

**SÖKANDE**Bristol-Myers Squibb  
Box 1172  
171 23 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-05-29 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Eliquis	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 14 tabletter	597940	139,02	187,00
Eliquis	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 56 tabletter	569416	556,08	614,00
Eliquis	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 100 x 1 tabletter (endos)	457794	993,00	1 060,00
Eliquis	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 168 tabletter	552211	1 668,51	1 749,00
Eliquis	Filmdragerad tablett	2,5 mg	Blister, 168 tabletter	119614	1 668,51	1 749,00

**Villkor**

Företaget ska senast den 1 jan 2016 redovisa följande information till TLV:

1. En jämförelse mellan Eliquis och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet vid behandling föranledd av förmaksflimmer.

## ANSÖKAN

Bristol-Myers Squibb (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Eliquis	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 14 tabletter	597940	139,02
Eliquis	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 56 tabletter	569416	556,08
Eliquis	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 100 x 1 tabletter (endos)	457794	993,00
Eliquis	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 168 tabletter	552211	1 668,51
Eliquis	Filmdragerad tablett	2,5 mg	Blister, 168 tabletter	119614	1 668,51

## UTREDNING I ÄRENDET

Eliquis 2,5 mg ingår sedan 2011 i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention endast som profylax av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik.

Eliquis har därefter fått en ny utökad indikation som lyder:

”Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer, såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), ålder  $\geq 75$  år, hypertoni, diabetes mellitus, symtomatisk hjärtsvikt (NYHA-klass  $\geq$  II).”

Företaget ansöker nu om subvention för en ny styrka, 5 mg, för en ny förpackning av 2,5 mg, för en ny indikation som gäller både 2,5 mg och 5 mg, samtidigt som de sänker priset på de befintliga tablettarna innehållande 2,5 mg. Företagets ansökan avser således generell subvention för samtliga styrkor och förpackningar.

Eliquis används till vuxna för att förhindra att blodproppar bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) och ytterligare minst en riskfaktor. Blodproppar kan lossna och transporteras till hjärnan och där orsaka en stroke, eller till andra organ och där förhindra normalt blodflöde till dessa organ (vilket även kallas för systemembolism). En stroke kan vara livshotande och kräver omedelbar kontakt med sjukvården. Förmaksflimmer är den vanligaste rubbningen av hjärtrytmen. Det finns drygt 200 000<sup>1</sup> individer med diagnosen förmaksflimmer i Sverige och det är vanligare i högre åldrar.

<sup>1</sup> SBU. Förmaksflimmer. Förekomst och risk för stroke. 2013

För personer som har förmaksflimmer ökar risken för stroke. I ett internationellt vedertaget riskbedömningsverktyg, CHADS<sub>2</sub>, ges poäng för olika riskfaktorer<sup>2</sup>. Personer med förmaksflimmer och  $\geq 1$  poäng är riskindivider.

För att förhindra stroke behandlas många patienter som har förmaksflimmer och ytterligare minst en riskfaktor för stroke med antikoagulantia (blodförtunnande läkemedel). Det vanligaste läkemedlet som används är warfarin. Känsligheten för warfarin varierar mellan individer och påverkas bland annat av kost och andra läkemedel. Vid behandling med warfarin måste patienten gå på regelbundna kontroller och dosen justeras för att patienten ska vara rätt inställd. Kontroll av warfarinbehandling sker genom analys av protrombinkomplex (PK). Effekten av behandlingen uttrycks med ett standardiserat mått, så kallat ”international normalized ratio” (INR). Målet är att PK (INR) är i intervallet 2–3.

Ett mått på kvaliteten av behandling med antikoagulantia är TTR (”time in therapeutic range”). Detta mått avspeglar graden av terapeutisk kontroll i form av den tid som patienten har ett PK(INR)-värde inom avsett målintervall. I Sverige betraktas warfarinbehandlingen ha en hög kvalitet, mätt som TTR.

