

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Sovaldi (sofosbuvir)

Utvärderad indikation

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

ANSÖKAN 1450/2014

Produktnamn (beredningsform):	Sovaldi (tablett)
Företag:	Gilead
Typ av ansökan:	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag:	2014-12-30
<i>Beskrivning av läkemedlet och sjukdomen</i>	
Aktiv substans:	Sofosbuvir
ATC-kod:	J05A
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 (genotyp 1) Peginterferon+ribavirin (genotyp 2,3,4,5,6) Ingen behandling för de patienter som inte kan behandlas med peginterferon
Terapiområdets totala omsättning per år:	Se kapitel 4.

Produkt	Styrka	Förp.	AIP	AUP
Filmdragerad tablett	400 mg	28 tablett(er)	121 800,00	121 967,00

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 kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Gilead

Diarienummer: 1450/2014

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

Beslutsförslag:

Bifall med begränsning och villkor

Begränsning:

Sovaldi 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.

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

Sovaldi 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:

Sovaldi 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 Sovaldi är huvudpreparat, skulle kosta uppemot 19 miljarder kronor på några års sikt. Den samlade läkemedelskostnaden för behandling med Sovaldi 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 Sovaldi 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 F0-F2. Detsamma gäller för behandling med Sovaldi 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:

- Sovaldi 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.
- Sovaldi subventioneras för behandling under 12 veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.
- Sovaldi 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. Sovaldi ingår därför i läkemedelsförmånerna till och med den 1 juli 2015.

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 (1-6) av hepatit C-virus, som svarar olika på olika behandlingar. Hepatit C-infektion klassas enligt smittskyddslagen (2004:168) som en allmänfarlig sjukdom.

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

TLV anser att det relevanta jämförelsealternativet till behandling med Sovaldi skiljer sig åt beroende på vilken genotyp av hepatit C som patienten har, samt om patienten tidigare har genomgått interferonbehandling. För patienter med genotyp 1, som skulle ha kunnat genomgå eller har genomgått interferonbehandling, bedöms det relevanta jämförelsealternativet vara Incivo+peginterferon + ribavirin. För genotyp 2,3 och 4 är det relevanta jämförelsealternativet istället ribavirin + peginterferon. För patienter som inte tål interferoner är jämförelsealternativet ingen aktiv behandling.

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.

För patienter med genotyp 2 fås en optimal dosering vid 12 veckors behandling med Sovaldi+ribavirin. Här finns till skillnad från de andra genotyperna en jämförande studie där Sovaldi+ribavirin visar statistisk signifikans mot peginterferon + ribavirin. Till skillnad från genotyp 1 och 2 fås otillräckliga SVR-nivåer vid 12 veckors behandling för genotyp 3. Enligt EMA kan behandling i 24 veckor för genotyp 3-patienter ge kraftigt ökad respons, vilket leder till att effekten är i nivå som för behandling för genotyp 2 för 12 veckor.

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 enligt kunskapsunderlaget 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 2 (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 asymptomatiske 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 dekompenenserad 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 som delar upp patienterna efter om de är cirrotiker eller icke-cirrotiker och efter genotyp.

Företaget har på TLV:s begäran också gjort analyser uppdelade på fibrosstadier, vilka inte har gått att granska. Osäkerheten kring de exakta siffrorna i resultaten av kostnadseffektanalyserna 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 3 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 tillämpningen 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 (prop. 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

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Hepatit C.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Sovaldi 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.....	11
2	Hälsoekonomi	12
2.1	Effektmått.....	13
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	14
3	Resultat	17
3.1	TLV:s grundscenario.....	17
3.2	Företagets grundscenario.....	19
4	Budgetpåverkan	22
4.1	Uppskattning av patientpopulation.....	22
4.2	Budgetpåverkan för landsting och stat.....	23
5	Subvention och prisnivåer andra länder	24
5.1	Prisnivåer i andra länder.....	24
5.2	Subventionsstatus.....	24
6	Regler och praxis	26
6.1	Den etiska plattformen.....	26
6.2	Författningstext m.m.....	26
6.3	Proposition 2013/14:93 – en kort sammanfattning.....	26
6.4	Praxis rörande läkemedel för behandling av hepatit C.....	27
7	Synpunkter från externa parter	29
8	Sammanvägning	30
9	Referenser	33
Bilagor	34
	Bilaga 1 - Aktuell lagtext.....	34

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 vikt förlust.

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 i levern, manligt kön och co-infektion med kronisk hepatit B eller hiv. Även fetma och diabetes mellitus försämrar prognosen.

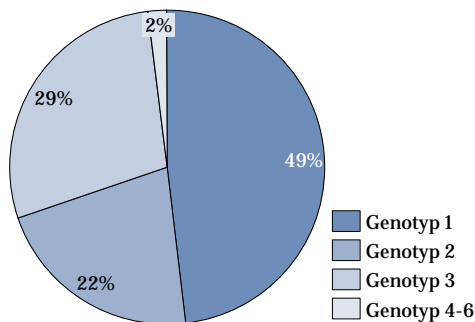
Över tid löper patienterna risk att utveckla dekompenenserad levercirros. Detta sker årligen hos 5-7 procent av patienter med kompenserad cirros. Dekompenenserad cirros är ett tillstånd som leder till minskad muskelmassa, vikt förlust och trötthet. För patienter med dekompenenserad levercirrhos bör levertransplantation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

Sovaldi innehåller den aktiva substansen sofosbuvir och har ett centralt godkännande från EMA sedan januari 2014.

1.2.1 Indikation

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

1.2.2 Verkningsmekanism

Sofosbuvir är en nukleotid som är analog till RNA-byggstenen uridin. Substansen är en prodrug vilket innebär att biotransformation behövs för att substansen ska få sin aktiva form. Efter intracellulär fosforylering utövar sofosbuvir sin aktivitet som trifosfat, genom hämning av hepatit C-virus (HCV)-RNA-polymeras, även kallat för NS5B

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är en 400 mg tablett tagen oralt en gång dagligen tillsammans med föda.

