

Underlag för beslut om subvention – Nyansökningar Nämnden för läkemedelsförmåner

Hepatit C

Utvärderad indikation

Läkemedel avsett att användas för behandling av kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion hos vuxna.

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

Diarienummer: 1223/2015, 1224/2014, 1228/2015, 1229/2015,
1231/2015, 1232/2015

Datum för nämndmöte: 2015-06-11

Punkt enligt föredragningslista: 28

ANSÖKAN 1223/2015, 1224/2014, 1228/2015, 1229/2015, 1231/2015, 1232/2015

Produktnamn:	Viekirax, Exviera, Sovaldi, Harvoni Daklinza, Olysio,
Företag:	AbbVie, Gilead, BMS, Medivir
Typ av ansökan:	Nyansökningar
Sista beslutsdag:	2015-10-15
<i>Beskrivning av läkemedlen och sjukdomen</i>	
ATC-kod:	J05A
Användningsområde:	Kronisk hepatit C-virusinfektion
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande
Antal patienter som lider av sjukdomen i Sverige:	Uppskattningsvis 45 000 patienter, varav 3 000 – 10 000 i fibrosstadium 3-4 och 5 000 i fibrosstadium 2.
Nuvarande subvention	Begränsad subvention, endast fibrosstadium 3 och 4. Nuvarande beslut löper ut 1 juli 2015.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anja Wikström och Lisa Landerholm (medicinska utredare), Ylva Kalin (hälsoekonom) och Ulrika Ternby (jurist).

I handläggningen har även följande personer från TLV medverkat: Lena Telerud och Marianne Aufrecht-Gustafsson (jurister), Ann Einerth (koordinator), Pontus Johansson (senior ekonom), Douglas Lundin (chefsekonom), Leif Lundqvist (chefsjurist), Sophia Brodin och Jonathan Lind-Martinsson (enhetschef).

Läkemedelsverket (LV) publicerar inom kort en behandlingsrekommendation. Under utredningstiden har myndigheterna därför fört en dialog.

Klinisk expert: Ann-Sofi Duberg, medicine doktor/överläkare. I tidigare ärenden som rör de läkemedel som utvärderas på nytt har följande medicinska experter deltagit: Soo Aleman docent/bitr. överläkare och Ann-Sofi Duberg medicine doktor/överläkare. Johan Westin docent/överläkare har deltagit i ärenden som rör Daklinza, Olysio och Sovaldi men inte Harvoni, Viekirax eller Exviera. Anlitade experter har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivtetsanalysen bör vila på.

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 1223/2015, 1224/2014, 1228/2015, 1229/2015, 1231/2015, 1232/2015

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Innehållsförteckning

Sammanfattning	1
1 Hepatit C och de nya antivirala läkemedlen.....	3
1.1 Hepatit C.....	3
1.2 Behandling av kronisk hepatit C, förr och nu.....	3
2 Aktuell utredning	5
2.1 Är det möjligt att utöka subvention till mindre svårt sjuka?.....	5
2.2 Samtliga rekommenderade läkemedelskombinationer har likartad effekt.....	6
2.3 Behandlingsriktlinjer	8
2.4 Det är kostnadseffektivt att behandla patienter i fibrosstadium F3 och F4	9
2.5 Kostnadsjämförelse mellan interferonfria behandlingsalternativ	10
2.6 Är det kostnadseffektivt att behandla med interferonfria behandlingsalternativ i fibrosstadium F2?	12
3 Regler och praxis.....	17
3.1 Den etiska plattformen	17
3.2 Författningstext m.m.	17
3.3 Praxis.....	17
Bilagor	19
Bilaga 1 - Beskrivning av hälsoekonomisk beräkning (analys 2).....	19
Bilaga 2 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	22

Sammanfattning

Hepatit C är ett virus som infekterar levern och över tid skadar levercellerna, vilket leder till fibrosutveckling och i senare stadier till levercirros (skrumplever), levercancer och leversvikt/transplantation.

Minst sex olika genotyper och cirka 30 subtyper av viruset är identifierade. I Sverige har cirka 50 procent av patienterna genotyp 1, cirka 30 procent har genotyp 3 och cirka 20 procent har genotyp 2. Genotyp 4, 5 och 6 förekommer, men i mycket liten grad.

Prevalensen av hepatit C i Sverige uppskattas till runt 0,5 procent, vilket motsvarar cirka 45 000 personer¹ men exakt hur många patienter som är smittade är i dagsläget oklart.

Tidigare har kronisk hepatit C behandlats med pegylerat interferon och ribavirin, med eller utan tillägg av proteashämmare. En relativt stor andel av patienterna kunde botas med de behandlingarna, men de var förknippade med långa behandlingstider och ibland svåra biverkningar (relaterade främst till interferon).

Utvecklingen av nya behandlingsalternativ har de senaste åren gått mycket snabbt. Under år 2014 och 2015 introducerades sex nya direktverkande antivirala läkemedel för behandling av hepatit C².

Gemensamt för de nya läkemedlen/läkemedelskombinationerna är att de är effektivare än tidigare läkemedel, behandlingens längden är kortare och biverkningarna lindrigare. För samtliga behandlingsval ses utläkningsgrader i storleksordningen 90 till 95 procent. Det möjliggör att fler patienter kan botas. Samtidigt är kostnaderna för läkemedlen mycket höga, med stor variation i prissättning.

Idag är samtliga nya direktverkande antivirala läkemedel subventionerade med begränsningar till de svårast sjuka patienterna. Mot bakgrund av den snabba utvecklingen tidsbegränsades samtliga förmånsbeslut till den 1 juli 2015. TLV ser nu över sortimentsbredd och subventionsstatus på området.

De läkemedel som är aktuella i översynen presenteras i tabell 1.

TLV bedömer att samtliga nya direktverkande antivirala läkemedel/läkemedelskombinationer har likartad effekt på gruppnivå. Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar i hög utsträckning beroende på vilket läkemedel som används. För att bedöma vilket av behandlingsalternativen som är mest kostnadseffektivt gör TLV därför en kostnadsjämförelse per genotyp.

TLV har översiktligt utrett kostnadseffektiviteten av att behandla med de nya antivirala läkemedlen redan i fibrosstadium F2. TLV bedömer att det är kostnadseffektivt att behandla i F2.

¹ Uppgifter från Socialstyrelsens Patientregister visar att det under 2013 fanns ca 35 000 patienter som fått diagnosen hepatit C sedan 1997. Eftersom alla som har hepatit C inte har uppsökt vården är detta en underskattning av den verkliga förekomsten.

² Sovaldi (dnr 1450/2014), Olysio (dnr 1890/2014), Daklinza (dnr 2323/2014), Harvoni (dnr 4091/2014), Viekirax (4721/2014), Exviera (4720/2014).

Tabell 1 Aktuella läkemedel i översynen

Läkemedel	Substans	Läkemedelsklass	Genotyper*	Företag
Sovaldi	sofosbuvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue)	1,2,3,4,5,6	Gilead
Olysio	simeprevir	Proteashämmare	1,4	Medivir
Daklinza	daklatasvir	NS5A-hämmare	1,3,4	BMS
Harvoni	ledipasvir och sofosbuvir	NS5A-hämmare och NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue)	1,3,4	Gilead
Exviera	dasabuvir	NS5B-polymerashämmare (Icke-nukleosidanalogue)	1	AbbVie
Viekirax	ombitasvir, paritaprevir och ritonavir	NS5A-hämmare, Proteashämmare	1,4	AbbVie

*De genotyper som anges är de som rekommenderas enligt respektive produktresumé

Om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att även gälla patienter i fibrosstadium F2, så finns en risk för oförutsedda undanträngningseffekter. Det vill säga att mindre svårt sjuka patienter tränger undan vård för patienter med större behov, både inom gruppen hepatit C och inom andra sjukdomsområden. Det är en situation som inte är förenlig med behovs- och solidaritetsprincipen som säger att i TLV:s beslut ska vägas in att värden ska ge företräde till de som har störst behov (jfr 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) och 15 § förmånslagen).

Överläggningar har resulterat i överenskommelser mellan företag och landsting som innebär riskdelning utifrån behandlingens längd och/eller patientantal. Överenskommelserna reducerar risken för undanträngningseffekter och möjliggör att TLV nu föreslår subvention för patienter med hepatit C som utvecklade fibrosstadium F2 till F4 och att samtliga nya direktverkande antivirala läkemedel subventioneras inom läkemedelsförmånerna med begränsningar och villkor.