Ett alternativ till warfarin vid förmaksflimmer är trombocythämmande behandling (minskar blodplättarnas förmåga att klumpa ihop sig) med acetylsalicylsyra (ASA), eventuellt med tillägg av klopido­grel. Behandling med ASA används främst vid låg tromboembolisk risk (CHADS<sub>2</sub> 0–1) eller till patienter som har kontraindikationer för warfarin. Även patienter som förväntas ha sämre följsamhet till eller högre risk med warfarin erbjuds ofta istället behandling med ASA. Den dokumenterade effekten av ASA är låg.

Eliquis innehåller den verksamma substansen apixaban och är ett antikoagulantia som bidrar till att förhindra att blodproppar bildas genom att selektivt blockera faktor Xa, som är en viktig komponent vid koagulering av blodet. Den rekommenderade dosen av Eliquis är 5 mg två gånger dagligen. Vissa patientgrupper rekommenderas 2,5 mg två gånger dagligen. För patienter med NVAF och som uppfyller minst två av följande kriterier är den rekommenderade dosen av Eliquis 2,5 mg oralt två gånger dagligen: ålder  $\geq 80$  år, kroppsvikt  $\leq 60$  kg eller serumkreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (133  $\mu$ mol/l). Även patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CrCl 15–29 ml/min) ska ha nedsatt dos.

Eliquis har studerats på patienter med NVAF i två fas 3-studier; AVERROES och ARISTOTLE. I AVERROES jämfördes Eliquis med ASA och i ARISTOTLE med warfarin.

I AVERROES randomiserades 5 598 patienter som ansågs vara olämpliga för vitamin K-antagonist (VKA) till behandling med Eliquis 5 mg två gånger dagligen (eller 2,5 mg två gånger dagligen till utvalda patienter) eller ASA. Patienterna exponerades för studieläkemedlet under i genomsnitt 14 månader. Medelåldern var 69,9 år. Den genomsnittliga CHADS<sub>2</sub>-poängen var 2,0 och 13,6 % av patienterna hade tidigare drabbats av stroke eller TIA.

---

<sup>2</sup> Detta risk-score har vidareutvecklats till CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

I ARISTOTLE randomiserades totalt 18 201 patienter till dubbelblind behandling med Eliquis 5 mg två gånger dagligen (eller 2,5 mg två gånger dagligen för utvalda patienter) eller warfarin (mål-INR 2,0–3,0). Patienterna exponerades för studieläkemedlet i genomsnitt 20 månader. Medelåldern var 69,1 år. Den genomsnittliga CHADS<sub>2</sub>-poängen var 2,1 och 18,9 % av patienterna hade tidigare drabbats av stroke eller TIA.

ARISTOTLE inkluderade patienter med förmaksflimmer som var lämpliga för warfarin, både sådana som prövat warfarin tidigare och sådana som inte prövat warfarin tidigare. Inklusionskriterier var patienter  $\geq 18$  år med dokumenterat förmaksflimmer eller förmaksfladder och med minst ytterligare en riskfaktor för stroke. Inkluderade riskfaktorer var ålder  $\geq 75$  år, tidigare stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), eller systemisk embolism; antingen symtomatisk hjärtsvikt de 3 senaste månaderna eller vänsterkammars ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ ; diabetes mellitus eller hypertoni som kräver farmakologisk behandling.

I studien uppnådde Eliquis en statistiskt signifikant överlägsenhet jämfört med warfarin med avseende på det primära effektmåttet profylax av stroke (hemorragisk eller ischemisk) och systemisk embolism, risken var 1,27 % per år för Eliquis och för warfarin var den 1,60 % per år, (riskratio= 0,79 (95 % CI :0,66-0,95), p 0,0114).

För patienter som randomiserades till warfarin var mediantiden inom terapeutiskt intervall (INR 2-3) 66 %.

De viktigaste sekundära effektmåten var större blödning och dödsfall av alla orsaker. Statistiskt signifikant överlägsenhet uppnåddes även för dessa båda sekundära effektmått.

Effektresultaten för förspecificerade undergrupper, inklusive CHADS<sub>2</sub>-poäng, ålder, kroppsvikt, kön, njurfunktionsstatus, tidigare stroke eller TIA och diabetes, var enhetliga med de primära effektresultaten för hela studiepopulationen.

