

## Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

# Olysio (simeprevir)

### **Utvärderad indikation**

Olysio är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna

## ANSÖKAN OLYSIO

Produktnamn (beredningsform):	Olysio(tablett)
Företag:	Medivir
Typ av ansökan:	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag:	2014-12-09
<i>Beskrivning av läkemedlet och sjukdomen</i>	
Aktiv substans:	Simeprevir
ATC-kod:	J05AE14
Användningsområde:	Kronisk hepatit C
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande
Antal patienter som lider av sjukdomen i Sverige:	40 000–45 000
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år, vid fullskalig försäljning:	[----- ----- -----]
Mest relevanta behandlingsalternativ:	Telaprevir+Peginterferon+ribavirin
Terapiområdets totala omsättning per år:	Se kapitel 4.

Produkt	Styrka	Förp.	AIP	AUP
Kapsel, hård	150 mg	7 kapsel/kapslar	21 492,00	21 659,00
Kapsel, hård	150 mg	28 kapsel/kapslar	86 470,00	86 637,00

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Wing Cheng (medicinsk utredare), Ylva Kalin (hälsoekonom) och Lena Telerud (jurist)

Kliniska experter: Johan Westin docent/överläkare, Ann-Sofi Duberg medicine doktor/överläkare och Soo Aleman docent/specialistläkare. 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 kostnadseffektivtetsanalysen bör vila på.

Företag: Medivir

Diarienummer: 1890/2014

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

**Beslutsförslag:**

Bifall med begränsning och villkor

**Begränsning:**

Olysio subventioneras endast för patienter med kronisk hepatit C-infektion som a) utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 (enligt Metavir eller Batts/Ludwig eller motsvarande fibrosstadium med annan skattningsskala) verifierat med leverbiopsi eller en kombination av biomarkörer i blod, klinisk bild och leverelasticitetsmätning; eller b) oavsett fibrosstadium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion.

Olysio subventioneras för behandling under 12 veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

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

Diagnoser och åtgärds-koder skall vid besök registreras på ett sätt som möjliggör uppföljning av begränsningen via utdrag från journalsystemet.

**Villkor:**

Olysio ingår i läkemedelsförmånerna till och med den 1 juli 2015

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

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

Det finns cirka 40 000-45 000 patienter i Sverige med hepatit C. Att behandla alla dessa patienter med de nya behandlingarna, där Olysio är ett av preparaten, skulle kosta uppemot 19 miljarder kronor på några års sikt. Den samlade läkemedelskostnaden för behandling med Olysio skulle till nuvarande pris alltså innebära påtagliga ekonomiska påfrestningar för hela hälso- och sjukvårdssystemet. Enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. ska kostnaden för att använda läkemedlet vara rimlig ur humanitära, medicinska och samhällsekonomiska synpunkter. En kostnad för behandling med Olysio som uppgår till mer än alla andra nya läkemedel tillsammans kan inte anses vara rimlig.

TLV bedömer mot denna bakgrund att ansökan inte uppfyller 15 § i lagen om läkemedelsförmåner m.m. när det gäller behandling av patienter som befinner sig i fibrosstadium Fo-F2.

Detsamma gäller för behandling med Olysio som överstiger 12 veckor, med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver en längre behandlingstid. Det är viktigt att alla patienter med behov av längre behandling (upp till 24 veckor) får den behandling som är medicinskt motiverad men att de patienter som endast behöver 12 veckors behandling inte får en längre behandling. Längre behandlingstid än vad som är medicinskt motiverat riskerar att tränga ut behandling för andra patienter på grund av den stora samlade kostnaden. Att behandla två patienter som får effekt av 12 veckors behandling kräver lika mycket resurser som att behandla en patient för 24 veckors behandling.

Inom ramen för utredningen i detta ärende har det genomförts överläggningar mellan TLV, landstingen och företaget vilket resulterat i en sidoöverenskommelse.

Mot denna bakgrund föreslår TLV ett bifall med följande begränsningar och villkor.

### **Begränsning:**

- Olysio subventioneras endast för patienter med kronisk hepatit C-infektion som a) utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 (enligt Metavir eller Batts/Ludwig eller motsvarande fibrosstadium med annan skattningsskala) verifierat med leverbiopsi eller en kombination av biomarkörer i blod, klinisk bild och leverelasticitetsmätning; eller b) oavsett fibrosstadium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion.
- Olysio subventioneras för behandling under 12 veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.
- Olysio subventioneras vid förskrivning av läkare vid infektionsklinik eller gastroenterologisk klinik/enhet med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion.
- Diagnoser och åtgärds-koder skall vid besök registreras på ett sätt som möjliggör uppföljning av begränsningen via utdrag från journalsystemet

### **Villkor:**

- Mot bakgrund av att nya läkemedel för behandling av hepatit C är på väg in på marknaden föreslår arbetsgruppen även en tidsbegränsad subvention. Olysio ingår därför i läkemedelsförmånerna till och med den 1 juli 2015.

- 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 skadar levercellerna. Över tid omvandlas de skadade levercellerna till bindväv, d.v.s. det sker en fibrosutveckling. Fibrosstadiet anges i en skala från F0 till F4, där F4 innebär levercirros (skrumplever). Det finns sex olika genotyper av hepatit C virus, som svara olika på olika behandlingar. Hepatit C-infektion klassas enligt smittskyddslagen (2004:168) som en allmänfarlig sjukdom.

Läkemedlet Olysio är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna. Olysio innehåller den aktiva substansen simeprevir och godkändes centralt av EMA i maj 2014.

Enligt Läkemedelsverkets kunskapsunderlag från juli 2014 ska Olysio endast användas tillsammans med Sovaldi. TLV anser att det relevanta jämförelsealternativet för denna kombination är Incivo+ peginterferon + ribavirin.

TLV anser att det är osäkert att titta på SVR (mått för virusfrihet) mellan olika regimer då det inte finns några jämförande studier. Med hjälp av Läkemedelsverket går det att få en bedömning av det kliniska värdet mellan Incivo-studien och Sovaldi+Olysio-studien i fråga om SVR och biverkningar och dessa skattningar kan användas för att jämföra de olika behandlingsregimerna för patienter med genotyp 1. Effekten av Sovaldi + Olysio verkar även gälla för patienter med genotyp 4.

I Läkemedelsverkets kunskapsunderlag från juli 2014 rekommenderas behandling utifrån en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium tillmäts stor betydelse. För patienter som befinner sig i fibrosstadium F3 (bryggfibros) och F4 (cirros) bör behandling, enligt kunskapsunderlaget ske vid tidigaste lämpliga tillfälle. För patienter med fibrosstadium F0 och F1, kan man vanligen avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen, då patienterna har ingen eller obetydlig fibros. Patienter med dessa fibrosstadier är utifrån levermedicinska grunder lågt prioriterade för behandling. För patienter med fibrosstadium F2 anses behandling vara av stort medicinskt värde för att förhindra fortsatt sjukdomsutveckling. Läkemedelsverket anger dock att behandlingsstarten i de flesta fall kan senareläggas något eller några år utan att det påverkar prognos eller behandlingsresultat.

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden av kronisk hepatit C som varierande. TLV:s tidigare bedömning av svårighetsgraden av kronisk hepatit C överensstämmer med skattningen från de tre experter som TLV anlitat i nuvarande ärende. Experterna bedömer svårighetsgraden som låg hos asymptomatiska patienter (F0-F1), medan den hos de svårast sjuka (F3-F4) är hög, det vill säga de som löper risk för att inom kort tid utveckla dekompenserad cirros, levercancer och/eller behöver levertransplantation. För patienter som befinner sig i fibrosstadium F2 har svårighetsgraden däremot bedömts som varierande.

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk modell där Olysio i kombination med Sovaldi jämförs med Incivo, peginterferon och ribavirin. För fibrosstadium F3 och F4 är kombinationsbehandling med Olysio och Sovaldi dominant, det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader.

För hela gruppen F0-F2 är i företagens modell Olysio i kombination med Sovaldi även här dominant. Företagens analyser uppdelade på fibrosstadier är dock inte justerade för att naturalförloppet vid hepatit C är långsammare initialt, för att sedan öka i hastighet. TLV gör därför bedömningen att kostnadseffektiviteten för att behandla patienter F0, F1 och F2 separat är outredd. Att behandla patienter i fibrosstadium F0-F1 ger troligtvis en sämre kostnadseffektivitet än i fibrosstadium F2.

Osäkerheten kring de exakta siffrorna i resultaten är hög, främst beroende på att det finns osäkerhet i skattningen av effektmåttet SVR (virusfrihet) eftersom de kliniska studierna är relativt små. Företagets modell är inte heller tillräckligt flexibel för att kunna utvärdera kostnadseffektiviteten uppdelat på fibrosstadium, vilket sjukvården måste prioritera efter. Det går däremot att dra slutsatsen att Sovaldi i kombination med Olysio är ett kostnadseffektivt alternativ för patienter med fibrosstadium F3 och F4 och kring den slutsatsen är osäkerheten låg.

Regeringen har gjort bedömningen att den värdebaserade prissättningen av originalläkemedel utan generisk konkurrens ska utvecklas (prop. 2013/14:1 och prop. 2013/14:93). Den nya prismodellen ska så långt som möjligt bidra till tidig tillgång till nya och innovativa läkemedel och säkerställa att det vi betalar för läkemedel inte överstiger värdet för detsamma. Samtidigt ska den bland annat också möjliggöra god kostnadskontroll i landstingen (2013/14:93, s. 50).

I förarbetena till förmånslagen framhålls att ett av huvudsyftena bakom läkemedelsreformen är att läkemedel fullt ut och i alla avseende ska betraktas som en integrerad del av hälso- och sjukvården och ingå i hälso- och sjukvårdshuvudmännens samlade prioriteringar på området (prop. 2001/02:63, s. 24, 26, jfr även SOU 2012:75, s. 339). Det har även ansetts att det i ett bredare samhällsligt perspektiv inte är försvarbart att i stort sett alla läkemedel ska omfattas av offentlig subventionering. På sikt skulle detta kunna leda till att utrymmet för andra angelägna åtgärder inom hälso- och sjukvården minskar (prop. 2001/02:63, s. 28).

