

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Xarelto (rivaroxaban)

Utvärderad indikation

Behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn, barn och ungdomar under 18 år efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Xarelto
Aktiv substans	Rivaroxaban
ATC-kod	B01AF01
Beredningsform	Granulat till oral suspension
Företag	Bayer AB
Typ av ansökan	Ansökan om ny beredningsform
Sista beslutsdag	2021-12-11
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Venös tromboembolism (VTE) hos barn
Relevant jämförelsealternativ	Lågmolekylärt heparin (LMH)
Antal patienter i Sverige	Cirka 100 barn och ungdomar behandlas årligen för VTE. (Företagets uppgift baserad på utdrag från Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel.)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Cirka [-----] år 2026

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Xarelto	1 mg/ml	100 ml	99,76	146,00
Xarelto	1 mg/ml	200 ml	199,51	248,75

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Olvén (medicinsk utredare), Maria Kinderås (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Synnöve Lindemalm överläkare barnläkare och klinisk farmakolog. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2172/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall**

- Venös tromboembolism, VTE, är ett sammanfattande namn på sjukdomar som orsakas av tromboser, blodproppar i venerna, de blodkärl som för blodet till hjärtat. VTE är ovanligt hos personer under 15 år, med en incidens på mindre än 1 per 100 000 invånare och år. Högst risk ses hos barn under ett års ålder och hos barn i tonåren. Till skillnad från hos vuxna kan det i de flesta fall påvisas en utlösande orsak hos barn.
- Den aktiva substansen i Xarelto är rivaroxaban. Xarelto tabletter i styrkorna 2, 5, 10, 15 och 20 mg ingår sedan tidigare i förmånen för flera olika indikationer. För barn som väger minst 30 kg är Xarelto tabletter godkända för behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.
- Företaget har ansökt om subvention för Xarelto granulat till oral suspension 1 mg/ml, avsett för behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn, barn och ungdomar under 18 år efter minst fem dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.
- Rivaroxaban är en selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämmning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av blodproppar.
- Det saknas nationella behandlingsriktlinjer avseende behandling av VTE hos barn.
- TLV bedömer med stöd av utlåtande från TLV:s anlitade kliniska expert samt statistik från Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel att de läkemedel som idag används till barn för behandling av VTE är lågmolekylära hepariner (LMH). I befintliga lokala behandlingsriktlinjer för barn och svar från klinisk expert framkommer inte några skillnader i effekt mellan de LMH som ingår i läkemedelsförmåner (dalteparin, enoxaparin och tinzaparin) vad gäller att förebygga VTE hos barn.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Xarelto oral lösning är LMH i de fall Xarelto tabletter inte kan användas.
- TLV bedömer att behandling med rivaroxaban hos barn med VTE leder till en låg risk för återkommande VTE och kliniskt relevanta blödningar samt att behandlingen reducerar den trombotiska bördan. Vidare bedömer TLV att effekten av rivaroxaban att förebygga återkommande VTE hos barn är jämförbar med effekten av LMH.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en kostnadsjämförelse för Xarelto jämfört med dalteparin, enoxaparin och tinzaparin (LMH). Behandlingstiden antas vara tre månader.
- TLV noterar att det kan finnas fördelar med en oral suspension framför subkutana injektioner såsom att en oral suspension inte kräver några injektioner och kan vara enklare att sköta i hemmet, företaget har dock inte inkluderat dessa eventuella fördelar i sin hälsoekonomiska analys.
- Ansökt pris för Xarelto granulat till oral suspension motsvarar en läkemedelskostnad för 90 dagars behandling per patient på mellan ungefär 1 022 kronor, 2 239 kronor och 3 483 kronor (AUP) för en patient som väger 3, 16 respektive 30 kilo.
- Mot bakgrund av att effekten bedöms vara jämförbar gör TLV en kostnadsjämförelse för barn upp till 30 kg vilken visar att läkemedelskostnaden sammantaget är lägre för Xarelto oral suspension än för LMH. TLV bedömer därför att kostnaden för Xarelto oral suspension är rimlig.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Xarelto granulat till oral suspension är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Venös tromboembolism (VTE).....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	4
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
3	Hälsoekonomi	11
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	11
3.2	Budgetpåverkan.....	14
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	15
4.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	15
5	Regler och praxis.....	16
5.1	Den etiska plattformen	16
5.2	Författningstext m.m.	16
6	Sammanvägning.....	16
7	Referenser.....	18
	Bilagor	19
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	19

1 Bakgrund

Xarelto finns tillgängligt som tabletter i styrkorna 2, 5, 10, 15 och 20 mg. De olika styrkorna har olika godkända indikationer. Alla styrkor omfattas av läkemedelsförmånerna, dock inte alla förpackningsstorlekar. Xarelto 15 och 20 mg subventioneras endast vid: 1) *förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer*, 2) *samt vid behandling av djup ventrombos och lungemboli, och förebyggande av återkommande djup ventrombos och lungemboli*.

Sedan 21 januari 2021 har Xarelto 15 och 20 mg fått en utökad godkänd indikation till *en pediatrik population för behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar under 18 år som väger från 30 kg till 50 kg efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling*.

I samband med godkännandet av den utökade indikationen för Xarelto tabletter 15 och 20 mg lanserades en ny formulering, granulat till oral suspension, vilken endast har indikationen *behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn, barn och ungdomar under 18 år efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling*. Denna ansökan avser Xarelto i beredningsformen granulat till oral suspension med indikationen *behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn, barn och ungdomar under 18 år efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling*. Enligt företaget är den nya beredningen främst avsedd för att behandla barn som väger under 30 kg.

2 Medicinskt underlag

2.1 Venös tromboembolism (VTE)

Venös tromboembolism, VTE, är ett sammanfattande namn på sjukdomar som orsakas av trombos i venerna vilket innebär blodproppar i de blodkärl som för blodet till hjärtat. Varje år får cirka 8 000 patienter diagnosen djup ventrombos, DVT, det vill säga en trombos i en djupt liggande ven. Blodproppen sitter oftast i en ven i vaden eller i låret där blodet flyter långsamt på sin väg upp mot hjärtat. Det som gör ventrombos till ett allvarligt tillstånd är risken för att den löst sittande delen av blodproppen lossnar. Den kan då föras med blodet till lungorna där den kan fastna och blockera cirkulationen vilket försämrar syresättningen av blodet. Detta kallas för lungemboli och kan vara ett livshotande tillstånd [1].

VTE orsakar varje år mer än 1 000 dödsfall och 11 000 inläggningar på sjukhus i Sverige. Diagnosen är besvärlig eftersom symtomen är diffusa och svårtolkade. De första tecknen på DVT är vanligen svullnad och smärta i ett ben. Vid lungemboli dominerar bröstsmärta och andnöd, men variationen är stor; från inga symtom alls till plötsligt död [1].

