

# Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2013

**Antikoagulationsbehandling vid  
förmaksflimmer  
Hälsoekonomiskt underlag  
Preliminär version**

# Innehåll

Inledning .....	3
Nya orala antikoagulantia vid behandling av förmaksflimmer .....	4
Kommentarer .....	5
Slutsatser.....	6
Dokumentation från den hälsoekonomiska informationssökningen.....	7
Referenser .....	11

# Inledning

Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (CMT), Linköpings universitet har på uppdrag av Socialstyrelsen, enligt ramavtal, tagit fram det hälsoekonomiska underlaget som finns i denna bilaga.

## Nya orala antikoagulantia vid behandling av förmaksflimmer

I de kostnadseffektivitetsstudier som gjorts av nya perorala antikoagulantia jämförs de en och en mot warfarin och i en studie jämförs apixaban mot acetylsalicylsyra (ASA).

Davidson m.fl. [1] har studerat kostnadseffektiviteten för dabigatran (150 mg två gånger dagligen och 110 mg två gånger dagligen vid ålder mer än 80 år) jämfört med warfarin vid behandling av förmaksflimmer. Data i studien hämtades från RE-LY-studien. En Markovmodell har använts för att studera detta på en hypotetisk kohort av 65-åringar utifrån ett livstidsperspektiv (20 år). Studien är anpassad till svenska förhållanden där kostnaden för stroke hämtades från en svensk studie. Epidemiologiska data är hämtade från svensk registerdata. Effekterna mättes både i vunna levnadsår och i QALY. Både kostnader och effekter diskonterades med 3 procent per år. Resultatet visade att kostnaden var € 7 699 per vunnet levnadsår och € 7 742 per vunnet QALY. De patienter som hade högre risk för stroke ( $CHADS_2 = 3-6$ ) generade lägre kostnad per vunnet QALY det vill säga € 2652 ( $CHADS_2 = 3-6$ ), € 8 216 ( $CHADS_2 = 2$ ) respektive € 20 929 ( $CHADS_2 = 0-1$ ). Den svenska patientpopulationen skiljer sig från patientpopulationen i RE-LY studien såtillvida att de utgör välkontrollerade warfarinpatienter (TTR = 77 %) det vill säga högre än i RE-LY-studien och känslighetsanalysen för svenska förhållanden genererade därför en högre kostnad per vunnet QALY (€ 12 449).

Kostnadseffektiviteten för dabigatran jämfört med warfarin (5 mg) vid behandling av patienter med förmaksflimmer har analyserats i en dansk studie [2]. Data extrapolerades från RE-LY-studien (n = 18 113). Modellen baserades på en kanadensisk förlaga framtagen för kanadensiska förhållanden men anpassad till danskt sjukvårdsperspektiv. Direkta kostnader inkluderades och indirekta exkluderades. Patienter under 80 år fick en dos 150 mg två gånger dagligen följt av 110 mg två gånger dagligen för patienter över 80 år. Subgruppsanalys har gjorts för olika risker för stroke ( $CHADS_2$ ). Tidshorisonten är ett livstidsperspektiv. Kostnader för stroke baserades på en svensk studie. Nyttovikter för förmaksflimmer hämtades från Sorensen m.fl. Både kostnader och effekter diskonterades med 2 procent per år. Kostnadseffektiviteten beräknades till € 6 950 per vunnet QALY. Känslighetsanalys visade att resultatet var känsligt för TTR (time in therapeutic interval) vilket gav resultat mellan € 6 115 (TTR < 57,1 %) och € 29,019 (TTR > 72,6 %). Resultatet var inte känsligt för kostnaden för stroke eller blödning. Patienter med en högre risk för stroke associerades med lägre inkrementell kostnad för dabigatran och högre effekt jämfört med warfarin.

