

Datum  
2016-06-16Vår beteckning  
830/2016**SÖKANDE**Merck Sharp and Dohme (Sweden) AB  
BOX 45192  
104 30 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2016-06-17 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

<b>Namn</b>	<b>Form</b>	<b>Styrka</b>	<b>Förp.</b>	<b>Varunr</b>	<b>AIP (SEK)</b>	<b>AUP (SEK)</b>
Lixiana	Filmdragerad tablett	60 mg	Blister, 100 tabletter	408102	1 986,00	2 071,97
Lixiana	Filmdragerad tablett	30 mg	Blister, 100 tabletter	080621	1 986,00	2 071,97
Lixiana	Filmdragerad tablett	15 mg	Blister, 10 tabletter	056500	198,60	247,81
Lixiana	Filmdragerad tablett	60 mg	Blister, 30 tabletter	579911	595,80	653,97
Lixiana	Filmdragerad tablett	30 mg	Blister, 30 tabletter	078145	595,80	653,97

## ANSÖKAN

Merck Sharp and Dohme (Sweden) AB har ansökt om att läkemedlet Lixiana, filmdragerade tabletter ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

Lixiana är ett direktverkande antikoagulantia (blodförtunnande läkemedel) som innehåller den verksamma substansen edoxaban. Edoxaban är en faktor Xa-hämmare. Genom att faktor Xa blockeras minskar trombinnivåerna, vilket minskar risken för att blodproppar bildas i venerna och artärerna.

Den godkända indikationen för Lixiana är förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna med förmaksflimmer och en eller fler riskfaktorer, samt behandling och profylax av djup ventrombos och lungembolism. Förmaksflimmer ökar risken för att det bildas blodproppar. Hos patienter med förmaksflimmer kan blodproppar bildas i hjärtat och 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 formen av rubbning av hjärtrytmen.

I ett internationellt vedertaget riskbedömningsverktyg, CHADS<sub>2</sub>, ges poäng för olika riskfaktorer<sup>1</sup>. Personer med förmaksflimmer och ett eller fler poäng är riskindivider.

För att förhindra stroke behandlas många patienter som har förmaksflimmer och ytterligare minst en riskfaktor för stroke med antikoagulantia. 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.

I begreppet venös tromboembolism (VTE) ingår begreppen djup ventrombos (DVT) och lungembolism (LE). Enligt riktlinjer från Södra Sjukvårdsregionen, är prevalensen för VTE 1-4 procent vilket skulle betyda att 10-20 000 personer får en VTE per 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.

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

---

<sup>1</sup> Detta risk-score har vidareutvecklats till CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

hållas de första 1-2 månaderna för att sedan sänkas till 2,0- 3,0.

Antikoagulantibehandlingens längd beror på DVTs svårighetsgrad och kan variera mellan 6 veckor och livslång terapi.

Den rekommenderade dosen av Lixiana är 60 mg en gång dagligen. För patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-50 ml/min), kroppsvikt under 60 kilo eller patienter som behandlas med P-glykoproteinhämmare är den rekommenderade dosen 30 mg.

Andelen patienter med antikoagulantibehandling har ökat över tid. Som antikoagulantibehandling räknas, enligt Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för Hjärtsjukvård från 2015, behandling med något av läkemedlen Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) eller warfarin<sup>2</sup>. Apixaban, dabigatran och rivaroxaban behandlas i riktlinjerna som en läkemedelsgrupp och benämns NOAK.<sup>3</sup> I dessa riktlinjer ger Socialstyrelsen warfarin och NOAK samma prioritet.

Under perioden 2013-2015 har andelen patienter som behandlas med warfarin minskat med 3 procentenheter samtidigt som andelen som behandlas med NOAK ökat med drygt 15 procentenheter, enligt Socialstyrelsens behandlingsriktlinjer för hjärtsjukvård.

Det finns fyra antikoagulantia utöver warfarin godkända för den svenska marknaden, edoxaban, apixaban, dabigatran och rivaroxaban. Det finns inga direkt jämförande studier mellan dessa fyra preparat, men alla tre har jämförts mot warfarin och det finns publicerade indirekta jämförelser.

När Eliquis beviljades subvention ansågs Xarelto vara det 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 ansåg därför att relevant jämförelsealternativ till Eliquis var Xarelto. Företaget ansökte om samma pris per dag för Eliquis som priset för Xarelto. TLV bedömde därmed att Eliquis var kostnadseffektiv till det ansökta priset.

