

## Underlag för beslut om uppföljning Nämnden för läkemedelsförmåner

# Xarelto (rivaroxaban)

### **Lydelse uppföljningsvillkor**

Företaget ska senast den 31 januari 2016 redovisa följande information för TLV:

1. En sammanställning av tillgängliga resultat från XANTUS och GARFIELD-AF. Resultaten ska jämföras med den analys som gjorts vid subventionstillfället.
2. En jämförelse mellan Xarelto och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet vid behandling föranledd av förmaksflimmer.

### **Förslag till beslut**

Företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Xarelto.

Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2012 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Xarelto och att det inkomna materialet inte föranleder någon anledning att inleda en förnyad prövning av dess subventionsstatus.

Diarienummer: 277/2016

Datum för nämndmöte: 2016-08-25

Punkt enligt föredragningslista: 19

## UPPFÖLJNING XARELTO

Produktnamn (beredningsform):	Xarelto (filmdragerad tablett)
Företag:	Bayer AB
Uppföljning av beslut:	280/2012
<i>Beskrivning av läkemedlet och sjukdomen</i>	
Aktiv substans:	rivaroxaban
ATC-kod:	B01AX06
Användningsområde:	Profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år, vid fullskalig försäljning:	[---] miljoner (för förmaksflimmer) [---] miljoner (för djup ventrombos)
Nuvarande försäljningsvärde:	[---] miljoner (totalt)
Terapiområdets totala omsättning per år:	631 miljoner (NOAK)

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Lampa (medicinsk utredare), Hanna Kastman (medicinsk utredare), Daniel Högberg (hälsoekonom) och Lisa Norberg (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner vilka är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Företag: Bayer AB

Diarienummer: 277/2016

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 112 26, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### **Förslag till beslut:**

Företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Xarelto. Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2012 föranleder det inkomna materialet inte någon anledning att inleda en förnyad prövning av dess subventionsstatus.

- Vid beslutstillfället 2012 (dnr 280/2012) saknades data på långtidseffekter och följsamhet för Xarelto i svensk klinisk praxis. Vid beslutstillfället hade företaget två pågående studier, XANTUS och GARFIELD-AF. TLV bedömde att resultaten från dessa kunde vara av intresse för att jämföra med de resultat som låg till grund för subventionsansökan och förenade därför beslutet med villkor. Företaget skulle senast den 31 januari 2016 redovisa följande information för TLV: 1) En sammanställning av tillgängliga resultat från XANTUS och GARFIELD-AF. Resultaten ska jämföras med den analys som gjorts vid subventionstillfället. 2) En jämförelse mellan Xarelto och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet vid behandling föranledd av förmaksflimmer.
- Företaget har inkommit med data från långtidsuppföljningen XANTUS, data från GARFIELD-AF samt en följsamhetsstudie som jämför nyinsatta patienters följsamhet till behandling föranledd av förmaksflimmer.
- Företaget har jämfört de tillgängliga resultaten från både den skandinaviska subpopulationen i XANTUS och resultaten från GARFIELD-AF med resultaten från de välinställda warfarinpatienterna i ROCKET-AF. [-----], men resultaten är generellt inte sämre i XANTUS och GARFIELD-AF jämfört med ROCKET-AF.
- I följsamhetsstudien har patienter, som fått diagnostiserat förmaksflimmer och sätts in på antikoagulantia för första gången, studerats. Följsamheten har uppskattats genom mätt på uthämtad mängd läkemedel från apoteket, intervall mellan förnyade recept och genom absoluta avbrott från behandling. Doseringen av warfarin varierar stort, dels mellan individer men även inom individen, och kan påverkas av exempelvis födointag. En metod baserad på data från Auricularegistret har använts för att uppskatta doseringen hos patienter som får behandling med warfarin. Resultaten från följsamhetsstudien visar att patienter som får Xarelto uppvisar bättre följsamhet än patienter som får warfarin.
- Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2012 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Xarelto och att det inkomna materialet inte föranleder någon förnyad prövning av dess subventionsstatus.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Terapiområdet</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Bakgrund till uppföljningen</b> .....	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Företagets rapport</b> .....	<b>3</b>
3.1	XANTUS.....	3
3.2	GARFIELD-AF .....	4
3.3	Följsamhetsstudie .....	6
<b>4</b>	<b>Utredning</b> .....	<b>9</b>
4.1	Övrig utredning.....	9
<b>5</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>10</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	10
5.2	Författningstext m.m. ....	10
5.3	Praxis.....	10
<b>6</b>	<b>Sammanvägning</b> .....	<b>10</b>
<b>7</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>11</b>
	<b>Bilagor</b> .....	<b>12</b>
	Bilaga 1 – Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	12