Sovaldi ska endast användas i kombination med andra läkemedel. Monoterapi med Sovaldi rekommenderas inte. Rekommenderade läkemedel för samtidig administrering och behandlingstid för kombinationsbehandling med Sovaldi anges i Tabell 1

Tabell 1 Rekommendation enligt produktresumén

Patientpopulation	Behandlingstid	Behandlingslängd
Genotyp 1,4,5,6	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 veckor 1)
	Sovaldi + ribavirin Endast för användning till patienter som är intoleranta mot peginterferon alfa eller för vilka behandling med peginterferon alfa är olämplig	24
Genotyp 2	Sovaldi + ribavirin	12 veckor 1)
Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin + peginterferon alfa	12 veckor 1)
	Sovaldi + ribavirin	24 veckor

1) Potentiell förlängning av behandlingstiden efter 12 veckor och upp till 24 veckor ska övervägas, särskilt för de subgrupper som har en eller flera faktorer historiskt förknippade med lägre svarsfrekvenser mot interferonbaserad behandling (t.ex. avancerad fibros/cirros, höga viruskoncentrationer vid baseline, svart etnicitet, IL28B icke-CC-genotyp, tidigare uteblivet svar på behandling med peginterferon alfa och ribavirin).

1.3 Sovaldi 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 behandlingsarsenalet 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 med 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)	eller	eller	eller		
Genotyp 1 (~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"/>
Genotyp 2 (~22%)	<input checked="" type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	eller	<input type="checkbox"/>	eller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+ <input checked="" type="checkbox"/>
Genotyp 3 (~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 type="checkbox"/>	eller	<input type="checkbox"/>	eller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+ <input checked="" type="checkbox"/>
Genotyp 4 (~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"/>

* 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 ¹⁾	
	Sovaldi + Daklinza	A1	12 veckor ¹⁾	
	Sovaldi + ledipasvir	A1	12 veckor ¹⁾	
	ABT 450+ombitasvir+ dasabuvir		12 veckor ¹⁾	
	Sovaldi +peginterferon +ribavirin	B1	12 veckor ²⁾	
2	Sovaldi+ ribavirin	A1	12 veckor	
	Peginterferon+ ribavirin	A2	12-16 veckor ²⁾	
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 ³⁾	

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 dekompenenserad 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+ lepidasvir	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 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: Det relativa jämförelsealternativet för behandling med Sovaldi skiljer sig åt beroende vilken genotyp av hepatit C som patienten har samt om patienten tidigare genomgått interferonbehandling. För patienter med genotyp 1, som har kunnat genomgå interferonbehandling, bedöms det relevanta jämförelsealternativet vara

Incivo+peginterferon+ ribavirin. För genotyp 2,3,4 är det relevanta jämförelsealternativet istället ribavirin + peginterferon.

1.4.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Svårighetsgraden av sjukdomen hepatit 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 experterna 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

Tabell 4: Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation
<i>Genotyp 1</i> NEUTRINO[1]	Singelarm	Ingen	327
COSMOS[2]	Randomiserad blindad	12 eller 24 veckor	167
<i>Genotyp 2 och 3</i> VALENCE[3]	Oblindad	Ingen	419
FISSION[1]	Randomiserad	Peginterferon /ribavirin	253/243
POSITRON[4]	Randomiserad	Genotyp 2 / Genotyp 3	109/98
FUSION[4]	Randomiserad	12 veckors /16 veckors behandling	103/98

Läkemedelsverket har bidragit i att bedöma utfallet relativt sett mellan olika behandlingsregimer.

Resultat

Genotyp 1:

NEUTRINO (Sovaldi+ peginterferon+ ribavirin)

Den pivotala studien av genotyp 1 vid marknadsgodkännandet för Sovaldi var NEUTRINO. 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. I Läkemedelsverkets bakgrundsunderlag jämförs de viktigaste baseline-karaktäristika i NEUTRINO-studien med de som förelåg i ADVANCE respektive SPRINT-2 studien, som var pivotala för telaprevirs respektive boceprevirs 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 och SPRINT.

Tabell 5: 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 5. 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 Sovaldi i kombination med Olysio. Studien hade fyra armar. Återigen accepterades studiedesignen av de regulatoriska myndigheterna då patienterna var ännu mer svårbehandlade än i NEUTRINO studien (Tabell 6), d.v.s. de var äldre, hade högre andel afroamerikaner, högre andel cirrotiker.

Tabell 6: Baselinekaraktäristika av prognostisk betydelse i NEUTRINO och COSMOS

	NEUTRINO	COSMOS
Medianålder	54	57

Svart/afro-amerikan	16,5 %	19 %
Cirros	16,7 %	24 %
Median baseline HCV-RNA	6,6 log ₁₀ IU/mL	6,7 log ₁₀ IU/mL
IL28B non C/C genotyp	71 %	86 %

Behandlingsresultatet visas i Tabell 7. 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 även tidigare har behandlats och inte fått svar från tidigare behandling av peginterferon och ribavirin fick väldigt höga SVR värden.

Tabell 7: 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

Genotyp 2 och genotyp 3.

Fyra fas-III-prövningar förelåg vid ansökan om marknadsgodkännande: FISSION, POSITRON FUSION och VALENCE-studien. Effekten av sofosbuvir och ribavirin var olika mot genotyp 2 respektive 3. Exempelvis är det en stor skillnad av respons för 12 veckors behandling mellan dessa två genotyper.

Genotyp 2

För genotyp 2 är SVR responsen för regimen Sovaldi + ribavirin 95 procent för 12 veckor i en behandlingsnaiv population och 93 procent i en patientpopulation som är olämplig eller inte tål interferonbehandling. Detta är statistisk signifikant högre än 78 procent som nåddes i Peginterferon + ribavirin armen. Bland behandlingserfarna är responsfrekvensen 82 procent för 12 veckors terapi och 89 procent för 16 veckors terapi. EMA anger i assessment report att Sovaldi+ribavirin 12 veckors behandling är en optimerad eller när optimerad behandlingsregim. Man kan för subgrupper som behandlingserfarna eller cirrotiker få en lägre respons, men där kan man ifall det blir en misslyckad respons ha goda möjligheter till en framgångsrik återbehandling.