Uttalandet i förarbetena får anses ge uttryck för ett ändamålsskäl för lagstiftningen om läkemedelsförmåner m.m. och det är mot den bakgrunden som lagstiftningen måste tolkas.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
1.1	Hepatit C.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Olysio och andra läkemedel inom hepatit C.....	3
1.4	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	4
1.5	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
1.6	Uppföljning och registrering.....	9
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>10</b>
2.1	Effektmått .....	11
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
<b>3</b>	<b>Resultat</b> .....	<b>14</b>
3.1	TLV:s grundscenario .....	14
3.2	Företagets grundscenario.....	16
3.3	Samlad bedömning av resultaten .....	17
<b>4</b>	<b>Budgetpåverkan</b> .....	<b>18</b>
4.1	Uppskattning av patientpopulation .....	18
4.2	Budgetpåverkan för landsting och stat.....	19
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer andra länder</b> .....	<b>21</b>
5.1	Prisnivåer i andra länder .....	21
5.2	Subventionsstatus.....	21
<b>6</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>22</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	22
6.2	Författningstext m.m. ....	22
6.3	Proposition 2013/14:93 – en kort sammanfattning .....	22
6.4	Praxis rörande läkemedel för behandling av hepatit C .....	23
<b>7</b>	<b>Synpunkter från externa parter</b> .....	<b>25</b>
<b>8</b>	<b>Sammanvägning</b> .....	<b>26</b>
<b>9</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>28</b>
	<b>Bilagor</b> .....	<b>29</b>
	Bilaga 1 - Aktuell lagtext .....	29

# 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 utbrett, men förekomsten i Sverige är förhållandevis låg; cirka 0,5 procent av befolkningen är infekterade. Infektioner med hepatit C har varierande förlopp och prognos. 25 procent av patienterna med hepatit C spontanläker inom 6-12 månader. Av de 75 procent som utvecklar en kronisk infektion är det många som lever med inga eller lindriga leverförändringar under många år.

Vid kronisk hepatit C-infektion orsakar viruset en inflammation i levern och skadar levercellerna. Över tid omvandlas de skadade levercellerna till bindväv; det sker en fibrosutveckling. Vid långt gången fibrosutveckling, cirrhos, är lekmannatermen ”skrumplever”. Patienter med cirros har också en ökad risk för att insjukna i levercancer, 1-4 procent per år.

De flesta med kronisk hepatit C-infektion lever i många år utan symptom, då det tar tid för viruset att skada levercellerna i en sådan omfattning att det orsakar symptom. Hur patienterna med kronisk hepatit C-infektion mår beror på graden av leverpåverkan.

Initialt är skadan, fibrosutvecklingen, begränsad och även sedan den är mer omfattande kan kroppen genom olika mekanismer kompensera för den så att den inte orsakar symptom (kompenserad leverpåverkan). När kroppen inte längre kan kompensera talar man om dekompenenserad leverskada. Vid leverpåverkan ses en höjning av transaminaser i blodet.

Dekompenenserad leverskada är ett allvarligt tillstånd, där levertransplantation ofta övervägs. Nästan 30 procent av alla levertransplantationer i Sverige utförs på patienter med hepatit C infektion. Exempel på symptom är ascites (vätskeansamling i bukhålan), hjärnpåverkan på grund av att levern inte längre klarar att rensa bort giftiga ämnen ur blodbanan (hepatisk encephalopati), åderbräck i matstrupen (på grund av försämrat blodflöde genom levern). Kroppen går också in i en katabol fas med trötthet, minskad muskelmassa och viktförlust.

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. Omkring 20 procent av de med kronisk infektion utvecklar levercirrhos inom 20 år från smittotillfället. Fibrosutvecklingen anses inte vara linjär, utan progressionstakten förefaller öka med stigande ålder och infektionsduration. Riskfaktorer för cirrhosutveckling är framförallt hög/måttlig alkoholkonsumtion, hög ålder vid smittotillfället, hög inflammatorisk aktivitet levern, manligt kön och co-infektion med kronisk hepatit B eller hiv. Även fetma och diabetes mellitus försämrar prognosen.

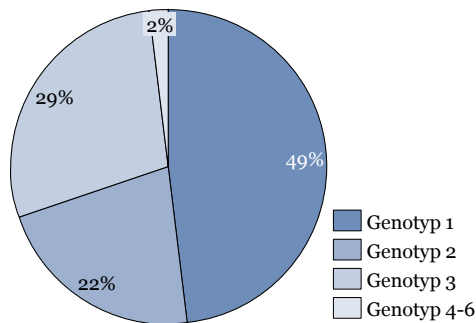
Över tid löper patienterna risk att utveckla dekompenenserad levercirros. Detta sker årligen hos 5-7 procent av patienter med kompenserad cirros. Dekompenenserad cirros är ett tillstånd som leder till minskad muskelmassa, viktförlust och trötthet. För patienter med dekompenenserad levercirrhos bör levertransplantation övervägas.

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 leverelasticitetsmatning (med exempelvis FibroScan) kan en tillräckligt god fibrosskattning ofta göras. Fibrosstadiet anges i en skala från F0 till F4, där F4 innebär levercirros.



Eftersom kronisk hepatit C fram till helt nyligen varit en sjukdom som i många fall inte kunnat botas eller för vilken patienter avstått behandling på grund av svåra biverkningar har det ansamlats en population av patienter som befinner sig i fibrosstadium tre och fyra. Antalet uppskattas till mellan 3 000 och 10 000.

Det finns sex olika sorters hepatit C virus, d.v.s. de har olika genotyper (olika genuppsättning). Virus med olika genotyp svarar på olika behandlingar. I Sverige har nästan hälften av patientpopulationen infekterats med virus av genotyp 1 (se Figur 1).



**Figur 1 – Genotypsfördelning i Sverige**

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

## 1.2 Läkemedlet

Olysio innehåller den aktiva substansen simeprevir och har ett centralt godkännande från EMA sedan maj 2014.

### 1.2.1 Indikation

Olysio är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Simeprevir är en specifik hämmare av HCV NS3/4A serinproteas, som är nödvändigt för virusreplikation.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av OLYSIO är en 150 mg kapsel en gång dagligen i 12 veckor, i samband med måltid.

Olysio ska inte ges som monoterapi och ska användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C. Rekommenderade läkemedel för samtidig administrering och behandlingstid för kombinationsbehandling med Olysio anges i tabell 1.

**Tabell 1 Rekommendation enligt produktresumén**

Patientpopulation	Behandling	Behandlingstid
Behandlingsnaiva patienter eller patienter med tidigare relaps med HCV-genotyp 1 eller 4	OLYSIO + peginterferon alfa + ribavirin	24 veckor  Behandling med OLYSIO ska inledas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin och ges i 12 veckor, följt av ytterligare 12 veckor med peginterferon alfa och ribavirin.
Patienter som tidigare inte svarat på behandling (både patienter som svarat partiellt och de med uteblivet svar) med HCV-genotyp 1 eller 4	OLYSIO + peginterferon alfa + ribavirin	48 veckor  Behandling med OLYSIO ska inledas i kombination med peginterferon alfa och ribavirin och ges i 12 veckor, följt av ytterligare 36 veckor med peginterferon alfa och ribavirin
Patienter med HCV-genotyp 1 eller 4, oavsett tidigare behandlingshistorik	OLYSIO + sofosbuvir (+/- ribavirin)	12 veckor <sup>1)</sup>

- 1) OLYSIO med sofosbuvir bör endast användas till patienter som är intoleranta mot eller av annan orsak inte kan få interferon behandling och som är i trängande behov av behandling. Ribavirin kan läggas till baserat på en klinisk bedömning av varje enskild patient. Rekommenderad behandlingstid är 12 veckor. En längre behandlingstid (upp till 24 veckor) av OLYSIO med sofosbuvir (med eller utan ribavirin) kan övervägas baserat på individuell bedömning

### 1.3 Olysio och andra läkemedel inom hepatit C

TLV har fått ansökningar om att ingå i läkemedelsförmånerna för två nya hepatit C-läkemedel; Sovaldi och Olysio. Beslut om subvention förväntas på nämndmötet i oktober för Sovaldi och Olysio. Enligt Läkemedelsverket kunskapsunderlag rekommenderas Olysio endast användas i kombination med Sovaldi. Respektive preparats plats i behandlingsarsenalen kan ses i figur 2.

BMS fick den 22 augusti 2014 ett EMA-godkännande av Daklinza, som ska användas tillsammans med Sovaldi. Daklinza förväntas konkurrera med Olysio i genotyp 1 och 4. I slutet av september gav EMA en positiv opinion på Harvoni som är en kombinationstablett från Gilead som består av både sofosbuvir (aktiva substansen av Sovaldi) och ledipasvir. Detta kommer kunna konkurrera med Olysio och Daklinza inom genotyp 1. Vidare kommer AbbVie introducera ett eget kombinationspreparat som kan erbjuda monoterapi med endast AbbVies produkt. AbbVies produkt förväntas få ”positiv opinion” runt årskiftet 2014-2015.

Vid sidan om de aktörer som idag finns på marknaden eller som förväntas komma inom 6-9 månader arbetar även Merck med att ta fram ett kombinationspreparat. Samtidigt arbetar samtliga bolag med att utveckla och uppdatera sina redan befintliga preparat, bland annat arbetar BMS med att skapa ett eget kombinationspreparat. Sammanfattningsvis kommer det ske förändringar av spelplanen under de kommande åren och under 2015 kommer det att skapas förutsättningar för konkurrens.

## 1.4 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

### 1.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket publicerade ett kunskapsunderlag i juli 2014 rekommendationer kring behandling av hepatit C enligt nedan.

Målet för behandling av *kronisk* HCV-infektion är enligt kunskapsunderlaget 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 föreligger en bestående, förhöjd risk för levercancer även efter virologisk utläkning. Det är alltså centralt att patienter som ännu inte har cirros behandlas innan cirros har uppstått. Hänsyn bör också tas till att övergången från fibrosstadium F3 (bryggfibros, se nedan) till F4 (cirros) kan vara svar att diagnostisera 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 framför allt fibrosstadium har stor betydelse.

#### **Prioritering för behandling enligt fibrosstadium**

- *Patienter med fibrosstadium 3–4 (F3, F4)*: Då bryggfibros (F3) eller cirros (F4) föreligger bör patienten behandlas vid tidigaste lämpliga tillfälle (evidens-/rekommendationsgrad A1).
- *Patienter med fibrosstadium 2 (F2)*: Behandling är av stort medicinskt värde för att förhindra fortsatt sjukdomsutveckling. Behandlingsstarten kan i de flesta fall senareläggas något eller några år utan att det påverkar prognos eller behandlingsresultat (evidens-/rekommendationsgrad B1).
- *Patienter med fibrosstadium 0–1 (F0, F1)*: Detta innebär ingen eller obetydlig fibros. Vid dessa fibrosstadier kan man vanligen avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen (evidens/ rekommendationsgrad B2). Patienter med dessa fibrosstadier är utifrån levermedicinska grunder lågt prioriterade för behandling (evidens-/rekommendationsgrad B1).