Risken för venös tromboembolism är extra hög för vissa riskgrupper och vid vissa inaktiva tillstånd, till exempel då patienter tvingas till långvarigt sängläge vid allvarlig sjukdom. Risken är också hög vid olika typer av kirurgi, där ortopedisk kirurgi har den högsta frekvensen. Andra riskgrupper är gravida, patienter med vissa former av cancer, kraftigt överviktiga personer samt personer med ärftlig brist på naturliga koagulationshämmare [1].

VTE hos barn

VTE är ovanligt hos personer under 15 år, med en incidens på mindre än en per 100 000 invånare och år [2]. Högst risk ses hos barn under ett års ålder samt hos barn i tonåren. Till skillnad från hos vuxna kan det i de flesta fall påvisas en utlösande orsak hos barn. Trombos i de övre

extremiteterna ses nästan lika ofta som i de nedre extremiteterna. Diagnostik och behandling sköts av pediatriker på sjukhus [2].

VTE hos barn kan ha många olika underliggande orsaker men behandlingen sker enligt samma terapi oberoende av orsak. Den vanligaste riskfaktorn för VTE hos barn är venös kateterisering, andra exempel som kan associeras till VTE hos barn är immobilisering, infektioner och bakomliggande sjukdomar som leversjukdom, njursjukdom och maligniteter [3].

2.2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Xarelto är rivaroxaban.

Xarelto tabletter (10 mg) godkändes för första gången centralt av EMA den 30 september 2008, då med indikationen: Xarelto, i kombination med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopido-rel eller tiklopidin, är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter efter ett akut koronarsyndrom (AKS) med förhöjda hjärtmarkörer. Xarelto, i kombination med acetylsalicylsyra, är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med kranskärslsjukdom eller symptomatisk perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser. Därefter har ytterligare indikationer tillkommit.

Den utökade pediatrika indikationen; behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn, barn och ungdomar under 18 år efter minst fem dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling, godkändes centralt av EMA den 21 januari 2021 och avser Xarelto tabletter 15 och 20 mg samt den nya beredningsformen granulat till oral suspension. Xarelto tabletter 15 och 20 mg har begränsad subvention: 1) förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, 2) samt vid behandling av djup ventrombos och lungemboli, och förebyggande av återkommande djup ventrombos och lungemboli.

2.2.1 Indikation

Behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn, barn och ungdomar under 18 år efter minst fem dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.

2.2.2 Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.

2.2.3 Dosering/administrering

Före administrering suspenderas granulatet till en homogen suspension med icke-kolsyrat vatten till en slutgiltig koncentration på ett mg per ml. Efter beredning är suspensionen stabil i 14 dagar.

Dos och administreringsfrekvens fastställs baserat på kroppsvikt. Se Tabell 1 nedan.

Tabell 1 Rekommenderad dos Xarelto hos pediatrika patienter från fullgångna nyfödda (efter minst 10 dagars oral matning och som väger minst 2,6 kg) till barn under 18 år.

Kroppsvikt [kg]		Regim Dos rivaroxaban			Total dygnsdos	Lämplig blå spruta
(1 mg rivaroxaban motsvarar 1 ml av suspensionen)						
Min	Max	En gång dagligen	2 gånger dagligen	3 gånger dagligen		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	< 30		5 mg		10 mg	5 ml eller 10 ml
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Vid behandling en gång dagligen ges doserna med cirka 24 timmars mellanrum, vid dosering två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum och vid dosering tre gånger dagligen med cirka åtta timmars mellanrum.

Xarelto tabletter har indikation för barn som väger över 30 kg. För patienter med en kroppsvikt på minst 2,6 kg till under 30 kg ska endast den orala suspensionen användas. Produktresumén anger: ”För patienter med en kroppsvikt på minst 2,6 kg till under 30 kg ska endast den orala suspensionen användas. Dela inte Xarelto-tabletter och använd inte Xarelto-tabletter av lägre styrkor i ett försök att få doser till barn med en kroppsvikt på under 30 kg.”

För patienter med en kroppsvikt på minst 30 kg kan Xarelto oral suspension eller tabletter av styrkan 15 mg eller 20 mg administreras en gång dagligen.

En oral doseringsspruta med antingen 1 ml, 5 ml eller 10 ml med adapter medföljer Xarelto oral suspension.

Behandlingstid

Alla barn, utom de som är under två år med kateterrelaterad trombos

Behandlingen ska fortsätta i minst tre månader. Behandling kan förlängas upp till tolv månader om kliniskt behov föreligger. Det finns inga data tillgängliga från barn som stödjer en dosminskning efter sex månaders behandling. Nyttariskförhållandet för fortsatt behandling efter tre månader ska utvärderas på individuell basis där risken för återkommande trombos vägs mot den potentiella blödningsrisken.

Barn under två år med kateterrelaterad trombos

Behandlingen ska fortsätta i minst en månad. Behandling kan förlängas upp till tre månader om kliniskt behov föreligger. Nyttariskförhållandet för fortsatt behandling efter en månad ska

utvärderas på individuell basis där risken för återkommande trombos vägs mot den potentiella blödningsrisken.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella behandlingsriktlinjer från exempelvis Läkemedelsverket avseende behandling av VTE hos barn.

Nedanstående är hämtat ur läkemedelsbokens kapitel om Venös tromboembolism daterat 2017-03-09 [2].

Trombolytisk terapi kan ges vid lungembolism som är massiv eller inte svarar på heparin samt vid utbredd djup ventrombos, men är förenad med ökad blödningsrisk. Om trombolytisk behandling till barn övervägs bör detta ske i samråd med pediatriker som har erfarenhet av denna typ av behandling [2].

Sekundärprofylax kan ges med fortsatt lågmolekylärt heparin, LMH, eller övergång till warfarin som hos vuxna. Vid tillfälligt utlösande trombosorsak som elimineras och med normalisering av status, ges sekundärprofylax i tre månader. Efter oprovocerad tromboembolism förlängs behandlingen till sex–tolv månader och om denna recidiverar ges behandling tills vidare [2].

I rutinen för behandling av *Tromboser hos Barn*, från Västra Götalandsregionen och Sahlgrenska Universitetssjukhuset, anges följande:

Antikoagulation

- Lågmolekylärt heparin (LMH) är i allmänhet förstahandsval. Behandling kan startas direkt, ibland innan säkerställd diagnos. På DSBUS¹ används oftast dalteparin (Fragmin), andra alternativ är tinzaparin (Innohep) och enoxaparin (Klexane). I dessa riktlinjer används Fragmin. Fragmin ges som subkutan injektion en till två gånger per dygn. Effekten monitoreras med anti-Xa-aktivitet.

