

**SÖKANDE**

Sanofi-Aventis  
Box 14142  
167 14 Bromma

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2010-05-18 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
MULTAQ	Filmdragerad tablett	400 mg	Blister, 100 x 1 tablett	028034	1372,35	1447,00
MULTAQ	Filmdragerad tablett	400 mg	Blister, 20 tabletter	028022	274,47	326,50

***Begränsningar***

Endast som tillägg till standardbehandling, vanligen inkluderande betablockerande och blodförtunnande läkemedel, för patienter med icke permanent förmaksflimmer som har minst en av följande kardiovaskulära riskfaktorer;

- Tidigare stroke eller TIA
- Hypertoni
- Diabetes
- Hjärtsvikt (ej instabil klass III eller klass IV)
- Hög ålder, över 75 år

***Villkor***

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

Företaget ska senast den 1 september 2013 redovisa annan samtidig behandling, riskvärdering avseende stroke (exempelvis CHADS2-score) samt förekomst av stroke och dödsfall hos de patienter som använder Multaq.

## ANSÖKAN

Sanofi-Aventis (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
MULTAQ	Filmdragerad tablett	400 mg	Blistert, 100 x 1 tablett	028034	1372,35
MULTAQ	Filmdragerad tablett	400 mg	Blistert, 20 tabletter	028022	274,47

## UTREDNING I ÄRENDET

Multaq är ett antiarytmiskt läkemedel som innehåller substansen dronedaron. Utöver att vara rytmreglerande är Multaq också i viss utsträckning frekvensreglerande. Multaq är därför godkänt för att förhindra återfall i förmaksflimmer (icke-permanent) *eller* för att sänka kammarfrekvensen hos kliniskt stabila patienter. Multaq är kontraindicerat hos patienter med hjärtsvikt vid vila eller lindrig ansträngning (NYHA klass IV) på grund av ökad risk för död.

Cirka en procent av befolkningen har diagnosticerat förmaksflimmer (snabba oregelbundna sammandragningar av hjärtat). Prevalensen ökar starkt med stigande ålder från 60 års ålder och uppåt. Cirka tio procent av dem som är över 80 år har förmaksflimmer.

Förmaksflimmer beror på oordnade elektriska impulser i hjärtats förmak. Dessa rubbar hjärtats normala sinusrytm.

En stor del av dem som har förmaksflimmer, åtminstone 60 procent, har också någon annan underliggande hjärt-kärlsjukdom som högt blodtryck, hjärtsvikt eller fel i hjärtklaffar. För övriga patienter talar man om isolerat förmaksflimmer.

Förmaksflimmer delas vanligen in i tre grupper beroende på flimmerepisodernas varaktighet; paroxysmalt, persisterande och permanent förmaksflimmer. Sjukdomen är i regel progredierande, det vill säga paroxysmalt flimmer övergår vanligen med tiden i persisterande och slutligen permanent flimmer.

Förmaksflimmer ökar avsevärt risken för stroke, och för att dö till följd av stroke, om det samtidigt finns andra riskfaktorer (ålder över 70 år, hjärtsvikt, diabetes, hypertoni eller tidigare stroke). Under en flimmerepisod, när blodet inte strömmar lika effektivt genom hjärtats förmak, ökar risken för blodproppsbildning och därmed även för stroke. 25 procent av strokepatienterna har förmaksflimmer. Det är en årlig risk på 3-6 procent att drabbas av stroke när man har förmaksflimmer.

Förmaksflimmer kan också utlösa och förvärra hjärtsvikt. 2-3 procent av befolkningen, och cirka 10 procent av dem som är över 80 år, lider av hjärtsvikt. Hjärtsvikt är ett allvarligt

tillstånd med hög mortalitet och stor försämring av livskvaliteten. Uppskattningsvis 20 procent av alla hjärtsviktsfall kan härledas till förmaksflimmer.

Behandlingen av patienter med förmaksflimmer utgörs idag huvudsakligen av blodförtunnande och frekvensreglerande läkemedel och syftar främst till att minska risken för stroke och hjärtsvikt.

Socialstyrelsen har i år uppdaterat sina nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Fokus har legat på fem områden varav arytmier, hjärtrytmrubbningar, är ett. Enligt Socialstyrelsen råder för närvarande en stor underbehandling med det blodförtunnande preparatet Waran (warfarin) samtidigt som Waran kraftigt reducerar risken för stroke hos denna patientgrupp.

