

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Maviret (glekaprevir/pibrentasvir)

Utvärderad indikation

Maviret är avsett för behandling av vuxna med kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV)

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Maviret
Aktiv substans	Glekaprevir/pibrentasvir
ATC-kod	J05AX
Beredningsform	Filmtabletter
Företag	AbbVie AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2018-02-20
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av kronisk hepatit C
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande beroende på fibrosstadium: <ul style="list-style-type: none">• FO-F1 Låg• F2 Medelhög• F3-F4 Hög
Relevant jämförelsealternativ	Zepatier (genotyp 1 och 4, fibrosstadium F2-F4), Epclusa (genotyp 2 och 3, fibrosstadium F2-F4), "vänta med behandling till F2" (fibrosstadium FO-F1)
Antal patienter i Sverige	Företaget uppskattar att det finns cirka 30 000 patienter kvar att behandla
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	1 400 miljoner kronor (AUP) exkl. sidoöverenskommelser

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Maviret	100 mg/40 mg	84 tabl	129 853,75	130 900

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Susanne Johansson och Rebecka Lantto Graham (medicinska utredare), Daniel Högberg och Linnea Oldsberg (hälsoekonomer) och Lisa Norberg (jurist)

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

Kliniska experter: Stephan Stenmark, överläkare/smittskyddsläkare och Ann-Sofi Duberg docent/överläkare. De 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 kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1952/2017

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 och 4 som har utvecklat fibrosstadium F2-F3. Subventioneras för patienter som har utvecklat fibrosstadium F4 i de fall behandling med Zepatier inte är lämpligt.

Subventioneras för patienter vid genotyp 2, 3, 5 och 6 som har utvecklat fibrosstadium F2-F4.

Subventioneras även för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling.

Subventioneras för behandling under åtta veckor för patienter i fibrosstadium F2-F3 och tolv veckor för patienter i fibrosstadium F4 med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

Maviret subventioneras vid förskrivning av läkare vid infektionsklinik eller gastroenterologisk klinik/enhet med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion.

Villkorstext

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

- Hepatit C är ett virus som infekterar levern och över tid skadar levercellerna, vilket leder till fibrosutveckling och i senare stadier till levercirros, levercancer och leversvikt som kan kräva levertransplantation.
- Maviret innehåller de pangenotypiska substanserna glekaprevir och pibrentasvir och är avsett för behandling av vuxna med kronisk infektion med hepatit C virus (HCV).
- TLV bedömer svårighetsgraden för kronisk hepatit C med ingen eller obetydlig fibros (F0 och F1) som låg, svårighetsgraden för hepatit C med måttlig fibros (F2) som medelhög och svårighetsgraden för hepatit C med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) som hög.
- Det finns ett flertal andra direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C som subventioneras för behandling av patienter i F2-F4. De olika preparaten skiljer sig åt beroende på genotyp de rekommenderas för. Inga hepatit C läkemedel subventioneras i dagsläget för behandling av patienter i F0-F1.
- För patienter i fibrosstadium F2-F4 jämför TLV med tolv veckors behandling med Zepatier (genotyp 1 och 4) eller Epclusa (genotyp 2, 3, 5 och 6).
- För patienter i fibrosstadium F0-F1 jämför TLV med att vänta med behandling tills patienterna når F2 och behandla med Maviret då.

- Maviret har visat god effekt vid åtta veckors behandling för patienter i fibrosstadium FO-F3 och tolv veckors behandling för patienter i fibrosstadium F4.
- TLV bedömer att Maviret har jämförbar effekt på gruppnivå med övriga behandlingsalternativ då inget annat visats i direkt jämförande studier. TLV utgår därför från en kostnadsjämförelse för patienter i F2-F4.
- Till det ansökta priset kostar Maviret 261 800 kr för åtta veckors behandling och 392 700 för tolv veckors behandling.
- För patienter med genotyp 1 och 4 är läkemedelskostnaden för åtta veckors behandling med Maviret av F2-F3 patienter lägre än för tolv veckors behandling med Zepatier. För patienter i F4 är läkemedelskostnaden för tolv veckors behandling med Maviret högre än behandling med Zepatier, Viekirax i kombination med Exviera samt Viekirax i kombination med ribavirin. TLV bedömer därför att Maviret bör subventioneras i första hand för patienter i F2-F3 med genotyp 1 och 4, och subventioneras för patienter i fibrosstadium F4 med genotyp 1 och 4 i de fall behandling med Zepatier inte är lämpligt.
- För patienter med genotyp 2, 3, 5 och 6 är läkemedelskostnaden för behandling av F2-F4 patienter i åtta eller tolv veckor lägre än för tolv veckors behandling med Epclusa. TLV bedömer därför att Maviret bör subventioneras i första hand för patienter i fibrosstadium F2-F4 med genotyp 2, 3, 5 och 6.
- TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för att behandla patienter i fibrosstadium FO-F1 med Maviret jämfört med att behandla i F2 uppgår till 253 000 kr. Detta anser TLV inte är rimligt i förhållande till den vinst som den tidigare lagda behandlingen ger för patienter med en svårighetsgrad som bedöms som låg.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Hepatit C.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
2	Hälsoekonomi	3
2.1	Effektått	3
2.2	Kostnader och resursutnyttjande	4
3	Resultat	6
3.1	Företagets grundscenario.....	6
3.2	TLV:s grundscenario	8
3.3	Samlad bedömning av resultaten	11
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	12
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	12
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	12
5	Regler och praxis.....	13
5.1	Den etiska plattformen	13
5.2	Författningstext m.m.	13
5.3	Praxis.....	13
6	Sammanvägning.....	15
7	Referenser.....	17
Bilagor	18
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	18
	Bilaga 2 – Företagets känslighetsanalyser	19

1 Medicinskt underlag

1.1 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 utbredd, men förekomsten i Sverige är förhållandevis låg; cirka 0,5 procent av befolkningen är infekterade. Virusinfektioner med hepatit C har varierande förlopp och prognos. 25 procent av patienterna med hepatit C läker spontant inom sex till tolv månader. Av de 75 procent som utvecklar en kronisk infektion är det många som lever utan eller med lindriga leverförändringar under många år [1].

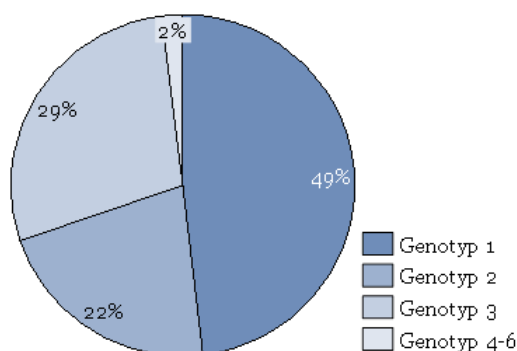
Vid kronisk hepatit C orsakar viruset en inflammation i levern som skadar levercellerna. Hur patienter med kronisk hepatit C mår beror främst på graden av leverskada. Initialt är skadan (fibrosutvecklingen) begränsad och även vid större omfattning kan kroppen, genom olika mekanismer, kompensera för skadan. Detta så att den inte orsakar symtom. Över tid sker en fibrosutveckling där de skadade levercellerna omvandlas till bindväv. Cirros är långt gången fibrosutveckling som också kallas skrumplever. Patienter med cirros har tre till fyra procent ökad risk per år för att insjukna i levercancer.

Årligen utvecklar fem till sju procent av patienterna med kompenserad cirros dekompenenserad levercirros. Detta är ett allvarligt tillstånd. Exempel på symtom är vätskeansamling i bukhålan (ascites), hjärnpåverkan på grund av att levern inte längre klarar att rensa bort giftiga ämnen ur blodbanan (hepatisk encefalopati) samt åderbråck i matstrupen (på grund av försämrat blodflöde genom levern). Kroppen går också in i en katabol fas med trötthet, minskad muskelmassa och viktförlust. För patienter med dekompenenserad levercirros bör levertransplantation övervägas. Nästan 30 procent av alla levertransplantationer i Sverige utförs på patienter med hepatit C.

