

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Viekirax (ombitasvir, paritaprevir och ritonavir) och Exviera (dasabuvir)

**Utvärderad indikation**

Viekirax/Exviera är indicerat för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna.

Diarienummer: 4720/2014, 4721/2014

Datum för nämndmöte: 2014-03-26

Punkt enligt föredragningslista: 19 och 20

## ANSÖKAN 4720/2014, 4721/2014

Produktnamn (beredningsform):	Viekirax (tablett), Exviera (tablett)
Företag:	AbbVie AB
Typ av ansökan:	Nyansökan
Sista beslutsdag:	2015-08-02
<i>Beskrivning av läkemedlet och sjukdomen</i>	
Aktiv substans:	Viekirax: ombitasvir, paritaprevir och ritonavir Exviera: dasabuvir
ATC-kod:	J05A
Användningsområde:	Kronisk hepatit C
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande
Antal patienter som lider av sjukdomen i Sverige:	40 000 till 45 000
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år, vid fullskalig försäljning:	[-----]
Mest relevanta behandlingsalternativ:	Harvoni (med eller utan ribavirin)
Terapiområdets totala omsättning per år:	Se kapitel 4

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP	AUP
Exviera filmdragerad tablett	250 mg	56 tabletter	10 018	10 185
Viekirax filmdragerad tablett	12,5 mg / 75 mg / 50 mg	56 tabletter	115 204	115 371

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Lisa Landerholm (medicinsk utredare), Ylva Kalin (hälsoekonom) och Lena Telerud (jurist)

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

Kliniska experter: Soo Aleman docent/biträdande överläkare och Ann-Sofi Duberg medicine doktor/överläkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: AbbVie AB

Diarienummer: 4720/2014, 4721/2014

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

**Beslutsförslag:**

Bifall med begränsning och villkor

Viekirax/Exviera 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.

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

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

**Villkor:**

Viekirax/Exviera 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

---

Läkemedlen Viekirax och Exviera är avsedda att användas vid behandling av kronisk hepatit C hos vuxna. Viekirax innehåller de aktiva substanserna ombitasvir, paritaprevir och ritonavir. Ritonavir är inte verksamt mot hepatit C-virus, men när paritaprevir ges tillsammans med ritonavir ökar den systemiska exponeringen av paritaprevir. Exviera innehåller den aktiva substansen dasabuvir. Viekirax och Exviera godkändes centralt av EMA den 15 januari 2015.

Enligt produktresumén kan Viekirax i kombination med Exviera med eller utan ribavirin ges till patienter med hepatit C av genotyp 1. Viekirax i kombination med ribavirin kan även ges till patienter med genotyp 4, men då utan Exviera. Viekirax och Exviera ska enligt produktresuméerna ges i 12-24 veckor beroende på patientgrupp. Patienter som kan behöva 24 veckors behandling är de med kompenserad cirros och genotyp 1a eller genotyp 4 (se produktresumé).

Hepatit C är ett virus som infekterar levern och skadar levercellerna. Det finns cirka 40 000 till 45 000 patienter i Sverige med hepatit C. Det finns sex olika genotyper (1-6) av hepatit C-virus, som svarar olika på olika behandlingar. Hepatit C-virusinfektion klassas enligt smittskyddslagen (2004:168) som en allmänfarlig sjukdom.

Under år 2014 och 2015 har flera nya antivirala läkemedel för behandling av hepatit C introducerats. TLV fattade beslut om subvention av Sovaldi<sup>1</sup> (sofosbuvir) och Olysio<sup>2</sup> (simeprevir) i oktober 2014, av Daklinza<sup>3</sup> (daklatasvir) i december 2014, och av Harvoni<sup>4</sup> (sofosbuvir/ledipasvir) i februari 2015. Läkemedlen skiljer sig åt bland annat avseende vilka genotyper som täcks. I flera fall rekommenderas att läkemedlen kombineras med varandra och i vissa fall med ribavirin. Då de nya läkemedlen kombineras behöver inte interferon ges, vilket gör att patienten slipper många besvärliga biverkningar som tidigare var förknippade med hepatit C-behandling. Direkt jämförande studier mellan de interferonfria behandlingsalternativen saknas.

De nya läkemedlen är effektivare än tidigare interferonbaserade behandlingsalternativ. Studier har visat att en mycket stor andel av de behandlade patienterna inte längre har mätbara virusnivåer i blodet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12) med de nya läkemedlen. Fler patienter kan idag botas och behandlingens längden har kunnat förkortas jämfört med tidigare.

Vid kronisk hepatit C omvandlas över tid de skadade levercellerna till bindväv, d.v.s. det sker en fibrosutveckling. I Läkemedelsverkets kunskapsunderlag<sup>5</sup> från juli 2014 rekommenderas behandling utifrån en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium tillmäts stor betydelse.

Då patienterna inte har hunnit utveckla, eller har obetydlig fibros (fibrosstadium F0 och F1), kan man enligt kunskapsunderlaget vanligen avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen. Patienter med dessa fibrosstadier är utifrån levermedicinska grunder lågt prioriterade för behandling.

---

<sup>1</sup> Se TLV-beslut dnr 1450/2014

<sup>2</sup> Se TLV-beslut dnr 1890/2014

<sup>3</sup> Se TLV-beslut dnr 2323/2014

<sup>4</sup> Se TLV-beslut dnr 4091/2014

<sup>5</sup> Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – kunskapsunderlag", 2014.

Tillgänglig på: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV\\_kunskapsunderlag\\_2014-07-03.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV_kunskapsunderlag_2014-07-03.pdf)

För patienter med måttlig fibros (fibrosstadium F2) anses behandling vara av stort medicinskt värde för att förhindra fortsatt sjukdomsutveckling. Läkemedelsverket anger dock att behandlingsstarten i de flesta fall kan senareläggas något eller några år utan att det påverkar prognos eller behandlingsresultat.

För patienter med bryggfibros (fibrosstadium F3) och levercirros (skrumplever, fibrosstadium F4) bör behandling, enligt kunskapsunderlaget, ske vid tidigaste lämpliga tillfälle.

TLV har tidigare bedömt att kronisk hepatit C i stadierna F0 till F1 normalt sett har en låg svårighetsgrad, att patienter som befinner sig i fibrosstadium F2 har en medelhög svårighetsgrad, samt att patienter i F3 till F4 har en hög svårighetsgrad.

Utifrån tillgängliga data bedömer TLV att kombinationen Viekirax och Exviera med eller utan ribavirin förefaller ha likvärdig effekt som övriga aktuella interferonfria behandlingsalternativ vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1. Vid behandling av genotyp 4-infektion förefaller Viekirax i kombination med ribavirin ha likvärdig effekt som övriga aktuella interferonfria behandlingsalternativ. Jämförande studier mellan de interferonfria behandlingsalternativen saknas dock. I vissa fall kan läkemedelsinteraktioner samt tidigare behandlingar spela roll för valet av läkemedel.

TLV bedömer att det är tillräckligt att göra en kostnadsminimeringsanalys, det vill säga en prisjämförelse mot övriga interferonfria behandlingsalternativ. I tabell 1 nedan redovisas läkemedelskostnaderna för respektive behandlingsalternativ och där framgår vilka läkemedelskombinationer som är aktuella för respektive genotyp.

TLV bedömer att behandling med Viekirax och Exviera i första hand ska jämföras med Harvoni, då Harvoni är billigast av de interferonfria behandlingsalternativen som finns idag.

Tabell 1. Läkemedelskostnader (AUP) för olika behandlingsalternativ

<b>Behandlingskombination</b>	<b>8 veckors behandling</b>	<b>12 veckors behandling</b>	<b>24 veckors behandling</b>
<b>Genotyp 1</b>			
Viekirax + Exviera	-	376 668 kr	753 336 kr
Harvoni	301 334 kr	452 001 kr	904 002 kr
Sovaldi + Olysio	-	625 812 kr	1 251 624 kr
Sovaldi + Daklinza	-	645 017 kr	1 290 033 kr
<b>Genotyp 4</b>			
Viekirax + ribavirin	-	350 157 kr	700 314 kr
Harvoni	-	452 001 kr	904 002 kr
Sovaldi + Olysio	-	625 812 kr	1 251 624 kr
Sovaldi + Daklinza	-	645 017 kr	1 290 033 kr

För behandling av genotyp 1-infektion ska Viekirax och Exviera med eller utan ribavirin användas. Givet samma behandlingstid är behandling med Viekirax och Exviera cirka 17 procent billigare än behandling med Harvoni. Enligt Harvonis produktresumé kan dock 8 veckors behandling övervägas för tidigare obehandlade patienter som inte har cirros. 8 veckors behandling med Harvoni är billigare än 12 veckors behandling med Viekirax och Exviera. Efter samråd med TLV:s tillfrågade experter bedömer vi dock att det förmodligen endast är en liten andel av de F3-patienter som är aktuella för behandling idag som kan behandlas i 8 veckor. För patientgruppen som helhet bedöms därför Viekirax och Exviera vara kostnadsbesparande vid behandling av genotyp 1-infektion.

För behandling av genotyp 4-infektion kan Viekirax och ribavirin jämföras med Harvoni med eller utan ribavirin. Viekirax och ribavirin är cirka 23 procent billigare än Harvoni, givet samma behandlingstid.

Genom att vården registrerar diagnoser och åtgärder på en relevant och detaljerad nivå i befintliga journalsystem ser TLV att en enhetlig nationell uppföljning är möjlig. En sådan registrering även vid användning av Viekirax och Exviera 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.

Liksom för övriga interferonfria behandlingsalternativ är det osäkert hur stor andel av patienterna som behöver behandlas i 24 veckor. Inom ramen för förmånslagets möjlighet till överläggningar har TLV fört en dialog med både landstingen och företaget kring denna osäkerhet. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse mellan företaget och landstingen som innebär en riskdelning utifrån behandlingstid med Viekirax och Exviera. Överenskommelsen reducerar en betydande del av osäkerheterna.

Ytterligare en osäkerhet är hur stor andel av patienterna som behandlas med Harvoni som kommer att behandlas i 8 veckor. 8 veckors behandling med Harvoni är ett mer kostnadseffektivt behandlingsalternativ än 12 veckors behandling med Viekirax och Exviera. För att behandling med Harvoni ska vara billigare på gruppnivå än behandling med Viekirax och Exviera krävs att minst hälften av patienterna som behandlas med Harvoni har 8 veckors behandlingstid. Sannolikheten att Harvoni skulle bli billigare på gruppnivå för patienter i fibrosstadium F3 och F4 (som vanligtvis behandlas i 12 veckor) bedöms därför som mycket liten.

