

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Daklinza (daklatasvir)

Utvärderad indikation

Daklinza är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion hos vuxna

ANSÖKAN 2323/2014

Produktnamn (beredningsform):	Daklinza(filmdragerad tablett)
Företag:	Bristol Myers Squibb
Typ av ansökan:	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag:	2015-04-20
<i>Beskrivning av läkemedlet och sjukdomen</i>	
Aktiv substans:	Daklatasvir
ATC-kod:	Jo5AX
Användningsområde:	Kronisk hepatit C
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande
Antal patienter som lider av sjukdomen i Sverige:	40 000-45 000
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år, vid fullskalig försäljning:	[-----]
Mest relevanta behandlingsalternativ:	Sovaldi+Olysio för genotyp 1 och 4 Sovaldi+Ribavirin för genotyp 3
Terapiområdets totala omsättning per år:	Se kapitel 4.

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP	AUP
Filmdragerad tablett	30 mg	28 tablett(er)	92 871,28	93 038,50
Filmdragerad tablett	60 mg	28 tablett(er)	92 871,28	93 038,50

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Wing Cheng (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 vilka är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

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

Företag: Bristol Myers Squibb

Diarienummer: 2323/2014

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

Beslutsförslag:

Bifall med begränsning och villkor

Begränsningar:

Daklinza 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.

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

För patienter med genotyp 1 och 4 subventioneras Daklinza endast för patienter som inte blivit hjälpta av behandling med proteashämmare.

För patienter med genotyp 3 subventioneras Daklinza oavsett tidigare behandlingserfarenhet.

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

Villkor:

Daklinza ingår i läkemedelsförmånerna till och med den 1 juli 2015

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Det finns cirka 40 000-45 000 patienter i Sverige med hepatit C. Även om inte alla dessa patienter blir aktuella för behandling kommer den samlade läkemedelskostnaden för behandling med Daklinza att innebära en påtaglig risk för oönskade undanträngningseffekter i hälso- och sjukvården. TLV har i tidigare beslut rörande Sovaldi (dnr 1450/2014) och Olysio (dnr 1890/2014) för behandling av hepatit C kunnat konstaterat att vården på kort sikt inte har kapacitet att behandla alla som skulle kunna få behandling, oavsett svårighetsgrad och att det i TLV:s beslut ska 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.)

För Fo-F2 bedömer TLV att kostnadsnyttoanalysen är förknippad med relativt stor osäkerhet. För fibrosstadierna F3-F4 är osäkerheten i kostnadsnyttoanalysen däremot lägre. Vid en hög svårighetsgrad kan TLV acceptera en större osäkerhet i underlaget, medan det för en låg svårighetsgrad ställs högre krav på tillförlitlighet. TLV gör bedömningen att kronisk hepatit C i stadierna Fo-F1 normalt sett har en låg svårighetsgrad medan F3-F4 har en hög svårighetsgrad. För patienter som befinner sig i fibrosstadium F2 är svårighetsgraden medelhög. Vid en samlad bedömning utifrån den kunskap som föreligger anser TLV att Daklinza i dagsläget inte bör subventioneras för fibrosstadierna Fo-F2.

Utifrån tillgängliga data bedömer TLV att kombinationen Sovaldi+ Daklinza har likvärdig effekt som kombinationen Sovaldi+ Olysio på gruppnivå för patienter med genotyp 1 och 4. Eftersom Daklinza har ett högre pris än Olysio medför behandlingen en högre kostnad och Daklinza bör därför inte subventioneras för denna patientgrupp. För de som har provat proteashämmare men inte fått effekt av behandlingen är Olysio däremot inte ett medicinskt lämpligt alternativ. I den patientgruppen är kombinationen Sovaldi+Daklinza en kostnadseffektiv behandling för patienter som utvecklat fibrosstadium F3-F4.

Att behandla två patienter som får effekt av 12 veckors behandling kräver lika mycket resurser som att behandla en patient under 24 veckor. Subventionen av Daklinza ska därför begränsas till behandling under 12 veckor, med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

När det gäller genotyp 3 är Daklinza i kombination med Sovaldi indicerat för behandling under 24 veckor. TLV:s experter har dock uttalat att det för de flesta patienter med fibrosstadium F3 räcker att behandla i 12 veckor. Mycket nyligen publicerade preliminära data från AASLD stödjer detta då de antyder höga nivåer av utläkningsgrad redan vid 12 veckors behandling. I jämförelse med Sovaldi+ribavirin i 24 veckor förefaller behandlingen under 12 veckor vara både bättre och billigare. För patienter som utvecklat fibrosstadium F4 anger TLV:s experter dock att 24 veckors behandling krävs.

Vid ett antagande om att samtliga patienter med fibrosstadium F3 klarar sig med 12 veckors behandling medan patienter med fibrosstadium F4 behöver 24 veckors behandling och att samtliga subgrupper är lika stora, så är den genomsnittliga kostnadseffektiviteten i hela populationen genotyp 3 cirka 200 000 kronor per QALY.

Det finns en stor osäkerhet kring hur stor andel av patienterna som kommer att behöva 12 eller 24 veckors behandling vilket gör att osäkerheten kring kostnadseffektiviteten för patienterna på gruppnivå blir mycket hög. [-----
-----].

Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har TLV fört en dialog med både landstingen och företaget kring den stora osäkerhet som föreligger rörande behandlingens längd för patienter med genotyp 3 och de konsekvenser detta får för beräkningarna av kostnadseffektiviteten. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse mellan företaget och landstingen som innebär en riskdelning utifrån behandlingens längd för patienter med genotyp 3 och som medför att kostnaderna för den behandling som överstiger 12 veckor i viss mån reduceras. Överenskommelsen minskar osäkerheten och möjliggör för TLV att föreslå subvention för samtliga patienter med genotyp 3 med fibrosstadierna F3-F4, oavsett tidigare behandlingserfarenhet.

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

Begränsning:

Daklinza 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.