1 Hepatit C och de nya antivirala läkemedlen

1.1 Hepatit C

Hepatit C är ett virus som infekterar levern och över tid skadar levercellerna, vilket leder till fibrosutveckling och i senare stadier till levercirros (skrumplever), levercancer och leversvikt/transplantation.

Minst sex olika genotyper och cirka 30 subtyper av viruset är identifierade. Olika genotyper dominerar i olika delar av världen. I Sverige har ca 50 procent av patienterna genotyp 1, cirka 30 procent har genotyp 3 och cirka 20 procent har genotyp 2. Genotyp 4,5 och 6 förekommer, men i mycket liten grad.

Hepatit C-virusinfektion har en genomsnittlig prevalens i världen på drygt 2 procent, med stora variationer mellan olika länder och världsdelar. I Sverige uppskattas prevalensen till cirka 0,5 procent, vilket motsvarar cirka 45 000 personer³ men exakt hur många patienter som är smittade är i dagsläget oklart. Omkring 2 000 nya patienter med hepatit C upptäcks årligen i Sverige. Intravenöst missbruk med delade injektionsverktyg är idag den dominerande smittvägen i Sverige liksom i övriga delar av västvärlden.

Kronisk hepatit C har ett livslångt förlopp och ger i allmänhet en långsamt tilltagande fibrosutveckling i levern. Progressionstakten av sjukdomen varierar stort mellan individer och alkoholintag, ålder, kön, genetiska faktorer och rökning nämns som faktorer som påverkar takten⁴. Flera studier visar att fibrosprogressionen mellan stadierna i början sker mycket långsamt, och de flesta patienter lever i många år utan symtom. Efter att ha nått stadium F2, och framförallt F3, sker progressen snabbare. Omkring 20 procent av de med kronisk infektion utvecklar levercirros inom 20 år från smittotillfället. Om inte infektionen botas så fortsätter leverskadan att förvärras och cirrosen kan utvecklas till dekompenenserad leversjukdom med symtom på sviktande leverfunktion. Detta är ett allvarligt tillstånd, där levertransplantation ofta övervägs. Vid levercirros är dessutom risken för levercancer, hepatocellulärt carcinom, kraftigt förhöjd. Den stora variationen i progressionstakt gör dock att en del patienter inte alls drabbas av hepatit C-relaterade följsjukdomar under sin livstid.

Med hjälp av leverelastografi kan fibrosutvecklingen hos en enskild patient följas. Att utesluta fibros (fibrosstadium F0-F1) eller att säkerställa cirros (F4) är generellt sett lättare än att säkert skilja mellan måttlig fibros (F2) och bryggfibros (F3).

En hepatit C-virusinfektion klassas enligt smittskyddslagen (2004:168) som en allmänfarlig sjukdom, och inträffade fall ska utan dröjsmål anmälas till smittskyddsläkaren i landstinget och till Folkhälsomyndigheten (2 kap 5 § smittskyddslagen). Hepatit C är även en smittspårningspliktig sjukdom, vilket framgår av Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2012:2) om smittspårningspliktiga sjukdomar.

1.2 Behandling av kronisk hepatit C, förr och nu

Målet med läkemedelsbehandling är att förhindra cirros. För dem som redan har cirros är målet med behandlingen att minska risken för sviktande leverfunktion och/eller levercancer. Patienter som har utvecklat fibrosstadium 4 har även efter behandling en kvarstående förhöjd risk för levercancer.

³ Uppgifter från Socialstyrelsens Patientregister visar att det under 2013 fanns ca 35 000 patienter som fått diagnosen hepatit C sedan 1997. Eftersom alla som har hepatit C inte har uppsökt vården är detta en underskattning av den verkliga förekomsten.

⁴ Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av hepatit C- virusinfektion hos vuxna och barn – bakgrundsdokumentation. 2014.

Tillgänglig på: <https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakgrundsdokumentation/L%C3%A4kemedelsbehandling%20av%20hepatit%20C-virusinfektion%20hos%20vuxna%20och%20barn%20-%20bakgrundsdokumentation.pdf>

Innan 2011 bestod behandlingen av pegylerat interferon och ribavirin som inte har någon känd specifik verkningsmekanism mot hepatit C, men förmodas verka genom att aktivera immunförsvaret mot hepatit C-virus (HCV). Med den behandlingen kunde 40 till 50 procent av patienterna med genotyp 1, och uppemot 80 procent av patienterna med genotyp 2 och 3 botas⁵. Behandling med interferon medför biverkningar vilket har inneburit att en del patienter inte klarat av att genomföra den ofta årlånga behandlingen. Influensaliknande symtom, viktning och psykiatriska biverkningar som depression och oro, är vanligt. Självordstankar och beteendeförändringar ses också hos vissa patienter under behandling. Interferonbaserad behandling är kontraindicerad vid uttalad cirros då man riskerar att utlösa leversvikt.

År 2011 introducerades de första direktverkande antivirala läkemedlen för behandling av hepatit C: Incivo (telaprevir) och Victrelis (boceprevir). Dessa läkemedel, som räknas till den första generationens proteashämmare, är endast verksamma vid HCV av genotyp 1. De ges i kombination med interferon och ribavirin. Behandlingen medförde en högre utläkningsfrekvens av virusinfektionen vilket innebar att uppemot 65 till 75 procent av de patienter som kom i fråga för behandling kunde botas⁶. Behandlingslängden kunde också kortas i många fall. Eftersom läkemedlen ska kombineras med interferon och ribavirin kvarstår och förvärras besväret med biverkningar. Incivo ingår i läkemedelsförmånerna (TLV-beslut, dnr 3042/2011).

Utvecklingen på området har de senaste åren gått mycket snabbt. Under år 2014 och 2015 introducerades sex nya antivirala läkemedel för behandling av hepatit C: Sovaldi (sofosbuvir), Olysio (simeprevir), Daklinza (daklatasvir), Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir), Viekirax (ombitasvir, paritaprevir och ritonavir) och Exviera (dasabuvir)⁷.

Tabell 2 Aktuella läkemedel

Läkemedel	Substans	Läkemedelsklass	Genotyper*	Företag
Sovaldi	sofosbuvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogs)	1,2,3,4,5,6	Gilead
Olysio	simeprevir	Proteashämmare	1,4	Medivir
Daklinza	daklatasvir	NS5A-hämmare	1,3,4	BMS
Harvoni	ledipasvir och sofosbuvir	NS5A-hämmare och NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogs)	1,3,4	Gilead
Exviera	dasabuvir	NS5B-polymerashämmare (Icke-nukleosidanalogs)	1	AbbVie
Viekirax	ombitasvir, paritaprevir och ritonavir	NS5A-hämmare, Proteashämmare	1,4	AbbVie

*De genotyper som anges är de som rekommenderas enligt respektive produktresumé

⁵ EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015 Apr 21. pii: S0168-8278(15)00208-1. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>

⁶ EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015 Apr 21. pii: S0168-8278(15)00208-1. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>

⁷ Beslut: Daklinza, dnr 2323/2014, Sovaldi, dnr 1450/2014, Olysio, dnr 1890/2014

I flera fall rekommenderas att läkemedlen kombineras med varandra och i vissa fall med ribavirin. Läkemedlen skiljer sig åt avseende vilka genotyper som täcks och hur länge patienterna ska behandlas. Läkemedelsverket har tillsammans med Referensgruppen för AntiViral terapi (RAV) tagit fram ett kunskapsunderlag år 2014 och kommer redan i sommar att publicera en uppdaterad rekommendation.

Gemensamt för de nya läkemedlen/läkemedelskombinationerna är att de är effektivare än tidigare läkemedel, behandlingstiden är kortare och biverkningarna lindrigare.

2 Aktuell utredning

2.1 Är det möjligt att utöka subvention till mindre svårt sjuka?

Prisbilden och sortimentsbredden har förändrats sedan de första läkemedlen, Sovaldi, Olysio, och Daklinza, togs in i förmånerna. Sedan dess har subvention beviljats även för Harvoni, Viekirax och Exviera. Kostnaden för att behandla en patient med genotyp 1 eller 4 (som utgör hälften av patienterna) har sjunkit med nästan 40 procent sedan hösten 2014 för 12 veckors behandling. Vissa patienter med genotyp 1 som inte hunnit utveckla cirros kan dessutom behandlas med Harvoni i 8 veckor istället för i 12 veckor. För dem sjunker kostnaden ytterligare.

