groter risico van interacties dan de laag-moleculaire heparines en *fondaparinux*, maar een veel kleiner interactierisico dan de vitamine K-antagonisten. Een nadeel van de vitamine K-antagonisten is

verder dat een nauwe controle van de bloedstolling vereist is. Bij de laag-moleculaire heparines is regionale of spinaal anesthesie een aandachtspunt.

### 3.i. Gebruiksgemak

Dabigatran en de vitamine K-antagonisten worden eenmaal per dag oraal ingenomen. De laag-moleculaire heparines en fondaparinux worden eenmaal per dag subcutaan toegediend. Nadeel van de vitamine K-antagonisten is de noodzaak tot het doen van antistolling-(INR) bepalingen.

#### Conclusie:

Het gebruiksgemak van dabigatran is groter dan dat van de vitamine K-antagonisten, laag-moleculaire heparines en fondaparinux.

## 4. Overige overwegingen

### 4.a. Kosten

Er is voor dabigatran door de WHO nog geen DDD vastgesteld. Na een startdosering is de (onderhouds-)dosering 220 mg eenmaal per dag voor patiënten zonder verminderde nierfunctie en bij patiënten met een leeftijd van 75 jaar of jonger. Bij ouderen (> 75 j.) is de dosering 150 mg eenmaal per dag. Omdat heupvervangende operaties ook veel worden verricht bij ouderen, zijn in onderstaande tabel beide doseringen verwerkt.

De kosten van de overige geneesmiddelen zijn overgenomen uit de z-index van mei 2008, waarbij gekeken is naar de dosering bij de indicatie profylaxe bij hoog-risico chirurgische ingrepen welke kan afwijken van de DDD.

Tabel 4. Apotheek inkooprij (excl. BTW)

Geneesmiddel	Gemiddelde dagdose ring	Kosten (€) per dag
dabigatran	150 en 220 mg	4,55 (beide sterktes)
acenocoumarol	5 mg	0,08
fenprocoumon	3 mg	0,05
dalteparine	0,4 ml (5000 IE anti-Xa)	3,56
enoxaparine	0,4 ml (4000 IE anti-Xa = 40 mg)	3,56
nadroparine	0,3 ml (2850 IE anti-Xa)	1,78
tinzaparine	(4500 IE anti-Xa)	-----
fondaparinux	0,5 ml (2,5 mg)	7,90

\* geen geschikte toedieningsvorm voor extramuraal gebruik beschikbaar

#### Conclusie:

De kosten van dabigatran zijn hoger dan van de laag-moleculaire heparines en de vitamine K-antagonisten; dabigatran is goedkoper dan fondaparinux.

## 5. Door de fabrikant aangegeven waarde van dabigatran

### 5.a. Claim van de fabrikant

Dabigatran is een oraal gebruiksvriendelijk alternatief dat bij de betreffende indicatie bewezen even effectief en veilig is als de laag-moleculaire heparines. Naast het voordeel van de orale toediening is er een voordeel van het ontbreken van een risico op heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en de controles daarop tijdens de behandeling.

### 5.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De direct vergelijkende onderzoeken met dabigatran en enoxaparine waren niet gepowerd te bewijzen dat dabigatran voor wat betreft het optreden van bloedingen even veilig is als de laagmoleculaire heparinen. Het is in onderzoek niet aangetoond dat de orale toediening van dabigatran tot meer therapietrouw leidt dan de subcutane injectie van de laag-moleculaire heparines.

## 6. CFH-advies

### 6.a. CFH Advies

Dabigatran is niet minder effectief dan de laag-moleculaire heparines in de profylaxe van tromboembolieën of overlijden door elke oorzaak (combinatie-eindpunt). Voordeel van dabigatran ten opzichte van de laag-moleculaire heparines en fondaparinux is de orale toedieningsvorm. Ten opzichte van de vitamine K-antagonisten heeft dabigatran het voordeel van een gunstiger interactieprofiel en het niet nodig zijn van een nauwgezette controle van de antistolling. Voor dabigatran zijn de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet vastgesteld.

