

Underlag för beslut om subvention - Omprövning  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Läkemedel mot hepatit C

Direktverkande antivirala medel som ingår i läkemedelsförmånerna

**Utvärderad indikation**

*Behandling av kronisk hepatit C-virusinfektion*

## Omprovning av läkemedel mot hepatit C

| <i>Produkter som omfattas av omprovningen</i> |   |
|---|---|
| <b>Varumärke (substans)</b>                   | <b>Företag</b>  |
| Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir)              | Gilead Sciences Sweden AB   |
| Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir)               | Gilead Sciences Sweden AB   |
| Sovaldi (sofosbuvir)                          | Gilead Sciences Sweden AB   |
| Vosevi (sofosbuvir/velpatasvir)               | Gilead Sciences Sweden AB   |
| Zepatier (elbasvir/grazoprevir)               | Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB   |
| Beredningsform                                | Filmdragerade tabletter   |
| Typ av ärende                                 | Omprovning  |
| <i>Beskrivning av sjukdomen</i>               |   |
| Sjukdom och användningsområde                 | Behandling av kronisk hepatit C   |
| Sjukdomens svårighetsgrad                     | Varierande beroende på fibrosstadium: <ul style="list-style-type: none"><li>• F0-F1 Låg</li><li>• F2 Medelhög</li><li>• F3-F4 Hög</li></ul>   |
| Relevant jämförelsealternativ                 | Övriga direktverkande antivirala läkemedel inom läkemedelsförmånerna  |
| Antal patienter i Sverige                     | Totalt: 20-30 000 patienter<br>Behandlade 2019: cirka 5 000<br>Socialstyrelsen prognosticerar ca 3300 patienter år 2021.  |
| Nuvarande subventionsstatus                   | <i>Begränsning</i><br>Subventioneras vid förskrivning av eller i samråd med läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienten ska också följas upp i samråd med sådan läkare.<br><br><i>Villkor</i><br>Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet |
| <i>Beskrivning av marknaden</i>               |   |
| Läkemedlens omsättning per år                 | Cirka 1,2 miljarder kronor AUP (2019)   |

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Datum: 2020-12-07

Arbetsgrupp: Christine Wilhelmsson och Hanna Kastman (medicinska utredare), Emma Olin (hälsoekonom), Daniel Högberg (analytiker) och Elin Borg (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner vilka är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Johan Westin, professor/överläkare och Ann-Sofi Duberg, docent/överläkare/lektor. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Gilead Sciences Sweden AB och Merck Sharp and Dohme (Sweden) AB

Diarienummer: 3129/2020, 3130/2020, 3131/2020, 3132/2020, 3133/2020, 3134/2020.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Hepatit C är ett virus som infekterar levern och över tid skadar levercellerna, vilket leder till fibrosutveckling och i senare stadier kan leda till levercirros, levercancer och leversvikt som kan kräva levertransplantation.
- Det finns idag fem direktverkande antivirala (DAA)-läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av hepatit C.
- Direktverkande antiviraler verkar genom att hämma proteiner i hepatit C-virus som är nödvändiga för bildandet av nya viruspartiklar.
- TLV bedömer svårighetsgraden för kronisk hepatit C med ingen eller obetydlig fibros (F0 och F1) som låg, för hepatit C med måttlig fibros (F2) som medelhög och för hepatit C med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) som hög.
- TLV har tidigare bedömt att relevanta jämförelsealternativ, till varje enskilt DAA-läkemedel är övriga DAA-läkemedel för respektive genotyp som ingår i läkemedelsförmånerna. TLV finner ingen anledning att frångå denna bedömning.
- TLV har tidigare bedömt effekten mellan DAA-läkemedel mot hepatit C som jämförbar på gruppnivå för de genotyper de är godkända för. TLV finner ingen anledning att frångå denna bedömning.
- Efter prisändringsansökningar från regionerna fattade TLV år 2017 nya subventionsbeslut för samtliga DAA-läkemedel mot hepatit C som då ingick i läkemedelsförmånerna. Inom ramen för dessa ärenden företogs trepartsöverläggningar vilka resulterade i att regionerna och företagen tecknade sidoöverenskommelser för sex av läkemedlen. Sidoöverenskommelserna utgjorde en del av beslutsunderlaget och medförde att kostnaderna för läkemedlen minskade. Samtliga sidoöverenskommelser förfaller i sin helhet den 31 december 2020, utan möjlighet till förlängning. TLV bedömde att de DAA-läkemedel vars totala läkemedelskostnad beräknades bli lägre än 100 000 kronor hade en rimlig kostnad för samtliga fibrosstadier, dock med begränsning till att endast subventioneras vid förskrivning av eller i samråd med läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienter ska också följas upp i samråd med sådan läkare. TLV finner ingen anledning att frångå denna bedömning.
- TLV har under hösten 2020 initierat en omprövning för de DAA-läkemedel mot hepatit C som ingår i läkemedelsförmånerna och som har sidoöverenskommelser som förfaller i sin helhet den 31 december 2020: Epclusa, Harvoni, Sovaldi, Vosevi och Zepatier.
- Underlag för sidoöverenskommelserna ska tillföras TLV:s ärenden och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i omprövningen. Regionerna och företagen har under hösten förhandlat fram nya sidoöverenskommelser för alla läkemedel vilket resulterar i att kostnaden för användning, jämfört med kostnaden till fastställt AUP, minskar.
- Sidoöverenskommelserna innebär att läkemedelskostnaden för alla de läkemedel som ingår i omprövningen är lägre än läkemedelskostnaden till AUP. Den återbäring som företagen enligt sidoöverenskommelserna ska betala medför att den genomsnittliga läkemedelskostnaden beräknas bli lägre än 100 000 kronor per patient. TLV bedömer därför att kostnaden för användning av dessa läkemedel är rimlig och de föreslås därför kvarstå i läkemedelsförmånerna med oförändrad subventionsstatus (dvs begränsad subvention).