Den delvis nya prisbilden i kombination med att allt fler av de svårast sjuka patienterna har behandlats aktualiserar frågan om även patienter med fibrosstadium F2 ska behandlas.

2.1.1 Sjukdomens svårighetsgrad varierar med fibrosstadium

TLV har i tidigare beslut för dessa läkemedel bedömt att kronisk hepatit C i fibrosstadierna F0 till F1, ingen eller obetydlig fibros, normalt sett innebär en låg svårighetsgrad, medan HCV i fibrosstadium F2 (måttlig fibros) innebär en medelhög svårighetsgrad och HCV i fibrosstadium F3 (bryggfibros) till F4 (levercirros) innebär en hög svårighetsgrad.

TLV:s bedömning att patienter med långt gånge fibros (F3, F4) ska behandlas snarast möjligt och att de ska prioriteras i förhållande till patienter med måttligare fibros (F2) har inte förändrats. Samtidigt är det känt att det ibland är svårt att helt säkert fastställa om en patient har börjat utveckla bryggfibros (fibrosstadium F3) eller inte. Risken finns att patienter som bedöms ha måttlig fibros (F2) i själva verket redan har börjat utveckla bryggfibros (F3) och att de i väntan på behandling försämras ytterligare istället för att erbjudas behandling.

2.1.2 Risk för undanträngningseffekter

Givet att effektiv behandling finns tillgänglig avgörs den årliga kostnaden för hepatit C-läkemedel av sjukvårdens kapacitet att omhänderta patienterna. De gamla behandlingarna var resurskrävande då de innebar täta läkar- och sköterskebesök, både för att ge behandlingarna och för att ta hand om biverkningar. Med de gamla behandlingarna behandlades cirka 1 100 patienter årligen för kronisk hepatit C⁸.

De nya läkemedlens goda effekt på virusinfektionen i kombination med den kortare behandlingstiden och de lindrigare biverkningarna har möjliggjort att vården kan behandla fler patienter per år.

⁸ Duberg et al. The burden of hepatitis C in Sweden: a national study of inpatient care, *Journal of Viral Hepatitis* 02/2010; 18(2):106-18.

Det innebär att fler patienter kan botas och antalet leverkomplikationer såsom levertransplantation och levercancer på sikt kan minska. Det medför både ökad hälsa för patienten och över tid minskad resursåtgång för sjukvården. Samtidigt blir läkemedelskostnaderna på kort sikt avsevärt mycket högre än tidigare.

Sedan de nya läkemedlen introducerades under år 2014 fram till och med april 2015 har cirka 1 800 patienter behandlats till en kostnad av cirka 1,2 miljarder kronor. Behandlingstakten har ökat vartefter nya läkemedel har introducerats. Ökningstakten ser nu ut att ha stabiliserats på ungefär 200 nytillkommande patienter varje månad sedan början av 2015. Om tillströmningen av nya patienter fortsätter under resten av året innebär det att cirka 2 500 nya patienter kommer att ha satts in på behandling i år (2015). Kostnaden för helåret 2015 kan beräknas till mellan 1,6 och 1,8 miljarder kronor beroende på hur behandlingsmönstret utvecklas. Det skulle i så fall totalt sett innebära att ungefär 3 500 patienter kommer att ha satts in på behandling under 2014 och 2015 till en samlad kostnad på cirka 2,3 - 2,5 miljarder kronor.

Den sammanlagda kostnaden för läkemedel som förskrivs på recept är cirka 21 miljarder kronor per år. Introduktionen av de nya hepatit C-läkemedlen får därför en mycket stor direkt påverkan på den totala kostnaden för läkemedel. Staten och landstingen har för innevarande år (2015) kommit överens om att landstingen får ersättning för 80 procent av kostnaderna för hepatit C-läkemedel upp till ett kostnadstak för hepatit C på 1,2 miljarder kronor.

Andra svårt sjuka patientgrupper i vården riskerar att påverkas av det beslut som fattas för hepatit C-läkemedlen, så kallade undanträngningseffekter. Dessa effekter relaterar direkt till den etiska plattformen och till 15 § i lagen om läkemedelsförmåner m.m. där det anges att kostnaderna ska vara rimliga som helhet och att patienter med större behov ska ges företräde till vården. Detta utvecklas utförligare i kapitel 3, Regler och praxis.

2.2 Samtliga rekommenderade läkemedelskombinationer har likartad effekt

De nya antivirala läkemedlen är effektivare än tidigare läkemedel. Behandlingslängden har kunnat kortas avsevärt. Att läkemedlen ges utan tillägg av interferon innebär också att de biverkningar som förknippas med interferon uteblir.

Det saknas direkt jämförande randomiserade studier mellan preparaten. Det finns dock flera likheter i de studier som genomförts för olika preparat. Det primära effektmåttet i samtliga studier är utläkningsgrad mätt som den andel som inte längre har mätbara virusnivåer i blodet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Behandlingslängden i flertalet studier är 12 och/eller 24 veckor. Exakt utläkningsgrad varierar med som mest ett par procentenheter mellan olika studier.

Förutsatt att en läkemedelskombination som har effekt på aktuell genotyp väljs botas en mycket hög andel av patienterna oavsett val av läkemedelskombination. Hos patienter som är tidigare obehandlade och som inte har utvecklat cirros (fibrosstadium F4) ses utläkningsgrader i storleksordningen 90 till 95 procent för 12 till 24 veckors behandling. Utläkningsgraden hos patienter som har utvecklat cirros är något lägre vilket till viss del kompenseras med längre behandlingstider eller tillägg av ribavirin.

TLV har i tidigare beslut och underlag för beslut redovisat klinisk effekt för respektive läkemedel mer utförligt. Samtliga beslut och underlag finns tillgängliga via TLV:s hemsida www.tlv.se.

Nedan redovisas endast ett urval av studier som berör följande frågor som diskuteras mer utförligt i de hälsoekonomiska delarna:

- kortare tids behandling vid HCV av genotyp 1 (8 veckor)
- jämförelse av de olika behandlingsalternativ som kan användas vid HCV av genotyp 3

Genotyp 1

För Harvoni finns en studie, ION-3⁹, som visar att 8 veckors behandling skulle kunna räcka för vissa patienter som inte tidigare behandlats och som inte heller har cirros. Svansfrekvensen var hög, över 90 procent, vid såväl 8 som 12 veckors behandling. Återfallsfrekvensen var dock numerärt högre hos patienter som behandlades i 8 veckor jämfört med 12 veckor, 5,1 procent jämfört med 0,9 procent. Även de patienter som fick tillägg av ribavirin vid 8 veckors behandling hade en numerärt högre återfallsfrekvens. Studien redovisas även i underlag för beslut för Harvoni.¹⁰ Post hoc analyser har gjorts för att se vilka patienter som förväntas kunna behandlas i 8 veckor, utan att få en högre återfallsfrekvens. Resultat och diskussion om detta återfinns i Assessment report från EMA¹¹ (och i produktresumén).

Genotyp 3

Det finns tre godkända interferonfria behandlingsalternativ till HCV av genotyp 3: Sovaldi och ribavirin, Sovaldi och Daklinza samt Harvoni. Sovaldi och ribavirin i 24 veckor eller Daklinza och Sovaldi i 12 (till 24) veckor är de behandlingsalternativ som har bäst dokumenterad effekt vid HCV av genotyp 3. I studierna som redovisas nedan ingår relativt få patienter med cirros varför data för dem blir förknippade med hög osäkerhet.

I studien VALENCE¹² fick 250 behandlingsnaiva patienter med hepatit C-infektion av genotyp 3 behandling med Sovaldi och ribavirin under 24 veckor. 93 procent av patienterna uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Utläkningsgraden var 94 procent hos icke-cirrotiker och 92 procent (12/13) hos cirrotiker.

I studien ALLY-3¹³ fick 101 behandlingsnaiva och 51 behandlingserfarna patienter med hepatit C-infektion av genotyp 3 Sovaldi och Daklinza under 12 veckor. 90 procent av de behandlingsnaiva och 86 procent av de behandlingserfarna patienterna uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling. Utläkningsgraden var 96 procent hos icke-cirrotiker och 63 procent (20/32) hos cirrotiker. Utläkningsgraden hos icke-cirrotiker respektive cirrotiker var i samma storleksordning när grupperna behandlingserfarna och behandlingsnaiva studerades separat.