Detta indikerar att 12 veckors behandling av genotyp 2 med sofosbuvir och ribavirin ger SVR hos över 90 procent av de behandlade patienterna. Ett möjligt undantag är patienter med cirros. Antalet sådana patienter var dock lågt i studierna varför viss osäkerhet föreligger. I sådana fall kan längre behandling övervägas, enligt den europeiska produktresumén. Marginalnyttan vid ett sådant förfarande är dock oklar.

Genotyp 3

Sovaldi+ribavirin

Resultat av behandling av genotyp 3- infektion från i FISSION, FUSION och VALENCE-studierna redovisas i Tabell 3.

Hos icke-cirrotiker utan negativa prognostiska faktorer förväntas således höga SVR-nivåer vid behandling av genotyp 3 med Sovaldi och ribavirin i 24 veckor. Hos patienter med avancerad leversjukdom och sådana som sviktat vid tidigare behandling med peginterferon och ribavirin, är dock de uppnådda SVR-nivåerna låga (exempelvis 60 procent hos behandlingserfarna cirrotiker i VALENCE-studien), och ett tredje preparat behövs av allt att döma för optimering av sannolikheten för SVR.

Resultat av behandling av genotyp 3- infektion från i FISSION, FUSION och VALENCE-studierna redovisas i Tabell 8.

Tabell 8: Behandling av genotyp 3-infektion. Resultat från FISSION, FUSION och VALENCE

	FISSION	FUSION		VALENCE
	SOF och RBV i 12 veckor (n = 183)	SOF och RBV i 12 veckor (n = 64)	SOF och RBV i 16 veckor (n = 63)	SOF och RBV i 24 veckor (n = 250)
SVR 12				
Tidigare obehandlade	56 %			93 % (98/105)
Ej cirros	61 %			94 % (86/92)
Med cirros	34 % (13/38)			92 % (12/13)
Tidigare behandlade		30 % (19/64)	62 % (39/63)	77 % (112/145)
Ej cirros		37 % (14/38)	63 % (25/40)	85 % (85/100)
Med cirros		19 % (5/26)	61 % (14/23)	60 % (27/45)

Hos icke-cirrotiker utan negativa prognostiska faktorer förväntas således höga SVR-nivåer vid behandling av genotyp 3 med sofosbuvir och ribavirin i 24 veckor. Hos patienter med avancerad leversjukdom och svagt stöd till behandlingen, exempelvis sådana som sviktat vid tidigare behandling med peginterferon och ribavirin, är dock de uppnådda SVR-nivåerna fortsatt låga (exempelvis 60 procent hos behandlingserfarna cirrotiker i VALENCE-studien). Enligt Läkemedelsverket behövs förmodligen ett tredje preparat av allt att döma för optimering av sannolikheten för SVR.

På basen av utfall av 12 veckors behandling med sofosbuvir, peginterferon och ribavirin för patienter med genotyp 1, förväntas denna regim vara högeffektiv även hos patienter med genotyp 3 som tolererar interferon. Detta antagande stöds av sparsamma data från fas II-studier. Data som tillkommit senare visar att en första generationens NS5A-hämmare lämpligen används i kombination med sofosbuvir och ribavirin i sådana fall.

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 (mätt 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 och dessa skattningar kan användas för att jämföra de olika behandlingsregimerna för patienter med genotyp 1.

För genotyp 4 kan man extrapolera resultaten för Sovaldi+ Olysio

För genotyp 2 patienter fås en optimal dosering vid 12 veckor av Sovaldi+ ribavirin. Här finns till skillnad från de andra genotyperna en jämförande studie där Sovaldi+ ribavirin visar statistisk signifikans mot peginterferon + ribavirin.

Till skillnad från genotyp 1 och 2 fås otillräcklig SVR nivå vid 12 veckors behandling för patienter med genotyp 3. Enligt EMA kan för genotyp 3 vid 24 veckors behandling ge kraftigt ökad respons som närmar sig de nivåer som finns för behandling för genotyp 2 för 12 veckor.

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 den bredare uppföljning som förväntas ske inom ramen för det uppföljningsprotokoll som formulerats av Ordnat Införande i Samverkan (OtiS) och de instruktioner som formuleras i NLT-rekommendationen för Sovaldi.

2 Hälsoekonomi

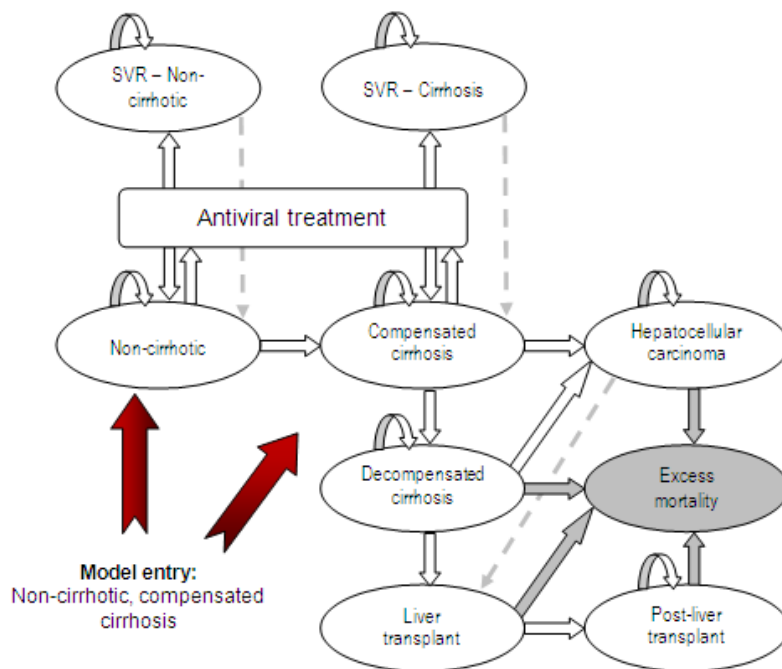
Eftersom kliniska prövningar är för korta för att spegla långtidseffekter och kostnader av kronisk hepatit C så har företaget gjort en modellsimulering. Modellen är en Markovmodell som antar ett livstidsperspektiv.

