

Underlag för beslut om uppföljning Nämnden för läkemedelsförmåner

Pradaxa (dabigatran)

Lydelse uppföljningsvillkor

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

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

Förslag till beslut

Företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Pradaxa.

Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2011 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Pradaxa och att det inkomna materialet inte föranleder någon anledning att inleda en förnyad prövning av dess subventionsstatus.

UPPFÖLJNING PRADAXA

Produktnamn (beredningsform):	Pradaxa (kapsel, hård)
Företag:	Boehringer Ingelheim AB
Uppföljning av beslut:	1222/2011
<i>Beskrivning av läkemedlet och sjukdomen</i>	
Aktiv substans:	dabigatran
ATC-kod:	B01A E07
Användningsområde:	Profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer
Begränsad subvention:	
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år, vid fullskalig försäljning:	[---] miljoner
Nuvarande försäljningsvärde:	[---] miljoner
Terapiområdets totala omsättning per år:	631 miljoner

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: Boehringer Ingelheim

Diarienummer: 283/2016

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut:

Företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Pradaxa. Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2011 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Pradaxa och att det inkomna materialet inte föranleder någon anledning att inleda en förnyad prövning av dess subventionsstatus.

- När TLV fattade subventionsbeslut för Pradaxa (dnr 1222/2011) saknades data på långtidseffekter och följsamhet för Pradaxa i svensk klinisk praxis. Eftersom företaget hade en pågående långtidsuppföljning av den pivotala studien RE-LY och en större observationsstudie på gång förenade TLV beslutet med villkor. Företaget skulle senast den 31 januari 2016 redovisa följande information för TLV: 1) En sammanställning av tillgängliga resultat från studierna GLORIA-AF och långtidsuppföljningen av RE-LY. Resultaten ska jämföras med de värden som används i den hälsoekonomiska modellen. 2) En jämförelse mellan Pradaxa och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet till behandling
- Företaget har inom utsatt tid inkommit med den publicerade långtidsuppföljningen RELY-ABLE, det material som hittills publicerats från GLORIA-AF samt en följsamhetsstudie som jämför nyinsatta patienters följsamhet till behandling föranledd av förmaksflimmer. Företaget har även bifogat en registerstudie där säkerheten av dabigatran respektive warfarin har jämförts hos amerikanska patienter som är 65 år eller äldre och omfattas av Medicare.
- De absoluta riskerna att drabbas av stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt och blödningar skiljer sig något åt mellan den pivotala fas II studien RE-LY och långtidsuppföljningen RELY-ABLE. De två studierna skiljer sig åt på flera sätt, vilket gör det svårt att värdera om skillnaderna i effekt har någon påverkan på kostnadseffektiviteten. TLV har genom att sätta in de värden som presenteras i RELY-ABLE i den hälsoekonomiska modellen undersökt hur kostnadseffektiviteten påverkas. Sedan subventionstillfället har priset på Pradaxa sänkts med 18 procent. Slutsatsen är att kostnadseffektiviteten inte bedöms vara sämre än vid tidpunkten för beslut om subvention.
- Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2011 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Pradaxa 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	3
3.1	RELY-ABLE	3
3.2	GLORIA-AF	4
3.3	Kardiovaskulära-, blödnings-, och mortalitetsrisker hos äldre Medicarepatienter behandlade med dabigatran eller warfarin för icke-valvulärt förmaksflimmer	4
3.4	Följsamhetsstudie	4
4	TLV:s utredning	7
4.1	Jämförelse med värden som använts i den ursprungliga hälsoekonomiska modellen	7
4.2	Sammanfattning av utredning	8
5	Regler och praxis	9
5.1	Den etiska plattformen	9
5.2	Författningstext m.m.	10
5.3	Praxis	10
6	Synpunkter från externa parter	10
7	Sammanvägning	10
8	Referenser	11
Bilagor		12
	Bilaga 1 – Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	12

1 Terapiområdet

Pradaxa innehåller den aktiva substansen dabigatran och är ett antikoagulantium (blodförtunnande läkemedel). Dabigatran är en potent, kompetitiv, reversibel direkt trombinhämmare och står för den huvudsakliga aktiviteten i plasma. På så sätt motverkas bildandet av blodproppar.