Dosering av Fragmin baseras på ålder:

- under 2 månader – 125–150 E/kg två gånger dagligen
- två månader till tolv år – 100 E/kg två gånger dagligen
- tolv till 18 år – 200 E/kg en gång dagligen (dvs som för vuxna)
- Vid nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min) – reduceras dosen med 30 procent

- Heparin (ofraktionerat) är andrahandsval. I följande situationer är heparin dock förstahandsval eftersom det kan reverseras akut
 - Misstanke att behov av trombolys eller trombektomi föreligger
 - Blödningsrisk
 - Njursvikt
 - Operation inom ett dygn

Heparin ges som kontinuerlig intravenös infusion. Måste monitoreras med APTT².

Kan undantagsvis även ges som bolusdoser (fyra-) sex gånger per dygn men svårare att monitorera då.

- Warfarin (Waran) ges vid säkerställd trombos där långtidsbehandling (månader) är indicerad. Waran startas med fördel parallellt med LMH eller heparin så snart trombosdiagnosen är säkerställd och trombolysbehandling är utesluten. Waran interagerar

¹ Barn Medicin Mottagning, DSBUS Sahlgrenska Universitetssjukhuset

² APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) mäts i sekunder och avslöjar eventuella brister i koagulationsproteinernas aktivitet förutom för faktor VII och faktor XIII

med ett stort antal läkemedel (ex fenobarbital, fenytoin, kloxacillin, flukonazol, metronidazol, sulfametoxazol m.fl.). Kräver ett stabilt intag av K-vitamin. Ammade spädbarn kan därför vara känsliga pga. bröstmjölakens låga innehåll av K-vitamin. förhindrar trombtillväxt, minskar risk för embolier, ger det endogena trombolytiska systemet (plasmin) bättre förutsättning att lösa upp tromb [4].

TLV:s anlitate expert anger att all behandling av barn mellan noll och 18 år med venös tromboembolism som kräver förebyggande behandling sker i samråd med barnkoagulationsavdelningen. Det är många faktorer som samverkar och val av behandling och dos individanpassas och ges alltid i samråd med barnkoagulation.

Vidare uttrycker experten att venös tromboembolism är relativt ovanligt hos barn och nästan alla barn har en underliggande sjukdom. Det är alltid en helhetsbedömning av patienten som görs. Det är alltid en risk-nyttavärdering som ingår i beslutet. Faktorer som påverkar valet av behandling är exempelvis:

- Patientens ålder
- Har barnet en blödningsrisk?
- Ska barnet inom kort genomgå kirurgi eller andra ingrepp som kan föranleda blödningsrisk?
- Hur kan barnet ta sin medicin?
- Har barnet sond?
- Interaktion med andra läkemedel som barnet står på.
- Ligger barnet på sjukhus eller vårdas barnet hemma?
- Vilka möjligheter finns för att avgöra effekt av behandling? Bor patienten nära ett stort sjukhus eller långt ifrån?

TLV:s anlitate expert anger att de läkemedel som idag ingår i arsenalen är: Fragmin (subkutan injektion), Klexane (1000 och 2000 E/ml ges som subkutan injektion), Heparin (intravenös infusion, finns i olika styrkor) och Waran (oral lösning finns). Dos och behandling bestäms alltid i samråd med barnkoagulationsavdelningen. Som svar på frågan om vilket läkemedel som ingår i behandlingsarsenalerna idag som väljs i första hand till barn inom den aktuella indikationen uppger TLV:s anlitate expert att det är så många olika faktorer som samverkar som man måste ta hänsyn till inför denna, på barn, relativt ovanliga indikation. Generellt är det viktigt att det finns olika behandlingsalternativ och att det finns tillgång till olika beredningsformer för att anpassa behandlingen till den enskilda individen. Experterna uppger att det är ytterst värdefullt att ha tillgång till olika beredningsformer och styrkor för att kunna individanpassa behandlingen och göra det så enkelt som möjligt för patienten. Denna grupp av läkemedel är högriskläkemedel och förenade med ökad risk för fel. Det är därför av ännu större vikt att det finns en arsenal av valmöjligheter för att den enskilda patientens behandling ska optimeras.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att relevant jämförelsealternativ till Xarelto är lågmolekylärt heparin (LMH) såsom dalteparin, enoxaparin och tinzaparin. Företaget har hämtat data från Socialstyrelsen för diagnoskod ICD I26 (lungemboli) and I82 (annan venös emboli och trombos) som visar att mellan 100–120 barn och ungdomar årligen behandlas för VTE. Enligt data från Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel (2020) är dalteparin det alternativ som används mest till patienter i åldrarna noll till 19 år, följt av tinzaparin och till sist enoxaparin.

Företaget skriver att barn med VTE i svensk klinisk praxis behandlas med LMH och att dosen justeras enligt kroppsvikt. Vitamin K-antagonister, VKA (exempelvis warfarin) kan användas men kräver frekvent monitorering och interagerar med andra läkemedel samt vissa födoämnen.

Vidare skriver företaget att i nuvarande klinisk praxis är det vanligaste behandlingsalternativet för barn med VTE, en till två injektioner per dag av LMH så som dalteparin, enoxaparin och tinzaparin. Dessa alternativ kräver frekvent monitorering av anti-Xa nivåer i blod [2]. Inget av dessa läkemedel har rekommenderad dosering för barn med VTE men dalteparin är ett godkänt behandlingsalternativ för behandling av VTE hos barn enligt amerikanska Food and Drug administration, FDA [3]. Effekt och säkerhet för rivaroxaban har däremot utvärderats för en pediatrik patientpopulation.

Företaget noterar också att endast okonserverade beredningsformer av LMH kan ges till barn under tre år på grund av de konserverade alternativens innehåll av bensylalkohol samt att Xarelto tabletter är ett billigare alternativ till oral lösning för barn som väger >30 kg och kan inta tabletter.

Företaget har kommit in med en artikel som belyser upplevd smärta i samband med injektioner av McMurtry et al. 2015 [5]. För barn med allvarliga sjukdomar är injektioner vanligt förekommande. Rädsla och fobi för nålar utvecklas ofta i barndomen och kan ha negativa konsekvenser senare i livet. Företaget motiverar med stöd av artikeln fördelarna med Xarelto granulat till oral suspension som ett nålfritt behandlingsalternativ som kan underlättabehandlingsbördan och leda till en ökad livskvalitet hos barnet. Företaget lyfter även att behandlingen är enklare att sköta i hemmet jämfört med subkutana injektioner av LMH samt att LMH kräver tät monitorering av labvärden via blodprov. Detta har företaget dock inte inkluderat i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s diskussion

Nationella riktlinjer för behandling av VTE hos barn saknas, men enligt rutin från Västra Götalandsregionen och Sahlgrenska Universitetssjukhuset samt internationella riktlinjer utgör LMH förstahandsalternativet för behandling av VTE hos barn. Heparin och warfarin ingår också i behandlingsarsenalen, framför allt i de fall när invasiva ingrepp (heparin) eller tillsvidarebehandling utan tidsbegränsning (warfarin) är aktuellt [6].