# 1 Terapiområdet

---

Xarelto innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och är ett antikoagulantium (blodförtunnande läkemedel). Rivaroxaban verkar genom att blockera faktor Xa, en viktig komponent vid koagulering av blodet. På så sätt motverkas bildandet av blodproppar.

Xarelto ingår i förmånerna sedan 2009. Vid det första beslutstillfället begränsades subventionen till att gälla endast vid profylax av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik.

År 2011 utökades Xareltos godkännande till att även gälla som förebyggande behandling mot stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), 75 år eller äldre, hypertoni, diabetes mellitus, symptomatisk hjärtsvikt. Xarelto fick även indikationen för behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. Vid tillfället för subventionsbeslut (2012) för den utökade indikationen, förenades beslutet med ett villkor om att företaget senast den 31 januari 2016, för TLV, skulle redovisa:

1. En sammanställning av tillgängliga resultat från XANTUS och GARFIELD-AF. Resultaten ska jämföras med den analys som gjorts vid subventionstillfället.
2. En jämförelse mellan Xarelto och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet vid behandling föranledd av förmaksflimmer.

Xarelto har senare fått ännu en godkänd indikation för styrkan 2,5 mg för att i kombination med ASA eller med ASA och klopidogrel eller tiklodipin för att förebygga aterotrombotiska händelser efter ett akut koronarsyndrom (AKS) med förhöjda hjärtmarkörer. Den indikationen har inte prövats av TLV.

Förmaksflimmer är den vanligaste rubbningen av hjärtrytmen och ökar risken för att det bildas blodproppar i hjärtat som sedan pumpas ut i blodet. Blodproppar ökar risken för stroke. Stroke är ett samlingsnamn på de hjärnskador som orsakas av en propp eller blödning i hjärnans blodkärl.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård från 2015 står det att till personer med förmaksflimmer och förhöjd risk för ischemisk stroke bör hälso- och sjukvården erbjuda antikoagulationsbehandling med apixaban, dabigatran, rivaroxaban eller warfarin. Däremot bör inte personer med förmaksflimmer utan riskfaktorer för stroke behandlas med antikoagulantia.

Förutom Xarelto finns för tillfället tre preparat på den svenska marknaden som är antikoagulantia som till skillnad från warfarin inte verkar som vitamin K antagonist, och som är godkända för strokeprofylax vid förmaksflimmer. Dessa är Pradaxa (dabigatran), Eliquis (apixaban) och Lixiana (edoxaban). Preparaten går under benämningen NOAK.<sup>1</sup> Innan dessa preparat godkändes var behandling med warfarin standard. Ett problem med warfarinbehandling är att doseringen varierar väldigt mycket, dels individuellt och dels över tid och kan påverkas av kost och andra läkemedel. För att dosen av warfarin ska vara rätt inställd måste patienten gå på regelbundna kontroller och dosen justeras för att ge optimal effekt. Effekten av behandlingen mäts genom analys av patientens protrombinkomplex (PK) och uttrycks med ett standardiserat mått "international normalized ratio" (INR). Studier har visat att patienter med förmaksflimmer och ökad risk för stroke får en starkt reducerad risk av

---

<sup>1</sup> NOAK står för nya orala antikoagulantia eller non-vitamin K orala antikoagulantia. Ibland förekommer benämningen DOAK, direktverkande orala antikoagulantia.

antikoagulantibehandling om målvärdet för PK (INR) är i intervallet 2-3. Även måttet "time in therapeutic range" (TTR) används för att beskriva behandlingskontrollen och anger den tid patienten som patienten har ett PK(INR)-värde inom målintervall.