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

För patienter med genotyp 1 och 4 subventioneras Daklinza endast för patienter som inte blivit hjälpta av behandling med proteashämmare.

För patienter med genotyp 3 subventioneras Daklinza oavsett tidigare behandlingserfarenhet.

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

Villkor:

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

Hepatit C är ett virus som infekterar levern och skadar levercellerna. Över tid omvandlas de skadade levercellerna till bindväv, d.v.s. det sker en fibrosutveckling. Fibrosstadiet anges i en skala från F0 till F4, där F4 innebär levercirros (skrumplever). Det finns sex olika genotyper (1-6) av hepatit C-virus, som svarar olika på olika behandlingar. Hepatit C-infektion klassas enligt smittskyddslagen (2004:168) som en allmänfarlig sjukdom.

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

TLV anser att det relevanta jämförelsealternativet till behandling med Daklinza skiljer sig åt beroende på vilken genotyp av hepatit C som patienten har, samt om patienten tidigare har genomgått behandling. För patienter med genotyp 1 och 4 som inte genomgått tidigare behandling med proteashämmare är det relevanta jämförelsealternativet Sovaldi+Olysio. För patienter med genotyp 1 och 4 som inte blivit hjälpta av behandling med proteashämmare så

är jämförelsealternativet istället ingen behandling. För patienter med genotyp 3 är jämförelsealternativet behandling med Sovaldi+ribavirin.

TLV anser att det är osäkert att titta på SVR (mått för virusfrihet) mellan olika regimer då det inte finns några jämförande studier. När det saknas jämförande kliniska studier leder detta till en ökad osäkerhet i fråga om värdet av läkemedlet.

I Läkemedelsverkets kunskapsunderlag från juli 2014 rekommenderas behandling utifrån en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium tillmäts stor betydelse. För patienter som befinner sig i fibrosstadium F3 (bryggfibros) och F4 (cirros) bör behandling, enligt kunskapsunderlaget, ske vid tidigaste lämpliga tillfälle. För patienter med fibrosstadium F0 och F1, kan man enligt kunskapsunderlaget vanligen avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen, då patienterna har ingen eller obetydlig fibros. Patienter med dessa fibrosstadier är utifrån levermedicinska grunder lågt prioriterade för behandling. För patienter med fibrosstadium 2 (F2) anses behandling vara av stort medicinskt värde för att förhindra fortsatt sjukdomsutveckling. Läkemedelsverket anger dock att behandlingsstarten i de flesta fall kan senareläggas något eller några år utan att det påverkar prognos eller behandlingsresultat.

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk modell där Daklinza i kombination med Sovaldi jämförs med en rad jämförelsealternativ som varierar beroende på genotyp, om patienten tidigare genomgått behandling och om patienten är lämplig för interferonbaserad behandling.

För behandlingsnaiva patienter med genotyp 1 och 4 jämförs Daklinza+Sovaldi med Olysio +Sovaldi. TLV bedömer att dessa två behandlingsregimer har likvärdig effekt på gruppnivå. Eftersom Daklinza är dyrare än Olysio är den kombinationen inte kostnadseffektiv. För patienter som har provat, men inte fått effekt av proteashämmare, är Olysio däremot inte en medicinskt lämplig behandling. För den patientgruppen är relevant jämförelsealternativ ingen behandling. Daklinza i kombination med Sovaldi är då ett dominant behandlingsalternativ för patienter med fibrosstadium F3 och F4.

För genotyp 3 jämförs Daklinza i kombination med Sovaldi och ribavirin med behandling med endast Sovaldi och ribavirin. För patienter i fibrosstadium F3 kan det vara tillräckligt med 12 veckors behandling. För patienter som utvecklat fibrosstadium F4 krävs däremot 24 veckors behandling. Vid ett antagande om att samtliga patienter med fibrosstadium F3 klarar sig med 12 veckors behandling medan patienter med fibrosstadium F4 behöver 24 veckors behandling och att samtliga subgrupper är lika stora, så är den genomsnittliga kostnadseffektiviteten i hela populationen genotyp 3 cirka 200 000 kronor per QALY.

Det finns dock en stor osäkerhet kring hur stor andel av patienterna som kommer att behöva 12 eller 24 veckors behandling vilket gör att osäkerheten kring kostnadseffektiviteten för patienterna på gruppnivå blir mycket hög. [-----

-----].

TLV bedömer att det finns en stor osäkerhet kring hur det faktiska utfallet av behandling med Daklinza kommer att bli i klinisk vardag. 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 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. Det är mot denna bakgrund angeläget att diagnoser och

Åtgärds-koder vid besök registreras på ett sätt som möjliggör uppföljning av Daklinzas begränsning via utdrag från journalsystemet.

För att tillvarata bästa möjliga förutsättningar för att åstadkomma en naturlig konkurrens på marknaden och mot bakgrund av att fler nya läkemedel för behandling av kronisk hepatit C är på väg in på marknaden bör subventionen av Daklinza tidsbegränsas. Daklinza ingår därför i läkemedelsförmånerna till och med den 1 juli 2015.

Sammantaget anser TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. 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 förändras.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	9
1.1	Hepatit C.....	9
1.2	Läkemedlet.....	10
1.3	Daklinza och andra läkemedel inom hepatit C.....	12
1.4	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	12
1.5	Klinisk effekt och säkerhet.....	16
2	Hälsoekonomi	21
2.1	Effektmått	22
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	23
3	Resultat	25
3.1	TLV:s grundscenario	25
3.2	Företagets grundscenario.....	28
4	Budgetpåverkan	31
4.1	Uppskattning av patientpopulation	31
4.2	Budgetpåverkan för landsting och stat.....	32
5	Subvention och prisnivåer i andra länder	33
5.1	Prisnivåer i andra länder	33
5.2	Subventionsstatus.....	33
6	Regler och praxis	34
6.1	Den etiska plattformen	34
6.2	Författningstext m.m.	34
6.3	Proposition 2013/14:93 – en kort sammanfattning	34
6.4	Praxis rörande läkemedel för behandling av hepatit C	35
7	Synpunkter från externa parter	38
8	Referenser	39
	Bilagor	40
	Bilaga 1 – Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	40

1 Medicinskt underlag

1.1 Hepatit C

Hepatit C är ett virus som infekterar levern och sprids framförallt via blod, men också genom sexuellt umgänge. Smittämnet är globalt sett mycket utbrett, men förekomsten i Sverige är förhållandevis låg; cirka 0,5 procent av befolkningen är infekterade. Infektioner med hepatit C har varierande förlopp och prognos. 25 procent av patienterna med hepatit C läker spontant inom 6-12 månader. Av de 75 procent som utvecklar en kronisk infektion är det många som lever med inga eller lindriga leverförändringar under många år.