I ARISTOTLE var den totala andelen behandlingsavbrott på grund av biverkningar 1,8 % för Eliquis och 2,6 % för warfarin.

Incidensen av större gastrointestinala blödningar, var 0,76 % per år med Eliquis och 0,86 % per år med warfarin.

Resultaten av större blödningar för de förspecificerade undergrupperna inklusive CHADS<sub>2</sub>-poäng, ålder, kroppsvikt, kön, njurfunktionsstatus, tidigare stroke eller TIA och diabetes, var enhetliga med resultaten för hela studiepopulationen.

Sverige har en hög kvalitet på warfarinbehandlingen jämfört med resten av världen. För att kunna tolka resultaten i ARISTOTLE utifrån svenska förhållanden är det viktigt att se specifikt på de studieresultaten som svarar mot den övre kvartilen (cTTR > 72,2). Resultaten i övre kvartilen var i linje med resultaten som observerades för hela studien.

### **Jämförelsealternativ**

Det finns tre nya antikoagulantia på den svenska marknaden, Eliquis, Xarelto och Pradaxa. Det finns inga direkt jämförande studier mellan dessa tre preparat, men alla tre har jämförts mot warfarin och det finns publicerade indirekta jämförelser.

Pradaxa beviljades subvention vid förmaksflimmer i december 2011. Pradaxa omvandlas till den aktiva substansen dabigatran, som har en direkt hämmande effekt på koagulationsfaktorn trombin. Den trombinhämmande effekten av dabigatran är specifik och reversibel. Det finns två styrkor av Pradaxa, normaldos är 150 mg två gånger per dag till patienter under 80 år och 110 mg till patienter över 80 år två gånger per dag.

Pradaxa har studerats mot warfarin i RE-LY som var en öppen studie där patienterna hade en CHADS<sub>2</sub> medelpoäng på 2,1. Drygt 20 % av patienterna har tidigare haft en stroke. Dosen av warfarin titrerades så att INR värdet var mellan 2-3.

När Pradaxa beviljades subvention bedömde TLV att warfarin vara det relevanta jämförelsealternativet.

Xarelto beviljades subvention vid förmaksflimmer i oktober 2012. Xarelto innehåller den verksamma substansen rivaroxaban. Rivaroxaban är en selektiv hämmare av faktor Xa. Det finns två styrkor av Xarelto som är avsedda för behandling av förmaksflimmer, 15 mg och 20 mg. Normaldos vid förmaksflimmer är 20 mg en gång om dagen.

Xarelto har studerats mot warfarin i ROCKET AF, som var en dubbelblindad och randomiserad studie där patienterna har en CHADS<sub>2</sub> medelpoäng på 3,5. Drygt 55 % har tidigare haft en stroke, vilket betyder att dessa patienter också har en högre grad av följsjukdomar på grund av stroke än de patienter som har en lägre CHADS<sub>2</sub>-poäng. Dosen av warfarin har titrerats för att nå INR 2-3.

När Xarelto beviljades subvention ansågs Pradaxa vara det relevanta jämförelsealternativet. Utifrån befintligt underlag ansåg TLV att Xarelto och Pradaxa kan bedömas som likvärdiga behandlingsalternativ för svenska förhållanden. Osäkerheten i den indirekta analysen mellan Xarelto och Pradaxa bedömdes vara större än vid konventionell metaanalys på grund av stora skillnader i studiedesign och patientpopulation. Med hänsyn till det medicinska underlaget och ett expertutlåtande från Bengt Ljungberg på Läkemedelsverket drog TLV slutsatsen att det inte finns några signifikanta skillnader mellan Xarelto och Pradaxa för svenska förhållanden.

Företaget anser att warfarin, ASA, Xarelto och Pradaxa är det relevanta jämförelsealternativen till Eliquis.

### **Indirekta jämförelser**

Företaget har bifogat två publicerade indirekta jämförelser samt en opublicerad<sup>3</sup> indirekt jämförelse. Dessa visar samstämmiga resultat. På enskilda parametrar finns det skillnader av signifikans mellan preparaten.

