

SÖKANDE

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
167 15 Bromma

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 9 december 2011 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Eliquis	Filmdragerad tablett	2,5 mg	Bliester, 20 tabletter	375471	483,23	540,00
Eliquis	Filmdragerad tablett	2,5 mg	Bliester, 60 tabletter	071521	1 449,70	1 525,50
Eliquis	Filmdragerad tablett	2,5 mg	Bliester, 60 x 1 tabletter (endos)	426359	1 449,70	1 525,50

Begränsningar

Eliquis ingår i läkemedelsförmånerna endast vid profylax av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik.

Villkor

Det marknadsförande företaget åläggs att i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

1753/2011

ANSÖKAN

Bristol-Myers Squibb (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)
Eliquis	Filmdragerad tablett	2,5 mg	Blister, 20 tabletter	375471	483,23
Eliquis	Filmdragerad tablett	2,5 mg	Blister, 60 tabletter	071521	1 449,70
Eliquis	Filmdragerad tablett	2,5 mg	Blister, 60 x 1 tabletter (endos)	426359	1 449,70

UTREDNING I ÄRENDET

Eliquis är ett läkemedel som ska användas för att förebygga venös tromboembolism hos vuxna som genomgått operation för byte av höft- eller knäled. Venös tromboembolism är ett samlingsnamn för de sjukdomar som orsakas av trombos i de djupt liggande venerna (djup ventrombos) och lungemboli.

Venös tromboembolism orsakas av försämrat blodflöde samt av förändringar i blodets sammansättning och/eller i kärlväggen. En rad olika faktorer har kunnat kopplas samman med en ökad risk för att insjukna i venös tromboembolism. Kirurgi är en viktig orsak till venös tromboembolism, varför trombosprofylax används rutinmässigt.

Tillstånden kan inträffa med eller utan symtom. De vanligaste symtomen vid djup ventrombos är smärta följt av ömhet, ankelödem och vadsvullnad. Delar av blodproppen kan lossna och föras vidare till lungan och orsaka lungemboli. Lungemboli kan vara livshotande. Personer som drabbats av venös tromboembolism har även stor risk för att drabbas av post-trombotiskt syndrom, det vill säga försämrad venös cirkulation vilket bland annat kan innebära bensvullnad, smärta och svårläkta bensår.

Venös tromboembolism kan orsaka stora medicinska konsekvenser. Svårighetsgraden varierar beroende på trombosens lokalisation och eventuella komplikationer.

Idag används huvudsakligen lågmolekylärt heparin injicerat subkutant som förebyggande behandling, t.ex. Klexane (enoxaparin), Fragmin (dalteparin) eller Innohep (tinzaparin). Arixtra (fondaparinux) är en selektiv faktor Xa-hämmare som ges subkutant. Inom läkemedelsförmånerna finns även två orala läkemedel för samma användningsområde: Pradaxa (dabigatran) en selektiv direkt hämmare av trombin och Xarelto (rivaroxaban) en selektiv direkt hämmare av faktor Xa.

1753/2011

Eliquis doserat 2,5 mg två gånger dagligen har i två pivotala randomiserade, dubbelblinda studier jämförts med enoxaparin 40 mg subkutan en gång dagligen. I ena studien deltog patienter som genomgick planerad höftledsplastik och i den andra studien deltog patienter som genomgick planerad knäplastik. Patienterna behandlades i 10-14 dagar efter knäledsoperation och 32-38 dagar efter höftledsoperation. Behandling med Eliquis påbörjades 12-24 timmar efter operation och behandling med enoxaparin 9-15 timmar före operation.

Eliquis visade statistiskt signifikant bättre resultat än enoxaparin avseende det sammansatta primära effektmåttet bestående av djup ventrombos (asymtomatisk eller symtomatisk), icke-dödlig lungemboli och död oavsett orsak under behandlingsperioden.

Eliquis visade även signifikant bättre resultat jämfört med enoxaparin avseende det huvudsakliga sekundära effektmåttet större venös tromboembolism, ett sammantaget mått på proximal djup ventrombos (asymtomatisk eller symtomatisk), icke-fatal lungemboli och död relaterad till venös tromboembolism, vid såväl planerad höft- som knäledsplastik.

Det var inga statistiskt säkerställda skillnader avseende enskilda effektmått såsom total mortalitet, VTE-relaterad mortalitet, icke-fatal lungemboli, proximal ventrombos (asymtomatisk eller symtomatisk) eller symtomatisk distal ventrombos i studierna. Antalet händelser är för få (studiematerialet är för litet) för att dra konklusiva slutsatser angående de enskilda effektmåtten under den korta studietiden.

Det primära utfallsmåttet avseende säkerhet var blödningar under behandling. Större blödning, kombinationen av större blödning och kliniskt relevant icke större blödning, och samtliga blödningar, visade liknande frekvens för patienter behandlade med Eliquis jämfört med enoxaparin.

Företaget har i sin ansökan valt att jämföra Eliquis med Pradaxa och Xarelto. Företaget konstaterar att TLV tidigare bedömt att Pradaxa och Xarelto som kostnadseffektiva gentemot enoxaparin. Företaget menar att Eliquis och Xarelto är två faktor Xa-hämmare med likvärdiga effekt- och biverkningsprofiler. Eftersom det ansökta priset för Eliquis är detsamma som behandlingskosten per dag för Xarelto har företaget valt att fokusera på jämförelsen mot Pradaxa i sin hälsoekonomiska analys.