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

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

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

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

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

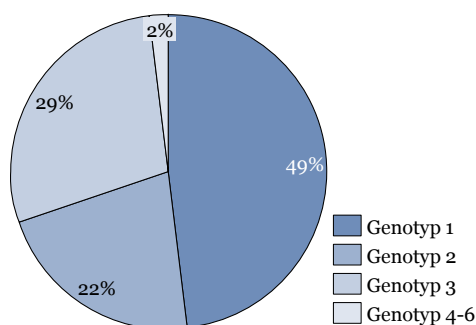
Över tid löper patienterna risk att utveckla dekompenenserad levercirros. Detta sker årligen hos 5-7 procent av patienter med kompenserad cirros. Dekompenenserad cirros är ett tillstånd som leder till minskad muskelmassa, viktförlust och trötthet. För patienter med dekompenenserad levercirrhos bör levertransplantation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

För att klargöra det medicinska behovet av behandling för en patient med kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion görs en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium har stor betydelse. Denna skattning har vanligen gjorts med hjälp av leverbiopsi. På senare tid har det blivit allt vanligare att istället använda icke-invasiv fibrosskattning. Med en kombination av validerade biomarkörer i blod och leverelasticitetsmatning (med exempelvis FibroScan) kan en tillräckligt god fibrosskattning ofta göras. Fibrosstadiet anges i en skala från F0 till F4, där F4 innebär levercirros. Eftersom kronisk hepatit C fram till helt nyligen varit en sjukdom som i många fall inte

kunnat botas eller för vilken patienter avstått behandling på grund av svåra biverkningar har det ansamlats en population av patienter som befinner sig i fibrosstadium tre och fyra. Antalet uppskattas till mellan 3 000 och 10 000.

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

Figur 1 – Genotypsfördelning i Sverige



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

1.2 Läkemedlet

Daklinza innehåller den aktiva substansen daklatasvir och har ett centralt godkännande från EMA sedan 22 augusti 2014.

1.2.1 Indikation

Daklinza är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion hos vuxna

1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Daklinza, daklatasvir, blockerar verkan av ett enzym i hepatit C-viruset som kallas "NS5A", vilket behövs för att viruset ska föröka sig. Genom att blockera detta protein hindrar läkemedlet hepatit C-viruset från att föröka sig.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dosering av Daklinza är 60 mg en gång dagligen, tagen oralt med eller utan måltid. Daklinza måste användas i kombination med andra läkemedel. Produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med Daklinza bör konsulteras innan behandling med Daklinza inleds.

Rekommenderade behandlingsregimer och behandlingstider anges i Tabell 1 nedan

Tabell 1: Rekommendation enligt produktresumén

Patientpopulation*	Behandling	Behandlingstid
Genotyp 1 eller 4 utan cirros	Daklinza + Sovaldi	12 veckor Överväg förlängd behandlingstid till 24 veckor för patienter som tidigare behandlats med en NS3/4A-proteashämmare (se avsnitt 4.4 och 5.1).
Genotyp 1 eller 4 med kompenserad cirros	Daklinza + Sovaldi	24 veckor Förkortad behandlingstid till 12 veckor kan övervägas för behandlingsnaiva patienter med cirros och positiva prognostiska faktorer såsom IL28B CC-genotyp och/eller låg virusmängd vid baseline. Överväg tillägg av ribavirin för patienter med mycket svår leversjukdom eller med andra negativa prognostiska faktorer såsom tidigare behandling.
Genotyp 3 med kompenserad cirros och/eller behandlingserfarna	Daklinza + Sovaldi + ribavirin	24 veckor
Genotyp 4	Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin	24 veckor med Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin i 24-48 veckor. Om patienten har odetekterbar HCV RNA vid både behandlingsvecka 4 och 12, ska behandling med alla 3 läkemedlen i regimen pågå i totalt 24 veckor. Om patienten uppnår odetekterbar HCV RNA, men inte vid både behandlingsvecka 4 och 12, ska behandlingen med Daklinza avslutas efter 24 veckor och behandling med peginterferon alfa och ribavirin fortsätta till totalt 48 veckors behandlingstid

* För behandling med Daklinza + Sovaldi finns data för 12-veckors behandlingstid endast tillgänglig för behandlingsnaiva patienter med genotyp 1-infektion. För Daklinza + Sovaldi med eller utan ribavirin, finns data tillgänglig för patienter med avancerad leversjukdom (\geq F3) utan cirros. Rekommenderad användning av Daklinza + Sovaldi vid genotyp 4 baseras på extrapolering från genotyp 1. För behandling med Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin finns data tillgänglig för behandlingsnaiva patienter.

1.3 Daklinza och andra läkemedel inom hepatit C

Sovaldi och Olysio ingår i högkostnadsskyddet med begränsning till de svårast sjuka, det vill säga de som har mycket skadad lever (fibrosstadium F3 och F4).

Daklinza fick den 28 augusti 2014 ett centralt godkännande. Daklinza förväntas konkurrera med Olysio i genotyp 1 och 4. Respektive preparats plats i behandlingsarsenalen kan ses i figur 2. Dessutom kan Daklinza användas tillsammans med Sovaldi i genotyp 3. I mitten av november godkändes Harvoni som är en kombinationstablett från Gilead som består av både sofosbuvir (aktiva substansen av Sovaldi) och ledipasvir. Detta kommer kunna konkurrera med Olysio och Daklinza inom genotyp 1. I slutet av november gav EMA en ”positive opinion” på två läkemedel från Abbvie, Exviera och Viekirax, som endast ska användas tillsammans och inte tillsammans med de andra nämnda läkemedlen.