# Innehållsförteckning

---

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Bakgrund och motivering till omprövning.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Medicinskt underlag.....</b>   | <b>2</b>  |
| 2.1      | Hepatit C.....  | 2         |
| 2.2      | Läkemedlen.....   | 3         |
| 2.3      | Aktuella        behandlingsrekommendationer,        jämförelsealternativ        och svårighetsgrad..... | 5         |
| 2.4      | Klinisk effekt och säkerhet .....   | 6         |
| <b>3</b> | <b>Hälsoekonomi .....</b>   | <b>7</b>  |
| 3.1      | Läkemedelskostnad till AUP .....  | 7         |
| 3.2      | Samlad bedömning .....  | 8         |
| <b>4</b> | <b>Regler och praxis.....</b>   | <b>9</b>  |
| 4.1      | Den etiska plattformen.....   | 9         |
| 4.2      | Författningstext m.m.....   | 9         |
| 4.3      | Praxis.....   | 9         |
| <b>5</b> | <b>Referenser.....</b>  | <b>11</b> |
|          | <b>Bilagor .....</b>  | <b>12</b> |
|          | Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....                                    | 12        |

# 1 Bakgrund och motivering till omprövning

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fattar beslut om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV har också i uppdrag att ompröva tidigare fattade beslut och utvärderar kontinuerligt det befintliga sortimentet<sup>1</sup>. TLV har med stöd av 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner (förmånslagen) rätt att ompröva subventionsstatus för ett enskilt eller en grupp av läkemedel som TLV bedömer inte har en kostnadseffektiv eller ändamålsenlig användning inom högkostnadsskyddet.

I samband med prisändringsansökningar från regionerna fattade TLV år 2017 nya subventionsbeslut för samtliga DAA-läkemedel mot hepatit C som då ingick i läkemedelsförmånerna (dnr 1768/2017). Därutöver fattades ett beslut för ett nytt hepatit C-läkemedel, Vosevi. Sex av dessa tio läkemedel beviljades subvention för behandling av patienter i samtliga fibrosstadier. Övriga fyra kvarstod inom läkemedelsförmånerna med begränsning till att enbart subventioneras i andra hand för de svårast sjuka, det vill säga i de fall behandling med läkemedlen med subvention i alla fibrosstadier inte är lämplig. Inom ramen för dessa ärenden företogs trepartsöverläggningar som resulterade i att regionerna och företagen tecknade sidoöverenskommelser för läkemedlen Epclusa, Harvoni, Maviret<sup>2</sup>, Sovaldi, Vosevi och Zepatier. Sidoöverenskommelserna medförde att kostnaderna för behandling minskade och utgjorde en del av beslutsunderlaget i de aktuella ärendena. Samtliga sidoöverenskommelser förfaller i sin helhet den 31 december 2020, utan möjlighet till förlängning.

Syftet med denna omprövning är att säkerställa att kostnaden för användning av de hepatit C-läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna och som har sidoöverenskommelser som förfaller i sin helhet den 31 december 2020, är rimlig utifrån 15 § förmånslagen även efter detta datum.

**Tabell 1 DAA-läkemedel som ingår i omprövningen**

| Läkemedel | Substans(er)                        |
|-----------|-------------------------------------|
| Epclusa   | sofosbuvir/velpatasvir              |
| Harvoni   | ledipasvir/sofosbuvir               |
| Sovaldi   | sofosbuvir                          |
| Vosevi    | sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir |
| Zepatier  | elbasvir/grazoprevir                |

Under utredningens gång har TLV kommunicerat preliminära bedömningar skriftligen till företagen som beretts möjlighet att inkomma med synpunkter och kommentarer.