Patienten går in i modellen antingen som cirrotiker eller som icke-cirrotiker. Efter behandling kan patienten antingen nå virusfrihet (SVR), eller inte svara på behandlingen. Vid SVR ses patienten som botad och löper ingen risk för framtida leverkomplikationer eller återinfektion i hepatit C. Patienter som nått SVR befinner sig därför i det stadiet resten av modellsimuleringen, alternativt dör med en sannolikhet som är samma som för normalpopulationen.

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

Patienterna antas vara 40 till 45 år gamla då de genomgår behandling. Modellen antar ett samhällsperspektiv och kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent. Cykellängden är ett år.

Figur 3 Modellstruktur Sovaldi



**Patients can die in each health state. The gray health state title "excess mortality" represents the disease-specific mortality associated with having decompensated cirrhosis, liver transplant or hepatocellular carcinoma.*

TLV:s bedömning: Modellens struktur är vanligt förekommande i kostnadseffektstudier av kronisk hepatit C, och är ursprungligen utvecklad av Bennett et al (1997). Modellen används bland annat i utvärderingen av Sovaldi från NICE i England. I modellen befinner sig patienterna vid behandlingsstart antingen i stadiet "cirrotiker" eller "icke-cirrotiker". På TLV:s begäran har företaget även gjort separata analyser för patienter i

¹ Townsend 2011

fibrosstadium F0-F1, F2, F3 samt F4. Eftersom modellstrukturen inte är gjord för en sådan analys har detta inneburit förenklingar av sjukdomsförloppet. Förenklingarna medför en ökad osäkerhet i analyserna och resultatet ska därför tolkas med försiktighet.

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 (F0-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 två hälsotillstånd vid analysstart: cirros och icke-cirros. Eftersom värden behöver prioritera efter fibrosstadium hade det varit bättre med en modell som i större utsträckning tog hänsyn till olika fibrosstadier. TLV har använt resultaten för icke-cirrotiker som uppskattning av utfallet för F0-F2 och cirrotiker som uppskattning för F3-F4 i vårt grundscenario.

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 [5]. Progressionstakten för patienter som befinner sig i tidiga stadier av sjukdomen är troligen lägre än för senare stadier.

TLV bedömer att företagets modell troligtvis överskattar progressionstakten för patienter med lägre fibrosstadium, eftersom den antar en linjär progressionstakt och det inte går att justera övergångssannolikheterna inom gruppen icke-cirrotiker. Modellen klarar med andra ord inte av att utvärdera kostnadseffektiviteten av att behandla patienter som befinner sig specifikt i F0, F1 eller F2 utan enbart gruppen F0-F2 som helhet, vilket är en brist eftersom modellen därmed inte svarar på frågan om när i sjukdomsförloppet det är optimalt att behandla.

Kostnadseffektiviteten försämras troligtvis om behandlingen sätts in på patienter som befinner sig i fibrosstadium F0 eller F1, i första hand beroende på att en del patienter hinner avlida av andra orsaker än följsjukdomar relaterade till hepatit C.

Företaget har även skickat in analyser uppdelat på fibrosstadier separat men analyserna går inte att justera efter TLV:s bedömningar och presenteras därför enbart i kapitel 3.2 *Företagets grundscenario*.

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 man delar in patienterna i subgrupper.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Nyttovikter för de olika hälsotillstånden hämtar företaget från Wright et al 2006 [6]. 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 används i flera andra kostnadseffektivitetsutvärderingar, bland annat av NICE [7]. Nyttovikterna för olika hälsotillstånd redovisas nedan.

Tabell 9 nyttovikter vid olika hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Nyttovikt	Källa
Icke-cirrotisk	0,74	Wright et al 2006
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

Uppgifter om nedsättning av livskvalitet under behandling med peginterferon och ribavirin (p.g.a. biverkningar) har företaget tagit fram genom en systematisk litteraturoversikt. För Incivo och Sovaldi hämtas de från kliniska studierna. Även dessa används vid utvärderingen för Sovaldi av NICE.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som företaget ansökt om är 121 967 kronor (AUP) per förpackning om 28 tabletter av Sovaldi. Sovaldi används tillsammans med andra läkemedel och därför tillkommer kostnader för dessa. 12 veckors behandling med Sovaldi i kombination med Olysio har företaget uppskattat kostar 626 000 kronor. 24 veckors behandling med Sovaldi i kombination med Olysio har företaget uppskattat kostar 1 253 000 kronor. Eftersom TLV inte fastställt något pris för Olysio så använder företaget priset från Apoteket AB:s hemsida.

Trippelbehandling med Incivo, peginterferon och ribavirin beräknar företaget kostar 409 000 kronor för en kur då Incivo används i 12 veckor och behandling med peginterferon och ribavirin fortsätter ytterligare 36 veckor². I modellen justeras kostnaden utifrån användningen i de kliniska studierna, vilket ger en kostnad på 331 000 kronor.

Nedanstående tabell sammanfattar läkemedelskostnaderna för olika behandlingsalternativ.

Tabell 10 Läkemedelskostnader olika behandlingsalternativ

Behandlingskombination	Kostnad per kur (AUP)
Sovaldi (24 v) +ribavirin (24 v)	770 000
Sovaldi (12 v) +Olysio (12 v)	626 000 kr
Sovaldi (24 v) + Olysio (24 v)	1 253 000 kr
Incivo (12 v) +peginterferon (48 v)+ribavirin (48 v)	409 000 kr
Peginterferon (24-48 v)+ribavirin (24-48 v)	70 000 – 140 000 kr

Behandlingslängd

² Ribavirin doseras efter vikt och företaget har antagit att patienterna väger i genomsnitt 79 kg

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 av kostnadseffektiviteten av att behandla med Sovaldi och Olysio i 24 veckor jämfört med 12 veckor. Enligt analyserna uppgår kostnaden per QALY till cirka 6 miljoner kronor för fibrosstadium F0-F2 och 1,5 miljoner kronor i fibrosstadium F3-F4. Analyserna visar på vad som händer med kostnadseffektiviteten om patienterna skulle överbehandlas, men visar inte att det i sig inte är kostnadseffektivt att behandla de som behöver längre behandling än 12 veckor.