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

1.4 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

1.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket publicerade ett kunskapsunderlag i juli 2014 rekommendationer[1] kring behandling av hepatit C enligt nedan.

Målet för behandling av *kronisk* HCV-infektion är enligt kunskapsunderlaget att förhindra utveckling av cirros, eftersom det medför signifikant risk för levercancer och/eller dekompenenserad leversjukdom.

Hos patienter som redan utvecklat cirros är behandlingsmålet i första hand att förhindra leversvikt och levercancer. När cirros väl har utvecklats föreligger en bestående, förhöjd risk för levercancer även efter virologisk utläkning. Det är alltså centralt att patienter som ännu inte har cirros behandlas innan cirros har uppstått. Hänsyn bör också tas till att övergången från fibrosstadium F3 (bryggfibros, se nedan) till F4 (cirros) kan vara 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 för behandling enligt fibrosstadium från Läkemedelsverkets kunskapsunderlag

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

avseende eventuell progress av sjukdomen (evidens/ rekommendationsgrad B2). Patienter med dessa fibrosstadier är utifrån levermedicinska grunder lågt prioriterade för behandling (evidens-/rekommendationsgrad B1).

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

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

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

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

Tabell 2: Behandling av kronisk hepatit C enligt olika genotyper

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

4	Sovaldi+Olysio	C1	12 veckor 3)	
---	----------------	----	--------------	--

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

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

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

Tabell 3: Behandlingsrekommendation av patienter med dekompenenserad cirros

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

NLT rekommendation

NLT-gruppen utkom den 30 oktober en rekommendation [2] landstingen att använda och följa upp Sovaldi och Olysio i enlighet med det landstingsgemensamma införande- och uppföljningsprotokollet samt TLV:s beslut på Sovaldi och Olysio.

Vid rekommendationen angav NLT gruppen att kronisk hepatit C är en långsamt progredierande sjukdom som i utvecklat stadium leder till levercirros. De nya läkemedlen innebär att sjukdomen i många fall kan botas och den kliniska nyttan är därför stor. Läkemedlen har visat sig kostnadsbesparande för de mest sjuka patienterna, det vill säga patienter som befinner sig i stadiet F3/F4 eller oavsett fibrosstadium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektionen. Kostnaden för dessa läkemedel är hög vilket innebär risk för undanträngningseffekter om inte användningen i detta initiala skede begränsas i linje med TLV:s subventionsbeslut. NLT-gruppen och TLV är således överens om den sammanvägda bedömning TLV gjort.

1.4.2 Jämförelsealternativ

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

Standardbehandling före 2011 introducerades runt millennieskiftet. De bestod av en kombination av pegylerat alfa-interferon, som ges som en subkutan injektion en gång i veckan, och

ribavirin, som tas i tablettform dagligen. Inget av dessa läkemedel har dock någon känd specifik verkningsmekanism mot hepatit C, men förmodas främst dämpa infektionen genom att aktivera immunförsvaret. Biverkningsprofilen hos dessa preparat var avsevärd – i varierande grad muskelvärk, depression, huvudvärk, yrsel, hosta, diarré, hjärtklappning och anemi – vilket ledde till att en del patienter inte kunde genomföra den ofta årslånga behandlingen.

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

TLV:s bedömning: Enligt Läkemedelsverkets kunskapsunderlag och produktresumé ska Daklinza endast användas tillsammans med Sovaldi. Det relativa jämförelsealternativet för denna kombination är i genotyp 1 Sovaldi i kombination med Olysio för behandlingsnaiva, ingen aktiv behandling för patienter som misslyckats med tidigare behandling med en proteashämmare. I genotyp 3 är Sovaldi och ribavirin relevant jämförelsealternativ.

1.4.3 Svårighetsgrad för tillståndet

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

F0 Låg
F1 Låg
F2 Medelhög
F3 Hög
F4 Hög

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

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

1.5 Klinisk effekt och säkerhet

1.5.1 Kliniska studier

Tabell 4 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation
AI444040[3]	Öppen Randomiserad	Genotyp 1, 2 och 3	211
ALLY 3[4]	Öppen	Behandlingsnaiva /behandlingserfarna patienter i genotyp 3	152

Metod

Effekt och säkerhet av Daklinza 60 mg en gång dagligen i kombination med Sovaldi en gång dagligen, med eller utan ribavirin, vid behandling av kronisk HCV-infektion genotyp 1,2 eller 3 undersöktes i en öppen randomiserad studie (AI444040) med 211 vuxna utan cirros. Av de 167 patienterna med HCV genotyp 1 infektion, var 126 behandlingsnaiva och 41 hade misslyckats med tidigare behandling med en proteashämmare (Incivo eller Victrelis). Alla 44 patienter med genotyp 2- (n=26) eller 3 infektion (n=18) var behandlingsnaiva. Behandlingen pågick i 12 veckor för 82 behandlingsnaiva HCV genotyp 1 patienter och i 24 veckor för alla andra patienter i studien. De 211 patienterna hade en medianålder på 54 år. 35 procent av samtliga patienter (49 procent av patienterna med tidigare misslyckad PI-behandling, 30 procent av patienter med genotyp 2 eller 3) hade \geq F3 leverfibros.

Resultat

AI444040 (Genotyp 1)

För behandlingsnaiva patienter studerades 126 patienter. SVR12 uppnåddes av 99 procent av patienterna med HCV genotyp 1, 96 procent av de med genotyp 2 och 89 procent av de med genotyp 3. Responsen var snabb (virusmängd vecka 4 visade att mer än 97 procent av patienterna svarat på behandlingen) och påverkades inte av HCV-subtyp (1a/1b), IL28B-genotyp eller användning av ribavirin.

