

SÖKANDE

Boehringer Ingelheim AB
Box 47608
117 94 Stockholm

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 1 december 2011 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|---------|-----------------|--------|--|--------|--------------|--------------|
| Pradaxa | Kapsel, hård | 150 mg | Blister, 60 x 1 kapslar (endos) | 442705 | 731,38 | 793,00 |
| Pradaxa | Kapsel, hård | 150 mg | Blister, 30 x 1 kapslar (endos) | 406853 | 365,69 | 420,00 |
| Pradaxa | Kapsel, hård | 150 mg | Blister, 180 (3 x 60 x 1) kapslar (endos) | 418043 | 2 194,15 | 2 285,00 |
| Pradaxa | Kapsel, hård | 110 mg | Blister 180 (3 x 60 x 1) kapslar endos, multiförpackning) | 161048 | 2 194,15 | 2 285,00 |

Villkor

Företaget ska senast den 1 maj 2014 redovisa följande information för TLV:

1. En sammanställning av tillgängliga resultat från studierna GLORIA-AF och långtidsuppföljningen av RE-LY. Resultat ska jämföras med de värden som används i den hälsoekonomiska modellen.
2. En jämförelse mellan Pradaxa och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet till behandling.

ANSÖKAN

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

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr. | AIP (SEK) |
|---------|--------------|--------|--|---------|-----------|
| Pradaxa | Kapsel, hård | 150 mg | Blister, 60 x 1 kapslar (endos) | 442705 | 731,38 |
| Pradaxa | Kapsel, hård | 150 mg | Blister, 30 x 1 kapslar (endos) | 406853 | 365,69 |
| Pradaxa | Kapsel, hård | 150 mg | Blister, 180 (3 x 60 x 1) kapslar (endos) | 418043 | 2 194,15 |
| Pradaxa | Kapsel, hård | 110 mg | Blister 180 (3 x 60 x 1) kapslar (endos, multiförpackning) | 161048 | 2 194,15 |

UTREDNING I ÄRENDET

Pradaxa, 75 mg och 110 mg, ingår sedan år 2008 i högkostnadsskyddet och sedan december 2010 endast för patienter som genomgått en protesoperation i knä- eller höftled, - för att förhindra blodpropp. Företaget ansöker nu om subvention för en ny indikation för styrkorna 110 mg och 150 mg, samtidigt som företaget sänker priset på de befintliga förpackningarna innehållande 110 mg och 75 mg.

Detta beslut behandlar den nya indikationen som lyder:

”Prevention av stroke och artärembolism hos vuxna patienter med förmaksflimmer utan samtidig hemodynamiskt betydelsefull klaffsjukdom och med en eller flera av följande riskfaktorer:

- Tidigare stroke, transitorisk ischemisk attack, eller artärembolism
- Vänster kammares ejektionsfraktion < 40%
- Symtomatisk hjärtsvikt, \geq New York Heart Association (NYHA) klass 2
- Ålder \geq 75 år
- Ålder \geq 65 år förknippad med något av följande: diabetes mellitus, kranskärslsjukdom eller högt blodtryck”

För att förebygga stroke och blodproppar hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer tas Pradaxa i dosen 300 mg (en kapsel på 150 mg två gånger dagligen). En lägre dos ges till patienter med måttliga njurproblem som har hög blödningsrisk, patienter äldre än 80 år och patienter som även tar vissa andra läkemedel. En lägre dos kan också ges till patienter i åldern 75 till 80 år som har hög blödningsrisk.

Den aktiva substansen i Pradaxa, dabigatranetexilat (DE), är en ”prodrug” till dabigatran. Detta innebär att den omvandlas till dabigatran i blodet. Dabigatran är ett antikoagulerande medel, dvs. det förhindrar att blodet koagulerar (levar sig). Dabigatran har en direkt

hämmande effekt på koagulationsfaktorn trombin. Den trombinhämmande effekten av dabigatran är specifik och reversibel.

Det saknas antidot (motgift) mot Pradaxa och för närvarande finns ingen rutinmetod för monitorering av effekt eller blodkoncentration av dabigatran under behandling.

För att förhindra stroke behandlas många patienter som har förmaksflimmer och ytterligare minst en riskfaktor för stroke med läkemedel som minskar blodets levringsförmåga, antikoagulantia. Idag används vanligen warfarin. Warfarin hämmar bildningen av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna i levern, vilket förhindrar bildandet av det protein som binder samman blodplättarna till en propp.