Pradaxa ingår i förmånerna sedan 2008. 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 Pradaxas 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), ålder 75 år eller över, hypertoni, diabetes mellitus, symtomatisk hjärtsvikt. Vid tillfället för subventionsbeslut för den utökade indikation, förenades beslutet med ett villkor om att företaget senast den 31 januari 2016 för TLV skulle redovisa:

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

Pradaxa har senare fått ännu ett utökat godkännande för behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande 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 Pradaxa finns för tillfället 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 Eliquis (apixaban), Xarelto (rivaroxaban) och Lixiana (edoxaban). Preparaten går under benämningen NOAK.¹ Innan dessa preparat godkändes var behandling med warfarin standard. Ett problem med warfarinbehandling är att doseringen varierar 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

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

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, CHADS₂, ges ett poäng för olika riskfaktorer (Tabell 1). Personer med förmaksflimmer och 1 poäng eller mer är riskindivider. En vidareutveckling av CHADS₂ även CHA₂DS₂-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 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

Pradaxa beviljades subvention 2011 och var då det första preparatet inom förmånerna för profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer. Svårighetsgraden bedömdes som varierande men att den sammantaget är måttlig. Kostnaden per vunnet QALY jämfört med behandling med warfarin uppgick till cirka 318 000-516 000 kronor. I Läkemedelsverkets produktmonografi från 2011 står att ”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.” Även landstingens läkemedelsförmånsgrupp uttrycker att ”det är svårt att veta i vilken utsträckning resultaten i studierna kring Pradaxa kan överföras till praktisk klinisk verksamhet. Följsamheten till Pradaxas tvådosbehandling är en outredd fråga, monitoreringen en annan.”

Vid subventionstillfället hade företaget också åtagit sig att genomföra en större observationell studie för att följa förskrivningsmönster, effekt och säkerhetsutfall när dabigatran (Pradaxa) introduceras i klinisk rutin och en långtidsuppföljning av pivotalstudien RE-LY pågick. TLV bedömde att det fanns ett intresse av att sätta resultaten från de pågående studierna i relation till de hälsoekonomiska beräkningar som ingick i subventionsansökan.

3 Företagets rapport

Företaget har inkommit med tillgängliga resultat från GLORIA-AF och RELY-ABLE samt en följsamhetsstudie inom utsatt tid. Utöver detta har företaget bifogat en publicerad registerstudie där säkerheten av dabigatran respektive warfarin har jämförts hos amerikanska patienter som är 65 år eller äldre och omfattas av Medicare.

3.1 RELY-ABLE

RELY-ABLE är en observationell långtidsstudie där patienter som deltog och fick behandling med dabigatran i RE-LY-studien följs under ytterligare i medeltal 2,3 år.[1] Studien var fortsatt dubbelblindad avseende vilken styrka av dabigatran (110 mg eller 150 mg) patienten behandlades med. Totalt ingick 5 851 patienter i analysen.

Utfallsmåtten var desamma som i RE-LY; stroke och systemisk embolism, hjärtinfarkt, lungembolism, vaskulär död och total mortalitet. Säkerhetsmått som inkluderades var stora, livshotande, mindre och totala blödningar samt djup ventrombos. Eftersom studien var deskriptiv fanns inga primära effektmått.

Under uppföljningstiden för RELY-ABLE var antalet händelser i linje med vad som kom fram under RE-LY. En skillnad mellan studierna är att RE-LY var kontrollerad medan RELY-ABLE var okontrollerad. En annan skillnad var att i RE-LY fick en så kallad adjudication-grupp kvalitetssäkra effektmåtten innan de fastställdes. Motsvarande gjordes inte i RELY-ABLE (se Tabell 3).

Tabell 3 Resultat från RE-LY jämfört med resultat från RELY-ABLE. För resultaten från RELY-ABLE har en "event adjudication" estimerats genom att skriva ner antalet händelser i samma grad som gjordes efter "adjudication" i RE-LY.

Parameter	Rely no event adjudication	RE-LY event adjudication used in model	RELY-ABLE	RELY-ABLE with estimated adjudication	Differens mellan modellparametrar och RELY-ABLE
Dabigatran 150 mg					
Stroke or systemic embolism %/år	1,32	1,11	1,46	1,23	-0,12
Ischemic stroke %/år		0,92	1,15	0,97	-0,046
Hemorrhagic %/år		0,10	0,13	0,11	-0,01
Major bleedings %/år		3,11	3,74		-0,63
Minor bleedings %/år		14,84	9,70		5,14
Myocardial infarction %/år		0,74	0,69		0,05
Dabigatran 110 mg					
Stroke or systemic embolism %/år	1,77	1,54	1,60	1,39	0,148
Ischemic stroke %/år		1,34	1,24	1,08	0,261
Hemorrhagic %/år		0,12	0,14	0,12	-0,002
Major bleedings %/år		2,71	2,99		-0,28
Minor bleedings %/år		13,16	8,19		4,97
Myocardial infarction %/år		0,72	0,72		0