I fas II-studien ELECTRON-2¹⁴ fick 51 behandlingsnaiva patienter med hepatit C-virusinfektion av genotyp 3 Harvoni med eller utan tillägg av ribavirin i 12 veckor. Utläkningsfrekvensen var 100 procent (26/26) hos de patienter som fick tillägg av ribavirin och 64 procent (16/25) hos dem som enbart fick Harvoni. Även data för behandlingserfarna patienter har presenterats. Utläkningsgraden hos behandlingserfarna patienter med HCV av genotyp 3 som behandlades med Harvoni och ribavirin i 12 veckor var 82 procent (41/50)¹⁵. Utläkningsgraden hos icke-cirrotiker respektive cirrotiker var 89 procent (25/28) respektive 73 procent (16/22).

⁹ Kowdley et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1879-88

¹⁰ TLV. Underlag för beslut – Harvoni, dnr. 4091/2014. Tillgänglig på: http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2015/underlag_beslut_harvoni.pdf

¹¹ EMA. Assessment report - Harvoni. Tillgänglig på: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003850/WC500177996.pdf

¹² Zeuzem. et al., Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3, *N Engl J Med.*, vol. 370, pp. 1993-2001, May 22 2014.

¹³ Nelson et al. All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase 3 Study; *Hepatology.* 2015 Jan 23.

¹⁴ Gane et al. 2014. Once Daily Sofosbuvir with GS-5816 for 8 Weeks with or without Ribavirin In Patients with HCV Genotype 3 without Cirrhosis Result in High Rates of SVR12: The ELECTRON2 Study. *Hepatology.* 60, 236a-237a.

¹⁵ Gane et al. 2014. High Efficacy of LDV/SOF Regimens for 12 Weeks for Patients with HCV Genotype 3 or 6 Infection. *Hepatology.* 60, 1274a-1275a

På kongressen EASL¹⁶ (april 2015) presenterades data där 467 engelska patienter med dekompenenserad cirros som förväntades avlida eller signifikant förvärras i sin leversjukdom fått tillgång till 12 veckors behandling med antingen Harvoni eller Sovaldi och Daklinza (båda behandlingarna gavs med eller utan ribavirin) genom ett så kallat compassionate use program (CUP)^{17,18}. Tolv veckor efter avslutad behandling sågs högre utläkningsgrad för Sovaldi och Daklinza tillsammans med ribavirin jämfört med Harvoni tillsammans med ribavirin hos patienter med HCV av genotyp 3. Studien var inte randomiserad, det var upp till förskrivande läkare att avgöra vilken patient som skulle få vilken behandling.

TLV:s bedömning: Det är inte rimligt att med utgångspunkt från indirekta jämförelser dra slutsatser om faktiska effektskillnader baserat på de små numeriska skillnader i utläkningsgrad som föreligger mellan studier gjorda på enskilda preparat. TLV utgår därför från att läkemedlen har huvudsakligen likvärdig effekt inom respektive genotyp. Inom genotyp 3 kvarstår osäkerheter, se vidare stycke 2.2 samt 2.3.2.

2.3 Behandlingsriktlinjer

2.3.1 Läkemedelsverkets kunskapsunderlag

Ett första kunskapsunderlag gällande hepatitis C publicerades av Läkemedelsverket (LV) i juli 2014¹⁹. LV publicerar inom kort en behandlingsrekommendation. Med anledning av att det finns behov för TLV att ta del av den nya kunskap som tas fram hos LV innan nya subventionsbeslut fattas har myndigheterna fört en tät dialog under våren. TLV har också närvarat vid det expertgruppsmöte som ägde rum vid LV i april där såväl klinisk effekt som prioriteringar diskuterades, men har inte medverkat i själva framtagandet av behandlingsrekommendationen.

2.3.2 Europeiska behandlingsriktlinjer från EASL

Genotyp 1

I de nya europeiska behandlingsriktlinjerna från EASL²⁰ nämns fyra interferonfria behandlingsalternativ för patienter med HCV av genotyp 1: Viekirax/Exviera, Harvoni, Sovaldi/Olysio och Sovaldi/Daklinza. För de flesta patienter gäller 12 veckors behandling (A1).

Möjlig kortare behandlingstid med Harvoni för behandlingsnaiva patienter utan cirros nämns också. Det anges att behandlingen kan förkortas till 8 veckor hos behandlingsnaiva patienter utan cirros om deras virus-RNA-nivå understiger 6 miljoner (6,8 log) IU/ml. Detta ska göras med försiktighet, speciellt hos patienter med bryggfibros (F3), tills dess det har visats om detta mått är relevant och tills erfarenheter i klinisk praxis har kunnat bekräfta att 8 veckors behandling är tillräckligt för att åstadkomma höga utläkningsgrader, SVR (B1).

För patienter med cirros rekommenderas tillägg av ribavirin om patienten tål det. Vid användning av Viekirax/Exviera behövs längre behandlingstid för patienter med cirros och

¹⁶ EASL: The European Association for the Study of the Liver

¹⁷ Foster et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3. EASL 2015. Poster O002. https://ilc-congress.eu/abstract_25_04/ILC2015-abstract-book-25-04-Saturday.pdf

¹⁸ Foster et al. SOF + NS5A Inhibitors ±RBV in GT-1 and -# TN/TE patients with Decompensated Cirrhosis (EAP-237 UK Cohort): Abstract O002. EASL 2015.

¹⁹ Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av hepatitis C- virusinfektion hos vuxna och barn – kunskapsunderlag. 2014.

Tillgänglig på: https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV_kunskapsunderlag_2014-07-03.pdf

²⁰ EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015 Apr 21. pii: S0168-8278(15)00208-1. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>

HCV (genotyp 1a). Längre behandlingstider än 12 veckor behövs också för patienter som har cirros och som inte tål ribavirin när övriga behandlingsalternativ används. Patienter med cirros och andra negativa prognostiska faktorer behöver också en längre behandlingstid (Harvoni).

Genotyp 2

Liksom tidigare rekommenderas Sovaldi och ribavirin i 12 veckor (A1). Behandlingen kan förlängas till 16-20 veckor för patienter med cirros särskilt om de är behandlingserfarna (B1).

Genotyp 3

För patienter med HCV av genotyp 3 rekommenderas Sovaldi och ribavirin i 24 veckor (A1) eller Sovaldi och Daklinza i 12 veckor (A1).

Behandling med Sovaldi och ribavirin anges vara suboptimal för *behandlingserfarna patienter med cirros* samt även för patienter som tidigare fallerat på en behandlingsregim med Sovaldi och ribavirin. För dem rekommenderas en alternativ behandling (B1). För patienter med cirros rekommenderas även 24 veckors behandling med Sovaldi, Daklinza och ribavirin (B1).

Ledipasvir (en av de aktiva substanserna i Harvoni) är mindre potent än daklatasvir (Daklinza) mot genotyp 3 *in vitro*. I de studier som finns för Harvoni vid HCV av genotyp 3 är det oklart vilken roll ledipasvir respektive ribavirin har i kombination med sofosbuvir (den andra aktiva substansen i Harvoni). EASL rekommenderar inte Harvoni för behandling av patienter med HCV av genotyp 3 till dess att effekten av Harvoni i denna patientgrupp har kunnat dokumenteras i större kontrollerade studier.

Genotyp 4

Se genotyp 1 med den skillnaden att Viekirax ska användas tillsammans med ribavirin. Den kortare behandlingstiden för Harvoni, 8 veckor, är inte aktuell vid HCV av genotyp 4 utan Harvoni ska ges i 12 veckor.

2.4 Det är kostnadseffektivt att behandla patienter i fibrosstadium F3 och F4

TLV har tidigare bedömt att behandling med de nya antivirala hepatit C-läkemedlen är kostnadseffektiv jämfört med interferonbaserad behandling för patienter med relativt långt gången fibrosutveckling (i fibrosstadium F3-F4).

Hepatit C är en långsamt fortskridande sjukdom. Utan behandling löper patienten över tid risk för allvarliga komplikationer som levercirros, levercancer och behov av levertransplantation. Eftersom kliniska prövningar är för korta för att spegla långtidseffekter och kostnader av kronisk hepatit C används modellsimulering för att väga framtida kliniska fördelar och kostnader för behandling av hepatit C.

