

Folia Pharmacotherapeutica mei 2020

Goed om te weten

Nieuwe dosering en indicatie voor rivaroxaban (Xarelto®): niet routinematig toevoegen aan acetylsalicylzuur voor secundaire cardiovasculaire preventie

Sinds april 2020 is rivaroxaban (Xarelto®) aan 2,5 mg in België op de markt. In associatie met acetylsalicylzuur heeft het als nieuwe indicatie: de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassenen met coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden en een hoog risico van ischemische voorvallen. Dit is gebaseerd op de resultaten van de COMPASS-studie uit 2017.

Deze studie vergeleek een combinatiebehandeling van rivaroxaban en acetylsalicylzuur met acetylsalicylzuur in monotherapie voor secundaire cardiovasculaire preventie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Ze toonde een voordeel voor de combinatiebehandeling op een primair samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, acuut myocardinfarct en CVA. Ook de mortaliteit in de groep die de combinatiebehandeling kreeg, was statistisch significant lager. Dit ging evenwel gepaard met een significante toename van de incidentie van majeure bloedingen. De studie gebeurde in een sterk geselecteerde populatie.

Het BCFI ziet momenteel geen plaats voor het routinematig toevoegen van rivaroxaban aan een behandeling met acetylsalicylzuur voor secundaire cardiovasculaire preventie. De voordelen op vlak van cardiovasculaire morbiditeit worden grotendeels tenietgedaan door de toename van het bloedingsrisico en de beperkte winst op vlak van mortaliteit kan niet hard gemaakt worden door de vroegtijdige stopzetting van de studie. Bij jonge hoogrisicopatiënten is er mogelijk een beperkte plaats mits het goed afwegen van de voor- en nadelen.

Sinds april 2020 is ook in België rivaroxaban (Xarelto®) aan 2,5 mg op de markt. Deze vorm heeft andere indicaties dan de hogere doses die reeds langer beschikbaar zijn. In associatie met acetylsalicylzuur (ASA) heeft rivaroxaban 2,5 mg als nieuwe indicatie de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassenen met coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden en een hoog risico op ischemische voorvallen (zie opmerking onderaan dit artikel voor de reeds bestaande indicatie voor rivaroxaban 2,5 mg). Deze nieuwe indicatie werd door het EMA en de FDA goedgekeurd op basis van de resultaten van de COMPASS-studie¹ uit 2017.

De COMPASS-studie

Deze grote (27.395 patiënten), gerandomiseerde, dubbelblinde, door de fabrikant van Xarelto® gesponsorde studie bij patiënten met gekende coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer vaatlijden vergeleek ASA monotherapie (100 mg/d; de standaardbehandeling voor secundaire cardiovasculaire preventie) met de combinatie ASA (100 mg/d) + rivaroxaban (2,5 mg 2 x/d) en met rivaroxaban monotherapie (5 mg 2 x/d)¹.



Het betreft hier een studie in een zeer geselecteerde populatie met strikte inclusiecriteria en een voorafgaande placebo run-in periode.

Inclusiecriteria:

- Patiënten met coronaire hartziekte:
 - doorgemaakt myocardinfarct in de voorbije 20 jaar
 - stabiele of instabiele angor op basis van gedocumenteerde aantasting van meerdere coronairen
 - stenting ter hoogte van meerdere coronairen
 - overbruggingen ter hoogte van meerdere coronairen
 - Indien jonger dan 65 jaar:
 - + gedocumenteerde atherosclerose van een 2e vaatbed naast de coronairen OF
 - + 2 additionele risicofactoren (roken, diabetes, matige of ernstige nierinsufficiëntie, hartfalen, ischemisch CVA meer dan 1 maand geleden)
- Patiënten met perifeer arterieel vaatlijden:
 - vasculaire ingrepen (bypass of stenting) ter hoogte van de onderste ledematen
 - amputatie van onderste lidmaat of voet omwille van arterieel vaatlijden
 - claudicatio intermittens (enkel-armindex < 0,90 of stenose van meer dan 50% op beeldvorming)
 - voorgeschiedenis van revascularisatie ter hoogte van de carotiden of asymptomatische stenose van de carotiden van meer dan 50% op beeldvorming

Placebo run-in: enkel patiënten met voldoende therapietrouw tijdens de placebo run-in periode (met acetylsalicylzuur 100 mg 1 x/d en placebo 2 x/d) mochten deelnemen aan de studie.

De studie werd vroegtijdig stopgezet omdat bij de eerste geplande interim-analyse (na 50% van het voorziene aantal events) een statistisch significant voordeel op het primaire eindpunt voor de combinatiebehandeling ten opzichte van ASA-monotherapie werd geobserveerd. De incidentie van het primaire eindpunt (samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, acuut myocardinfarct en CVA) was statistisch significant lager in de groep die ASA + rivaroxaban kreeg dan in de groep die ASA in monotherapie kreeg (NNT: 77 na een gemiddelde follow-up van 23 maanden). Ook de mortaliteit (secundair eindpunt) was statistisch significant lager in de groep die ASA + rivaroxaban kreeg dan in de groep die enkel ASA kreeg (NNT over 23 maanden: 143). De incidentie van majeure bloedingen (fatale bloedingen, symptomatische bloedingen in kritische organen, postoperatieve bloedingen leidend tot heroperatie en bloedingen waarvoor ziekenhuisopname nodig was) nam evenwel significant toe met de combinatiebehandeling (NNH over 23 maanden: 83).