3.2 GLORIA-AF

GLORIA-AF (Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) är ett register som upprättades för att samla information om patienter med nydiagnosticerade förmaksflimmer och risk för stroke. Avsikten är att följa förskrivningsmönster och effekt och säkerhet. GLORIA-AF är indelat i tre faser. Hittills har fas ett och två avslutats, vilket enbart ger information om användandet av antikoagulantia. Den tredje fasen är den som kommer att ge information om hur effekt och säkerhet ser ut för Pradaxa jämfört med andra antikoagulantia. Den tredje fasen startade i Europa i juli 2014 och beräknas stängas under 2020. Företaget har kommit in med en publikation som beskriver fas två av GLORIA-AF.[2] I artikeln presenteras baslinjedata och behandling för de första 10 000 inkluderade patienterna i registret. Resultaten visar att 32 procent av patienterna behandlades med vitamin K-antagonister,² 48 procent fick ett NOAK-preparat, 12 procent fick trombocyttaggregationshämmande medel och 8 procent fick ingen antitrombotisk behandling. I Europa fick mer än hälften av patienterna behandling med NOAK-preparat. Artikeln konkluderar att introduktionen av NOAK-preparat har haft stor betydelse för behandlingsmönster, särskilt i Europa och Nordamerika, och att en stor andel patienter, med hög risk för stroke, fortfarande är obehandlade eller underbehandlade. Detta är mest uttalat i Asien, men även påtagligt i Nordamerika och Europa.

3.3 Kardiovaskulära-, blödnings-, och mortalitetsrisker hos äldre Medicarepatienter behandlade med dabigatran eller warfarin för icke-valvulärt förmaksflimmer

Företaget har också bifogat en registerstudie där säkerheten av dabigatran jämfördes med säkerheten av warfarin.[3] I studien inkluderades 134 414 patienter som var anslutna till Medicare och 65 år eller äldre. Patienterna behandlades med antingen dabigatran eller warfarin och grupperna var propensity score-matchade för att balansera baslinjevariabler. De utfallsmått som studerades var ischemisk stroke, allvarliga blödningar med specifikt fokus på intrakraniella och gastrointestinala blödningar samt akut hjärtinfarkt. Enligt analysen hade patienterna som behandlades med dabigatran en lägre risk för ischemisk stroke, intrakraniella blödningar och mortalitet och en förhöjd risk för gastrointestinala blödningar. Det var inga skillnader mellan grupperna avseende risk för akut hjärtinfarkt eller blödningar som ledde till sjukhusinläggning.

3.4 Följsamhetsstudie

Företaget har även inkommit med en följsamhetsstudie. Denna studie utvärderar följsamheten till dabigatran (Pradaxa) 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 dabigatran. 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 läkemedel från apoteket hämtades från läkemedelsregistret.

² I Sverige är warfarin den enda registrerade vitamin K-antagonisten.

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.[4]

Auriculametoden

Auricula är ett nationellt 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.[4] 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 2011-12-01 till 2015-01-01. Det datum då patienten hämtade ut sitt första recept på dabigatran eller warfarin räknas som indexdatum. Patienterna följdes fram till 2015-07-01. Den längsta tiden en patient följdes var tre år och sju månader och den kortaste tiden var 6 månader. Patienter med förträngd mitralisklaff eller mekanisk klaffprotes exkluderades. Efter exklusion bestod kohorten av totalt 80 018 patienter av vilka 8 940 tillhörde dabigatrangruppen och 71 078 tillhörde warfaringruppen.

Enligt CHA₂D₂S-VASc var tromboemboliriskerna i snitt 2,77 i gruppen patienter som fick dabigatran. I gruppen som fick warfarin var motsvarande risk 3,27. Motsvarande risker enligt CHADS₂ var 1,47 och 1,80 för dabigatran respektive warfaringruppen. Dessa riskpoängar är något lägre än i den pivotala studien RE-LY, där riskpoängen var 2,1 både för gruppen som fick warfarin och de som fick dabigatran 110 mg och 2,2 i gruppen som fick dabigatran 150 mg.