Pradaxa (dabigatran) kapslar kan ges till barn från åtta års ålder som kan svälja kapslarna hela. Granulat och pulver till oral lösning är godkänt för behandling av mindre barn, men kan inte utgöra relevanta jämförelsealternativ eftersom de inte tillhandahålls på den svenska marknaden.

Med stöd av utlåtande från TLV:s anlitate kliniska expert samt befintliga lokala behandlingsrekommendationer för barn har ingen skillnad mellan de lågmolekylära heparinerna påvisats. TLV kvarstår i tidigare bedömning från utredningen av Pradaxa (dnr 017/2008) att alla läkemedel inom gruppen LMH kan antas ha jämförbar effekt att förebygga VTE.

Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel hade en majoritet av barnen som fått antikoagulantibehandling fått dalteparin under 2020. Alla dessa barn har dock inte behandlats för VTE. TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Xarelto för behandling av återkommande VTE hos barn är LMH. Barn som väger över 30 kg och kan inta tabletter antas använda dessa. Förutsatt att hela dosen ska intas kan tabletter i styrkorna 15 och 20 mg vid behov delas eller krossas i omedelbar anslutning till intaget.

Inom LMH-gruppen finns okonserverade alternativ i förfylld spruta och injektionsflaska samt konserverade alternativ i injektionsflaska, vilket har betydelse för val av jämförelsealternativ. Förfyllda sprutor begränsas av att innehållet endast vid enstaka vikter motsvarar aktuell behandlingsdos för barn, varför förfyllda sprutor inte anses utgöra ett relevant jämförelsealternativ till barn. Vid ålder under tre år rekommenderas okonserverade beredningsformer på grund av de konserverade beredningarnas innehåll av bensylalkohol. Det mest relevanta jämförelsealternativet till barn under tre år utgörs därmed av okonserverade injektionsflaskor med möjlighet till flexibel dosering. Till barn över tre år utgör även konserverade beredningsformer

av LMH relevanta jämförelsealternativ. Det mest kostnadseffektiva alternativet av LMH varierar beroende på vilken dos barnets vikt motiverar.

TLV:s bedömning: TLV:s anlitate kliniska expert samt statistik från Socialstyrelsens statistikdatabas visar att de läkemedel som idag främst används till barn för behandling av venös tromboembolism (VTE) är lågmolekylära hepariner och TLV bedömer därför att lågmolekylära hepariner är relevant jämförelsealternativ.

I gällande behandlingsriktlinjer och utifrån svar från klinisk expert framgår inga skillnader i effekt mellan de lågmolekylära hepariner som ingår i läkemedelsförmånerna vad gäller att förebygga VTE hos barn. Läkemedelskostnad bestäms i detta fall av förpackningsstorlek, hållbarhetstid och patientens viktklass. Det läkemedel som medför lägst läkemedelskostnad utgör jämförelsealternativ för respektive viktklass.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Effekten av rivaroxaban hos pediatrika patienter har utvärderats i jämförelse med standard antikoagulantibehandling i EINSTEIN-Jr programmet. Studieprogrammet som ligger till grund för godkännandet av den pediatrika indikationen inkluderar en fas 1-, en fas 2- och en fas 3-studie. EINSTEIN-Jr fas 3-studien sammanfattas nedan, se Tabell 2.

Tabell 2 Sammanfattning av aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-Population	Utfall
EINSTEIN jr [7, 8]	Multicenter, parallellgrupp, fas 3, öppen randomiserad studie	Standard antikoagulantia behandling	520 patienter 0–17 år med dokumenterad VTE, vilka hade påbörjat heparinering.	Symtomatisk återkommande VTE inträffade hos fyra (1%) av 335 barn som fick rivaroxaban och fem (3%) av 165 som fick standardbehandling med antikoagulantia (hasardkvot 0,40; 95% KI 0,11–1,41).

Metod

EINSTEIN-Jr var en multicenter-, parallellgrupps-, öppen, randomiserad fas 3-studie med syfte att utvärdera effekt och säkerhet för rivaroxaban jämfört med standard antikoagulantia för behandling av VTE hos barn. Med standard antikoagulantia menas här LMH (enoxaparin, tinzaparin och dalteparin) eller VKA (warfarin).

Behandlingstiden var tre månader med undantag för barn under två år med kateterrelaterad VTE, för dessa var behandlingstiden en månad. Behandlingen kunde förlängas med tre månader i taget upp till totalt tolv månader för den längre behandlingstiden respektive med en månad i taget upp till total behandlingstid om tre månader vid den kortare behandlingstiden. Vilken behandlingstid som var lämplig för respektive patient avgjordes av ansvarig prövare.

Studiedeltagarna var barn i åldrarna noll till 17 år som påbörjat antikoagulantibehandling efter en VTE-diagnos. Efter fem till nio dagars behandling med ofraktionerat heparin, LMH eller fondaparinux randomiserades barnen till standard antikoagulantibehandling eller rivaroxaban. Doseringen av rivaroxaban gavs i 20 mg doser med en dygnsdos beroende på kroppsvikt: tre gånger dagligen för barn under 12 kg, två gånger dagligen för barn mellan 12 och 30 kg en gång dagligen för barn upp till 30 kg. Rivaroxaban administrerades som tabletter i styrkorna 5, 10, 15, eller 20 mg eller som oral suspension [8].

Barn i kontrollgruppen fortsatte behandling med LMH, heparin eller bytte till VKA, på den behandlande läkarens inrådan. I ålderskategorin under två år användes LMH i ca 90 % av fallen, i kategorin två till tolv år hos knappt 80 % och bland tolv till artonåringar hos drygt 50 % [8]. Terapeutiska doser gavs enligt internationella riktlinjer [9].

Studiens primära effektmått var incidensen av symtomatiska återkommande VTE-episoder. Ytterligare viktiga effektmått i studien var: (1) kompositmått av symtomatisk återkommande VTE och allvarlig blödning; (2) kompositmått av symtomatisk återkommande VTE, symtomatisk försämring och oförändrad trombotisk börda utvärderad med upprepad bilddiagnostik vid avslutad behandlingsperiod, (3) normalisering av trombotisk börda utvärderad via upprepad bilddiagnostik vid avslutad behandlingsperiod utan återkommande VTE, (4) fatal eller icke fatal lungemboli, (5) kompositmått av symtomatisk återkommande VTE och annan kliniskt signifikant trombos. Studiens primära utfallsmått avseende säkerhet var ett kompositmått bestående av större kliniskt relevanta allvarliga blödningar samt relevanta icke allvarliga blödningar [8].

Resultat

I studien inkluderades 500 barn, av dessa hade 256 icke kateterrelaterad VTE, 127 kateterrelaterad VTE och 117 cerebral vensinustrombos (icke kateterrelaterad). VTE hade uppstått av övergående riskfaktorer hos 236 barn, av underliggande riskfaktorer hos 87 barn och provocerat hos 56 barn. Hos 115 barn var orsaken en kombination av underliggande och övergående riskfaktorer [7].