I jämförelsen med interferonbaserad behandling antas behandling med de nya antivirala läkemedlen medföra:

- högre utläkningsgrad, och därmed lägre risk för framtida komplikationer som levercirros, levercancer och behov av levertransplantation
- färre biverkningar
- kortare behandlingstid
- färre sjukhusbesök (monitorering)
- färre sjukskrivningar
- högre läkemedelskostnad

En ny, dyrare hepatit C-behandling är kostnadseffektiv om den initiala ökade läkemedelskostnaden vägs upp av ovan aspekter.

2.5 Kostnadsjämförelse mellan interferonfria behandlingsalternativ

Företagen har endast i mycket låg utsträckning valt att sänka priserna på sina produkter från de nivåer som fastslogs vid respektive förmånsbeslut. Priset på Olysio har sänkts med cirka tio procent sedan förmånsbeslutet i oktober 2015. Priset på Harvoni har sänkts med knappt 5 procent sedan förmånsbeslutet i februari 2015. I övrigt är prisbilden oförändrad.

I Tabell 3 visas ansökta priser per förpackning (AUP) för de aktuella läkemedlen.

Tabell 3 Ansökta priser

Läkemedel	Substans	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris per förpackning (AUP)
Olysio	Simeprevir	150 mg	28	77 798 kr
		150 mg	7	19 510 kr
Daklinza	Daklatasvir	30 mg	28	93 039 kr
		60 mg	28	93 039 kr
Harvoni	Sofosbuvir/ ledipasvir	90 mg/400 mg	28	143 667 kr
Exviera	Dasabuvir	250 mg	56	10 185 kr
Viekirax	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	12,5 mg/75 mg/50 mg	56	115 371 kr
Sovaldi	Sofosbuvir	400 mg	28	121 967 kr

Tabell 4 visar kostnad per kur i de olika genotyperna. Ribavirintillägg tillkommer i vissa fall. Ribavirin kostar runt 300 kronor per vecka.

Tabell 4 Läkemedelskostnader (AUP) för olika behandlingsalternativ*

Behandlings-kombination	8 veckors behandling	12 veckors behandling	24 veckors behandling
Genotyp 1			
Viekirax+Exviera	-	376 668 kr	753 336 kr
Harvoni	287 334 kr	431 001 kr	862 002 kr
Sovaldi + Olysio	-	599 294 kr	1 198 587 kr
Sovaldi + Daklinza	-	645 017 kr	1 290 033 kr
Genotyp 2			
Sovaldi+ribavirin	-	369 945 kr	739 890 kr
Genotyp 3			
Harvoni	-	431 001 kr	862 002 kr
Sovaldi+ribavirin	-	-	739 890 kr
Sovaldi+Daklinza	-	645 017 kr	1 290 033 kr
Genotyp 4			
Viekirax+ribavirin	-	350 157 kr	700 314 kr
Harvoni	-	431 001 kr	862 002 kr
Sovaldi + Olysio	-	599 294 kr	1 198 587 kr
Sovaldi + Daklinza	-	645 017 kr	1 290 033 kr

*Behandlingskostnaderna som redovisas i tabellen tar inte hänsyn till eventuella sidoöverenskommelser.

2.5.1 Bedömning av mest kostnadseffektiva läkemedel

TLV bedömer att de interferonfria behandlingsalternativen har huvudsakligen likvärdig effekt inom respektive genotyp (se avsnitt 2.2). Därför blir det relevant med en kostnadsjämförelse mellan läkemedlen för att bestämma vilken behandling som är mest kostnadseffektiv.

Vid HCV av genotyp 1 bedömer TLV att Harvoni, Viekirax och Exviera ska användas i första hand, eftersom de är de minst kostsamma behandlingsalternativen.

Viekirax/Exviera är billigare än Harvoni vid 12 veckors behandling. Harvoni är billigare för patienter som klarar sig med 8 veckors behandling. Sammantaget innebär det att Viekirax/Exviera kostnadsmissigt är fördelaktigt om många patienter har långt gången fibros (F3/F4) och behöver behandlas 12 veckor eller längre, medan Harvoni är mer fördelaktigt ju fler patienter som har mindre långt gången fibros (F2). För att behandling med Harvoni ska vara billigare på gruppnivå än behandling med Viekirax och Exviera krävs att minst 38 procent av patienterna som behandlas med Harvoni har 8 veckors behandlingstid och att inga behandlas i mer än 12 veckor med Harvoni. I ION 3-studien²¹ observerades en något högre återfallsfrekvens vid behandling i 8 veckor, vilket skulle försämra kostnadseffektiviteten om hänsyn skulle tas till den.

För både Harvoni och Viekirax/Exviera finns sidoöverenskommelser som hanterar osäkerheten avseende behandlingens längd och antal behandlade patienter.

²¹ Kowdley et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370:1879-88

Vid HCV av genotyp 2 finns endast ett interferonfritt behandlingsalternativ; Sovaldi och ribavirin som ska ges i 12 till 24 veckor. Här finns också en sidoöverenskommelse som hanterar osäkerheten avseende behandlingslängd och antal behandlade patienter.

För behandling av HCV av genotyp 3 finns idag tre godkända interferonfria alternativ. Sovaldi och ribavirin i 24 veckor eller Daklinza och Sovaldi i 12 (till 24) veckor är de behandlingsalternativ som har bäst dokumenterad effekt vid HCV av genotyp 3. Kostnaderna för att behandla med de alternativen är dock betydligt högre än kostnaden för att behandla med Harvoni och ribavirin i 12 veckor. För Sovaldi, Harvoni och Daklinza finns sidoöverenskommelser som hanterar osäkerheten avseende behandlingslängd och antal behandlade patienter.

Vad gäller den del av sidoöverenskommelsen gällande Daklinza som omfattar riskdelning kring patientantal, är nivåerna enligt TLV:s bedömning inte tillräckliga för att minska risken för undanträngningseffekter på ett avgörande sätt för att Daklinza ska vara ett förstahandsalternativ för patienter med fibrosstadium F2. För patienter med fibrosstadium F3 och F4 bör Daklinza däremot vara ett av flera alternativ som används i första hand.

För patienter med HCV av genotyp 4 finns mindre data men patientgruppen svarar i regel väl på de behandlingar som fungerar vid genotyp 1 med den skillnaden att Viekirax används tillsammans med ribavirin utan tillägg av Exviera. Vid HCV av genotyp 4 bedömer därför TLV att Harvoni eller Viekirax (tillsammans med ribavirin) ska användas i första hand.

2.6 Är det kostnadseffektivt att behandla med interferonfria behandlingsalternativ i fibrosstadium F2?

TLV har tidigare konstaterat att samtliga antivirala läkemedel mot hepatit C är kostnadseffektiva jämfört med interferonbaserad behandling för patienter i fibrosstadium F3 till F4.

Det blir därför relevant att *utreda kostnadseffektiviteten för patienter med fibrosstadium F2*. För bedömning av kostnadseffektiviteten i fibrosstadium F2 gör TLV två olika analyser. Båda är översiktliga.

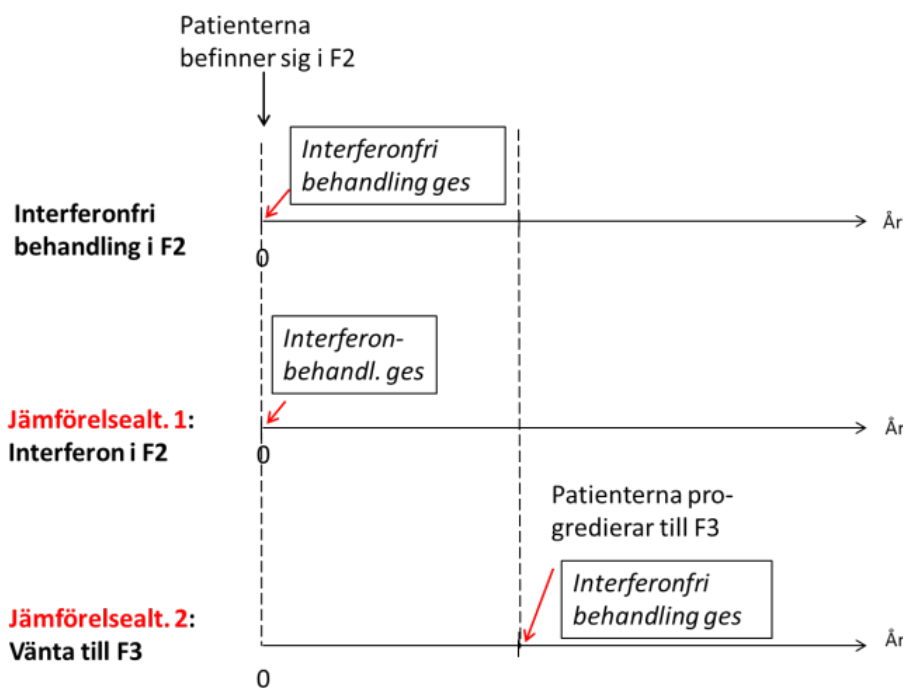
Analys 1 jämför interferonfri behandling, d.v.s. behandling med antivirala läkemedel, i fibrosstadium F2 med interferonbaserad behandling.