<sup>1</sup> <http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/>

<sup>2</sup> AbbVie utträdde ur förmånerna den 1 augusti 2019 med sin produkt Maviret, sidoöverenskommelsen mellan regioner och företaget upphörde i samband med detta.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Hepatit C

Hepatit C är ett virus som infekterar levern och sprids framförallt via blod, men också genom sexuellt umgänge. Smittämnet är globalt sett mycket utbrett, men förekomsten i Sverige är förhållandevis låg; cirka 0,5 procent av befolkningen är infekterad. Virusinfektioner med hepatit C har varierande förlopp och prognos. Minst 25 procent av patienterna med hepatit C läker ut infektionen spontant inom sex till tolv månader. Därefter är chansen till spontan utläkning mycket låg och resterande andel av de som smittas med hepatit C utvecklar en kronisk infektion. Av de som utvecklar en kronisk infektion är det många som lever utan eller med lindriga leverförändringar under många år [1].

Vid kronisk hepatit C orsakar viruset en inflammation i levern som skadar levercellerna. Över tid sker en fibrosutveckling där de skadade levercellerna omvandlas till bindväv. Cirros är långt gånngen fibrosutveckling som också kallas skrumplever. När kroppen inte längre kan kompensera för leverskadan drabbas patienten av dekompenenserad levercirros som kan resultera i sviktande leverfunktion och i slutstadiet döden om inte patienten levertransplanteras. Patienter med cirros har också en tre till fyra procent ökad risk per år för att insjukna i levercancer [2].

Uppemot 25 procent av patienterna med kronisk infektion förblir asymtomatiska med normala transaminaser<sup>3</sup> och oftast lindrig leverskada. Även en stor del patienter med förhöjda transaminaser har lindriga till måttliga leverförändringar under lång tid. Fibrosutvecklingen anses inte vara linjär, utan progressionstakten förefaller öka med stigande ålder och infektionsduration. Riskfaktorer för cirrosutveckling är framförallt måttlig till hög alkoholkonsumtion, hög ålder vid smittotillfället, hög inflammatorisk aktivitet i levern, manligt kön och samtidig infektion med kronisk hepatit B eller HIV. Även fetma och diabetes mellitus försämrar prognosen. Omkring 20 procent av de med kronisk infektion utvecklar levercirros inom 20 år från smittotillfället [1].

För att klargöra det medicinska behovet av behandling för en patient med kronisk hepatit C-virusinfektion görs en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium har stor betydelse. Denna skattning har vanligen gjorts med hjälp av leverbiopsi. På senare tid har det blivit allt vanligare att istället använda icke-invasiv fibrosskattning. Med en kombination av validerade biomarkörer i blod och leverelasticitetsmätning kan en tillräckligt god fibrosskattning ofta göras. Fibrosstadiet anges i en skala från F0 till F4, där F0 innebär frånvaro av fibros medan F4 innebär levercirros.

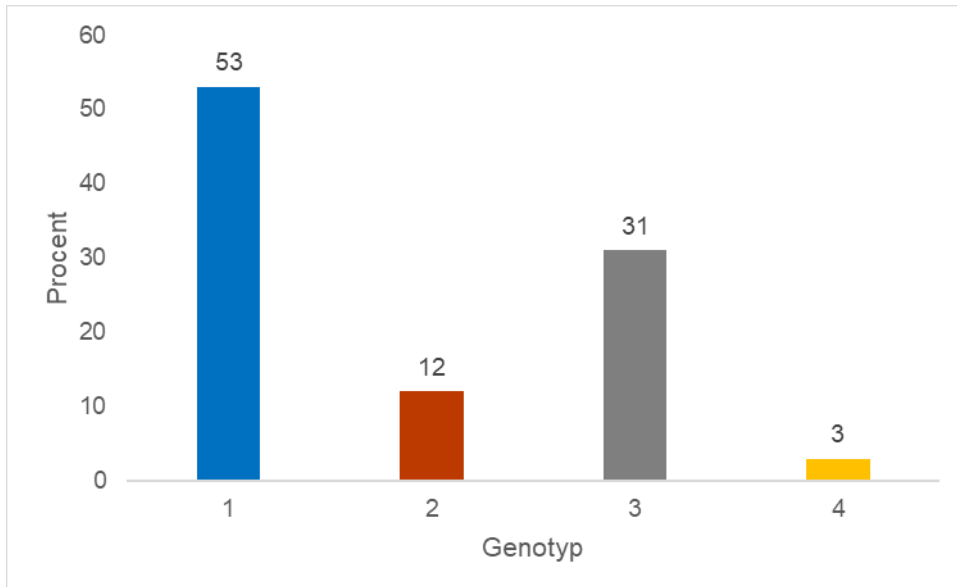
Förutom effekten på levern så kan patienter med hepatit C-infektion även ha så kallade extrahepatiska symtom. Dessa kan bero på att viruset även infekterar lymfocyter eller på den kroniska inflammationen. Exempel på extrahepatiska symtom är utfällning av immunoglobuliner i blodkärlen (kryoglobulinemi), B-cells lymfoproliferativa sjukdomar, typ 2 diabetes och CNS-störningar så som trötthet och försämrad koncentrationsförmåga [3].

