



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022005442

Datum 25 april 2022
Betreft GVS-advies dabigatran etexilaat (Praxada®) capsules uitbreiding
nadere voorwaarden

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 31 januari 2022 (CIBG-22-03252) heeft u Zorginstituut Nederland een advies gevraagd over de uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden voor dabigatran etexilaat (Praxada®) capsules voor een toepassing bij kinderen.

Wij zullen uw verzoek in de vorm van een briefrapport beantwoorden.

Achtergrond

Dabigatran (Pradaxa®) is een directe remmer van trombine en behoort tot de groep van direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's). Andere DOAC's zijn rivaroxaban, apixaban en edoxaban. De DOAC's zijn opgenomen op bijlage 1A en 2 van de Regeling zorgverzekering (Rzv) en wel in het cluster 0B01AXBO V.

Geneesmiddelen opgenomen in het cluster 0B01AXBO V*			
ATC-code	Stofnaam	Merknaam	Toedieningsvorm en sterkte
B01AE07	dabigatran	Pradaxa®	Capsule. 75mg, 110mg, 150mg
B01AF01	rivaroxaban	Xarelto®	Tablet. 2,5mg, 10mg, 15mg, 20mg
B01AF01	rivaroxaban	Xarelto®	Granulaat voor suspensie <4kg. 1mg/ml Granulaat voor suspensie ≥4kg. 1mg/ml
B01AF02	apixaban	Eliquis®	Tablet. 2,5mg, 5mg
B01AF03	edoxaban	Lixiana®	Tablet. 15mg, 30mg, 60mg

*Voor deze DOAC's zijn (verschillende) bijlage 2 voorwaarden van toepassing.

De nadere voorwaarden voor dabigatran zijn, samen met die van apixaban, opgenomen in onderdeel 101 van bijlage 2 en luiden als volgt:

101. Dabigatran en apixaban

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder

- die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie,
- met nonvalvulair atriumfibrilleren en één of meer risicofactoren die dit geneesmiddel ter preventie van cerebrovasculair accident of systemische embolie gebruikt overeenkomstig de introductieleidraad die in Nederland door

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

M.J.S. de Vries
T +31 (0)6 110 489 80

Zaaknummer

2022004735

Onze referentie

2022005442

Uw referentie

CIBG-22-03252

Uw brief van

31 januari 2022

- de desbetreffende beroepsgroepen is aanvaard, of*
- c. *die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en de preventie van recidiverende DVT en PE.*

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
25 april 2022

Onze referentie
2022005442

Hoewel de huidige vergoedingsvoorwaarden voor de verschillende DOAC's gericht zijn op volwassenen, zijn de voorwaarden van rivaroxaban (na een uitbreiding van de geregistreerde indicatie en daaropvolgende beoordeling van het Zorginstituut) recentelijk uitgebreid voor een toepassing bij kinderen.^{I II}

Dabigatran is de tweede DOAC die een goedkeuring van de registratieautoriteit heeft gekregen voor een toepassing bij kinderen. De registratiehouder claimt dat bij de behandeling van veneuze trombo-embolie VTE bij kinderen dabigatran therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van rivaroxaban en vraagt om de nadere voorwaarden voor dabigatran uit te breiden voor deze groep.

De geregistreerde indicatie van dabigatran (Pradaxa®) na de uitbreiding luidt:

- Primaire preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knie vervangende operatie hebben ondergaan.
- Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar.^{III}

De registratie heeft betrekking op de capsules (75, 110 of 150 mg), omhuld granulaat (20, 30, 40, 50, 110 of 150 mg) en een poeder met oplosmiddel voor drank (6,25 mg/38 ml). Alleen de capsulevorm (voor patiënten van 8 jaar of ouder die de capsules in hun geheel kunnen doorslikken) is in Nederland beschikbaar. Omhuld granulaat (voor kinderen jonger dan 12 jaar) en de drank (bij kinderen jonger dan 1 jaar) met dabigatran zijn niet in Nederland op de markt.

De huidige vergoedingsaanvraag heeft alleen betrekking op dabigatran capsules. Om die reden is het verzoek van de aanvrager beperkt tot de groep patiënten vanaf 8 jaar. Voor jongere kinderen die de capsules niet kunnen doorslikken is geen vergoeding gevraagd. De aanvrager stelt voor de nadere voorwaarden voor dabigatran uit te breiden met de groep verzekerden van 8 tot 18 jaar, die op dit middel aangewezen zijn voor de behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van recidief VTE.

