

Underlag för beslut om uppföljning Nämnden för läkemedelsförmåner

Eliquis (apixaban)

Lydelse uppföljningsvillkor

Företaget ska senast den 1 januari 2016 redovisa följande information till TLV:

En jämförelse mellan Eliquis och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet vid behandling föranledd av förmaksflimmer.

Förslag till beslut

Företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Eliquis.

Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2013 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Eliquis och att det inkomna materialet inte föranleder någon anledning att inleda en förnyad prövning av dess subventionsstatus.

UPPFÖLJNING ELIQUIS

Produktnamn (beredningsform):	Eliquis (filmdragerad tablett)
Företag:	Bristol-Myers Squibb
Uppföljning av beslut:	4153/2012
<i>Beskrivning av läkemedlet och sjukdomen</i>	
Aktiv substans:	apixaban
ATC-kod:	B01AF02
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
Nuvarande försäljningsvärde:	220 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: Bristol-Myers Squibb

Diarienummer: 2950/2015

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 112 26, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut:

Företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Eliquis. Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2013 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Eliquis och att det inkomna materialet inte föranleder någon anledning att inleda en förnyad prövning av dess subventionsstatus.

- Vid beslutstillfället 2013 (dnr 4153/2012) saknades data över följsamhet till Eliquis vid nyinsättning. Patienter som behandlas med warfarin kräver tätare kontakter med vården, därför förenades beslutet med ett villkor som innebar att företaget skulle göra en jämförelse mellan Eliquis och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet vid behandling föranledd av förmaksflimmer.
- Företaget har inkommit med en följsamhetsstudie inom utsatt tid.
- I följsamhetsstudien har patienter, som fått diagnosticerat förmaksflimmer och sätts in på antikoagulantia för första gången, studerats. Följsamheten har uppskattats genom mått 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 Eliquis uppvisar bättre följsamhet än patienter som får warfarin.
- Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2013 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Eliquis och att det inkomna materialet inte föranleder någon anledning att inleda en förnyad prövning av dess subventionsstatus.

Innehållsförteckning

1	Terapiområdet	1
2	Bakgrund till uppföljningen	2
3	Företagets rapport	2
4	TLV:s utredning	5
5	Regler och praxis	5
	5.1 Den etiska plattformen	5
	5.2 Författningstext m.m.	6
	5.3 Praxis.....	6
6	Synpunkter från externa parter	6
7	Sammanvägning	6
8	Referenser	7
	Bilagor	8
	Bilaga 1 – Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	8

1 Terapiområdet

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

Eliquis ingår i förmånerna sedan 2011. 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 2012 utökades Eliquis 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, symtomatisk hjärtsvikt. Vid tillfället för subventionsbeslut för den utökade indikationen år 2013 förenades beslutet med ett villkor om att företaget senast den 1 januari 2016, för TLV, skulle redovisa en jämförelse mellan Eliquis och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet vid behandling föranledd av förmaksflimmer.

Eliquis har senare fått ännu ett utökat godkännande för behandling av djup ventrombos (DVT) och lungembolism (LE), och profylax av recidiverande DVT och LE hos vuxna. 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 Eliquis finns för tillfället ytterligare tre preparat på den svenska marknaden som är antikoagulantia som till skillnad från warfarin inte verkar som vitamin K antagonister, och som är godkända för strokeprofylax vid förmaksflimmer. Dessa är Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) och Lixiana (edoxaban). Preparaten går under benämningen NOAK.¹ Innan dessa preparat godkändes var behandling med warfarin standard. En svårighet 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 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 målintervallet.

I ett internationellt vedertaget risk-score, CHADS₂, ges ett poäng för olika riskfaktorer (Tabell 1). Personer med förmaksflimmer och 1 poäng eller bedöms vara riskindivider. En vidareutveckling av CHADS₂ även CHA₂DS₂-VASc som innebär att kärlsjukdom, ålder 65-75

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

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 CHADS₂-SCORE.

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

Tabell 2 CHA₂DS₂-VASc-score

CHA ₂ DS ₂ - 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 Eliquis med warfarin och visade bättre resultat både 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 Eliquis med Xarelto som tidigare hade bedömts vara kostnadseffektivt i förhållande till Pradaxa. Alla beslut förenades med uppföljningsvillkoret att företagen skulle komma in med uppgifter hur följsamheten för deras preparat var i förhållande till följsamheten för warfarin hos patienter med nydiagnostiserat förmaksflimmer.

I beslutet för Eliquis står det att "Då det saknas data på långtidseffekter och följsamhet för Eliquis i svensk klinisk praxis bedömer TLV att företaget inkommer med sådana data, varför beslutet ska förenas med ett villkor."

3 Företagets rapport

Företaget har inkommit med en följsamhetsstudie inom utsatt tid. Denna studie utvärderar följsamheten till apixaban (Eliquis) respektive warfarin bland nydiagnostiserade patienter med förmaksflimmer.

Målet med följsamhetsstudien var främst att beskriva och jämföra följsamheten bland nydiagnostiserade förmaksflimmerpatienter som påbörjar behandling med warfarin eller apixaban. 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 en metod använts för att kunna uppskatta den genomsnittliga doseringen och följsamheten till warfarin.[1]

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.

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.[1] 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:

- 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 2013-05-29 till 2014-12-31. Det datum då patienten hämtade ut sitt första recept på apixaban eller warfarin räknas som indexdatum. Patienterna följdes till fram till 2015-07-01. Den längsta tiden en patient följdes var 19 månader och den kortaste tiden var 6 månader. Patienter med förträngd mitralisklaff eller mekanisk klaffprotes exkluderades. Efter exklusion bestod kohorten av totalt 41 784 patienter av vilka 8 316 tillhörde apixabangruppen och 33 468 tillhörde warfaringruppen.