Känsligheten för warfarin varierar såväl mellan individer som hos samma individ över tid och påverkas bland annat av kost och andra läkemedel. Behandling med warfarin kräver regelbunden kontroll och justering för att patienten ska vara rätt inställd och läkemedlet ska ge maximal skyddseffekt.

Kontroll av warfarinbehandling sker genom analys av protrombinkomplex (PK) och sköts i Sverige vid specialiserade antikoagulantiamottagningar (AK-mottagningar) eller inom primärvården. Alla patienter med förmaksflimmer och förhöjd risk för stroke kan inte behandlas med warfarin på grund av riskerna med behandlingen, alternativt svårigheter att sköta denna behandling.

Av de cirka 100 000 personer i Sverige som beräknas ha förmaksflimmer med riskfaktorer är det uppskattningsvis omkring hälften som idag har profylaktisk antikoagulantibehandling.

Effekten av behandlingen uttrycks med ett standardiserat mått, så kallat ”international normalized ratio” (INR). Även om det viktigaste kvalitetsmättet på antikoagulantibehandlingen utgörs av komplikationsförekomst, används ofta 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. Detta har gett bra behandlingsresultat med färre blodproppskomplikationer och färre rapporterade biverkningar i form av blödningar än vad som rapporterats från andra länder. I ett flertal register och sammanställningar rapporteras genomsnittliga TTR på omkring 75 procent eller högre.

Huvudsaklig klinisk dokumentation till stöd för godkännandet utgörs av RE-LY-studien, där drygt 18 000 patienter randomiserades till en av tre behandlingsarmar, warfarin, DE 150 mg \times 2 eller DE 110 mg \times 2. I studien, som var en så kallad non-inferiority-studie (”lika bra”), behandlades de två dabigatranarmarna dubbelblindt medan warfarinarmen var öppen. Patienter med icke valvulärt förmaksflimmer och minst en av följande riskfaktorer inkluderades:

- Tidigare ischemisk stroke (TIA) eller systemembolism (SEE)
- Symtomgivande hjärtsvikt (NYHA klass II eller högre)

- Vänsterkammardysfunktion med ejektionsfraktion ≤ 40 procent
- Ålder ≥ 75 år
- Ålder ≥ 65 och en av följande riskfaktorer, diabetes, känd koronarsjukdom, behandlingskrävande hypertoni.

Patienter med klafffel exkluderades liksom patienter som tidigare haft en intrakraniell blödning eller bedömdes ha en generellt ökad blödningsbenägenhet. Även de med aktiv leversjukdom och/eller AST, ALT, alkaliska fosfataser > 2 gånger övre normalvärdesgränsen exkluderades liksom patienter med grav njurfunktionsnedsättning (uppskattat GFR ≤ 30 mL/min).

Studien genomfördes vid cirka 950 centra i 40-talet länder. Medianuppföljningstiden var två år. Av inkluderade patienter var 64 procent män, medelåldern var 72 år och 40 procent var äldre än 75.

Cirka 33 procent hade paroxysmalt (går över spontant) och 67 procent permanent/persisterande förmaksflimmer. Hälften behandlades redan före inklusionen med antikoagulantia medan 32 procent aldrig haft sådan behandling. CHADS₂-score (ett index för att bedöma risken för stroke hos patienter med förmaksflimmer) var i medeltal 2,1 och 22 procent hade haft stroke/systemembolier eller TIA. I övrigt hade 32 procent hjärtsvikt, 23 procent diabetes mellitus, 79 procent hypertoni och 16 procent tidigare hjärtinfarkt. Vid studiestart behandlades 40 procent med acetylsalicylsyra (ASA), 44 procent med statiner och 63 procent med betablockerare. 20 procent fick ASA under hela studien där dosen ej fick överskrida 100 mg.

Färre patienter i dabigatrangruppen fullföljde behandlingen än i warfaringruppen.

Kontrollen av warfarinbehandlingen mättes som andel tid inom det terapeutiska området (PK-INR 2–3). Genomsnittlig tid inom området (TTR) var 64 procent (median 67 procent). De svenska patienterna låg generellt sett bäst till av alla dem som deltog i studien med ett TTR på 77 procent.

Primärt effektmått i studien var tid till första stroke eller systemisk embolisering. Stroke kategoriserades som ischemisk, hemorragisk eller ospecificerad stroke. *Primärt säkerhetsmått* var förekomst av allvarlig blödning. En undergrupp av allvarlig blödning är livshotande blödning. Mindre blödning är alla blödningar som inte definieras som allvarliga.