TLV bedömer att subventionsbeslutet för Viekirax och Exviera, i likhet med övriga interferonfria behandlingsalternativ, ska tidsbegränsas till och med den 1 juli 2015. Detta mot bakgrund av att en översyn av bland annat sortimentsbredd och prisbild på området pågår.

TLV bedömer att kronisk hepatit C i stadierna F0 till F1 normalt sett har en låg svårighetsgrad, att patienter som befinner sig i fibrosstadium F2 har en medelhög svårighetsgrad, samt att patienter i F3 till F4 har en hög svårighetsgrad.

TLV har i tidigare beslut (Sovaldi, dnr 1450/2014, Olysio, dnr 1890/2014, Daklinza, dnr 2323/2014 och Harvoni dnr 4091/2014) konstaterat att vården på kort sikt inte har kapacitet att behandla alla som skulle kunna få behandling av hepatit C oavsett svårighetsgrad samt att vården ska ge företräde till dem som har det största behovet, vilket också ska vägas in i TLV:s beslut (jfr 2 § hälso- och sjukvårdslagen [1982:763] och 15 § lagen [2002:160] om läkemedelsförmåner m.m.).

TLV planerar att avsluta översynen av de interferonfria behandlingsalternativen under juni 2015. För att säkerställa att de svårast sjuka patienterna får företräde till vård under subventionsbeslutets relativt korta tidsperiod bedömer TLV att subventionen endast ska gälla patienter som befinner sig i fibrosstadium F3-F4 eller som oavsett fibrosstadium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion.

Sammantaget anser TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda och att Viekirax och Exviera, med nedan angivna begränsningar och villkor enligt 11 § samma lag, ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Mot denna bakgrund föreslår TLV ett bifall med följande begränsningar och villkor.

TLV erinrar om verkets möjlighet att ompröva frågan om subvention och begränsningar om förutsättningarna förändras.

**Begränsning:**

Viekirax/ Exviera 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.

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

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

**Villkor:**

Viekirax/Exviera 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.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
1.1	Hepatit C.....	1
1.2	Läkemedlen Viekirax och Exviera .....	2
1.3	Andra hepatit C-virushämmande läkemedel .....	3
1.4	Behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad .....	4
1.5	Klinisk effekt och säkerhet .....	6
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>Resultat</b> .....	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>Budgetpåverkan</b> .....	<b>22</b>
4.1	Uppskattning av patientpopulation .....	22
4.2	Budgetpåverkan för landsting och stat .....	23
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder</b> .....	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>25</b>
6.1	Den etiska plattformen.....	25
6.2	Författningstext m.m. ....	25
6.3	Proposition 2013/14:93 – en kort sammanfattning .....	25
6.4	Praxis rörande läkemedel för behandling av hepatit C .....	26
<b>7</b>	<b>Synpunkter från externa parter</b> .....	<b>28</b>
7.1	Synpunkter från experter .....	28
7.2	Synpunkter från landstingen .....	29
<b>8</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>30</b>
<b>Bilagor</b>	.....	<b>32</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	32



# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Hepatit C

Hepatit C är ett virus som infekterar levern och sprids framför allt via blod, men också genom sexuellt umgänge och från mor till barn vid förlossningar. Infektionen är globalt sett mycket utbredd, men förekomsten i Sverige är förhållandevis låg; cirka 0,5 procent av befolkningen är infekterad. Virusinfektioner med hepatit C har varierande förlopp och prognos. 25 procent av patienterna med hepatit C läker spontant inom 6 till 12 månader. Av de 75 procent som utvecklar en kronisk infektion är det många som har inga eller endast lindriga leverförändringar under många år.

Vid kronisk hepatit C orsakar viruset en inflammation i levern som skadar levercellerna. Över tid sker en fibrosutveckling där de skadade levercellerna omvandlas till bindväv. Vid långt gånngen fibrosutveckling, cirros, är lekmannatermen "skrumplever". Patienter med cirros har också en ökad risk för att insjukna i levercancer, 1 till 4 procent per år.

De flesta med en kronisk hepatit C-virusinfektion lever i många år utan symtom men har vanligen en leverpåverkan med förhöjda transaminaser. Hur patienter med kronisk hepatit C mår beror främst på graden av leverskada. 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 symtom (kompenserad cirros). När kroppen inte längre kan kompensera talar man om dekompenenserad cirros, som förutom symtom kan resultera i låga trombocyter, förhöjt PK (INR) eller bilirubin och sänkt albumin i blodprover.

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

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

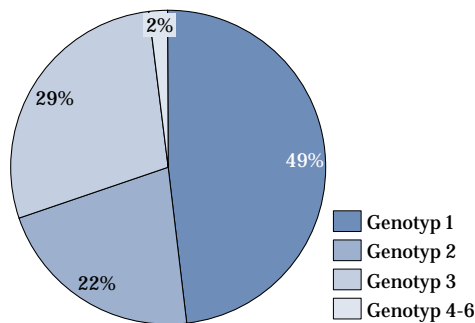
Över tid löper patienterna också risk att utveckla dekompenenserad levercirros. Detta sker årligen hos 5 till 7 procent av de patienter som har kompenserad cirros.

För att klargöra det medicinska behovet av behandling för en patient med kronisk hepatit C-virusinfektion görs en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium har stor betydelse. Denna skattning har vanligen gjorts med hjälp av leverbiopsi. På senare tid har det blivit allt vanligare att istället använda icke-invasiv fibrosskattning. Med en kombination av validerade biomarkörer i blod och leverelasticitetsmätning (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 tills helt nyligen varit en sjukdom som i många fall inte kunnat botas eller för vilken patienter avstått behandling på grund av svåra biverkningar av

läkemedlen 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, olika genotyper (genupsättning). 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 – Ungefärlig genotypsfördelning i Sverige



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

## 1.2 Läkemedlen Viekirax och Exviera

Viekirax innehåller de aktiva substanserna ombitasvir (12,5 mg), paritaprevir (75 mg) och ritonavir (50 mg). Exviera innehåller den aktiva substansen dasabuvir (250 mg). Exviera och Viekirax godkändes av EMA (ett centralt godkännande) den 15 januari 2015.

### 1.2.1 Indikation

Viekirax/Exviera är indicerat för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna.

### 1.2.2 Verkningsmekanism, antiviral effekt och resistensbarriär

Ombitasvir inhiberar virusets NS5A, ett fosfoprotein som är involverat i hepatit C-virusets RNA-replikation och hopsättning av virioner. Genom att blockera NS5A hindrar ombitasvir hepatit C-viruset från att föröka sig. NS5A-hämmare har hög antiviral effekt med låg resistensbarriär.<sup>6</sup> Eftersom resistensbarriären är låg måste NS5A-hämmare kombineras med ett läkemedel med hög resistensbarriär eller kombineras med två substanser från olika klasser med låg resistensbarriär.

Paritaprevir är en specifik hämmare av hepatit C-virusets NS3/4A serinproteas, som är nödvändigt för virusreplikation. Proteashämmare har hög antiviral effekt och låg resistensbarriär. Eftersom resistensbarriären är låg måste proteashämmarna kombineras med ett

<sup>6</sup> Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – bakgrundsdokumentation," Tillgänglig på: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakgr\\_dok/L%c3%a4kemedelsbehandling%20av%20hepatit%20C-virusinfektion%20hos%20vuxna%20och%20barn%20-%20bakgrundsdokumentation.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakgr_dok/L%c3%a4kemedelsbehandling%20av%20hepatit%20C-virusinfektion%20hos%20vuxna%20och%20barn%20-%20bakgrundsdokumentation.pdf).

läkemedel med hög resistensbarriär eller kombineras med två substanser från olika klasser med låg resistensbarriär.

Ritonavir är inte verksamt mot hepatit C-virus. Ritonavir är en CYP3A-hämmare som ökar den systemiska exponeringen av CYP3A-substratet paritaprevir.

Dasabuvir är en icke-nukleosidhämmare som hämmar hepatit C-virusets RNA-polymeras, NS5B, som är väsentligt för virusreplikation. Icke-nukleosider har en måttlig antiviral effekt och låg resistensbarriär och måste därför kombineras med läkemedel från minst två andra klasser av direktverkande antivirala läkemedel.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dosering av Viekirax är två tabletter en gång dagligen tillsammans med föda. Rekommenderad dosering av Exviera är en tablett två gånger dagligen (morgon och kväll). Viekirax och Exviera ska användas tillsammans, med eller utan ribavirin, vid behandling av HCV genotyp 1-infektion, se Tabell 2. Vid genotyp 4-infektion används Viekirax tillsammans med ribavirin. För att maximera absorptionen ska tabletter tas med föda, oberoende av måltidens fett- eller kaloriinnehåll. Den rekommenderade behandlingens längden enligt produktresuméerna varierar med genotyp samt grad av fibros, se Tabell 2. För vissa patientgrupper är den 12 veckor och för andra 24 veckor. För vissa patientgrupper rekommenderas samtidig behandling med ribavirin. För fullständig information, se respektive produktresumé.

Tabell 2 Rekommenderad kombinationsbehandling och behandlingens längd för Viekirax och Exviera (samt ev. användning av ribavirin). Källa: produktresumé för Viekirax och Exviera

Patientgrupp	Behandling*	Behandlingslängd
<b>Genotyp 1b, utan cirros</b>	Viekirax + Exviera	12 veckor
<b>Genotyp 1b, med kompenserad cirros</b>	Viekirax + Exviera + ribavirin	12 veckor
<b>Genotyp 1a, utan cirros</b>	Viekirax + Exviera + ribavirin*	12 veckor
<b>Genotyp 1a, med kompenserad cirros</b>	Viekirax + Exviera + ribavirin*	24 veckor (se avsnitt Farmakodynamik)
<b>Genotyp 4, utan cirros</b>	Viekirax + ribavirin	12 veckor
<b>Genotyp 4, med kompenserad cirros</b>	Viekirax + ribavirin	24 veckor

\* Följ dosrekommendationerna för genotyp 1a hos patienter med okänd genotyp 1-subtyp eller med blandad genotyp 1 infektion.