Uppemot 25 procent av patienterna med kronisk infektion förblir asymtomatiska med normala transaminaser och oftast lindrig leverskada. Även en stor del patienter med förhöjda transaminaser har lindriga till måttliga leverförändringar under lång tid. Fibrosutvecklingen anses dock 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-virus (HCV)-infektion 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 (med exempelvis FibroScan) 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 närvaro av levercirros.

Det finns sex olika genotyper (genupsättning) av HCV. Virus med olika genotyp svarar på olika läkemedel. I Sverige har nästan hälften av patientpopulationen infekterats med virus av genotyp 1. Patientpopulationen som infekterats med genotyp 5 och 6 är väldigt liten varför behandling av patienter med genotyp 1, 2, 3 och 4 vanligtvis är de genotyper som diskuteras.



Figur 1. Genotypsfördelning i Sverige

1.2 Läkemedlet

Läkemedlet Maviret innehåller de aktiva substanserna glekaprevir (NS3/4A-proteashämmare) och pibrentasvir (NS5A-hämmare).

Läkemedlet fick marknadsgodkännande i juli 2017 i en centraliserad procedur. EMA utredde läkemedlet i en accelererad process.

1.2.1 Indikation

Maviret är avsett för behandling av vuxna med kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV).

1.2.2 Verkningsmekanism

Glekaprevir är en pangenotypisk hämmare av HCV NS3/4-proteas, som är nödvändigt för proteolytisk klyvning av det nybildade HCV-polyproteinet och är väsentlig för viral replikation.

Pibrentasvir är en pangenotypisk hämmare av HCV NS5A, som är nödvändig för viral RNA-replikation och virussammansättning.

1.2.3 Dosering/administrering

Tabletterna finns i styrkan 100 mg glekaprevir/40 mg pibrentasvir och tas oralt i samband med mat. Den rekommenderade dosen av Maviret är 300 mg glekaprevir/120 mg pibrentasvir en gång dagligen, vilket innebär att tre tabletter tas vid samma tidpunkt.

Den rekommenderade behandlingstiden för Maviret hos patienter infekterade med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 och med kompenserad leversjukdom anges i Tabell 1.

Tabell 1 Rekommenderad behandlingstid enligt produktresumén

Typ av patienter	Genotyp	Rekommenderad behandlingstid	
		Utan cirros (F0-F3)	Med cirros (F4)
Behandlingsnaiva	Alla HCV genotyper	8 veckor	12 veckor
Behandlingserfarna ¹	GT 1, 2, 4-6	8 veckor	12 veckor
	GT 3	16 veckor	16 veckor

¹ Patienter med terapivikt på pegylerat interferon + ribavirin +/- sofosbuvir, eller sofosbuvir + ribavirin

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

För tillfället finns åtta godkända läkemedel mot hepatit C. Dessa har olika indikationer för de olika hepatit C-genotyperna (Tabell 2).

Tabell 2 Sammanställning av godkända läkemedel mot hepatit C

Läkemedel	Substans	Substansklass	Genotyper
Sovaldi	sofosbuvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue)	1,2,3,4,5,6
Olysio	simeprevir	Proteashämmare	1,4
Daklinza	daklatasvir	NS5A-hämmare	1,3,4
Harvoni	sofosbuvir och ledipasvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue) och NS5A-hämmare	1,4,5,6
Exviera	dasabuvir	NS5B-polymerashämmare (Icke-nukleosidanalogue)	1
Viekirax	ombitasvir, paritaprevir och ritonavir	NS5A-hämmare och proteashämmare	1,4
Epclusa	sofosbuvir och velpatasvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue) och NS5A-hämmare	1,2,3,4,5,6
Zepatier	elbasvir och grazoprevir	NS5A-hämmare och proteashämmare	1,4

Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) publicerade under 2016 en behandlingsrekommendation för läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn [1]. Följande stycke är utdraget från behandlingsrekommendationen.

Det kliniska målet för behandling av kronisk HCV-infektion är att förhindra utveckling av cirros eftersom det medför signifikant risk för levercancer och/eller dekompenenserad leversjukdom. Hos patienter som redan utvecklat cirros är behandlingsmålet i första hand att förhindra leversvikt och levercancer. När cirros väl har utvecklats finns en bestående, förhöjd risk för levercancer även efter virologisk utläkning. Det är därför centralt att patienter som ännu inte har cirros behandlas innan cirros har uppstått.

Övergången från fibrosstadium F3 (bryggfibros, se nedan) till F4 (cirros) kan vara svår att diagnosticera exakt. Behandling ska därför inte fördröjas för patienter med fibrosstadium F3.

För att klargöra det medicinska behovet av behandling för en patient med kronisk HCV-infektion görs en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framförallt fibrosstadium har stor betydelse.

Det direkta behandlingsmålet definieras som *sustained virologic response* (SVR) och innebär i klinisk praxis omätbart HCV-RNA i plasma \geq tolv veckor efter avslutad behandling och motsvarar en botad infektion.

Prioritering för behandling

Det föreligger behandlingsindikation för alla patienter med kronisk HCV-infektion. Om prioritering är nödvändig rekommenderas att följande patientgrupper får förtur till behandling:

- Patienter med fibrosstadium F2, F3 och F4. Då bryggfibros (F3) eller cirros (F4) föreligger bör patienten behandlas vid tidigast lämpliga tillfälle. Eftersom progression av

kronisk hepatit till fibrosstadium F3 bör undvikas är även patienter med måttlig fibros (F2) prioriterade (evidensgrad A1*).

- Levertransplanterade bör behandlas vid tidigast lämpliga tillfälle (evidensgrad A1).
- Vid extrahepatiska manifestationer rekommenderas behandling oberoende av fibrosstadium (evidensgrad A1).
- Kvinnor i fertil ålder som önskar bli gravida bör, om det inte ur fertilitetssynpunkt eller av annat skäl är olämpligt, behandlas före graviditeten för att inte riskera att barnet smittas i samband med förlossning (evidensgrad A1).

Fibrosstadium Fo-F1 innebär ingen eller obetydlig fibros. Vid dessa fibrosstadier kan man vanligen avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen (evidensgrad A1). Om patienten på grund av låg fibrosgrad inte erhåller behandling bör ny bedömning avseende behandlingsindikation med fibrosskattning göras inom ett till två år.

Nedan beskrivs de kombinationer av läkemedel som RAV 2016 bedömde vara likvärdiga behandlingsalternativ ur effektsynpunkt för de olika genotyperna. Ribavirinfri behandling innebär färre biverkningar (Tabell 3).

Tabell 3 Behandling av kronisk hepatit C, enligt behandlingsrekommendationerna från RAV 2016

Genotyp	Läkemedel	Behandlingslängd (evidensgrad)	
		Utan cirros (F0-F3)	Med cirros (F4)
1	Epclusa	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Harvoni	8-12 veckor (A1) ¹	12-24 veckor (A1) ⁴
	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (A1)	12-24 veckor (B1) ⁵
	Sovaldi + Olysio	12 veckor (A1)	12-24 veckor (B1) ⁵
	Viekirax + Exviera	12 veckor (A1) ²	12-24 veckor (A1) ⁶
	Zepatier	12 veckor (A1) ³	12 veckor (A1) ³
2	Epclusa	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
3	Epclusa	12 veckor (A1) ⁷	12 veckor (B1) ⁸
	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (A1) ⁷	24 veckor (B1) ⁹
4	Epclusa	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Harvoni	12 veckor (A1)	12-24 veckor (B1) ⁵
	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (B1)	12-24 veckor (B1) ⁵
	Sovaldi + Olysio	12 veckor (B1)	12-24 veckor (B1) ⁵
	Viekirax + ribavirin	12 veckor (A1)	12 veckor (B1)
	Zepatier	12-16 veckor (B2) ¹⁰	12-16 veckor (B2) ¹⁰
5 och 6	Epclusa	12 veckor (B1)	12 veckor (C1) ¹¹
	Harvoni	12 veckor (B1)	12 veckor (C1) ¹¹

¹Behandling i åtta veckor har visat sig vara lika effektiv hos de flesta patienter utan cirros.