Sekundära effektmått var stroke, systemisk embolism och död oavsett orsak. Andra effektparametrar som har redovisats är hjärtinfarkt, lungembolism, TIA och sjukhusvård.

Studien planerades som en non-inferiority-studie, men superiority ("bättre än") -analyser har gjorts på grund av utfallet. Primärt effektmått, stroke och systemisk embolism, var non-inferior för den lägre dabigatrandosen och statistiskt signifikant bättre för den högre dabigatrandosen jämfört med warfarin.

Den årliga incidensen av stroke eller artärembolism var högre för warfarin jämfört mot dagabitran. Det största antalet stroke var av icke-hemorragisk natur, men den stora skillnaden

mellan dabigatran- och warfaringrupperna sågs i antalet hemorragiska stroke. Antalet hemorragiska stroke var färre i dabigatranrupperna jämfört warfaringruppen.

I RE-LY-studien var incidensen för större blödning signifikant lägre i gruppen med dabigatran 110 mg jämfört med de warfarinbehandlade. Den var numeriskt men inte signifikant lägre hos dem med DE 150 mg jämfört med warfarin. Den sammantagna risken för livshotande blödning, hemorragiska stroke och intrakraniella blödningar var signifikant lägre hos de dabigatranbehandlade.

Generellt var symtomgivande blödningar med kritisk lokalisering i relation till det totala antalet större blödningar färre i dabigatranrupperna än hos de warfarinbehandlade. Fatale intrakraniella blödningar rapporterades oftare i warfaringruppen än hos dem med DE 110 mg och 150 mg. Fatale gastrointestinala blödningar var däremot vanligare i DE 150 mg -gruppen än i DE 110 mg - och warfaringruppen. Gastrointestinala blödningar utgjorde en väsentlig del av alla blödningar och var vanligare i dabigatranrupperna. Risken för större gastrointestinal blödning var signifikant högre för patienter behandlade med DE 150 mg jämfört med warfarin.

Incidensen av större blödning var högre vid centra som hade sämre INR-värden. Vid centra med TTR-värden under 70 procent tenderade dabigatranpatienterna att ha färre större blödningar än de warfarinbehandlade. Vid centra med TTR \geq 70 procent sågs inga signifikanta skillnader avseende större blödningar. Dock var incidensen intrakraniella blödningar lägre hos de dabigatranbehandlade även vid centra med god TTR.

De vanligaste biverkningarna var diarré, dyspepsi och illamående. DE 110 mg- och 150 mg -behandlade patienter hade högre incidens av gastrointestinala besvär såsom dyspepsi jämfört med warfarin. För övriga ogynnsamma händelser förelåg inga tydliga skillnader mellan behandlingsgrupperna.

Antalet patienter som avbrutit behandling inom ett år var 15 procent i gruppen med den lägre dosen dabigatran, 16 procent i gruppen med den högre dosen och 10 procent i warfaringruppen. Efter två år var avbrottsfrekvensen 21 procent i vardera dabigatranrupperna och 17 procent i warfaringruppen. Avbrottsfrekvensen var statistiskt signifikant större i dabigatranrupperna än i warfaringruppen och den vanligaste orsaken till behandlingsavbrott var patientens eget önskemål. Hur de patienter som avbröt studien behandlades framgår inte.

För effektmåten hjärtinfarkt, lungembolism, sjukhusvård och död förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna.

För centra som uppnådde TTR-värden \geq 70 procent skilde sig inte dabigatranrupperna från warfaringruppen signifikant med avseende på det *primära effektmåttet* även om antalet händelser var något färre i dabigatranrupperna.

Det har gjorts en subgruppsanalys där resultaten för cTTR ("centre's mean time in therapeutic range") uppdelats i kvartiler (från den fjärdedel av centra som låg längst avseende cTTR till

den fjärdedel som låg högst) och korrelerats till behandlingsresultaten. Syftet var att analysera betydelsen av warfarinbehandlingens kvalitet för resultatjämförelsen med dabigatran. Alla svenska studiecentra ingick i den fjärde kvartilen (cTTR >72,6 procent) i analysen.

I jämförelsen mot warfarin ses de positiva skillnaderna till dabigatrans fördel minska ju högre kvalitet warfarinbehandlingen har. I subgruppsanalysen visade resultat för fjärde kvartilen ingen skillnad i *primärt effektmått* mellan grupperna.