## 1.3 Andra hepatit C-virushämmande läkemedel

Tidigare bestod behandlingen av interferon och ribavirin som inte har någon känd specifik verkningsmekanism mot hepatit C, men förmodas dämpa infektionen genom att aktivera immunförsvaret. Med den behandlingen kunde 40 till 50 procent av patienterna med genotyp 1 och 80 procent av patienterna med genotyp 2 och 3 botas. Behandling med interferon medför biverkningar vilket leder till att en del patienter inte klarar av att genomföra den ofta årslånga behandlingen. Influensaliknande symtom, viktnedgång och psykiatriska biverkningar som depression och oro, är vanligt. Depression, självmordstankar och beteendeförändringar ses hos vissa patienter under behandling med interferon, även under en sex månaders uppföljningsperiod efter avslutad behandling.

### *Direktverkande antivirala läkemedel*

Under 2011 introducerades Incivo och Victrelis, vilka var de första direktverkande antivirala läkemedlen. Båda läkemedlen är godkända för behandling av genotyp 1-infektion. Läkemedlen, som kombineras med peginterferon och ribavirin, ger en högre utläkningsgrad av virusinfektionen än tidigare behandling, vilket innebär att fler patienter kunde botas. Behandlingslängden kunde också kortas. Eftersom Incivo och Victrelis ska kombineras med interferon och ribavirin kvarstod besvären med biverkningar. Incivo ingår i läkemedelsförmånerna (TLV-beslut 3042/2011) sedan januari 2012. Victrelis ingår inte i läkemedelsförmånerna.

Under år 2014 introducerades flera nya antivirala läkemedel. Sovaldi (sofosbuvir) som är en hämmare av RNA-polymeras (nukleotidanalogue), Olysio (simeprevir) som är en proteashämmare och Daklinza (daklatasvir) som är en NS5A-hämmare. I början av 2015 godkändes Harvoni. Harvoni är ett kombinationspreparat innehållande sofosbuvir och ledipasvir, som är en NS5A-hämmare. De nya läkemedlen ges kortare tid, med bättre effekt och med färre biverkningar än tidigare interferonbaserade behandlingar.

Läkemedlen (Sovaldi, Olysio, Daklinza och Harvoni) rekommenderas inte att ges tillsammans med interferon i första hand, enligt kunskapsunderlaget från Läkemedelsverket, men i vissa fall tillsammans med ribavirin. Sovaldi uppvisar effekt mot alla genotyper (1-6) av viruset. Sovaldi har också en hög resistensbarriär. Sovaldi ska ges tillsammans med ribavirin (genotyp 2 och 3) eller tillsammans med Daklinza (genotyp 1, 3 och 4) eller Olysio (genotyp 1 och 4) med eller utan ribavirin.

Olysio kan enligt produktresumén ges till patienter med hepatit C av genotyp 1 eller 4 medan Daklinza kan ges till patienter med hepatit C av genotyp 1, 3 eller 4. Läkemedlen har hög antiviral effekt men låg resistensbarriär. De ska ges i kombination med Sovaldi med eller utan ribavirin. Harvoni med eller utan ribavirin kan enligt produktresumén ges till patienter med hepatit C av genotyp 1, 3 eller 4. Ledipasvir har hög antiviral effekt men låg resistensbarriär och kombineras därför med sofosbuvir i Harvoni.

## **1.4 Behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad**

### **1.4.1 Behandlingsrekommendationer**

#### **NT-rådets yttrande till landstingen, den 27 januari 2015<sup>7</sup>**

##### *"Rekommendation gällande val av läkemedel*

Följande rekommendation är baserad på Läkemedelsverkets kunskapsunderlag och de i dagsläget prismässigt mest gynnsamma alternativen.

- För patienter med genotyp 1 och 4 är förstahandsval ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)
- För patienter med genotyp 2 rekommenderas sofosbuvir (Sovaldi®) samt ribavirin.

---

<sup>7</sup> NT-rådets yttrande till landstingen gällande nya läkemedel vid kronisk hepatit C: simeprevir (Olysio®) sofosbuvir (Sovaldi®), daclatasvir (Daklinza®) och ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®), 2015-02-27. Tillgänglig på: [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Sofosbuvir\(Sovaldi\)%20simeprevir%20\(Olysio\)%20daclatasvir%20\(Daklinza\)%20ledipasvir%20sofosbuvir\(Harvoni\)2015-02-27.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Sofosbuvir(Sovaldi)%20simeprevir%20(Olysio)%20daclatasvir%20(Daklinza)%20ledipasvir%20sofosbuvir(Harvoni)2015-02-27.pdf)

- För patienter med genotyp 3 rekommenderas kombination av sofosbuvir (Sovaldi®) och daclatasvir (Daklinza®) eller ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®).

Där så är lämpligt kan ribavirin adderas till kombinationsbehandlingarna ovan.

De ändrade rekommendationerna ovan gäller vid nyinsättning och ska inte föranleda förändring av redan påbörjad behandling. Patienter som behandlas med sofosbuvir (Sovaldi®) samt simeprevir (Olysio®) ska fullfölja behandlingen.”

### **Kunskapsunderlag från LäkeMedelsverket den 3 juli 2014<sup>8</sup>**

LäkeMedelsverket publicerade i juli 2014 ett kunskapsunderlag med rekommendationer kring behandling av hepatit C enligt nedan. Kunskapsunderlaget är framtaget av LäkeMedelsverket tillsammans med Referensgruppen för antiviral terapi. Flera av läkemedlen hade ännu inte godkänts vid den tidpunkten. För en utförligare beskrivning hänvisas också till respektive produktresumé.

Texten nedan är en sammanfattning av valda delar ur kunskapsunderlaget.

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

Övergången från fibrosstadium F3 (bryggfibros, se nedan) till F4 (cirros) kan vara svår att 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 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).

För många patienter rekommenderas idag 12 veckors behandling. Vissa patienter, till exempel tidigare behandlade samt patienter med hepatit C, genotyp 3, kan behöva en längre behandlingstid. Detsamma gäller patienter med cirros, inte minst dekompenenserad cirros.

<sup>8</sup> LäkeMedelsverket, "LäkeMedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – kunskapsunderlag", 2014.

Tillgänglig på: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV\\_kunskapsunderlag\\_2014-07-03.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV_kunskapsunderlag_2014-07-03.pdf)

#### 1.4.2 Jämförelsealternativ

I kunskapsunderlaget från Läkemedelsverket anges att behandling med läkemedelskombinationer utan interferon generellt sett är att föredra som förstahandsalternativ.

**TLV:s bedömning:** För flertalet patienter bedöms Harvoni vara det mest relevanta jämförelsealternativet, då Harvoni är det billigaste av tillgängliga interferonfria behandlingar. I vissa fall kan läkemedelsinteraktioner samt tidigare behandlingar spela roll för valet av läkemedel.

#### 1.4.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** Svårighetsgraden av sjukdomen hepatit C är varierande. Hos patienter med lindrig leverskada bedöms svårighetsgraden som låg, medan den bedöms som hög hos de svårast sjuka, det vill säga de som utvecklar cirros med risk för leversvikt och levercancer.

Enligt TLV:s experter har patienter med kronisk hepatit C, oavsett fibrosstadium, vanligen inga symtom förrän de utvecklat en uttalad cirros eller levercancer. Vid fibrosstadium 2 (F2) uppstår vanligen inga komplikationer men ärrbildningen i levern progredierar och övergår med tiden till fibrosstadium 3 (F3). Vid fibrosstadium 3 har risken för levercancer börjat öka för att bli mycket hög vid fibrosstadium 4. Levercancer är en allvarlig komplikation där kurativa behandlingsalternativen är levertransplantation, och resektion. Patienter med fibrosstadium 4 (F4) har ökad risk för levercancer, andra leverkomplikationer och leverrelaterad död.

Svårighetsgraden ökar därmed med fibrosutvecklingen. TLV har tidigare beskrivit detta så här:

F0 Låg  
F1 Låg  
F2 Medelhög  
F3 Hög  
F4 Hög

### 1.5 Klinisk effekt och säkerhet<sup>9</sup>

#### 1.5.1 Sammanfattning av kliniska studier

Primärt effektmått i samtliga studier på kombinationen ombitasvir, paritaprevir och ritonavir (Viekirax) och dasabuvir (Exviera) är andelen patienter med bestående virologiskt svar 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12).

När inga virusnivåer (HCV-RNA) kan uppmätas i blodet en viss tid efter avslutad behandling anses patienten botad. Tidigare har detta ansetts vara 24 veckor efter avslutad behandling, men Läkemedelsverket skriver i sitt kunskapsunderlag från år 2014 att uppföljning 12 veckor efter avslutad behandling är i det närmaste lika säkert.

#### *Genotyp 1*

<sup>9</sup> Texten i kapitel 1.5 är till stora delar hämtad från produktresuméerna för Viekirax och Exviera

Effekten av Viekirax och Exviera har primärt undersökts i sex fas III-studier omfattande cirka 2300 patienter (se avsnitt 1.5.2). Samtliga dessa patienter hade en kronisk hepatit C-virusinfektion av genotyp 1.

De sammanslagna resultaten från de patienter som fått den enligt produktresuméerna rekommenderade behandlingsregimen i de sex fas III-studierna finns i Tabell 3.

Tabell 3 Sammanslagna behandlingsresultat, Viekirax och Exviera med eller utan ribavirin, vid rekommenderad behandlingsregim enligt produktresumé.

	HCV Genotyp 1b		HCV Genotyp 1a	
	utan cirros Viekirax och Exviera	med kom- penserad cirros Viekirax och Exviera med ribavirin	utan cirros Viekirax och Exviera med ribavirin	med kompen- serad cirros Viekirax och Exviera med ribavirin
	12 veckor	12 veckor	12 veckor	24 veckor
<b>Behandlingsnaiva</b>	100 % (210/210)	100 % (22/22)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
<b>Behandlingserfarna, total (peginterferon och ribavirin)</b>	100 % (91/91)	98 % (45/46)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Tidigare respons med recidiv	100 % (33/33)	100 % (14/14)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Tidigare partiell respons	100 % (26/26)	86 % (6/7)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Tidigare utebliven respons	100 % (32/32)	100 % (25/25)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
<b>TOTAL</b>	100 % (301/301)	99 % (67/68)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

#### Genotyp 4

I en pågående randomiserad, öppen, fas III-studie (PEARL-I) studeras effekt och säkerhet av Viekirax med eller utan ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C genotyp 4-infektion. Patienterna var behandlingsnaiva eller behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin) utan cirros. Bland de patienter som fick den rekommenderade behandlingsregimen, d.v.s. Viekirax med ribavirin i tolv veckor hade 100 procent av de behandlingsnaiva (42/42) och de behandlingserfarna (49/49) patienterna fått bestående virologiskt svar tolv veckor efter avslutad behandling (SVR12). Det finns inga data på användning av Viekirax och ribavirin hos patienter med genotyp 4-infektion med kompenserad cirros.