²Åtta veckor kan övervägas vid genotyp 1b och stadium <F3, (rekommendationsgrad B1). Vid genotyp 1a, tillägg av RBV.

³Vid genotyp 1b i tolv veckor. Vid genotyp 1a och låg virusnivå (<800.000 IU/ml) i 12 veckor utan ribavirin. Vid genotyp 1a och hög virusnivå (> 800.000 IU/ml) rekommenderas 16 veckor med tillägg av ribavirin. Om resistensbestämning gjorts och RAVs (resistensmutationer i NS5A-regionen) inte kan påvisas är tolv veckor utan ribavirintillägg tillräckligt.

⁴Med RBV tolv veckor. Ribavirinfri behandling i tolv veckor kan ges till behandlingsnaiva patienter.

⁵Med RBV tolv veckor, eller 24 veckor utan RBV.

⁶Tolv veckor för genotyp 1b och 24 veckor för genotyp 1a. Vid genotyp 1a tillägg av RBV, vid genotyp 1b utan ribavirintillägg.

⁷Tillägg av RBV kan övervägas för patienter som bedöms som särskilt svårbehandlade (rekommendationsgrad C2).

⁸Med RBV tolv veckor.

⁹+/- RBV i 24 veckor. 16 veckor med RBV kan övervägas för behandlingsnaiva patienter.

¹⁰Tillägg av RBV och 16 veckors behandling bör övervägas vid hög virusnivå (>800.000 IU/ml).

¹¹Tillägg av RBV eller förlängd behandlingsrekommendation kan övervägas.

* Evidensgrad enligt EASL:s skala, baserad på GRADE-systemet där A betecknar evidens med hög kvalitet, B måttlig kvalitet och C låg kvalitet. 1 syftar på en stark rekommendation och 2 en svag rekommendation.

1.3.2 Nuvarande subventionsstatus

De olika godkända hepatit C-läkemedlen har olika subventionsstatus vid olika fibrosgrader och genotyper. En sammanställning av preparatens subventionsstatus visas nedan (Tabell 4).

Tabell 4 Subventionsstatus hepatit C-läkemedel

Genotyp	Fibrosstadium	Subventioneras som ett första hands alternativ	Subventioneras när andra alternativ ej är lämpliga
1	F2	Viekirax Exviera Zepatier Epclusa	
	F3+F4	Viekirax Exviera Zepatier Epclusa	Sovaldi Olysio Daklinza Harvoni
2	F2	Epclusa Sovaldi	
	F3+F4	Epclusa Sovaldi	
3	F2	Epclusa Sovaldi	Daklinza
	F3+F4	Epclusa Sovaldi	Daklinza
4	F2	Viekirax Zepatier	
	F3+F4	Viekirax Zepatier	Sovaldi Olysio Daklinza Epclusa Harvoni
5 och 6	F2	Epclusa Sovaldi	
	F3+F4	Epclusa Sovaldi	Harvoni

1.3.3 Aktuella NT-rekommendationer

Inom ramen för TLV:s handläggning av ansökningar om subvention hölls överläggningar mellan TLV, de aktuella bolagen och samtliga landsting hösten 2016. I anslutning till detta och till landstingens gemensamma arbete med ordnat införande av nya läkemedel ingicks överenskommelser om riskdelning och avtal om definierad maximal behandlingskostnad per patient mellan landstingen och Merck Sharp and Dohme (MSD) (avseende Zepatier), Gilead Sciences (avseende Epclusa och Sovaldi) respektive AbbVie (avseende Viekirax och Exviera).

NT-rådet har baserat på RAV:s senaste behandlingsrekommendation, TLV:s förmånsbeslut och innehållet i de tecknade sidoöverenskommelserna utfärdat rekommendationer om användning (Tabell 5).

Tabell 5 NT-rådets förstahandsrekommendationer

Genotyp	Läkemedel (fibrosstadium \geq F2)
1	Viekirax + Exviera <i>eller</i> Zepatier
2	Epclusa
3	Epclusa Sovaldi + Daklinza ¹
4	Viekirax + ribavirin <i>eller</i> Zepatier

¹Utgör ett alternativ i de fall Epclusa inte är ett lämpligt val.

1.3.4 Jämförelsealternativ

För patienter i fibrosstadium F2-F4 har företaget angett olika jämförelsealternativ beroende på vilken genotyp av hepatit C patienten har. De jämför med det läkemedel som har lägst kostnad till AUP vid den mest förekommande behandlingens längden enligt SPC. Vid genotyp 1 och 4 jämför företaget med tolv veckors behandling med Zepatier som innehåller substanserna grazoprevir (NS3/4A-proteashämmare) och elbasvir (NS5A-hämmare). Vid genotyp 2 och 3 jämför företaget med tolv veckors behandling med Epclusa som innehåller substanserna sofosbuvir (NS5B-polymerashämmare) och velpatasvir (NS5a-hämmare). Vid genotyp 5 och 6 jämför företaget med tolv veckors behandling med antingen Epclusa eller Harvoni som innehåller substanserna sofosbuvir och ledipasvir (NS5a-hämmare).

Behandling av patienter med hepatit C med fibrosstadium F0-F1 subventioneras inte idag. För dessa patienter jämför därför företaget med att vänta med behandling tills patienterna når F2 och då behandla alla genotyper med Maviret. Företaget har också gjort alternativa jämförelser då Zepatier används för genotyp 1 och 4 och Epclusa för genotyp 2, 3, 5 och 6 då patienten har nått F2.

TLV:s bedömning: TLV håller i stort med företaget i valet av jämförelsealternativ. För patienter i fibrosstadium F2-F4 jämför TLV med tolv veckors behandling med Zepatier (genotyp 1 och 4) eller Epclusa (genotyp 2, 3, 5 och 6). För patienter i fibrosstadium F0-F1 jämför TLV med att vänta med behandling tills patienterna når F2 och då behandla med Maviret.

1.3.5 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning:

Svårighetsgraden av sjukdomen hepatit C är varierande beroende på fibrosgrad. 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.

Svårighetsgraden ökar därmed med fibrosutvecklingen. TLV har tidigare, utifrån en fyrgradig skala från låg till mycket hög, beskrivit detta på följande sätt:

- F0 Låg
- F1 Låg
- F2 Medelhög
- F3 Hög
- F4 Hög

TLV står kvar vid denna bedömning.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Substanserna glekaprevir och pibrentasvir som ingår i Maviret kommer i följande stycke förkortas med GLE respektive PIB. Det kliniska studieprogrammet sammanfattas i Tabell 6 [2].