I subgruppsanalysens fjärde kvartil sågs för det sammansatta måttet stroke, systemisk embolism, lungembolism, hjärtinfarkt och död i hjärt- och kärlsjukdom färre händelser i warfaringruppen, jämfört med den lägre dosen av dabigatran.

Risken för intrakraniell blödning är statistiskt signifikant högre för warfarin, och risken förefaller inte att påverkas av kvaliteten på warfarinbehandlingen. Den absoluta risken för intrakraniell blödning är liten. Skillnaden motsvaras dock inte av någon trend till lägre dödlighet för dabigatrangrupperna utan tvärtom en tydlig trend till lägre dödlighet i warfaringruppen ju bättre kvaliteten på warfarinbehandlingen är. En liknande trend finns för allvarliga blödningar, i synnerhet allvarliga magblödningar, vilka är statistiskt signifikant fler med den högre dabigatrandosen jämfört med välskött warfarinbehandling. Likaså finns ett antal sammansatta tromboemboliska effektmått med såväl trendmässiga som statistiskt signifikanta skillnader till fördel för välskött warfarinbehandling. Utfallet hjärtinfarkt, som i hela studien visade en trend till fördel för warfarin, redovisas inte separat för subgruppen av centra med välskött warfarinbehandling.

Den statistiska analysen för hela studiepopulationen visade en lägre risk för blödning med den lägre dosen dabigatran, men en likvärdig blödningsrisk för den högre dosen och warfarin. I fjärde kvartilen i subgruppsanalysen visade motsvarande analys ingen fördel med dabigatran jämfört med warfarin.

I subgruppsanalysen såg man statistiskt signifikant fler allvarliga gastrointestinala blödningar med den högre dabigatrandosen.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där Pradaxa jämförs med warfarin eller ASA eller ingen behandling, med avseende på medicinska effekter och kostnader.

Företaget utgår i sin grundanalys från riskreduktionen i hela RELY-studien.

TLV utgår i den hälsoekonomiska analysen från den fjärde kvartilen i subgruppsanalysen, som enligt TLV speglar den svenska patientpopulationen, de förutsättningar och den riskbild som råder inom svensk sjukvård.

Den godkännande myndigheten EMA har inte ställt krav på uppföljning av behandling med dabigatran, men ett flertal intressenter, bland annat vårdgivare och Läkemedelsverket, uttrycker att det är önskvärt med uppföljning. Detta för att få kunskap om bland annat följsamhet till behandling och långtidseffekter. Det är troligt att de patienter som får dabigatran i klinisk vardag kommer att följas upp på något sätt inom ramen för den verksamhet som redan finns. TLV anser därför att det är relevant att ta hänsyn till kostnader för detta i den hälsoekonomiska analysen.

De två första åren avslutar fler patienter i dabigatrangruppen än i warfaringruppen sin behandling. I modellen har företaget efter de första två åren antagit ett annat förhållande, dvs. att fler patienter som behandlas med warfarin slutar sin behandling. Enligt TLV är osäkerheten kring framtida avhopp stor och därför beaktas inga övergångar i analysen, efter de två år för vilka data finns tillgängliga.

När effektdata från den fjärde kvartilen i subgruppsanalysen kompletteras avseende hjärtinfarkt från hela RELY- studien uppgår kostnaden för ett kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 535 000 kronor. I denna beräkning ingår inga behandlingsövergångar efter två år och två uppföljningsbesök det första året och ett följande år för patienter som behandlas med dabigatran.

Av de effektparametrar som ingår i subgruppsanalysens fjärde kvartil uppnår inte alla statistisk signifikans. Om analysen endast tar hänsyn till de effektdata som uppnår statistisk signifikans, intrakraniell blödning samt gastrointestinala blödningar och för övriga effektparametrar antar att det inte är någon skillnad, sjunker kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 360 000 kronor.

Företaget har åtagit sig att genomföra en större observationell studie för att följa förskrivningsmönster, effekt och säkerhetsutfall när dabigatran introduceras i klinisk rutin.