#### 1.5.2 Kliniska studier genotyp 1

Effekt och säkerhet för behandling av hepatit C-virus genotyp 1a- och 1b-infektion har primärt studerats i sex fas III-studier, se Tabell 4. Fem av dessa inkluderar icke-cirrotiker medan en studie inkluderade patienter med kompenserad cirros.

Tabell 4 Sammanfattning över primära fas III-studier, genotyp 1-infektion

Studie	Studiedesign	Behandling	Patientgrupp	Antal
<i>Behandlingsnaiva patienter med genotyp 1-infektion, utan cirros</i>				
SAPPHIRE-I <sup>10</sup>	randomiserad, dubbelblind, 12 veckor	Viekirax och Exviera med ribavirin Placebo	behandlingsnaiva, genotyp 1, utan cirros	631
PEARL-III <sup>11</sup>	randomiserad, dubbelblind, 12 veckor	Viekirax och Exviera med ribavirin Viekirax och Exviera utan ribavirin	behandlingsnaiva, genotyp 1b, utan cirros	419
PEARL-IV <sup>12</sup>	randomiserad, dubbelblind, 12 veckor	Viekirax och Exviera med ribavirin Viekirax och Exviera utan ribavirin	behandlingsnaiva, genotyp 1a, utan cirros	305
<i>Behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin) patienter med genotyp 1-infektion, utan cirros</i>				
SAPPHIRE-II <sup>13</sup>	randomiserad, dubbelblind, 12 veckor	Viekirax och Exviera med ribavirin Placebo	behandlingserfarna, genotyp 1, utan cirros	394
PEARL-II <sup>14</sup>	randomiserad, öppen, 12 veckor	Viekirax och Exviera med ribavirin Viekirax och Exviera utan ribavirin	behandlingserfarna, genotyp 1b, utan cirros	179
<i>Behandlingsnaiva samt behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin) patienter med genotyp 1-infektion och kompenserad cirros</i>				
TURQUOISE-II <sup>15</sup>	randomiserad, öppen, 12 veckor eller 24 veckor	Viekirax och Exviera med ribavirin 12 veckor Viekirax och Exviera med ribavirin 24 veckor	Behandlingsnaiva/ behandlingserfarna, genotyp 1, med kompenserad cirros	380

I alla sex fas III-studierna var dosen för Viekirax två tabletter en gång dagligen (ombitasvir: 2 x 12,5 mg; paritaprevir: 2 x 75 mg; ritonavir: 2 x 50 mg) och dosen för Exviera en tablett två gånger dagligen (dasabuvir: 250 mg x 2). För patienter som fick tillägg av ribavirin var dosen 1 000 mg per dag för patienter som väger mindre 75 kg och 1 200 mg per dag för patienter som vägde 75 kg eller mer.

<sup>10</sup> Feld et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1594-603.

<sup>11</sup> Ferenci et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1983-92.

<sup>12</sup> Ferenci et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1983-92.

<sup>13</sup> Zeuzem et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1604-14.

<sup>14</sup> Andreone et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology. 2014 Aug;147(2):359-365.

<sup>15</sup> Poordad et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82.



I studierna tillämpades stratifiering mellan HCV genotyp 1a och 1b när applicerbart, IL-28 genotyp (CC vs. non-CC) för de behandlingsnaiva samt tidigare respons (utebliven respons, partiell, eller respons med recidiv) för de patienter som tidigare behandlats med peginterferon och ribavirin<sup>16</sup>.

Primärt effektmått i samtliga studier på Viekirax och Exviera är andelen patienter med bestående virologiskt svar 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12) analyserat enligt intention-to-treat (ITT).

*SAPPHIRE-I –behandlingsnaiva patienter med genotyp 1-infektion, utan cirros*

SAPPHIRE-I är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, global multicenter studie. 631 behandlingsnaiva vuxna patienter med genotyp 1-infektion utan cirros randomiserades till behandling med Viekirax och Exviera med ribavirin i 12 veckor eller till placebo i förhållandet 3:1. Placebojämförelsen är endast relevant för utvärdering av säkerheten. Patienterna som randomiserades till placebo i 12 veckor fick öppen behandling med Viekirax och Exviera i kombination med ribavirin därefter.

67,7 procent hade genotyp 1a-infektion. Patienternas medelålder var 49 år.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 95,7 procent av patienterna med genotyp 1a-infektion och 98,0 procent av patienterna med genotyp 1b-infektion bestående virologiskt svar (SVR12), se Tabell 5.

Av de sju patienter som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12) fick en patient virologisk svikt (0,2 procent) under behandling och totalt sju patienter recidiv (1,5 procent). Ingen patient med genotyp 1b-infektion fick virologisk svikt under behandling, men en patient med genotyp 1b-infektion fick recidiv.

Tabell 5 Behandlingsresultat, Viekirax och Exviera med ribavirin i 12 veckor, behandlingsnaiva patienter med genotyp 1-infektion utan cirros (SAPPHIRE-I)

Behandlingsresultat	Viekirax och Exviera med ribavirin i 12 veckor		
	n/N	%	95 % KI
<b>Totalt SVR12</b>	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV genotyp 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV genotyp 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
<b>Utfall för patienter utan SVR12</b>			
Virologisk svikt under behandling	1/473	0,2	
Recidiv	7/463	1,5	
Övriga*	9/473	1,9	

\* Exempelvis avbruten behandling, eller avsaknad av SVR12-data.

<sup>16</sup> Assessment report Viekirax. EMA. Tillgänglig på: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003839/WC500183999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf)

*PEARL-III –behandlingsnaiva patienter med genotyp 1b-infektion, utan cirros*

PEARL-III är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, global multicenter studie. 419 patienter med hepatit C, genotyp 1 b-infektion, utan cirros, randomiserades i förhållandet 1:1 till behandling med Viekirax och Exviera med ribavirin i 12 veckor eller till Viekirax och Exviera utan ribavirin i 12 veckor.

Patienternas medelålder var 50 år.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 99,5 procent av patienterna i gruppen med ribavirin och 100 procent av patienterna i gruppen utan ribavirin bestående virologiskt svar (SVR12), se Tabell 6.

Det var en patient som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Denna patient fick virologisk svikt under behandling.

Tabell 6 Behandlingsresultat, Viekirax och Exviera med eller utan ribavirin i 12 veckor, behandlingsnaiva patienter med genotyp 1b-infektion, utan cirros (PEARL-III)

Behandlingsresultat	Viekirax och Exviera i 12 veckor					
	med ribavirin			utan ribavirin		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
<b>Totalt SVR12</b>	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
<b>Utfall för patienter utan SVR12</b>						
Virologisk svikt under behandling	1/210	0,5		0/209	0	
Recidiv	0/210	0		0/209	0	
Övriga*	0/210	0		0/209	0	

\* Exempelvis avbruten behandling, eller avsaknad av SVR12-data.

*PEARL-IV –behandlingsnaiva patienter med genotyp 1a-infektion, utan cirros*

PEARL-IV är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, global multicenter studie. 305 behandlingsnaiva patienter med genotyp 1 a-infektion, utan cirros, randomiserades i förhållandet 1:2 till behandling med Viekirax och Exviera med ribavirin i 12 veckor eller till Viekirax och Exviera utan ribavirin i 12 veckor. Studien är analog till PEARL-III, men studerar patienter med genotyp 1a-infektion i stället för genotyp 1b-infektion.

Patienternas medelålder var 54 år.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 97,0 procent av patienterna i gruppen med ribavirin och 90,2 procent av patienterna i gruppen utan ribavirin bestående virologiskt svar (SVR12), se Tabell 7.

Frekvensen av virologisk svikt och recidiv var högre i gruppen utan ribavirin. I patientgruppen som behandlades med ribavirin var det tre patienter som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Av dessa tre patienter var det en patient som fick virologisk svikt (1,0 procent) under behandling och en patient som fick recidiv (1,0 procent). I patientgruppen utan ribavirin var det 20 patienter som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Av dessa 20 patienter var det sex patienter som fick virologisk svikt (2,9 procent) under behandling och tio patienter som fick recidiv (5,2 procent).

Tabell 7 Behandlingsresultat, Viekirax och Exviera med eller utan ribavirin i 12 veckor, genotyp 1a, behandlingsnaiva utan cirros (PEARL-IV)

Behandlingsresultat	Viekirax och Exviera i 12 veckor					
	med ribavirin			utan ribavirin		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
<b>Totalt SVR12</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>Utfall för patienter utan SVR12</b>						
Virologisk svikt under behandling	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidiv	1/98	1,0		10/194	5,2	
Övriga*	1/100	1,0		4/205	2,0	

\* Exempelvis avbruten behandling, eller avsaknad av SVR12-data.

*SAPPHIRE-II – behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin) patienter med genotyp 1-infektion, utan cirros*

SAPPHIRE-II är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, global multicenter studie. 394 patienter med genotyp 1-infektion, utan cirros, som inte uppnådde SVR med tidigare behandling med peginterferon och ribavirin randomiserades i förhållandet 3:1 till behandling med Viekirax och Exviera med ribavirin i 12 veckor eller till placebo. Placebojämförelsen är endast relevant för utvärdering av säkerheten. Patienterna som randomiserades till placebo i 12 veckor fick därefter öppen behandling med Viekirax och Exviera i kombination med ribavirin.

Patienternas medelålder var 54 år. 49,0 procent av patienterna hade tidigare utebliven respons; 21,8 procent hade tidigare partiell respons och 29,2 procent hade tidigare respons med recidiv efter peginterferon- och ribavirinbehandling.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 96,0 procent av patienterna med genotyp 1a-infektion och 96,7 procent av patienterna med genotyp 1b-infektion bestående virologiskt svar (SVR12), se Tabell 8.

Det var 11 patienter som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Av dessa var det sju patienter som fick recidiv (2,4 procent), varav två patienter med genotyp 1b-infektion.