Interferonbaserad behandling är den enda behandling som idag finns tillgänglig för patienter i fibrosstadium F2, och därför är den relevant att göra, trots att användningen är mycket begränsad. Analysen baseras till stora delar på bedömningar som TLV gjort tidigare, men med justeringar för vissa parametrar. En av dem är läkemedelskostnaden, eftersom prisbildden delvis har förändrats sedan tidigare beslut.

Analys 2 är ett försök att svara på frågan om det är kostnadseffektivt att sätta in interferonfri behandling i fibrosstadium F2, jämfört med att vänta med att sätta in behandling tills patienten nått fibrosstadium F3, som har subvention idag. Inget av företagen har lämnat in en sådan analys. TLV har därför gjort egna översiktliga beräkningar.

Slutsatsen av analyserna är att det troligtvis är kostnadseffektivt att behandla patienter med interferonfri behandling redan i fibrosstadium F2. Slutsatsen gäller både om jämförelsealternativet är att behandla med interferoner i F2 och jämfört med att avvakta med behandling tills patienten når fibrosstadium F3/F4.

Nedan visas schematiska bilder av analys 1 och 2.



2.6.1 Analys 1: Jämförelse mot interferonbaserad behandling

I detta avsnitt diskuterar vi kostnadseffektiviteten av att behandla med de interferonfria behandlingsalternativen i fibrosstadium F2, jämfört med om interferonbaserad behandling ges i fibrosstadium F2.

Vilka antaganden som görs om sjukdomsprogression är mycket viktiga för läkemedlets kostnadseffektivitet. Detta gäller speciellt frågan om man ska behandla i fibrosstadium F2 eller inte, eftersom den potentiella vinsten av att behandla i ett tidigt stadium består av att man undviker att patienten progredierar i sin sjukdom. Därmed undviks också ökad risk för olika leverrelaterade komplikationer.

Flera studier har försökt skatta hur snabbt sjukdomsförloppet för hepatit C-patienter utvecklas. Resultaten skiljer sig åt. I Thein²² rapporteras i medeltal 12 procent årligen röra sig från fibrosstadium F2 till F3. I Wright²³ rapporteras en årlig progressionstakt på 2,5 procent mellan mild och moderat sjukdom. Antas en snabbare progressionstakt förbättras kostnadseffektiviteten.

Att sjukdomsförloppet inledningsvis går långsamt innebär sannolikt att kostnadseffektiviteten är bättre för behandling av patienter i fibrosstadium F2 jämfört med genomsnittet för fibrosstadium F0 till F2.

Med utgångspunkt i tidigare modeller har vi gjort översiktliga beräkningar där vi redovisar resultaten med och utan indirekta kostnader, med två olika utläkningsgrader samt två olika progressionstakter. Resultaten redovisas per genotyp nedan.

²² Thein et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):418-31.

²³ Wright et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. vol. 10, pp. 1-113, iii, Jul 2006.

Indirekta kostnader innebär i det här fallet produktivetsförändringar, det vill säga beaktande av kostnader för sjukskrivningar under behandling samt då patienten progredierar i sjukdomen. Den kostnaden är lägre för interferonfria behandlingar.

Genotyp 1

För patienter som har obetydlig till måttlig fibros (fibrosstadium F0 till F2) uppskattades (se beslut 1450/2014) tolv veckors behandling med Sovaldi och Olysio vara dyrare och mer effektivt än interferonbaserad behandling. Med hänsyn taget till indirekta kostnader uppskattades den genomsnittliga kostnaden per QALY till 44 000 kronor och utan indirekta kostnader till cirka 600 000 kronor.

12 veckors behandling med Viekirax och Exviera är billigare än 12 veckors behandling med Harvoni, vilket i sin tur är billigare än 12 veckors behandling med Sovaldi och Olysio. Detta innebär att kostnadseffektiviteten vid HCV av genotyp 1 har förbättrats i takt med att nya läkemedel har introducerats.

För patienter som har obetydlig till måttlig fibros (fibrosstadium F0 till F2) är 12 veckors behandling med Harvoni billigare och mer effektivt än interferonbaserad behandling om man även tar hänsyn till indirekta kostnader i jämförelsen.

När indirekta kostnader exkluderas blir behandling med Harvoni dyrare men mer effektivt än interferonbaserad behandling. Den genomsnittliga kostnaden per QALY för fibrosstadium F0-F2 blir cirka 160 000 kronor.

Kostnadseffektiviteten av behandling är troligtvis bättre för patienter i fibrosstadium F2 än i fibrosstadium F0 och F1.

Behandling med Harvoni under 8 veckor skulle också kunna ge bättre kostnadseffektivitet för de patienter hos vilka 8 veckors behandling är ett fullgott alternativ. I studier har samma utläkningsgrad visats men också en något högre återfallsfrekvens, vilket skulle försämra kostnadseffektiviteten om hänsyn skulle tas till den.

Mycket få patienter har hepatit C av genotyp 4. Kostnadseffektiviteten för behandling av patienter med HCV av den genotypen bedöms likna den som ses vid behandling av patienter med HCV genotyp 1.

Genotyp 2

För patienter som har obetydlig till måttlig fibros (fibrosstadium F0 till F2) uppskattades (se beslut 1450/2014) tolv veckors behandling med Sovaldi och ribavirin vara dyrare och mer effektivt än interferonbaserad behandling. Med hänsyn taget till indirekta kostnader uppskattades den genomsnittliga kostnaden per QALY för fibrosstadium F0 till F2 till 320 000 kronor och utan indirekta kostnader till cirka 720 000 kronor.

Liksom vid behandling av HCV av genotyp 1 är kostnadseffektiviteten av behandling troligtvis bättre för patienter i fibrosstadium F2 än i fibrosstadium F0 och F1.

TLV har vi gjort ett antal analyser för att uppskatta kostnadseffektiviteten av att behandla patienter i fibrosstadium F2 med HCV av genotyp 2.

Vi har antagit olika värden för utläkningsgraden (90 procent respektive 95 procent) och progressionstakten (2,5 procent och 12 procent). Kostnadseffektivitetskvoten för 12 veckors behandling med Sovaldi och ribavirin uppskattas vara mellan 70 000 till 250 000 kronor med indirekta kostnader och 250 000 till 550 000 kronor utan indirekta kostnader.

Genotyp 3

För patienter som har obetydlig till måttlig fibros (fibrosstadium F0 till F2) uppskattades (se dnr 1450/2014) 24 veckors behandling med Sovaldi och ribavirin vara dyrare och mer effektivt än interferonbaserad behandling. Med hänsyn taget till indirekta kostnader uppskattades den genomsnittliga kostnaden per QALY för fibrosstadium F0-F2 till 820 000 kronor och utan indirekta kostnader till cirka 1,1 miljoner kronor.

Liksom i övriga genotyper är kostnadseffektiviteten av behandling troligtvis bättre för patienter i fibrosstadium F2 än i fibrosstadium F0 och F1.

Eftersom kostnaden per QALY är förhållandevis hög vid HCV av genotyp 3 är det viktigt att försöka urskilja fibrosstadium F2 i analysen.

Baserat på de modeller som TLV har fått in har vi gjort ett antal analyser för att uppskatta kostnadseffektiviteten av att behandla patienter i fibrosstadium F2 med HCV av genotyp 3.

Vi har antagit olika värden för utläkningsgraden (90 procent respektive 95 procent) och progressionstakten (2,5 procent och 12 procent). Kostnadseffektivkvoten för 12 veckors behandling med Sovaldi och Daklinza uppskattas vara mellan 100 000 till 400 000 kronor med indirekta kostnader och 300 000 till 600 000 kronor utan indirekta kostnader.