Majoriteten av barnen i studien hade en behandlingsperiod på tre månader (n=463) och en mindre andel (n=37) hade en kortare behandlingsperiod på 1 månad. Symtomatisk återkommande VTE inträffade hos fyra barn (1 %) av de som fick rivaroxaban respektive fem barn (3 %) av de som fått standardbehandling. Detta ger en hasardkvot på 0,40 (95 % konfidensintervall 0,11–1,41), samt en absolut riskskillnad på 1,8 % (95 % KI 0,6-6,0). Inget fall av fatal VTE inträffade.

Den trombotiska bördan utvärderades genom att jämföra bilddiagnostik från slutet av behandlingsperioden med den som togs i samband med den initiala händelsen. Bilddiagnostiken visade på en förbättrad upplösning av blodproppar för rivaroxaban jämfört med standard antikoagulantibehandling (test för ordnade kategorier p=0,012). Fullständig upplösning av blodproppen skedde hos 128 barn (38%) i rivaroxabangruppen jämfört 43 barn (26 %) i gruppen som fick standard antikoagulantibehandling vilket ger upphov till en oddskvot justerad för initial händelse på 1,70 [95% KI 1,11–2,58]; p=0,012), se Tabell 3 nedan. [8].

Tabell 3 Incidenser för det primära effektmåttet i studien [8]

Outcome	Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N= 165 (100%)
Thrombotic burden assessment at repeated imaging including recurrent VTE	335 (100.0%)	165 (100.0%)
Normalized	128 (38.2%)	43 (26.1%)
Improved	129 (38.5%)	75 (45.5%)
Uncertain	57 (17.0%)	28 (17.0%)
No relevant change	16 (4.8%)	13 (7.9%)
Deterioration	1 (0.3%)	1 (0.6%)
Recurrent VTE	4 (1.2%)	5 (3.0%)

VTE = venous thromboembolism; FAS = full analysis set

Biverkningar

Nedan anges de biverkningar som har rapporterats med Xarelto hos vuxna samt hos pediatrika patienter enligt produktresumen.

De biverkningar som bedömts vara vanliga (det vill säga drabbar $\geq 1/100$ till $< 1/10$) av behandling med rivaroxaban är anemi, yrsel och huvudvärk, ögonblödning, hypertoni, blåmärken, näsblödning, blodiga hostningar, blödande tandkött, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, halsbränna, illamående, förstoppning, diarré, kräkning, förhöjning av levervärden, klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, blodutgjutning i huden, kutan och subkutan blödning, Smärta i extremitet,

urogenitala blödningar (inklusive förekomst av blod i urin och riklig menstruation), försämrad njurfunktion (inklusive förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea), feber, perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inklusive trötthet, asteni), blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning).

I EINSTEIN-Jr-studien observerades kliniskt relevanta blödningar hos tio barn (3 %) i rivaroxabangruppen, alla dessa var icke allvarliga. Motsvarande observerades hos tre barn (2 %) i gruppen som fick standard antikoagulantia behandling, av dessa bedömdes två blödningar som allvarliga och en som icke allvarlig. [Hasardkvot 1,58, 95% KI 0,51 till 6,27] och en absolut riskskillnad på 1,2 % (95% KI -2,8 till 4,0). Av de allvarliga blödningarna var en intrakraniell och en lungblödning. Avseende kompositmåttet; återkommande VTE eller allvarlig blödning så inträffade det hos fyra (1%) av 335 barn i rivaroxabangruppen samt hos sju (4%) av 165 barn i gruppen som fick standard antikoagulantia behandling (Hasardkvot 0,30 [0,08 till 0,93]), se Tabell 4 [8]. Enligt EMA:s bedömning tyder säkerhetsdata från de pediatrika studierna på att säkerhetsprofilen för barn överensstämmer med den för vuxna avseende indikationen VTE [9].

Tabell 4 Incidens för övriga effektmått i studien [8]

	Rivaroxaban N = 335		Comparator N = 165	
	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Composites				
Recurrent VTE + major bleeding	4 (1.2%)	0.4 - 3.0%	7 (4.2%)	2.0 - 8.4%
Recurrent VTE + asymptomatic deterioration + no relevant change on repeat imaging	21 (6.3%)	4.0 - 9.2%	19 (11.5%)	7.3 - 17.4%
Recurrent VTE + other clinically significant thrombosis	5 (1.5%)	0.6 - 3.4%	6 (3.6%)	1.6 - 7.6%
Individual outcomes				
Major bleeding	0		2 (1.2%)	
Recurrent VTE	4 (1.2%)		5 (3.0%)	
Asymptomatic deterioration	1 (0.3%)		1 (0.6%)	
No relevant change on repeat imaging	16 (4.8%)		13 (7.9%)	
Normalization without recurrent VTE	128 (38.2%)	33.0 - 43.5%	43 (26.1%)	19.8 - 33.0%
Fatal or non-fatal pulmonary embolism	1 (0.3%)	0.0 - 1.6%	1 (0.6%)	0.0 - 3.1%
Other clinically significant thrombosis	1 (0.3%)		2 (1.2%)	

FAS = full analysis set; VTE = venous thromboembolism

Note: Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
number at risk = number of subjects in reference population

*Upper extremity venous thrombosis includes axillary and subclavian vein thrombosis.

TLV:s diskussion

Studieresultaten från EINSTEIN-Jr visar att behandling med rivaroxaban resulterar i en låg risk för återkommande VTE och kliniskt relevanta blödningar hos pediatrika patienter.

Resultaten visar att användning av rivaroxaban hos barn med akut VTE leder till en jämförbar risk för återkommande VTE samt reducerar den trombotiska bördan utan ökad incidens av blödningar jämfört med standard antikoagulantia behandling där LMH ingår.

Studien var inte designad för att med tillräcklig statistisk säkerhet visa non-inferiority för effekten av rivaroxaban jämfört med standard antikoagulantia behandling för barn. Med anledning av detta behöver tolkningen av resultaten delvis förlita sig på extrapolering av data för vuxna. Enligt Food and drug administrations, FDA:s och European Medicines Agency, EMA:s pediatrika riktlinjer är extrapolering en nödvändig förutsättning för att kunna jämföra resultat för pediatrika studier med de större randomiserade studierna för vuxna. Den övre marginalen av det 95 % konfidensintervallet för hasardkvoten mellan rivaroxaban och standard antikoagulantia behandling för studiens primära effektmått var 1,41. I motsvarande studier av rivaroxaban för vuxna bedömdes en marginal på 1,75 på non-inferiority. Denna marginal ac-

cepterades då den omfattar minst 75 procent av den etablerade behandlingseffekten av standard antikoagulantia-behandling. Genom att använda denna marginal eller till och med en ännu snävare marginal på 1,50, vilken användes i studien av edoxaban vid VTE, så konkluderar Male et al, författarna till artikeln, att rivaroxaban doserad efter kroppsvikt är non-inferior till behandling med standard antikoagulantia till barn avseende incidensen för återkommande VTE [5].