De indirekta analyserna baseras på tre studier: RE-LY (Pradaxa, dabigatran), ROCKET-AF (Xarelto, rivaroxaban) och ARISTOTLE (Eliquis, apixaban) Alla har warfarin som gemensam komparator. Det primära effektmåttet var detsamma i alla tre studierna, stroke eller systemisk embolism. I ROCKET-AF ingick patienter med högre risk, de var äldre och en större andel av populationen hade tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism (sekundärprevention) jämfört med de patienter som ingick i ARISTOTLE och RE-LY. Dessutom var patienterna i kontrollarmen (warfarin) sämre inställda i ROCKET-AF (median TTR i Aristotle var 66 %, i ROCKET AF 58 % och i RE-LY 67 %).

Metoden för indirekt metaanalys<sup>4</sup> förutsätter antagande om likhet avseende patientkaraktäristika och utförande. Jämförelser som involverar Xarelto är förenade med risk för bias, då studiepopulation och studiedesign i ROCKET-AF skiljer sig från de övriga studierna.

Det finns flera indirekta jämförelser där man jämför den relativa effekten och säkerheten för Pradaxa (2 doser), Xarelto och Eliquis med varandra. I sammanfattningen för en av dessa<sup>5</sup> anges att det var en signifikant lägre risk för stroke och systemisk embolism (26 %) för Pradaxa (150 mg 2 gånger dagligen) jämfört med Xarelto. Det var ingen signifikant skillnad mellan Eliquis jämfört med Pradaxa (båda doserna) eller Xarelto; eller Xarelto jämfört med Pradaxa 110 mg 2 gånger dagligen i att förebygga stroke och systemisk embolism. För ischemisk stroke var det ingen signifikant skillnad mellan de nya medlen. Risken för större blödning var signifikant lägre med Eliquis jämfört med Pradaxa 150 mg (26 %) och Xarelto (34 %), men inte signifikant lägre än för Pradaxa 110 mg. För säkerhetsmått var det ingen signifikant skillnad mellan Eliquis och Pradaxa 110 mg. Eliquis hade färre större eller kliniska relevanta blödningar (34 %) jämfört med Xarelto. Jämfört med Xarelto hade Pradaxa 110 mg färre större blödningar (23 %) och intrakraniella blödningar (54 %). Det var ingen signifikant skillnad i hjärtinfarkt mellan Pradaxa (båda doserna) och Eliquis.

Utifrån de funna resultaten drar författarna slutsatsen att trots osäkerheter med indirekta jämförelser så fann de inga relevanta signifikanta skillnader i effekt mellan Eliquis, Pradaxa (båda doserna) och Xarelto. Pradaxa 150 mg var överlägsen Xarelto i vissa effektmått, medan större blödning var signifikant lägre med Pradaxa 110 mg eller Eliquis jämfört med Xarelto. Endast en direkt jämförande studie mellan de nya preparaten skulle till fullo kunna svara på frågan om eventuella skillnader i effekt och säkerhet mellan de nya preparaten avsedda att förebygga stroke hos patienter med förmaksflimmer, enligt författarna.

---

<sup>3</sup> Den opublicerade ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen

<sup>4</sup> Bucher

<sup>5</sup> Lip et al 2012. Journal of the American College of Cardiology, Vol. 60, No. 2, 2012

Författarna kommenterar att jämförelser mellan studier alltid är försedda med stora svårigheter och att indirekta jämförelser har många begränsningar, särskilt när populationerna skiljer mellan studierna och ska därför inte övertolkas.