Patienter som vet om att de är infekterade med hepatit C har också visats må psykiskt dåligt av vetskapen om infektionen [4]. Detta kan vara kopplat till att de vet om att de har en kronisk sjukdom som kan leda till för tidig död eller cancer. Det kan också vara relaterat till en rädsla att smitta andra och medföra social isolering då det kan vara svårt att informera en ny partner om sin sjukdom och stigmatisering eftersom sjukdomen ofta associeras med drogmissbruk. Hepatit C klassas som en allmänfarlig sjukdom som faller under smittskyddslagen (2004:168).

---

<sup>3</sup> enzymer i blodet som analyseras för att upptäcka en leverskada

Det finns sex olika genotyper (genupsättningar) av hepatit C-virus (HCV). Virus med olika genotyp svarar olika bra på olika behandlingar. I Sverige har nästan hälften av patientpopulationen infekterats med virus av genotyp 1 och den andra hälften med genotyp 2 eller 3 (Figur 1). Patientpopulationen som infekterats med genotyp 5 och 6 förekommer i mycket liten grad varför behandling av patienter med genotyp 1, 2, 3 och 4 vanligtvis är de genotyper som diskuteras.



**Figur 1. Genotypsfördelning för behandlade patienter i Sverige 2019**  
Källa InfCare

## 2.2 Läkemedlen

Det finns idag fem direktverkande antivirala (DAA)-läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av hepatit C. Se Tabell 2 för indikation, dosering, genotyper och substansklasser för respektive läkemedel.

### 2.2.1 Verkningsmekanism

Idag finns tre olika läkemedelsklasser av direktverkande antiviraler (DAA): proteashämmare, polymerashämmare och NS5A-hämmare, vilka alla verkar genom att hämma proteiner i hepatit C-virus som är nödvändiga för bildandet av nya viruspartiklar.

Vid behandling av hepatit C används en kombination av DAA från de olika klasserna. Val av kombinationsbehandling och behandlingstid beror på vilken hepatit C-genotyp som patienten har, fibrosstadium i levern samt tidigare behandlingserfarenheter.

**Tabell 2 Läkemedel inom direktverkande antivirala medel, substans(er), substansklass, genotyper, indikation enligt produktresumé samt dosering.**

| Läkemedel | Substans(er)<br>Substansklass  | Genotyper   | Indikation enligt produktresumén  | Dosering   |
|-----------|--|-------------|---|--|
| Epclusa   | Sofosbuvir/velpatasvir<br><br>NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue) och NS5A-hämmare                                     | 1,2,3,4,5,6 | Epclusa är avsett för behandling av kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV) hos patienter i åldern 6 år och äldre, och som väger minst 17 kg.               | Rekommenderad dos av Epclusa hos vuxna är en 400 mg/100 mg tablett som tas oralt, en gång dagligen med eller utan föda. Den rekommenderade dosen av Epclusa hos patienter i åldern 6 till < 18 år och som väger minst 17 kg, är baserad på vikten. |
| Harvoni   | Ledipasvir/sofosbuvir<br><br>NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue) och NS5A-hämmare                                      | 1,4,5,6     | Harvoni är avsett för behandling av vuxna och pediatrika patienter från 3 års ålder med kronisk hepatit C (CHC).  | Rekommenderad dos av Harvoni är en tablett en gång dagligen med eller utan föda. Rekommenderad dos av Harvoni för pediatrika patienter från 3 års ålder är baserad på vikt och kan tas med eller utan föda.  |
| Sovaldi   | Sofosbuvir<br><br>NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue)  | 1,2,3,4,5,6 | Sovaldi är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna och pediatrika patienter från 3 års ålder. | Rekommenderad dos av Sovaldi för vuxna är en 400 mg tablett tagen oralt en gång dagligen med föda. Den rekommenderade dosen av Sovaldi hos pediatrika patienter från 3 års ålder är baserad på vikt. Sovaldi ska tas med föda.                     |
| Vosevi    | Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir<br><br>NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue), NS5A-hämmare och NS3/4A-proteashämmare | 1,2,3,4,5,6 | Vosevi är avsett för behandling av vuxna med kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV).   | Rekommenderad dos av Vosevi är en tablett som tas oralt, en gång dagligen med föda.  |
| Zepatier  | Elbasvir/grazoprevir<br><br>NS5A-hämmare och NS3/4A-proteashämmare   | 1,4         | Zepatier är avsett för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna.   | Rekommenderad dos är en tablett en gång dagligen.  |