Tabell 8 Behandlingsresultat, Viekirax och Exviera med ribavirin i 12 veckor, behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin) patienter med genotyp 1-infektion, utan cirros (SAPPHIRE-II)

Behandlingsresultat	Viekirax och Exviera med ribavirin i 12 veckor		
	n/N	%	95 % KI
<b>Totalt SVR12</b>	286/297	96,3	94,1; 98,4
<b>HCV genotyp 1a</b>	166/173	96,0	93,0; 98,9
Tidigare utebliven respons med peginterferon och ribavirin	83/87	95,4	91,0; 99,8
Tidigare partiell respons med peginterferon och ribavirin	36/36	100	100,0; 100,0
Tidigare respons med recidiv efter peginterferon och ribavirin	47/50	94,0	87,4; 100,0
<b>HCV genotyp 1b</b>	119/123	96,7	93,6; 99,9
Tidigare utebliven respons med peginterferon och ribavirin	56/59	94,9	89,3; 100,0
Tidigare partiell respons med peginterferon och ribavirin	28/28	100	100,0; 100,0
Tidigare respons med recidiv efter peginterferon och ribavirin	35/36	97,2	91,9; 100,0
<b>Utfall för patienter utan SVR12</b>			
Virologisk svikt under behandling	0/297	0	
Recidiv	7/293	2,4	
Övriga*	4/297	1,3	

\* Exempelvis avbruten behandling, eller avsaknad av SVR12-data.

*PEARL-II– behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin) patienter med genotyp 1b-infektion, utan cirros*

PEARL-II är en randomiserad, öppen, global multicenter studie. 179 patienter med genotyp 1b-infektion, utan cirros, som inte uppnådde SVR med tidigare behandling med peginterferon och ribavirin randomiserades i förhållandet 1:1 till behandling med Viekirax och Exviera med ribavirin i 12 veckor eller till Viekirax och Exviera utan ribavirin i 12 veckor. Motsvarande studie har inte gjorts för genotyp 1a-infektion.

Patienternas medelålder var 54 år. 35,2 procent av patienterna hade tidigare utebliven respons; 28,5 procent hade tidigare partiell respons och 36,3 procent hade tidigare respons med recidiv efter peginterferon- och ribavirinbehandling.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 97,7 procent av patienterna i gruppen med ribavirin och 100 procent av patienterna i gruppen utan ribavirin bestående virologiskt svar (SVR12), se Tabell 9.

Det var två patienter (2,3 procent) i gruppen med ribavirin som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12).

Tabell 9 Behandlingsresultat, Viekirax och Exviera med eller utan ribavirin i 12 veckor, peginterferon och ribavirin behandlingserfarna patienter med genotyp 1b-infektion, utan cirros (PEARL-II)

Behandlingsresultat	Viekirax och Exviera i 12 veckor					
	med ribavirin			utan ribavirin		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
<b>Totalt SVR12</b>	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Tidigare utebliven respons med peginterferon och ribavirin	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Tidigare partiell respons med peginterferon och ribavirin	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Tidigare respons med recidiv efter peginterferon och ribavirin	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
<b>Utfall för patienter utan SVR12</b>						
Virologisk svikt under behandling	0/88	0		0/91	0	
Recidiv	0/88	0		0/91	0	
Övriga*	2/88	2,3		0/91	0	

\* Exempelvis avbruten behandling, eller avsaknad av SVR12-data.

*TURQUOISE-II –behandlingsnaiva eller behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin) patienter med genotyp 1-infektion och kompenserad cirros*

*TURQUOISE-II* är en randomiserad, öppen, global multicenter studie. Denna studie inkluderar enbart patienter med kompenserad cirros (Child-Pugh A)<sup>17</sup>. För mer information kring inklusionskriterier se utredningsprotokollet från EMA. I övriga registreringsstudier för Viekirax och Exviera hade de flesta patienterna låg grad av fibros.

380 patienter med genotyp 1-infektion med kompenserad cirros (Child-Pugh A) som antingen var behandlingsnaiva eller som inte uppnådde SVR med tidigare behandling med peginterferon och ribavirin randomiserades till behandling med Viekirax och Exviera med ribavirin i 12 veckor eller till behandling med Viekirax och Exviera med ribavirin i 24 veckor.

Patienternas medelålder var 58 år. 42,1 procent var behandlingsnaiva. 36,1 procent av patienterna hade tidigare utebliven respons; 8,2 procent hade tidigare partiell respons, och 13,7 procent hade tidigare respons med recidiv efter peginterferon- och ribavirinbehandling. 68,7 procent hade genotyp 1a-infektion och 31,3 procent hade genotyp 1b-infektion.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 91,8 procent av patienterna i gruppen som behandlades 12 veckor och 96,5 procent av patienterna i gruppen som behandlades 24 veckor bestående virologiskt svar (SVR12), se Tabell 10. Det var totalt endast en patient (1/119) med genotyp 1b-infektion som inte uppnådde SVR12. För patienterna med genotyp 1a-infektion som behandlades i 24 veckor var SVR 12 > 90 procent i alla undergrupper, medan SVR12 var

<sup>17</sup> Child-Pugh är ett klassificeringssystem för cirros som används som ett prognostiskt instrument.

< 90 procent för undergruppen som hade tidigare utebliven respons med peginterferon och ribavirin och som behandlades i 12 veckor.

För patienter med genotyp 1a-infektion var recidivfrekvensen 8 procent (11/140) bland patienterna som behandlades i 12 veckor och 1 procent (1/121) bland patienterna som behandlades i 24 veckor<sup>18</sup>.

Det var totalt 23 patienter som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). I patientgruppen som behandlades i 12 veckor var det 17 patienter som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Av dessa 17 patienter var det en patient som fick virologisk svikt under behandling (0,5 procent) och 12 patienter som fick recidiv (5,9 procent). I patientgruppen som behandlades i 24 veckor var det sex patienter som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Av dessa sex patienter var det tre patienter som fick virologisk svikt under behandling (1,7 procent) och en patient som fick recidiv (1,2 procent).

Tabell 10 Behandlingsresultat, Viekirax och Exviera med ribavirin i 12 veckor eller 24 veckor, behandlingsnaiva eller behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin) patienter med genotyp 1-infektion med kompenserad cirros (TURQUOISE-II)

Behandlingsresultat	Viekirax och Exviera med ribavirin					
	12 veckor			24 veckor		
	n/N	%	KI#	n/N	%	KI#
<b>TotaltSVR12</b>	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
<b>HCV genotyp 1a</b>	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Behandlingsnaiva	59/64	92,2		53/56	94,6	
Behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin)						
Tidigare utebliven respons med pegin- terferon och ribavi- rin	40/50	80,0		39/42	92,9	
Tidigare partiell respons med pegin- terferon och ribavi- rin	11/11	100		10/10	100	
Tidigare respons med recidiv efter peginterferon och ribavirin	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV genotyp 1b</b>	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Behandlingsnaiva	22/22	100		18/18	100	

<sup>18</sup> Assessment report Viekirax. EMA. Tillgänglig på: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003839/WC500183999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf)

Behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin)						
Tidigare utebliven respons med pegin- terferon och ribavi- rin	25/25	100		20/20	100	
Tidigare partiell respons med pegin- terferon och ribavi- rin	6/7	85,7		3/3	100	
Tidigare respons med recidiv efter peginterferon och ribavirin	14/14	100		10/10	100	
<b>Utfall för patienter utan SVR12</b>						
Virologisk svikt under behandling	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiv	12/203	5,9		1/164	0,6	
Övriga*	4/208	1,9		2/172	1,2	

\* Exempelvis avbruten behandling, eller avsaknad av SVR12-data.

# 97,5 procent konfidensintervall för total SVR12-frekvens, 95 procent konfidensintervall för SVR12-frekvenser för genotyp 1a och 1b.

Eftersom recidivfrekvensen var högre bland patienterna med genotyp 1a-infektion som behandlades i 12 veckor jämfört med dem som behandlades i 24 veckor har företaget i efterhand försökt att identifiera vilka faktorer som är avgörande för vilka patienter med genotyp 1a-infektion som är lämpade för 12 veckors respektive 24 veckors behandling. Högre serum alfa-fetoprotein, lägre trombocytantal och lägre albumin (alfa-fetoprotein  $\geq$  20 ng/ml, trombocyter  $<$   $90 \times 10^9/l$  och albumin  $<$  35 g/l) innan behandling var förknippat med högre risk för recidiv. Även tidigare utebliven respons under peginterferon- och ribavirinbehandling var förknippat med högre risk för recidiv<sup>19</sup>. För utförligare information se utredningsprotokoll från EMA.

### **Övriga studier och pågående studier**

#### *Levertransplanterade patienter med HCV genotyp 1-infektion*

CORAL-I är en pågående, öppen fas II-studie på levertransplanterade patienter som återinsjuknat i sin HCV-infektion efter transplantation<sup>20,21</sup>. Patienterna behandlades med Viekirax och Exviera med ribavirin i 24 veckor. Ribavirindosen bestämdes av provaren. Levertransplantation skulle vara utförd minst 12 månader innan deltagande i studien och patienterna skulle vara hepatit C obehandlade från tiden från transplantationen och till studiestart.

<sup>19</sup> Assessment report Viekirax. EMA. Tillgänglig på: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003839/WC500183999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf)

<sup>20</sup> Kwo et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-82.

<sup>21</sup> A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients (CORAL-I). Tillgänglig på: ClinicalTrials.gov: NCT01782495. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782495?term=nct01782495&rank=1>

I en analys av 34 patienter med METAVIR fibrosvärden på F2 eller lägre uppnådde 33 av 34 patienter (97,1 procent) SVR12 (96,6 procent av patienterna med genotyp 1a-infektion och 100 procent hos patienter med genotyp 1b-infektion). En patient med genotyp 1a-infektion fick recidiv efter behandling.

#### *Patienter med HCV genotyp 1-infektion som får ersättningsbehandling med opioider*

M14-103 är en öppen fas II-studie med en behandlingsarm i vilken effekt och säkerhet av 12 veckors behandling med Viekirax och Exviera med ribavirin studerades hos 38 behandlingsnaiva eller behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin) patienter med genotyp 1-infektion utan cirros, som samtidigt behandlades med stabil substitutionsbehandling med antingen metadon (n= 19) eller buprenorfin med eller utan naloxon (n=19)<sup>22</sup>.