Företaget har även bifogat en annan indirekt jämförelse<sup>6</sup> som jämför effekt och säkerhet mellan de tre nya preparaten. Oddskvoter för utvalda mått jämfördes indirekt. De tre studierna skiljde sig signifikant i termer av CHADS<sub>2</sub> score och antalet individer med en tidigare rapporterad stroke, TIA eller systemisk embolism. Det uppskattade odds kvoten för stroke och systemisk embolism var 1,35 för Xarelto jämfört med Pradaxa 150 mg (p=0,04), 0,97 för Xarelto jämfört med Pradaxa 110 mg (p=0,81), 1,22 för Eliquis jämfört med Pradaxa 150 mg (p=0,18), 0,88 för Eliquis jämfört med Pradaxa 110 mg (p=0,34) och 0,9 för Eliquis jämfört med Xarelto (P=0,43).

Den uppskattade oddskvoten för större blödning var 1,10 för Xarelto jämfört med Pradaxa 150 mg (p=0,36), 1,28 för Xarelto jämfört med Pradaxa 110 mg (p=0,02), 0,74 för Eliquis jämfört med Pradaxa 150 mg (p=0,004), 0,87 för Eliquis jämfört med Pradaxa 110 mg (p=0,17) och 0,68 för Eliquis jämfört med Xarelto (p<0,001).

Författarnas slutsats är att tillgänglig data inte indikerar någon signifikant skillnad i effektivitet mellan Pradaxa 150 mg och Eliquis i att förebygga stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer. Det verkar däremot som om Eliquis förknippas med färre större blödningar än Pradaxa 150 mg och Xarelto. Författarna konstaterar även att en sådan här indirekt jämförelse endast ska användas för att generera hypoteser som behöver testas i randomiserade prövningar som jämför de tre läkemedlen direkt.

EMA<sup>7</sup> har i sitt utredningsprotokoll skrivit följande "Apixaban also compares favourably with available published data of other new anti-thrombotics, like dabigatran and rivaroxaban, but direct comparison is lacking."

Läkemedelsverket har i ett yttrande till TLV sagt följande: "För apixaban visades överlägsenhet i pivotala studien vad gäller både stroke som minskad blödningsrisk vilket man för de andra preparaten inte lyckats visa lika övertygande men studiepopulationerna och studieuppläggen för de tre nya preparaten är så olika att man inte enligt vår mening kan dra några säkra slutsatser om skillnader i effekt och säkerhet i frånvaro av direkt jämförande studier. Således finns enligt vår mening inte underlag för påståenden om överlägsen effekt eller säkerhet för något av preparaten jämfört med de andra två även om EMAs rapport skulle kunna antyda det."

Andra organisationer som NICE<sup>8</sup> och SMC<sup>9</sup> har ansett att warfarin är ett relevant jämförelsealternativ till Eliquis och den direkt jämförande studien mot warfarin ligger till grund för deras kostnadseffektivitetsbedömningar. NICE och SMC konstaterar att Eliquis är kostnadseffektivt i jämförelse med warfarin. NICE konstaterar även att det inte finns evidens

<sup>6</sup> Mantha et al 2012, Thrombosis and Haemostasis 108.3/2012

<sup>7</sup> European Medicines Agency

<sup>8</sup> National Institute for Health and Care Excellence

<sup>9</sup> Scottish Medicines Consortium

för att dra slutsatser om skillnader i kostnadseffektiviteten mellan de tre nya preparaten. SMC skriver att resultaten tyder på att det inte finns någon signifikant skillnad mellan Eliquis, Pradaxa och Xarelto i någon av effektvariablerna hos de patienter som passade för antikoagulationsbehandling eller hos de som inte passade för denna behandling.

### **Hälsoekonomi**

Företaget ansöker om samma pris per dag för Eliquis som Xarelto har per dag, det vill säga 20,82 kronor. Pradaxa kostar 25,38 kronor per dag. Waran kostar 2,16 kronor per dag.

Företaget har gjort en hälsoekonomisk modell där Eliquis ställs mot ASA, Waran, Pradaxa eller Xarelto för patienter med förmaksflimmer som behöver antikoagulerande behandling. I modellen analyseras dels skillnader i kostnader, dels skillnader i effekt och säkerhet mätt i kvalitetsjusterade levnadsår.

Modellen är uppbyggd på liknande sätt som andra modeller för nya antikoagulantia<sup>10</sup>. Patienterna har en medelålder på 70 år när behandling inleds och ett CHADS<sub>2</sub> på 2,1.