## 7. Literatuur

- <sup>1</sup>Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg* 2007; 46 (Suppl.): 25S-53S
- <sup>2</sup>CBO. Concept-richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose. [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)
- <sup>3</sup>Loenen A.C. van et al. (red.). Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ 2008, p. 236-7, 237-9
- <sup>4</sup>Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 338-400
- <sup>5</sup>Eichlisberger R, Frauchiger B, Widmer MT et al. [Late sequelae of deep venous thrombosis: a 13-year follow up of 223 patients.] *Vasa* 1994; 23: 234-43
- <sup>6</sup>Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol* 2006; 134: 357-65
- <sup>7</sup>Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56 *Commentaar:* *Lancet* 2007; 370: 2002-4
- <sup>8</sup>Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85
- <sup>9</sup>Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 103-11
- <sup>10</sup>Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1573-80
- <sup>11</sup>Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 555-63
- <sup>12</sup>Stangier J, Rathgen K, Stähle H et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303
- <sup>13</sup>Stangier J, Rathgen K, Stähle H et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 47-59
- <sup>14</sup>Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of intra- and post-operative venous thromboembolic risk. CPMP/EWP/707/98 juni 2000. [www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/070798en.pdf](http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/070798en.pdf)
- <sup>15</sup>Mismetti P, Laporte S, Zufferey P et al. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1058-70 *Commentaar:* *J Thromb Haemost* 2005; 3: 606-8 *Reactie:* *J Thromb Haemost* 2005; 3: 609-10
- <sup>16</sup>College voor zorgverzekeringen. Fondaparinux (Arixtra®). Diemen, september 2003. CFH-rapport 03/14. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)
- <sup>17</sup>Comp PC, Voegeli T, McCutchen JW. Comparison of danaparoid and warfarin for prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement: The Danaparoid Hip Arthroplasty Investigators Group. *Orthopedics*, 1998; 20:1123-8
- <sup>18</sup>Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr.



*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 juni 2008.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4C van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

# Kostenconsequentieraming van opname van dabigatran (Pradaxa®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

## 1. Inleiding

Dabigatran is primair ontwikkeld en geregistreerd als oraal anticoagulantium (directe trombine remmer) voor primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassen patiënten (>18 jaar) die electief een totale heupvervangende operatie of totale knieervangende operatie hebben ondergaan.

Gegeven de geregistreerde indicatie worden in deze kostenconsequentieraming de meer- dan wel minderkosten van opname van dabigatran in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) berekend. De fabrikant stelt hierbij dat dabigatran met name als substituut geldt voor profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen middels laag moleculair gewicht heparines (m.n. nadroparine en/of dalteparine) en fondaparinux. Alternatieve behandelmethoden zijn ongefractioneerde heparines, vitamine K antagonisten en combinaties van medicaties.

## 2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming opgesteld. Deze kostenconsequentieraming volgt de berekeningen van de fabrikant.

### *Aantallen patiënten*

De schatting van het aantal patiënten dat een totale heupvervangende operatie dan wel totale knie vervangende operatie ondergaat door de fabrikant is gebaseerd op data van een viertal bronnen (zie tabel 1). Ostendorf et al.<sup>1</sup> hebben op basis van data over ziekenhuispatiënten uit de Landelijke Medische Registratie door Prismant<sup>2</sup> en gegevens van het Centraal Bureau voor Statistiek (CBS) leeftijd-specifieke incidenties van de totale heupvervangende operatie in Nederland berekend, waarbij empirische gegevens van 1986-1997 zijn geëxtrapolerd voor een incidentieschatting voor het jaar 2020. De incidentiedata voor de totale heupvervangende operatie van Ostendorf et al. vormen tevens de basis voor de berekeningen van het aantal totale knieervangende operaties in Nederland door Groot<sup>3</sup>. De incidentiegegevens door Pharmo<sup>4</sup> zijn gebaseerd op een retrospectieve cohort-studie van juli 2005 tot en met juni 2006 met patiënten (>18 jaar) die in het ziekenhuis zijn opgenomen voor totale of gedeeltelijke heup- of knieervangende operaties aan de hand van Pharmo RLS registratiegegevens (met een geschatte populatiedekking van ca. 2,3 miljoen Nederlanders).