Uitkomst therapeutische waarde

De beoordeling van de therapeutische waarde en de beschrijving van de klinische studie staat in de bijlage.

^I Zorginstituut Nederland Diemen. 17 maart 2021. GVS advies rivaroxaban (Xarelto®) uitbreiding nadere voorwaarden. Beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/03/17/gvs-advies-rivaroxaban-xarelto-bij-de-preventie-en-behandeling-van-vte-bij-kinderen>.

^{II} De nadere voorwaarden voor rivaroxaban tabletten (nr 95) en rivaroxaban suspensie (nr 129) zijn met ingang van 1 juni 2021 aangepast. De uitbreiding luidt als volgt:

Rivaroxaban

Uitsluitend voor een verzekerde:

1. [...]
2. voor voldragen neonaten, zuigelingen en peuters, kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van recidief VTE na een antistollingsbehandeling gedurende ten minste 5 dagen.

^{III} EMA Amsterdam. 2021. Pradaxa. Samenvatting van Productkenmerken. Geraadpleegd in februari 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_nl.pdf.

Op basis van de gegevens in de bijlage concludeert het Zorginstituut dat dabigatran bij de behandeling van VTE bij kinderen van acht jaar of ouder therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling (laagmoleculairgewicht heparine of vitamine K antagonisten).

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
25 april 2022

Onze referentie
2022005442

Overige overwegingen

- Hoewel dabigatran ook geregistreerd is voor patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar is er geen geschikte toedieningsvorm voor de groep van 0-8 jaar verkrijgbaar op de Nederlandse markt. Voor jonge kinderen tot 8 jaar die in aanmerking komen voor behandeling van veneuze trombo-embolie is rivaroxaban suspensie beschikbaar.

Advies Zorginstituut

Dabigatran is reeds opgenomen op bijlage 1A met nadere voorwaarden bij volwassenen. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseert het Zorginstituut om bijlage 2 van de Rzv aan te passen. Nummer 101 kan gehandhaafd worden voor apixaban. Voor dabigatran kan de nieuwe voorwaarde worden opgesteld zoals hieronder geformuleerd (schuingedrukt). Uitbreiding met deze nadere voorwaarde gaat niet gepaard met meerkosten.

Omdat apixaban en edoxaban niet zijn geregistreerd bij kinderen, adviseert het Zorginstituut u de voorwaarden voor deze middelen waarmee dabigatran is geclusterd, niet te wijzigen.

Formulering bijlage 2 voorwaarde

140. Dabigatran

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde

- 1 van achttien jaar of ouder
 - a die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie,
 - b met nonvalvulair atriumfibrilleren en één of meer risicofactoren die dit geneesmiddel ter preventie van cerebrovasculair accident of systemische embolie gebruikt overeenkomstig de introductieleidraad die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen is aanvaard, of
 - c die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en de preventie van recidiverende DVT en PE, of
- 2 *van acht tot achttien jaar die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van recidief VTE na een parenterale antistollingsbehandeling gedurende ten minste 5 dagen.*

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

BIJLAGE

Inhoudelijke beoordeling (therapeutische waarde)

Dabigatran is recentelijk geregistreerd voor de behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van recidiverende VTE bij pediatrie patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar.¹ Deze nieuwe indicatie van dabigatran is nog niet door het Zorginstituut beoordeeld.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
25 april 2022

