

Datum
2011-06-08Vår beteckning
3903/2010**SÖKANDE**AstraZeneca AB
151 85 Södertälje**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2011-06-09 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Brilique	Filmdragerad tablett	90 mg	Blister, 56 tabletter (kalenderförpackning)	579515	563,97	622,00
Brilique	Filmdragerad tablett	90 mg	Blister, 168 tabletter (kalenderförpackning)	447047	1691,91	1772,50
Brilique	Filmdragerad tablett	90 mg	Blister, 100x1 tabletter (endos)	419730	1007,09	1074,00

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Brilique	Filmdragerad tablett	90 mg	Blistert, 56 tabletter (kalenderförpackning)	579515	563,97
Brilique	Filmdragerad tablett	90 mg	Blistert, 168 tabletter (kalenderförpackning)	447047	1691,91
Brilique	Filmdragerad tablett	90 mg	Blistert, 100x1 tabletter (endos)	419730	1007,09

UTREDNING I ÄRENDET

Brilique (ticagrelor) är ett läkemedel som givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är godkänt för förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med akut kranskärslsjukdom (instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt eller ST-höjningsinfarkt) inklusive patienter som behandlas medicinskt och patienter som behandlas med perkutan koronarintervention (PCI) eller kranskärslskirurgi (CABG).

Akut kranskärslsjukdom beror på nedsatt blodtillförsel till hjärtmuskeln, vilket i sin tur leder till syrebrist. Sjukdomen har oftast sin orsak i en arterosklerotisk process i kranskärnen, vilken kan leda till att det bildas en trombos, blodpropp, som helt eller delvis kan stänga igen ett kranskärl. Om syrebristen i hjärtmuskulaturen består leder det till att hjärtvävnaden tar skada och dör. Skadans omfattning går att begränsa genom att snabbt återställa blodflödet i kranskärnen.

Akut kranskärslsjukdom är ett samlingsnamn för flera manifestationer orsakade av sjukdom i hjärtats kranskärl och delas in i ST-höjningsinfarkt (STEMI) och instabil kranskärslsjukdom. Instabil kranskärslsjukdom delas vidare in i icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI) och instabil angina. Indelningen i STEMI och NSTEMI är baserad på EKG-utseendet och har praktisk betydelse för handläggningen i det akuta skedet. STEMI, vilket beror på total kranskärsockklusion, är ofta förenad med ett stort hotat område och är det allvarligaste tillståndet.

De två huvudsakliga behandlingsmålen vid behandling av akut kranskärslsjukdom är att snabbt återställa blodflödet i kranskärnen för att begränsa/förhindra skador på hjärtmuskulaturen samt att minska risken för ytterligare komplikationer.

Akut kranskärslsjukdom behandlas initialt antingen med läkemedel enbart eller i kombination med revaskularisering, det vill säga att återställa normal blodförsörjning, med perkutan koronarintervention eller kranskärslskirurgi.

PCI är ett samlingsnamn för åtgärder i hjärtats kranskärl som syftar till att öppna det tilltäppta kärlet med ballongvidgning med hjälp av kateter. Ballongvidgning av hjärtats kranskärl är idag en förstahandsmetod vid STEMI-patienter.

Vid behandling av NSTEMI och instabil angina avgör utbredning, svårighetsgrad av patientens kranskärslsjukdom (identifierat via kranskärslröntgen) och patientens övriga sjukdomsbild val av behandlingsmetod, liksom valet mellan PCI eller CABG.

PCI innebär ofta att en ballongvidgning kompletteras av att ett tunt metallnät (stent) sätts in i kärlet för att förhindra återfall. Akut stenttrombos är en ovanlig men allvarlig komplikation vid användning av stent.

Läkemedelsbehandling har också en central roll vid behandling av patienter med akut kranskärslsjukdom. Antitrombotiska läkemedel i form av trombocythämmare och koagulationshämmare har en viktig roll redan i det akuta skedet vid behandling av patienter med akut kranskärslsjukdom. Ofta krävs en kombination av både trombocythämmare och koagulationshämmare. Valet och varaktigheten av behandling beror på de kliniska omständigheterna.

Trombocytaktivering spelar en nyckelroll vid akut kranskärslsjukdom. Trombocythämmande läkemedel används för att motverka trombocytaktivering och trombocyttaggregering samt trombosbildning. Acetylsalicylsyra är rekommenderat till alla patienter vid misstanke om akut kranskärslsjukdom och utan kontraindikation.

Klopidogrel rekommenderas som tillägg till acetylsalicylsyra under en begränsad tid enligt Socialstyrelsens riktlinjer. Risken för ischemiska händelser bör vägas mot patientens individuella risk för blödning vid ställningstagande till kombinationsbehandling.

