

Datum
2012-10-02

Vår beteckning
280/2012

SÖKANDE

BAYER AB
Box 606
169 26 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2012-10-03 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Xarelto®	Filmdragerad tablett	15 mg	Blisters, 28 tabletter	390283	558,63	617,00
Xarelto®	Filmdragerad tablett	15 mg	Blisters, 42 tabletter	139013	837,94	901,50
Xarelto®	Filmdragerad tablett	15 mg	Blisters, 98 tabletter	594353	1955,19	2041,50
Xarelto®	Filmdragerad tablett	15 mg	Blisters, 100 x 1 tabletter (endos)	434127	1995,10	2082,00
Xarelto®	Filmdragerad tablett	20 mg	Blisters, 28 tabletter	578944	558,63	617,00
Xarelto®	Filmdragerad tablett	20 mg	Blisters, 98 tabletter	124105	1955,19	2041,50
Xarelto®	Filmdragerad tablett	20 mg	Blisters, 100 x 1 tabletter (endos)	147430	1995,10	2082,00

Villkor

Företaget ska senast den 1 september 2015 redovisa följande information för TLV:

1. En sammanställning av tillgängliga resultat från Xantus och Garfield. Resultaten ska jämföras med den analys som har gjorts vid subventionsbeslutet.
2. En jämförelse mellan Xarelto och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet vid behandling föranledd av förmaksflimmer.

ANSÖKAN

BAYER AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Xarelto®	Filmdragerad tablett	15 mg	Blistert, 28 tabletter	390283	558,63
Xarelto®	Filmdragerad tablett	15 mg	Blistert, 42 tabletter	139013	837,94
Xarelto®	Filmdragerad tablett	15 mg	Blistert, 98 tabletter	594353	1955,19
Xarelto®	Filmdragerad tablett	15 mg	Blistert, 100 x 1 tabletter (endos)	434127	1995,10
Xarelto®	Filmdragerad tablett	20 mg	Blistert, 28 tabletter	578944	558,63
Xarelto®	Filmdragerad tablett	20 mg	Blistert, 98 tabletter	124105	1955,19
Xarelto®	Filmdragerad tablett	20 mg	Blistert, 100 x 1 tabletter (endos)	147430	1995,10

UTREDNING I ÄRENDET

Xarelto 10 mg ingår sedan 2009 inom förmånssystemet och har en begränsad subvention sedan 2011 till den godkända indikationen ” förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik”.

Den här ansökan behandlar två nya styrkor, 15 mg och 20 mg. De nya styrkorna har fått två nya indikationer, dels för patienter med förmaksflimmer för att förebygga stroke och systemisk emboli (förmaksflimmerindikationen) och dels för behandling av djup ventrombos och förebyggande av återkommande djup ventrombos och pulmonär emboli (DVT-indikationen).

Xarelto innehåller den aktiva substansen rivaroxaban. Rivaroxaban är en faktor Xa-hämmare. Genom att faktor Xa blockeras minskar trombinnivåerna, vilket minskar risken för att blodproppar bildas i venerna och artärerna.

Förmaksflimmer är den vanligaste rubbningen av hjärtrytmen som förekommer hos omkring 100 000 personer i Sverige. Förmaksflimmer ökar risken för att det bildas blodproppar och innebär en årlig risk för stroke på 3-5 %.

För att förhindra stroke behandlas många patienter som har förmaksflimmer och ytterligare minst en riskfaktor för stroke med antikoagulantia. Den vanligaste antikoagulantian som används är warfarin. Vid behandling med warfarin måste patienten gå på regelbundna kontroller och justeras för att 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) där målet är att PK (INR) är i intervallet 2–3. En säker warfarinbehandling kräver regelbundna kontroller av PK(INR). Ett mått för 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.

Sverige har, jämfört med många andra länder, en hög kvalitet på warfarinbehandlingen. I ett flertal register och sammanställningar rapporteras genomsnittliga TTR på omkring 75 procent eller högre.

Sedan 2011 finns Pradaxa som ett alternativ till warfarin. Pradaxa är en trombinhämmare. En skillnad mellan Pradaxa och warfarin är att patienten förväntas behöva färre kontakter med sjukvården för uppföljning av behandling med Pradaxa. Det finns mindre data om de långsiktiga effekterna av Pradaxa jämfört med warfarin. Socialstyrelsen har i sina riktlinjer för hjärtsjukvård inkluderat warfarin och Pradaxa för behandling till patienter med förmaksflimmer och annan riskfaktor. Behandling med Pradaxa ges dock genomgående en lägre prioritering jämfört med warfarinbehandling.

Djup ventrombos (DVT) drabbar ca 150–200 per 100 000 invånare och år. Risken att drabbas ökar kraftigt med stigande ålder. Symtom som exempelvis svullnad eller smärtor i benen kan vara ett första tecken på DVT. Sjukdomen har obehandlad en allvarlig prognos. En allvarlig komplikation är lungemboli och runt 50 procent av patienterna med symptomatisk DVT har också lungembolier vid diagnosen.