TLV:s bedömning: Rivoroxaban har i en klinisk studie där barn och ungdomar upp till 18 år behandlades för VTE visats ha effekt jämförbar med standard antikoagulantia på trombotisk börda och kliniskt relevanta blödningar. TLV bedömer därför att det är rimligt att utgå ifrån att rivoroxaban har jämförbar effekt med standard antikoagulantia-behandling där lågmolekylärt heparin ingår.

3 Hälsoekonomi

Företagets ansökan avser Xarelto granulat till oral suspension 1 mg/ml, avsett för behandling av venös tromboembolism, VTE, och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn, barn och ungdomar under 18 år efter minst fem dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling. Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där Xarelto granulat till oral suspension jämförs med lågmolekylärt heparin, LMH; dalteparin, enoxaparin och tinzaparin.

Barn med VTE som väger under 30 kilo kan idag behandlas med subkutana injektioner av LMH, som sekundärprofylax. Det finns tre LMH som omfattas av läkemedelsförmånerna; dalteparin, enoxaparin och tinzaparin. TLV kvarstår i tidigare bedömning att alla läkemedel inom gruppen LMH kan antas ha jämförbar effekt att förebygga VTE. LMH finns som injektionsvätska i injektionsflaska alternativt förfyllda sprutor. Doserna i de förfyllda sprutorna motsvarar endast i vissa fall korrekt dos i förhållande till barnets vikt, därav utgör inte de förfyllda sprutorna ett relevant jämförelsealternativ.

Den kliniska effekten av Xarelto bedöms vara jämförbar med relevant jämförelsealternativ. Mot bakgrund av detta har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Dosering

Enligt produktresuméerna för Xarelto doseras läkemedlet efter kroppsvikt, se tabell 5.

Tabell 5 Rekommenderad dos Xarelto enligt produktresumén.

Produkt	Kroppsvikt (kg)	Total dygnsdos (mg)
Xarelto	3 kg	2,7 mg
	4 kg	4,2 mg
	5 kg	4,8 mg
	7 kg	5,4 mg
	8 kg	7,2 mg
	9 kg	8,4 mg
	10 kg	9,0 mg
	12 kg	10,0 mg
	30 kg	15,0 mg
	50 kg	20,0 mg

Då inget LMH har rekommenderad dosering för behandling av VTE till pediatrika patienter enligt produktresumén för respektive läkemedel har den dosering som anges i Läkemedelsboken [2] använts. LMH doseras enligt Läkemedelsboken utifrån individuell bedömning samt efter kroppsvikt. TLV har i sin analys använt sig av en genomsnittlig dosering efter kroppsvikt, enligt tabell 6.

Tabell 6 Rekommenderad dos lågmolekylärt heparin enligt Läkemedelsboken.

Produkt	Lägsta dos/kg/dygn	Högsta dos/kg/dygn	Snittdos/kg/dygn
dalteparin	100 IE/kg	150 IE/kg	125 IE/kg
enoxaparin	2 mg/kg	3 mg/kg	2,5 mg/kg
tinzaparin	175 IE/kg	275 IE/kg	225 IE/kg

3.1.2 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Xarelto granulat till oral suspension i förpackningar om 100 ml respektive 250 ml uppgår till 146 kronor AUP och 248,75 kronor AUP. Styrkan för dessa förpackningar är 50 mg respektive 100 mg.

Läkemedlen som ingår i TLV:s kostnadsjämförelse finns i olika förpackningsstorlekar och styrkor, som redovisas i tabell 7.

Tabell 7 Läkemedelspriser (SEK)

Produkt	Förpackning	Styrka	Pris per förpackning (AUP)	Källa
Xarelto (granulat till oral suspension)	100 ml	50 mg	146,00 kr	Företagets ansökta pris
	250 ml	100 mg	248,75 kr	
dalteparin (Injektionsvätska utan konserveringsmedel)	10x4 ml	2 500 IE/ml	581,70 kr	TLV.se
dalteparin (Injektionsvätska med konserveringsmedel)	1x10 ml	10 000 IE/ml	545,96 kr	
enoxaparin (Injektionsvätska med konserveringsmedel)	3 ml	300 mg/ 3ml	213,72 kr	
tinzaparin (Injektionsvätska med konserveringsmedel)	2 ml	20 000 IE/ml	224,94 kr	

3.1.3 TLV:s kostnadsjämförelse

I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs Xarelto granulat till oral suspension med LMH i formen injektionsvätska, injektionsflaska (med och utan konserveringsmedel). Barn under tre år, som i TLV:s analys antas väga upp till 15 kilo ska inte ges injektionsvätska som innehåller konserveringsmedel, vilket innebär att dalteparin (utan konserveringsmedel) är det enda kliniskt relevanta jämförelsealternativet.

Behandlingstiden för pediatrika patienter med VTE beslutas av den behandlande läkaren men behandlingstiden ska vara minst tre månader enligt produktresumén för Xarelto, undantaget för barn under två år med kateterrelaterad trombos. LMH ges som sekundärprofylax i tre månader enligt Läkemedelsboken [2]. Med anledning av det baseras TLV:s analys på 90 dagars behandling. Doseringarna baseras på kroppsvikt. Kroppsviktsintervallerna som företagets beräkningar baseras på är hämtade från patientkaraktäristika i Einstein Jr-studien. Se avsnitt **Fel! Hittar inte referenskölla.** ovan.

TLV har inkluderat läkemedelskassation i sin analys, dess antaganden redovisas i tabell 8.

Tabell 8 Kassation som antagits i TLV:s analys.

Produkt	Hållbarhet	Källa
Xarelto (granulat till oral suspension)	En öppnad flaska håller i 14 dagar	Produktresumé Xarelto
dalteparin (Injektionsvätska utan konserveringsmedel)	En öppnad flaska håller 12–24 timmar	Produktresumé Dalteparin
dalteparin (Injektionsvätska med konserveringsmedel)	En öppnad flaska håller i 14 dagar	Produktresumé Dalteparin
enoxaparin (Injektionsvätska med konserveringsmedel)	En öppnad flaska håller i 28 dagar	Produktresumé Enoxaparin
tinzaparin (Injektionsvätska med konserveringsmedel)	En öppnad flaska håller i 28 dagar	Produktresumé Tinzaparin

Kassationens påverkan på den totala läkemedelskostnaden för 90 dagar för Xarelto granulat till oral suspension respektive kliniskt relevant jämförelsealternativ redovisas i tabell 9 samt 10.

Tabell 9 Xarelto granulat till oral suspensions läkemedelskostnad AUP för 90 dagar inkluderat kassation.