Bland de behandlingsnaiva patienterna med HCV-RNA-resultat både vid uppföljning vecka 12 och 24, var överensstämmelsen mellan SVR12 och SVR24 99,5 procent oberoende av behandlingens längd. Behandlingsnaiva patienter med HCV genotyp 1 som fick 12 veckors behandling hade liknande respons som de patienter som behandlades i 24 veckor. Se

Tabell 5. Liknande resultat fick man för patienter som var behandlingserfarna som tidigare behandlats med Incivo eller Victrelis. Se Tabell 6. Tillägg av ribavirin förefaller inte göra någon skillnad i effekt både hos behandlingsnaiva och behandlingserfarna.

Tabell 5: Behandlingsresultat, Daklinza i kombination med Sovaldi, genotyp 1, behandlingsnaiva

Behandlingsnaiva			
	Daklinza +Sovaldi N=70	Daklinza +Sovaldi+ ribavirin N=56	Totalt N=126
SVR12 (totalt)	70 (100 %)	55 (98 %)	125 (99 %)
12 veckors behand- lingstid	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)
24 veckors behand- lingstid	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)
Odetekterbar HCV RNA	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)

Tabell 6: Behandlingsresultat, Daklinza i kombination med Sovaldi, genotyp 1, behandlingserfarna

Tidigare misslyckad behandling med Incivo eller Victrelis			
	Daklinza +Sovaldi N=21	Daklinza +Sovaldi + ribavirin N=20	Totalt N=41
SVR12 (totalt)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
12 veckors behand- lingstid	--	--	--
24 veckors behand- lingstid	21 (100%)	21 (100%)	41 (100 %)
Odetekterbar HCV RNA	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)

AI444040 för genotyp 2 och 3

44 patienter i denna grupp. 26 patienter för genotyp 2 och 18 patienter för genotyp 3 fick en 24 veckors behandling med Sovaldi och Daklinza. Resultaten visar att för genotyp 2 fick man en SVR på 96 % och för genotyp 3 en SVR på 89 %. Responsen var snabb. (virusmängd vecka 4 visade att mer än 97 % av patienterna svarat på behandlingen).

För genotyp 2 så godkändes inte Sovaldi + Daklinza av EMA. Anledningen är man inte kan definiera en roll för Daklinza för genotyp 2 och att det finns inga data som visar att Sovaldi + Daklinza för 12 veckor är lika effektivt som Sovaldi +ribavirin 12 veckor. Dessutom anges

också att för genotyp 2 så finns det redan tillgänglig interferonfria behandlingar som förväntas ge en SVR på nära 100% för genotyp 2.

För genotyp 3 var det totalt 18 patienter som behandlades i AI444040. Sex av dessa fick ribavirin. Enligt EMA så har Sovaldi +ribavirin 24 veckor god effekt men har en relativ hög andel återfall hos patienter med flera prognostiska faktorer, särskilt för cirrotiker och behandlingserfarna. Det finns inga data på hur stor den inkrementella effekten skulle bli om man adderade Daklinza, men det är troligt att effekten skulle öka för dessa patienter.

ALLY 3 (Sovaldi + Daklinza i 12 veckor för genotyp 3)

I början av november 2014 presenterades data på konferensen för American Association for the Study of Liver Diseases (AALSD) från ALLY 3 studien med totalt 152 patienter i genotyp 3. Två grupper var det i studien. Behandlingsnaiva(101 patienter, 66%) och behandlingserfarna (51 patienter, 34%) fick Sovaldi och Daklinza i 12 veckor. Andelen cirrotiker som ingick i studien var 21%.

Baslinjekarakteristika var identisk för båda patientpopulationen förutom en högre andel cirrotiker i den grupp som innehöll behandlingserfarna.

Resultaten visar en SVR12 på 90% för behandlingsnaiva patienterna och 86% för behandlingserfarna patienterna sett över hela gruppen[5]. Patienter med F4 hade svårare att bli behandlade. För behandlingsnaiva F4 var SVR12 58% och för behandlingserfarna var det 69% . För gruppen F0-F3 var SVR12 97% för behandlingsnaiva och 94% för behandlingserfarna. Se Tabell 7. Behandlingen var enligt författarna generellt säker och väl tolererade.

Tabell 7: Resultat SVR för ALLY 3. Sovaldi+Daklinza i 12 veckor

	Hela populationen	F0-F3	F4
Behandlingsnaiva SVR12	90%	97%	58%
Behandlingserfarna SVR12	86%	94%	69%

1.5.2 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som orsakas av Daklinza i kombination med Sovaldi med eller utan ribavirin är trötthet, illamående och huvudvärk. EMA angav att kombinationen Sovaldi +Daklinza är väl tolererat med låga nivåer av allvarliga biverkningar och avhopp från studien.

Adderandet av ribavirin hade påverkan på säkerhetsprofilen med minskningar av hemoglobin.

TLV:s bedömning: För genotyp 1 så ska Daklinza användas tillsammans med Sovaldi. Den kliniska studien för genotyp 1 (AI444040) visar att SVR är höga för både behandlingsnaiva och erfarna. Jämförelsen med Sovaldi + Olysio är osäker då det inte finns några jämförande studier mellan dess två kombinationer. Sovaldi+ Daklinza för genotyp 1 har heller inga data för cirrotiker. TLV:s experter anser att på gruppnivå är kombinationen Sovaldi+ Daklinza är likvärdig med kombinationen Sovaldi+ Olysio baserat på tillgänglig data.

Enligt Läke medelsverkets kunskapsunderlag så är inte kombination Sovaldi +Olysio för genotyp 1 inte lämplig för de som har provat Incivo eller Victrelis.

Biverkningsmässigt förefaller Sovaldi+ Daklinza också likvärdig Sovaldi+ Olysio. Enligt TLV:s experter kan det finnas fototoxiska biverkningar med Sovaldi + Olysio, men dessa är lindriga. Patienter behandlade med Daklinza kan ha högre risk för att utveckla resistensmutationer som kvarstår längre tid jämfört med proteashämmarresistens.