Läkemedelsverkets värdering:

”Pradaxa (dabigatran) bedöms vara ett värdefullt tillskott till den profylaktiska behandlingen mot stroke och artärembolism vid icke valvulärt förmaksflimmer och är ett viktigt alternativ hos individer där AVK-behandling inte fungerar tillfredsställande. För patienter med välfungerande AVK-behandling förefaller däremot inte Pradaxa erbjuda några tydliga fördelar. Vid start av koagulationshämmande behandling rekommenderas en individuell bedömning av terapival där hänsyn måste tas till ett flertal faktorer. Det är önskvärt att patienter som behandlas med Pradaxa följs upp inom ramen för AVK- mottagningarnas verksamhet och att effekt- och säkerhetsutfall registreras i befintliga uppföljningsregister.”

SBU:s bedömning av kunskapsläget (Alert-rapport):

- ”En samlad bedömning av medicinsk nytta och risker för patientgruppen som helhet i Sverige visar inte att dabigatranbehandling är bättre än warfarinbehandling vid förmaksflimmer och ökad risk för stroke. Under förutsättning att warfarinbehandling styrs väl, vilket är det vanliga i Sverige, finns det ingen betydelsefull skillnad mellan dabigatran och warfarin i risk, varken för stroke och blodpropp av annat slag eller allvarlig blödning totalt sett eller död oavsett orsak. Den specifika risken för hjärnblödning förefaller dock lägre med dabigatran än med warfarin, även om behandlingen med warfarin styrs väl, men detta måste ställas mot möjliga risker med dabigatran.
- Slutsatser från kliniska studier baseras på jämförelser på gruppnivå. Trots slutsatsen i första punkten finns det antagligen enskilda individer för vilka dabigatran ger en bättre balans mellan risk och nytta än warfarin. Det kan t ex gälla patienter som har prövat warfarin och hos vilka dosen inte kunnat ställas in väl.

- För patienter där warfarinbehandling redan från början bedöms vara olämplig (kontraindicerad), saknas underlag för att avgöra nytta och risker med dabigatran.
- Med dagens pris på dabigatran¹, och baserat på en jämförelse bland centra med hög kvalitet på styrning av warfarin, är warfarinbehandling det mest kostnadseffektiva alternativet. Eftersom den hälsoekonomiska analysen är känslig för kostnader i samband med provtagningsbesök, kan det dock finnas individer för vilka dabigatranbehandling av olika skäl är mer kostnadseffektiv än warfarinbehandling.”

I samma rapport skriver även SBU:

”Jämfört med warfarin har dabigatran en mer förutsägbar effekt och mindre risk för interaktioner med kost och andra läkemedel. En fördel är att behandling med dabigatran inte kräver den rutinmässiga kontroll av behandlingsintensitet som är nödvändig vid warfarinbehandling. En nackdel är att det saknas möjligheter att reversera effekten vid överbehandling. Vidare finns för närvarande ingen rutinmetod för monitorering av effekt eller blodkoncentration av dabigatran under behandling.

Den förenklade hanteringen med två dagliga per orala doser utan monitorering jämfört med täta vårdkontakter var tredje till fjärde vecka med provtagningar och sjukvårdskontakt för warfarindosering, kan ur ett patientperspektiv upplevas som en klar fördel. Täta vårdkontakter, ”waranbricka” och en dos per dag, talar dock för en bättre följsamhet med warfarin.

Rapporter av effekten av dabigatran vid sämre följsamhet, än vad som är fallet inom denna kontrollerade studie, saknas. Det kan vara viktigt att tydliggöra om en patient står på dabigatran på samma sätt som görs med ”waranbricka”. Regelbunden uppföljning krävs också vid långtidsbehandling med dabigatran.

Av de cirka 100 000 personer i Sverige som beräknas ha förmaksflimmer med riskfaktorer är det uppskattningsvis omkring hälften som idag har profylaktisk antikoagulantibehandling. Orsaken till den återhållsamma förskrivningen är att många patienter riskerar att drabbas av blödningskomplikationer på grund av hög ålder, fallrisk och dålig följsamhet till behandling till följd av nedsatt kognitiv förmåga. Målgruppen för dabigatranbehandling kan därför eventuellt komma att bli avsevärt större och omfatta patientgrupper som inte studerats i RE-LY-studien. Detta förutsätter att patienter som behandlas med dabigatran inte behöver monitoreras och att läkemedlet har minst likvärdig skyddseffekt mot blodproppsbildning utan en ökad komplikationsfrekvens jämfört med warfarin i dessa patientgrupper. Underlag för värdering av nytta och risker med dabigatranbehandling för dessa grupper saknas dock.”