## 2.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående text är till största delen hämtad från RAV (Referensgruppen för antiviral terapi) HCV Behandlingsrekommendation 2017 reviderad maj 2020 [1].

Det kliniska målet för behandling av *kronisk* HCV-infektion är framförallt att förhindra utveckling av cirros, eftersom cirros medför betydande risk för levercancer och/eller dekompenenserad leversjukdom. Det direkta behandlingsmålet definieras som *sustained virologic response* (SVR) och innebär i klinisk praxis omätbart HCV-RNA i plasma >12 veckor efter avslutad behandling och motsvarar en botad infektion. Hos patienter som redan utvecklat cirros är behandlingsmålet i första hand att förhindra leversvikt och hepatocellulär cancer (HCC). Vid cirros kvarstår en förhöjd risk för HCC även efter virologisk utläkning. Övergången från fibrosstadium F3 (bryggfibros) till F4 (cirros) kan vara svår att diagnostisera särskilt med icke-invasiva metoder, och detta gäller i ännu högre grad övergången mellan F2 (måttlig fibros) och F3. Även vid fibrosstadium F3 kan en ökad risk för HCC föreligga och det är därför viktigt att ge behandling innan stadium F3 nås. För att undvika allvarlig fibros och HCC rekommenderas att behandling ges till alla patienter med kronisk hepatit C så snart som detta är praktiskt möjligt.

En framgångsrik behandling innebär inte enbart att risken för allvarlig leversjukdom eller andra följsjukdomar minskar eller försvinner. SVR innebär även att patienten blir smittfri. Därmed elimineras riskerna för till exempel mor-barn-smitta vid graviditet och förlossning (1–5 procents risk), för sexuell smitta, och för smitta om injektionsverktyg delas.

WHO har satt som mål att eliminera hepatit C år 2030 och denna målsättning har även Sverige antagit [5]. En svensk tvärvetenskaplig expertgrupp knuten till Uppsala universitet (U-FOLD<sup>4</sup>) har tagit fram ett konsensusdokument för hur man kan eliminera hepatit C i Sverige och bidra till att WHO-målet uppnås [6]. För att reducera incidensen av hepatit C i Sverige med 90 procent till 2030 fastslår man att en betydande ökning av behandling av aktiva injektionsmissbrukare samt att inkludera behandling av F0 och F1 patienter för att begränsa smittspridningen är av högsta vikt. Även i RAVs riktlinjer för 2017 fastslås att alla patienter med kronisk hepatit C bör behandlas för att minska smittspridning och stigmatisering [1].

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Inom läkemedelsförmånerna finns i dagsläget fem DAA-läkemedel för behandling av hepatit C i samtliga fibrosstadier (se Tabell 2).

**TLV:s bedömning:** TLV har tidigare bedömt att relevanta jämförelsealternativ, till varje enskilt DAA-läkemedel är övriga DAA-läkemedel för respektive genotyp som ingår i läkemedelsförmånerna. TLV finner ingen anledning att frångå denna bedömning.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** Svårighetsgraden av sjukdomen hepatit C är varierande beroende på fibrosstadium, men oavsett fibrosstadium kan patienterna må psykiskt dåligt av vetskapen om att de bär på en kronisk smittsam sjukdom omgärdad av stigma. Hos asymtomatiska patienter bedöms svårighetsgraden som låg, medan den hos de svårast sjuka, det vill säga de som utvecklar cirros med risk för leversvikt och levercancer, är hög.

<sup>4</sup> Forum för forskning om läkemedels- och drogberoende

TLV har tidigare, utifrån en fyrgradig skala från låg till mycket hög, bedömt detta på följande sätt:

F0 Låg

F1 Låg

F2 Medelhög

F3 Hög

F4 Hög

TLV finner ingen anledning att frångå denna bedömning.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

DAA-läkemedlen har olika indikationer för de olika hepatit C-genotyperna (se Tabell 2). Generellt är utläkningschanserna >95 procent och i de flesta av dessa fall uppnås SVR (sustained virological response) efter åtta till tolv veckors behandling [7].