För genotyp 3 så bedömer TLV:s experter att Sovaldi+Daklinza kommer kunna användas i 12 veckor i klinisk praxis för F3 patienter. De har angett att det är viktigt att behandling för genotyp 3 sker innan patienten når F4. För F4 behöver man en längre behandlingstid på upp till 24 veckor.

Enligt EMA så har Sovaldi +ribavirin 24 veckor god effekt för genotyp 3 men har en relativ hög andel återfall hos patienter med flera prognostiska faktorer, särskilt för cirrotiker och behandlingserfarna. Det finns inga data på hur stor den inkrementella effekten skulle bli om man adderade Daklinza för behandlingserfarna och är cirrotiker. EMA anser att det är troligt att effekten skulle öka för dessa patienter.

2 Hälsoekonomi

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

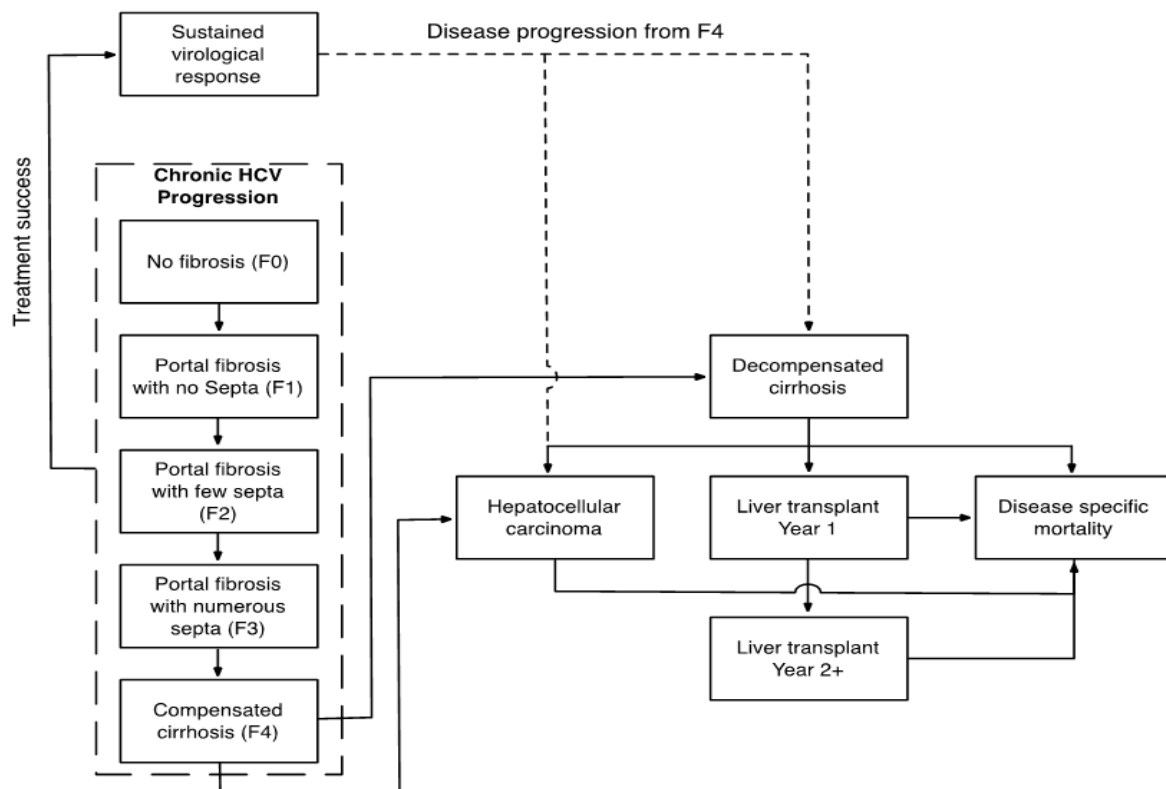
Modellen analyserar kostnadseffektiviteten av Daklinza i kombination med Sovaldi, jämfört med ett rad jämförelsealternativ, som varierar beroende på genotyp, om patienten tidigare genomgått behandling och om patienten är lämplig för interferonbaserad behandling. För vissa subgrupper jämförs Daklinza och Sovaldi med ingen aktiv behandling.

Efter behandling når patienten antingen virusfrihet (SVR), eller så svarar patienten inte på behandlingen. Vid SVR ses patienten som botad och löper ingen risk för framtida leverkomplikationer eller återinfektion i hepatit C. Patienter som nått SVR befinner sig därför i det stadiet resten av modellsimuleringen, alternativt dör med en sannolikhet som är samma som för normalpopulationen.

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

Patienterna antas vara 55 år gamla då de genomgår behandling och 66 procent av patienterna är män. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent och cykellängden är ett år. Analyser har gjorts separat för patienter med genotyp 1,3 respektive 4.

Figur 3 Modellstruktur Daklinza



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

I företagets subventionsansökan modelleras de svårast sjuka patienterna (20 procent befinner sig i fibrosstadium F3 och 80 procent i F4), vilket motiveras med att det enligt Läkemedelsverkets kunskapsunderlag [1] främst är de patienterna som är aktuella för behandling. Utöver dessa analyser har företaget även gjort analyser för fibrosstadierna F0-F1 och F2. Inputvariablerna i modellen är däremot inte anpassade fullt ut efter de lägre fibrosstadierna, vilket är en brist.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Data för sannolikheten att nå virusfrihet (SVR) hämtar företaget från de olika kliniska studierna som beskrivs i avsnitt 0. För behandling med Daklinza i kombination med Sovaldi antar företaget 100 procent utläkning för samtliga patientpopulationer, det vill säga att samtliga patienter blir friska.