Företaget har överskattat kostnaden för peginterferon i sin modell, vilket har justerats i TLV:s analyser.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Under behandlingstiden tillkommer förutom läkemedelskostnader även kostnader för monitorering och eventuellt kostnader för behandling av biverkningar. Om ingen behandling ges, eller om patienten inte svarar på behandling så innebär det stora vårdkostnader i samband med att patienten når svårare sjukdomstillstånd. Indirekta kostnader för sjukskrivningar tillkommer både under behandling och då patienten progredierar i sjukdomen.

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. Vidare antas patienter med cirros kräva mer monitorering än icke-cirrotiker.

Kostnader för biverkningar

Företaget inkluderar kostnader för läkemedelsbehandling vid biverkningar, men har inte skattat kostnader för sjukvårdskontakter i samband med biverkningar. Det gör att sjukvårdskostnaderna för behandlingar med peginterferon troligen underskattas vilket är till Sovaldis nackdel.

För behandlingsregimer som inkluderar Sovaldi antas inga kostnader för biverkningar. För trippelbehandling med Invivo, peginterferon och ribavirin uppgår kostnaden för biverkningar i modellen till cirka 2 000 kronor.

Kostnader för hälsostadier

Årliga kostnader för olika hälsostadium inkluderar vårdkostnader som uppkommer då patienten progredierar i sjukdomen (det vill säga när stadierna dekompenenserad cirros, levercancer, eller genomgår en levertransplantation). Kostnader för hälsostadier har företaget till stor del hämtat från publicerade källor (Bernfort et al 2006 [8], Lidgren et al 2007 [9] samt Grishchenko et al 2009 [10]) som speglar svenska förhållanden.

TLV:s bedömning: Företaget hämtar kostnaden för levertransplantation från ett genomsnitt av Lidgren et al 2007 och Bernfort et al 2006, vilket resulterar i en kostnad på 920 000 kronor. TLV använder istället Västra götalandetsregionens utomlänsprislista från 2014 för motsvarande kostnad, eftersom den är nyare och bedöms spegla den faktiska kostnaden bättre. Det ger en kostnad på 1 070 000 kronor. Vilken av de två källorna som används har dock mycket liten inverkan på resultatet.

2.2.3 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader består i företagets analys av produktivitetsförändringar under behandlingstiden och i sjukare stadier. Patienter som behandlas med interferon beräknas på grund av biverkningar vara sjukskrivna på heltid under själva behandlingen, medan de som behandlas utan interferon beräknas kunna arbeta som vanligt under behandlingen.

Patienter som uppnår SVR (virusfrihet) antas i företagets modell kunna återgå i full sysselsättning.

Majoriteten av patienterna antas i modellen kunna fortsätta arbeta då de har mild, moderat och kompenserad cirros. Patienter som når de svårare stadierna dekompensterad cirros, levercancer eller genomgår en levertransplantation antas däremot arbeta i betydligt lägre utsträckning. Två år efter en levertransplantation beräknas dock patienterna kunna återgå till arbetet. Analysen inkluderar inte kostnader för ökad överlevnad.

I modellen innebär detta en produktivitetsvinst för behandlingsregimer som inkluderar Sovaldi, eftersom risken att nå de sjukaste stadierna (med höga sjukskrivningstal) är lägre än jämförelsealternativet.

TLV:s bedömning: TLV:s experter bedömer att patienterna ofta upplever trötthet de första åren även efter behandling, till och med om behandlingen varit lyckad och patienten blivit frisk. TLV:s experter betonar att det är mycket olika i vilken utsträckning hepatit c-patienter kan arbeta.

TLV gör bedömningen att företaget överskattat produktionsvinsten på grund av att Sovaldi används och har justerat det i TLV:s analyser. Företaget har även använt timlönen specifikt för åldersgruppen och även det är justerat i TLV:s analyser till att motsvara genomsnittlig timlön för alla personer i arbetskraften istället.

3 Resultat

Företaget presenterar ett antal olika analyser där resultatet varierar beroende på utvärderad behandlingsregim, genotyp, 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 som förväntas användas har förändrats efter LäkeMedelsverkets kunskapsunderlag om hepatit C jämförs Sovaldi i kombination med den mest aktuella tilläggsbehandlingen för respektive genotyp. Kombinationen som helhet jämförs med tidigare kombinationsbehandlingar.

3.1 TLV:s grundscenario

Genotyp 1 är den största patientgruppen och därför redovisas resultatet för de analyserna mer detaljerat. Resultaten för övriga genotyper presenteras i en sammanfattande tabell.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Kostnaden för levertransplantation har justerats efter utomlansprislistan för Västra Götalands-regionen.
- Andelen sjukskrivna och genomsnittlig timlön har justerats vilket minskar påverkan på resultatet från indirekta kostnader.
- 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

Resultatet för cirrotiker är en approximation för kostnadseffektiviteten för patienter med fibrosstadium F3 och F4. TLV gör bedömningen att kostnadseffektiviteten är liknande för båda patientgrupperna.

Sovaldi i kombination med Olysio är dominant, det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader.

Tabell 11 Resultat i TLV:s grundscenario, genotyp 1 med cirros

	Sovaldi + Olysio	Incivo + peginterferon + ribavirin	Differens
Läkemedelskostnad	626 313 kr	330 872 kr	295 441 kr
Övriga sjukvårdskostnader	202 997 kr	308 768 kr	-105 772 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	454 407 kr	827 202 kr	-372 795 kr
Kostnader, totalt	1 283 717 kr	1 466 842 kr	-183 126 kr
Levnadsår (LY)	18,07	16,88	1,19
QALYs	10,68	9,73	0,95
Kostnad per vunnet levnadsår för Sovaldi +Olysio			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för Sovaldi + Olysio			Dominant

3.1.2 Genotyp 1, patienter utan cirros

Resultatet för icke-cirrotiker är en approximation av kostnadseffektiviteten för patienter med fibrosstadium F0, F1 och F2. För patientgruppen som helhet (F0-F2) får Sovaldi i kombination med Olysio en kostnad per QALY på 44 000 kronor.