Tabell 6 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall (% SVR12)
ENDURANCE-1	Randomiserad, oblandad fas III-studie	GLE/PIB 300 mg/120 mg i 8 veckor eller 12 veckor	GT 1 -patienter, Behandlingsnaiva och behandlingserfarna*, Utan cirros n=703	-8 veckor: 99,1% (348/351) -12 veckor: 99,7% (351/352)
ENDURANCE-2	Placebokontrollerad, randomiserad, dubbelblindad, fas III-studie	GLE/PIB 300 mg/120 mg jämfört med placebo i 12 veckor	GT 2 -patienter, Behandlingsnaiva och behandlingserfarna*, Utan cirros n=302	-GLE/PIB: 99,5% (201/202) -Placebo: 0% (0/100)
ENDURANCE-3	Aktivt kontrollerad, randomiserad, oblandad fas III-studie	GLE/PIB 300 mg/120 mg i 8 eller 12 veckor alternativt sofosbuvir 400 mg + daklatasvir 60 mg i 12 veckor	GT 3 -patienter, Behandlingsnaiva, Utan cirros n=505	-GLE/PIB 8 veckor: 94,9% (149/157) -GLE/PIB 12 veckor: 95,3% (222/233) -SOF/DCV 12 veckor: 96,5% (111/115)
ENDURANCE-4	Enkelarmad, oblandad fas III-studie	Ingen jämförelse GLE/PIB 300 mg/120 mg i 12 veckor	GT 4-6 -patienter, Behandlingsnaiva och behandlingserfarna*, Utan cirros n=121	99,2% (120/121)
EXPEDITION-1	Enkelarmad, oblandad fas III-studie	Ingen jämförelse GLE/PIB 300 mg/120 mg i 12 veckor	GT 1, 2, 4, 5, 6, Behandlingsnaiva och behandlingserfarna*, Med cirros n=146	99,3% (145/146)
EXPEDITION-4	Enkelarmad, oblandad fas III-studie	Ingen jämförelse GLE/PIB 300 mg/120 mg i 12 veckor	GT 1-6 Kroniskt njursjuka i stadie 4 och 5 Behandlingsnaiva och behandlingserfarna*, Utan eller med cirros n=104	98,1% (102/104)
SURVEYOR-1	Oblindad fas II-studie i två delar	Olika doser; dosen GLE/PIB 300 mg/120 mg gavs i 8 eller 12 veckor	GT 1-patienter utan cirros 8 veckor (n=34) GT 4-6 patienter utan cirros 12 veckor (n=34) Behandlingsnaiva eller behandlingserfarna*	-GT1 8 veckor: 97,1% (33/34) -GT4-6 12 veckor: 100% (34/34)
SURVEYOR-2	Oblindad, randomiserad fas II-studie i fyra delar	Olika doser; dosen GLE/PIB 300 mg/120 mg gavs i 8, 12 eller 16 veckor	GT 2-6 utan cirros GT 3 med cirros Behandlingsnaiva eller behandlingserfarna* n=692 totalt	-GT2 utan cirros 8 veckor: 98% (196/199) -GT4-6 utan cirros 8 veckor: 93,1% (54/58) -GT3 med cirros naiva 12 veckor: 97,5% (39/40)

* Erfarenhet av behandling med interferon, ribavirin och/eller sofosbuvir

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall (% SVR12)
				-GT3 med cirros behandlingserfarna 16 veckor: 95,7% (45/47)
MAGELLAN-1	Oblindad, randomiserad fas II-studie i två delar	Olika doser; dosen GLE/PIB 300 mg/120 mg gavs 12 eller 16 veckor	GT 1 och 4 Utan eller med cirros Behandlingserfarna som fått direktverkande antiviral (DAA) mot NS3/4A och/eller NS5A n=113	-12 veckor: 88% (58/66) -16 veckor: 91% (43/47)
EXPEDITION-2 (ej i registreringsansökan)	Oblindad, randomiserad fas III-studie	GLE/PIB 300 mg/120 mg i 8 eller 12 veckor	HIV/HCV koinfekterade patienter GT1-6 Behandlingsnaiva eller behandlingserfarna* Utan eller med cirros n=153	98 % (150/153)
MAGELLAN-2 (ej i registreringsansökan)	Enkelarmad, oblindad fas III-studie	Ingen jämförelse GLE/PIB 300 mg/120 mg i 12 veckor	Njur- eller levertransplanterade patienter GT 1-6 Behandlingsnaiva eller behandlingserfarna* Utan cirros n=100	98% (98/100)

Metod

Sex fas III-studier samt tre stödjande fas II-studier har ingått i registreringsansökan för Maviret till EMA. Totalt 2 376 patienter har inkluderats i dessa studier. Fyra av fas III-studierna (ENDURANCE 1-4) inkluderade patienter utan cirros och respektive studie inkluderade patienter med olika genotyper (genotyp 1, 2, 3 respektive 4-6). En studie (ENDURANCE-2) var en placebokontrollerad studie och en studie (ENDURANCE-3) innehöll en aktiv kontrollarm i form av behandling med sofosbuvir plus daklatasvir. I två av fas III-studierna jämfördes åtta och tolv veckors behandling med GLE/PIB. En fas III-studie gjordes på enbart patienter med cirros (EXPEDITION-1) och en gjordes på kroniskt njursjuka patienter (EXPEDITION-4). I samtliga fas III-studier inkluderades behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter. De behandlingserfarna patienterna hade tidigare behandlats med interferon, ribavirin och/eller sofosbuvir.

De stödjande fas II-studierna bidrar med viss ytterligare information som saknas i fas III-studierna. För SURVEYOR-2 gäller detta främst genotyp 3-patienter med cirros som behandlats i tolv eller 16 veckor och genotyp 2, 4-6 patienter utan cirros som behandlats i åtta veckor. MAGELLAN-1 skiljer sig från de andra studierna eftersom den enbart inkluderade behandlingserfarna patienter som tidigare fått direktverkande antivirala (DAA) läkemedel mot NS5A och/eller NS3/4A proteas. Dessa DAA-erfarna patienter inkluderades inte i någon av de andra studierna.

Företaget har även skickat in resultat från två fas III-studier som inte ingått i registreringsansökan. Dessa är EXPEDITION-2 på patienter med samtidig HIV/HCV-infektion som behandlades i åtta eller tolv veckor och MAGELLAN-2 på njur- och levertransplanterade patienter utan cirros.

Det primära effektmåttet i samtliga studier var kvarstående virologiskt svar (SVR12). SVR12 definieras som serumnivåer av HCV RNA lägre än lägsta detektionsgräns (lower limit of quantification, LLOQ) tolv veckor efter avslutad behandling.

Resultat

Av patienterna inkluderade i registreringsstudierna var 70 procent behandlingsnaiva och 30 procent behandlingserfarna. Majoriteten av patienterna befann sig i fibrosstadium FO-F1 (70 procent) och cirka 13 procent av patienterna hade cirros (F4). Runt 40 procent av patienterna hade genotyp 1 följt av 25 procent genotyp 3 och 20 procent genotyp 2. Detta efterliknar till stor del fördelningen av genotyper hos patientpopulationen.

Andelen patienter som uppnådde SVR12 var hög för patienter med genotyp 1, 2, 4-6. Detta oavsett cirrotiskt stadium, tidigare behandlingserfarenhet och behandlingstid på åtta eller tolv veckor (Tabell 7). Jämfört med prespecificerade historiska kontroller uppnådde GLE/PIB non-inferiority.

Tabell 7 Sammanfattning av andel icke genotyp 3-patienter som uppnådde SVR12 i registreringsstudierna

Antal veckor	GT 1		GT 2		GT 4		GT 5		GT 6	
	8	12	8	12	8	12	8	12	8	12
SVR12 utan cirros	383/387 (99%)	400/401 (99,8%)	193/197 (98%)	232/234 (99,1%)	43/46 (93,5%)	111/112 (99,1%)	2/2 (100%)	28/28 (100%)	9/10 (90%)	31/31 (100%)
SVR12 med cirros		98/101 (97%)		35/35 (100%)		20/20 (100%)		2/2 (100%)		7/7 (100%)

Källa: EPAR Maviret [2]

För genotyp 3-patienter utan cirros i ENDURANCE-3 var tolv veckors behandling med GLE/PIB non-inferior jämfört med tolv veckors behandling med sofosbuvir plus daklatasvir. Åtta veckors behandling med GLE/PIB var också non-inferior jämfört med tolv veckors behandling med GLE/PIB. I Tabell 8 visas en sammanställning av resultaten för ENDURANCE-3 och SURVEYOR-2 för patienter med genotyp 3, med och utan cirros som var behandlingsnaiva eller hade erfarenhet av tidigare behandling.