**Tabel 1:** Overzicht gebruikte data over potentiële patiëntenaantallen voor dabigatran bij primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na totale heupvervangende operatie of totale knieervangende operatie.

Referentie	Totale heupvervangende operatie (jaartal)	Totale knieervangende operatie (jaartal)
1,3	17.400 (2002)	7.764 (2000)
	25.000 (2020)	11.000 (2020)
2	24.271 (2004)	19.970 (2004)*
	22.453 (2005)	19.404 (2005)*
	19.881 (2006)	18.836 (2006)*
4	19.000 (2005-2006)	10.500 (2005-2006)

\* Data bevatten zowel totale als gedeeltelijke knieervangende operaties

Tabel 2 geeft de geschatte patiëntenaantallen voor 2009, 2010 en 2011 weer. Op basis van lineaire interpolatie is geschat dat in 2009 20.350 patiënten een totale heupvervangende operatie ondergaat en dat dit aantal jaarlijks met ca. 450 toeneemt. Het geschatte aantal totale knieervangende operatie patiënten in 2009 is 10.500, met een jaarlijkse toename van ca. 150. De fabrikant verwacht daarnaast (niet opgenomen in getalswaarden) uitbreiding van de huidige

indicatie medio 2010 (o.a. voor strokepreventie bij atriumfibrilleren en secundaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen).

**Tabel 2:** Overzicht raming van patiëntenaantallen voor dabigatran bij primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een totale heupvervangende operatie of een totale knievervangende operatie.

	2009	2010	2011
Totale heupvervangende operatie (geschatte aantallen)	20.350	20.800	21.200
Totale knievervangende operatie (geschatte aantallen)	10.650	10.800	11.000

De methoden van onderzoek en de onderzoeksresultaten (i.e. patiëntenaantallen) uit de verschillende bronnen variëren, waarbij geen eenduidige getalswaarden voor de toekomstige incidentie van de totale heupvervangende operatie en de totale knievervangende operatie worden gegeven. Ostendorf et al.<sup>1</sup> en Groot<sup>3</sup> verwachten een groei in het aantal patiënten die een totale heupvervangende operatie of een totale knievervangende operatie zullen ondergaan, terwijl meer recente Prismant gegevens<sup>2</sup> een daling laten zien. Pharmo-data zijn gebaseerd op registratiegegevens over een betrekkelijk korte periode (12 maanden), waarbij eenvoudige dataextrapolatie (i.e. vermenigvuldiging met 8) is gedaan voor de incidentieschatting voor de gehele Nederlandse populatie, zonder rekening te houden met populatiekarakteristieken, in- en uitstroom en dergelijke. Hoewel bovenstaande schattingen door de fabrikant met name gebaseerd lijken op Pharmo-gegevens<sup>4</sup>, is niet duidelijk hoe de lineaire interpolatie van data uit de verschillende bronnen is gedaan. In ogenschouw nemende de incidentiegegevens uit het Farmacotherapeutisch Kompas<sup>5</sup> en de vergrijzing van de Nederlandse bevolking, lijken de geschatte getalswaarden voor het aantal patiënten dat een totale heupvervangende operatie ondergaat desalniettemin aannemelijk. De incidentieschattingen voor de totale knievervangende operatie lijken aan de hoge kant. Hoewel niet meegenomen in de ramingen in tabel 2, is bovendien niet duidelijk of de verwachtingen ten aanzien van de indicatieuitbreiding van dabigatran zijn gerechtvaardigd.