Det finns inga direkt jämförande studier mellan Eliquis, Xarelto och Pradaxa. Samtliga tre läkemedel har jämförts med enoxaparin 40 mg subkutan en gång dagligen i studierna som ligger till grund för deras godkännande.

Företaget har låtit utföra en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys mellan läkemedlen. Resultaten från denna analys används i den hälsoekonomiska modellen vid jämförelse mellan Eliquis och Pradaxa.

Företagets slutsats är att både Eliquis och Xarelto har en signifikant bättre effekt än enoxaparin avseende det primära effektmåttet och större venös tromboembolism, medan effekten av Pradaxa är jämförbar med enoxaparin. Företaget menar att Eliquis och Xarelto har en likvärdig effekt- och biverkningsprofil och att båda dessa läkemedel har en bättre effekt än

1753/2011

Pradaxa. När det gäller risken för blödningar anger företaget att inget av de tre läkemedlen har någon statistiskt säkerställd skillnad i risk för blödning jämfört med enoxaparin.

Läkemedelskostnaden för profylaxbehandling med Eliquis jämfört med Pradaxa är mellan 300 och 500 kronor högre vid knäkirurgi och ca 850 kronor högre vid höftkirurgi.

Företaget har till ansökan bifogat en hälsoekonomisk analys där Eliquis som ventrombosprofylax jämförs med Pradaxa. Det är en hälsoekonomisk modell med data från många olika källor. Riskerna att drabbas av venös tromboembolism eller död samt blödningar är hämtad från en nätverksmetaanalys som företaget har låtit utföra. Behandlingskostnader kommer från svenska sjukvården. Data över hälsorelaterad livskvalitet vid symtom i samband med venös tromboembolism är i huvudsak hämtad från en studie på svenska patienter med EQ-5D som metod.

Skillnaden mellan läkemedlen i den hälsoekonomiska modellen utgörs dels av läkemedelskostnaden, dels av olika effekt på det sammansatta effektmåttet venös tromboembolism och död under profylaxperioden i enlighet med de kliniska studierna. Skillnaden i det sammansatta effektmåttet antas även indirekt leda till en fördel för Eliquis genom att den framtida risken för återkommande händelser är högre för dem som fick någon form av venös tromboembolism under profylaxperioden.

Med antaganden som TLV ser som rimliga uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i företagets modell till 250 000 kronor.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Eliquis ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört: ”Eliquis är ett nytt peroral alternativ för antitrombotisk behandling. Eliquis är en faktor Xa-hämmare och har likvärdig effekt och biverkningsprofil som rivaroxaban som idag ingår i läkemedelsförmånerna med samma indikation. De jämförelser gällande kostnadseffektivitet som redovisas för Eliquis görs mot det förväntat sänkta priset för dabigatran för vilket nytt prisbeslut förväntas inom den närmaste tiden. Eliquis utgör enligt denna redovisning ett kostnadseffektivt alternativ för sökt indikation.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar därför att Eliquis ska omfattas av läkemedelsförmånerna under förutsättning att de prisprognoser som görs för jämförelsepreparatet dabigatran är riktiga.”

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

1753/2011

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.

Venös tromboembolism kan orsaka stora medicinska konsekvenser. Svårighetsgraden varierar beroende på trombosens lokalisering och eventuella komplikationer.

TLV bedömer att Xarelto och Pradaxa är de två mest relevanta jämförelsealternativen till Eliquis. Samtliga tre läkemedel är orala antikoagulantia. TLV har tidigare bedömt att Pradaxa och Xarelto är kostnadseffektiva behandlingsalternativ jämfört med enoxaparin.

Utifrån befintligt underlag anser TLV att Eliquis och Xarelto rimligen kan bedömas som likvärdiga behandlingsalternativ vid förebyggande behandling av venös tromboembolisk sjukdom hos patienter som genomgått elektiv knä- eller höftledsplastik. Det ansökta priset för Eliquis är detsamma som behandlingskosten per dag för Xarelto. Därmed bedömer TLV att Eliquis är kostnadsneutralt till Xarelto.

Vidare bedömer TLV att Eliquis sannolikt är förknippat med en lägre risk för venösa tromboemboliska händelser jämfört med Pradaxa, utan att öka risken för blödningar. Jämförelserna är indirekta och grundas på sammansatta effektmått. Som tidigare påpekats är antalet händelser för få i studierna för att dra konklusiva slutsatser angående de ingående variablerna i de sammansatta effektmåtten, t.ex. död och symtomatiska tromboser.

TLV bedömer, med företagets hälsoekonomiska modell som grund, att ventrombosprofylax med Eliquis är kostnadseffektivt jämfört med behandling med Pradaxa.

Företaget har uppgett att studier pågår för att få ytterligare indikationer för Eliquis godkända. Om Eliquis kan användas till en större patientgrupp med flera behandlingsalternativ kan kostnadseffektiviteten komma i ett helt annat läge och frågan behöver då prövas på nytt. TLV begränsar därför subventionen till Eliquis nuvarande indikation.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till 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: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, vice förbundsordföranden David Magnusson, hälso- och sjukvårdsdirektören Pia Öijen, docenten Susanna Wallerstedt, professorn Per Carlsson och t.f. landstingsdirektören Gunnar Persson.

1753/2011

Föredragande har varit hälsoekonomen Stefan Odeberg. I handläggningen har även deltagit medicinska utredaren Lisa Landerholm och juristen Malin Blixt.

Catarina Andersson Forsman

Stefan Odeberg