I Figur 2 nedan beskrivs de kombinationer av läkemedel som Läkemedelsverket anser vara huvudbehandlingsalternativ för de olika genotyperna. Sovaldi (Gilead) är i dagsläget grundbehandling för alla genotyper där olika läkemedel kan ges i kombination.

**Figur 2 – Huvudbehandlingsalternativ fördelat för de olika genotyperna utifrån godkänd eller förväntad indikation**

Substansnamn (Produktnamn) (Företag)	Huvudbehandlingsalternativ				Huvudbehandlings- alternativ	Kompletterings- behandling
	Sofosbuvir (Sovaldi) (Gilead)	Simeprevir (Olysio) (Medivir)	Daklatasvir (Daklinza) (BMS)	Ledipasvir (Harvoni*) (Gilead)		
<b>Genotyp 1</b> (~49%)	<input checked="" type="checkbox"/> +	<input checked="" type="checkbox"/> eller	<input checked="" type="checkbox"/> eller	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> + <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Genotyp 2</b> (~22%)	<input checked="" type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/> eller	<input type="checkbox"/> eller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> + <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Genotyp 3</b> (~29%)	<input checked="" type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/> eller	<input checked="" type="checkbox"/> eller	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> + <input checked="" type="checkbox"/>
	<input checked="" type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/> eller	<input type="checkbox"/> eller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> + <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Genotyp 4</b> (~2%)	<input checked="" type="checkbox"/> +	<input checked="" type="checkbox"/> eller	<input checked="" type="checkbox"/> eller	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> + <input checked="" type="checkbox"/>

\* Harvoni är ett kombinationsläkemedel mellan Sofosbuvir och Ledipasvir  
Källa: Läkemedelverkets kunskapsunderlag, 2014

**Tabell 2: Behandling av kronisk hepatit C enligt olika genotyper**

Genotyp	Läkemedel	evi- dens- grad	Behandlings- längd	Fotnot
1	Sovaldi + Olysio	A1	12 veckor <sup>1)</sup>	
	Sovaldi + Daklinza	A1	12 veckor <sup>1)</sup>	
	Sovaldi + ledipasvir	A1	12 veckor <sup>1)</sup>	
	ABT 450+ombitasvir+ dasabuvir		12 veckor <sup>1)</sup>	
	Sovaldi +peginterferon +ribavirin	B1	12 veckor <sup>2)</sup>	
2	Sovaldi+ ribavirin	A1	12 veckor	
	Peginterferon+ ribavirin	A2	12-16 veckor <sup>2)</sup>	
3	Sovaldi+ ribavirin+ Daklinza	C1	12-24 veckor	Endast F3 och F4 ska behand- las
	Sovaldi+ ribavirin + ledipasvir	C1	12-24 veckor	
	Sovaldi+ribavirin	A1	24 veckor	
	Sovaldi+ peginterferon+ ribavirin	A1	12 veckor	
	Peginterferon + ribavirin		12-16 veckor	
4	Sovaldi+Olysio	C1	12 veckor <sup>3)</sup>	

1)Hos patienter med cirros bör behandlingstiden vara 12–24 veckor i enlighet med produktinformati-  
onen för respektive preparat.

2)Alternativ till patienter som inte har cirros och som antas tåla interferon

3)Förlängd behandling till 24 veckor samt ribavirintillägg kan övervägas till patienter som har cirros

**Tabell 3: Behandlingsrekommendation av patienter med dekomenserad cirros**

Genotyp	Läkemedel	evi- dens- grad	Behandlings- längd	Fotnot
1	Sovaldi + Daklinza+ribavirin	C2	24 veckor	
	Sovaldi + ledipasvir+ribavirin	C2	24 veckor	
	Sovaldi + Olysio+ribavirin	C2		
	ABT 450+ombitasvir+ dasabuvir			
2	Sovaldi+ ribavirin	B2	12-24 veckor	
3	Sovaldi+ ribavirin+ Daklinza	C2	24 veckor	
	Sovaldi+ ribavirin+ ledipasvir	C2	24 veckor	
4	Sovaldi + Daklinza(+ribavirin)	C2	12-24 veckor	
	Sovaldi + ledipasvir(+ribavirin)	C2	12-24 veckor	
	Sovaldi + Olysio(+ribavirin)	C2	12-24 veckor	
	Sovaldi+ ribavirin	C2	24 veckor	

#### 1.4.2 Jämförelsealternativ

Tidigare behandling av hepatit C med interferon och ribavirin kunde endast bota 40–50 procent av patienterna med den i västvärlden vanligast förekommande HCV-typen men då med betydande biverkningar. Interferonbehandling medför influensalika biverkningar, till exempel feber, trötthet, huvudvärk, muskelvärk och ledvärk. Även viktnedgång och håravfall är vanligt. Psykiatriska biverkningar är vanliga, framför allt depression och oro. Allvarliga effekter i centrala nervsystemet, särskilt depression, självmordstankar och beteendeförändringar ses hos vissa patienter under behandling med peginterferon, och även under en sex månaders uppföljningsperiod efter avslutad behandling.

Standardbehandling före 2011 introducerades runt millennieskiftet. De bestod av en kombination av pegylerat alfa-interferon, som ges som en subkutan injektion en gång i veckan, och ribavirin, som tas i tablettform dagligen. Inget av dessa läkemedel har dock någon känd specifik verkningsmekanism mot hepatit C, men förmodas främst dämpa infektionen genom att aktivera immunförsvaret. Biverkningsprofilen hos dessa preparat var avsevärd – i varierande grad muskelvärk, depression, huvudvärk, yrsel, hosta, diarré, hjärtklappning och anemi – vilket ledde till att en del patienter inte kunde genomföra den ofta årslånga behandlingen.

Incivo introducerades år 2011 och var den första generationen av nya läkemedel som angrep viruset specifikt (direktverkande antiviraler) och som erbjöd bättre behandlingsresultat än tidigare läkemedel. Incivo, som bara är indicerat för patienter med genotyp 1, behövde fortsatt ges i kombination med interferon och ribavirin vilket innebär att patienterna fortsatt behövde stå ut med interferonets biverkningar. Incivo ingår sedan 2011 i läkemedelsförmanerna (beslut dnr 3042/2011).

**TLV:s bedömning:** Enligt Läkemedelsverkets kunskapsunderlag ska Olysio endast användas tillsammans med Sovaldi. Det relativa jämförelsealternativet för denna kombination är Incivo+ peginterferon + ribavirin

### 1.4.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** Svårighetsgraden av sjukdomen hepatitis C är varierande. Hos asymptomatiska patienter bedöms svårighetsgraden som låg, medan den hos de svårast sjuka, det vill säga de som utvecklar levercancer eller behöver levertransplantation, är hög. Om man mer konkret bryter ner detta i fibrosstadier betyder det följande i förhållande till svårighetsgraden.

F0 Låg  
F1 Låg  
F2 Medelhög  
F3 Hög  
F4 Hög

Enligt TLV:s experter har F2-patienter egentligen inga symptom, besvär eller komplikationer. Däremot är det mycket ärrbildning i lever som är progredierande på väg till allvarlig komplikation av F3. F3 patienter har en ökad risk för levercancer som är en allvarlig komplikation där behandlingsalternativen är levertransplantation och resektion.

För F4 patienter är det en ytterligare risk för levercancer, leverkomplikationer och leverrelaterad död.

## 1.5 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.5.1 Kliniska studier

Enligt Läkemiddelsverket kunskapsunderlag kommer Olysio endast användas tillsammans med Sovaldi i genotyp 1 och 4. Det betyder att de studier där man studerade Olysio tillsammans med peginterferon och ribavirin inte är aktuella för bedömning. Dessa studier var annars viktiga för det regulatoriska godkännandet av Olysio.

Tabell 4 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation
COSMOS[1]	Randomiserad	12 eller 24 veckor	167

För att diskutera Olysio+ Sovaldi i jämförelse med Incivo+ peginterferon+ ribavirin inkluderad NEUTRINO[2] studien i diskussionen. NEUTRINO var den pivotala studien av genotyp 1 vid marknadsgodkännandet för Sovaldi. Studien inkluderade även enstaka patienter med genotyp 4--6.

I denna singelarmade prövning gavs sofosbuvir 400 mg per dag tillsammans med peginterferon alfa-2a och ribavirin i tolv veckor till 327 patienter med kompenserad leversjukdom. Vid det regulatoriska godkännandet av Sovaldi jämförs de viktigaste baseline-karaktäristika i NEUTRINO-studien med de som förelåg i ADVANCE , som var pivotal för Incivos godkännande hos behandlingsnaiva patienter med genotyp 1 infektion. Det framgår att patienterna i NEUTRINO ingalunda var att betrakta som mer lättbehandlade än de som inkluderades i ADVANCE. Därför accepterades studiedesignen i NEUTRINO.

**Tabell 4: Behandlingsutfall i NEUTRINO**

Andel med SVR12	
Hela populationen	296/327 (90,5 %)
Ej cirros	253/273 (92,7 %)
Cirros	43/54 (79,6 %)
Genotyp 4, 5 eller 6	34/35 (97,1 %)

Andelen patienter med SVR12 (virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling) redovisas i Tabell 4. Tolv veckors behandling med den aktuella kombinationen var betydligt mer väl tolererat än totalt 24–48 veckors behandling med telaprevir eller boceprevir i kombination med peginterferon och ribavirin. Enligt Läkemedelsverket var den SVR-nivå som nåddes totalt sett 10–15 procent högre än den som sågs vid behandling med Incivo, trots väsentligt kortare behandling.

#### *COSMOS(Sovaldi+ Olysio)*

I COSMOS-studien studerades Olysio i kombination med Sovaldi. Studien hade fyra armar. Studiedesignen accepterades av de regulatoriska myndigheterna då patienterna var ännu mer svårbehandlade än i NEUTRINO studien (Tabell 5), d.v.s. de var äldre, hade högre andel afroamerikaner, högre andel cirrotiker. NEUTRINO[2] var studien där man studerade Sovaldi+ peginterferon + ribavirin

**Tabell 5: Baselinekaraktäristika av prognostisk betydelse i NEUTRINO och COSMOS**

	NEUTRINO	COSMOS
Median ålder	54	57
Svart/afro-amerikan	16,5 %	19 %
Cirros	16,7 %	24 %
Median baseline HCV-RNA	6,6 log <sub>10</sub> IU/mL	6,7 log <sub>10</sub> IU/mL
IL28B non C/C genotyp	71 %	86 %

Behandlingsresultatet visas i Tabell 6. SVR för alla kombinationerna var runt 90 procent eller högre. Enligt Läkemedelsverket är det anmärkningsvärt att SVR hos cirrotiker var lika högt som för icke-cirrotiker. Även hos cirrotiker som tidigare har behandlats och inte fått svar från tidigare behandling av peginterferon och ribavirin fick väldigt höga SVR värden.