Fler patienter i dabigatrangruppen än i warfaringruppen fick elkonvertering under uppföljningen (23,3 respektive 19,5 procent, p<0,001). 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 dabigatrangruppen generellt var yngre, hade högre andel män, hade universitetsutbildning i högre utsträckning och hade en större andel med inkomster i den översta kvartilen.

För att kontrollera för eventuell selektionsbias att dabigatranpatienter 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 dabigatrangruppen och warfarinpatienterna (91,7 procent respektive 91,5 procent, $p=0,477$).

I ojusterade analyser hade dabigatranpatienterna signifikant bättre följsamhet till behandling än warfarinpatienterna. När gränsen för generell följsamhet används ($MPR \geq 80\%$) klassades en större andel av dabigatranpatienterna som följsamma (76,9 procent jämfört med 68,5 procent).

I en multivariat analys av faktorer som kopplas samman med icke-följsamhet associerades dabigatran 150 mg med signifikant bättre följsamhet jämfört med warfarin (OR 0,58, 95 % KI 0,54-0,63). För dabigatran 110 mg uppnåddes gränssignifikans (OR 0,92, 95 % KI 0,84-1,00).

En faktor som hörde ihop med följsamhet var ålder över 65 år (OR 0,49, 95 % KI 0,47-0,51). Faktorer som hörde ihop med icke följsamhet var kronisk njursvikt, demens, djup ventrombos, alkoholindex, fallrisk och generell följsamhet till läkemedel.

Propensity scorematchning (Tabell 4) ledde inte till några större förändringar av resultaten.

Tabell 4 Propensity scorematchning av följsamheten för dabigatran och warfarin

		Propensity score matchad		
		dabigatran n=8915	warfarin n=8915	p
Följsamhet (Medicine possession ratio)	Auriculametoden	83,5 %	82,2 %	0,002
	Refillmetoden	87,1 %	84,9 %	<0,001
Följsamhet $\geq 0,8$ (Medicine possession ratio $\geq 0,8$)	Auriculametoden	77,0 %	68,3 %	<0,001
	Refillmetoden	79,5 %	74,3 %	<0,001
Inget uthämtat recept på 6 månader (uppehåll eller avbrott)		9,5 %	20,3 %	<0,001

Företaget uppger att följsamhetsstudien har vissa begränsningar, bland annat att den exakta individuella doseringen av warfarin inte var känd utan uppskattades 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 i snitt kortare för dabigatran jämfört med warfarin. Detta berodde på att förskrivningen ökade för dabigatran 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

4.1 Jämförelse med värden som använts i den ursprungliga hälsoekonomiska modellen

Företaget har skickat in en jämförelse av de risker för stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt och blödningar från RELY-ABLE mot de risker användes i den hälsoekonomiska analysen vid ansökan om subvention för förmaksflimmer.

Som visas i avsnitt 3.1, skiljer sig värdena i RELY-ABLE-studierna något år från de värden som användes i modellen. TLV har därför gjort en uppskattning av det hälsoekonomiska utfallet om data från RELY-ABLE används.

Att använda dessa värden är dock förknippat med osäkerhet, särskilt i en jämförelse mot warfarinbehandling. Detta framför allt för att RELY-ABLE inte hade någon jämförelsebehandling att ställa Pradaxa mot, och att studieupplägget inte är likadan som i RE-LY studien. Resultaten bör därför tolkas med viss försiktighet.

I den hälsoekonomiska modellen har inte de absoluta riskerna från RE-LY använts. Riskerna för stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt och blödningar har istället beräknats med hjälp av den relativa risken i förhållande till de risker som antas vara förknippade med warfarinbehandling. De relativa riskerna är baserade på RE-LY-studien.

Eftersom RELY-ABLE-studien inte har någon kontrollarm kan inga relativa risker mellan dabigatran och warfarin beräknas utifrån studien. För att testa hur den nya datan påverkar resultatet i den hälsoekonomiska analysen har TLV justerat de beräknade riskerna för Pradaxa för att motsvara de i RELY-ABLE studien. Riskerna förknippade med warfarin antas var oförändrade.

Vid ansökan för indikationen prevention av stroke och artärembolism hos vuxna patienter med förmaksflimmer beräknade företaget ett grundscenario baserat på antaganden som TLV begärde. Kostnaden per vunnet QALY jämfört med behandling med warfarin i detta scenario uppgick till cirka 516 000 kronor. I detta grundscenario inkluderades även effektskillnader som inte vara statistiskt signifikanta (stroke). Om enbart statistiskt signifikanta skillnader inräknades (blödningar och infarkt), beräknades kostnaden per vunnet QALY till cirka 368 000 kronor.