Efient (prasugrel) är ett alternativ till behandling med klopidogrel. Den godkända indikationen för Efient är: Efient, givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är indicerat för förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser hos patienter med akuta koronara syndrom (dvs. instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) eller ST-höjningsinfarkt (STEMI) som genomgår primär eller fördröjd perkutan koronarintervention (PCI).

TLV har bedömt att Efient kan ha ett kliniskt mervärde och sannolikt är kostnadseffektivt för vissa patientgrupper jämfört med klopidogrel. Efient ingår i läkemedelsförmånerna för patienter med STEMI som fått Efient i det akuta skedet på sjukhuset som efter medicinsk bedömning behöver kvarstå på Efient, patienter med diabetes samt patienter som får komplikation i form av stenttrombos trots behandling med klopidogrel.

Den pivotala studien för Brilique, PLATO, omfattade 18 600 patienter med akut kranskärslsjukdom. Patienterna randomiserades till dubbelblind behandling med Brilique (laddningsdos 180 mg följt av 90 mg dagligen) eller klopidogrel (laddningsdos 300 mg/600 mg följt av 75 mg dagligen). Båda läkemedlen gavs i kombination med acetylsalicylsyra.

Brilique minskade risken för det sammansatta primära effektmåttet bestående av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke jämfört med klopidogrel under som längst tolv månaders uppföljning (9,8 % respektive 11,7 %, HR = 0,84 [95 % KI: 0,77 – 0,92], p=0,003, absolut riskreduktion = 1,9 %).

Risken för kardiovaskulär död och hjärtinfarkt minskades också vid behandling med Brilique jämfört med klopidogrel. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i risken för stroke. Risken för de sekundära effektmåtten död oavsett orsak och definitiv stenttrombos var lägre vid behandling med Brilique jämfört med klopidogrel.

Effekten var konsistent för patienter med instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt och för ST-höjningsinfarkt och för dem som planerades för invasiv respektive icke-invasiv behandling.

Ingen signifikant skillnad förelåg i risken för större blödningar mellan Brilique och klopidogrel (11,6 % respektive 11,2 %, HR = 1,04 [95 % KI: 0,95 – 1,13], p=0,43). De vanligaste biverkningarna med Brilique och med högre incidens än för klopidogrel är dyspné (andningssvårigheter), huvudvärk och näsblödning.

Det saknas direkt jämförande effektstudier mellan Brilique och Efiënt. Företaget refererar till en publicerad indirekt jämförelse mellan Brilique och Efiënt. Företaget för en argumentation kring den indirekta jämförelsens brister p.g.a. olikheter mellan studieutformning, studiepopulation samt behandlingsstrategier, framförallt randomiseringstillfälle och dosering av den gemensamma referensbehandlingen klopidogrel. Samtidigt anser företaget att det är det bästa tillgängliga underlaget för denna jämförelse.

Enligt den indirekta jämförelsen mellan Efiënt och Brilique är det inte några statistiskt signifikanta skillnader avseende effekten på total död, hjärtinfarkt, stroke eller det sammansatta primära effektmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke).

Efiënt förefaller vara mer effektivt för att förhindra stenttrombos (OR = 0.64 [95 % KI: 0.43–0.93], p = 0.020). Brilique var i lägre utsträckning förknippat med större blödningar (OR = 1.43 [95 % KI: 1.10–1.85], p = 0.007) och större blödningar i samband med kranskärlskirurgi (OR = 4.30 [95 % KI: 1.73–10.6], p = 0.002). Däremot var det ingen statistiskt signifikant skillnad avseende större blödningar som inte var relaterade till kranskärlskirurgi.

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår när Brilique jämförs med klopidogrel är i företagets modell 150 000 kronor. Den stora merkostnaden för Brilique är inte läkemedelskostnaden utan vanlig konsumtion i och med att patienterna lever längre till följd av att färre människor dog under behandlingsåret vid behandling med Brilique.

Den tidigare nämnda PLATO-studien ligger till grund för modellens sannolikheter att drabbas av kardiovaskulära händelser och stroke samt att avlida i jämförelsen mellan Brilique och klopidogrel. Uppgifter om vilka sjukvårdsresurser som förbrukades av patienterna under året efter behandlingsstart kommer också från PLATO-studien.

3903/2010

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår när Brilique jämförs med Efiend för patienter som genomgår PCI och som har diabetes och för patienter som genomgår PCI och som får komplikationer i form av stentrombos under behandling med klopidogrel rapporterar företaget till runt 175 000 kronor.

Effektdata hämtar företaget från den tidigare beskrivna indirekta jämförelsen mellan Brilique och Efiend. Den hälsoekonomiska modellen är inte anpassad för att användas till de effektmått (stenttrombos och större blödningar) som skiljde sig statistiskt signifikant åt i den indirekta jämförelsen. Det saknas också analyser avseende de specifika patientgrupperna patienter som genomgår PCI och som har diabetes och patienter som genomgår PCI och som får komplikationer i form av stenttrombos trots behandling med klopidogrel. Sammantaget har detta medfört att företaget gjort flera antaganden för att kunna modellera jämförelsen mellan Brilique och Efiend.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Brilique ska ingå i läkemedelsförmånerna.