DAA delas in i tre olika läkemedelsklasser: proteashämmare, polymerashämmare och NS5A-hämmare, vilka alla verkar genom att hämma proteiner i hepatit C-virus som är nödvändiga för bildandet av nya viruspartiklar. Vid behandling av hepatit C används en kombination av läkemedel från de olika klasserna där valet av kombinationsbehandling och behandlingstid är anpassat efter patienten. De medicinska riktlinjerna (RAV) konstaterar att effekten av moderna DAA skiljer sig åt beroende på vilken genotyp de rekommenderas för, men att den är likvärdig.

Biverkningar med de nya DAA-läkemedlen är generellt få och milda.

**TLV:s bedömning:** TLV har tidigare bedömt effekten mellan DAA-läkemedel mot hepatit C som jämförbar på gruppnivå för de genotyper de är godkända för. TLV finner ingen anledning att frångå denna bedömning.

## 3 Hälsoekonomi

Hösten 2017 tecknades sidoöverenskommelser för de fem läkemedel som ingår i denna omprövning (Epclusa, Harvoni, Sovaldi, Vosevi och Zepatier), vilket innebar att de fick kvarstå i läkemedelsförmånerna men med begränsning gällande förskrivning. Nuvarande sidoöverenskommelser förfaller i sin helhet den 31 december 2020.

Underlag för sidoöverenskommelserna ska tillföras TLV:s ärenden och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i omprövningen. Regionerna och företagen har under hösten förhandlat fram nya sidoöverenskommelser för alla DAA-läkemedel mot hepatit C som ingår i förmånerna. Erbjudandet om återbäring innebär samma procent rak återbäring utifrån AUP 1 januari 2021, för alla förpackningsstorlekar och styrkor för ett läkemedel. Företagens erbjudande om återbäring till regionerna ska även ta hänsyn till den av regionerna kommunicerade maximala läkemedelskostnaden per patient på 100 000 kronor.

### 3.1 Läkemedelskostnad till AUP

Tabell 3 redovisar läkemedelskostnader för samtliga DAA-läkemedel mot hepatit C som ingår i förmånerna. En förpackning med 28 tabletter motsvarar fyra veckors behandling för samtliga läkemedel.

Tabell 3 Läkemedelskostnader för DAA-läkemedel till AUP, från den 1 januari 2021

| Läkemedel | Behandlingskostnad |                |                |                | Genomsnitt                        |                         |
|-----------|--------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|-------------------------|
|           | 8 veckor (kr)      | 12 veckor (kr) | 16 veckor (kr) | 24 veckor (kr) | Antal förpackningar per patient** | Behandlingskostnad (kr) |
| Epclusa   | -                  | 250 777        | -              | 501 554        | 2,9                               | 242 417,5               |
| Harvoni   | 249 733            | 374 599        | -              | 749 198        | 2,4                               | 298 430,3               |
| Sovaldi*  | -                  | 365 901        | -              | 731 802        | 3,2                               | 395 173,1               |
| Vosevi    | 282 093            | 423 139        | -              | -              | 3,0                               | 420 317,8               |
| Zepatier  | -                  | 161 869        | 215 825        | -              | 2,8                               | 149 998,4               |

\* Tas i kombination med annan DAA, med eller utan ribavirin.

\*\* Baserat på genomsnittlig uthämtning och inkluderar patienter som gjort sitt första uttag under juli 2018 eller senare och har gjort sitt senaste uttag under april 2020 eller tidigare.

#### 3.1.1 Läkemedelskostnad med sidoöverenskommelse

För de läkemedel som ingår i omprövningen utgår TLV från att sidoöverenskommelserna kommer att undertecknas av regionerna och företag. Dessa tillförs TLV:s ärenden och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget. Sidoöverenskommelserna innebär att läkemedelskostnaden för dessa läkemedel är lägre än läkemedelskostnaden till AUP. Det medför att den genomsnittliga läkemedelskostnaden beräknas bli lägre än 100 000 kronor per patient. Läkemedelskostnaderna efter återbäring redovisas i bilaga för respektive produkt.

### 3.1.2 TLV:s tidigare hälsoekonomiska bedömning gällande behandling i F0-F1

TLV har tidigare utvärderat huruvida kostnaderna för behandling av patienter i fibrosstadier F0-F1 är rimliga, jämfört med att vänta med behandling tills patienten uppnår fibrosstadium F2<sup>5</sup>.

TLV bedömde år 2017 att de DAA-läkemedel vars totala läkemedelskostnad beräknades bli lägre än 100 000 kronor hade en rimlig kostnad för samtliga fibrosstadier men med begränsning<sup>6</sup>. TLV finner inte anledning att frångå denna bedömning.