Tabell 6: Behandlingsutfall i COSMOS

	SOF, SMV och RBV* 24 veckor	SOF och SMV 24 veckor	SOF, SMV och RBV 12 veckor	SOF och SMV 12 veckor	Totalt
SVR alla patienter	47/54 (87 %)	30/31 (97 %)	51/54 (94 %)	26/28 (93 %)	154/167 (92 %)
SVR F3-F4	12/13 (92 %)	10/10 (100 %)	10/11 (91 %)	6/7 (86 %)	38/41 (93 %)

\*SOF: sofosbuvir; SMV: simeprevir; RBV: ribavirin

### Biverkningar

Både Sovaldi och Olysio är väl tolererade, och behandlingsavbrott på grund av biverkningar är ovanliga. Enligt Läkemedelsverket skiljer sig Sovaldi inte påtagligt från placebo i biverkningsprofil. Olysio har hudrodnader som största biverkan och är alltså inte heller förknippat med några stora biverkningar. Läkemedelsverket anser att biverkningsprofilen med Sovaldi och Olysio är överlägsen den biverkningsprofil som förknippas med de behandlingsregimer som förknippas med interferoner.

**TLV:s bedömning:** Det är osäkert att titta på SVR (mått för virusfrihet) mellan olika regimer då det inte finns några jämförande studier. Med hjälp av Läkemedelsverket går det att få en bedömning av det kliniska värdet mellan Incivo studien och Sovaldi+Olysio studien i fråga av SVR och biverkningar.

För genotyp 4 kan man extrapolera resultaten för Sovaldi + Olysio

## 1.6 Uppföljning och registrering

Det finns enligt regeringen ett behov av att samordna sjukvårdens aktiviteter rörande nya innovativa och kostnadseffektiva läkemedel. Utvecklade metoder för uppföljning och fortsatt utveckling av kvalitetsregister samt delning av data över uppföljning i klinisk användning är områden där samarbeten mellan sjukvården och företagen kan skapa mervärden för båda. Introduktion av nya läkemedel bör alltid ske ordnat och användningen av nya läkemedel kopplas till systematiska uppföljningar (prop.2013/14:93, s. 78).

För att kunna följa upp introduktionen av de nya hepatit C läkemedlen vill TLV förtydliga att vårdens rutiner kring journalföring spelar en mycket viktig roll. Genom att vården registrerar diagnoser och åtgärder på en relevant och detaljerad nivå i befintliga journalsystem ser TLV att enhetlig nationell uppföljning är möjlig. En sådan registrering är en förutsättning för följsamhet till de beslutade begränsningarna i förmånsbeslutet. Genom registrering i befintliga system kan begränsningarna som finns kring förskrivningen som följer av beslutet följas upp. Uppföljningen kan därmed ske genom en kombination av utdrag ur Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregister.

En relevant informationsnivå är därmed en förutsättning för att kunna följa upp introduktionen av de nya hepatit C läkemedlen. Genom registrering av kronisk hepatit och leverpåverkan (t.ex. cirros-diagnos) utifrån ICD-10 kan en god bild av patientpopulationen och dess sjukdomsgrad följas. Genom att ange åtgärdskod för diagnostisering av fibrosnivå genom FibroScan eller leverbiopsi kan ytterligare uppföljning av följsamhet till begränsningar i förmånsbeslutet följas.

Korrekt registrering i befintliga system fyller extra stort värde initialt då nuvarande kvalitetsregisters täckningsgrad är begränsad. TLV ställer sig bakom vidare den bredare uppföljning som förväntas ske inom ramen för det uppföljningsprotokoll som formulerat av Ordnat Införande i Samverkan (OtiS) och de instruktioner som formuleras i NLT-rekommendationen för Sovaldi.



## 2 Hälsoekonomi

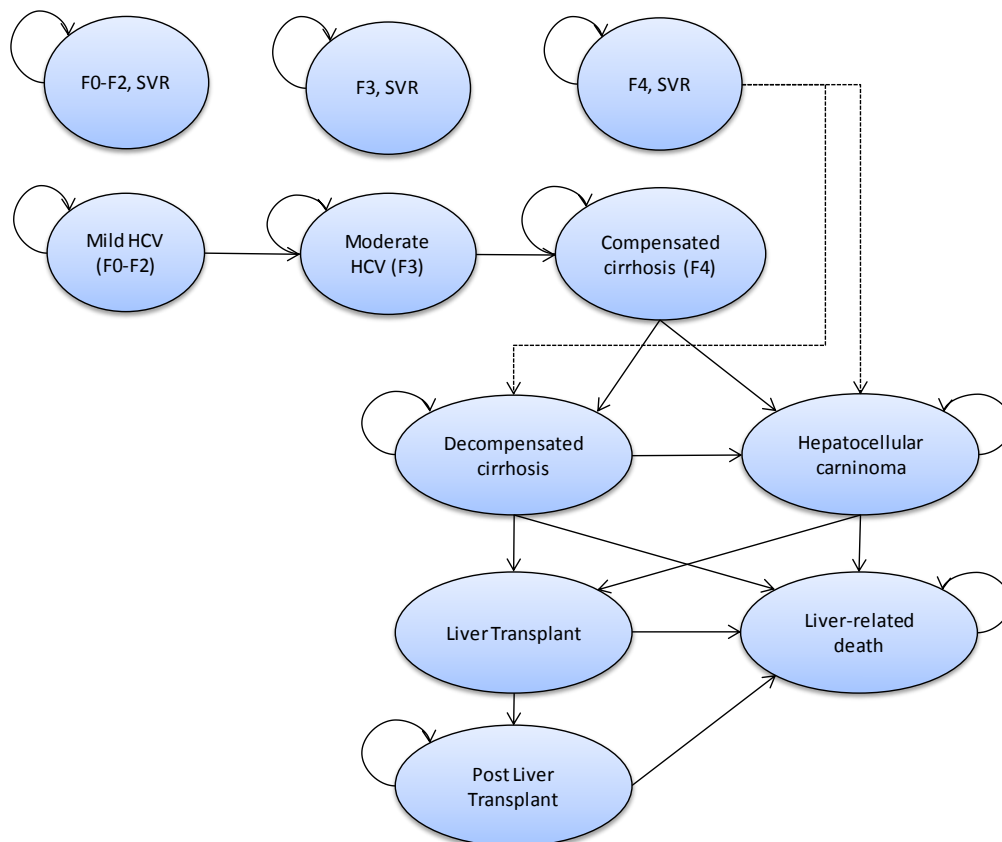
Eftersom kliniska prövningar är för korta för att spegla långtidseffekter och kostnader av kronisk hepatit C så har företaget gjort en modellsimulering. Modellen är en Markovmodell som antar ett livstidsperspektiv.

Då patienterna går in i modellen har de antingen mild hepatit C (fibrosstadium F0-F2), moderat hepatit C (fibrosstadium F3) eller kompenserad cirros (F4). Efter behandling kan patienten antingen nå virusfrihet (SVR), eller inte svara på behandlingen. Vid SVR ses patienten som botad från sin hepatit C. De som utvecklats cirros löper en liten risk (0,5 procent per år) att utveckla levercancer, även fast de nått SVR. Modellen inkluderar inte någon risk för återinfektion i hepatit C. Patienterna som nått SVR har samma risk att dö som normalpopulationen.

De patienter som inte svarar på behandling följer naturlöslöppet av infektionen, med risk för allvarligare sjukdomstillstånd (dekompensterad cirros, levercancer, eller behov av levertransplantation) som innebär både höga behandlingkostnader, låg livskvalitet och hög mortalitetsrisk. I och med att patienterna som behandlas med Olysio har högre sannolikhet att nå SVR så hamnar de i de sjukare hälsostadierna i lägre utsträckning än jämförelsealternativet.

Patienterna antas vara 45 år gamla då de genomgår behandling och andelen män antas vara 64 procent. Den ursprungliga modellen antar ett sjukvårdsperspektiv, men TLV har inkluderat indirekta kostnader för att spegla ett samhällsperspektiv. Cykellängden är 1 år och kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent.

Figur 3 Modellstruktur Olysio



**TLV:s bedömning:** Modellstrukturen som används är vanligt förekommande i kostnadseffektstudier av kronisk hepatit C.

I modellen befinner sig patienterna vid behandlingsstart i något av stadierna "mild hepatit C", "moderat hepatit C" eller "cirros". På TLV:s begäran har företaget även gjort separata analyser för patienter i fibrosstadium FO-F1, F2, F3 samt F4. Eftersom modellen inte varit byggd för detta har det inneburit ett antal förenklingar av sjukdomsförloppet. Förenkningarna innebär att resultatet ska tolkas med försiktighet och osäkerheten ökar därmed i analyserna.

Modellen är känslig för antaganden om ålder på patienterna och TLV gör bedömningen att 55 års ålder är en rimligare genomsnittsålder för patienter med cirros, men för icke-cirrotiker använder vi företagets uppskattning på 45 år.

## 2.1 Effektmått

### 2.1.1 Klinisk effekt

Data för sannolikheten att nå virusfrihet (SVR) hämtar företaget från de olika kliniska studierna som beskrivs i avsnitt 1.5.1.

SVR är det som främst driver modellen men för subgruppsanalyser av lägre fibrosstadier (FO-F2) är modellen också känslig för antaganden om hur lång tid det tar att utveckla cirros efter den första diagnosen.

**TLV:s bedömning:** Företagets modell är programmerad att använda tre hälsotillstånd vid analysstart: mild sjukdom (FO-F2), moderat sjukdom (F3) samt cirros (F4). Eftersom vården behöver prioritera efter fibrosstadium hade det varit bättre med en modell som i större utsträckning tog hänsyn till olika fibrosstadier.

Antaganden om snabb progressionstakt (höga övergångssannolikheter) kan potentiellt överskatta kostnadseffektiviteten av läkemedlet som utvärderas.

I genomsnitt utvecklar ungefär 20 procent av patienterna cirros inom 20 år, men variationen är stor [3]. Progressionstakten för patienter som befinner sig i tidiga stadier av sjukdomen är troligen lägre än för senare stadier.

I subgruppsanalyserna som TLV efterfrågat för de lägre fibrosstadierna (FO-F2) antas samma progressionstakt (sannolikhet att röra sig till F3), oavsett initialt fibrosstadium. Modellen klarar därmed inte av att utvärdera kostnadseffektiviteten av att behandla patienter som befinner sig specifikt i FO, F1 eller F2 utan enbart gruppen FO-F2 som helhet, vilket är en brist. Modellen svarar därmed inte på frågan om när i sjukdomsförloppet det är optimalt att behandla.