Onze referentie
2022005442

Behandelrichtlijn VTE bij kinderen

- De behandeling van VTE bij pediatrie patiënten is beschreven in het 'Diagnostiek en behandeling veneuze trombo-embolische complicaties bij kinderen', dat is opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK).²
In de richtlijn wordt o.a. geadviseerd om veneuze trombose bij kinderen te behandelen met heparine (laagmoleculair heparine (LMWH) of ongefractioneerde heparine), gevolgd door LMWH of vitamine K antagonisten (VKA: acenocoumarol, fenprocoumon); overweeg bij tieners een DOAC te gebruiken en bij tieners met een antitrombotische behandeling voor onbepaalde tijd de antistolling na 12 maanden om te zetten in rivaroxaban 10 mg 1 maal daags.
Verder zegt de richtlijn:
 - Laag-moleculair-gewicht heparine lijkt effectief voor de initiële behandeling van veneuze trombose bij kinderen.
 - Heparine of fondaparinux gevolgd door rivaroxaban is even effectief en veilig als heparine of fondaparinux gevolgd door vitamine K antagonisten voor de behandeling van veneuze trombose bij kinderen.
 - Dabigatran is veilig (grote bloeding risico 1,5%, recidief trombose risico 1,0%) voor secundaire preventie van veneuze trombose bij kinderen >3 maanden met persisterende risicofactoren voor trombose.
- De duur van de antistollingstherapie is 3 maanden bij een niet-persisterende risicofactor en 6 maanden bij idiopathische trombose. Bij een persisterende risicofactor wordt geadviseerd om de antistolling voort te zetten in profylactische of therapeutische dosering afhankelijk van de risicofactor, totdat de risicofactor verdwenen is. Een recidief trombose wordt behandeld voor onbepaalde tijd. De duur van de behandeling wordt per patiënt bepaald en is afhankelijk van de balans tussen tromboserisico en bloedingsrisico en wordt regelmatig geëvalueerd.²

Studiegegevens

De registratiehouder claimt dat bij de behandeling van VTE bij kinderen dabigatran therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van rivaroxaban. Voor deze toepassing is dabigatran niet direct onderzocht in vergelijking met rivaroxaban. Daarom zijn we genooddaakt een indirecte vergelijking te maken.

De voornaamste studie waarop de indicatie uitbreiding van dabigatran is gebaseerd, is de DIVERSITY studie (Halton et al 2020).^{3 4} Deze bestudeert de behandeling van VTE bij kinderen.

Dabigatran voor de preventie van recidief VTE bij kinderen is onderzocht in de vervolgstudie van de DIVERSITY studie (Brandão et al 2020).⁵

Tot slot zal de EINSTEIN junior studie (rivaroxaban bij kinderen) worden aangehaald.⁶ Deze studie is reeds besproken in onze beoordelingsrapport over rivaroxaban.⁷

DIVERSITY studie met dabigatran⁴

Deze studie is een open-label, gerandomiseerd, fase 2b/3, non-inferioriteitsonderzoek met parallele groepen waarbij dabigatran (dosering aangepast naar leeftijd en gewicht) direct wordt vergeleken met de standaardbehandeling (LMWH, ongefractioneerd heparine, vitamine K antagonist of fondaparinux).

In totaal werden 267 kinderen onderzocht (35 kinderen van 0 tot <2 jaar; 64 kinderen van 2 tot <12 jaar; 168 kinderen van 12 tot <18 jaar). Het gaat om kinderen met acute veneuze trombo-embolie die aanvankelijk worden behandeld met (5-21 dagen) parenterale antistolling en daarna aangewezen zijn op een anticoagulatie therapie van tenminste 3 maanden.

Het primaire eindpunt voor effectiviteit was een samengesteld eindpunt bestaande uit patiënten bij wie de trombus volledig verdwenen is, die vrij zijn van recidiverende VTE en die vrij zijn van mortaliteit gerelateerd aan VTE. De ongunstige effecten zoals grote bloedingen [time-to-event analyse op de behandelde populatie set] worden als secundair eindpunt onderzocht.