SVR är det som främst driver modellen men den är också känslig för antaganden om hur lång tid det tar att utveckla cirros efter den första diagnosen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att osäkerheten är stor i de kliniska data då det centrala effektmåttet SVR är svårt att kvantifiera på ett tillfredsställande sätt eftersom det kliniska underlaget är litet, speciellt när man delar in patienterna i subgrupper. Osäkerheten i de kliniska resultaten gör att resultaten av modellen ska tolkas med försiktighet. För övrig diskussion om hur TLV värderar de kliniska studierna, se avsnitt 0.

I subgruppsanalyserna av fibrosstadierna F0-F1 och F2 antas samma årliga progressionstakt mellan de lägre hälsostadierna som antas mellan fibrosstadium F3 och F4 (13,9 procent).

Läkemedelverket skriver att fibrosutvecklingen till en början sker mycket långsamt, för att sedan öka i hastighet [6]. I genomsnitt utvecklar ungefär 20 procent av patienterna cirros inom 20 år, men variationen är stor [7]. Därför bedömer TLV att företagets antagande om lika progressionstakt oavsett fibrosstadium inte är realistiskt. Vidare är progressionstakten mellan fibrosstadium F3 och F4 i företagets analys tydligt högre än vad som antagits i tidigare bedömningar av hepatit C-läkemedel. TLV bedömer därför att den kan vara över-skattad. Antaganden om snabb progressionstakt (höga övergångssannolikheter) kan potentiellt överskatta kostnadseffektiviteten av läkemedlet som utvärderas.

I TLV:s grundscenario presenteras därför två olika resultat, ett där den årliga progressionstakten är 13,9 procent och ett där den är 3,7 procent mellan F3 och F4. 3,7 procent årlig progressionstakt har setts i tidigare ansökningar till TLV och har bland annat använts i Wright et al 2006.

TLV kan acceptera högre grad av osäkerhet vid högre svårighetsgrad, och i det här fallet bedöms svårighetsgraden vara hög för fibrosstadium F3 och F4, medelhög för F2 och låg för F0 och F1. På grund av de stora osäkerheterna i analyserna presenteras resultaten för F0-F1 och F2 endast i företagets grundscenario (se avsnitt 3.2).

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget hämtar nyttovikter för de olika hälsotillstånden från Wright et al 2006[8] och Burström et al 2001[9]. Wright et al är en brittisk studie av effekterna på hälsorelaterad livskvalitet i samband med kronisk hepatit C. Den har använts i tidigare ansökningar av hepatit C-läkemedel (se Sovaldi, dnr 1450/2014 och Olysio, dnr 1890/2014)

Tabell 8 Nyttovikter vid olika hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Nyttovikt	Källa
F3	0,66	Wright et al 2006
F4	0,55	Wright et al 2006
SVR	0,82	Burström et al 2001
Dekompenserad cirros	0,45	Wright et al 2006
Levercancer	0,45	Wright et al 2006
Levertransplantation	0,45	Wright et al 2006
Post levertransplantation	0,67	Wright et al 2006

Vidare resulterar biverkningar under läkemedelsbehandling i nyttoavdrag.

TLV:s bedömning: I företagets grundanalys antas alla patienter som uppnått SVR (oavsett fibrosstadium) nå samma hälsorelaterade livskvalitet som normalbefolkningen, vilket motsvarar en nyttoavdrag på 0,82. Det är i linje med vad som rapporterades i Wright et al för patienter som uppnått SVR efter fibrosstadium Fo-F2. För patienter med svårare sjukdom var dock nyttoavdragen i Wright vid SVR betydligt lägre; 0,71 efter fibrosstadium F3 och 0,6 efter fibrosstadium F4. Företaget menar att resultatet i Burström är mer relevant eftersom patienterna i Wright fått interferonbaserad behandling där biverkningar kan fortsätta även då behandlingen avslutats. TLV bedömer dock att företagets antaganden kan överskatta livskvalitetsvinsten av att uppnå SVR vid svårare sjukdom (F3-F4). Vi använder därför värdena i Wright för samtliga hälsostadier.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som företaget ansökt om är 93 038,50 kronor (AUP) per förpackning om 28 tabletter. Daklinza används tillsammans med andra läkemedel och därför tillkommer kostnader för dessa. 12 veckors behandling med Daklinza i kombination med Sovaldi har företaget uppskattat kostar 645 000 kronor. 24 veckors behandling med Daklinza i kombination med Sovaldi och ribavirin har företaget uppskattat kostar 1 329 000 kronor.

Nedanstående tabell sammanfattar läkemedelskostnaderna för olika behandlingsalternativ.

Tabell 9 Läkemedelskostnader för olika behandlingsalternativ

Behandlingskombination	Kostnad per kur (AUP)
Daklinza (12 v) + Sovaldi (12 v)	645 000 kr
Daklinza (24 v) + Sovaldi (24 v)	1 290 000 kr
Sovaldi (12 v) + Olysio (12 v)	626 000 kr
Sovaldi (24 v) + ribavirin (24 v)	771 000 kr

Behandlingslängd

Behandlingslängden varierar med genotyp och behandlingsregim. Läkemedelsverket anger i sitt kunskapsunderlag att standardlängd för interferonfri behandling i genotyp 1 och 4 är 12 veckor, men den kan behöva förlängas upp till 24 veckor om negativa prognostiska faktorer föreligger.

I genotyp 3 är behandlingslängden enligt SPC 24 veckor och Läkemedelsverkets kunskapsunderlag rekommenderar 12-24 veckor. Företaget menar att 12 veckor räcker även för patienter med genotyp 3 och som stöd för det har de presenterat en poster från en konferens där preliminära resultat från Ally 3-studien visar en SVR på 90 procent för behandlingsnaiva och 86 procent för behandlingserfarna. För behandlingsnaiva F4 var SVR 58 procent och för

behandlingserfarna var det 69 procent. För gruppen FO-F3 var SVR 97 procent för behandlingsnaiva och 94 procent för behandlingsnaiva.

TLV:s experter anger att 12 veckors behandling oftast räcker för F3 patienterna men att 24 veckors behandling krävs för patienter som utvecklat fibrosstadium F4.