Kostnadseffektiviteten är troligtvis sämre om behandlingen sätts in på patienter som befinner sig i FO eller F1 jämfört med F2, i första hand beroende på att en del patienter hinner avlida av andra orsaker än hepatit-relaterade följsjukdomar.

En annan hög osäkerhet i resultaten från modellen är att det centrala effektmåttet SVR är svårt att kvantifiera på ett fullgott sätt eftersom det kliniska underlaget är litet, speciellt när patienterna delas in i subgrupper.

Företaget har i ett sent skede av utredningen kompletterat med känslighetsanalyser där de har antagit en lägre progressionstakt för de lägre fibrosstadierna än i den ursprungliga ansökan. Vi har valt att inte redovisa dem då de inte förändrar TLV:s ställningstaganden gällande beslut om subvention.

## 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Nyttovikter för de olika hälsotillstånden hämtar företaget från Wright et al 2006 [4]. Det är en brittisk studie av effekterna på hälsorelaterad livskvalitet i samband med kronisk hepatit C, som enligt företaget utgör den för svenska förhållanden mest relevanta datakällan i detta avseende, då svensk data saknas. Samma nyttovikter har använts i flera andra kostnadseffektivitetsutvärderingar av läkemedelsbehandling vid hepatit C, bland annat av NICE. Vidare resulterar biverkningar under läkemedelsbehandling i nyttoavdrag.

Nyttovikterna för olika hälsotillstånd redovisas nedan.

Tabell 7 Nyttovikter vid olika hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Nyttovikt	Källa
F0-F2	0,77	Wright et al 2006
F3	0,64	Wright et al 2006
F4 (kompenserad cirros)	0,55	Wright et al 2006
SVR (nyttovinst)	0,05	Wright et al 2006
Icke-cirrotisk efter behandling	0,79	Beräkning (icke-cirrotiskt+nyttovinst vid SVR, (0,74+0,05))
Cirrotisk efter behandling	0,60	Beräkning (kompenserad cirros + nyttovinst vid SVR, 0,55+0,05)
Dekompenserad cirros	0,45	Wright et al 2006
Levercancer	0,45	Wright et al 2006
Levertransplantation	0,45	Wright et al 2006
Post levertransplantation	0,67	Wright et al 2006

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som företaget ansökt om är 86 637 kronor (AUP) per förpackning om 28 tabletter och 21 659 kronor (AUP) per förpackning om 7 tabletter av Olysio. Olysio används tillsammans med andra läkemedel och därför tillkommer kostnader för dessa. 12 veckors behandling med Olysio i kombination med Sovaldi har företaget uppskattat kostar 626 000 kronor. 24 veckors behandling med Olysio i kombination med Sovaldi har företaget uppskattat kostar 1 252 000 kronor. I företagets modell inkluderas även kostnaden för ribavirintillägg (cirka 10 000 kronor vid 12 veckor och 20 000 vid 24 veckor), vilket har använts i vissa kliniska studier. Eftersom TLV inte fastställt något pris för Sovaldi så använder företaget priset från Apoteket AB:s hemsida.

Trippelbehandling med Incivo, peginterferon och ribavirin kostar enligt företagets beräkningar 414 000 kronor<sup>1</sup> för en kur då Incivo används i 12 veckor och behandling med peginterferon och ribavirin fortsätter ytterligare 36 veckor.

Tabell 8 Läkemedelskostnader för olika behandlingsalternativ

Behandlingskombination	Kostnad per kur (AUP)
Sovaldi (12 v) +Olysio (12 v)	626 000 kr
Sovaldi (24 v) + Olysio (24 v)	1 252 000 kr
Incivo (12 v) +peginterferon (48)+ribavirin (48)	414 000 kr

<sup>1</sup> Ribavirin doseras efter vikt och företaget har antagit att patienterna väger i genomsnitt 80,9 kg

## Behandlingslängd

Behandlingslängden varierar med genotyp och behandlingsregim. Läkemedelsverket anger i sitt kunskapsunderlag att standardlängd för interferonfri behandling är 12 veckor, men den kan behöva förlängas upp till 24 veckor om negativa prognostiska faktorer föreligger. TLV har bett företaget att göra analyser av kostnadseffektiviteten då 24 veckors behandling ges jämfört med 12 veckor.

**TLV:s bedömning:** Företaget har kommit in med analyser där de konstaterar att det inte går att dra några slutsatser kring skillnader i SVR eller biverkningar mellan 12 och 24 veckors behandling. Företaget konstaterar också att läkemedelskostnaden dubblas vid behandling i 24 veckor jämfört med 12 veckor.

### 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

#### Monitoreringskostnader

Kostnader för monitorering inkluderar initial utvärdering av patienten, samt ett antal läkar- och sjuksköterskebesök för uppföljning och labtester under behandling. Kostnaderna för monitorering är högre för interferonbaserad behandling.

#### Kostnader för biverkningar

Kostnader för biverkningar i samband med behandling hämtar företaget från en svensk publikation (Thorlund 2012) som de har validerat med hjälp av en klinisk expert. Kostnader för biverkningar har mycket liten inverkan på resultatet.

#### Kostnader för hälsostadier

Årliga kostnader för olika hälsostadium inkluderar vårdkostnader som uppkommer då patienten progredierar i sjukdomen (det vill säga när stadierna dekomenserad cirros, levercancer, eller genomgår en levertransplantation). Kostnader för hälsostadier har företaget hämtat främst från en poster som presenterades vid en hälsoekonomisk konferens (Orrskog 2011) och har sedan uppdaterat dessa med hjälp av en klinisk expert.

En mindre årlig kostnad inkluderas också de första åren då patienten nått SVR, eftersom patienten följs av sjukvården även efter behandling.

**TLV:s bedömning:** Kostnaden för att genomgå en levertransplantation antar företaget är på 720 000 kronor. TLV använder istället Västra götlandsregionens utomlänsprislista från 2014 för motsvarande kostnad, eftersom den bedöms spegla den faktiska kostnaden bättre. Det ger en kostnad på 1 070 000. Vilken av de två källorna som används har dock mycket liten inverkan på resultatet.

### 2.2.3 Indirekta kostnader

Företaget har inte gjort några skattningar av produktivetsförändringar på grund av sjukskrivningar under behandling och då patienten når sjukare stadier.

**TLV:s bedömning:** Eftersom företaget inte själva har gjort några skattningar av indirekta kostnader så har TLV inkluderat egna skattningar. Beräkningarna kommer från ett beslutsunderlag för ett annat läkemedel som används vid hepatit C. Att inkludera indirekta kostnader innebär att kostnaden per QALY sjunker.

## 3 Resultat

Företaget presenterar ett antal olika analyser för olika behandlingsregimer, tidigare behandling, och lämplighet för interferoner. Vidare har TLV begärt in ytterligare analyser för att spegla de behandlingsregimer och jämförelsealternativ som vi bedömer som mest relevanta. Sammantaget blir det ett stort antal analyser, och arbetsgruppen har därför valt att presentera de resultat som kan påverka ett beslut.

Eftersom behandlingsregimerna har förändrats efter LäkeMedelsverkets kunskapsunderlag om Hepatit C jämförs Olysio i kombination med Sovaldi med Incivo, peginterferon och ribavirin i genotyp 1. Företaget har inte lämnat in någon separat analys för genotyp 4, med hänvisning till brisen på data.

### 3.1 TLV:s grundscenario

#### Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Kostnaden för levertransplantation har justerats efter utomlänsprislistan för Västra Götalands-regionen.
- TLV har inkluderat indirekta kostnader resultatet. Det sänker kostnaden per QALY för Olysio. Olysio framstår därmed som mer kostnadseffektivt än i företagets analyser.
- Patienter med cirros antas ha en genomsnittlig ålder på 55 år och de utan cirros 45 år.

#### 3.1.1 Genotyp 1, patienter med cirros (F4)

Olysio i kombination med Sovaldi är dominant, det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader jämfört med kombinationsbehandlingen Incivo, peginterferon och ribavirin.

Tabell 9 Resultat i TLV:s grundscenario, Genotyp 1 med cirros

	Sovaldi + Olysio	Incivo + peginterferon + ribavirin	Differens
Läkemedelskostnad	635 748* kr	414 002 kr	221 746 kr
Övriga sjukvårdskostnader	256 147 kr	407 357 kr	-151 210 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	454 407 kr	827 202 kr	-372 795 kr
Kostnader, totalt	1 346 301 kr	1 648 560 kr	- 302 259 kr
Levnadsår (LY)	17,13	15,99	1,14
QALYs	10,07	9,10	0,97
Kostnad per vunnet levnadsår för Sovaldi +Olysio			Dominant
<b>Kostnad per vunnet QALY för Sovaldi + Olysio</b>			<b>Dominant</b>

\*Kostnaden inkluderar även ett tillägg av Ribavirin enligt vad som använts i kliniska prövningar. Detta tillägg uppgår till cirka 10 000 kronor.

#### 3.1.2 Genotyp 1, patienter med fibrosstadium F3

Olysio i kombination med Sovaldi är dominant, det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader jämfört med kombinationsbehandlingen Incivo, peginterferon och ribavirin.

**Tabell 10 Resultat i TLV:s grundscenario, Genotyp 1 med fibrosstadium F3**

	Sovaldi + Olysio	Incivo + peginterferon + ribavirin	Differens
Läkemedelskostnad	635 748* kr	361 283 kr	274 465 kr
Övriga sjukvårdskostnader	112 649 kr	221 939 kr	-109 290 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	454 407 kr	827 202 kr	-372 795 kr
Kostnader, totalt	1 202 804 kr	1 410 424 kr	- 207 620 kr
Levnadsår (LY)	20,07	19,58	0,49
QALYs	13,99	13,16	0,83
Kostnad per vunnet levnadsår för Sovaldi +Olysio			Dominant
<b>Kostnad per vunnet QALY för Sovaldi + Olysio</b>			<b>Dominant</b>

\* Kostnaden inkluderar även ett tillägg av Ribavirin enligt vad som använts i kliniska prövningar. Detta tillägg uppgår till cirka 10 000 kronor.

### 3.1.3 Genotyp 1, patienter med fibrosstadium F0-F2

TLV gör bedömningen att kostnadseffektiviteten skiljer sig åt mellan patientgrupperna F0-F1 och F2. Kostnadseffektiviteten är sämre för att behandla patienter som befinner sig i F0-F1 än för F2.

Företagets analyser uppdelade på fibrosstadier är dock inte justerade för att naturalförloppet vid hepatit C är långsammare initialt, för att sedan öka i hastighet. TLV gör därför bedömningen att kostnadseffektiviteten för att behandla patienter F0, F1 och F2 separat är outredd. I Tabell 11 presenteras resultatet för ett genomsnitt av dessa patientgrupper.