Sedan detta beslut har priset på Pradaxa sänkts med cirka 18 procent, från motsvarande 25,39 kr per dag till 20,81 kr per dag. Den hälsoekonomiska analysen har därför uppdaterats med det nya lägre priset. Med det nya priset och de ursprungligen antagna effektvärdena beräknar TLV kostnaden till 367 000 kr per vunnet QALY även icke signifikanta skillnader inkluderade och till 264 000 då endast signifikanta skillnader har räknats med.

I den uppdaterade beräkningen utgår TLV från det nya lägre priset för Pradaxa. I ett scenario justeras alla absoluta risker för stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt och blödningar vid behandling med Pradaxa med den procentuella skillnaden som visats mellan RE-LY och RELY-ABLE.

Då alla skillnader i risker räknas in uppgår kostanden per vunnet QALY till cirka 520 000 kr. Om de risker som inte visades statistiskt signifikanta i RE-LY-studien antas vara samma och bara de skillnader som var statistiskt signifikanta uppdateras uppskattar TLV

kostnaden per vunnet QALY till 263 000 kr. Kostnaden per vunnet QALY blir lägre eftersom risken för hjärtinfarkt var lägre i RELY-ABLE jämfört med i RE-LY.

Givet att de skillnaderna i risker som har uppskattats mellan RE-LY och RELY-ABLE är korrekta har dessa en viss betydelse för kostnadseffektiviteten. Det råder dock en stor osäkerhet kring huruvida värdena i RELY-ABLE verkligen speglar verkligheten bättre än de ursprungliga från RE-LY-studien. Även om resultaten från RELY-ABLE används i den hälsoekonomiska modellen så uppvägs denna skillnad i effekt av den idag lägre kostnaden för Pradaxa. TLV gör därför bedömningen att kostnaden per vunnet QALY åtminstone inte är högre än när Pradaxa beviljades subvention för prevention av stroke och artärembolism hos vuxna patienter med förmaksflimmer. Sannolikt är kostnaden per vunnet QALY lägre och med mindre osäkerhet.

Vid subventionsansökan för prevention av stroke och artärembolism hos vuxna patienter med förmaksflimmer, var det just denna indikation som prövades och där osäkerheten föranledde uppföljningsvillkoren. Ingen utredning har i samband med denna uppföljning gjorts för profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled.

4.2 Sammanfattning av utredning

- När TLV fattade subventionsbeslut för Pradaxa saknades data på långtidseffekter och data över följsamhet för Pradaxa i svensk klinisk praxis. Eftersom företaget hade en pågående långtidsuppföljning av pivotalstudien RE-LY och en större observationell studie på gång förenade TLV beslutet med ett villkor. Företaget skulle senast den 31 januari 2016 redovisa följande information för TLV: 1) En sammanställning av tillgängliga resultat från studierna GLORIA-AF och långtidsuppföljningen av RE-LY. Resultaten ska jämföras med de värden som används i den hälsoekonomiska modellen. 2) En jämförelse mellan Pradaxa och warfarin gällande nyinsatta patienters följsamhet till behandling
- Företaget har inom utsatt tid inkommit med den publicerade långtidsuppföljningen RELY-ABLE, det material som hittills publicerats från GLORIA-AF samt en följsamhetsstudie som jämför nyinsatta patienters följsamhet till behandling föranledd av förmaksflimmer studerats. Företaget har även bifogat en registerstudie där säkerheten av dabigatran respektive warfarin har jämförts hos amerikanska patienter som är 65 år eller äldre och omfattas av Medicare.
- Av företagets inskickade material framkommer att RE-LY och RELY-ABLE skiljer sig något på ett antal punkter. RE-LY är en randomiserad, kontrollerad studie där warfarin använts som kontrollarm. RELY-ABLE var en observationell, okontrollerad långtidsuppföljning där samma utfallsmått som i RE-LY studerades. På grund av detta presenteras absoluta risker vid dabigatranbehandling i RELY-ABLE. I RE-LY gjordes också en kvalitetssäkring av händelserna genom en så kallad "event adjudication", vilket ledde till att antalet händelser skrevs ned något. Motsvarande gjordes inte i RELY-ABLE. I det inskickade materialet har företaget därför skrivit ner antalet händelser från RELY-ABLE i samma grad som gjordes i RE-LY. Resultaten skiljer sig något mellan RE-LY och RELY-ABLE, men sannolikt är kostnaden per vunnet QALY åtminstone inte högre än vid subventionstillfället.