De belangrijkste resultaten van de DIVERSITY studie zijn hieronder weergegeven.⁴

	Controle groep	Interventie groep
n/N (%)	90/267 (34%)	77/267 (66%)
Behandeling n/N (%)	Standaardbehandeling <ul style="list-style-type: none">VKA 49/90 (54%)LMWH 40/90 (44%)Fondaparinux 1/90 (1%)	Dabigatran 177/177 (100%)
mediane blootstelling	85,0 dagen (IQR 80,0 tot 90,0)	85,5 dagen (IQR 78,0 tot 89,0)
1 ^e Uitkomstmaat (samengestelde maat)	38/90 (42%)	81/177 (46%)
	Gewogen verschil volgens Mantel-Haenszel methode: -0,04; 90%BI: -0,14 tot 0,07; p<0,0001 voor non-inferioriteit (marge 20%). Volgens protocol wordt bij non-inferioriteit getoetst op superioriteit (is dabigatran beter dan standaardbehandeling?). Deze werd niet vastgesteld (p=0,27).	
• Trombus volledig verdwenen	38 (42%)	81 (46%)
• Vrij van recidiverend VTE	83 (92%)	170 (96%)
• Vrij van VTE-gerelateerde sterfte	89 (99%) [‡]	177 (100%)
Aantal bloedingen tijdens behandeling	22/90 (24%)	38/176 (22%)
	Hazard ratio [HR] 1,15; 95% BI: 0,68 tot 1,94; p=0,61 (n.s.)	
ernstige bloedingen*	2/90 (2%)	4/176 (2%)
	HR 0,94; 95% BI: 0,17 tot 5,16; p=0,95 (n.s.)	

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
25 april 2022

Onze referentie
2022005442

Melding van SAE (Serious adverse events)	18/90 (20%)	22/176 (13%)
• Vasculaire stoornissen	3/90 (3%)	2/176 (1%)
• Gastro-intestinale bijwerkingen	2/90 (2%)	5/176 (3%)
‡: Er overleed één kind in de behandelgroep met standaardtherapie (ten gevolge van een retroperitoneale bloeding die volgens de behandelaars niet toe te wijzen was aan de behandeling).		

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
25 april 2022

Onze referentie
2022005442

Vervolgstudie van DIVERSITY⁵

Dit is een fase 3, een-armige veiligheidsstudie met patiënten uit de DIVERSITY-studie, aangevuld met nieuwe patiënten met VTE die reeds behandeld zijn met standaardbehandeling voor tenminste 3 maanden. Al deze kinderen (n=203) zijn behandeld met dabigatran (mediane behandelduur 36,3 weken; range 0-57 weken).

In totaal hadden 2/203 kinderen (1,0%) tijdens de behandeling VTE-recidief en 3/203 (1,5%) ernstige bloedingen, waarvan 2 (1,0%) gevallen van een klinisch relevante (maar niet-ernstige) bloeding en 37 (18,2%) gevallen van een kleine bloeding. Er zijn geen sterfgevallen gerapporteerd tijdens de behandeling.

Post-trombotisch syndroom tijdens behandeling werd gemeld bij 2/162 kinderen (1,2%), de recidief VTE betreft een diep veneuze trombose en een trombose in de centrale lijn.

EINSTEIN junior studie voor rivaroxaban⁶

Deze studie is reeds beschreven in ons beoordelingsrapport over rivaroxaban.⁷ De uitkomsten van deze beoordeling zijn hieronder weergegeven.

In totaal trad er bij 1,2% (4 van de 335) patiënten in de rivaroxaban arm een symptomatisch VTE recidief op en bij 3,0% (5 van de 165) patiënten in de controlearm. De secundaire uitkomstmaat, het samengesteld eindpunt van symptomatische VTE recidieven en asymptomatische verslechtering van het trombotisch lijden, trad op bij 1,5% (5 van de 335) patiënten in de rivaroxaban arm en bij 3,6% (6 van de 165) patiënten in de controlearm.

Met behulp van herhaalde beeldvorming, werd getoond dat bij 38,2% (128 patiënten) in de rivaroxaban arm de trombus was opgelost en bij 26,1% (43 patiënten) in de controlearm.

Ernstige (majeure) bloedingen en niet ernstige klinisch relevante bloedingen kwamen voor bij 10 kinderen (3%) in de rivaroxaban groep en bij 3 kinderen (2%) in de controlearm.

Samenvatting van de resultaten:

	Controlearm (heparine of VKA)	Rivaroxaban	
Symptomatische VTE recidief	5/165 (3,0%)	4/335 (1,2%)	HR 0,40; 95% BI: 0,11 -1,41
2 ^e uitkomstmaat (samengesteld eindpunt)	6/165 (3,6%)	5/335 (1,5%)	
Trombus opgelost	43/165 (26,1%)	128/335 (38,2%)	

Bloedingen	3/162 (2%)	10/329 (3%)	HR 1,58; 95% BI: 0,51-6,27
------------	------------	-------------	-------------------------------

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Discussie

De patiëntenpopulatie bij deze beoordeling van dabigatran betreft kinderen met veneuze trombo-embolie. De richtlijn adviseert om veneuze trombose bij kinderen te behandelen met parenterale antistolling (heparine), gevolgd door laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) of vitamine K antagonisten (VKA). In plaats van de standaardbehandeling met LMWH of VKA kan een DOAC worden ingezet.