**Tabell 11 Resultat i TLV:s grundscenario, Genotyp 1 med fibrosstadium F0-F2**

	Sovaldi + Olysio	Incivo + peginterferon + ribavirin	Differens
Läkemedelskostnad	635 748* kr	361 283 kr	274 465 kr
Övriga sjukvårdskostnader	93 439 kr	158 161 kr	-64 722 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	221 381 kr	470 140 kr	-248 759 kr
Kostnader, totalt	950 568 kr	989 584 kr	-39 016 kr
Levnadsår (LY)	21,94	21,86	0,08
QALYs	17,80	17,35	0,44
Kostnad per vunnet levnadsår för Sovaldi +Olysio			Dominant
<b>Kostnad per vunnet QALY för Sovaldi + Olysio</b>			<b>Dominant</b>

\* Kostnaden inkluderar även ett tillägg av Ribavirin enligt vad som använts i kliniska prövningar. Detta tillägg uppgår till cirka 10 000 kronor.

### 3.1.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten kring de exakta siffrorna i resultaten är hög, främst beroende på att det finns osäkerhet i skattningen av effektmåttet SVR (virusfrihet) eftersom de kliniska studierna är

relativt små. Företagets modell är inte heller tillräckligt flexibel för att kunna utvärdera kostnadseffektiteten uppdelat på fibrosstadium, vilket sjukvården måste prioritera efter. Det går däremot att dra slutsatsen att Sovaldi i kombination med Olysio är ett kostnadseffektivt alternativ för patienter med fibrosstadium F3 och F4 och kring den slutsatsen är osäkerheten låg.

## 3.2 Företagets grundscenario

### Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Analysen är gjord ur ett sjukvårdsperspektiv.
- Kostnaden för levertransplantation hämtas från Orrskog 2011.
- Patienterna antas vara 45 år då de inleder behandling.

### 3.2.1 Genotyp 1, patienter med cirros (F4)

Tabell 12 Resultat i företagets grundscenario, Genotyp 1 med cirros

	Sovaldi + Olysio	Incivo + peginterferon + ribavirin	Differens
Läkemedelskostnad	635 748* kr	414 002 kr	221 746 kr
Övriga sjukvårdskostnader	269 708 kr	434 949 kr	-165 241 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader			-
Kostnader, totalt	905 455 kr	848 951 kr	56 504 kr
Levnadsår (LY)	20,05	18,40	1,66
QALYs	11,81	10,51	1,30
Kostnad per vunnet levnadsår för Sovaldi +Olysio			34 078 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Sovaldi + Olysio</b>			<b>43 416 kr</b>

\* Kostnaden inkluderar även ett tillägg av Ribavirin enligt vad som använts i kliniska prövningar. Detta tillägg uppgår till cirka 10 000 kronor.

### 3.2.2 Genotyp 1, patienter med fibrosstadium F3

Tabell 13 Resultat i företagets grundscenario, Genotyp 1 med fibrosstadium F3

	Sovaldi + Olysio	Incivo + peginterferon + ribavirin	Differens
Läkemedelskostnad	635 748* kr	361 283 kr	274 465 kr
Övriga sjukvårdskostnader	115 510 kr	232 331 kr	-116 821 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader			-
Kostnader, totalt	751 258 kr	593 614 kr	157 644 kr
Levnadsår (LY)	21,72	21,09	0,63



QALYs	15,14	14,17	0,97
Kostnad per vunnet levnadsår för Sovaldi +Olysio			248 774 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Sovaldi + Olysio</b>			<b>162 087 kr</b>

\* Kostnaden inkluderar även ett tillägg av Ribavirin enligt vad som använts i kliniska prövningar. Detta tillägg uppgår till cirka 10 000 kronor.

### 3.2.3 Genotyp 1, patienter med fibrosstadium F0-F2

Tabell 14 Resultat i företags grundscenario, Genotyp 1 med fibrosstadium F0-F2

	Sovaldi + Olysio	Incivo + peginterferon + ribavirin	Differens
Läkemedelskostnad	635 748* kr	361 283 kr	274 465 kr
Övriga sjukvårdskostnader	93 383 kr	157 907 kr	-64 524 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader			-
Kostnader, totalt	729 131 kr	519 190 kr	209 940 kr
Levnadsår (LY)	21,94	21,86	0,08
QALYs	17,80	17,35	0,44
Kostnad per vunnet levnadsår för Sovaldi +Olysio			2 688 873 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Sovaldi + Olysio</b>			<b>474 716 kr</b>

\* Kostnaden inkluderar även ett tillägg av Ribavirin enligt vad som använts i kliniska prövningar. Detta tillägg uppgår till cirka 10 000 kronor.

### 3.3 Samlad bedömning av resultaten

Olysio i kombination med Sovaldi jämförs med Incivo+peginterferon+ribavirin. För fibrosstadium F3 och F4 är Olysio+Sovaldi dominant, det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader.

För hela gruppen F0-F2 visar företags modell att Olysio i kombination med Sovaldi även här är dominant. Företags analys uppdelade på fibrosstadier är dock inte justerade för att naturalförloppet vid hepatit C är långsammare initialt, för att sedan öka i hastighet. TLV gör därför bedömningen att kostnadseffektiviteten för att behandla patienter F0, F1 och F2 separat är outredd. Att behandla patienter i fibrosstadium F0-F1 ger troligtvis en sämre kostnadseffektivitet än i fibrosstadium F2.



## 4 Budgetpåverkan

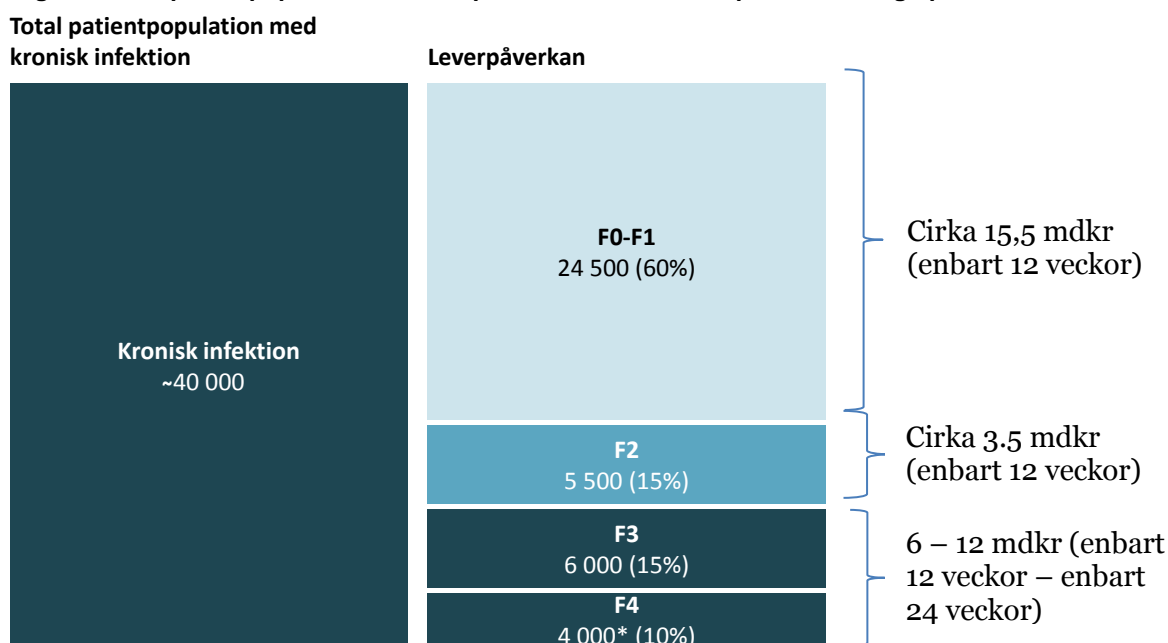
### 4.1 Uppskattning av patientpopulation

Prevalensen i Sverige bedöms vara cirka 0,5 procent vilket motsvarar cirka 40 000 - 45 000 patienter. De av vården kända patienterna är färre och det anses av många finnas ett mörkertal inom gruppen. Detta förklaras till delar av att (i) en stor del av patientpopulationen är eller har varit narkotikamissbrukare, (ii) flera inte upplever symptom av sin sjukdom och (iii) då behandlingsalternativen tidigare inneburit stora biverkningar utan säkerhet om att uppnå bot har patienter undvikit vården.

Varje år insjuknar cirka 2 000 nya patienter i hepatit C.

I en publicerad artikel[5] kring fördelningen av Sveriges patientpopulation utifrån olika fibrosstadier framgår att cirka 10 procent av de som har kronisk hepatit har stor leverpåverkan (F4) (se Figur 4)

Figur 4. Total patientpopulation fördelat på fibrosstadium samt potentiell budgetpåverkan.



Uppgifter från Socialstyrelsens patientregister visar att det under 2013 fanns ca 35 000 patienter som diagnossatts med hepatit C sedan 1997. Detta är emellertid en underskattning av förekomsten eftersom alla som har hepatit C inte uppsökt vården för att kunna erhålla diagnos. Det är inte möjligt att avgöra svårighetsgrad baserat på diagnossättningen i patientregistret. Men det finns fler än 13 000 haft diagnosen i mer än 10 år vilket kan indikera svårighetsgrad. De experter TLV har använt sig av stöder slutsatsen att det rör sig om 10 000 patienter som har en allvarlig leverpåverkan (F3 och F4). Sammantaget bedömer TLV att antalet patienter och fördelningen av patienter över olika grad av leverpåverkan enligt kunskapsunderlaget som tagits fram ovan är rimlig.

## 4.2 Budgetpåverkan för landsting och stat

För att fastställa den ekonomiska effekt som introduktionen av nya läkemedel kommer få på landsting och stat under kommande år finns det några områden som framförallt behöver beaktas:

- Antal patienter som ges nya behandlingar
- År när de behandlas
- Längd på behandling
- Pris för behandling

$$\text{Kostnad} = \text{Antal patienter} \times \text{Pris för 12 veckors kur} \times \text{Antalet kurer á 12 veckor}$$

En av de största utmaningarna för att bedöma den totala budgetpåverkan är att fastställa antalet patienter som kommer ges behandling. Osäkerheten grundar sig i flera faktorer, dels finns ett mörkertal kring patientpopulationen och dels råder osäkerhet kring vilka fibrosnivåer som kommer att behandlas.

Behandlingslängden för patienterna är en direkt påverkande faktor av den totala kostnaden. Beroende på sjukdomsgrad, genotyp och val av kombinationsbehandling förordas antingen 12 veckors eller 24 veckors behandling. En 24 veckors behandling kostar enligt de förmånsansökningar som inkommit motsvarande det dubbla jämfört med en 12 veckors behandling.