Behandlade patienter hade en medianålder på 51 år. 84,2 procent hade en genotyp 1a-infektion och 94,7 procent av patienterna var tidigare behandlingsnaiva.

37 av 38 (97,4 procent) patienter uppnådde SVR12. Ingen patient uppvisade virologisk svikt under behandling eller fick recidiv.

#### *Samtidig HCV genotyp 1-infektion och HIV-1- infektion*

TURQUOISE-I är en pågående öppen, randomiserad fas II/III-studie som utvärderar effekt och säkerhet av 12 respektive 24 veckors behandling med Viekirax och Exviera med ribavirin hos behandlingsnaiva eller behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin) patienter utan cirros, med en samtidig HIV-1-infektion<sup>23,24</sup>. Patienterna hade en stabil atazanavir- eller raltegravirbaserad HIV-1 antiretroviral behandling.

I en interimanalys av data från 63 patienter hade behandlade patienter en medelålder på 51 år. 89 procent hade en genotyp 1a-infektion och 67 % av patienterna var tidigare behandlingsnaiva.

Interimanalysen visar att tolv veckor efter avslutad behandling hade 93,5 procent (29/31) av patienterna i gruppen som behandlades 12 veckor och 90,6 procent (29/32) av patienterna i gruppen som behandlades 24 veckor bestående virologiskt svar (SVR12). Resultaten indikerar att samtidig HIV-infektion inte påverkar sannolikheten för att uppnå SVR.

#### *Dekompenserad levercirros*

TURQUOISE-CPB är en pågående öppen studie där patienter med genotyp 1-infektion och dekompenenserad (CTP B) cirros behandlas med Viekirax och Exviera tillsammans med ribavirin i 12 eller 24 veckor<sup>25</sup>.

#### *Kompenserad levercirros utan ribavirin*

TURQUOISE-III är en pågående studie där patienter med genotyp 1b-infektion med en kompenserad (CTP A) cirros behandlas med Viekirax och Exviera utan ribavirin i 12 veckor<sup>26</sup>.

---

<sup>22</sup> An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. ClinicalTrials.gov: NCT01911845. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911845?term=nct01911845&rank=1>

<sup>23</sup> Sulkowski et al. Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1: A Randomized Trial. JAMA. 2015 Feb 23.

<sup>24</sup> A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection. Tillgänglig på: ClinicalTrials.gov: NCT 01939197. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01939197?term=nct01939197&rank=1>

<sup>25</sup> A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis (TURQUOISE-CPB). Tillgänglig på: ClinicalTrials.gov: NCT02219477. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02219477>

<sup>26</sup> A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir in Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-III). Tillgänglig på: ClinicalTrials.gov: NCT02219503. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02219503?term=TURQUOISE-III&rank=1>



#### *Direkt jämförande studier: MALACHITE-I och MALACHITE-II*

MALACHITE-I<sup>27</sup> och MALACHITE-II<sup>28</sup> är två pågående randomiserade, öppna, fas III-studier som syftar till att jämföra behandling med Viekirax och Exviera med eller utan ribavirin mot telaprevir (Incivo), peginterferon och ribavirin i tidigare obehandlade respektive behandlade patienter med genotyp 1-infektion.

#### 1.5.3 Kliniska studier genotyp 4

PEARL-I är en pågående randomiserad, öppen, global multicenter, fas III-studie. 135 patienter med genotyp 4-infektion utan cirros inkluderades<sup>29</sup>. Patienterna var behandlingsnaiva eller behandlingserfarna med peginterferon och ribavirin. Behandlingsnaiva patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till att få behandling med Viekirax med eller utan ribavirin i 12 veckor. Behandlingserfarna (peginterferon och ribavirin) patienter behandlades med Viekirax med ribavirin i 12 veckor. Studien omfattar även behandlingsarmar med patienter med hepatit C genotyp 1b.

Patienternas medianålder var 51 år. 63,7 procent var behandlingsnaiva. 17,0 procent av patienterna hade tidigare utebliven respons; 6,7 procent hade tidigare partiell respons och 12,6 procent hade tidigare respons med recidiv med peginterferon och ribavirin.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 100 procent av de behandlingsnaiva (42/42) och de behandlingserfarna (49/49) patienterna som fått tilläggsbehandling med ribavirin bestående virologiskt svar (SVR12). I gruppen med behandlingsnaiva patienter utan ribavirin var det 90,9 procent (40/44) som hade bestående virologiskt svar tolv veckor efter avslutad behandling.

Det var totalt fyra patienter som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Av dessa var det en patient som fick virologisk svikt (2,3 procent) under behandling och två patienter som fick recidiv (4,5 procent).

#### 1.5.4 Övriga genotyper

Effekt har inte fastställts för andra genotyper. Enligt produktresumé för Viekirax har effekt inte fastställts hos patienter med HCV-genotyper 2, 3, 5 och 6, varför Viekirax inte bör användas för att behandla patienter infekterade med dessa genotyper. Enligt produktresumé för Exviera har effekt inte fastställts hos patienter med andra HCV-genotyper än genotyp 1. Exviera ska därför inte användas för behandling av patienter infekterade med andra genotyper än 1.

#### 1.5.5 Biverkningar, kontraindikationer och interaktioner

##### **Biverkningar**

Klåda, trötthet, illamående, orkeslöshet, insomni och anemi var de vanligaste biverkningarna vid behandling med Viekirax och Exviera med ribavirin jämfört med placebo. Trötthet och illamående rapporterades hos fler än 20 procent av patienterna som fick Viekirax och Exviera med ribavirin.

---

<sup>27</sup> A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before (MALACHITE I). Tillgänglig på: ClinicalTrials.gov: NCT 01854697. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854697?term=nct01854697&rank=1>

<sup>28</sup> A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Treatment-experienced Adults. Tillgänglig på: ClinicalTrials.gov: 01854528. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854528?term=nct01854528&rank=1>

<sup>29</sup> A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). Tillgänglig på: ClinicalTrials.gov: NCT 01685203. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685203?term=nct01685203&rank=1>

Anemi, insomni, klåda, orkeslöshet och ökade nivåer av bilirubin är mer vanligt förekommande när Viekirax och Exviera kombineras med ribavirin jämfört med behandling utan ribavirin. Dessa är kända biverkningar av ribavirin. Även illamående är mer frekvent rapporterat hos patienter som behandlas med tillägg av ribavirin än utan ribavirin.

Allvarliga biverkningar rapporterades hos ungefär 2 procent av patienterna som behandlades med Viekirax och Exviera med ribavirin och hos 1,4 procent av patienterna som behandlades med Viekirax och Exviera utan ribavirin att jämföra med 0,4 procent för placebo.<sup>30</sup> Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var låg (0-2 procent över olika behandlingsgrupper). Cirka 0,4 procent av patienterna som behandlades med Viekirax och Exviera avbröt behandlingen på grund av biverkningar och något högre andel bland patienterna som fick tillägg av ribavirin. Cirka 6 procent av patienterna fick sänkt ribavirindos på grund av biverkningar.

Transaminasstegringar har observerats hos patienter som behandlas med Viekirax och Exviera med eller utan ribavirin. I sammanslagna analyser av kliniska studier uppvisade 1 procent av patienterna övergående serum ALAT-stegringar efter behandlingsstart som var större än fem gånger den övre normala gränsen. Eftersom detta skedde hos en stor andel (26 procent) av kvinnor som samtidigt använde ett etinylestradiol-innehållande läkemedel är den typen av läkemedel kontraindicerade med Viekirax med eller utan Exviera. Stegningarna i ALAT var vanligen asymtomatiska och övergående under pågående behandling. Stegning i ALAT förknippades inte med förhöjning av bilirubin.

Övergående förhöjningar av serumbilirubin observerades också hos patienter som behandlades med Viekirax och Exviera med ribavirin.

### Interaktioner

Det förekommer risk för kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner vid samtidig behandling med vissa andra läkemedel. Vissa läkemedelskombinationer är kontraindicerade. För fullständig information se respektive produktresumé. Detta innebär att det är viktigt att beakta patientens aktuella medicinlista vid planering av behandling av HCV-infektion.

### EMA:s bedömning:

Sammantaget gör den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, bedömningen att Viekirax och Exviera med eller utan ribavirin enligt rekommenderade behandlingsregimer har en hög effekt vid behandling av genotyp 1b- och genotyp 4-infektion. Effekten är också mycket bra vid behandling av genotyp 1a-infektion, där behövs dock tillägg av ribavirin och hos patienter med cirros behöver behandlingen förlängas till 24 veckor för optimering. EMA anger också att generellt sett är behandlingarna väl tolererade och att de flesta symtomatiska biverkningarna orsakas av ribavirin. Vidare anges att behandlingsregimerna kan orsaka transaminasstegringar, men att det inte har associerats med läkemedelsinducerade leverskador. Vid behandling enligt rekommenderad behandlingsregim av patienter med genotyp 1- eller 4-infektion och kompenserad cirros är risk-nyttabalansen positiv enligt EMA.

<sup>30</sup> Assessment report Viekirax. EMA. Tillgänglig på: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003839/WC500183999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf)

**TLV:s bedömning:**

Utifrån tillgängliga data bedömer TLV att kombinationen Viekirax och Exviera med eller utan ribavirin förefaller ha likvärdig effekt som övriga aktuella interferonfria behandlingsalternativ vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1. Vid behandling av genotyp 4-infektion förefaller Viekirax i kombination med ribavirin ha likvärdig effekt som övriga aktuella interferonfria behandlingsalternativ. Jämförande studier mellan de interferonfria behandlingsalternativen saknas dock. I vissa fall kan läkemedelsinteraktioner samt tidigare behandlingar spela roll för valet av läkemedel.

## 2 Hälsoekonomi

Företaget har gjort en kostnadsminimeringsanalys som jämför läkemedelskostnader för behandling med Viekirax och Exviera med olika behandlingsalternativ.

**TLV:s bedömning:** Utifrån tillgängliga data bedömer TLV att kombinationen Viekirax och Exviera med eller utan ribavirin förefaller ha likvärdig effekt som övriga aktuella interferonfria behandlingsalternativ vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1. Vid behandling av genotyp 4-infektion förefaller Viekirax i kombination med ribavirin ha likvärdig effekt som övriga aktuella interferonfria behandlingsalternativ.

Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det är tillräckligt att göra en kostnadsminimeringsanalys. I det här fallet innebär det en jämförelse av läkemedelskostnaderna.