I ett internationellt vedertaget risk-score, CHADS<sub>2</sub>, ges ett poäng för olika riskfaktorer (Tabell 1). Personer med förmaksflimmer och 1 poäng eller mer är riskindivider. En vidareutveckling av CHADS<sub>2</sub> även CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc som innebär att kärlsjukdom, ålder 65-75 och kön har lagts till som riskfaktorer (Tabell 2). HAS-BLED är ett riskmått som används för att bedöma blödningsrisk vid förmaksflimmer och ischemisk stroke.

Tabell 1 CHADS<sub>2</sub>-SCORE

CHADS <sub>2</sub>	Score
Hjärtsvikt (C)	1
Högt blodtryck (H)	1
Ålder > 75 år (A)	1
Diabetes (D)	1
Tidigare stroke eller TIA (S)	2

Tabell 2 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> - VASc	Score
Hjärtsvikt (C)	1
Högt blodtryck (H)	1
Ålder > 75 år (A)	2
Diabetes (D)	1
Tidigare stroke eller TIA (S)	2
Kärlsjukdom (t.ex. hjärtinfarkt) (V)	1
Ålder 65-75 år (A)	1
Kön (t.ex. kvinna) (Sc)	1

## 2 Bakgrund till uppföljningen

I registreringsstudien för den indikation som denna uppföljning gäller jämfördes Xarelto med warfarin och visades inte vara sämre än warfarin vad gäller stroke och blödningsrisk. Sverige har generellt en hög kvalitet på warfarinbehandling jämfört med resten av världen och det har ifrågasatts hur överförbara resultaten från den globala registreringsstudien verkligen är till svenska förhållanden. Dessutom garanteras inte att resultaten i en kontrollerad, övervakad klinisk prövning leder till samma effekt som i en sjukvårdsvardag. Vid tillfället för subventionsansökan jämfördes Xarelto med Pradaxa som tidigare hade bedömts vara kostnadseffektivt i förhållande till warfarin. Beslutet för Pradaxa hade förenats med uppföljningsvillkoret att företaget skulle komma in med en långtidsuppföljning och en studie över hur följsamheten för deras preparat var i förhållande till följsamheten för warfarin hos patienter med nydiagnostiserat förmaksflimmer.

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

## 3 Företagets rapport

---

Företaget har inkommit med tillgängliga resultat från XANTUS och GARFIELD-AF inom utsatt tid och båda dessa studier har jämförts med den pivotala studien ROCKET AF.

### 3.1 XANTUS

XANTUS är en enarmad, global, observationell, okontrollerad långtidsstudie där patienter med förmaksflimmer fick behandling med rivaroxaban.[1] Syftet med studien var att utvärdera olika säkerhetsmått som allvarliga blödningar, mindre blödningar, intrakraniella blödningar, allvarliga händelser, mycket allvarliga händelser och mortalitet. I den globala populationen ingick 6785 patienter med en medelålder på 71,5 år. I den skandinaviska subpopulationen ingick totalt [---] patienter i analysen och de hade en medelålder på [--] år.

Mindre blödningar och allvarliga blödningar var mer frekventa hos den skandinaviska subpopulationen jämfört med den globala populationen i XANTUS.

#### Jämförelse XANTUS Scandinavia och ROCKET-AF

En subpopulation från Skandinavien i XANTUS jämfördes med en global population från den pivotala studien ROCKET-AF [2] där patienter med förmaksflimmer fick behandling med både rivaroxaban och warfarin (Tabell 3).