Totalkostnaden för att behandla alla patienter med fibrosstadium F3 och F4 kan komma att uppgå till mellan 6 miljarder kronor om alla behandlas under enbart 12 veckor och 12 miljarder kronor om alla behandlas under 24 veckor. Denna beräkning utgår förenklat från behandlingkostnaden för patienter med genotyp 1 och 4, som utgör ca hälften av patienterna med hepatit C. En veckokur för en sådan behandling kostar 626 313 kronor. Kostnaderna för patienter med fibrosstadium F2 kan enligt samma beräkningssätt uppgå till cirka 3,5 miljarder kronor och behandlingen för de med fibrosstadium FO och F1 kan beräknas uppgå till cirka 15,5 miljarder kronor. De med fibrosstadium FO-F2 antas enbart behöva behandlas under 12 veckor. Dessa beräkningar är något förenklade men de visar storleksordningen på budgetpåverkan.

Hur dessa kostnader kommer att falla ut över tid beror i sin tur på hur många patienter som behandlas och hur lång behandlingstiden är.

Medivir har angett att 2014 så kommer [-----]. År 2017 kommer [-----]. Detta resulterar i [-----] (se tabell 6).

Följande antaganden är gjorda från företaget gällande marknaden och Olysios utveckling

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

Tabell 15 Förväntad försäljning och patientantal enligt Medivir, [-----]

	2014	2015	2016/17
[-----]			
[-----]	[--]	[--]	[--]
[----- -----]	[--]	[--]	[--]
[-----]	[--]	[--]	[--]

[-----]

## 5 Subvention och prisnivåer andra länder

### 5.1 Prisnivåer i andra länder

Medivir har inkommit med uppgifter kring deras prissättning på den nordiska marknaden. (På övriga marknaden säljs Olysio av Janssen.)

I figur nedan redovisas bolagets angivna prisnivåer. Priserna sattes enligt uppgift på motsvarande nivå för samtliga fyra länder vid EU godkännande. Skillnaderna som kan observeras i figuren kan till största del tillskrivas förändringar i växelkurser. Utifrån uppgifterna nedan framgår inte vilka eventuella rabatter som andra länder fått eller om det finns pågående prisförhandlingar på respektive marknad. Erfarenheter visar att förhandling kring priser inom flera europeiska marknader sker först efter introduktion, ibland med retroaktiv reglering av tidigare prisnivåer. Bolaget nämner dock i sin ansökan att det inte lämnas några rabatter i övriga nordiska länder.

Figur 5 Prisnivåer per förpackning i norden omräknat till svenska kronor



Källa: Uppgifter från Medivir; växelkurser per 2014-10-07 via oanda.com

### 5.2 Subventionsstatus

SMC i Skottland har gett en positiv rekommendation för Olysio.

I Tyskland har IQWiG bedömt att Olysio ger en extra fördel för vissa patientgrupper. Denna bedömning är grund för G-BA bedömning. G-BA är den instans som beslutar om det exakta värdet på den fördel som Olysio och som ligger till grund för prisförhandlingarna.

Det finns en pågående intensiv debatt inom Europa kring behov av att begränsa läkemedelsanvändandet då de nya läkemedlen har potentiell att ha stor finansiell påverkan på de flesta europeiska sjukvårdssystem. Många drastiska förslag diskuteras på europainivå. Bland annat har Frankrike inför budgeten för 2015 lagt fram ett förslag om att beskatta läkemedelsbolag som har läkemedel mot hepatit C. Förslaget innebär om kostnaderna för hepatit C-läkemedel överstiger 450 miljoner euro under 2014 så kommer de företag bakom läkemedlen att beskattas på vinsten de gjort utöver den gränsen[6].

Det är därav rimligt att tro att ytterligare begränsningar kan komma i Europa inom överskådlig framtid.

## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 Den etiska plattformen

TLV:s beslut om pris och subvention ska enligt lagen om läkemedelsförmåner m.m. fattas så att kostnaden för att använda läkemedlet, med beaktande av människovärdesprincipen och behovs- solidaritetsprincipen, blir rimlig, från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. TLV:s bedömningar utgår därmed från den etiska plattformen inom hälso- och sjukvården 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* – en rimlig relation mellan kostnader och effekt.

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. En lägre kostnad per QALY kan krävas när det finns faktorer såsom exempelvis större volymer, konkurrens eller stora budgetkonsekvenser.

### 6.2 Författningstext m.m.

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

### 6.3 Proposition 2013/14:93 – en kort sammanfattning

#### 6.3.1 Utveckling av den värdebaserade prissättningen

Regeringen har bedömt att den värdebaserade prissättningen av originalläkemedel utan generisk konkurrens ska utvecklas (proposition 2013/14:1 och 2013/14:93). Målsättningen är att prismodellen, så långt möjligt, ska kunna bidra till tidig tillgång till nya och innovativa läkemedel samt säkerställa att det vi betalar för läkemedel inte överstiger värdet för det samma. Samtidigt ska prismodellen också möjliggöra god kostnadskontroll i landstingen och säkerställa att prisnivån på läkemedel är i nivå med andra jämförbara länder (prop. 2013/14:93, s. 50).

Utvecklingen av den värdebaserade prissättningen syftar till att säkerställa att läkemedel är kostnadseffektiva under hela livsrytmen och om möjligt öka kostnadseffektiviteten vid nyintroduktion och omprövningar av läkemedel. TLV ska således åstadkomma en mer träffsäker och dynamisk prissättning, men även stödja en mer kostnadseffektiv läkemedelsanvändning (prop. 2013/14:93, s. 57). För att åstadkomma detta anser regeringen att TLV behöver tillämpa nya instrument och utveckla befintliga. En angelägen insats för att utveckla befintliga instrument är att TLV, i ett närmare samarbete med landstingen, bör utveckla prismodellen för subvention av öppenvårdsläkemedel och möjliggöra ökad hänsyn till pris- och volymkomponenter inom ramen för pris- och subventionsbesluten (prop. 2013/14:93, s. 57 f.).

Nuvarande regelverk reglerar att TLV ska ge såväl landsting som sökande företag möjlighet till överläggning i samband med att ett läkemedelsbolag ansöker om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna. Detaljerna om hur dessa överläggningar ska gå till finns emellertid inte reglerad i lagstiftningen. Regeringen anser att TLV bör utreda möjligheterna att utveckla överläggningarna i syfte att inkludera volymkomponenter i samband med ett förmånsbeslut. Regeringen uttalar vidare att ett nytt sätt att arbeta, där landstingen tydligt knyts till TLV:s beslutprocess bygger på frivillighet, där TLV kan erbjuda landstingen och

läkemedelsföretagen en arena att förhandla och komma överens om volymer och andra villkor inom ramen för TLV:s beslutprocess, när det gäller att fastställa ett förmånsgrundande pris (prop. 2013/14:93, s. 59). TLV bör således samverka i beslutsprocessen för att kunna inkludera volymåtaganden (prop. 2013/14:93, s. 76).

### **6.3.2 Ordnat införande för likvärdig tillgång till läkemedelsbehandling**

Regeringen uttalar i proposition 2013/14:93 vidare att det är centralt att den värdebaserade prismodellen finns i en kontext som gynnar tidigt och ordnat införande av nya värdeskapande läkemedel (s.77). Det finns, enligt regeringen, ett behov av att samordna sjukvårdens aktiviteter rörande nya innovativa och kostnadseffektiva läkemedel. Utvecklade metoder för uppföljning och fortsatt utveckling av kvalitetsregister samt delning av data över uppföljning i klinisk användning är områden där samarbeten mellan sjukvården och företagen kan skapa mervärden för båda. Introduktion av nya läkemedel bör alltid ske ordnat och användningen av nya läkemedel kopplas till systematiska uppföljningar (prop.2013/14:93, s. 78).

En sammanhållen nationell introduktionsprocess för nya innovativa läkemedel är ett viktigt steg för att optimera tidig användning av nya, innovativa och kostnadseffektiva läkemedel och att undvika oönskade skillnader mellan olika landsting. Prismodellen och bedömningar av kostnadseffektiviteten är viktiga delar i en sådan process tillsammans med effektiv uppföljning av uppnådda resultat (prop. 2013/14:93 s. 78 f.). För att processen med ordnat införande ska kunna genomföras krävs utvecklade samarbetsformer mellan sjukvård, myndigheter och läkemedelsindustri, som bör präglas av förutsägbarhet, långsiktig och överskådlig introduktions- och uppföljningsprocess. En prismodell där ambitionen är att attrahera innovativa kostnadseffektiva läkemedel tidigt har en naturlig koppling till en nationell introduktionsprocess. Ökad kunskap och uppföljningar av tidiga resultat är viktig återkoppling för att avgöra i vilken utsträckning användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv. Uppföljningar av behandlingsresultat i klinisk användning är också en viktig kunskap för de forskande läkemedelsföretagen (prop. 2013/14:93 s. 79).

## **6.4 Praxis rörande läkemedel för behandling av hepatit C**

Terapiområdet har inte behandlats i genomgången av läkemedelssortimentet. Däremot har nämnden tidigare prövat huruvida enskilda läkemedel inom terapiområdet ska ingå i förmånerna.

Under 2012 beslutade TLV om generell subvention för läkemedlet *Incivo* tabletter, för tilläggsbehandling vid kronisk hepatit C (dnr 3042/2011). TLV konstaterade i beslutet att andelen patienter som uppnådde SVR och därmed ansågs botade var signifikant högre, både för behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter, när *Incivo* lades till standardbehandling med peginterferon och ribavirin jämfört med endast standardbehandling (d.v.s. behandling med endast peginterferon och ribavirin). Därtill kom positiva effekter i form av att behandlingstiden, med den biverkningstunga standardbehandlingen, kunde förkortas för många patienter.

Läkemedelskostnaden för *Incivo* uppgick till 235 000 kronor för tolv veckors behandling exklusive kostnader för standardbehandling, som antingen uppgick till 80 000 eller 160 000 kr beroende på behandlingens längd. För enbart standardbehandlingen uppgick läkemedelskostnaden till 160 000 kronor. Företaget beräknade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till 150 000 kronor vid standardbehandling i kombination med *Incivo* för patienter som inte tidigare behandlats med peginterferon och ribavirin och till 50 000 kronor för patienter som tidigare behandlats med peginterferon och ribavirin med dåligt resultat. Kostnaden för *Incivo* togs delvis igen på grund av lägre framtida behandlingarkostnader och lägre frånvaro från arbetet till följd av att patienterna som behandlas med *Incivo* hade lägre sannolikhet att avancera i sjukdomen. TLV bedömde att kombinationen av *Incivo* och

standardbehandling gav en låg kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med att behandla enbart med peginterferon och ribavirin. Ansökan bifölls därför.