### 2.1.1 Läkemedelskostnader

Priserna (AIP) som företaget ansökt om är för Viekirax 115 204 kronor per förpackning om 56 tabletter, och för Exviera 10 018 kronor per förpackning om 56 tabletter.

För patienter med hepatit C av genotyp 1 är rekommenderad dos två tabletter Viekirax (12,5 mg/75 mg/50 mg) en gång dagligen tillsammans med en tablett Exviera (250 mg) två gånger dagligen. Det ger en veckokostnad för kombinationsbehandlingen om cirka 31 000 kronor. För vissa patientgrupper ska behandlingen kombineras med ribavirin (se respektive produktresumé).

För patienter med hepatit C av genotyp 4 är rekommenderad dos två tabletter Viekirax (12,5 mg/75 mg/50 mg) en gång dagligen. Viekirax ska ges med ribavirin för genotyp 4. Det ger en veckokostnad om cirka 29 000 kronor<sup>31</sup>.

I nedanstående tabell redovisas kostnaderna för behandling med Exviera och Viekirax samt de interferonfria behandlingsalternativ som finns tillgängliga i respektive genotyp. Ribavirintillägg tillkommer till vissa behandlingskombinationer.

Tabell 11 Läkemedelskostnader (AUP) för olika behandlingsalternativ

<b>Behandlingskombination</b>	<b>8 veckors behandling</b>	<b>12 veckors behandling</b>	<b>24 veckors behandling</b>
<b>Genotyp 1</b>			
Viekirax+Exviera	-	376 668 kr	753 336 kr
Harvoni	301 334 kr	452 001 kr	904 002 kr
Sovaldi + Olysio	-	625 812 kr	1 251 624 kr
Sovaldi + Daklinza	-	645 017 kr	1 290 033 kr
<b>Genotyp 4</b>			
Viekirax+ribavirin	-	350 157 kr	700 314 kr
Harvoni	-	452 001 kr	904 002 kr
Sovaldi + Olysio	-	625 812 kr	1 251 624 kr
Sovaldi + Daklinza	-	645 017 kr	1 290 033 kr

### 2.1.2 Behandlingslängd

Viekirax och Exviera ska enligt produktresumén ges i 12-24 veckor beroende på patientgrupp. Patienter som kan behöva 24 veckors behandling är de med kompenserad cirros och genotyp 1a eller genotyp 4 (se produktresumé).

<sup>31</sup> Ribavirindosen varierar med patientens vikt. Beräkningarna baseras på en patient som väger över 75 kg, vilket ger en veckokostnad om 337 kronor för generiskt ribavirin.

TLV:s kliniska experter bedömer att behandlingstiden för patienter i fibrosstadium F3 och F4 normalt sett är 12 veckor, men den kan förlängas till 24 veckor för vissa mer svårbehandlade patientgrupper.

## 3 Resultat

---

### 3.1.1 Genotyp 1

TLV bedömer att behandling med Exviera och Viekirax i 12-24 veckor i första hand ska jämföras med 12-24 veckors behandling med Harvoni, då Harvoni är billigast av de interferonfria behandlingsalternativ som finns idag.

Givet samma behandlingstid är behandling med Viekirax och Exviera cirka 17 procent billigare än behandling med Harvoni. Enligt Harvonis produktresumé kan dock 8 veckors behandling övervägas för behandlingsnaiva patienter med genotyp 1-infektion utan cirros.

8 veckors behandling med Harvoni är cirka 20 procent billigare än 12 veckors behandling med Viekirax och Exviera. Efter samråd med TLV:s tillfrågade experter bedömer vi dock att det förmodligen endast är en liten andel av de F3-patienter som är aktuella för behandling idag som kan behandlas i 8 veckor, eftersom flera är behandlingserfarna, kan vara på väg in i fibrosstadium F4 eller kan ha andra ofördelaktiga faktorer.

För patientgruppen som helhet bedöms därför Viekirax och Exviera vara kostnadsbesparande vid genotyp 1.

### 3.1.2 Genotyp 4

För behandling av genotyp 4-infektion kan Viekirax och ribavirin jämföras med Harvoni med eller utan ribavirin. Viekirax och ribavirin är cirka 23 procent billigare än Harvoni, givet samma behandlingstid.

### 3.1.3 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten främst ligger i antaganden som gjorts kring behandlingstid för Viekirax och Exviera samt för jämförelsealternativet Harvoni.

Liksom för övriga interferonfria behandlingsalternativ är det osäkert hur stor andel av patienterna som behöver behandlas i 24 veckor. Det finns ett riskdelningsavtal mellan företaget och landstingen som minskar den osäkerheten.

En annan osäkerhet är hur stor andel av patienterna som behandlas med Harvoni som kommer att behandlas i 8 veckor. 8 veckors behandling med Harvoni är billigare än 12 veckors behandling med Viekirax och Exviera. För att behandling med Harvoni ska vara billigare på gruppnivå än behandling med Viekirax och Exviera krävs att minst hälften av patienterna som behandlas med Harvoni har 8 veckors behandlingstid. Sannolikheten att Harvoni skulle bli billigare på gruppnivå för patienter i fibrosstadium F3 och F4 (som vanligtvis behandlas i 12 veckor) bedöms därför som mycket liten.

## 4 Budgetpåverkan

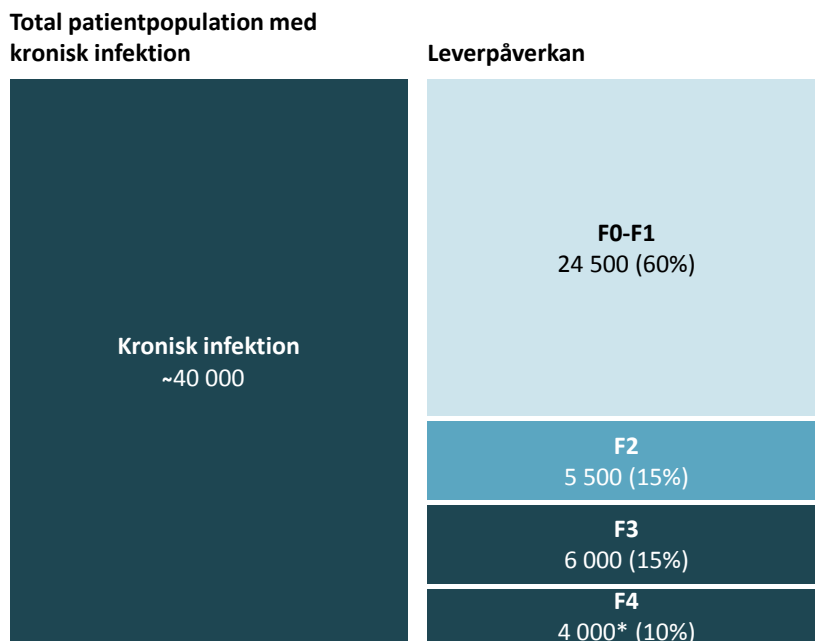
### 4.1 Uppskattning av patientpopulation

Prevalensen av kronisk hepatit C i Sverige bedöms vara cirka 0,5 procent vilket motsvarar cirka 40 000 till 45 000 patienter. De av vården kända patienterna är dock färre, en del har inte diagnosticerats än, andra med känd kronisk hepatit C har ingen kontakt med vården. Detta förklaras till delar av att (i) en del av patientpopulationen är eller har varit narkotikamissbrukare, alla har inte varit motiverade till kontroller, (ii) flera upplever inte symtom av sin sjukdom och (iii) då behandlingsalternativen tidigare inneburit stora biverkningar utan säkerhet om att uppnå bot har vissa patienter avslutat kontakt med vården.

Varje år diagnosticeras och smittskyddsanmäls cirka 2 000 nya patienter med hepatit C. Av dessa är cirka 700 under 30 år.

I en publicerad artikel kring fördelningen av Sveriges patientpopulation utifrån olika fibrosstadier framgår att cirka 10 procent av de som har kronisk hepatit C har cirros (F4), se Figur 2.<sup>32</sup>

Figur 2. Total patientpopulation fördelat på fibrosstadium



Uppgifter från Socialstyrelsens Patientregister visar att det under 2013 fanns ca 35 000 patienter som fått diagnosen hepatit C sedan 1997. Eftersom alla som har hepatit C inte har uppsökt vården är detta en underskattning av den verkliga förekomsten. Det är inte heller möjligt att avgöra svårighetsgrad baserat på diagnossättningen i Patientregistret. Över 13 000 personer har haft diagnosen i mer än 10 år. De experter TLV har använt sig av stöder slutsatsen att det rör sig om cirka 10 000 patienter som har en allvarlig leverpåverkan (F3 och F4).

<sup>32</sup> Razavi 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.

## 4.2 Budgetpåverkan för landsting och stat

För att fastställa den ekonomiska effekt som introduktionen av nya läkemedel kommer att 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

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

Hur kostnaderna för hepatit C-behandling kommer att falla ut över tid beror på hur många patienter som behandlas, hur lång behandlingstiden är och vilken läkemedelskostnaden är.

Idag finns ett antal osäkerheter kring ovan nämnda parametrar. Osäkerheten grundar sig i flera faktorer. För det första finns ett mörkertal kring hur stor patientpopulationen är. Det är också osäkert vilka fibrosstadium som kommer att behandlas. Vidare spelar valet av läkemedel stor roll, då det idag finns flera alternativa interferonfria behandlingar tillgängliga med förhållandevis stora prisskillnader. Ytterligare en osäkerhetsfaktor är hur lång tid patienterna kommer att behandlas med respektive läkemedel.

Då TLV fattade beslut om pris och subvention för de nya antivirala läkemedlen Sovaldi (TLV-beslut dnr 1450/2014) och Olysio (TLV-beslut dnr 1890/2014) uppskattades totalkostnaden för att behandla alla patienter med fibrosstadium F3 och F4 till cirka 6 miljarder kronor om alla behandlades under 12 veckor och 12 miljarder kronor om alla behandlades under 24 veckor. Beräkningarna var mycket förenklade och syftade endast till att visa storleksordningen på budgetpåverkan.

Uppskattningen utgick från behandlingens kostnaden för patienter med genotyp 1 och 4, vilka utgör cirka hälften av patienterna med hepatit C. Den läkemedelskostnad som användes var 626 000 kronor för 12 veckors behandling (vilket motsvarar kostnaden för Sovaldi och Olysio). TLV konstaterade också att 24 veckors behandling kostar det dubbla jämfört med 12 veckors behandling.