Sverige har en hög kvalitet på warfarinbehandlingen jämfört med resten av världen. För att kunna jämföra XANTUS och ROCKET-AF är det viktigt att jämföra XANTUS Scandinavia mot den övre kvartilen i ROCKET-AF då den representerar välinställda warfarinpatienter och därför mer efterliknar svenska patienter. När XANTUS Scandinavia jämfördes med den övre kvartilen för ROCKET-AF var det särskilt låg frekvens av blödningar i XANTUS Scandinavia. Detta tros bero på att risken för blödningar och tromboemboliska händelser var högre för populationen i ROCKET-AF jämfört med i XANTUS. I tillägg upptäcktes inga nya säkerhetsmått i XANTUS som inte redan hade påträffats i ROCKET-AF.

**Tabell 3** Primära och sekundära utfallsvariabler från XANTUS Scandinavia och övre kvartilen i den pivotala studien ROCKET-AF

### **3.2 GARFIELD-AF**

GARFIELD-AF är en pågående, global, observationell registerstudie från 35 olika länder som upprättades för nyligen diagnosticerade patienter med förmaksflimmer och risk för stroke. Patienterna stod på någon av följande behandlingar; warfarin, faktor Xa hämmare (inklusive rivaroxaban), direkt trombinhämmare eller ingen behandling. [-----  
-----  
-----].

Registerstudiens mål är att utvärdera egenskaper, hantering och utfall för patienterna oberoende på om de stod på behandling för förmaksflimmer eller inte. Utfallsmåtten var stroke, systemisk embolism och hjärtinfarkt. Säkerhetsmått som inkluderades var intrakraniell blödning, mindre blödningar och allvarliga blödningar.



Patienterna som var med i studien hade en risk att få embolism med ett CHADS<sub>2</sub> värde på [-----]. Omkring [----] procent av patienterna hade tidigare haft en stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA). Patienterna hade en medelålder på [---] år i Xareltogroupen och [---] år i warfaringruppen.

[-----].

[-----].

[-----].

#### Välinställda patienter

GARFIELD-AF jämfördes även med den pivotala studien ROCKET-AF som är en långtidsstudie där patienter fick behandling med både rivaroxaban och warfarin (Tabell 4).

Sverige har en hög kvalitet på warfarinbehandlingen jämfört med resten av världen. För att kunna jämföra GARFIELD-AF och ROCKET-AF är det viktigt att jämföra GARFIELD-AF mot den övre kvartilen i ROCKET-AF då den representerar välinställda warfarinpatienter och därför mer efterliknar svenska patienter. [-----].

[-----].

[-----].

I ROCKET-AF exkluderades patienter med ett CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc värde mellan 0 och 1 [-----].

[-----].

**Tabell 4** Resultat från observationsstudien GARFIELD-AF jämfört med resultaten från den övre kvartilen i den pivotala studien ROCKET-AF.

### 3.3 Följsamhetsstudie

Företaget har inkommit med en följsamhetsstudie inom utsatt tid. Denna studie utvärderar följsamheten till rivaroxaban (Xarelto) respektive warfarin bland nydiagnosticerade patienter med förmaksflimmer.

Målet med följsamhetsstudien var främst att beskriva och jämföra följsamheten bland nydiagnosticerade förmaksflimmerpatienter som påbörjar behandling med warfarin eller rivaroxaban. Studien syftade också till att beskriva och jämföra patientkaraktäristika för de två behandlingsgrupperna och att hitta faktorer som kopplas till god följsamhet.

Följsamhet definierades som andelen dagar av den totala uppföljningstiden, omvandlat till procent, patienten hade tillgång till läkemedel. I studien benämns detta som medicine possession ratio (MPR). Information om förskrivna dos (mg/dag) och mängd (mg) uthämtat från apoteket hämtades från läkemedelsregistret.