Lee m.fl.[3] har studerat kostnadseffektiviteten för apixaban (5 mg två gånger per dag) jämfört med warfarin vid behandling av förmaksflimmer. Data i studien hämtades från ARISTOTLE-studien. En Markovmodell användes för att studera en kohort 65-åringar. Beräkningar gjordes utifrån ett

livstidsperspektiv. Endast direkta kostnader inkluderades. Nyttovikterna antogs vara högre för apixaban jämfört med warfarin. Resultatet visade att apixaban var dominant (genererade lägre kostnader och bättre effekt) jämfört med warfarin för de patienter som hade minst en riskfaktor för stroke (CHADS<sub>2</sub> = 2). Resultatet var mycket känsligt för variationer i antagandet om pris på apixaban och resultaten ska tolkas med viss försiktighet eftersom de är baserade på en enda klinisk studie och inte uppdelade på olika.

Lee m.fl. [4] genomförde en kostnadseffektsanalys för att studera apixaban (5 mg två gånger dagligen) jämfört ASA vid behandling av förmaksflimmer för patienter som inte är lämpade för warfarinbehandling. Data i studien hämtades ifrån AVERROES-studien. En Markovmodell användes för att studera en kohort 70-åringar med minst en riskfaktor för stroke (CHADS<sub>2</sub> = 2). Nyttovikterna beräknades vara något lägre för apixaban beroende på ökad risk för mindre blödning jämfört med ASA. Beräkningar gjordes både utifrån ett 1-årsperspektiv och från ett 10-årsperspektiv. Kostnader och effekter (QALY) diskonterades med 3 procent per år. Apixaban visade sig vara dominant (genererade lägre kostnader och bättre effekt) jämfört med ASA för patienter med minst en riskfaktor för stroke (CHADS<sub>2</sub> = 2) utifrån det längre tidsperspektivet på 10 år. Känslighetsanalys visade att för patienter med liten risk för stroke (CHADS<sub>2</sub> = 1) var kostnaden per vunnet QALY \$ 29 547 och \$ 320 675 för patienter med CHADS<sub>2</sub> = 0. Resultaten ska tolkas med viss försiktighet eftersom de är baserade på en enda klinisk studie och antaganden om priset för apixaban.

Lee m.fl. [5] har studerat kostnadseffektiviteten för rivaroxaban (20 mg en gång per dag) jämfört med warfarin vid behandling av förmaksflimmer. Data i studien hämtades från ROCKET-AF-studien. En Markovmodell användes för att beräkna kostnadseffektiviteten utifrån ett livstidsperspektiv. Patienterna som ingick i modellen utgjorde en kohort 65-åringar med hög risk för stroke (CHADS<sub>2</sub> = 3). Nyttovikterna hämtades från litteraturen och beräknades vara något högre för rivaroxaban jämfört med warfarin. Endast direkta kostnader ingick i studien. Både kostnader och effekter diskonterades med 3 procent per år. Resultatet visade att kostnaden per vunnet QALY var \$ 27 498 när kostnaden för rivaroxaban antogs vara betydligt högre än för warfarin. Resultatet var känsligt för ”intracranial hemmorage”, kostnaden för rivaroxaban och använt tidsperspektiv och inte i första hand ”baseline” risk för stroke. Resultaten ska även tolkas med viss försiktighet eftersom de är baserade på en enda klinisk studie.

## Kommentarer

Det återfanns flera kostnadseffektsstudier för dabigatran. Alla är baserade på samma kliniska studie (RE-LY) med kostnadsdata från respektive land. Eftersom det återfinns en studie för svenska förhållanden har vi valt att redovisa denna och resultaten från den svenska studien (Davidson et al. 2013) tillsammans med ytterligare en studie gjord i Danmark.

I motsats till dabigatran, finns det begränsat med kostnadseffektsstudier för apixaban och rivaroxaban. En kostnadseffektstudie återfanns för apixaban

jämfört med ASA vid behandling av förmaksflimmer (för patienter som inte är lämpade för warfarinbehandling) baserad på data från AVERROES-studien. De redovisade studierna är gjorda i USA. Modellstudierna är känsliga för antagandet om priset på apixaban respektive rivaroxaban.