Xarelto granulat till oral suspension	Kroppsvikt	Totalt antal flaskor	Total kostnad AUP (sek)
Förpackning: 100 ml	3 kg	7 st	1 022 kr
Förpackning: 250 ml	4-8 kg	7 st	1 741 kr

	9 kg	8 st	1 990 kr
	10-29 kg	9 st	2 239 kr
	30 kg	14 st	3 483 kr

Tabell 10 Jämförelsealternativens läkemedelskostnad AUP för 90 dagar inkluderat kassation.

Kliniskt relevant jämförelsealternativ	Kroppsvikt	Totalt antal flaskor	Total kostnad AUP (sek)
dalteparin utan konserveringsmedel	3-15 kg	90 st	5 235 kr
dalteparin med konserveringsmedel	16-30 kg	7 st	3 822 kr
enoxaparin med konserveringsmedel	16 kg	12 st	2 565 kr
	17 kg	13 st	2 778 kr
	18 kg	14 st	2 992 kr
	19-20 kg	15 st	3 205 kr
	21 kg	16 st	3 419 kr
	22 kg	17 st	3 633 kr
	23-24 kg	18 st	3 847 kr
	25 kg	19 st	4 061 kr
	26 kg	20 st	4 274 kr
	27-28 kg	21 st	4 488 kr
	29 kg	22 st	4 702 kr
tinzaparin med konserveringsmedel	30 kg	23 st	4 915 kr
	16-17 kg	9 st	2 025 kr
	18-19 kg	10 st	2 249 kr
	20-21 kg	11 st	2 474 kr
	22-23 kg	12 st	2 699 kr
	24-25 kg	13 st	2 924 kr
	26-27 kg	14 st	3 149 kr
28-29 kg	15 st	3 374 kr	
30 kg	16 st	3 599 kr	

Xarelto granulat till oral suspension motsvarar efter kassation en läkemedelskostnad för 90 dagars behandling per patient på ungefär 1 022 kronor, 2 239 kronor och 3 483 kronor (AUP) för en patient som väger 3–15, 16–29 respektive 30 kilo.

För viktklassen 3–15 kilo är det enda kliniskt relevanta jämförelsealternativet dalteparin utan konserveringsmedel vilket efter kassation uppgår till en läkemedelskostnad på 5 235 kronor (AUP) för 90 dagars behandling. För viktklassen 16–29 kilo respektive 30 kilo är de kliniskt relevanta jämförelsealternativen dalteparin, enoxaparin samt tinzaparin vilka efter kassation uppgår till läkemedelskostnader på 2 025–4 702 kronor (AUP) och 3 599–4 915 kronor (AUP) för 90 dagars behandling.

Tabell 11 Resultat TLV:s kostnadsjämförelse, 90 dagars läkemedelskostnader för Xarelto granulat till oral suspension jämfört med LMH (injektionsvätska), SEK.

Vikt	Xarelto granulat till oral suspension (AUP)	Jämförelsealternativ LMH (injektionsvätska) (AUP)
3–15 kg	1 022 – 2 239 kr	5 235 kr
16–29 kg	2 239 kr	2 025* – 4 702 kr
30 kg	3 483 kr	3 599 – 4 915 kr

*Kostnaden för Tinzaparin är lägre än för Xarelto granulat till oral suspension endast för patienter som väger 16–17 kilo.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för Xarelto granulat oral suspension är lägre än kostnaden för relevanta jämförelsealternativ i samtliga viktklasser förutom 16–17 kilo. För lågmolekylärt heparin (tinzaparin) i viktklass 16 till 17 kilo är kostnaden lägre på grund av ett lägre kassationssvinn.

TLV gör den samlade bedömningen att kostnaden för Xarelto granulat oral suspension sammanlagt är lägre än relevanta jämförelsealternativ.

TLV diskussion

Företaget anför att det finns fördelar med Xarelto granulat till oral suspension jämfört med LMH, såsom att effekt och säkerhet för rivaroxaban har utvärderats för en pediatrik patientpopulation till skillnad från LMH. Vidare är Xarelto granulat till oral suspension ett nålfritt behandlingsalternativ vilket underlättar behandlingsbördan och leder till en ökad livskvalitet hos barnet. Företaget lyfter även att behandlingen är enklare att sköta i hemmet jämfört med subkutana injektioner av LMH samt att LMH kräver tät monitorering av labvärden via blodprov.

TLV:s bedömer att det kan finnas fördelar med Xarelto granulat till oral suspension jämfört med subkutana injektioner med LMH. Ingen av dessa fördelar har dock kvantifierats i företagens analys.

TLV:s bedömning: TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för Xarelto granulat till oral suspension sammantaget är lägre än för relevanta jämförelsealternativ. Den nya beredningen är främst avsedd för att behandla barn som väger under 30 kg. Barn som väger över 30 kg och som kan inta tabletter antas göra så.

3.2 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat antalet patienter enligt tabell 10 nedan. Företaget inkluderar endast patienter som väger under 30 kilo.

Tabell 12 Antal barn under 30 kg som förväntas behandlas med Xarelto granulat till oral suspension och LMH per år

	2021	2022	2023	2024	2025
Xarelto	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
dalteparin	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
enoxaparin	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
tinzaparin	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Totalt	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

I tabell 11 nedan anges den totala budgetpåverkan som det skulle innebära att inkludera Xarelto i förmånerna för behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos barn. Alla patienter förväntas ha en 90 dagars behandlingstid. Kostnaderna minskas till uppskattningsvis [-----] år fem med anledning av det ökade antalet barn som behandlas med Xarelto granulat till oral suspension i stället för LMH.

Tabell 13 Företagets uppskattade budgetpåverkan i kronor (AUP)

	2021	2022	2023	2024	2025
Xarelto granulat inkluderas i läkemedelsförmånerna	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Xarelto inkluderas inte i läkemedelsförmånerna	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Budgetpåverkan	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets skattade fullskaliga försäljning utgör en rimlig skattnings. Xarelto oral suspension bedöms ta andelar från befintlig marknad.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 14 Internationella prisuppgifter, alla priser i lokal valuta

Market	Article Name	Pharmacy Purchasing Price (LC)	Pharmacy Selling Price (LC)	Consumer Price (LC)
Portugal	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 100ML	8,83	11,05	11,71
Norway	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 100ML	97,70	128,64	160,80
Slovakia	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 100ML	9,14	11,24	12,36
Finland	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 100ML	9,55	13,81	15,19
Netherlands	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 100ML	10,10	10,10	11,01
Denmark	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 100ML	79,45	98,94	123,68
Austria	XARELTO 1MG/ML GRANU. F. OR. SUSP. 100ML	11,79	20,23	22,25
Belgium	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 100ML	11,85	17,18	18,21
Luxembourg	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 100ML	11,85	17,18	17,70
Slovenia	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 100ML	13,40	14,90	16,32
Germany	XARELTO 1MG/ML GRANU. F. OR. SUSP. 100ML	13,59	22,56	26,85
Slovakia	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 250ML	17,77	20,72	22,79
Norway	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 250ML	195,40	228,32	285,40
Portugal	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 250ML	18,44	22,09	23,42
Finland	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 250ML	19,10	26,71	29,38
Netherlands	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 250ML	20,20	20,20	22,02
Denmark	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 250ML	158,90	184,43	230,54
Belgium	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 250ML	22,78	30,22	32,03
Luxembourg	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 250ML	22,78	30,22	31,13
Austria	XARELTO 1MG/ML GRANU. F. OR. SUSP. 250ML	23,18	38,41	42,25
Slovenia	XARELTO 1MG/ML GRAN SUSP BT 250ML	25,78	27,28	29,87
Germany	XARELTO 1MG/ML GRANU. F. OR. SUSP. 250ML	26,49	35,84	42,65