För Sovaldi och ribavirin i 24 veckor uppskattar TLV att motsvarande siffror blir mellan 200 000 kronor och 550 000 kronor med indirekta kostnader och 400 000 och 750 000 kronor utan indirekta kostnader.

Harvoni är billigare än övriga behandlingsalternativ i genotyp 3. Osäkerheterna gällande behandlingarnas effektstorlek i förhållande till varandra är större i genotyp 3 än i övriga genotyper. Det råder därmed osäkerhet kring vilken behandling som är mest kostnadseffektiv. Osäkerheterna gäller främst Harvoni i relation till de övriga behandlingsalternativen.

2.6.2 Analys 2: Behandla med interferonfri behandling i F2 jämfört med att vänta med behandling till F3

TLV bedömer att det är kostnadseffektivt att behandla patienterna med interferonfri behandling redan i fibrosstadium F2. Även om de stora riskerna för följsjukdomar av hepatit C främst uppkommer i fibrosstadium F3, och därmed den stora behandlingsvinsten sker från och med det stadiet, så upplever patienten en livskvalitetsförbättring av att tidigarelägga behandlingen.

Inget av företagen har inkommit med någon modell som tillåter den jämförelse som vi beskriver i detta delavsnitt. Vi har därför gjort beräkningar själva, som är mycket approximativa.

Approximativa beräkningar

Om behandlingskosten är **400 000 kr** och det i genomsnitt tar 5 år att progrediera från F2 till F3 blir kostnaden per vunnet QALY cirka 260 000 kr. Fem år motsvarar en ungefärlig årlig progressionstakt på 14 procent. Om det istället tar 20 år att progrediera är motsvarande siffra cirka 280 000 kr. Tjugo år motsvarar en ungefärlig årlig progressionstakt på 3,5 procent.

Om behandlingskosten är **800 000 kr** och det tar 5 år att progrediera från F2 till F3 är kostnaden per vunnen QALY cirka 520 000 kr. Om det tar 20 år att progrediera är motsvarande siffra cirka 550 000 kr.

Antaganden i modellen:

- Sannolikheten att bli virusfri efter behandling (SVR): 95 %, känslighetsanalys 90 %
- Patienternas ålder vid modellstart: 45 år
- Livskvalitetsvinst av att nå virusfrihet: 0,05 (källa: Wright et al 2006²⁴)
- Mortaliteten är lika i båda behandlingsarmarna och antas vara densamma som ett genomsnitt av Sveriges befolkning (siffror hämtade från SCB)
- Diskontering av kostnader och QALY:s: 3 %
- Antal år det tar att progrediera från F2 till F3: 5 år och 20 år

Tabell 5 Kostnad per vunnet QALY vid olika antaganden

Behandlingskostnad, kr	Antal år för progression från F2 till F3	Kostnad per vunnen QALY, kr	
		Sannolikhet att bli virusfri efter behandling: 95 %	Sannolikhet att bli virusfri efter behandling: 90 %
400 000	5	258 000	273 000
	20	275 000	290 000
600 000	5	387 000	409 000
	20	413 000	436 000
800 000	5	516 000	545 000
	20	550 000	581 000

Som resultaten indikerar spelar inte progressionstakten lika stor roll i den här modellen som i jämförelsen mot interferonbaserade läkemedel. Det beror på att i modellen blir lika stor andel patienter friska av behandling oavsett om behandlingen sätts in i fibrosstadium F2 eller F3. Andelen patienter som progredierar till mer sjuka stadier är därför lika i båda behandlingsarmarna. Patienterna antas inte ha någon förhöjd mortalitet på grund av sjukdomen förrän de når fibrosstadium F3.

Vinsten av att behandla tidigt består därför av den livskvalitetsförbättring som följer med behandling. Ju tidigare behandlingen sätts in, desto längre får de behandlade uppleva livskvalitetsvinsten.

Utöver livskvalitetsvinsten finns flera andra fördelar av att behandla tidigt, som modellen inte tar hänsyn till. Patienterna riskerar inte längre att smitta andra. Dessutom verkar det finnas en kvarstående risk för levercancer, även då patienten blivit virusfri. Den risken är mindre ju tidigare behandling sätts in. Ytterligare en aspekt är att det ibland är svårt att fastställa exakt hur långt en patient har gått i sin fibrosutveckling. Genom att behandla tidigt minskar konsekvenserna av en felklassificering av fibrosstadium.

Att vänta med behandling, om det inte påverkar patienterna negativt, kan å andra sidan medföra att andra behandlingsalternativ, med potentiellt bättre effekt och lägre priser, finns tillgängliga.

Beräkningarna beskrivs utförligare i en bilaga.

²⁴ Wright et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation," Health Technol Assess. vol. 10, pp. 1-113, iii, Jul 2006.

3 Regler och praxis

3.1 Den etiska plattformen

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: *människovärdesprincipen*, *behovs- och solidaritetsprincipen* samt *kostnadseffektivitetsprincipen*. Människovärdesprincipen innebär att alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället. Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper. Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling görs en sammanvägning av de tre principerna. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland. En lägre kostnad per QALY kan krävas när det finns faktorer såsom exempelvis större volymer, konkurrens eller stora budgetkonsekvenser.

3.2 Författningstext m.m.

Grunden för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. tillsammans med 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763).

Aktuella bestämmelser framgår av bilaga 3.

3.3 Praxis

Under 2014 och 2015 har sex antivirala läkemedel för behandling av hepatit C fått tidsbegränsad subvention och ingår i läkemedelsförmånerna fram till den 1 juli 2015. Det är läkemedlen Sovaldi (dnr 1450/2014), Olysio (dnr 1890/2014), Daklinza (dnr 2323/2014), Harvoni (dnr 4091/2014), Viekirax (dnr 4721/2014) och Exviera (dnr 4720/2014). Som nämnts i avsnitt 2.1.1 har TLV i dessa beslut bl.a. bedömt att kronisk hepatit C i fibrosstadierna F2 innebär en medelhög svårighetsgrad och i fibrosstadium F3 och F4 innebär en hög svårighetsgrad. TLV bedömde i dessa ärenden att den samlade läkemedelskostnaden för behandling med läkemedlen mot hepatit C-infektion innebar en påtaglig risk för oönskade undanträngningseffekter i hälso- och sjukvården och att det gör att man måste ställa högre krav på underlaget för beslutet. Myndigheten konstaterade att vid hög svårighetsgrad kan TLV acceptera en större osäkerhet i underlaget, medan det för en låg svårighetsgrad ställs högre krav på tillförlitlighet. Efter att ha konstaterat att vården på kort sikt inte har kapacitet att behandla alla som skulle kunna få behandling oavsett svårighetsgrad, vägrade TLV in i sina beslut att vården har att ge företräde till dem som har det största behovet. TLV beslutade därför om subvention för samtliga dessa läkemedel med begränsning till att de bara subventionerades för behandling av patienter i fibrosstadium F3 och F4.

TLV har i andra ärenden som rör benskörhet, förmaksflimmer med annan samsjuklighet och bältros med postherpetisk neuralgibedömt svårighetsgraden för dessa sjukdomstillstånd som måttlig men varierande. Kostnaden per QALY för den behandling som utretts har i dessa fall uppskattats till runt en halv miljon kronor med varierande grad av osäkerhet. Detta har angetts vara högt för behandling av ett tillstånd med medelhög svårighetsgrad. För Multaq²⁵ (läkemedel vid förmaksflimmer) och Prolia²⁶ (läkemedel vid benskörhet) beslutade TLV att läkemedlen skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsningar och för Zostavax²⁷

²⁵ Multaq, dnr 2300/2009

²⁶ Prolia, dnr 419/2010

²⁷ Zostavax, dnr 598/2010

(vaccin vid bältros) att läkemedlet skulle ingå i läkemedelsförmånerna med uppföljningsvillkor.