Tabell 8 Sammanfattning av andel icke genotyp 3-patienter som uppnådde SVR12 i registreringsstudierna

Antal veckor	Behandlingsnaiva		Behandlingserfarna	
	8	12	12	16
SVR12 utan cirros	177/189 (95,2%)	258/271 (95,6%)	44/49 (89,8%)	21/22 (95,5%)
SVR12 med cirros		64/65 (98,5%)		48/51 (94,1%)

Källa: EPAR Maviret [2]

DAA-erfarna patienter

Patienter som tidigare behandlats med NS5A-hämmare och/eller NS3/4A-hämmare i MAGELLAN-1 studien uppnådde SVR12 i 88 procent (58/66) respektive 91 procent (43/47) av fallen efter tolv respektive 16 veckors behandling. Alla patienter som tidigare bara behandlats med NS3/4A-hämmare uppnådde SVR12 med GLE/PIB. Främst de som behandlats med både NS5A och NS3/4A hämmare misslyckades med behandlingen (7/37) och av dessa var det särskilt patienter med mutationer i både NS5A och NS3 som inte uppnådde SVR12 (5/9).

Speciella patientpopulationer

Av patienterna i EXPEDITION-4 med kronisk njursjukdom uppnådde nästan alla SVR12. HIV-infekterade patienter uppnådde mycket bra effekt av GLE/PIB i den dedikerade fas III-studien, EXPEDITION-2, och i de andra studier där dessa patienter ingick. Även hos tidigare njur- eller levertransplanterade patienter i MAGELLAN-2 var behandlingsresultatet lyckat.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Resistensutveckling, särskilt dubbelresistens mot båda läkemedelsklasserna, sågs i en stor andel av de få patienter som misslyckades med behandlingen. EMA ansåg att återbehandlingsstudien MAGELLAN-1 var för liten för att kunna fastställa vilka DAA-erfarna patienter som skulle kunna behandlas med GLE/PIB utan att resistens uppstod. EMA avråder därför från GLE/PIB behandling av DAA-erfarna patienter som tidigare behandlats med de ingående läkemedelsklasserna eftersom patienter med sviktande behandling kan utveckla ytterligare resistens som kan resultera i virus som är svåra att behandla med dagens läkemedel.

Biverkningsprofilen för GLE/PIB var gynnsam. Främst huvudvärk, trötthet och relativt milda gastrointestinala problem rapporterades. I den placebokontrollerade studien ENDURANCE-2 var frekvensen och typen av biverkningar liknande vid behandling jämfört med placebo. Andel patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 0,4 procent i registreringsstudierna. Patienter med nedsatt njurfunktion hade ingen förändrad biverkningsprofil.

Hos patienter med nedsatt leverfunktion ökar exponeringen för glekaprevir kraftig och därför rekommenderas inte läkemedlet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) och är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Läkemedlet interagerar med ett flertal läkemedel, bland annat läkemedel mot HIV.

TLV:s bedömning: GLE/PIB har en bra effekt vid behandling av samtliga hepatit C-genotyper. Behandlingslängden är kort med bara åtta veckor för FO-F3. Patienter med cirros uppnår goda resultat vid tolv veckors behandling. Patienter i genotyp 1, 2, 4-6 med tidigare erfarenhet av behandling med interferon, ribavirin och/eller sofosbuvir uppnådde också bra resultat vid behandling i åtta respektive tolv veckor. Patienter med genotyp 3 som tidigare behandlats med ovan nämnda läkemedel uppnådde bra resultat vid behandling i 16 veckor. Läkemedlet tolereras bra och kan även tas av patienter med nedsatt njurfunktion där behandling har saknats för patienter med andra genotyper än 1 och 4.

TLV bedömer att GLE/PIB är ett bra tillskott till behandlingsarsenalen för hepatit C. Läkemedlets fördelar är att det är pangenotypiskt och därigenom enkelt kan användas av alla behandlingsnaiva hepatit C-patienter, att det har en kortare behandlingslängd än tidigare läkemedel för behandlingsnaiva FO-F3 patienter och att det kan användas av patienter med nedsatt njurfunktion. Även patienter som tidigare behandlats med interferon, ribavirin och/eller sofosbuvir kan med fördel behandlas med GLE/PIB, dock har patienter med genotyp 3 andra kortare behandlingsalternativ. I enlighet med EMA:s bedömning bör inte patienter med tidigare erfarenhet av behandling med NS5A och eller NS3/4A-hämmare behandlas med läkemedlet på grund av risken för utveckling av svårbehandlad resistens.

TLV:s bedömning är att dagens alla DAA-läkemedel har jämförbar effekt per genotyp om inte något annat visats i direkt jämförande studier. GLE/PIB visades i de kliniska studierna vara non-inferior jämfört med sofosbuvir och daklatasvir. Vår bedömning är således att GLE/PIB har jämförbar effekt med övriga DAA-läkemedel.

2 Hälsoekonomi

Företaget anser att Maviret har jämförbar effekt med övriga hepatitis C-läkemedel och har därför inkommit med en kostnadsjämförelse för behandling med Maviret. Kostnadsjämförelsen gäller patienter med fibrosstadium F2-F4 mot de behandlingsalternativ med den lägsta kostnaden beräknat på AUP. För behandling i genotyp 1 och 4 har Zepatier i nuläget den lägsta kostnaden, och i genotyp 2, 3, 5 och 6 har Epclusa den lägsta kostnaden.

Inget av de behandlingsalternativ som används idag är subventionerat för behandling i fibrosstadium Fo-F1. Företaget har därför argumenterat för behandling med Maviret i Fo-F1 och jämfört med att vänta med behandling tills patienter uppnår F2 och då behandla med Maviret.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Företaget antar i sina analyser att Maviret har jämförbar effekt med övriga DAA-läkemedel för behandling av hepatitis C.

I den hälsoekonomiska analysen av behandling i Fo-F1 antas att 99 procent av behandlade patienter i Fo-F3 uppnå virusfrihet (SVR) och 100 procent av patienter i F4, baserat på de kliniska studierna av Maviret.

TLV:s bedömning:

Effekten av Maviret bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas i respektive genotyp.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I den modell som företaget använder sig av i sin analys är den hälsorelaterade livskvaliteten i första hand kopplat till fibrosgrad, det vill säga ett försämrat hälsotillstånd ger en lägre nytto-vikt. De nyttovikter som företaget använder sig av i sin analys för att beskriva livskvalitetsförlust av respektive fibrosgrad är hämtade från litteraturen [3] och redovisas i Tabell 9 nedan.

Tabell 9 Hälsorelaterad livskvalitet

Fibrosgrad	Nyttovikt livskvalitetsförlust
F0	0,05
F1	0,05
F2	0,16
F3	0,16
F4	0,27

Källa: Wright m. fl.[3]

Patienter som behandlas och uppnår virusfrihet (SVR) antas i företagens analyser oavsett fibrosgrad få en vinst i livskvalitet motsvarande en nytto-vikt på 0,05 [3]. Detta motsvarar livskvalitetsförlusten vid infektion i Fo-F1. Eftersom patienter i F2 har en lägre livskvalitet antas patienter i företagens analyser inte uppnå full hälsa, utan ha en kvarstående livskvalitetsförlust på 0,11.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att det råder viss osäkerhet kring vissa värden för livskvalitetsförluster i de olika svårighetsgraderna. Studien av Wright m. fl. delar upp sjukdomens svårighetsgrad i mild (antas motsvara Fo-F1), måttlig (antas motsvara F2-F3) och svår fibros (antas motsvara F4). Detta

antas framför allt ge en överskattning av livskvalitetsförlusten i F2. Detta resulterar i att patienter även efter SVR i F2, i företagets analys, har en stor kvarstående livskvalitetsförlust.