TLV gör bedömningen att kostnadseffektiviteten skiljer sig åt mellan patientgrupperna F0-F1 och F2, vilket företagets analyser också visar i stycke 3.2. Kostnadseffektiviteten är sämre för att behandla patienter som befinner sig i F0-F1 än för F2. Företagets analyser uppdelade på fibrosstadier har däremot inte gått att granska och TLV gör därför bedömningen att kostnadseffektiviteten för att behandla patienter i F0 och F1 är outredd.

Däremot skulle kostnadseffektiviteten förbättras för patienter i F2 om de gick att särskilja i modellen. Det betyder att kostnaden per QALY skulle minska för patienter i F2 från de 44 000 kr/QALY för alla patienter utan cirros (F0-F2).

Tabell 12 Resultat i TLV:s grundscenario, genotyp 1 utan cirros

	Sovaldi + Olysio	Incivo + peginterferon + ribavirin	Differens
Läkemedelskostnad	626 313 kr	330 872 kr	295 441 kr
Övriga sjukvårdskostnader	35 168 kr	61 794 kr	-26 625 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	221 381 kr	470 140 kr	-248 759 kr
Kostnader, totalt	882 863 kr	862 806 kr	20 057 kr
Levnadsår (LY)	22,37	22,23	0,15
QALYs	17,55	17,10	0,46
Kostnad per vunnet levnadsår för Sovaldi +Olysio			137 168 kr
Kostnad per vunnet QALY för Sovaldi + Olysio			44 028 kr

3.1.3 Genotyp 2 och 3, med och utan cirros

Incivo ingår inte i jämförelsealternativet för genotyp 2 och 3. För genotyp 2 och 3 är Sovaldi i kombination med Ribavirin dominant för cirrotiker (F3-F4), det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader.

Med samma resonemang som i stycke 3.1.2 ovan gör TLV bedömningen att kostnadseffektiviteten för patienter med fibrosstadier F0-F1 skulle försämrats jämfört med genomsnittet för F0-F2 om de gick att skilja ut i modellen medan den skulle förbättras för patienter med fibrosstadium F2. Kostnaden per QALY skulle alltså bli högre än 320 000 kr/QALY (genotyp 2) respektive 820 000 kr/QALY (genotyp 3) för patienter med F0-F1 och lägre för F2.

Tabell 13 Resultat i TLV:s grundscenario, genotyp 2 och 3, med och utan cirros

Genotyp	Behandlingsregim	Fibrosgrad	Jämförelsealternativ	
			Peginterferon + ribavirin	Ingen behandling
Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin (12 v)	Icke-cirrotiker	321 589 kr/QALY	dominant
		Cirrotiker	dominant	dominant
Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin (24 v)	Icke-cirrotiker	818 760 kr/QALY	dominant
		Cirrotiker	dominant	dominant

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 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 3 och 4 och kring den slutsatsen är osäkerheten låg.

3.2 Företagets grundscenario

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Kostnaden för levertransplantation hämtas från ett genomsnitt av Lidgren et al 2007 och Bernfort et al 2006.
- Andelen sjukskrivningar i svårare sjukdomsstader är högre, och den genomsnittliga timlönen är högre skattad än i TLV:s grundscenario.
- Patienterna har en genomsnittlig ålder på 40 till 45 år (beroende på genotyp).

3.2.1 Genotyp 1, patienter utan cirros

I företagets grundscenario är Sovaldi i kombination med Olysio dominant för patienter utan cirros (F0-F2), det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader än trippelbehandling med Incivo, peginterferon och ribavirin.

Tabell 14 Resultat i företagets grundscenario, genotyp 1 utan cirros

	Sovaldi + Olysio	Incivo + peginterferon + ribavirin	Differens
Läkemedelskostnad	626 313 kr	330 872 kr	295 441 kr
Övriga sjukvårdskostnader	35 109 kr	61 491 kr	-26 382 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	305 446 kr	648 436 kr	-342 989 kr
Kostnader, totalt	966 868 kr	1 040 798 kr	- 73 931 kr
Levnadsår (LY)	22,37	22,23	0,15
QALYs	17,55	17,10	0,46
Kostnad per vunnet levnadsår för Sovaldi +Olysio			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för Sovaldi + Olysio			Dominant

3.2.2 Genotyp 1, patienter med cirros

I företagets grundscenario är Sovaldi i kombination med Olysio dominant för patienter med cirros (F3-F4), det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader än trippelbehandling med Incivo, peginterferon och ribavirin.

Tabell 15 Resultat i företagens grundscenario, genotyp 1 med cirros

	Sovaldi + Olysio	Incivo + peginterferon + ribavirin	Differens
Läkemedelskostnad	626 313 kr	330 872 kr	295 441 kr
Övriga sjukvårdskostnader	228 994 kr	344 733 kr	-115 739 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	514 241 kr	1 001 483 kr	-487 242 kr
Kostnader, totalt	1 369 548 kr	1 677 088 kr	- 307 540 kr
Levnadsår (LY)	21,32	19,55	1,77
QALYs	12,62	11,30	1,31
Kostnad per vunnet levnadsår för Sovaldi +Olysio			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för Sovaldi + Olysio			Dominant

3.2.3 Olika genotyper och fibrosstadier

Företaget har på TLV:s begäran försökt dela upp sina analyser efter fibrosstadium. Uppdelningen är olika för de olika genotyperna beroende på vilka data på effektmåttet SVR som finns att tillgå. För F0-F2 är därför osäkerheten i resultaten mycket hög, medan den är lägre för F3-F4.

Precis som i TLV:s analyser är Sovaldi med olika tilläggsbehandlingar dominant för F3-F4, det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader än jämförelsealternativet.