Standardakutbehandlingen idag för DVT är lågmolekylärt heparin (LMH) givet en gång dagligen. Samtidigt som man behandlar med LMH ges även warfarin från första dagen som en sekundär profylax. Warfarin har full antikoagulanteffekt först efter 5 dagar varav behandling med LMH ska fortgå i minst fem dagar tills man når INR på 2,5- 3,0 som bör hållas de första 1-2 månaderna för att sedan sänkas till 2,0- 3,0. Warfarinbehandlingens längd beror på DVTs svårighetsgrad och kan variera mellan 6 veckor och livslång terapi.

För förmaksflimmerindikationen har effekten av Xarelto studeras i en multinationell, randomiserad, kontrollerad, dubbelblindad klinisk multicenterstudie i fas-III som heter ROCKET AF. I studien fick 14 183 patienter antingen Xarelto 20 mg dagligen eller warfarin för att nå ett målvärde för INR på 2,5.

Xarelto var lika bra som warfarin avseende det kombinerade primära effektmåttet bestående av stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet. I den behandlande patientpopulationen förekom stroke eller systemisk embolism hos 269 patienter som fått Xarelto (2,12 % per år) respektive 306 patienter som fått warfarin (2,42 % per år). Den totala effekten var tämligen konstant i subgrupper som olika åldersgrupper, olika CHADS2-poäng samt i grupper av olika grader av njurproblem samt annan samtida sjukdom.

Incidensen för det primära säkerhetsmättet (allvarlig blödning samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var likartad för bägge behandlingsgrupperna (5,4 % i båda grupperna). Graden av kritiska organblödningar och död relaterad till blödningar var lägre för patienter som fick Xarelto jämfört med de som fick warfarin. Incidensen av intrakraniella blödningar är signifikant lägre hos dem som fick Xarelto jämfört med dem som fick warfarin (55/7111 vs 84/7125).

Resultaten för cTTR ("centre's mean time in therapeutic range") från ROCKET AF har uppdelats i kvartiler (från den fjärdedel av centra som låg lägst avseende cTTR till den fjärdedel som låg högst avseende cTTR). Företaget har gjort en subgruppsanalys i den övre kvartilen (dvs den fjärdedel av centra som låg högst med avseende på cTTR) för att undersöka hur resultaten i ROCKET-AF kan motsvara svenska förhållanden. Resultaten visar att hasardkvoten¹ i övre kvartilen var i linje med de hasardkvoter som observerades för hela studien. Konfidensintervallen har blivit större i den här subgruppsanalysen så inget effektmått är längre statistisk signifikant. I primära effektmåttet stroke eller systemisk embolism är resultatet likvärdigt mellan warfarin och Xarelto.

Resultaten för intrakraniella blödningar visar ett numerisk lägre medeltal av hasardkvoten för Xarelto i övre kvartilen (0,50) jämfört med hela studien (0,67) jämfört med warfaringruppen. Dock är resultatet inte statistisk signifikant till skillnad från resultatet från hela studien.

Det finns inga direkt jämförande studier mellan Xarelto och Pradaxa. Lip et al² har i augusti 2012 publicerat en artikel där de indirekt jämfört Xarelto och Pradaxa. De fann generellt att alla nya antikoagulantia som en helhet minskade risken för stroke och systemisk embolism, hemorragisk stroke samt död jämfört med warfarin. Dessutom minskades risken för att få stora och intrakraniella blödningar med de nya antikoagulantia jämfört med warfarin.

Vid jämförelse mellan Xarelto och Pradaxa observerades några effektmått som var signifikanta. Andelen som fick hemorragisk stroke var lägre för de patienter som fick Pradaxa jämfört med Xarelto, medan de som fick hjärtinfarkter var lägre hos den grupp som fick Xarelto jämfört med Pradaxa. Enligt författarna är dock osäkerheten i dessa skattningar större än det är vid en traditionell metaanalys på grund av skillnader i studiedesign och patientpopulation. Med tanke på detta fann författarna inte några grundläggande signifikanta skillnader mellan Xarelto och Pradaxa.

Den europeiska kardiologföreningen ESC³ har i år med anledning av de nya antikoagulantia som dykt upp uppdaterat sina riktlinjer⁴ angående behandling av förmaksflimmer. I den

¹ Jämförelsetal som utgör kvoten mellan hasardtalen mellan Xarelto och warfarin. Ett tal < 1 säger att Xarelto är bättre än warfarin

² Lip GYH, Larsen TB, Skjöhø F, Hvilsted L. Indirect Comparison of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety when Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012 Aug 21;60(8):738-46.