TLV bedömer att företaget överskattar kvarstående livskvalitetsförlust efter SVR i F2. TLV antar, i sitt grundscenario, att patienter som uppnår SVR i F2 har samma livskvalitet som patienter som uppnår SVR i F0-F1.

TLV har tillfrågat två kliniska experter som är knutna till utredningen. De kliniska experterna anser att majoriteten av de patienter som uppnår SVR i F2 inte får några kvarstående symtom relaterade till leverfibrosen eller infektionen.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Kostnadsjämförelsen utgår enbart från kostnad för läkemedlet. Behandling med Maviret pågår i åtta eller tolv veckor beroende på fibrosstadium. Tabell 10 och Tabell 11 visar kostnaden för Maviret och relevanta jämförelsealternativ, uppdelat på genotyp.

Tabell 10 Kostnader för läkemedel vid behandling av genotyp 1 och 4*

Läkemedel	8 veckors behandling	12 veckors behandling	Genotyp
Zepatier		274 920,75 kr	1 och 4
Viekirax + Exviera		324 810,09 kr	1
Viekirax + ribavirin		300 522,87 kr	4
Maviret	261 800 kr (F0-F3)	392 700 kr (F4)	1-6

*Zepatier är det jämförelsealternativ i genotyp 1 och 4 med lägst AUP. läkemedelskostnaderna i tabellen tar inte hänsyn till eventuella sidoöverenskommelser mellan företag och landsting.

Tabell 11 Kostnader för läkemedel vid behandling av genotyp 2, 3, 5 och 6*

Läkemedel	8 veckors behandling	12 veckors behandling	Genotyp
Epclusa		431 001 kr	1-6
Maviret	261 800 kr (F0-F3)	392 700 kr (F4)	1-6

*Epclusa är det jämförelsealternativ i genotyp 2, 3, 5 och 6 med lägst AUP. läkemedelskostnaderna i tabellen tar inte hänsyn till eventuella sidoöverenskommelser mellan företag och landsting.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget har i sin modell för behandling av patienter i F0-F1 räknat med monitoreringskostnader i samband med behandling. Monitoreringskostnader innefattar läkarbesök, uppföljningsbesök samt labbtester.

Kostnaderna varierar beroende på behandlingens längd och om patienten är cirrotiker eller inte (Tabell 12).

Tabell 12 Monitoreringskostnader vid behandling

Behandlingslängd	Kostnad	Källa
8 veckor	[-----]	RAV riktlinjer 2016 [1] Region Skåne klinisk kemi och klinisk mikrobiologi prislister [4] Karolinska sjukhusets prislister [5]
12 veckor	[-----]	

Företaget inkluderar kostnader för biverkningar i sin analys. Biverkningarna vid behandling är relativt milda och inte vanligt förekommande (se avsnitt 1.4 Oönskade händelser i de kliniska studierna). Kostnaderna för biverkningar är således låga och påverkar inte resultatet i någon nämnvärd utsträckning.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

Utöver behandlingskostnader, kostnader för monitorering och kostnader för behandling av biverkningar tillkommer ytterligare kostnader kopplade till respektive fibrosstadium. Denna kostnad är hämtad från litteraturen [6] och redovisas i Tabell 13.

Tabell 13 Kostnader kopplade till respektive fibrosstadium

Fibrosstadium	Kostnader	Källa
F0-F1	2 754 kr	Orrskog et al. (2011) [6]
F2-F3	3 673 kr	
F4	8 263 kr	

2.2.4 Indirekta kostnader

Företaget inkluderar indirekta kostnader i form av produktionsbortfall av hepatit C. För patienter med mild eller måttlig fibros antas [----] procent sysselsättningsgrad, för patienter med svår fibros antas [----] procent sysselsättningsgrad. Indirekta kostnader beräknades genom att multiplicera andel procent i sysselsättning med 2015 års medellön i Sverige [7]. Indirekta kostnaderna har liten inverkan på resultatet.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att de kostnader som företaget använder sig av i sina analyser förefaller vara rimliga. I TLV:s grundscenario är dock indirekta kostnader inte inkluderade.

3 Resultat

Effekten av Maviret bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas i respektive genotyp. Därför görs en kostnadsjämförelse mot relevant jämförelsealternativ, det vill säga den produkt med lägst kostnad (AUP) i respektive genotyp. För behandling av genotyp 1 och 4 görs jämförelsen med Zepatier och för genotyp 2, 3, 5 och 6 görs jämförelsen med Epclusa.

I genotyp 1 och 4 är läkemedelskostnaden för Maviret lägre än för Zepatier i fibrosstadium F2-F3, medan den är högre än för Zepatier, Viekirax i kombination med Exviera samt Viekirax i kombination med ribavirin i F4. I genotyp 2, 3, 5 och 6 är läkemedelskostnaden för Maviret lägre än för Epclusa i F2-F4.

För behandling av patienter i Fo-F1 jämförs behandling direkt vid diagnos med att vänta med behandling tills patienter uppnår fibrosstadium F2. TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för att behandla i Fo-F1 uppgår till 253 000 kronor. Detta resultat gäller för samtliga genotyper.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Genotyp 1 och 4, fibrosstadium F2-F4

Prisjämförelser för behandling av patienter i fibrosstadium F2-F4 i respektive genotyp utgår från de kostnader som presenteras i Tabell 10.

I genotyp 1 och 4 är Zepatier relevant jämförelsealternativ till Maviret. För patienter i fibrosstadium F2-F3 är kostnaden för behandling med Maviret lägre än för behandling med Zepatier. Företaget har även jämfört Maviret standardbehandling (åtta veckor) för patienter i fibrosstadium 4 och ger en samlad bedömning att Maviret är det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet i genotyp 1 och 4.

3.1.2 Genotyp 2, 3, 5 och 6, fibrosstadium F2-F4

Prisjämförelser av behandling av patienter i fibrosstadium F2-F4 i respektive genotyp utgår från de kostnader som presenteras i Tabell 11.

I genotyp 2, 3, 5 och 6 är Epclusa relevant jämförelsealternativ till Maviret. För patienter i fibrosstadium F2-F4 är kostnaden för behandling med Maviret lägre än för behandling med Epclusa.

3.1.3 Fibrosstadium F0-F1

Företaget har argumenterat för behandling med Maviret i Fo-F1 och jämfört med att vänta med behandling tills patienter uppnår F2 och då behandla med Maviret.

Företaget har också gjort en jämförelse av behandling med Maviret i Fo-F1 mot att behandla med Zepatier eller Epclusa i F2. TLV bedömer att denna jämförelse inte är relevant och bortser därför från dessa analyser.

3.1.4 Antaganden i företagets grundscenario

I sin analys av behandling av patienter i fibrosgrader Fo och F1 har företaget gjort följande antaganden:

- [-----]
- [-----]
- [-----]
- [-----

-----]
- [-----]
- [-----
-----]
- [-----

-----]
- [-----

-----]
- [-----]

3.1.5 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget redovisar, baserat på den modell de har använt sig av och de antaganden som har gjorts, en bättre effekt av behandling i FO-F1 jämfört med att vänta med behandling till F2, samtidigt som kostnaden är högre. Kostnaden per vunnet QALY är i företagets grundscenario 75 000 kronor inklusive kostnader för produktionsbortfall och 71 000 kronor då produktionsbortfall inte har räknats med (Tabell 14).