Tabell 16 Resultat i företagens grundscenario

Genotyp	Behandlingsregim	Fibrosstadium	Jämförelsealternativ		
			Ingen behandling	Peginterferon +ribavirin	Incivo + peginterferon +ribavirin
Genotyp 1	Sovaldi + Olysio (12 veckor)	F0-F1			412 195 kr/QALY
		F2			dominant
		F3-F4			dominant
Genotyp 2	Sovaldi + ribavirin (12 veckor)	F0	dominant	dominant	
		F1-F2	dominant	257 807 kr/QALY	
		F3-F4	dominant	dominant	
Genotyp 3	Sovaldi + ribavirin (24v)	F0-F2		535 833 kr/QALY	
		F3-F4		dominant	

3.2.4 Samlad bedömning av resultaten

För genotyp 1 jämförs Sovaldi i kombination med Olysio med trippelbehandling med Incivo, peginterferon och ribavirin.

Resultatet för cirrotiker är en approximation för kostnadseffektiviteten för patienter med fibrosstadium F3 och F4. TLV gör bedömningen att kostnadseffektiviteten är liknande för båda patientgrupperna. Sovaldi i kombination med Olysio är dominant, det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader.

Företagets analyser uppdelade på fibrosstadier har däremot inte gått att granska och TLV gör därför bedömningen att kostnadseffektiviteten för att behandla patienter i F0 och F1 är outredd. För patientgruppen som helhet (F0-F2) får Sovaldi i kombination med Olysio en kostnad per QALY på 44 000 kronor.

Däremot skulle kostnadseffektiviteten förbättras för patienter i F2 om de gick att särskilja i modellen. Det betyder att kostnaden per QALY skulle minska för patienter i F2 från de 44 000 kr/QALY för alla patienter utan cirros (F0-F2).

För genotyp 2 och 3 jämförs Sovaldi i kombination med ribavirin mot peginterferon+ribavirin. För genotyp 2 och 3 är Sovaldi i kombination med Ribavirin dominant för cirrotiker (F3-F4), det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader.

Med samma resonemang som för genotyp 1 ovan gör TLV bedömningen att kostnadseffektiviteten för patienter med fibrosstadierna F0-F1 är outredd medan den skulle förbättras för patienter med fibrosstadium F2. Kostnaden per QALY skulle alltså bli högre än 320 000 kr/QALY (genotyp 2) respektive 820 000 kr/QALY (genotyp 3) för patienter med F0-F1 och lägre för 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.

4 Budgetpåverkan

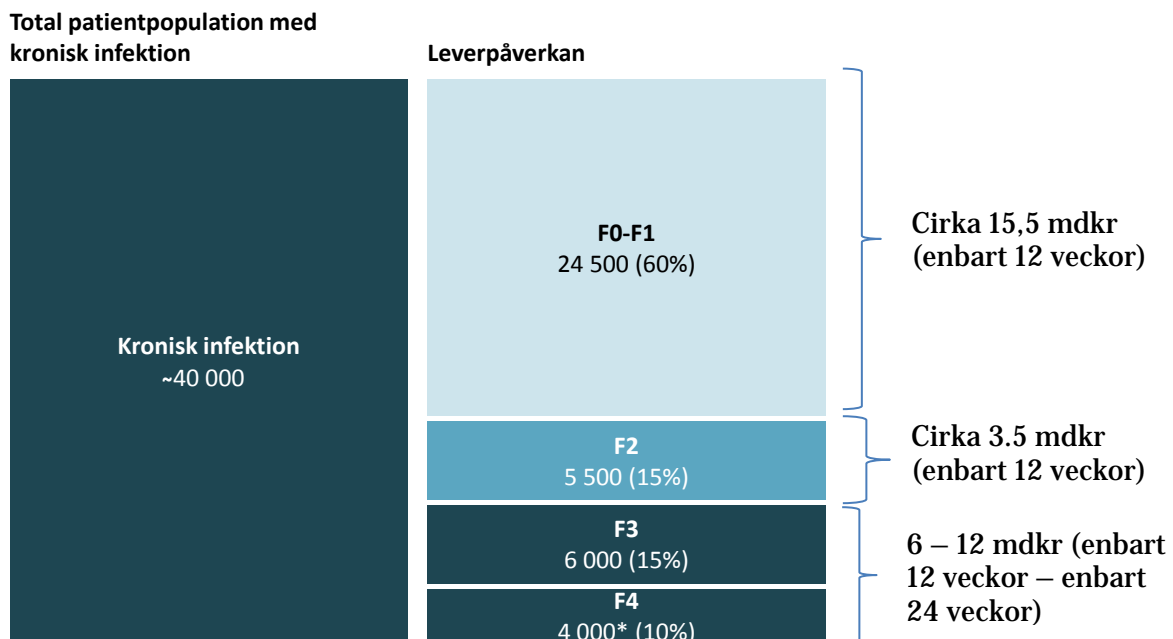
4.1 Uppskattning av patientpopulation

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[11] 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 ny behandling
- 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 12-veckorskur 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 F0 och F1 kan beräknas uppgå till cirka 15,5 miljarder kronor. De med fibrosstadium F0-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.

[-----

-----]

[-----

-----]

[-----]

5 Subvention och prisnivåer andra länder

5.1 Prisnivåer i andra länder

Gilead har inkommit med uppgifter kring bolagets prissättning för sju europeiska länder. I övriga europeiska länder har Sovaldi enligt uppgift ännu inte lanserats och därmed anges inte prisuppgifter för dessa från bolaget. I figur 11 nedan redovisas bolagets angivna prisnivåer på de olika marknaderna. Notera att förhandling kring priser inom flera europeiska marknader sker först efter introduktion, ibland med retroaktiv reglering av tidigare prisnivåer. [-----]. Dock framgår inte av uppgifterna vilka eventuella rabattar som andra länder fått eller om det finns pågående prisförhandlingar på marknaden.

[-----]

Borttaget eftersom företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

Försäljning per marknad (definierat som antal sålda förpackningar) redovisas i figur 12 nedan. Data kring försäljningen påverkas både av befolkningsstorlek och av prevalens inom respektive land samt när produkt lanserats och vilka begränsningar kring ersättning som finns, se 5.2.

Borttaget eftersom företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

5.2 Subventionsstatus

Nedan följer en kort redogörelse av aktuell status för de länder som har fattat beslut kring begränsning för vilka patienter som får ersättning för behandling med Sovaldi. Uppgifterna är inhämtade ifrån Gileads ansökan om inträde i läkemedelsförmånen.