#### *Kosten van gebruik*

**Dabigatran.** Dabigatran dient eenmaal daags te worden toegediend in een dosis van 2 capsules van 110 mg of 2 x 75 mg (2 x 1 capsule) (voor toediening bij patiënten > 75 jaar (zie 1B tekst). De orale behandeling dient binnen 1-4 uur na operatie te worden gestart met 1 capsule (110 mg) en dient daarna gedurende 28-35 dagen (totale heupvervangende operatie) en 7-10 dagen (totale knievervangende operatie) te worden voortgezet met 2 capsules eenmaal daags. De apotheekinkoopprijs van dabigatran bedraagt € 68,25 per 30 capsules ofwel € 4,55 per dag (voor beide sterktes).

De totale kosten voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een totale heupvervangende operatie danwel een totale knievervangende operatie middels dabigatran bedragen respectievelijk € 168,81 (voor 35 dagen) danwel € 52,15 (voor 10 dagen) per behandeling per patiënt (inclusief clawback, WTG-opslag en BTW).

**Laag moleculair gewicht heparines.** De apotheekinkoopprijs van laag moleculair gewicht heparines bedraagt € 3,56 per dag. Voor nadroparine is € 2,37 berekend, omdat voornamelijk 2/3 van 2DDD wordt gebruikt. Op basis van de laag moleculair gewicht heparine-gebruikspersentages van Pharmo, is uitgegaan van € 3,12 voor laag moleculair gewicht heparines bij een totale heupvervangende operatie (62,7% dalterparine en 37,3% nadroparine) en € 2,98 voor laag moleculair gewicht heparines bij een totale knievervangende operatie (50,7% dalterparine en 49,1% nadroparine). De voorgeschreven (postoperatieve) toedieningsduur van laag moleculair gewicht heparines varieert van 7-10 dagen tot 4-5 weken of zelfs langer<sup>5</sup>.

De totale kosten voor primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een totale heupvervangende operatie danwel na een totale knievervangende operatie middels laag moleculair gewicht heparines bedragen respectievelijk € 132,08 (voor 35 dagen) danwel € 42,37 (voor 10 dagen) per behandeling per patiënt, respectievelijk (inclusief clawback, WTG-opslag en BTW).

**Fondaparinux.** De apotheekinkoopprijs van fondaparinux bedraagt € 7,90 per dag. De voorgeschreven behandelduur met fondaparinux varieert van 7-10 dagen tot 4-5 weken<sup>5</sup>.

De totale kosten voor primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een totale heupvervangende operatie en na een totale knieervangende operatie middels laag molecuair gewicht heparine bedragen respectievelijk € 293,09 (voor 35 dagen) danwel € 85,24 (voor 10 dagen) per behandeling per patiënt, respectievelijk (inclusief clawback, WTG-opslag en BTW).

**Vitamine K antagonisten** en overige behandelmethoden. Buiten laag molecuair gewicht heparines en fondaparinux wordt er bij de kostenconsequentieraming verondersteld dat het gebruik en de kosten voor overige behandelmethoden (d.w.z. ongefractioneerde heparines, Vitamine K antagonisten en combinaties van medicaties) niet veranderen bij opname van dabigatran in het GVS en daarom geen verandering in meer-/minderkosten van het farmaciebudget laten zien.

