

SÖKANDE

Bristol-Myers Squibb AB
Box 1172
171 23 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-07-02 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Daklinza	Filmdragerad tablett	30 mg	Blister, 28 tabletter (kalenderförpackning)	507768	92871,28	93038,50
Daklinza	Filmdragerad tablett	60 mg	Blister, 28 tabletter (kalenderförpackning)	517752	92871,28	93038,50

Begränsningar

Subventioneras vid genotyp 3, fibrosstadium F3 och F4 (enligt skattningsskala Metavir eller Batts och Ludwig). Subventioneras vid genotyp 3, fibrosstadium F2, där övriga alternativ inte är lämpliga.

Subventioneras för övriga genotyper, fibrosstadium F3 och F4, i de fall Harvoni eller Viekirax/Exviera inte är lämpligt.

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

Fibrosstadium fastställs med leverbiopsi eller en kombination av biomarkörer i blod, klinisk bild och leverelasticitetsmätning.

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

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

Villkor

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

ANSÖKAN

Bristol-Myers Squibb AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Daklinza	Film-dragerad tablett	30 mg	Blister, 28 tabletter (kalenderförpackning)	507768	92871,28
Daklinza	Film-dragerad tablett	60 mg	Blister, 28 tabletter (kalenderförpackning)	517752	92871,28

UTREDNING I ÄRENDET

Bakgrund

Daklinza (daklatasvir) kan enligt produktresumén användas för behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1, 3 och 4. Daklinza ges tillsammans med Sovaldi (sofosbuvir) och i vissa fall även med tillägg av ribavirin.

Hepatit C är ett virus som infekterar levern och över tid skadar levercellerna vilket leder till fibrosutveckling och i senare stadier till levercirros (skrumplever), levercancer och leversvikt/transplantation. Minst sex olika genotyper och cirka 30 subtyper av viruset är identifierade. I Sverige har cirka 50 procent av patienterna genotyp 1, cirka 30 procent har genotyp 3 och cirka 20 procent har genotyp 2. Genotyp 4, 5 och 6 förekommer, men i mycket liten grad.

Prevalensen av hepatit C i Sverige uppskattas till runt 0,5 procent, vilket motsvarar cirka 45 000 personer¹ men exakt hur många patienter som är smittade är i dagsläget oklart.

Tidigare har kronisk hepatit C behandlats med pegylerat interferon och ribavirin, med eller utan tillägg av proteashämmare. En relativt stor andel av patienterna kunde botas med de behandlingarna, men de var förknippade med långa behandlingstider och ibland svåra biverkningar (relaterade främst till interferon). Utvecklingen av nya behandlingsalternativ har de senaste åren gått mycket snabbt. Under år 2014 och 2015 introducerades sex nya direktverkande antivirala läkemedel för behandling av hepatit C² varav ett var Daklinza.

Det innebär att det idag finns ett flertal interferonfria behandlingskombinationer, framför allt vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1 och 4. När det

¹ 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.

² Sovaldi (dnr 1450/2014), Olysio (dnr 1890/2014), Daklinza (dnr 2323/2014), Harvoni (dnr 4091/2014), Viekirax (4721/2014), Exviera (4720/2014).

gäller genotyp 2 och 3 är sortimentsbredden fortfarande relativt begränsad. Nya läkemedel väntas inom de närmaste åren.

Tidigare beslut

Samtliga nya direktverkande antivirala läkemedel har under tiden oktober 2014 till mars 2015 beviljats subvention och ingår i förmånerna med begränsning till de svårast sjuka patienterna, de som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4, samt till patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller som uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektionen. Mot bakgrund av den snabba utvecklingen tidsbegränsades också samtliga förmånsbeslut till och med den 1 juli 2015.

Daklinza beviljades subvention (2014-12-16, dnr 2323/2014) och bedömdes då vara kostnadseffektivt för behandling av patienter med hepatit C av genotyp 3 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4. Daklinza beviljades även en begränsad subvention för patienter med hepatit C av genotyp 1 eller 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 och som inte blivit hjälpta av behandling med proteashämmare. Begränsningen beslutades mot bakgrund av att behandlingskosten för Daklinza och Sovaldi var högre än för alternativet Olysio och Sovaldi.

Ny utredning

Gemensamt för de nya läkemedlen/läkemedelskombinationerna är att de är effektivare än tidigare läkemedel, behandlingens längd är kortare och biverkningarna lindrigare. För samtliga behandlingsval ses i flera studier utläkningsgrader i storleksordningen 90 till 95 procent.