Datum
25 april 2022

Onze referentie
2022005442

Op basis van de DIVERSITY studie, waarin dabigatran direct wordt vergeleken met standaardbehandeling, is geconcludeerd dat de interventiearm niet inferieur (marge 20%) is aan de controle arm wat betreft de primaire uitkomstmaat voor effectiviteit. Gewogen verschil volgens Mantel-Haenszel methode: -0,04; 90%BI: -0,14 tot 0,07; $p < 0,0001$. De geplande toets voor superioriteit laat zien dat deze niet kan worden vastgesteld ($p = 0,27$). Ook de ongunstige effecten van beide onderzoekarmen laten een vergelijkbaar beeld zien.

Bij de beoordeling van rivaroxaban zijn wij tot de conclusie gekomen dat rivaroxaban bij de behandeling van VTE bij kinderen therapeutisch meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling (laagmoleculairgewichtheparine en vitamine K antagonisten).⁷

Op basis van het studiedesign (EINSTEIN studie) kan er geen uitspraak worden gedaan over non-inferioriteit of superioriteit ten opzichte van de controlebehandeling. De resultaten van rivaroxaban arm uit de EINSTEIN junior studie lijken vergelijkbaar met de resultaten bij volwassenen. Aangezien de huidige standaardbehandeling bij kinderen moeilijkheden geeft met betrekking tot de toediening en monitoring, is de beschikbaarheid van een orale toediening, die gemakkelijker te doseren is en minder monitoring behoeft van meerwaarde voor pediatrische patiënten.

Het voordeel van toediening via orale toedieningsvorm die gemakkelijker is te doseren en minder monitoring behoeft gaat echter niet op voor dabigatran. Rivaroxaban, waaronder de farmaceutische vorm met een 1 mg/ml granulaat voor orale suspensie, is geregistreerd voor voldragen neonaten, zuigelingen en peuters, kinderen en adolescenten. Dabigatran capsule is echter niet geschikt voor kinderen jonger dan 8 jaar. De claim van de aanvrager ('bij de behandeling van VTE bij kinderen heeft dabigatran therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van rivaroxaban') is niet aangetoond.

Op basis van het bovenstaande concluderen wij dat dabigatran bij de behandeling van VTE bij kinderen van acht jaar of ouder therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling (laagmoleculairgewicht heparine of vitamine K antagonisten).

¹ EMA Amsterdam. 2021. Pradaxa. Samenvatting van Productkenmerken. Geraadpleegd in februari 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_nl.pdf.

² NVK Richtlijn. Diagnostiek en behandeling van veneuze trombo-embolische complicaties bij neonaten en kinderen tot 18 jaar. 2014. Eerste revisie 2020. Geraadpleegd in februari 2022 via

<https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/richtlijn?componentid=123797504&tagtitles=Algemene%252bKindergeneeskunde%2CCardiologie%2CHematologie>.

³ EMA Amsterdam. 2021. Pradaxa-H-C-829-X0122-G: EPAR - Assessment Report - Extension. Geraadpleegd in februari 2022 via

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/pradaxa-h-c-829-x-0122-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.

⁴ Halton J, Brandão LR, Luciani M, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e22-e33. doi:10.1016/S2352-3026(20)30368-9.

⁵ Brandão LR, Albisetti M, Halton J, et al. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children [published correction appears in *Blood*. 2020 May 7;135(19):1720]. *Blood*. 2020;135(7):491-504. doi:10.1182/blood.2019000998.

⁶ Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e18-e27. doi:10.1016/S2352-3026(19)30219-4.

⁷ Zorginstituut Nederland Diemen. 17 maart 2021. GVS advies rivaroxaban (Xarelto®) uitbreiding nadere voorwaarden. Beschikbaar via:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/03/17/gvs-advies-rivaroxaban-xarelto-bij-de-preventie-en-behandeling-van-vte-bij-kinderen>.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

25 april 2022

Onze referentie

2022005442