Eftersom doseringen vid warfarinbehandling kan variera väldigt mycket mellan individer och kan påverkas av kost och andra läkemedel har den så kallade Auriculametoden använts för att kunna uppskatta den genomsnittliga doseringen och följsamheten till warfarin.[3]

#### Auriculametoden

Auricula är det nationella kvalitetsregistret för patienter med atrialt flimmer och antikoagulation. Därifrån har uppgifter hämtats om vilket warfarindoseringsbehov patienter från olika åldersgrupper och kön har. Analysen visar att det finns ett linjärt samband mellan ålder och dos där yngre patienter behöver ungefär dubbelt så hög dos som äldre patienter. För varje

åldersgrupp är doseringen normalfördelad. I följsamhetsstudien har ekvationer för det linjära förhållandet mellan dos och ålder, för vardera kön, använts för att uppskatta warfarindoseringsbehovet för varje patient. Analyser har gjorts både med och utan dessa patienter.

### Refillmetoden

I Sverige är det inte tillåtet att förskriva och hämta ut läkemedel för en period längre än tre månader. Exakt hur länge ett preparat kommer att räcka beror på dosering och förpackningsstorlek. Enligt Auricula är snittdoseringen av warfarin för patienter med förmaksflimmer 1,8 tabletter per dag för män och 1,5 tabletter per dag för kvinnor.[3] Med den doseringen kommer 100 tabletter inte räcka i tre månader. Däremot kommer 200 tabletter räcka mer än tre månader. En patient som hämtar ut 200 tabletter kommer därför behöva hämta ut mer warfarin med tre till sex månaders intervall. För refillmetoden görs följande antaganden:

- Att full följsamhet gäller alla dagar mellan två uthämtade recept,
- behandlingen har avbrutits om inget nytt recept har hämtats ut inom sex månader,
- antalet dagar läkemedel för ett uthämtat recept räcker är detsamma som det antal dagar det tidigare uthämtade receptet räckte, baserat på tidigare snittdosering,
- om det endast finns ett uthämtat recept förväntas doseringen vara motsvarande snittdosering för åldersgrupp och kön i Auricula.

Studien är en retrospektiv kohortstudie som baseras på information från patientregistret och läkemedelsregistret.

I studien inkluderades patienter som var 18 år eller äldre som hade fått diagnosen förmaksflimmer under perioden 2012-10-03 till 2015-01-01. Det datum då patienten hämtade ut sitt första recept på rivaroxaban eller warfarin räknas som indexdatum. Patienterna följdes till fram till 2015-07-01. Den längsta tiden en patient följdes var två år och åtta månader och den kortaste tiden var 6 månader. Patienter med förträngd mitralisklaff eller mekanisk klaffprotos exkluderades. Efter exklusion bestod kohorten av totalt 58 417 patienter av vilka 7331 tillhörde rivaroxabangruppen och 51 086 tillhörde warfaringruppen.

Enligt CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>S-VASc var tromboemboliriskerna i snitt 3,36 i gruppen patienter som fick rivaroxaban. I gruppen som fick warfarin var motsvarande risk 3,32. Motsvarande risker enligt CHADS<sub>2</sub>, vilket var det riskskattningsverktyg som användes i den pivotala studien ROCKET-AF, var 1,85 respektive 1,84. Dessa riskpoängar var ändå lägre än vad som rapporterades i ROCKET-AF där båda grupperna hade en medelriskpoäng på 3,5.

Fler patienter i warfaringruppen än rivaroxabangruppen (17,3 procent respektive 5,8 procent) fick behandling genom elkonvertering. Det är vedertaget att behandla med anti-koagulantia innan elkonvertering för att minska risken för stroke. Dessa patienter kan därför ha fått antikoagulantia förskrivet för en begränsad period, vilket leder till att gruppen med flest antal elkonverterade patienter, som behandlas en begränsad period, kan verka mindre följsamma till behandling. Analyser har gjorts både med och utan dessa patienter.

Grupperna skiljde sig i övrigt åt genom att rivaroxaban gruppen generellt var något äldre, hade högre andel kvinnor, hade universitetsutbildning i högre utsträckning och hade en större andel med inkomster i den översta kvartilen.