Enligt CHA₂D₂S-VASc var tromboembolirisken i snitt 3,42 i gruppen patienter som fick apixaban. I gruppen som fick warfarin var motsvarande risk 3,38. Motsvarande risker enligt CHADS₂, vilket var det riskskattningsverktyg som användes i den pivotala studien ARISTOTLE, var 1,94 respektive 1,88. Dessa riskpoäng var ändå något lägre än vad som rapporterades i ARISTOTLE där båda grupperna hade en medelriskpoäng på 2,1. Blödningrisken, uppskattad enligt HASBLED, var 2,09 och 2,02 i apixabangruppen respektive warfaringruppen.

Fler patienter i warfaringruppen än apixabangruppen (15,1 procent respektive 7,9 procent) fick behandling genom elkonvertering. Det är vedertaget att behandla med antikoagulantia 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 apixabangruppen generellt var äldre, hade universitetsutbildning i högre utsträckning och hade en större andel med inkomster i den översta kvartilen.

För att kontrollera för eventuell selektionsbias att apixabanpatienter 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.

I ojusterade analyser hade apixabanpatienterna signifikant bättre följsamhet till behandling än warfarinpatienterna. När gränsen för generell följsamhet används (MPR \geq 80 %) klassades en större andel av apixabanpatienterna som följsamma (88,6 procent jämfört med 72,6 procent).

Justerade analyser har gjorts för att kompensera för faktorer kopplade till icke-följsamhet, för uppföljningstid och för indikation. Dessa justeringar ledde inte till några större förändringar av resultaten.

I en multivariat analys av faktorer som kopplas samman med icke-följsamhet associerades apixaban 5 mg med signifikant bättre följsamhet jämfört med warfarin (OR 0,37, 95 % KI 0,34-0,40). Apixaban 2,5 mg var även associerad med bättre följsamhet jämfört med warfarin (OR 0,54, 95 % KI 0,48-0,60).

En faktor som hörde ihop med följsamhet var ålder över 65 år (OR 0,48, 95 % KI 0,45-0,51). Faktorer som hörde ihop med icke följsamhet var kronisk njursvikt, demens, djup ventrombos, alkoholindex, fallrisk och generell följsamhet till läkemedel.

Propensity scorematchning (Tabell 3) ledde inte till några förändringar av resultaten.

Tabell 3 Propensity scorematchning av följsamheten för apixaban och warfarin

		Propensity score matchad		
		apixaban n=7258	warfarin n=7258	p
Följsamhet (Medicine possession ratio)	Auriculametoden	92,5 %	85,8 %	<0,001
	Refillmetoden	95,4 %	89,8 %	<0,001
Följsamhet \geq 0,8 (Medicine possession ratio \geq 0,8)	Auriculametoden	88,6 %	73,2 %	<0,001
	Refillmetoden	91,4 %	73,8 %	<0,001
Inget uthämtat recept på 6 månader (uppehåll eller avbrott)		2,8%	14,5%	<0,001

Företaget uppger att följsamhetsstudien har vissa begränsningar, bland annat att den exakta individuella doseringen av warfarin inte var känd utan uppskattades via surrogatmått. 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 apixaban jämfört med warfarin och detta berodde på att förskrivningen ökade för apixaban 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 TLV:s utredning

- När TLV fattade subventionsbeslut för Eliquis (4153/2012) förenades beslutet med ett villkor. Företaget skulle senast den 1 januari 2016 redovisa följande information till TLV: En jämförelse mellan Eliquis och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet vid behandling föranledd av förmaksflimmer.
- Företaget har inom utsatt tid inkommit med en följsamhetsstudie där nyinsatta patienters följsamhet till behandling föranledd av förmaksflimmer studerats. Patienterna har fått behandling med antingen Eliquis eller warfarin och följsamheten mellan dessa kohorter har jämförts.
- Företaget har använt registerdata från patientregistret och läkemedelsregistret samt data från Auricularegistret för att uppskatta patienternas följsamhet till anti-koagulantia. 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 Eliquis visar bättre följsamhet jämfört med patienter som behandlas med warfarin.
- Med följsamhetsstudien har företaget visat att patienter som behandlas med Eliquis är mer följsamma jämfört med patienter som behandlas med warfarin.
- Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2013 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Eliquis och att det inkomna materialet inte föranleder någon anledning att inleda en 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 värden 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 maj 2013 (dnr 4153/2012) att Eliquis ska ingå i högkostnadsskyddet utan begränsning. Som skäl för sin bedömning angav TLV bl.a. följande. TLV har i tidigare beslut bedömt Xarelto som kostnadseffektiv som profylax mot stroke eller systemisk embolism i jämförelse med Pradaxa för patienter med förmaksflimmer. Xarelto utgör därför det relevanta jämförelsealternativet till Eliquis. Företaget ansökte om samma pris per dag för Eliquis som priset för Xarelto varför Eliquis bedömdes vara kostnadseffektiv till det ansökta priset.

6 Synpunkter från externa parter

Inga synpunkter har inhämtats från externa parter.

7 Sammanvägning

Företaget har inkommit med en följsamhetsstudie inom utsatt tid. Resultaten från följsamhetsstudien visar att patienter som får Eliquis uppvisar bättre följsamhet än patienter som får warfarin. Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2013 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Eliquis och att resultaten från följsamhetsstudien inte föranleder någon anledning att inleda en förnyad prövning av dess subventionsstatus.

8 Referenser

- [1] 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.