I riktlinjerna framkommer att ungefär hälften av de patienter som har förmaksflimmer samt en ytterligare riskfaktor för stroke idag behandlas med blodförtunnande Waran. Andelen som behandlas med Waran bör enligt Socialstyrelsen öka kraftigt. Behandling med Waran minskar risken för stroke med 65 procent jämfört med att inte behandla och med cirka 40 procent jämfört med att behandla med acetylsalicylsyra. Behandlingen medför ökad blödningsrisk och kräver därför noggrann uppföljning. Om Waranbehandlingen är välskött är blödningsrisken inte större än vid behandling med acetylsalicylsyra. Risken för allvarliga blödningar är 1,5 procent i 70-årsåldern och 4 procent eller mer från 80-årsåldern och uppåt.

Symptomlindring av förmaksflimmer kan åstadkommas genom frekvens- eller rytmkontroll eller en kombination av båda. Riktlinjerna fokuserar, utöver Waranbehandling, mer på frekvensreglerande läkemedel än på rytmreglerande läkemedel vid förmaksflimmer.

En behandlingsstrategi som är baserad på frekvenskontroll jämfört med rytmkontroll är enligt riktlinjerna kopplad till en bättre prognos i fråga om totalmortalitet samt en kombination av mortalitet, trombemboliska komplikationer samt stora blödningar (evidensstyrka 1).

Rytmreglerande läkemedel är ofta svåra att tolerera på grund av biverkningar. De har heller inte visat positiv effekt på komplikationer eller dödlighet vid förmaksflimmer. Socialstyrelsen konstaterar att de kan öka chansen att hålla förmaksflimmer borta samtidigt som behandlingen kan ge biverkningar i form av allvarliga hjärtrytmstörningar (som kan orsaka svimning eller i värsta fall plötslig död). Man konstaterar dock att resultaten inte kan generaliseras till alla patienter med förmaksflimmer och att det finns patienter som har så svåra symptom att omfattande åtgärder för att minska flimmeret kan vara motiverat.

Även i europeiska riktlinjer rekommenderas i första hand blodförtunnande och frekvensreglerande behandling. Om patienten trots detta har besvärande symptom rekommenderas antiarytmiska läkemedel, dock inte vid permanent förmaksflimmer.

Uppskattningsvis 5-10 procent av patienterna med förmaksflimmer opereras. Väntetiden för flimmerablation är lång, upp till år.

Flimmer kan konverteras till sinusrytm genom elektrokonvertering. Återfall är mycket vanligt.

Molekylen dronedaron är en vidareutveckling av molekylen amiodaron. Dronedaron innehåller inte jod och är mindre fettlösligt än amiodaron. Halveringstiden för amiodaron är cirka 50 dygn medan den är 30 timmar för dronedaron.

Multaq (dronedarons) kliniska effekt har dokumenterats i sex randomiserade, dubbelblinda studier. I fem av dessa jämförs Multaq mot placebo och i en mot Cordarone (amiodaron).

Multaq är mindre effektivt än Cordarone när det gäller att förebygga förmaksflimmer men har fördelar gentemot Cordarone avseende biverkningsprofil.

Företaget hävdar att Multaq också har en betydligt bättre biverkningsprofil än övriga rytmreglerande läkemedel. Till skillnad mot exempelvis Tambocor (flekainid) och Sotacor (sotalol) kan Multaq, och i viss mån även Cordarone, sättas in polikliniskt eftersom risken för proarytmier (hjärtrytmstörningar till följd av antiarytmikabehandling som i värsta fall kan leda till plötslig död) bedöms liten.

Företaget anser att det idag sker en underbehandling av förmaksflimmer till följd av de risker som är förknippade med dagens rytmreglerande behandlingsalternativ. De räknar med att merparten av de patienter som lider av icke-permanent förmaksflimmer kan vara aktuella för behandling. Det rör sig i så fall om cirka 40 000 av totalt cirka 150 000 patienter med förmaksflimmer i Sverige.

I studien ATHENA, där över 4 000 patienter studerades i genomsnitt i 21 månader, resulterade behandling med Multaq i färre sjukhusinläggningar av kardiovaskulär orsak eller dödsfall oavsett orsak jämfört med enbart standardbehandling. 25 procent av patienterna hade pågående förmaksflimmer vid studieinklusion.

Patienterna i ATHENA skulle vara minst 70 år, ha minst en riskfaktor (se nedan) samt ha haft episoder av både förmaksflimmer och sinusrytm under den senaste sexmånadersperioden. Efter en tid inkluderades även patienter som var äldre än 75 år utan någon ytterligare riskfaktor.