### 3. Kostenconsequentieraming

**Marktaandeel en substitie.** Tabel 3 geeft het geschatte marktaandeel (in percentages) van de verschillende behandelmethoden voor primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een totale heupvervangende operatie of na een totale knieervangende operatie en de verwachte veranderingen hierin bij opname van dabigatran in het GVS weer. Voor de schatting van het huidige marktaandeel van de verschillende medicamenten is uitgegaan van Pharmogegevens<sup>4</sup>, waarbij data over initiële behandelmethoden bij ziekenhuisopname zijn gebruikt. Voor de geschatte marktveranderingen gaat de fabrikant uit van een geleidelijke substitutie van laag molecuair gewicht heparines (25% in 2008; 30% in 2009; 35% in 2010; 40% in 2011) en fondaparinux (ieder jaar 10%) door dabigatran. Dit onder meer vanwege het grotere gebruiksgemak door orale toediening van de medicatie (onderschreven door het EMEA rapport) en de geschatte percentages therapietrouw (40%) uit een tweetal studies<sup>6,7</sup>. De fabrikant gaat er vanuit dat dabigatran geen substituut vormt voor de overige medicamenteuze behandelmethoden (ongefractioneerde heparines, Vitamine K antagonisten en combinaties van medicaties). Uit Pharmogegevens<sup>4</sup> blijkt dat 1,4% van de totale heupvervangende operatie patiënten en 1,0% van de totale knieervangende operatie patiënten momenteel geen profylaxe krijgt, waarvan de fabrikant stelt deze patiënten overgaan op primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen middels dabigatran.

**Tabel 3:** Schatting marktaandeel van behandelmethoden bij de primaire preventie van trombo-embolische aandoeningen na een totale heupvervangende operatie (THR) dan wel een totale knieervangende operatie (TKR).

		2009	2010	2011
THR	Laag molecuair gewicht heparines	38%	34%	31%
	Ongefractioneerde heparine	0%	0%	0%
	Fondaparinux	32%	34%	35%
	Vitamine K antagonisten	5%	5%	5%
	Combinaties	4%	4%	4%
	Geen profylaxe	0%	0%	0%
	Dabigatran	21%	23%	26%
TKR	Laag molecuair gewicht heparines	47%	42%	39%
	Ongefractioneerde heparine	0%	0%	0%
	Fondaparinux	20%	22%	23%
	Vitamine K antagonisten	5%	5%	5%
	Combinaties	5%	5%	5%
	Geen profylaxe	0%	0%	0%
	Dabigatran	23%	26%	29%

Het geschatte marktaandeel van dabigatran voor de primaire preventie van trombo-embolische aandoeningen na een totale heupvervangende operatie in 2009, 2010 en 2011 is respectievelijk 21%, 23% en 26%. Het geschatte marktaandeel van dabigatran voor de primaire preventie van trombo-embolische aandoeningen na een totale knieervangende operatie in 2009, 2010 en 2011 is respectievelijk 23%, 26% en 29%.

Gegeven het feit dat laag moleculair gewicht heparines momenteel in de medische praktijk als standaard behandelmethode wordt beschouwd, lijken de substitutiepercentages van dit middel door dabigatran aan de hoge kant. Dit temeer omdat de bronnen<sup>6,7</sup> waarop deze percentages zijn gebaseerd wel aangeven dat patiënten in ca. 7% tot 35% van de gevallen problemen ervaren bij zelfinjectie van laag moleculair gewicht heparines, maar tevens suggereren dat therapietrouw met beperkte interventies (korte educatie, gedegen instructie) kan worden verhoogd. Bij de schattingen van de marktaandelen wordt geen rekening gehouden met eventuele, aangetoonde veranderingen in medicatievoorschrift intramuraal, tijdens of na ontslag uit het ziekenhuis<sup>4</sup>.