TLV har i ärenden som rör fenyktonuri (PKU) med hyperfenylalaninemi (HPA)²⁸, malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST)²⁹ och avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (MRCC)³⁰ samt Parkinsons sjukdom i sent skede³¹ bedömt svårighetsgraden för dessa sjukdomstillstånd som hög. Kostnaden per QALY uppskattades till 1,3 till 1,8 miljoner för behandling med Kuvan vid PKU med HPA. Kostnaden per QALY för Sutent vid behandling av GIST och MRCC uppskattades till 1 miljon kronor respektive 500 000 kronor för de två olika användningsområdena GIST respektive MRCC. Kostnaden per QALY för behandling av Parkinson i sent skede med Duodopa uppskattades till mellan 400 000 och 900 000 kronor per QALY. Ansökan om att Kuvan skulle ingå i läkemedelsförmånerna avslogs medan ansökan om att Sutent och Duodopa skulle ingå i läkemedelsförmånerna bifölls. Inte bara sjukdomens svårighetsgrad och kostnaden per QALY (ICER) har betydelse för betalningsviljan. Vilka osäkerheter som föreligger och hur de påverkar uppskattningen av ICER är också av betydelse.

²⁸ Kuvan, dnr 1310/2009

²⁹ Sutent, 969/2006

³⁰ Sutent, 969/2006

³¹ Duodopa, 395/2008

Bilagor

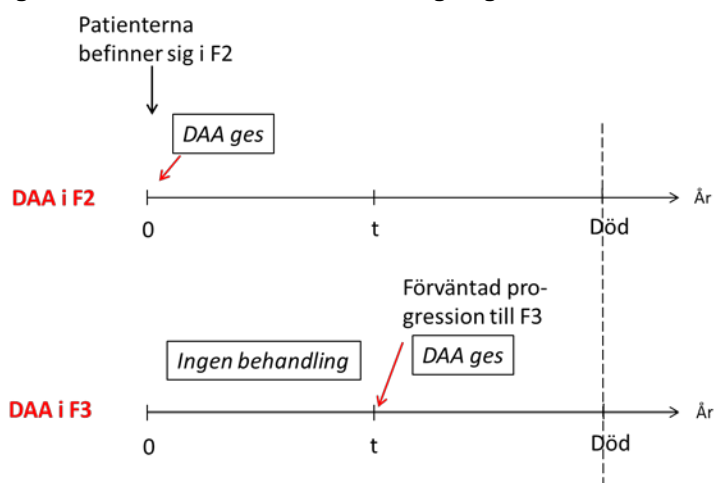
Bilaga 1 - Beskrivning av hälsoekonomisk beräkning (analys 2)

I bilagan beskrivs de beräkningar som gjorts i analys 2 -behandla med interferonfri behandling i F2 jämfört med att vänta med behandling till F3.

Ett första antagande i beräkningen är att det inte spelar någon roll för en patients förväntade livslängd om behandling ges i F2 eller direkt när patienten går över till F3. Figuren nedan illustrerar detta; tidpunkten när patienten förväntas dö är den samma för de två alternativen. Vi antar också att livskvaliteten efter tidpunkten t är den samma om man får behandling i F3 istället för i F2. Detta förenklar beräkningen avsevärt eftersom vi då kan stanna analysen efter tidpunkten t (och inte behöver modellera livskvalitet och övergångssannolikheter för de olika stadierna och komplikationerna efter att patienten nått F3).

Båda dessa antaganden är i enlighet med flertalet av de hälsoekonomiska modeller som företagen har bifogat sina ansökningar; i stadierna F0-F1 har du ingen ökad risk för död pga. hepatit-C smitta och inte heller någon risk för komplikationer som sänker livskvaliteten. Men det bör sägas att detta inte är helt i överensstämmelse med hur det är i verkligheten: att bli av med viruset redan i F2 leder till en lägre risk för att levercancer ska utvecklas än om man blir av med viruset efter att man övergått till F3.

Figur 1 Illustration av de två behandlingsregimerna



Vår beräkning kan därmed sägas skatta hur mycket livskvalitet som en patient som är 45 år gamla vid tidpunkten 0 vinner under perioden fram till tidpunkt t , om man får behandling redan i F2. Sedan väger vi detta mot skillnaden i förväntad behandlingskostnad för de två alternativen. Förväntad kostnad är lägre om behandling ges i F3 istället för i F2 dels för att det finns en viss sannolikhet att patienten har avlidit under perioden 0 till t , och dels för att vi diskonterar.

I Tabell 6 redovisar vi kostnaden per vunnen QALY för våra beräkningar.

Tabell 6 Kostnad per vunnet QALY vid olika antaganden

Behandlingskostnad, kr	Antal år för progression från F2 till F3	Kostnad per vunnen QALY, kr	
		Sannolikhet att bli virusfri efter behandling: 95 %	Sannolikhet att bli virusfri efter behandling: 90 %
400 000	5	258 000	273 000
	20	275 000	290 000
600 000	5	387 000	409 000
	20	413 000	436 000
800 000	5	516 000	545 000
	20	550 000	581 000

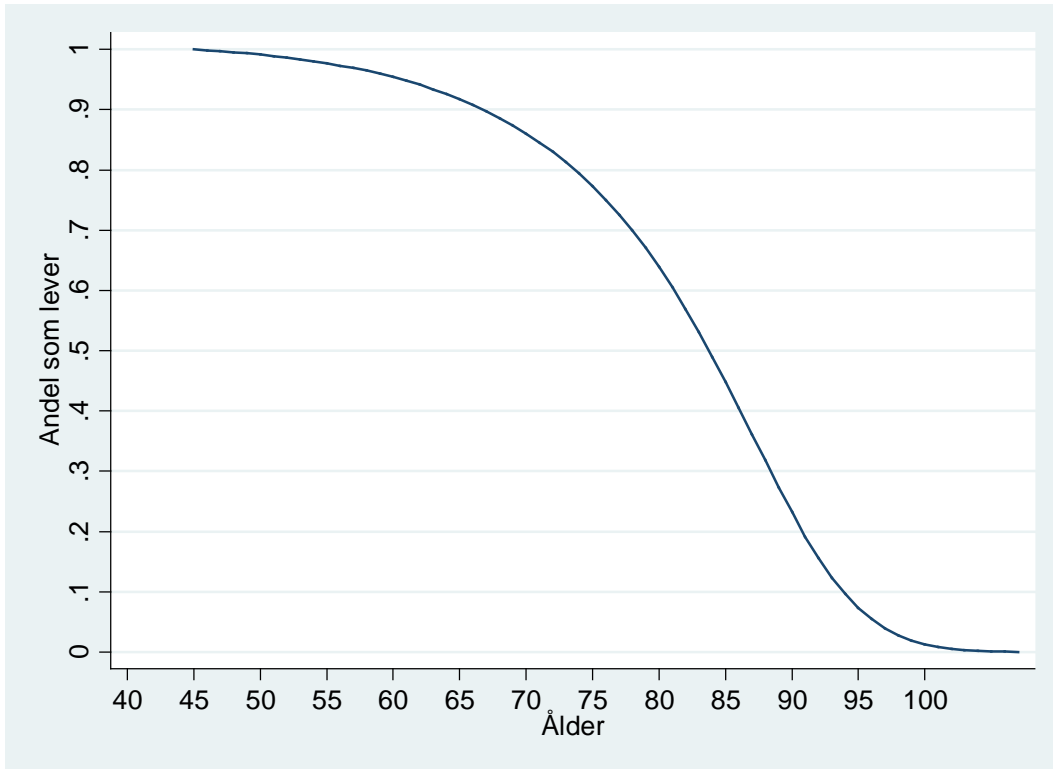
Antaganden i beräkningen:

- Ålder för behandlingsstart: 45 år
- Sannolikhet att bli virusfri med interferonfri behandling: 96 %
- Livskvalitetsvinst av att bli virusfri: 0,05
- Kostnad för interferonfri behandling: 400 000 – 800 000 kr
- Diskontering: 3 %
- Antal år det tar att progrediera från F2 till F3: 5 år och 20 år
- Mortalitet: Hämtat från SCB:s livslängdstabell (se nedan för diagram som visar andel som lever)

Vad beräkningen inte tar hänsyn till:

- Att risken att utveckla levercancer är lägre om behandling ges i F2 istället för i F3. Om vi tagit hänsyn till detta skulle kostnad per vunnen QALY varit lägre.
- Värdet av minskad risk att smitta andra om patienten blir virusfri. Inkludering av detta skulle också lett till en lägre kostnad per vunnen QALY.
- Risk att bli smittad på nytt efter att man uppnått virusfrihet. Om vi tagit hänsyn till detta skulle kostnad per vunnen QALY däremot ökat.

Figur 2: Överlevnadskurva för 45-åringar



Bilaga 2 - 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.