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Pradaxa ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

”Pradaxa har tidigare använts för trombosprofylax som postoperativ korttidsbehandling. Indikation för behandling med Pradaxa har nu utökats till den betydligt större patientgruppen med förmaksflimmer där Waran fram till nu varit standardbehandling. Waran kommer även framöver vara det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet för välinställda patienter. Det är svårt att veta i vilken utsträckning resultaten i studierna kring Pradaxa kan överföras

¹ 42 kronor per dag, TLVs kommentar

till praktisk klinisk verksamhet. Följsamheten till Pradaxas tvådosbehandling är en outredd fråga, monitoreringen en annan. Men alternativ till Waran är välkomna och kostnaden för Pradaxa förefaller rimlig för patienter som inte lämpar sig för Waranbehandling.”

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.

Patienter med förmaksflimmer har en varierande svårighetsgrad beroende på vad de i övrigt har för samsjuklighet, och sammantaget bedöms sjukdomens svårighetsgrad som måttlig.

Vid jämförelse med warfarinbehandling måste hänsyn tas till warfarinbehandlingens kvalitet eftersom såväl de övergripande effekt- som säkerhetsfördelar man sett för dabigatran minskar om warfarinbehandling håller tillräckligt hög kvalitet.

Företaget anser att det är mest relevant att utgå från riskreduktionen för hela studiepopulationen i RE-LY-studien utifrån svenska förhållanden. TLV anser att utifrån svenska förhållanden är det mest relevant att jämföra läkemedlens resultat från fjärde kvartilen (välinställda warfarin patienter) av RE-LY studien, då Sverige anses ha bra kvalitet på warfarinbehandling jämfört med de flesta andra länder.

Pradaxa har en annan verkningsmekanism än warfarin och jämfört med warfarin har Pradaxa en mer förutsägbar effekt och mindre risk för interaktioner med kost och andra läkemedel. Behandling med Pradaxa kräver inte den rutinmässiga kontroll av behandlingsintensitet som är nödvändig vid warfarinbehandling. Även om den godkännande myndigheten inte ställt krav på uppföljning är det av intresse att följa upp att Pradaxa har förväntade effekter och att följsamheten till behandling med Pradaxa registreras.

För patienter där warfarinbehandling redan från början bedöms vara olämplig (kontraindicerad), saknas underlag för att avgöra nytta och risker med dabigatran.

Vid en hälsoekonomisk analys där effektdata från den fjärde kvartilen i RE-LY-studien kompletteras avseende hjärtinfarkt från hela RELY- studien uppgår kostnaden för ett kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 535 000 kronor. TLV bedömer att det är en hög kostnad. I

denna beräkning ingår inga behandlingsövergångar efter två år och två uppföljningsbesök det första året och ett följande år för patienter som behandlas med dabigatran.

Ovanstående analys tar hänsyn till såväl signifikanta som icke-signifikanta effektparametrar för den fjärde kvartilen i subgruppsanalysen. Tas hänsyn till endast de effektdata som uppnår statistisk signifikans – intrakraniella och gastrointestinala blödningar, sjunker kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 360 000 kronor, vilket är en måttlig kostnad enligt TLV.

Det finns anledning till försiktighet vid granskning av sekundära effektmått och säkerhetsutfall då risken att upptäcka slumpmässiga skillnader är stor på grund av det stora antalet utfallsmått.

Företaget har åtagit sig att genomföra en större observationell studie för att följa förskrivningsmönster, effekt och säkerhetsutfall när dabigatran introduceras i klinisk rutin och det pågår även en långtidsuppföljning av RE-LY. Det är av intresse för TLV att sätta dessa resultat i relation till de hälsoekonomiska beräkningar som ingår i denna ansökan.

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

Mot bakgrund av sjukdomens svårighetsgrad framstår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Pradaxa som rimlig. 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 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. Hälso- och sjukvårdsdirektör Catarina Andersson-Forsman (ordförande), medicinsk rådgivare Stefan Back, f.d. Förbundsordförande Christina Bergdahl, hälso- och sjukvårdsdirektör Mats Bojestig, docent Susanna Wallerstedt och läkemedelschef Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinsk utredare Fredrika Rydén. I handläggningen har även hälsoekonom Anna Svensson, hälsoekonom Stefan Odeberg, jurist Malin Blixt, senior hälsoekonomisk rådgivare Niklas Zethraeus och senior medicinsk rådgivare Rune Dahlqvist deltagit.

Catarina Andersson-Forsman

Fredrika Rydén