Analysen jämfört med Pradaxa och Xarelto bygger på en indirekt opublicerad effektjämförelse. Utifrån att allt tillgängligt underlag inte kan fastslå några skillnader mellan de tre nya antikoagulantia blir resultatet mellan dem som bygger på den indirekta opublicerade jämförelsen inte relevant.

Analysen jämfört med Waran och ASA bygger på direkt jämförande data. Effekt- och säkerhetsmått är hämtade från de direkt jämförande studierna mellan Eliquis och Waran respektive Eliquis och ASA. Patientkaraktistika vad avser kön, ålder och strokerisk utgår från fördelningen i de kliniska studierna. Dessa kan ändras så att de mer exakt liknar situationen i Sverige. Modellens resultat ändras endast lite då. En anpassning är gjord för att avspegla en svensk patientpopulation med avseende på graden av kontroll av Waran. Enligt företagets modell är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår måttlig, runt 300 000 kronor, jämfört med Waran eller med ASA för dem som inte är lämpliga för Waran.

## **SKÅLEN FÖR BESLUTET**

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och

---

<sup>10</sup> Se exempelvis Sorensen SV et al. A comparative analysis of models used to evaluate the cost-effectiveness of dabigatran versus warfarin for the prevention of stroke in atrial fibrillation. Pharmacoec 2013 published online 25 april

Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-Effectiveness of Rivaroxaban Compared to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2012;110(6):845-851



4153/2012

2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

TLV gör följande bedömning.

Eliquis används till vuxna för att förhindra att blodproppar bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) och ytterligare minst en riskfaktor. Patienter med förmaksflimmer har en varierande svårighetsgrad beroende på vad de i övrigt har för samsjuklighet. Sammantaget bedömer TLV att sjukdomens svårighetsgrad är måttlig.

För att förhindra stroke behandlas många patienter som har förmaksflimmer och ytterligare minst en riskfaktor för stroke med antikoagulantia. Det finns tre nya antikoagulantia på den svenska marknaden, Eliquis, Xarelto och Pradaxa. TLV har tidigare beviljat subvention för Xarelto och Pradaxa.

Det finns inga direkt jämförande studier mellan dessa tre preparat, men alla tre har jämförts mot warfarin och det finns publicerade indirekta jämförelser. Företaget har bifogat indirekta jämförelser mellan dessa tre nya preparat som visar samstämmiga resultat. På enskilda parametrar finns det skillnader av signifikans mellan preparaten.

Läkemedelsverket har i ett yttrande till TLV uppgett att studiepopulationerna och studieuppläggen för de tre nya preparaten är så olika att det inte kan dras några säkra slutsatser om skillnader i effekt och säkerhet i frånvaro av direkt jämförande studier. Detta gör att underlag för påståenden om överlägsen effekt eller säkerhet för något av preparaten jämfört med de andra två inte finns. TLV delar denna bedömning.

När TLV bedömer ifall ett preparat ska få subvention görs en jämförelse mot det mest kostnadseffektiva relevanta jämförelsealternativet. TLV har i tidigare beslut bedömt Xarelto som kostnadseffektiv som profylax mot stroke eller systemisk embolism i jämförelse med Pradaxa för patienter med förmaksflimmer. TLV anser därför att relevant jämförelsealternativ till Eliquis är Xarelto. Företaget ansöker om samma pris per dag för Eliquis som priset för Xarelto. TLV bedömer därmed att Eliquis är kostnadseffektiv till det ansökta priset.

Då det saknas data på följsamhet för Eliquis i svensk klinisk praxis bedömer TLV att företaget ska komma in med sådana data, varför beslutet ska förenas med ett villkor.

Sammantaget finner TLV att kriterierna i 15§ lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda och att ansökan därmed ska bifallas med angivet villkor.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg, juristen Marianne Aufrecht-Gustafsson, medicinska utredaren Lisa Landerholm och seniora medicinska rådgivaren Rune Dahlqvist.

Catarina Andersson Forsman

Fredrika Rydén