Patienter med hepatit C av genotyp 3 har något mindre chans att uppnå utläkning, särskilt vid långt framskriden fibrosutveckling (F4). Vid genotyp 3 är också osäkerheterna gällande behandlingarnas effektstorlek i förhållande till varandra större än vid övriga genotyper. Sovaldi och ribavirin i 24 veckor eller Daklinza och Sovaldi i 12 (till 24) veckor är de behandlingsalternativ som är mest välstuderade, och Europeiska behandlingsriktlinjer (EASL) rekommenderar inte längre Harvoni vid behandling av genotyp 3. Däremot har Harvoni en avsevärt lägre behandlingsskostnad än övriga alternativ (se tabell 2).

TLV har sett över sortimentsbredd, prisbild och subventionsstatus på området. De läkemedel som omfattas presenteras i tabell 1.

Tabell 1 Aktuella läkemedel

Läkemedel	Substans	Läkemedelsklass	Genotyper*	Företag
Sovaldi	sofosbuvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue)	1,2,3,4,5,6	Gilead
Olysio	simeprevir	Proteashämmare	1,4	Medivir
Daklinza	daklatasvir	NS5A-hämmare	1,3,4	BMS
Harvoni	ledipasvir och sofosbuvir	NS5A-hämmare och NS5B-polymerashämmare	1,3,4	Gilead
Exviera	dasabuvir	NS5B-polymerashämmare (Icke-nukleosidanalogue)	1	AbbVie
Viekirax	ombitasvir, paritaprevir och ritonavir	NS5A-hämmare, Proteashämmare	1,4	AbbVie

*De genotyper som anges är de som rekommenderas enligt respektive produktresumé

Sedan de första nya antivirala läkemedlen introducerades under år 2014 och fram till och med april 2015 har cirka 1 800 patienter behandlats till en kostnad av cirka 1,2 miljarder kronor.

Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar idag i hög utsträckning beroende på vilket läkemedel eller vilken läkemedelskombination som används. Behandlingslängden är i de flesta fall 12 veckor (upp till 24 veckor). För vissa patienter med genotyp 1 kan 8 veckors behandling med Harvoni övervägas. Kostnad per kur för olika behandlingar och genotyper presenteras i tabell 2.

Tabell 2 Läkemedelskostnader (AUP) för olika behandlingsalternativ

Behandlings-kombination	8 veckors behandling	12 veckors behandling	24 veckors behandling
Genotyp 1			
Viekirax+Exviera	-	376 668 kr	753 336 kr
Harvoni	287 334 kr	431 001 kr	862 002 kr
Sovaldi + Olysio	-	599 294 kr	1 198 587 kr
Sovaldi + Daklinza	-	645 017 kr	1 290 033 kr
Genotyp 2			
Sovaldi+ribavirin	-	369 945 kr	739 890 kr
Genotyp 3			
Harvoni	-	431 001 kr	862 002 kr
Sovaldi+ribavirin	-	-	739 890 kr
Sovaldi+Daklinza	-	645 017 kr	1 290 033 kr
Genotyp 4			
Viekirax+ribavirin	-	350 157 kr	700 314 kr
Harvoni	-	431 001 kr	862 002 kr
Sovaldi + Olysio	-	599 294 kr	1 198 587 kr
Sovaldi + Daklinza	-	645 017 kr	1 290 033 kr

Introduktionen av Harvoni, Viekirax och Exviera har inneburit att kostnaden för att behandla en patient med genotyp 1 eller 4 har sjunkit med nästan 40 procent sedan hösten 2014.

Den delvis nya prisbilden i kombination med att allt fler av de svårast sjuka patienterna nu har behandlats har aktualiserat frågan om även patienter med mindre långt gånge fibrosutveckling, fibrosstadium F2, skulle kunna behandlas.

För att bedöma vilket av behandlingsalternativen som är mest kostnadseffektivt har TLV gjort en kostnadsjämförelse per genotyp. TLV har därefter översiktligt utrett kostnadseffektiviteten av att behandla patienter med hepatit C redan i fibrosstadium F2.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris 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.

Av 8 § förmånslagen framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

Enligt 9 § förmånslagen ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med TLV innan myndigheten meddelar beslut i frågor som avses i 7 § samma lag.

Enligt 11 § förmånslagen får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV:s beslut får även förenas med andra särskilda villkor.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: 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 – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV har i tidigare beslut som gäller de nya antivirala läkemedlen bedömt att kronisk hepatit C med ingen eller obetydlig fibros (F0, F1) normalt sett innebär en låg svårighetsgrad medan hepatit C med måttlig fibros (F2) innebär en medelhög

svårighetsgrad och hepatit C med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) innebär en hög svårighetsgrad.