För att kontrollera för eventuell selektionsbias att rivaroxaban patienter generellt skulle vara mer följsamma än warfarinpatienter användes ett surrogatmått för generell följsamhet. Ungefär 80 procent av patienterna i båda kohorterna hade använt betablockerare året som löpte innan första receptet på antikoagulantia hämtats ut. Följsamhet till behandling med betablockerare, utvärderat med refillmetoden, fick därför verka som surrogatmått på generell läkemedelsföljsamhet. Följsamheten till betablockerare var liknande i rivaroxabangruppen och warfaringruppen (91,0 procent respektive 90,2 procent,  $p < 0,001$ ).

I ojusterade analyser hade rivaroxabanpatienterna signifikant bättre följsamhet till behandling än warfarinpatienterna. När gränsen för generell följsamhet används (MPR  $\geq$ 80 %) klassades en större andel av rivaroxabanpatienterna som följsamma (84,6 procent jämfört med 70,4 procent).

I en multivariat analys av faktorer som kopplas samman med icke-följsamhet associerades rivaroxaban 20 mg med signifikant bättre följsamhet jämfört med warfarin (OR 0,37, 95 % KI 0,34-0,40). Rivaroxaban 15 mg var även associerad med bättre följsamhet jämfört med warfarin (OR 0,55, 95 % KI 0,49-0,63).

En faktor som hörde ihop med följsamhet var ålder över 65 år (OR 0,50, 95 % KI 0,48-0,52). Faktorer som hörde ihop med icke följsamhet var kronisk njursvikt, demens, djup ventrombos, alkoholindex, fallrisk och generell följsamhet till läkemedel.

Propensity scorematchning (Tabell 5) ledde inte till några större förändringar av resultaten.

**Tabell 5 Propensity scorematchning av följsamheten för rivaroxaban och warfarin**

		Propensity score matchad		
		rivaroxaban n=7258	warfarin n=7258	p
Följsamhet (Medicine possession ratio)	Auriculametoden	89,3 %	83,8 %	<0,001
	Refillmetoden	91,2 %	87,6 %	<0,001
Följsamhet $\geq$ 0,8 (Medicine possession ratio $\geq$ 0,8)	Auriculametoden	84,6 %	70,2 %	<0,001
	Refillmetoden	85,0 %	70,9 %	<0,001
Inget uthämtat recept på 6 månader (uppehåll eller avbrott)		6,2 %	18,3 %	<0,001

Företaget uppger att följsamhetsstudien har vissa begränsningar, bland annat att den exakta individuella doseringen av warfarin inte var känd utan uppskattades via surrogatmätt. Företaget uppger även att följsamhet aldrig kan mätas exakt utifrån att recept hämtas ut från apoteket. Ett uthämtat recept betyder inte nödvändigtvis att patienter tar läkemedlet. Följsamheten kan alltså bara vara lägre, inte högre än vad antalet uthämtade recept uppvisat. Dessutom var uppföljningstiden kortare för rivaroxaban jämfört med warfarin och detta berodde på att förskrivningen ökade för rivaroxaban under studietiden medan förskrivningen av warfarin hölls konstant. Det är därför möjligt att detta kunde ha påverkat resultaten eftersom sannolikheten är större att upptäcka avbrott i behandlingen under en längre uppföljning.