Till riskfaktorer räknades hypertoni, diabetes, tidigare TIA<sup>1</sup> eller stroke eller embolisering till systemkretsloppet<sup>2</sup>, förstörd vänster förmaksdiameter ( $\geq 50$  mm) eller nedsatt vänsterkammarmfunktion (LVEF  $< 0,40$ ). Riskfaktorerna är liknande men inte helt överensstämmande med CHADS2-index som kan användas för att värdera risken för stroke för patienter med förmaksflimmer.

Patienterna i studien utgjordes främst av patienter som hade minst en riskfaktor för stroke, men inte hjärtsvikt motsvarande NYHA klass III eller IV<sup>3</sup>. Endast 6 procent av patienterna i studien hade förmaksflimmer utan annan samsjuklighet och endast 4 procent av patienterna

---

<sup>1</sup> transitorisk ischemisk attack, en övergående syrebrist i hjärnan till följd av blodpropp

<sup>2</sup> en blodpropp som följer med blodflödet och som kan täppa till syre och blodtillförseln i ett blodkärl

<sup>3</sup> New York Heart Association

hade hjärtsvikt motsvarande NYHA klass III. Cirka en tredjedel av patienterna i ATHENA-studien (35 procent) hade ingen eller endast en riskfaktor för stroke enligt CHADS2-index. Majoriteten av patienterna i studien, 86 procent, hade högt blodtryck, som är en av riskfaktorerna i CHADS2-index.

En stor andel av patienterna behandlades med både blodförtunnande och frekvensreglerande läkemedel. 60 procent av patienterna behandlades med Waran och 44 procent behandlades med acetylsalicylsyra (ASA). 71 procent behandlades med betablockerare, 69 procent med ACE-hämmare eller ARB, 39 procent med statiner, 14 procent med digitalis samt lika stor andel med kalciumantagonister.

Primärt effektmått var sjukhusinläggning till följd av någon kardiovaskulär händelse eller död oavsett orsak. Endast den första händelsen inkluderades i det primära effektmåttet.

Sekundära effektmått var död oavsett orsak, död till följd av en kardiovaskulär händelse samt sjukhusinläggning till följd av en kardiovaskulär händelse.

Multaq minskade andelen sjukhusinläggningar av kardiovaskulära skäl eller död med 24,2 procent ( $p < 0,001$ ). Totalantalet vårddyggn på sjukhus oavsett orsak var 18,6 procent färre i dronedarongruppen.

I utredningsprotokollet (Scientific Discussion) från EMA (European Medicines Agency) kommenterar man att det avseende den primära effektparametern inte var någon skillnad i antalet dödsfall mellan grupperna samt att skillnaden i sjukhusinläggning av kardiovaskulär orsak, relaterad till något annat än förmaksflimmer, endast var 0,9 procent mellan grupperna. Det var således främst förekomsten av förmaksflimmerrelaterade sjukhusinläggningar som skilde mellan grupperna.

Sett till studiens hela längd dog färre av patienter som behandlades med dronedaron jämfört med placebo; 116 jämfört med 139 patienter varav 63 respektive 90 bedömdes ha dött av en kardiovaskulär orsak.

Företaget har publicerat en post-hoc analys av förekomsten av stroke i ATHENA. Enligt denna sågs en minskning av den årliga incidensen för stroke om 0,6 procent motsvarande 34 procents relativ riskreduktion. Antalet stroke minskade i alla studerade subgrupper utom för patienter med CHADS2-score 0 eller 1. För patienter med CHADS2-score 0 eller 1, som alltså bedömdes ha en relativt låg risk för stroke, sågs en tendens till att Multaq skulle vara sämre än placebo vad gäller risken att utveckla en ny stroke. Cirka en tredjedel av patienterna i ATHENA hade CHADS2-score 0 eller 1.

Data från ATHENA-studien används i den hälsoekonomiska modellen.

Kostnaden/QALY då Multaq jämförs med enbart standardbehandling uppgår enligt företagets beräkningar till cirka 500 000 kronor. Det är inte enbart kostnader för förmaksflimmer som driver resultatet. Resultatet påverkas främst av skillnader i förekomst av stroke samt till viss del av skillnader i förmaksflimmer och kardiovaskulär död. Om man antar att Multaq inte har

någon effekt alls på stroke för de patienter som har CHADS2-score 0 eller 1 så är kostnaden/QALY 700 000 kronor för denna subgrupp. Företaget har på TLV:s begäran kompletterat med en subgruppsanalys där de patienter som har behandling med Waran jämförs med dem som inte har Waran. Kostnaden/QALY för behandling med Multaq blir lägre i den subgrupp som samtidigt behandlas med Waran.