In de subgroep van 75-plussers was er geen significant verschil tussen de combinatiebehandeling en ASA-monotherapie op het primaire eindpunt, maar wel een grotere toename van het bloedingsrisico vergeleken met de jongere subgroepen. Meer dan 90% van de patiënten in de COMPASS-studie had coronaire hartziekte, slechts een kleine 10% had perifeer vaatlijden zonder coronaire hartziekte. In deze laatste groep toonde de combinatiebehandeling geen voordeel boven ASA-monotherapie voor het primaire eindpunt.

In de groep die behandeld werd met de hogere dosis rivaroxaban (5 mg 2 x/d) in monotherapie verschilde de incidentie van het primaire eindpunt niet significant van deze in de groep die behandeld werd met ASA in monotherapie, maar was er wel een significante toename van het bloedingsrisico.

Commentaar van het BCFI

De COMPASS-studie werd uitgevoerd in een sterk geselecteerde populatie met een zeer sterk verhoogd risico van nieuwe ischemische cardiovasculaire voorvallen en de resultaten mogen dus niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar alle patiënten die ASA gebruiken voor secundaire cardiovasculaire preventie. De voordelen van de associatie ASA + rivaroxaban ten opzichte van ASA in monotherapie op vlak van cardiovasculaire morbiditeit worden grotendeels tenietgedaan door de toename van het bloedingsrisico. Het beperkte voordeel van de associatie op vlak van mortaliteit wordt door EMA als

onvoldoende bewezen beschouwd. Bij vroegtijdige stopzetting van een studie op basis van interimanalyses voor het primaire eindpunt, mogen immers geen claims gemaakt worden over de secundaire eindpunten^{2,3}. Het is betreurenswaardig dat de studie vroegtijdig werd stopgezet, want dit leidt vaak tot een overschatting van het voordeel van de experimentele behandeling.

Een andere studie bij patiënten met sterk verhoogd cardiovasculair risico (patiënten met gekende coronaire aandoening én recente deterioratie van chronisch hartfalen (een populatie deels uitgesloten uit de COMPASS-studie)) kon geen voordeel aantonen van een identieke combinatiebehandeling ten opzichte van ASA-monotherapie op hetzelfde primaire samengestelde eindpunt⁴.

Ook de hoge kostprijs van rivaroxaban moet in overweging genomen worden: in de VS schat men de kost per vermeden event op 1 miljoen dollar⁵ (de kostprijs van rivaroxaban in België is evenwel slechts een vijfde van de prijs in Amerika; omgerekend naar de Belgische situatie zou dit neerkomen op 180.000 € per vermeden event).

De combinatiebehandeling wordt in de meeste kritische commentaren slechts als “te overwegen” beschouwd bij een beperkt aantal patiënten² (niet voor 75-plussers, niet voor patiënten met enkel perifeer arterieel vaatlijden, enkel bij laag bloedingsrisico) of enkel binnen de strikte inclusiecriteria van de studie^{5,6} of zelfs helemaal niet aangeraden⁷. Het BCFI ziet momenteel zeker geen plaats voor het routinematig toevoegen van rivaroxaban aan een behandeling met ASA voor secundaire cardiovasculaire preventie. Bij jonge hoogrisicopatiënten is er mogelijk een beperkte plaats mits het goed afwegen van de voor- en nadelen. Het RIZIV voorziet enkel terugbetaling (in categorie B, met a priori controle) voor patiënten met coronaire hartziekte binnen de strikte inclusiecriteria van de studie; voor patiënten met enkel perifeer arterieel vaatlijden werd de aanvraag tot terugbetaling geweigerd.

Nota bene: Reeds bestaande indicatie voor rivaroxaban 2,5 mg

In verschillende Europese landen, maar niet in België, is deze lage dosis rivaroxaban al enkele jaren geleden gecommmercialiseerd met als indicatie de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassenen na een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers. Deze indicatie werd door het EMA goedgekeurd op basis van de ATLAS ACS 2-TIMI 51-studie (en staat dus al in de Europees goedgekeurde SKP), maar werd door de FDA geweigerd omwille van zware methodologische tekortkomingen aan deze studie en grote onduidelijkheden over de kosten-batenverhouding². Met de commercialisatie in België van rivaroxaban 2,5 mg, verschijnt deze indicatie eveneens in de nieuwe Belgische SKP. Voor deze patiënten (na acuut coronair syndroom), is er enkel terugbetaling indien zij voldoen aan de terugbetalingscriteria voor secundaire preventie bij coronaire hartziekte (= inclusiecriteria van de COMPASS-studie).

Specifieke bronnen

1 Eikelboom JW, Conolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118

2 Arznei-telegramm. Neue Indikation – Rivaroxaban (Xarelto) bei stabiler KHK und PAVK.A-t 2018;49:75-6.

3 EMA. Assessment report Xarelto. 26 July 2018. Via:https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0058-epar-assessment-report-variation_en.pdf

4 Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med* 2018;379:1332-42. doi:10.1056/NEJMoa1808848

5 Brett AS, Fleischmann KE. New indication for rivaroxaban: what are the tradeoffs? *NEJM Watch* November 1, 2018. Via: <https://www.jwatch.org/na47850/2018/11/01/new-indication-rivaroxaban-what-are-tradeoffs>

6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease. NICE Technology appraisal guidance 607, 17 October 2019.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta607>

7 Rédaction Prescrire. Angor stable et antithrombotique. Ajout de rivaroxaban à l'aspirine: bénéfice incertain, risques avérés. *Rev Prescr* 2018;38:771-2.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.