## 3.2 Samlad bedömning

TLV bedömer att kostnaden för användning av de DAA-läkemedel mot hepatit C som har en läkemedelskostnad under 100 000 kronor per patient är rimlig för alla fibrosstadier. TLV föreslår att dessa läkemedel fortsatt ska ingå i läkemedelsförmånerna med oförändrad subventionsstatus. TLV redovisar kostnad efter återbäring och förslag till beslut i bilaga för respektive produkt.

---

<sup>5</sup> dnr 1768/2017, 2734/2017, 1771/2017, 1773/2017, 1774/2017, 1775/2017, 1776/2017, 1777/2017, 1778/2017 och 1779/2017

<sup>6</sup> Subventioneras vid förskrivning av, eller i samarbete med, läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienten ska också följas upp i samråd med sådan läkare.

## 4 Regler och praxis

---

### 4.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* - att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* - att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 4.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § förmånslagen. Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 4.3 Praxis

Samtliga nya DAA-läkemedel beviljades under tiden **oktober 2014 till mars 2015** subvention med begränsning till de svårast sjuka patienterna, de som har utvecklat fibrosstadier F3 eller F4, samt till patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller som uppvisade svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektionen. Mot bakgrund av den snabba utvecklingen inom terapiområdet tidsbegränsades också samtliga förmånsbeslut till och med den 1 juli 2015. TLV bedömde gällande dessa nya antivirala läkemedlen mot hepatit C svårighetsgraden för patienter med ingen eller obetydlig fibros (F0, F1) som låg, för patienter med måttlig fibros (F2) som medelhög och för patienter med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) som hög. (dnr 1450/2014, dnr 1890/2014, dnr 2323/2014, dnr 4091/2014, dnr 4721/2014 och dnr 4720/2014). Samtliga nya DAA-läkemedel bedömdes också ha jämförbar effekt på gruppnivå i de fall det inte finns direkt jämförande studier.

För att bedöma vilket av behandlingsalternativen som var mest kostnadseffektivt gjorde TLV vid en översyn **år 2015** en kostnadsjämförelse per genotyp. TLV utredde översiktligt kostnadseffektiviteten av att behandla med de nya antivirala läkemedlen redan i fibrosstadium F2 och bedömde att det var kostnadseffektivt. TLV bedömde dock att om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid så finns en risk för undanträngningseffekter, det vill säga att mindre svårt sjuka patienter tränger undan angelägen 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. Trepartsöverläggningar ägde rum och resulterade i sidoöverenskommelser mellan företagen och regionerna. Sidoöverenskommelserna innebar en riskdelning utifrån behandlingens längd och/eller patientantal och bedömdes reducera risken för undanträngningseffekter, varför TLV beslutade om subvention för patienter med hepatit C som utvecklat fibrosstadier F2 till F4 och att samtliga nya DAA-läkemedel subventioneras inom läkemedelsförmånerna med begränsningar och villkor. Förekomsten av sidoöverenskommelse som i tillräcklig omfattning bedömdes hantera risken för undanträngningseffekter var dock en förutsättning för att beviljas subvention för patienter i fibrosstadium F2 (dnr 1224/2015, dnr 1228/2015, dnr 1229/2015, dnr 1232/2015, dnr 1231/2015, dnr 1223/2015). De läkemedel som inte omfattades av någon sidoöverenskommelse, Eplusa och Zepatier beviljade TLV begränsad subvention. Eplusa

(dnr. 1594/2016) beviljades subvention med begränsning till behandling av patienter med hepatit C vid genotyp 2 och 3 för patienter som utvecklat fibrosstadier F3 och F4 samt för patienter vid genotyp 2 och 3 för patienter som utvecklat fibrosstadium F2 i de fall behandling med Sovaldi i kombination med ribavirin inte är lämpligt. Zepatier (dnr. 1750/2016) beviljades subvention med begränsning till behandling av patienter med hepatit C vid genotyp 1 för patienter som utvecklat fibrosstadier F3 och F4 samt vid genotyp 4 fibrosstadierna F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax i kombination med ribavirin inte är lämpligt.