Tabell 14 Företagets grundscenario (F0-F1)

	Behandla i F0-F1	Behandla i F2	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt inkl. produktionsbortfall	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt exkl. produktionsbortfall	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY inkl. produktionsbortfall			75 341 kr
Kostnad per vunnet QALY exkl. produktionsbortfall			70 523 kr

3.1.6 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har, i tillägg till sitt grundscenario, gjort ett antal känslighetsanalyser där progression, kostnader och nyttovikter varieras med 20 procent uppåt och nedåt. Dessa känslighetsanalyser visar liten påverkan på resultatet. Företaget har även gjort analyser där nyttovikterna för patienter i FO-F1 samt vid SVR vid mild och måttlig fibros varieras med [-----]. Modellen visar sig vara mer känslig för dessa variationer (se Bilaga 2).

Företaget har analyserat ett scenario där patienter som behandlas i F2 uppnår samma livskvalitet vid virusfrihet som patienter som behandlas i F0 eller F1. I detta scenario resulterar företagets analys i en kostnad per vunnet QALY på cirka 225 000 kronor (Tabell 15).

Tabell 15 Företagets alternativa scenario

	Behandla i F0-F1	Behandla i F2	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt inkl. produktionsbortfall	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt exkl. produktionsbortfall	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY inkl. produktionsbortfall			240 796 kr
Kostnad per vunnet QALY exkl. produktionsbortfall			225 397 kr

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Genotyp 1 och 4, fibrosstadium F2-F4

För genotyp 1 och 4, fibrosstadium F2-F3 håller TLV med företaget om deras kostnadsjämförelse. Läkemedelskostnaden för behandling med Maviret i åtta veckor är lägre än för behandling med Zepatier i tolv veckor. För patienter i fibrosstadium F4 (cirrotiker) är rekommenderad behandlingstid med Maviret tolv veckor vilket ger en högre kostnad än Zepatier, Viekirax i kombination med Exviera samt Viekirax i kombination med ribavirin.

3.2.2 Genotyp 2, 3, 5 och 6, fibrosstadium F2-F4

För genotyp 2, 3, 5 och 6 fibrosstadium F2-F4 håller TLV med företaget om deras kostnadsjämförelse. Läkemedelskostnaden för behandling med Maviret i åtta respektive tolv veckor är lägre än för behandling med Epclusa i tolv veckor.

3.2.3 Fibrosstadium F0-F1

TLV har, baserat på företagets hälsoekonomiska modell, beräknat kostnader och effekter för behandling i F0-F1 i ett eget grundscenario som TLV bedömer vara mer realistiskt. I TLV:s grundscenario beräknas kostnaden per vunnet QALY till cirka 253 000 kronor.

3.2.4 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- Ingen risk för återinfektering
- Icke-genotyp specifika övergångssannolikheter (Thein m.fl. 2008 [8]) och samma progressionstakt för alla genotyper
- Hälften av patienterna antas starta i F0, hälften i F1
- Patienter som behandlas i fibrosstadium F2 uppnår samma hälsorelaterade livskvalitet som patienter behandlade i F0-F1

3.2.5 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario beräknas kostnaden per vunnet QALY till cirka 253 000 kronor (Tabell 16).

Tabell 16 Resultat i TLV:s grundscenario

	Behandla i F0-F1	Behandla i F2	Skillnad
Läkemedelskostnad	261 278 kr	159 691 kr	101 587 kr
Övriga sjukvårdskostnader	44 441 kr	59 253 kr	-14 812 kr
Kostnader, totalt exkl. produktionsbortfall	305 719 kr	218 944 kr	86 775 kr
Levnadsår (LY)	22,46	22,75	-0,29
QALYs	18,36	18,02	0,34
Kostnad per vunnet QALY exkl. produktionsbortfall			253 354 kr

3.2.6 TLV:s alternativa scenario

Den hälsoekonomiska modellens känslighet för olika ingångsdata visas i företagets känslighetsanalyser. TLV har, i tillägg till sitt grundscenario, beräknat ett alternativt scenario. Skillnaden mot grundscenariot är att alla patienter antas starta i fibrosstadium Fo. Det alternativa scenariot resulterar i en kostnad per vunnet QALY på cirka 290 000 kronor (Tabell 17).

Tabell 17 Resultat i TLV:s alternativa scenario

	Behandla i F0-F1	Behandla i F2	Skillnad
Läkemedelskostnad	261 278 kr	135 446 kr	125 832 kr
Övriga sjukvårdskostnader	43 773 kr	61 835 kr	-18 062 kr
Kostnader, totalt exkl. produktionsbortfall	305 051 kr	197 281 kr	107 770 kr
Levnadsår (LY)	22,47	22,89	-0,42
QALYs	18,37	18,00	0,37
Kostnad per vunnet QALY exkl. produktionsbortfall			289 849 kr

3.2.7 Osäkerhet i resultaten

För beräkningen av kostnaden för behandling i fibrosstadium F2-F4 bedöms osäkerheten vara låg eftersom den endast utgår från en jämförelse baserad på ansökt och fastställda priser. Beräkningen tar dock inte hänsyn till eventuella sidoöverenskommelser eller framtida prisnivåer. Framtida kostnader är okända och innebär osäkerheter som TLV inte kan förutspå och därför inte tar hänsyn till.

I analysen som rör behandling i fibrosstadium Fo-F1 är tidsperspektivet längre vilket gör att känsligheten för framtida prisnivåer är större. Det råder därför en större osäkerhet i dessa resultat. Lägre kostnader i framtid skulle innebära en högre kostnad i förhållande till effekten av att behandla patienter i Fo-F1 idag.

Behandling i FO-F1 påverkar också en framtida smittspridning. En lägre prevalens av infektion minskar risken för smittspridning och återinfektering. Hur stor denna effekt är är okänt, och TLV har inte tagit hänsyn till detta i sina beräkningar.

3.3 Samlad bedömning av resultaten

Baserat på kostnadsjämförelserna och kostnadseffektanalysen ovan bedömer TLV att Maviret ska subventioneras för behandling vid samtliga genotyper, men med begränsningar enligt nedan.

3.3.1 Genotyp 1 och 4 fibrosstadium F2-F4

Läkemedelskostnaden för behandling med Maviret i åtta veckor är lägre än för behandling med Zepatier i tolv veckor. För patienter i fibrosstadium F4 (cirrotiker) är rekommenderad behandlingens längd med Maviret tolv veckor vilket ger en högre kostnad än Zepatier, Viekirax i kombination med Exviera samt Viekirax i kombination med ribavirin. TLV bedömer därför att Maviret bör subventioneras i första hand för patienter i F2-F3 med genotyp 1 och 4, och subventioneras för patienter i fibrosstadium F4 med genotyp 1 och 4 i de fall behandling med Zepatier inte är lämpligt.

3.3.2 Genotyp 2, 3, 5 och 6 fibrosstadium F2-F4

Läkemedelskostnaden för behandling med Maviret i åtta respektive tolv veckor är lägre än för behandling med Epclusa tolv veckor. TLV bedömer därför att Maviret bör subventioneras i första hand för patienter i fibrosstadium F2-F4 med genotyp 2, 3, 5 och 6.