Företaget anser att de mest relevanta behandlingsalternativen till Lixiana är andra NOAK, eftersom studieresultaten från ENGAGE AF-TIMI 48 och Hokusai-VTE, enligt dem, ligger i linje med övriga NOAK studier. Studiepopulationerna och studieuppläggen är så olika att man inte kan dra några säkra slutsatser om skillnader och likheter i effekt och säkerhet i frånvaro av direkt jämförande studier. Detta medförde, enligt företaget, att både NICE och Danish Medical Agency, Reimbursement Board bedömde att det inte fanns underlag för påståenden om skillnader i effekt eller säkerhet mellan NOAK eller mellan Lixiana och övriga NOAK.

Lixiana har studerats i två randomiserade, kontrollerade studier, ENGAGE AF-TIMI 48 och Hokusai-VTE.

I ENGAGE AF-TIMI 48 ingick totalt 21 105 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som hade en tromboembolirisk  $\geq 2$ , mätt enligt CHADS<sub>2</sub>. Patienterna randomiserades till behandling med edoxaban 60 mg, edoxaban 30 mg eller warfarin som doserades så att

---

<sup>2</sup> Vid tidpunkten då behandlingsriktlinjerna skrevs var edoxaban inte godkänt.

<sup>3</sup> NOAK står för nya orala antikoagulantia eller non-vitamin K orala antikoagulantia. Kallas även för direktverkande antikoagulantia, DOAK.

830/2016

patienterna skulle hålla ett INR-värde mellan 2,0 och 3,0. För det sammansatta primära effektmåttet stroke och systemisk embolism visades edoxaban inte vara sämre än warfarin. Generellt var risken för allvarliga blödningar lägre för edoxaban.

I Hokusai-VTE ingick totalt 8292 patienter med symtomatisk DVT eller LE. Patienterna randomiserades till behandling med edoxaban 60 mg eller warfarin som doserades så att patienterna skulle hålla ett INR-värde mellan 2,0 och 3,0. För det primära effektmåttet återkommande venös tromboembolism visades edoxaban inte vara sämre än warfarin.

Det finns inga direkt jämförande studier mellan edoxaban och övriga NOAK. Företaget har därför lämnat in en indirekt jämförelse. Företaget framför att det är svårt att göra indirekta jämförelser mellan NOAK. Bland annat har patienterna i de olika studierna varit olika sjuka, warfarinkontrollen har varit av olika kvalitet och uppföljningstiden har varit olika. Enligt företagets indirekta jämförelse är effekten och biverkningsprofilen i huvudsak jämförbar mellan de fyra NOAK-preparaten. Företaget har också hänvisat till ett antal metaanalyser som styrker denna slutsats.

Företaget har gjort en kostnadsminimeringsanalys baserat på priserna i juni 2016. Kostnaden för Lixiana är 20,72 kronor per dag, kostnaden för Xarelto är 20,81 kronor per dag och kostnaden för Pradaxa och Eliquis är 20,82 kronor per dag.

## **SKÅLEN FÖR BESLUTET**

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

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 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), 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.

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.).

### **TLV gör följande bedömning**

När TLV bedömer ifall ett preparat ska få subvention görs en jämförelse mot det mest kostnadseffektiva relevanta jämförelsealternativet. Lixiana (edoxaban) är det fjärde godkända NOAK och har visat sig inte vara sämre än warfarin när det gäller att förebygga stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer. Alla NOAK-preparat har i registreringsstudierna visat sig inte vara sämre än warfarin och i tidigare beslut har TLV bedömt preparaten som jämförbara. Övriga NOAK bedöms vara relevanta jämförelsealternativ.

830/2016

De tillgängliga indirekta jämförelser som finns talar för att effekten och säkerheten av edoxaban huvudsakligen är jämförbar med övriga NOAK. På enskilda parametrar förefaller preparaten dock ha mindre skillnader. TLV bedömer att utifrån ett helhetsperspektiv går det inte att säga att något av de fyra nya preparaten är bättre än de tre andra.

Utifrån befintligt underlag anser TLV att eftersom man inte kan säga att något av preparaten är överlägset det andra, så får edoxaban, apixaban, dabigatran och rivaroxaban bedömas som jämförbara behandlingsalternativ. Kostnaden för Lixiana är inte högre än för övriga NOAK.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Lixiana ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, docenten Ellen Vinge, fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Anna Lampa. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Fredrika Rydén och juristen Lisa Norberg deltagit.

Stefan Lundgren

Anna Lampa

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

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