”Brilique är ett välkommet ytterligare alternativ för behandling av akut kranskärslsjukdom. Preparatet har fördelar jämfört med dagens behandling med clopidogrel genom att kontraindikationer är färre och dosering enklare samtidigt som effekten är bättre. Preparatet är dyrare än clopidogrel men den hälsoekonomiska beräkningen ger ändå en godtagbar QUALY kostnad. Någon direkt jämförelse med prasugrel presenteras inte varför preparatets plats i terapin jämfört med prasugrel är osäker.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående att Brilique ska omfattas av läkemedelsförmånerna.”

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.

Brilique (ticagrelor) är ett läkemedel som givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är godkänt för förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med akut kranskärslsjukdom (instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt eller ST-höjningsinfarkt)

3903/2010

inklusive patienter som behandlas medicinskt och patienter som behandlas med perkutan koronarintervention (PCI) eller kranskärlskirurgi (CABG).

Vid kärlsjukdomar föreligger risk för blodproppsbildning. Blodproppar kan orsaka hjärtinfarkt, stroke eller tillstängning av perifera kärl. Konsekvenserna av en blodpropp kan bli mycket svåra. Patienterna kan få grava funktionsnedsättningar och dödligheten är hög.

TLV bedömer att klopidogrel är det mest relevanta jämförelsealternativet till behandling med Brilique för de flesta användningsområden och patientgrupper som den godkända indikationen omfattar. TLV har dock bedömt att Efient (prasugrel) kan ha ett kliniskt mervärde och sannolikt är kostnadseffektivt för vissa patientgrupper, varför Brilique i dessa fall bör jämföras med Efient där det är lämpligt. Efient ingår i läkemedelsförmånerna för patienter med STEMI som fått Efient i det akuta skedet på sjukhuset som efter medicinsk bedömning behöver kvarstå på Efient, patienter med diabetes samt patienter som får komplikation i form av stenttrombos trots behandling med klopidogrel. TLV bedömer att Efient är ett relevant jämförelsealternativ till Brilique avseende patienter som genomgår PCI och som har diabetes och patienter som genomgår PCI och som får komplikationer i form av stenttrombos trots behandling med klopidogrel.

I huvudstudien minskade Brilique risken för det sammansatta primära effektmåttet bestående av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke jämfört med klopidogrel under som längst tolv månaders uppföljning. Risken för kardiovaskulär död och hjärtinfarkt minskades också vid behandling med Brilique jämfört med klopidogrel. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i risken för stroke. Risken för de sekundära effektmåtten död oavsett orsak och definitiv stenttrombos var lägre vid behandling med Brilique jämfört med klopidogrel. Ingen statistiskt signifikant skillnad förelåg i risken för större blödningar mellan Brilique och klopidogrel.

Det saknas en direkt jämförande studie mellan Brilique och Efient. En publicerad indirekt jämförelse mellan Efient och Brilique tyder på att det inte är några statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingarna avseende effekten på total död, hjärtinfarkt, stroke eller det sammansatta primära effektmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke). Efient förefaller vara mer effektivt för att förhindra stenttrombos, medan Brilique i lägre utsträckning är förknippat med större blödningar enligt den indirekta jämförelsen. Det är dock viktigt att notera att den indirekta jämförelsen är förenad med stor osäkerhet p.g.a. olikheter mellan studietutformning, studiepopulation samt behandlingsstrategier, bland annat avseende randomiseringstillfälle och dosering av den gemensamma referensbehandlingen klopidogrel.

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår när Brilique jämförs med klopidogrel är i företagens modell 150 000 kronor. Den stora merkostnaden för Brilique är inte läkemedelskostnaden utan vanlig konsumtion i och med att patienterna i medeltal lever längre vid behandling med Brilique. Utfallet i jämförelsen mellan Brilique och klopidogrel förefaller relativt stabilt.

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår när Brilique jämförs med Efient för patienter som genomgår PCI och som har diabetes och för patienter som genomgår PCI och som får

3903/2010

komplikationer i form av stentrombos under behandling med klopidogrel rapporterar företaget till runt 175 000 kronor. Detta resultat är mycket osäkert.

TLV bedömer sammanfattningsvis att företaget får anses ha visat att det är sannolikt att behandling med Brilique är kostnadseffektiv. Brilique uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset. Ansökan ska därför bifallas.

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: länsrådet Sofia Wallström, hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, f.d. förbundsordföranden Christina Bergdahl, hälso- och sjukvårdsdirektören Pia Öijen, docenten Ellen Vinge och chefen för hälso- och sjukvårdsenheten Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Lisa Landerholm. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Mikael Hedberg.

Sofia Wallström

Lisa Landerholm