

**Datum**  
2016-08-25**Vår beteckning**  
Diarienummer till  
beslut:283/2016  
Diarienummer till rättelse  
enligt 26 §  
förvaltningslagen:2602/2016**FÖRETAG**Boehringer Ingelheim AB  
Box 47608  
117 94 Stockholm**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Boehringer Ingelheim har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Pradaxa (dnr 1222/2011).

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.

## UTREDNING I ÄRENDET

### Bakgrund till uppföljningen

Pradaxa (dabigatran) beviljades subvention 2011 och var då det första preparatet inom förmånerna för profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer. Vid subventionstillfället hade företaget åtagit sig att genomföra en större observationell studie för att följa förskrivningsmönster, effekt och säkerhetsutfall när dabigatran introduceras i klinisk rutin och en långtidsuppföljning av registreringsstudien 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 och beslutet förenades därför med villkoret att senast den 31 januari 2016 redovisa följande:

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.

### 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.

### TLVs utredning

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 tas som kapsel två gånger per dag.

Av företagets inskickade material framkommer att RE-LY och RELY-ABLE skiljer sig väsentligt 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.

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.

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 stängas 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.

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 Pradaxa visar bättre följsamhet jämfört med patienter som behandlas med warfarin.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

TLV gör följande bedömning.

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.

Gällande den amerikanska registerstudien konstaterar TLV 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.

Med följsamhetsstudien har företaget visat att patienter som behandlas med Pradaxa är mer följsamma än patienter som behandlas med warfarin.

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.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt och fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Ärendet har föredragits av medicinska utredarna Anna Lampa och Hanna Kastman. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Daniel Högberg och juristen Lisa Norberg deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Anna Lampa