Tabell 15 Internationell subventionsstatus

Market	Indication	Reimbursed
Slovakia	VTE and prevention of VTE recurrence in children	Yes
Norway	VTE and prevention of VTE recurrence in children	Yes
Finland	VTE and prevention of VTE recurrence in children	Yes
UK	VTE and prevention of VTE recurrence in children	Yes
Netherlands	VTE and prevention of VTE recurrence in children	Yes
Denmark	VTE and prevention of VTE recurrence in children	Yes
Germany	VTE and prevention of VTE recurrence in children	Yes

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6 Sammanvägning

Venös tromboembolism, VTE, är ett sammanfattande namn på sjukdomar som orsakas av trombosor, blodproppar i venerna, de blodkärl som för blodet till hjärtat. VTE är ovanligt hos personer under 15 år, med en incidens på mindre än 1 per 100 000 invånare och år. Högst risk ses hos barn under ett års ålder och hos barn i tonåren. Till skillnad från hos vuxna kan det i de flesta fall påvisas en utlösande orsak hos barn.

Den aktiva substansen i Xarelto är rivaroxaban. Xarelto tabletter i styrkorna 2, 5, 10, 15 och 20 mg ingår sedan tidigare i förmånen för flera olika indikationer. Företaget har ansökt om subvention för Xarelto granulat till oral suspension 1 mg/ml, avsett för behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn, barn och ungdomar under 18 år efter minst fem dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.

Rivaroxaban är en selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av blodproppar.

Det saknas nationella behandlingsriktlinjer från exempelvis Läkemedelsverket avseende behandling av VTE hos barn. Sekundärprofylax kan ges med fortsatt lågmolekylärt heparin, LMH (dalteparin, enoxaparin eller tinzaparin) eller övergång till warfarin, vilka är alternativ som ges till vuxna enligt Läkemedelsboken. Pradaxa granulat och pulver till oral lösning är godkända för pediatrik population, men kan inte utgöra relevanta jämförelsealternativ eftersom de inte tillhandahålls på den svenska marknaden.

TLV:s anlitate kliniska expert samt statistik från Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel visar att de läkemedel som idag främst används till barn för behandling av venös tromboembolism (VTE) är lågmolekylära hepariner. I gällande lokala behandlingsriktlinjer för barn och utifrån svar från klinisk expert framgår inga skillnader i effekt mellan de lågmolekylära hepariner som ingår i läkemedelsförmånerna vad gäller att förebygga VTE hos barn. TLV bedömer att samtliga lågmolekylära hepariner utgör relevanta jämförelsealternativ.

Rivoroxaban har i en klinisk studie där barn och ungdomar upp till 18 år behandlades för VTE visats ha effekt jämförbar med standard antikoagulantia på trombotisk börda och kliniskt relevanta blödningar. TLV bedömer därför att det är rimligt att utgå ifrån att rivoroxaban har jämförbar effekt med standard antikoagulantibehandling där lågmolekylärt heparin ingår.

TLV noterar att det kan finnas fördelar med en oral suspension framför subkutana injektioner såsom att en oral suspension inte kräver några injektioner och kan vara enklare att sköta i hemmet. Företaget har dock inte visat hur dessa eventuella fördelar påverkar kostnadseffektiviteten för Xarelto granulat till oral suspension.

Ansökt pris för Xarelto granulat till oral suspension motsvarar en läkemedelskostnad för 90 dagars behandling per patient på mellan ungefär 1 022 kronor, 2 239 kronor och 3 483 kronor (AUP) för en patient som väger 3, 16 respektive 30 kilo.

Den kliniska effekten av Xarelto bedöms vara jämförbar med relevant jämförelsealternativ. Mot bakgrund av detta har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

Kostnadsjämförelsen visar att kostnaden sammantaget är lägre för Xarelto granulat till oral suspension jämfört med relevant jämförelsealternativ det vill säga lågmolekylärt heparin (LMH). Den nya beredningen är främst avsedd för att behandla barn som väger under 30 kg. Barn som väger över 30 kg och som kan inta tabletter antas göra så.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Xarelto granulat till oral suspension är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

7 Referenser

- [1] "Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling. En systematisk litteraturöversikt.," Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), 2002. [Online]. Available: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvardeerar/blodpropp---forebyggande-diagnostik-och-behandling-av-venos-tromboembolism/>
- [2] Läke medelsverket, *Venös tromboembolism* Läke med elsverket, 2017.
- [3] C. George, M. Rahman, and P. Monagle, "Challenges and Opportunities in the Pharmacological Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Children," *Paediatr Drugs*, vol. 22, no. 4, pp. 385-397, Aug 2020, doi: 10.1007/s40272-020-00403-5.
- [4] Michael Damgaard. "Rutin Tromboser hos barn." Västra Götalandsregionen. <https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/32841/Tromboser%20hos%20barn.pdf?a=false&guest=true> (accessed 2021-05-03, 2021).
- [5] C. M. McMurtry *et al.*, "Far From "Just a Poke": Common Painful Needle Procedures and the Development of Needle Fear," (in eng), *Clin J Pain*, vol. 31, no. 10 Suppl, pp. S3-11, Oct 2015, doi: 10.1097/ajp.0000000000000272.
- [6] P. Monagle *et al.*, "Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines," (in eng), *Chest*, vol. 141, no. 2 Suppl, pp. e737S-e801S, Feb 2012, doi: 10.1378/chest.11-2308.
- [7] P. Monagle *et al.*, "Bodyweight-adjusted rivaroxaban for children with venous thromboembolism (EINSTEIN-Jr): results from three multicentre, single-arm, phase 2 studies," *Lancet Haematol*, vol. 6, no. 10, pp. e500-e509, Oct 2019, doi: 10.1016/S2352-3026(19)30161-9.
- [8] C. Male *et al.*, "Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial," *Lancet Haematol*, vol. 7, no. 1, pp. e18-e27, Jan 2020, doi: 10.1016/S2352-3026(19)30219-4.
- [9] European Medicines Agency, "Assesment report Xarelto," <https://www.ema.europa.eu/en>, 2020.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.