Jämfört med Cordarone är Multaq mindre effektivt när det gäller att förebygga förmaksflimmer. I en direkt jämförande studie behandlades 504 patienter med persisterande förmaksflimmer med Multaq eller Cordarone. Primärt effektmått i studien var första återfall i förmaksflimmer eller utsättande av läkemedlet på grund av intolerans eller bristande effekt efter 12 månader. 63,5 procent av de som behandlades med Multaq återföll jämfört med 42 procent av de som behandlades med Cordarone. Det var inte någon statistiskt signifikant skillnad i andel rapporterade biverkningar mellan behandlingsalternativen. De vanligaste biverkningarna var gastrointestinala biverkningar och dessa var fler hos dem som behandlades med Multaq. Om man undantog dessa sågs signifikant färre sköldkörtel- och neurologiska biverkningar hos dem som behandlades med Multaq jämfört med hos dem som fick Cordarone.

Det finns inga studier motsvarande ATHENA som visar att behandling med andra antiarytmika minskar behovet av sjukhusvård eller reducerar dödlighet. Företaget antar, baserat på en indirekt jämförelse, att Multaq är bättre vad gäller att förebygga stroke och död. Kostnaden per vunnen QALY jämfört med andra antiarytmika är, enligt företagets modellresultat, cirka 380 000 kronor. Det är främst antaganden om att Multaq är bättre än andra antiarytmika avseende mortalitet som påverkar resultatet. I tillägg till den indirekta jämförelse företaget använder sig av finns två andra publicerade metaanalyser som jämför Multaq med Cordarone avseende bland annat totalmortalitet. I dessa båda jämförelser framstår Multaq som bättre än Cordarone avseende mortalitet, men inte så mycket bättre som i den jämförelse företaget använder sig av.

Företaget har kompletterat med en känslighetsanalys där man antar att Multaq och Cordarone är likvärdiga avseende all mortalitet utom mortalitet förknippad med stroke, där Multaq fortfarande antas vara bättre. Kostnaden/QALY blir då 550 000 kronor. Uppgift avseende kostnad per QALY vid antagande om att Multaq och Cordarone är likvärdiga avseende mortalitet saknas.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Multaq ska ingå i läkemedelsförmånerna med en begränsning. Gruppen har anfört:

Behandlingseffekten för Multaq visas vara något sämre men med färre biverkningar än amiodaron. Prisnivån är väsentligt högre än för amiodaron som bör anses som förstahandspreparat.

Behandling med Multaq bör begränsas till att vara ett andrahandsalternativ alternativt omfattas av läkemedelsförmånerna endast under en provotid av två år tills ytterligare jämförande studier presenterats.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående att Multaq skall omfattas av läkemedelsförmånerna endast med begränsning enligt ovan.

TLV har haft överläggningar med företaget.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med TLV.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

TLV gör följande bedömning.

Symptomlindring av förmaksflimmer kan åstadkommas genom frekvens- eller rytmkontroll eller en kombination av båda. En behandlingsstrategi som är baserad på frekvenskontroll jämfört med rytmkontroll är enligt Socialstyrelsens riktlinjer kopplad till en bättre prognos i fråga om totalmortalitet. Även i europeiska riktlinjer rekommenderas i första hand frekvensreglerande behandling.

Kostnadseffektiviteten för Multaq är inte utvärderad i förhållande till frekvensreglerande behandling för behandling av förmaksflimmer. Frekvensreglerande behandling, vanligtvis betablockerare, bör även fortsättningsvis anses som förstahandsval. Först om patienten trots denna behandling har besvärande symptom rekommenderas antiarytmiska läkemedel.

Vi bedömer att Multaq delvis kommer att användas av samma patientgrupp som övriga antiarytmika, främst Sotalol (sotalol), Cordarone (amiodaron) och Tambocor (flekainid), men att Multaq, liksom företaget anger, dessutom kommer att användas till patienter som idag inte behandlas med något antiarytmika trots besvärande förmaksflimmer. Av denna anledning är det relevant att jämföra såväl med andra antiarytmika som med ingen antiarytmisk behandling, det vill säga som tillägg till blodförtunnande och frekvensreglerande standarbehandling.

Multaq är det första antiarytmiska läkemedel som har visat sig minska frekvensen av stroke samt andelen sjukhusinläggningar, främst förmaksflimmerrelaterade sådana, men detta är jämfört med placebo. Jämförelsen mot andra antiarytmika, inklusive Cordarone, kompliceras av att det endast finns en direkt jämförande studie med relativt kort uppföljningstid. Denna studie ger inte svar på eventuella skillnader i mortalitet, förekomst av stroke samt förekomst

av de irreversibla, potentiellt allvarliga men relativt ovanliga biverkningar som är förknippade med användning av Cordarone.