- Det hittills publicerade materialet från GLORIA-AF visar på förskrivningsmönster för antikoagulantia. Artikeln konkluderar att introduktionen av NOAK-preparat har haft stor betydelse för behandlingsmönster, särskilt i Europa och Nordamerika, och att en stor andel patienter, med hög risk för stroke, fortfarande är obehandlade eller underbehandlade. Detta är mest uttalat i Asien, men även påtagligt i Nordamerika och Europa. Fas III av GLORIA-AF, som kommer att ge information om hur effekt och säkerhet ser ut för Pradaxa jämfört med andra antikoagulantia. Den tredje fasen startade i Europa i juli 2014 och beräknas stänga under 2020.
- Den stora registerstudien av amerikanska patienter visar att behandling med dabigatran ger en lägre risk för ischemisk stroke, intrakraniella blödningar och mortalitet och en förhöjd risk för gastrointestinala blödningar jämfört med behandling med warfarin. TLV konstaterar att resultaten är till fördel för dabigatran men att det är osäkert om resultaten kan överföras till svenska förhållanden då warfarinpatienter är olika bra kontrollerade i USA och Sverige.
- 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 Pradaxa visar bättre följsamhet jämfört med patienter som behandlas med warfarin.
- TLV:s bedömning är att resultaten från RELY-ABLE, GLORIA-AF, den amerikanska registerstudien och följsamhetsstudien inte påverkar bedömningen av läkemedlets kostnadseffektivitet.

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

Det första antikoagulantia av den nyare typen som inte kräver regelbundna uppföljningar och med indikationen förmaksflimmer som kom in i förmånerna var Pradaxa. Beslutet om Pradaxa fattades den 30 november 2011 (dnr 1222/2011). Jämförelsealternativet till Pradaxa var warfarin. Då det saknades data på långtidseffekter och följsamhet för Pradaxa i svensk klinisk praxis önskade TLV även att företaget skulle inkomma med sådana data.

6 Synpunkter från externa parter

Inga synpunkter har inhämtats från externa parter.

7 Sammanvägning

Företaget har inom utsatt tid inkommit med den publicerade långtidsuppföljningen RELY-ABLE, det material som hittills publicerats från GLORIA-AF samt en följsamhetsstudie som jämför nyinsatta patienters följsamhet till behandling föranledd av förmaksflimmer. Företaget har även bifogat en registerstudie där säkerheten av dabigatran respektive warfarin har jämförts hos amerikanska patienter som är 65 år eller äldre och omfattas av Medicare.

De absoluta riskerna att drabbas av stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt och blödningar skiljer sig något åt mellan den pivotala studien RE-LY och förlängningsstudien RELY-ABLE. Upplägget mellan de två studierna skiljer sig dock åt på flera sätt, vilket gör det svårt att värdera de visade skillnaderna i effekt. TLV har genom att sätta in de värden som presenteras i RELY-ABLE i den hälsoekonomiska modellen undersökt hur kostnadseffektiviteten skulle påverkas av att anta de risker som visats i RELY-ABLE. Vid en rak jämförelse är riskerna överlag något större i RELY-ABLE jämfört med de som visats i RE-LY vilket skulle innebära en något sämre effekt. Skillnaderna är dock små och utifrån skillnader mellan studierna bedöms dessa vara osäkra. Sedan subventionstillfället har priset på Pradaxa dessutom sänkts med 18 procent. Slutsatsen är att kostnadseffektiviteten inte bedöms vara sämre än vid tidpunkten för beslut om subvention.

Med anledning av uppföljningsvillkoret från 2011 bedömer TLV att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Pradaxa och att det inkomna materialet inte föranleder någon anledning att inleda en förnyad prövning av dess subventionsstatus.

8 Referenser

- [1] S. J. Connolly, L. Wallentin, M. D. Ezekowitz, J. Eikelboom, J. Oldgren, P. A. Reilly, *et al.*, "The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study," *Circulation*, vol. 128, pp. 237-43, Jul 16 2013.
- [2] M. V. Huisman, K. J. Rothman, M. Paquette, C. Teutsch, H. C. Diener, S. J. Dubner, *et al.*, "Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II," *Am J Med*, vol. 128, pp. 1306-13 e1, Dec 2015.
- [3] D. J. Graham, M. E. Reichman, M. Wernecke, R. Zhang, M. R. Southworth, M. Levenson, *et al.*, "Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 131, pp. 157-64, Jan 13 2015.
- [4] 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.