**KCR.** Tabel 4 laat de veranderingen in het farmaciebudget zien wanneer dabigatran wordt opgenomen in GVS, op basis van geschatte patiëntenaantallen, kosten van gebruik van mogelijke behandelmethoden en hun verwachte marktaandelen. Omdat de fabrikant veronderstelt dat dabigatran alleen een substituut vormt voor laag moleculair gewicht heparines en fondaparinux worden de (veranderingen in) kosten voor overige behandelmethoden (d.w.z. ongefractioneerde heparines, Vitamine K antagonisten en combinaties van medicaties) buiten beschouwing gelaten. De behandelduur bij primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen zijn voor laag moleculaire gewicht heparines, fondaparinux en dabigatran gelijkgesteld (d.w.z. 35 dagen na een totale heupvervangende operatie en 10 dagen na een totale knieervangende operatie). Bij de schatting van de meerkosten zijn intramurale medicatiekosten (voor laag moleculair gewicht heparines, fondaparinux en dabigatran) buiten beschouwing gelaten. Op basis van Pharmogegevens<sup>4</sup> wordt hierbij aangenomen dat na een totale heupvervangende operatie en na een totale knieervangende operatie patiënten gemiddeld 8 dagen in het ziekenhuis liggen.

**Tabel 4:** Geschatte veranderingen (?) in kosten voor laag moleculair gewicht heparines, fondaparinux, dabigatran en farmaciebudget bij primaire preventie van trombo-embolische aandoeningen na een totale heupvervangende operatie (THR) en een totale knieervangende operatie (TKR) (x € 1000)

		2009	2010	2011
THR	Laag moleculair gewicht heparines (?)	- 336	- 386	- 441
	Fondaparinux (?)	- 166	- 179	- 187
	Dabigatran (?)	+ 561	+ 633	+ 708
	Farmaciebudget (?)	+ 59	+ 68	+ 81
TKR	Laag moleculair gewicht heparines (?)	- 31	- 35	- 40
	Fondaparinux (?)	- 5	- 6	- 6
	Dabigatran (?)	+ 40	+ 46	+ 52
	Farmaciebudget (?)	+ 4	+ 5	+ 5
THR+TKR	Farmaciebudget (?)	+ 63	+ 73	+ 86

Door medicatiesubstitutie worden van 2009 tot en met 2011 oplopende minderkosten (toenemend negatieve ?'s) voor laag moleculair gewicht heparines en fondaparinux en oplopende meerkosten (toenemend postieve ?'s) voor dabigatran verwacht. De verwachte meerkosten ten laste van het farmaciebudget bij opname van dabigatran in het GVS lopen hierbij op tot € 81,000 voor een totale heupvervangende operatie, € 5,000 voor een totale knieervangende operatie en € 86,000 in totaal in het jaar 2011.

Bij de geschatte veranderingen in het farmaciebudget gaat de fabrikant, op basis van Pharmogegevens<sup>4</sup>, uit van gemiddeld 8 verblijfdagen in het ziekenhuis na een totale heupvervangende operatie of een totale knieervangende operatie per patiënt. Gezien de beperkte robuustheid (i.e.

cohortstudie van 12 maanden) en ruime spreiding van data (> 50% patiënten 1-7 dagen, met een gemiddelde van 8 dagen) over ziekenhuisverblijf en het continue streven naar korter patiëntenverblijf in de medische praktijk (m.n. een totale knieervangende operatie -patiënten) lijkt deze aanname echter weinig conservatief. Meer realistisch lijkt het om in de KCR een kortere gemiddelde duur van patiëntenverblijf in het ziekenhuis (< 7 dagen) op te nemen, hetgeen zou leiden tot oplopende meerkosten voor het farmaciebudget.

De fabrikant stelt daarnaast dat alleen laag moleculair gewicht heparines en fondaparinux worden gesubstitueerd door dabigatran. Het lijkt echter aannemelijk dat in de medische praktijk dabigatran tevens een mogelijk substituut vormt voor ongefractioneerde heparines en Vitamine K antagonist. Gegeven de lagere gebruikskosten en kleine marktaandelen van beide alternatieve behandelmethoden, zou opname van dabigatran in het GVS in dat geval op termijn leiden tot geringe oplopende meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