Jämfört med andra antiarytmika tycks både Cordarone och Multaq ha låg risk för proarytmier. Multaq är mindre effektivt än Cordarone när det gäller att förebygga förmaksflimmer men tycks förknippat med färre biverkningar. Vad gäller likheter och skillnader i effekt för preparaten i övrigt anser vi att det råder osäkerhet i antagandet om Multaqs mortalitetsfördel.

Den främsta anledningen till att Cordarone inte används i större utsträckning är risken för ovanliga men potentiellt allvarliga och irreversibla biverkningar, exempelvis lungfibros. Patienter som har behov av rytmreglering riskerar därför att stå utan adekvat behandling trots att Cordarone är effektivt när det gäller att förebygga förmaksflimmer.

Vi bedömer att kostnaden för behandling med Multaq är rimlig i förhållande till sjukdomens svårighetsgrad i den studerade patientpopulationen, patienter med förmaksflimmer och risk för komplikationer så som stroke, både jämfört med andra antiarytmika och som tillägg till standardbehandling. För patienter som har förmaksflimmer utan annan samsjuklighet, och som har låg risk för stroke, bedömer vi att kostnaden för behandling blir alltför hög samtidigt som angelägenhetsgraden för dessa patienter kan vara lägre. En avgränsning av subventionen till att endast omfatta patienter med adekvat samsjuklighet är därför lämplig.

Multaq subventioneras därför endast för de patienter som i tillägg till förmaksflimmer även har minst en riskfaktor för stroke, det vill säga CHADS2-score 1 eller högre, i enlighet med begränsningstexten. Denna avgränsning innebär att de patienter som är aktuella för behandling med Multaq stämmer väl överens med den patientpopulation som studerats i det kliniska prövningsprogrammet för Multaq, i synnerhet ATHENA-populationen där merparten av patienterna hade CHADS2-score motsvarande 1 eller högre.

Enligt Socialstyrelsens riktlinjer bör alla patienter som har minst en riskfaktor för stroke behandlas med blodproppsförebyggande läkemedel, vanligtvis Waran. Eftersom subventionen av Multaq endast omfattar patienter med minst en riskfaktor för stroke innebär detta att merparten av de patienter som kan vara aktuella för behandling med Multaq bör behandlas med Waran eller motsvarande.

Vi bedömer att patienter som kan vara aktuella för behandling med Multaq företrädesvis kommer att handläggas av specialistläkare (kardiologer, invärtesmedicinare eller motsvarande) eftersom de har både förmaksflimmer och annan hjärtkärlsjuklighet och eftersom de behandlas med ett antiarytmiskt läkemedel med tillhörande risk för proarytmi och dessutom i de flesta fall med blodproppsförebyggande läkemedel.

Beslutet om subvention baseras på antagandet om att användningen av Multaq kommer att ske till den avgränsade patientgruppen. Denna utgör endast en subgrupp av de patienter som enligt indikationstexten kan använda Multaq.

Indikationen vilar på en värdering av risk i förhållande till nytta. Subventionsbeslutet å sin sida vilar på en värdering av nyttan i förhållande till läkemedlets kostnad. Kostnaden för att



behandla patienter med förmaksflimmer utan annan samsjuklighet bedömer vi är för hög för att motivera subvention. Patienter med förmaksflimmer utan annan samsjuklighet omfattas därför inte av subventionen.

Skulle användningen av Multaq bli en annan än vad som avses med begränsningen innebär detta att kostnadseffektiviteten för läkemedlet också blir en annan. Företaget åläggs därför att senast den 1 september 2013 lämna in en redogörelse som belyser karaktäristika hos de patienter som förskrivits Multaq. Av särskilt intresse är värderingen av patienternas risk för stroke och deras samtidiga läkemedelsbehandling, det vill säga Multaqs förskrivning i förhållande till här beslutade subventionsbegränsningar. I Sverige tillgängliga hälsodataregister och kvalitetsregister torde här kunna vara till nytta. En omvärdering av Multaqs subventionsstatus kan komma att ske baserat på detta underlag. TLV kan också komma att ompröva beslutet, alternativt se över hela terapiområdet, när nya läkemedel introduceras.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, f.d. förbundsordföranden Christina Bergdahl, hälso- och sjukvårdsdirektören Mats Bojestig, professorn Per Carlsson, professorn Rune Dahlqvist och enhetschefen Gunnar Persson. Föredragande har varit den medicinska utredaren Anja Wikström. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomerna Stefan Odeberg och Harald Gyllensvärd samt juristen Mikael Hedberg.

Stefan Lundgren

Anja Wikström