TLV har även beviljat generell subvention för det antivirala läkemedlet *Rebetol* (dnr 4227/2011). *Rebetol* innehåller ribavirin och är godkänt för användning tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa 2-b. Ansökan omfattade både *Rebetol* i form av kapslar och oral lösning. Det relevanta jämförelsealternativet till behandling med *Rebetol* var *Copegus*, som också innehåller ribavirin, men till skillnad från *Rebetol* inte är godkänt för behandling av barn.

TLV bedömde svårighetsgraden av kronisk hepatit C som varierande. Hos asymptomatiska patienter bedömdes svårighetsgraden som låg medan den hos de svårast sjuka, det vill säga de som utvecklar levercancer eller behöver levertransplantation, bedömdes som hög. *Rebetol*, kapslar, var kostnadsneutrala eller något billigare i förhållande till *Copegus*, tabletter. Priset för *Rebetol*, oral lösning, avsedd för barn eller patienter som inte kan svälja kapslar var högre jämfört med *Rebetol* kapslar. Det högre priset ansågs dock motiverat eftersom beredningsformen medförde att patienter (exempelvis barn) som inte kan svälja kapslar kunde behandlas.

Även läkemedlet *Pegasys*, förfylld injektionspenna, som används för behandling av kronisk hepatit B och kronisk hepatit C hos vuxna, har beviljats generell subvention av TLV (dnr 2673/2011). Läkemedlet utgjorde en ny beredningsform av *Pegasys* injektionsvätska och *Pegasys* förfylld spruta, som sedan tidigare fanns i förmånssystemet. TLV bedömde att det mest relevanta jämförelsealternativet till *Pegasys* förfylld injektionspenna var *Pegasys* förfylld spruta, då dessa produkter hanteringsmässigt var mest likvärdiga och då injektionsvätskan inte tillhandahölls på den svenska marknaden. Den medicinska effekten mellan produkterna bedömdes vara densamma. Företaget ansökte om samma pris för de förfyllda pennorna som för de förfyllda sprutorna, medan det begärda priset var något högre än priset för injektionsvätska.

## 7 Synpunkter från externa parter

---

TLV har anlitat tre experter i ärendet. Dessa är Johan Westin, som är överläkare och docent på Sahlgrenska universitetssjukhuset inom områdena infektion och klinisk mikrobiologi, Ann-Sofi Duberg, överläkare, Medicine doktor och adjungerad lektor vid Infektionskliniken, Universitetssjukhuset i Örebro och Soo Aleman, specialistläkare och docent, vid Gastrocentrum/Infektionskliniken på Karolinska Universitetssjukhuset. Experterna har lämnat ett gemensamt yttrande som svar på frågor ställda av TLV. Yttrandet bifogas detta underlag som bilaga.

TLV har även bett om synpunkter från Läkemedelsverket. Synpunkterna från Läkemedelsverket har vävts in löpande i texten där så anges.

TLV har under utredningen fört diskussioner med samtliga landsting. TLV:s arbetsgrupp har även samverkat med landstingen inom ramen för projektet Ordnat införande i samverkan (Otis)

Inom ramen för utredningen i detta ärende har det genomförts överläggningar mellan TLV, landstingen och företaget, vilket resulterat i en sidoöverenskommelse.



## 8 Sammanvägning

---

Enligt de experter som TLV anlitat i detta ärende är svårighetsgraden av sjukdomen hepatit C varierande. Hos asymptomatiska patienter bedöms svårighetsgraden som låg, medan den hos de svårast sjuka, det vill säga de som utvecklar levercancer eller behöver levertransplantation, är hög.

Olysio i kombination med Sovaldi jämförs med Incivo+peginterferon+ribavirin. För fibrosstadium F3 och F4 är Olysio+Sovaldi dominant, det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader.

För hela gruppen FO-F2 visar företagens modell att Olysio i kombination med Sovaldi även här är dominant. Företagens analyser uppdelade på fibrosstadier är dock inte justerade för att naturalförloppet vid hepatit C är långsammare initialt, för att sedan öka i hastighet. TLV gör därför bedömningen att kostnadseffektiviteten för att behandla patienter FO, F1 och F2 separat är outredd. Att behandla patienter i fibrosstadium FO-F1 ger troligtvis en sämre kostnadseffektivitet än i fibrosstadium F2.

Osäkerheten kring de exakta siffrorna i resultaten är hög, främst beroende på att det finns osäkerhet i skattningen av effektmåttet SVR (virusfrihet) eftersom de kliniska studierna är relativt små. Företagens modell är inte heller tillräckligt flexibel för att kunna utvärdera kostnadseffektiviteten uppdelat på fibrosstadium, vilket sjukvården måste prioritera efter. Det går däremot att dra slutsatsen att Sovaldi i kombination med Olysio är ett kostnadseffektivt alternativ för patienter med fibrosstadium F3 och F4 och kring den slutsatsen är osäkerheten låg.

Enligt 22 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska kostnaderna för förmånerna ersättas av det landsting, inom vars område den berättigade är bosatt. TLV har i sina tidigare beslut inte tagit hänsyn till budgetpåverkan av en behandling inom landstingen inom ramen för bedömningen enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. Enligt förarbetena har det dock inte ansetts varken lämpligt eller ens möjligt att på lagnivå fastställa fullständiga och detaljerade kriterier och riktlinjer för prövningen om ett läkemedel ska ingå i förmånerna. Att kriteriernas utformning medger ett visst tolkningsutrymme har tvärtom ansetts vara önskvärt med hänsyn till den vetenskapliga utvecklingen på området. Vid tillkomsten av förmånslagen förutsattes därför att en vägledande myndighetspraxis gradvis fick växa fram och vinna stadga allt eftersom nämnden vunnit erfarenheter (prop. 2001/02:63, s. 47).

Det har, enligt förarbetena till förmånslagen, vidare framhållits att ett av huvudsyftena bakom läkemedelsreformen är att läkemedel fullt ut ska betraktas som en del av hälso- och sjukvården och ingå i hälso- och sjukvårdshuvudmännens samlade prioriteringar på området. Regeringen har mot denna bakgrund uttalat att det anses både angeläget och nödvändigt att läkemedel i alla avseenden betraktas som en integrerad del av den samlade hälso- och sjukvården (prop. 2001/02:63, s. 24, 26, jfr även SOU 2012:75, s. 339).

Den utvecklade prismodellen för öppenvårdsläkemedel ska så långt möjligt bidra till tidig tillgång till nya och innovativa läkemedel och säkerställa att det vi betalar för läkemedel inte överstiger värdet för detsamma. Samtidigt ska den också möjliggöra *god kostnadskontroll* i landstingen och säkerställa att prisnivån på läkemedel är i nivå med andra jämförbara länder. Utmaningen och ambitionen har således ansetts vara att utforma en prismodell som bidrar till att hälso- och sjukvården som helhet kan leva upp till dessa målsättningar (2013/14:93, s. 50).

En utmaning inom hälso- och sjukvården är ofrånkomligen att balansera kortsiktiga budgetbegränsningar mot långsiktiga besparingar genom användning av kostnadseffektiva ibland mycket dyra behandlingar. Det bidrag som den nya prismodellen anses kunna ge till rationell läkemedelsanvändning är att leverera så förmånliga priser som möjligt för ett brett utbud av

läkemedel som är kostnadseffektiva för behandling av så stora patientgrupper som möjligt. Vad gäller läkemedel med mycket höga priser gäller det att uppnå priser så att användningen av kostnadseffektiva behandlingar inte onödigt begränsas (SOU 2012:75, s. 367, jfr prop. 2013/14:93).

Det har, enligt förarbetena, i ett bredare samhällsligt perspektiv emellertid inte ansetts vara försvarbart att i stort sett alla läkemedel ska omfattas av offentlig subventionering. På sikt skulle detta kunna leda till att utrymmet för andra angelägna åtgärder inom hälso- och sjukvården skulle minska (prop. 2001/02:63, s. 28). Uttalandet i förarbetena får anses ge uttryck för ett ändamålsskäl för lagstiftningen om läkemedelsförmåner m.m. och det är mot den bakgrunden som lagstiftningen måste tolkas.

Den samlade läkemedelskostnaden för behandling med Olysio kommer att innebära påtagliga ekonomiska påfrestningar för hela hälso- och sjukvårdssystemet. På grund av de stora ekonomiska effekterna i detta fall och mot bakgrund av det övergripande syftet med lagen om läkemedelsförmåner m.m. kan kostnaden för behandling med Olysio ur samhällsekonomiska synpunkter inte anses rimlig i enlighet med 15 § förmånslagen vid behandling av patienter som befinner sig i fibrosstadium 0-2. Detsamma gäller för behandling med Olysio som överstiger 12 veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver en längre behandlingstid. Det är viktigt att alla som behöver få upp till 24 veckor får den behandling som är medicinsk motiverat men att de patienter som endast behöver 12 veckors behandling inte får en längre behandling än vad som är medicinsk motiverat. Längre behandlingstid än vad som är medicinskt motiverat riskerar att tränga ut behandling för andra patienter på grund av den stora samlade kostnaden. Att behandla två patienter som får effekt av 12 veckors behandling kräver lika mycket resurser som att behandla en patient för 24 veckors behandling. Det står emellertid både företaget och landstingen fritt att ingå någon form av överenskommelse för de behandlingsveckor som i nuläget inte omfattas av subventionsförslaget.

## 9 Referenser

---

- [1] E. Lawitz, M. S. Sulkowski, R. Ghalib, M. Rodriguez-Torres, Z. M. Younossi, A. Corregidor, *et al.*, "Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study," *Lancet*, Jul 26 2014.
- [2] E. Lawitz, A. Mangia, D. Wyles, M. Rodriguez-Torres, T. Hassanein, S. C. Gordon, *et al.*, "Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection," *N Engl J Med*, vol. 368, pp. 1878-87, May 16 2013.
- [3] A. J. Freeman, G. J. Dore, M. G. Law, M. Thorpe, J. Von Overbeck, A. R. Lloyd, *et al.*, "Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection," *Hepatology*, vol. 34, pp. 809-16, Oct 2001.
- [4] 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.
- [5] H. Razavi, I. Waked, C. Sarrazin, R. P. Myers, R. Idilman, F. Calinas, *et al.*, "The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm," *J Viral Hepat*, vol. 21 Suppl 1, pp. 34-59, May 2014.
- [6] "[http://bors.six.se/ttspektra-web/affarslivcom/news/details?id=urn:newsml:six.se:20141002:SIXN\\_nQe3rMQzPL:1](http://bors.six.se/ttspektra-web/affarslivcom/news/details?id=urn:newsml:six.se:20141002:SIXN_nQe3rMQzPL:1)."

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Aktuell lagtext

**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.