Samtliga ekonomiska analyser är baserade på var sin stor klinisk studie för respektive behandling (RE-LY, ARISTOTLE och ROCKET-AF) och bör därför tolkas med viss försiktighet.

## Slutsatser

I de försök till indirekta jämförelser som gjorts har det inte gått att statistiskt särskilja de tre nya orala antikoagulantia vare sig det gäller effekt eller kostnadseffektivitet. Eftersom de har samma pris är för närvarande endast en jämförelse mot warfarin möjlig. Resultaten från Davidson et al. för svenska förhållanden får därför gälla som kostnadseffektivitetsestimater för nya perorala antikoagulantia som grupp i jämförelse med warfarin. Kostnaden per vunnen QALY för behandling med nya perorala antikoagulantia vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke är, i jämförelse med warfarin, låg.

# Dokumentation från den hälsoekonomiska informationssökningen

Databas: PubMed  
Databasleverantör: NLM  
Datum: 2013-07-09

Söknr	Termtyp*)	Söktermer	Antal ref. **)
1		"Atrial Fibrillation/drug therapy"[MeSH] OR "atrial fibrillation" OR "atrial fibrillation"	44305
2		"rivaroxaban"[Supplementary Concept] OR BAY59-7939 OR Xarelto OR rivaroxaban	1025
3		1 AND 2	366
4		"apixaban"[Supplementary Concept] OR BMS 562247 OR BMS-562247 OR BMS562247 OR Eliquis OR apixaban	590
5		1 AND 4	312
6		"dabigatran"[Supplementary Concept] OR "dabigatranetexilate"[Supplementary Concept] OR "dabigatran ethyl ester"[Supplementary Concept] OR dabigatran OR "oral thrombin inhibitor" OR "oral thrombin inhibitors"	
7		1 AND 6	767
8		"cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "life years saved" OR "life years gained" OR "quality adjusted life years" OR "quality-adjusted life years" OR "qaly"	77683
9	Rivaroxaban	8 AND 3	<b>16</b>
10	Apixaban	8 AND 5	<b>15</b>
11	Dabigatran	8 AND 7	<b>42</b>

\*)

MeSH = Medical subjectheadings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

\*\*)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

**Rivaroxaban:**

((("cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "life years saved" OR "life years gained" OR "quality adjusted life years" OR QALY)) AND (((("Atrial Fibrillation/drug therapy"[Mesh] OR "atrial fibrillation" OR "atrial fibrillation"))) AND ("rivaroxaban"[Supplementary Concept] OR BAY59-7939 OR xarelto OR rivaroxaban))

**Apixaban:**

((("cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "life years saved" OR "life years gained" OR "quality adjusted life years" OR QALY)) AND (((("Atrial Fibrillation/drug therapy"[Mesh] OR "atrial fibrillation" OR "atrial fibrillation"))) AND ("apixaban"[Supplementary Concept] OR BMS 56224 OR BMS-56224 OR BMS56224 OR Eliquis OR apixaban))

**Dabigatran:**

((("cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "life years saved" OR "life years gained" OR "quality adjusted life years" OR QALY)) AND (((("Atrial Fibrillation/drug therapy"[Mesh] OR "atrial fibrillation" OR "atrial fibrillation"))) AND (((("dabigatran"[Supplementary Concept]) OR "dabigatran etexilate"[Supplementary Concept]) OR "dabigatran ethyl ester"[Supplementary Concept] OR dabigatran OR "oral thrombin inhibitor" OR "oral thrombin inhibitors"))))



**Tabell: Sammanställning av den hälsoekonomiska evidensen för nya orala antikoagulantia vid behandling av förmaksflimmer**