På motsvarande sätt uppskattades kostnaderna för behandling av patienter med fibrosstadium F2 till cirka 3,5 miljarder kronor och för behandling av patienter med fibrosstadium F0 och F1 till cirka 15,5 miljarder kronor. I de beräkningarna antogs patienter med fibrosstadium F0-F2 behöva 12 veckors behandling.

Idag finns tillgång till billigare behandling med nya antivirala läkemedel. Behandling med Viekirax och Exviera innebär att kostnaden för 12 veckors behandling kan minskas med närmare 40 procent jämfört med kombinationsbehandling med Sovaldi och Olysio.

En klinisk studie (ION-3<sup>33</sup>) indikerar att för vissa patienter med genotyp 1 skulle det kunna räcka med en något kortare behandling med Harvoni, vilket kan minska behandlingens kostnad ytterligare.

I takt med att fler läkemedel för behandling av hepatit C introduceras kan kostnaderna potentiellt sett sjunka ytterligare.

---

<sup>33</sup> Kowdley et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370:1879-88

AbbVie (företaget) har blivit ombudade att uppskatta antalet patienter som förväntas behandlas med närmsta åren, samt försäljningsvolymen. AbbVie uppskattar att [-----] kommer behandlas med Viekirax och Exviera år 2015. År 2016 beräknas antalet vara [-----] och år 2017 beräknas det vara [-----]. [-----]

De uppskattar försäljningen av Viekirax och Exviera till [-----] (AIP) år 2015, 2016 respektive 2017. [-----]

[-----]

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

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

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

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in. 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 centrala rabatter som andra länder fått eller om det finns pågående prispförhandlingar.

Enligt företaget är information om subventionsbeslut är ännu inte tillgängliga i jämförbara länder eftersom bedömningar pågår eller inte har startat.

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.



## 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 värden 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 prövat huruvida enskilda läkemedel inom terapiområdet ska ingå i förmånerna.

TLV har tidigare beviljat begränsad subvention för läkemedlen Sovaldi (dnr 1450/2014), Olysio (dnr 1890/2014), Daklinza (dnr 2323/2014) och Harvoni (dnr 4091/2014). TLV uttalar i besluten bland annat att kronisk hepatit C i stadierna F0-F1 normalt sett har en låg svårighetsgrad, medan stadierna F3-F4 har en hög svårighetsgrad. För patienter som befinner sig i fibrosstadium F2 är svårighetsgraden däremot medelhög.

TLV ansåg i besluten att högre krav måste ställas på underlaget när det aktuella läkemedlet förväntas leda till stora ekonomiska konsekvenser och därmed riskerar att tränga undan annan angelägen sjukvård. Vid en hög svårighetsgrad kan TLV acceptera en större osäkerhet i underlaget, medan det för en låg svårighetsgrad måste ställas högre krav på tillförlitlighet. För patienter med Fo-F2 bedömdes svårighetsgraden låg till medelhög med relativt stor osäkerhet i kostnadsnyttoanalysen. För fibrosstadierna F3-F4 var osäkerheten i kostnadsnyttoanalysen lägre.

TLV konstaterade att vården på kort sikt inte har kapacitet att behandla alla som skulle kunna få behandling, oavsett svårighetsgrad. I TLV:s beslut måste då vägas in att vården har att ge företräde till dem som har det största behovet (jfr 2 § hälso- och sjukvårdslagen [1982:763] och 15 § lagen [2002:160] om läkemedelsförmåner m.m.). Detta förhållande, i kombination med lägre svårighetsgrad och hög osäkerhet i kostnadsnyttoanalysen för

patienter med fibrosstadierna F0–F2, gjorde att TLV beslutade att Sovaldi, Olysio, Daklinza och Harvoni inte skulle subventioneras för dessa stadier av hepatit C.

För fibrosstadierna F3–F4 var osäkerheten i kostnadsnyttoanalysen lägre. TLV beslutade därför att läkemedlen skulle subventioneras för patienter med fibrosstadierna F3–F4. Dessutom bedömde TLV att för patienter som genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion skulle läkemedlen subventioneras oavsett fibrosstadium. Besluten tidsbegränsades till och med den 1 juli 2015 och förenades därutöver även med begränsning rörande behandlingens längd och förskrivning.

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 12 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 asymtomatiska 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.

## 7 Synpunkter från externa parter

---

### 7.1 Synpunkter från experter

TLV har anlitat två experter i ärendet. Dessa är Ann-Sofi Duberg, överläkare, Medicine doktor och adjungerad lektor vid Infektionskliniken, Universitetssjukhuset i Örebro samt Soo Aleman, biträdande överläkare och docent, vid Gastrocentrum/Infektionskliniken på Karolinska Universitetssjukhuset.

#### **Genotyp 1**

Experternas bedömning är att effekten av behandling med kombinationen Viekirax och Exviera (+/- ribavirin) kan jämföras med övriga interferonfria behandlingsalternativ (dvs. kombinationen Sovaldi och Olysio, kombinationen Sovaldi och Daklinza samt Harvoni) vad gäller klinisk effekt i genotyp 1. Data bedöms vara gedigna, och osäkerheten i bedömningen värderas experterna som låg.

Experterna framhåller att det finns bra dokumentation för kompenserade cirrotiker, särskilt jämfört med kombinationen Sovaldi och Olysio i RCT- studier där antal cirrotiker inte var så många. TURQUOISE-II är den hittills största studien som gjorts med enbart cirrotiker. Experterna tror att behandlingstiden med Viekirax och Exviera (+/- ribavirin) i de allra flesta fall kommer att vara 12 veckor för hepatit C-patienter av genotyp 1. Cirrotiska patienter med genotyp 1a med andra ofördelaktiga faktorer kan komma att behandlas upp till 24 veckor.

#### **Genotyp 4**

Experternas bedömning är att effekten av kombinationen Viekirax och ribavirin sannolikt kan jämföras med övriga interferonfria behandlingsalternativ. Experterna framhåller att det finns lite dokumentation för samtliga preparat, men att Viekirax i kombination med ribavirin ändå har mer data än övriga. Avseende cirrotiker med genotyp 4 finns det i dagsläget inga data. Extrapolering från icke cirrotiker ökar osäkerheten i likhet med övriga preparat. Vad gäller behandlingstid så tror experterna att behandlingstiden i de flesta fall kommer att vara 12 veckor liksom för genotyp 1.

#### **Biverkningsprofil**

Experterna bedömer att biverkningsprofilen huvudsakligen är likvärdig med övriga interferonfria behandlingsalternativ, men jämförande studier saknas. Transaminasstegringar utan samtidigt bilirubinstegetingar har rapporterats, men vid normal dosering och leversjukdom utan dekompensation (dvs  $\leq$  Child Pugh klass A cirros), eller utan samtidig bruk av östrogeninnehållande antikontraktiva, så bedöms detta inte vara associerat med signifikanta problem.

#### **Övrigt**

Kombinationsbehandling med Viekirax och Exviera är förknippat med fler läkemedelsinteraktioner än övriga interferonfria behandlingsalternativ. Pillerbördan är något högre än för de andra alternativen och dosering två ggr per dag är nödvändig. Liksom övriga preparat är Viekirax och Exviera inte godkända för behandling av gravida och barn.

Kombinationen ska inte användas hos Child Pugh klass C patienter, och tills vi har mer data, ska kombinationen Viekirax och Exviera normalt inte användas hos Child Pugh klass B patienter heller, på grund av potentiell hepatotoxicitet.

Experterna framhåller att de gärna ser att behandling för F2-patienter möjliggörs så snart som möjligt, för att förhindra ytterligare fibrosutveckling hos dessa patienter. Experterna ber också TLV överväga möjligheten att hepatit C-preparat ska subventioneras för personer som önskar genomgå IVF-behandling, oavsett fibrosstadium.

Experterna har fått frågan om hur stor andel av F3-patienterna som i nuläget är aktuella för behandling som beräknas kunna få 8 veckors behandling med Harvoni mot genotyp 1. Experterna bedömer att det förmodligen endast är en liten andel av F3-patienter som kan behandlas i 8 veckor, eftersom flera är behandlingserfarna, kan vara på väg in i fibrosstadium F4 eller kan ha andra ofördelaktiga faktorer.

## **7.2 Synpunkter från landstingen**

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).

## 8 Referenser

---

Andreone et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):359-365.

Assessment report Exviera. EMA. Tillgänglig på:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003837/WC500182235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003837/WC500182235.pdf)

Assessment report Viekirax. EMA. Tillgänglig på:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003839/WC500183999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf)

Feld et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1594-603.

Ferenci et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1983-92.

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

Kwo et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;371(25):2375-82.

Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – bakgrundsdokumentation, 2014. Tillgänglig på:  
[http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg\\_dok/L%20a4kemedelsbehandling%20av%20hepatit%20C-virusinfektion%20hos%20vuxna%20och%20barn%20-%20bakgrundsdokumentation.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/L%20a4kemedelsbehandling%20av%20hepatit%20C-virusinfektion%20hos%20vuxna%20och%20barn%20-%20bakgrundsdokumentation.pdf)

Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – kunskapsunderlag, 2014. Tillgänglig på: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV\\_kunskapsunderlag\\_2014-07-03.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV_kunskapsunderlag_2014-07-03.pdf)

NT-rådets yttrande till landstingen gällande nya läkemedel vid kronisk hepatit C: simeprevir (Olysio®) sofosbuvir (Sovaldi®), daclatasvir (Daklinza®) och ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®), 2015-02-27. Tillgänglig på:  
[http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Sofosbuvir\(Sovaldi\)%20simeprevir%20\(Olysio\)%20daclatasvir%20\(Daklinza\)%20ledipasvir%20sofosbuvir\(Harvoni\)2015-02-27.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Sofosbuvir(Sovaldi)%20simeprevir%20(Olysio)%20daclatasvir%20(Daklinza)%20ledipasvir%20sofosbuvir(Harvoni)2015-02-27.pdf)

Poordad et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1973-82.

Produktresumé Exviera. Tillgänglig på:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/sv\\_SE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003837/WC500182233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf)

Produktresumé Viekirax. Tillgänglig på:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/sv\\_SE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf)

Razavi 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.

Zeuzem et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1604-14.

## Bilagor

---

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

**8 §** Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

**16 §** Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.