3.3.3 Fibrosstadium F0-F1

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som visar en bättre effekt av behandling med Maviret i F0-F1 jämfört med att vänta med behandling till F2, samtidigt som kostnaden är högre. Kostnaden per vunnet QALY är i företagets grundscenario 71 000 kronor (exklusive produktionsbortfall). TLV presenterar, baserat på företagets modell men med egna antaganden, ett grundscenario där kostnaden per vunnet QALY uppgår till 253 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden för att behandla patienter i fibrosstadium F0-F1 jämfört med att behandla i F2 inte är rimlig, i förhållande till den vinst som en tidigare lagd behandling ger. Subventionen bör därför begränsas till patienter i F2-F4.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har inte funnit några utvärderingar eller rekommendationer från myndigheter i andra länder.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

[Sekretessbelagt]

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

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.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

5.3 Praxis

5.3.1 Svårighetsgrad

TLV har i tidigare beslut gällande de nya antivirala läkemedlen mot hepatit C bedömt 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.

5.3.2 De första subventionsbesluten på området

Samtliga nya DAA-läkemedel beviljades under tiden oktober 2014 till mars 2015 subvention med begränsning till de svårast sjuka patienterna, de som 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 (dnr 1450/2014, dnr 1890/2014, dnr 2323/2014, dnr 4091/2014, dnr 4721/2014 och dnr 4720/2014).

5.3.3 TLV:s översyn av sortimentsbredd och subventionsstatus på hepatit C-området

Samtliga nya DAA-läkemedel/läkemedelskombinationer har tidigare bedömts 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 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 att behandla i F2.

TLV bedömde att 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 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 som säger att det i TLV:s beslut ska vägas in att vården ska ge företräde till de som har störst behov (jfr 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) och 15 § förmånslagen).

Trepartsöverläggningar resulterade i sidoöverenskommelser mellan företag och landsting som innebär riskdelning utifrån behandlingstid och/eller patientantal. Sidoöverenskommelserna 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).

Epclusa och Zepatier ingår sedan den 23 september 2016, med begränsning, i läkemedelsförmånerna. Under utredningen av dessa ärenden träffades inte någon sidoöverenskommelse mellan företag och landsting.

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

Förändrade subventionsbegränsningar efter trepartsöverläggningar 2016

Efter ansökan av landstingen om prissänkning för samtliga nya läkemedel mot hepatit C som ingår i läkemedelsförmånerna genomförde TLV tillsammans med landstingen och företagen trepartsöverläggningar under hösten 2016. I samband med dessa överläggningar tecknade landstingen och företagen sidoöverenskommelser gällande fem av åtta läkemedel. Sidoöverenskommelserna, som utgör en del av TLV:s beslutsunderlag, reglerar hur mycket en behandling för en patient maximalt kan kosta och undanröjer således 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 innebär att några av läkemedlen fick en utökad subvention, andra en oförändrad och några en snävare subvention än tidigare. Samtliga hepatit C-läkemedel har fortfarande begränsad subvention och liksom tidigare bedömde TLV att de svårast sjuka patienterna (dvs. patienter i fibrosstadierna F2-F4) ska prioriteras för behandling (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).

6 Sammanvägning

TLV har i tidigare beslut bedömt svårighetsgraden för kronisk hepatit C med ingen eller obetydlig fibros (F0 och F1) som låg, med måttlig fibros (F2) som medelhög och med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) som hög. TLV finner inte anledning att frångå denna bedömning. För tillstånd med en hög svårighetsgrad accepterar TLV i högre grad osäkerheter och höga kostnader än för behandling av tillstånd med lägre svårighetsgrad.

TLV har i tidigare beslut avseende de nya antivirala läkemedlen mot hepatit C bedömt det kostnadseffektivt att behandla patienter i fibrosstadium F2-F4.

För hepatit C-läkemedel har landstingen och flera läkemedelsbolag tecknat sidoöverenskommelser om att dela på de ekonomiska risker som är kopplade till behandlingens längd och patientantal. Det eller de behandlingsalternativ i respektive genotyp som har en kostnad som inte överstiger det lägsta pris sett till AUP subventioneras för behandling av patienter i fibrosstadium F2-F4. De läkemedel som har en kostnad som överstiger det lägsta priset sett till AUP subventioneras för de patienter för vilka behandling med läkemedel med lägre kostnad inte är lämpligt.

Vid tidigare beslut har TLV, utifrån då rådande kostnader, bedömt att behandling av patienter i fibrosstadierna F0-F1 inte ska subventioneras. Enligt aktuella behandlingsrekommendationer från RAV kan man vid fibrosstadierna F0-F1 vanligtvis avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen.

Effekten av Maviret bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas för behandling av hepatit C. I läkemedelsförmåner finns i dagsläget behandlingsalternativ för samtliga genotyper. Då Maviret är godkänt för behandling av patienter i samtliga genotyper prövar TLV förutsättningarna för subvention för varje genotyp och fibrosstadium. Vid jämförbar effekt utgår TLV från en kostnadsjämförelse.

Behandling vid genotyp 1 och 4 fibrosstadium F2-F4

Läkemedelskostnaden för behandling med Maviret i åtta veckor är lägre än för behandling med Zepatier i tolv veckor. För patienter i fibrosstadium F4 (cirrotiker) är rekommenderad behandlingens längd med Maviret tolv veckor vilket ger en högre kostnad än Zepatier, Viekirax i kombination med Exviera samt Viekirax i kombination med ribavirin.

TLV bedömer därför att Maviret bör subventioneras i första hand för patienter i F2-F3 med genotyp 1 och 4, och subventioneras för patienter i fibrosstadium F4 med genotyp 1 och 4 i de fall behandling med Zepatier inte är lämpligt.

Behandling vid genotyp 2, 3, 5 och 6 fibrosstadium F2-F4

Läkemedelskostnaden för behandling med Maviret i åtta respektive tolv veckor är lägre än för behandling med Epclusa tolv veckor. TLV bedömer därför att Maviret bör subventioneras i första hand för patienter i fibrosstadium F2-F4 med genotyp 2, 3, 5 och 6.

Behandling vid fibrosstadium F0-F1

TLV gör den samlade bedömningen att kostnaden för att behandla patienter i fibrosstadierna F0-F1, jämfört med att behandla i F2, inte är rimlig i förhållande till den vinst som den tidigare relagda behandlingen ger. Maviret uppfyller således inte kriterierna för subvention av behandling vid fibrosstadium F0-F1 enligt 15 § förmånslagen.

Mot denna bakgrund och vid en sammanvägd bedömning av samtliga omständigheter i ärendet samt med hänsyn tagen till människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen finner TLV att Maviret, med stöd av 11 § förmånslagen, inte ska subventioneras för patienter

med fibrosstadium FO-F1 vid samtliga genotyper. Vidare bedömer TLV att behandling med Maviret, i enlighet med de begränsningar och villkor som anges ovan, uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen till ansökt pris.

7 Referenser

- [1] Referensgruppen för antiviral terapi, "Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn 2016 - Behandlingsrekommendation," 2016.
- [2] European Medicines Agency, "European Public Assessment Report - Maviret," 2017.
- [3] M. Wright, R. Grieve, J. Roberts, J. Main, H. C. Thomas, and U. K. M. H. C. T. Investigators, "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.
- [4] Region Skåne, "Klinisk kemi, Pris 2017 - Riks, v1," 2017.
- [5] Karolinska universitetssjukhuset, "Prislista för utomlänsvård 2017," 2017.
- [6] S. Orrskog, S. Friberg, M. Lenre, L. Bäckman, A. S. Duberg, L. Flamholz, *et al.*, "PIN37 The Cost of Managing Chronic Hepatitis C in Sweden - Medical Resource Utilisation in Different Stages of the Disease," *Value in Health*, vol. 14, p. A272, 2011.
- [7] Statistiska Centralbyrån. (2017). *Medellön 2016*. Available: www.scb.se
- [8] H. H. Thein, Q. Yi, G. J. Dore, and M. D. Krahn, "Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression," *Hepatology*, vol. 48, pp. 418-31, Aug 2008.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

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 att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