Referens	Frågeställning/design	Datakällor	Kostnader	Effektmått	Resultat	Relevans/land
Davidson m.fl. (2013)	Dabigatran (150 mg två ggr dagligen och 110 mg två ggr dagligen vid 80 års ålder) jämfört med warfarin vid behandling av förmaksflimmer  Modellstudie	RE-LY-studien (n = 18,113)  Svensk registerdata	Direkta kostnader  Kostnaden för stroke baserades på en svensk studie  (2010 års priser, diskontering 3 %).	Levnadsår och QALY (EQ-5D) (diskonterning 3 %)  Svensk registerdata	Livstidsperspektiv (20 år)  € 7699/ levnadsår € 7742/ QALY  Känslighetsanalys visade att för välkontrollerade warfarin patienter (TTR>72,2 procent) genererades en högre kostnad per vunnet QALY (€12 449)  Högre risk för stroke (CHADS = 3-6) generade lägre kostnad per vunnet QALY jmf m lägre risk för stroke	Sverige  Resultaten grundas på begränsad evidens och baserade på en klinisk studie
Langkilde m.fl (2012)	Dabigatran (150 mg två ggr dagligen och 110 mg två ggr dagligen vid 80 års ålder) jämfört med warfarin vid behandling av förmaksflimmer  Modellstudie (baserades på Sorensen et al.)	RE-LY-studien  Publicerad litteratur	Direkta kostnader.  Inkrementella kostnader: €1866  (2011 års priser, diskontering 2 %).	QALY (diskonterning 2 %)  Nyttovikter för FF hämtade från Sorensen et al.  Inkrementella QALY: 0,268	Livstidsperspektiv  € 6950/ QALY	Danmark  Resultaten grundas på begränsad evidens och baserade på en klinisk studie

Referens	Frågeställning/design	Datakällor	Kostnader	Effektmått	Resultat	Relevans/land
Lee m.fl. (2012a)	Apixaban (5 mg två ggr dagligen) jämfört med warfarin vid behandling av förmaksflimmer, patienter med minst en riskfaktor för stroke (CHADS = 2).  Modellstudie	ARISTOTLE-studien	Endast direkta kostnader inkluderades  Antagande av pris  (2012 års priser, diskontering 3 %).	QALY (diskonterings 3 %)	Livstidsperspektiv  Apixaban dominant Resultatet var känsligt för variationer i antagandet om pris på apixaban	USA  Resultaten grundas på begränsad evidens och baserade på en klinisk studie, pris saknas
Lee m.fl. (2012b)	Apixaban jämfört med ASA vid behandling av förmaksflimmer (för patienter ej lämpade för warfarinbehandling)  Modellstudie	AVERROES-studien	Direkta kostnader  Antagande av pris  (2011 års priser, diskontering 3 %).	QALY (diskonterings 3 %)	10 år  Apixaban dominant Resultatet var känsligt för variationer i antagandet om pris på apixaban	USA  Resultaten grundas på begränsad evidens och baserade på en klinisk studie, pris saknas
Lee m.fl. (2012c)	Rivaroxaban (20 mg en ggr dagligen) jämfört med warfarin vid behandling av förmaksflimmer, patienter med riskfaktor (CHADS = 3)  Modellstudie	ROCKET-AF-studien	Endast direkta kostnader ingick i studien.  Antagande av pris  (2011 års priser, diskontering 3 %)	QALY (diskonterings 3 %)  Nyttovikterna hämtades från litteraturen	Livstidsperspektiv  \$ 27 498 Resultatet var känsligt för variationer i antagandet om pris på rivaroxaban och använt och ej i risk för stroke	USA  Resultaten grundas på begränsad evidens och baserade på en klinisk studie, pris saknas

## Referenser

1. Davidson, T., et al., *Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden*. Eur Heart J, 2013. **34**(3): p. 177-83.
2. Langkilde, L.K., M. Bergholdt Asmussen, and M. Overgaard, *Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark*. J Med Econ, 2012. **15**(4): p. 695-703.
3. Lee, S., et al., *Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e47473.
4. Lee, S., et al., *Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012. **5**(4): p. 472-9.
5. Lee, S., et al., *Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2012. **110**(6): p. 845-51.