³ European Society of Cardiology

⁴ Camm AJ et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs253

konstaterar man att de nya alternativ till warfarin som finns är bättre med avseende på effekt, säkerhet och bekvämlighet. De konstaterar vidare att det inte går att rekommendera något av alternativen Xarelto och Pradaxa över en annan baserat på det nuvarande kunskapsläget. Dock kan skillnader mellan olika patienter, läkemedelstålighet samt kostnad vara viktiga faktorer att ta hänsyn till.

Ett yttrande från experten Bengt Ljungberg på LäkeMedelsverket går i linje med och ger stöd för ovanstående antagande om likvärdig effekt mellan Xarelto och Pradaxa och att detta skulle gälla för svenska förhållanden.

En skillnad mellan Xarelto och Pradaxa är att Xarelto tas en gång per dag medan Pradaxa tas två gånger per dag.

Effekten av DVT studerades i två randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT och Einstein Extension). Bägge fas III-studierna använde sig av samma primära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande venös tromboembolism, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig pulmonär emboli och död oavsett orsak.

Einstein DVT-studien visade att Xarelto var likvärdig med enoxaparin/warfarin avseende det primära effektmåttet. Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (större eller icke-större kliniskt relevant blödning) såväl som det sekundära säkerhetsmåttet (större blödning) var likartad i bägge behandlingsgrupperna.

I Einstein Extension-studien var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära effektmåttet. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med Xarelto 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med Xarelto 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

Företaget har kommit in med hälsoekonomiska analyser för båda indikationerna, förmaksflimmer och djup ventrombos. För förmaksflimmerindikationen har en jämförelse mellan Xarelto och Pradaxa gjorts i en kostnadsminimeringsanalys. Xarelto har ett lägre pris än Pradaxa med en likvärdig effekt och bedöms därför att vara kostnadseffektiv.

Den hälsoekonomiska analysen för DVT-indikationen är i form av en kostnadseffektivitetsmodell. Modellen har utvecklats för att beräkna totala kostnader och vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för Xarelto jämfört med warfarin i klinisk praxis för patienter med DVT. Modellen visar att Xarelto är kostnadsbesparande jämfört med warfarin.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte lämnat ett yttrande till TLV.

TLV har haft överläggningar med företaget.

SKÄLEN 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
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.

Xarelto är ett antikoagulantia som nu har blivit godkänt i två nya styrkor, 15 mg och 20 mg. De nya styrkorna har fått två nya indikationer, dels för patienter med förmaksflimmer för att förebygga stroke och systemisk emboli (förmaksflimmerindikationen) och dels för behandling av djup ventrombos och förebyggande av återkommande djup ventrombos och pulmonär emboli (DVT-indikationen).

TLV anser att relevant jämförelsealternativ till Xarelto vid förmaksflimmerindikationen är Pradaxa. För DVT-indikationen är Xareltos relevanta jämförelsealternativ enoxaparin tillsammans med warfarin.

Utifrån befintligt underlag anser TLV att Xarelto och Pradaxa kan bedömas som likvärdiga behandlingsalternativ för svenska förhållanden. Osäkerheten i den indirekta analysen mellan Xarelto och Pradaxa är större än vid konventionell metaanalys på grund av att det föreligger skillnader i studiedesign och patientpopulation. Med hänsyn till det medicinska underlaget och expertutlåtandet från Bengt Ljungberg drar TLV slutsatsen att det inte finns några signifikanta skillnader mellan Xarelto och Pradaxa för svenska förhållanden.

Kliniska studier visar att vid DVT-indikationen är Xarelto likvärdig i effekt och säkerhet jämfört med kombinationen enoxaparin och warfarin.

TLV bedömer att Xarelto är ett kostnadseffektivt läkemedel i jämförelse med Pradaxa för patienter med förmaksflimmer eftersom Xarelto har en likvärdig patientnytta som Pradaxa men till en lägre kostnad.

För DVT-indikationen bedömer TLV att Xarelto har en lika stor patientnytta till en lägre totalkostnad än enoxaparin och warfarin och anser att Xarelto är ett kostnadseffektivt läkemedel även för DVT-indikationen.

Sammantaget anser TLV att Xarelto är ett kostnadseffektivt läkemedel till det ansökta priset för patienter med förmaksflimmer och djup ventrombos.

Företaget har åtagit sig att genomföra en större observationsstudie för att följa förskrivningsmönster, effekt och säkerhetsutfall när Xarelto introduceras i klinisk praxis. Det

pågår även en studie om effekt av Xarelto. Det är av intresse för TLV att sätta dessa resultat i relation till de beräkningar som ingår i denna ansökan.

Då det saknas data på långtidseffekter och följsamhet för Xarelto i svensk klinisk praxis vill TLV att företaget inkommer med sådana data.

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 Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, hälso- och sjukvårdsdirektören Mats Bojestig, docenten Susanna Wallerstedt och landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinske utredaren Wing Cheng och hälsoekonomen Ingrid Tredal. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Katarina Ericson, medicinske utredaren Fredrika Rydén och juristen Caroline Askerlund.

Stefan Lundgren

Wing Cheng