Waar de 1B tekst aangeeft dat de toedieningsduur van dabigatran maximaal respectievelijk 35 (een totale heupvervangende operatie) en 10 (een totale knieervangende operatie) dagen betreft, kan de behandeling met laag moleculair gewicht heparines en fondaparinux in de medische praktijk meer dan 35 (een totale heupvervangende operatie) en 10 (een totale knieervangende operatie) dagen duren (zie onder meer de verschillende richtlijnen voor medische behandelaars<sup>5,8-11</sup>). Bij handhaving van de voorgeschreven behandelduur met dabigatran, zou het opnemen van langere behandelduren (> 35 dagen voor een totale heupvervangende operatie en > 10 dagen voor een totale knieervangende operatie) met laag moleculair gewicht heparines en fondaparinux in de kostenconsequentieraming resulteren in minderkosten voor het farmaciebudget.

Een hoog risico op veneuze trombo-embolische aandoeningen bestaat na grote operaties aan de onderste extremiteiten, zoals na totale heup- en knieervangende operaties, na grote buik operaties en operaties waarbij tumoren in de buikholte worden verwijderd. In al deze gevallen is primaire preventie van trombo-embolische aandoeningen aangewezen<sup>12</sup>. Het is niet ondenkbaar dat dabigatran ook bij deze andere indicaties zal worden toegepast in de klinische praktijk, het aantal potentiële patiënten en daarmee de kosten voor behandeling met dabigatran zullen daardoor toenemen. In deze kostenconsequentieraming is het potentiële off-label gebruik van dabigatran niet doorgerekend.

De resultaten van de berekeningen in tabel 4 verschillen met de gegevens zoals die door de fabrikant zijn aangeleverd (zie Bijlage 6a en 6b van het dossier). Deze verschillen kunnen niet direct worden verklaard, omdat uit de kostenconsequentieraming van de fabrikant niet direct duidelijk wordt hoe de kostencalculaties zijn gedaan, er is geen rekening gehouden met clawback. De fabrikant geeft tevens ramingen bij 100% marktsubstitutie door dabigatran die resulteren in minderkosten voor het farmaciebudget, maar deze aanname plus de daarop gebaseerde ramingen kunnen niet als reëel worden beschouwd.

#### 4. Conclusies

Opname van dabigatran in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot € 86,000 in totaal in het jaar 2011. Onzekere factoren in deze kostenconsequentie betreffen: de toekomstige incidentie van totale heupvervangende operatie en totale knieervangende operatie patiënten, de gemiddelde behandelduur van de verschillende medicaties, het marktaandeel en substitutie van behandelmethoden.

#### 5. Referenties

1. Ostendorf M, Johnell O, et al., The epidemiology of Total hip replacement in the Netherlands and Sweden. Present status and future needs. *Acta Orthop Scand* 2002; 73 (3): 282-6
2. Prismant (overige operaties gewrichten). <http://cognosserver.prismant.nl>
3. Groot M. Cost-effectiveness of melagatran/ximelagatran for the prevention of venous totale heupvervangende operatieomboembolism following major elective orthopaedic surgery. In Thesis: Economic evaluation – Serving different actors in a changing environment; some examples. ISBN 90-8559-153-8. 2006.
4. Pharmo Institute. Prevention of trombo-embolic disease following knee or hip replacement: 'burden of illness'. In preparation. 2008
5. Farmacotherapeutisch Kompas. <http://www.fk.cvz.nl>
6. Colwell CW Jr, Pulipo P, et al. Patient compliance with outpatient prophylaxis: an observational study. *Orthopedics* 2005; 28(2): 143-7

7. Spahn G. Compliance with self-administration of heparin injections in outpatients. *Eur J Trauma* 2002; 28 (2): 104-9
8. CBO. Conceptrichtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Tromboembolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose. Organisatie: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 9. CBO i.s.m. Nederlandse Huisartsen Genootschap. 20006
10. CBO. Diep veneuze trombose en lonembolie. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. ISBN 90-75141-82-3. 1999
11. CBO. Conceptrichtlijnen Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. Nederlandse Orthopaedische Vereniging. 2006
12. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm>; reference number CPMP/EWP/707/98