**År 2016** ansökte regionerna om prisändring för samtliga nya läkemedel mot hepatit C som ingick i läkemedelsförmånerna. Treparsöverläggningar genomfördes under hösten 2016. I samband med dessa överläggningar tecknade regionerna och företagen sidoöverenskommelser gällande fem av åtta läkemedel. Sidoöverenskommelserna reglerade hur mycket en behandling för en patient maximalt får kosta och undanröjde därmed osäkerheter kring höga kostnader till följd av lång behandlingstid. De tecknade sidoöverenskommelserna föranledde att TLV beslutade om ändring av subventionsbegränsningarna för majoriteten av läkemedlen. Detta innebar att några av läkemedlen fick en utökad subvention, andra en oförändrad och några en snävare subvention än tidigare. Subventionen begränsades till de svårast sjuka patienterna (dvs. patienter i fibrosstadierna F2-F4) då en subvention av de mindre svårt sjuka patienterna (dvs. patienter i fibrosstadierna F0-F1) bedömdes kunna medföra att mer angelägen vård för svårare sjuka skulle komma att trängas undan. (dnr 2653/2016, dnr 3655/2016, dnr 3566/2016, dnr 3652/2016, dnr 3654/2016, dnr 3658/2016, dnr 3660/2016 och dnr 3657/2016).

**Hösten 2017** ansökte regionerna återigen om prisändring för samtliga nya läkemedel mot hepatit C som ingick i läkemedelsförmånerna. Vosevi ansökte i samband med detta om subvention. Treparsöverläggningar genomfördes under hösten 2017. I samband med dessa överläggningar tecknade regionerna och företagen sidoöverenskommelser gällande sex av tio läkemedel (Epclusa, Harvoni, Maviret, Sovaldi, Vosevi och Zepatier). Förhandlingarna resulterade i sidoöverenskommelser som reglerade att läkemedelskostnaden för att behandla en patient med hepatit C inom alla genotyper kom att understiga 100 000 kronor. Dessa läkemedel beviljades subvention för behandling av patienter i samtliga fibrosstadier. Sidoöverenskommelserna gällde från och med den 1 januari 2018 till och med den 31 december 2019. För de läkemedel som inte omfattades av sidoöverenskommelser (Daklinza, Exviera, Olysio och Viekirax) beslutades om begränsad subvention till att enbart subventioneras i andra hand för de svårast sjuka, det vill säga i de fall läkemedlen med subvention i alla fibrosstadier inte är lämpliga. Vid denna bedömning beaktade TLV att patienter med hepatit C i fibrosgraderna F3-F4 har en svårare sjukdom och att det då finns ett större behov av fler behandlingsalternativ. I samtliga beslut stod TLV kvar vid tidigare bedömning gällande svårighetsgrad för kronisk hepatit C. TLV bedömde även att effekten av antivirala läkemedel (DAA-läkemedel) mot hepatit C är jämförbar på gruppnivå i de genotyper de är godkända för behandling. TLV prövade förutsättningarna för subvention för varje genotyp och fibrosstadium. Besluten började gälla den 1 januari 2018.

Sidoöverenskommelserna har därefter förlängts till att gälla till och med den 31 december 2020.

Företaget som marknadsför direkt distribuerad Maviret begärde under **sommaren 2019** utträde ur förmånerna, vilket trädde i kraft den 1 augusti 2019 och också innebar att sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget gällande Maviret upphörde att gälla.

Detta föranledde en omprövning av parallell distribuerad/importerad Maviret under **hösten 2019**. TLV stod i beslutet kvar vid bedömningen att effekten av DAA-läkemedel är jämförbar på gruppnivå. TLV stod även kvar vid bedömningen att användning av läkemedel med en läkemedelskostnad över 100 000 kronor per patient och behandling inte kan betraktas som kostnadseffektiv för behandling i de lägre fibrosstadierna, varför parallell distribuerad/

importerad Maviret endast subventionerades till fibrosstadierna F3-F4 och endast då behandling med läkemedel som subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig.

## 5 Referenser

---

- [1] "RAV (referensgruppen för antiviral terapi) Behandlingsrekommendation 2017, reviderad 2020."
- [2] G. N. R. Wejstål, "Naturalförlopp och behandlingsindikationer vid hepatit C," "Naturalförlopp och behandlingsindikationer vid hepatit C," 2016.
- [3] P. Cacoub, C. Commarmond, D. Sadoun, and A. C. Desbois, "Hepatitis C Virus Infection and Rheumatic Diseases: The Impact of Direct-Acting Antiviral Agents," *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 43, pp. 123-132, Feb 2017.
- [4] D. Whiteley, L. Elliott, S. Cunningham-Burley, and A. Whittaker, "Health-Related Quality of Life for individuals with hepatitis C: A narrative review," *Int J Drug Policy*, vol. 26, pp. 936-49, Oct 2015.
- [5] WHO, "Hepatitis C fact sheet," 2017.
- [6] U-Fold, "Konsensusdokument om förbättringar i behandlingen av hepatit C för personer som injicerar droger," 2017.
- [7] "Behandling av Hepatit C," ed, Smittskydd Stockholm 2019.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - 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.