Notera att nuvarande begränsningar i vissa fall kan vara i väntan på ytterligare beslut eller förändringar på respektive marknad.

Restriktioner kring ersättningsbesluten förekommer inom Europa och många länder begränsar användandet av Sovaldi endast till de patienter som inte tål interferon.

Exempel på länder och dess begränsningar:

- **Frankrike:** Ersättning endast för patienter som fallerat på tidigare behandling eller som har kontraindikationer mot proteashämmare-, pegINF- eller ribavirinbehandling och som har allvarlig sjukdom, står på väntelista för levertransplantation eller har levertransplanterats och återinfekterats med hepatit C virus.
- **Storbritannien:**
 - Skottland (SMC):
 - Begränsningar kring Genotyp 2 och Genotyp 3 (behandlingsnaiva) där Sovaldi bara ges till patienter som inte tål interferon
 - Övriga Storbritannien (NICE):
 - Positiv rekommendation i väntan på finalt beslut under 2014
 - Rekommenderar behandling med Sovaldi+pegINF+Ribavirin för;
 - genotyp 1 och 3 (naiva och erfarna)
 - Rekommenderar behandling med Sovaldi+Ribavirin för;
 - genotyp 2 (naiva) för de som inte tål interferon
 - genotyp 2 (erfarna)
 - genotyp 3 (naiva och erfarna) för de som inte tål interferon (bara cirrotiker)
- **Österrike:** Ersättning för F3-F4 med följande kriterier:
 - Genotyp 2: 12 veckor med Ribavirin för tidigare behandlingserfarna patienter eller för de som inte tål interferon
 - Genotyp 3: 24 veckor med Ribavirin för patienter som inte tål interferon
 - Genotyp 5-6: 12 veckors behandling med pegINF+Ribavirin eller 24 veckor med Ribavirin för de patienter som inte tål interferon

Det finns en pågående intensiv debatt inom Europa kring behov av att begränsa läkemedelsanvändandet då de nya läkemedlen har potential 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[12].

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 livscykeln 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 provat 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 den mest relevanta jämförelse alternativet 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

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden av kronisk hepatit C som varierande. Hos asymptomatiska patienter har svårighetsgraden bedömts som låg, medan den hos de svårast sjuka patienterna, d.v.s. de som utvecklar levercancer eller behöver levertransplantation, har bedömts som hög. TLV:s tidigare bedömning av svårighetsgraden av hepatit C överensstämmer med skattningen från de tre experter som TLV anlitar i nuvarande ärende. Experterna bedömer svårighetsgraden som låg hos asymptomatiska patienter (F0-F1), medan den hos de svårast sjuka, det vill säga de som utvecklar levercancer eller behöver levertransplantation, är hög (F3-F4). För patienter som befinner sig i fibrosstadium 2 (F2) har svårighetsgraden däremot bedömts som varierande.

För genotyp 1 jämförs Sovaldi i kombination med Olysio mot Incivo+peginterferon+ribavirin.

Resultatet för cirrotiker är en approximation för kostnadseffektiviteten för patienter med fibrosstadium 3 och 4 (F3-F4). TLV gör bedömningen att kostnadseffektiviteten är liknande för båda patientgrupperna. Sovaldi i kombination med Olysio är dominant, det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader.

Företagets analyser uppdelade på fibrosstadier har däremot inte gått att granska och TLV gör därför bedömningen att kostnadseffektiviteten för att behandla patienter i F0 och F1 är outredd.

Däremot skulle kostnadseffektiviteten förbättras för patienter i F2 om de gick att särskilja i modellen. Det betyder att kostnaden per QALY skulle minska för F2-patienter från de 44 000 kr/QALY för alla patienter utan cirros (F0-F2).

För genotyp 2 och 3 jämförs Sovaldi i kombination med ribavirin mot Peginterferon+ribavirin. För genotyp 2 och 3 är Sovaldi i kombination med Ribavirin dominant för cirrotiker (F3-F4), det vill säga ger bättre effekt och medför lägre kostnader.

Med samma resonemang som för genotyp 1 ovan gör TLV bedömningen att kostnadseffektiviteten för patienter med fibrosstadierna F0-F1 är outredd medan den skulle förbättras för patienter med fibrosstadium F2. Kostnaden per QALY skulle alltså bli högre än 320 000 kr/QALY (genotyp 2) respektive 820 000 kr/QALY (genotyp 3) för patienter med F0-F1 och lägre för 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 3 och 4 och kring den slutsatsen är osäkerheten låg.

Den samlade läkemedelskostnaden för behandling med Sovaldi 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 Sovaldi ur samhälls-ekonomiska 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 Sovaldi 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 motiverad 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.

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 Sovaldi 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 Sovaldi ur samhälls-ekonomiska 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 Sovaldi 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 motiverad 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 motiverad 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.

9 Referenser

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] S. Zeuzem, G. M. Dusheiko, R. Salupere, A. Mangia, R. Flisiak, R. H. Hyland, *et al.*, "Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3," *N Engl J Med*, vol. 370, pp. 1993-2001, May 22 2014.
- [4] I. M. Jacobson, S. C. Gordon, K. V. Kowdley, E. M. Yoshida, M. Rodriguez-Torres, M. S. Sulkowski, *et al.*, "Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options," *N Engl J Med*, vol. 368, pp. 1867-77, May 16 2013.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] (2014-10-08). *Hepatitis C (chronic) - sofosbuvir: appraisal consultation 2*. Available: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag445/documents>
- [8] L. Bernfort, K. Sennfalt, and O. Reichard, "Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden," *Scand J Infect Dis*, vol. 38, pp. 497-505, 2006.
- [9] M. Lidgren, A. Hollander, O. Weiland, and B. Jonsson, "Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost-effectiveness and quality of life," *Scand J Gastroenterol*, vol. 42, pp. 867-77, Jul 2007.
- [10] M. Grishchenko, R. D. Grieve, M. J. Sweeting, D. De Angelis, B. J. Thomson, S. D. Ryder, *et al.*, "Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice," *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 25, pp. 171-80, Apr 2009.
- [11] 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.
- [12] "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.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

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.