## 4 Utredning

---

### 4.1 Övrig utredning

- När TLV fattade subventionsbeslut för Xarelto saknades data på långtidseffekter och följsamhet för Xarelto i svensk klinisk praxis. Vid beslutstillfället hade företaget två pågående studier, XANTUS och GARFIELD-AF. TLV bedömer att resultaten från dessa kunde vara av intresse för att jämföra med de resultat som låg till grund för subventionsansökan och förenade därför beslutet med villkor. Företaget skulle senast den 31 januari 2016 redovisa följande information för TLV: 1) En sammanställning av tillgängliga resultat från Xantus och Garfield. Resultaten ska jämföras med den analys som gjorts vid subventionstillfället. 2) En jämförelse mellan Xarelto och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet vid behandling föranledd av förmaksflimmer.
- Företaget har inom utsatt tid inkommit med den publicerade långtidsstudien XANTUS, det material som hittills publicerats från GARFIELD-AF samt en följsamhetsstudie som jämför nyinsatta patienters följsamhet till behandling föranledd av förmaksflimmer.
- [-----]. ROCKET-AF var en randomiserad, kontrollerad studie där warfarin använts som kontrollarm. XANTUS var en enarmad, observationell, okontrollerad långtidsstudie där samma utfallsmått som i ROCKET-AF studerades. Företaget har jämfört den skandinaviska subpopulationen från XANTUS med den övre kvartilen i ROCKET-AF. Resultaten [-----] är generellt inte sämre i XANTUS Scandinavia jämfört med övre kvartilen i ROCKET-AF.
- Resultaten från GARFIELD-AF visar på förskrivningsmönster för antikoagulantia. [-----].
- Företaget har använt registerdata från patientregistret och läkemedelsregistret samt data från Auricularegistret för att uppskatta patienternas följsamhet till antikoagulantia. Dessa data har använts för att ta reda på uthämtad mängd läkemedel från apoteket, intervall mellan att läkemedel hämtas ut från apoteket och absoluta avbrott av behandling. Följsamhet har definierats som andelen dagar av hela uppföljningstiden som patienten har tillgång till läkemedel. Följsamhetsstudien konkluderar att patienter som behandlas med Xarelto visar bättre följsamhet jämfört med patienter som behandlas med warfarin.
- Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2012 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Xarelto och att det inkomna materialet inte föranleder någon förnyad prövning av dess subventionsstatus.

## 5 Regler och praxis

---

### 5.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 5.3 Praxis

TLV beslutade i oktober 2012 att bevilja Xarelto generell subvention (dnr 280/2012). Utredningen visade att Xarelto och Pradaxa kunde bedömas som likvärdiga behandlingsalternativ för svenska förhållanden, trots osäkerhet på grund av indirekta jämförelser. TLV bedömde att Xarelto var ett kostnadseffektivt läkemedel i jämförelse med Pradaxa för patienter med förmaksflimmer eftersom Xarelto hade en likvärdig patientnytta som Pradaxa men en lägre kostnad.

## 6 Sammanvägning

---

Företaget har inom utsatt tid inkommit med data från långtidsstudien XANTUS och data från GARFIELD-AF samt en följsamhetsstudie som jämför nyinsatta patienters följsamhet till behandling föranledd av förmaksflimmer.

För att motsvara de resultat som användes vid subventionsansökan har företaget jämfört de tillgängliga resultaten från både den skandinaviska subpopulationen i XANTUS och resultaten från GARFIELD-AF med resultaten från de välinställda warfarinpatienterna i ROCKET-AF. [-----] resultaten är generellt inte sämre i XANTUS och GARFIELD-AF jämfört med ROCKET-AF.

Vid subventionstillfället gjorde TLV bedömningen att Xarelto var effektmässigt jämförbar med Pradaxa men till ett lägre pris. Priset för Xarelto är fortfarande inte högre än priset för Pradaxa.

Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2012 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Xarelto och att det inkomna materialet inte föranleder någon förnyad prövning av dess subventionsstatus

## 7 Referenser

---

- [1] A. J. Camm, P. Amarenco, S. Haas, S. Hess, P. Kirchhof, S. Kuhls, *et al.*, "XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation," *Eur Heart J*, vol. 37, pp. 1145-53, Apr 7 2016.
- [2] M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D. E. Singer, W. Hacke, *et al.*, "Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation," *N Engl J Med*, vol. 365, pp. 883-91, Sep 8 2011.
- [3] M. Skeppholm and L. Friberg, "Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation," *Clin Res Cardiol*, vol. 103, pp. 998-1005, Dec 2014.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 – Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

**8 §** Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska 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.

**16 §** Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.