Patienter med långt gången fibros (F3, F4) ska behandlas snarast möjligt och behandling av dem bör prioriteras i förhållande till behandling av patienter med måttlig fibros (F2). Patienter med ingen eller obetydlig fibros (F0, F1) är lägst prioriterade för behandling. Det är fortfarande oklart hur många patienter med långt gången fibrosutveckling (F3, F4) som inte har behandlats.

Om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att även gälla patienter i fibrosstadium F2, finns påtaglig risk för undanträngningseffekter. Det innebär att mindre svårt sjuka patienter tränger undan vård för patienter med större behov, både patienter med hepatit C och patienter med andra svåra sjukdomar. Det är inte förenligt med behovs- och solidaritetsprincipen som innebär att vården ska ge företräde till dem med störst behov (jfr 15 § förmänslagen och 2 § hälso- och sjukvårdslagen).

Begränsningen till patienter i fibrosstadium F3 och F4 i det tidigare beslutet byggde på nödvändigheten att prioritera de svårast sjuka patienterna.

TLV gör nu bedömningen att det är kostnadseffektivt att behandla patienter med interferonfri behandling redan i fibrosstadium F2. Det gäller både om jämförelsealternativet är att behandla med interferoner i F2 och jämfört med att avvakta med behandling tills patienten når fibrosstadium F3/F4. TLV gör därför bedömningen att även patienter i fibrosstadium F2 bör få tillgång till interferonfri behandling under förutsättning att det inte tränger undan annan mer ändamålsenlig vård. Därför ska det/de alternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd kostnad och som tar omhand risken för undanträngningseffekter användas i förstahand.

För hepatit C-läkemedel träffar landstingen och flera läkemedelsföretag sidoöverenskommelser om att dela på de ekonomiska riskerna som är kopplade till behandlingens längd och antalet patienter som behandlas. Daklinzas sidoöverenskommelse begränsar kostnaden för behandlingar som överstiger 12 veckor, samt innebär kostnadskontroll/kostnadsminskning i de fall många patienter behandlas. Sidoöverenskommelsen minskar dock inte risken för undanträngningseffekter tillräckligt mycket. Daklinza ska därför inte vara ett förstahandsalternativ för patienter i fibrosstadium F2.

För genotyp 3 subventioneras Daklinza som andrahandsalternativ för patienter med fibrosstadium F2 och som förstahandsalternativ för patienter med fibrosstadium F3 och F4. Vilket behandlingsalternativ som är mest fördelaktigt i en sammanvägd bedömning påverkas här inte bara av relativ effekt och läkemedelskostnad utan också av sidoöverenskommelser gällande såväl behandlingens längd som patientantal.

För genotyp 1 och 4 subventioneras Daklinza som andrahandsalternativ och endast för patienter som utvecklat fibrosstadium F3 och F4. Det finns flera andra interferonfria behandlingar som är billigare än kombinationen Daklinza och Sovaldi och som har likvärdig effekt varför behovet av Daklinza framstår som begränsat. Det finns dock ett behov av flera behandlingsalternativ, framför allt för de svårast sjuka patienterna. Daklinza ska därför subventioneras för genotyp 1 och 4, men endast i andra hand för patienter i fibrosstadium F3 och F4.

I övrigt subventioneras Daklinza för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling.

För att bidra till att begränsningarna får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningarna i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen samt kostnadseffektivitetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Daklinza, med ovan angivna begränsningar och villkor enligt 11 § samma lag, ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas med ovanstående begränsningar och villkor.

Den överenskommelse som tecknas mellan landstingen och företagen är en förutsättning för gällande subvention och begränsningar. TLV erinrar om verkets möjlighet att ompröva frågan om subvention och begränsningar om förutsättningarna ändras.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

1229/2015

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet, generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt, läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit hälsoekonomen Ylva Kalin och medicinska utredarna Lisa Landerholm och Anja Wikström. I handläggningen har även juristerna Ulrika Ternby, Lena Telerud och Marianne Aufrecht-Gustafsson, chefsjuristen Leif Lundqvist, koordinatorn Ann Einerth, seniora ekonomen Pontus Johansson, chefsekonomen Douglas Lundin och enhetscheferna Jonathan Lind- Martinsson och Sophia Brodin deltagit.

Stefan Lundgren

Lisa Landerholm