För genotyp 1 och 4 har TLV bett företaget att göra analyser av kostnadseffektiviteten då 24 veckors behandling ges jämfört med 12 veckor. Företaget har kommit in med analyser där de konstaterar att det inte går att dra några slutsatser kring skillnader i SVR eller biverkningar mellan 12 och 24 veckors behandling. Företaget konstaterar också att läkemedelskostnaden dubblas vid behandling i 24 veckor jämfört med 12 veckor.

TLV:s bedömning: För genotyp 3 bedömer TLV med hjälp av våra kliniska experter att behandling med Daklinza i kombination med Sovaldi i 24 veckor krävs för cirrotiker (F4) medan det i de flesta fall räcker med 12 veckors behandling för icke-cirrotiker (FO-F3).

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

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

Monitoreringskostnader

Kostnader för monitorering inkluderar initial utvärdering av patienten, samt ett antal läkar- och sjuksköterskebesök för uppföljning och labbtester under behandling.

Kostnader för biverkningar

Kostnader för biverkningar under behandlingstiden inkluderas inte i modellen.

Kostnader för hälsostadier

Årliga kostnader för olika hälsostadium inkluderar vårdkostnader som uppkommer då patienten progredierar i sjukdomen (det vill säga när stadierna dekompenenserad cirros, levercancer, eller genomgår en levertransplantation). Kostnader för hälsostadier har företaget till stor del hämtat från en poster som presenterades vid en hälsoekonomisk konferens.

TLV:s bedömning: Kostnaden för levertransplantation är i företagets analys 1 135 000 kronor. TLV använder istället Västra götalandregionens utomlänsprislista från 2014 för motsvarande kostnad, eftersom den är nyare och bedöms spegla den faktiska kostnaden bättre. Det ger en kostnad på 1 070 000 kronor. Vilken av de två källorna som används har dock mycket liten inverkan på resultatet.

2.2.3 Indirekta kostnader

För att skatta indirekta kostnader i samband med hepatit C använder en amerikansk studie [10] som visar att patienter med hepatit C till följd av sin sjukdom har 4,05 procent lägre produktivitet än genomsnittspopulationen. Analysen inkluderar inte kostnader för ökad överlevnad.

TLV:s bedömning: De indirekta kostnaderna som företaget använder är försiktigt skattade jämfört med tidigare ansökningar. Att anta ett lågt värde på indirekta kostnader innebär en mer konservativ analys.

3 Resultat

Företaget presenterar ett antal olika analyser där resultatet varierar beroende på utvärderad behandlingsregim, genotyp, tidigare behandling, och lämplighet för interferoner. Vidare har TLV gjort ett antal egna analyser. Sammantaget blir det ett stort antal analyser, och arbetsgruppen har därför valt att presentera de resultat som kan påverka ett beslut.

3.1 TLV:s grundscenario

Osäkerheten kring de exakta siffrorna i resultaten är hög, främst beroende på att det finns osäkerhet i skattningen av effektmåttet SVR (virusfrihet) eftersom de kliniska studierna är relativt små och innehåller endast en behandlingsarm. Osäkerheten är betydligt högre för fibrosstadierna F0-F2, eftersom osäkerheten är mycket stor kring progressionstakten för dessa fibrosstadier. TLV bedömer att företaget inte har utvärderat kostnadseffektiteten för de lägre fibrosstadierna (F0-F2) på ett tillfredsställande sätt. Därför redovisas endast fibrosstadierna F3-F4 i TLV:s grundscenario.

Genotyp 1 är den största patientgruppen och därför redovisas resultatet för de analyserna mer detaljerat. Resultaten från genotyp 1 bedöms gälla även för genotyp 4. Resultaten för genotyp 3 presenteras i en sammanfattande tabell.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Vid modellstart befinner sig hälften av patienterna i fibrosstadium F3 och hälften i fibrosstadium F4.
- Kostnaden för levertransplantation har justerats efter utomlansprislistan för Västra Götalands-regionen.
- Nyttovikten efter SVR är 0,71 för patienter som tidigare hade fibrosstadium F3 och 0,6 för patienter som tidigare hade fibrosstadium F4.
- TLV bedömer att progressionstakten mellan fibrosstadierna F3 och F4 är osäker. Därför gör vi två analyser, en där den årliga progressionstakten antas vara 13,9 procent (Tabell 10) och en där den antas vara 3,7 procent (Tabell 11).

3.1.1 Genotyp 1, patienter med fibrosstadium F3-F4

För behandlingsnaiva patienter jämförs behandling med Daklinza+Sovaldi med Olysio+Sovaldi. TLV bedömer att dessa två behandlingsregimer har likvärdig effekt på grupp nivå. Eftersom behandling med Daklinza är cirka 19 000 kronor dyrare än behandling med Olysio för en 12-veckorskur så är den kombinationen inte kostnadseffektiv för behandlingsnaiva patienter.

För patienter som prövat, men inte fått effekt av proteashämmare, är däremot Olysio inte ett lämpligt behandlingsalternativ. Daklinza i kombination med Sovaldi jämförs därför med ingen behandling i den patientgruppen. Eftersom progressionstakten mellan fibrosstadierna F3 och F4 är osäker presenterar vi två grundscenarier, ett där den årliga progressionstakten är 13,9 procent och ett där den är 3,7 procent (Tabell 11). Kostnadseffektkvoten går från dominant till 25 000 kronor per QALY vid en årlig progressionstakt på 13,9 procent respektive 3,7 procent.

Tabell 10 Resultat i TLV:s grundscenario, genotyp 1, fibrosstadium F3-F4, progressionstakt mellan F3 och F4 13,9 %

	Daklinza + Sovaldi (12 veckor)	Ingen behandling	Differens
Läkemedelskostnad	645 024 kr	- kr	645 024 kr
Övriga sjukvårdskostnader	21 263 kr	525 965 kr	-504 702 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- kr	152 399 kr	-152 399 kr
Kostnader, totalt	666 287 kr	678 365 kr	- 12 078 kr
Levnadsår (LY)	18,71	14,59	4,12
QALYs	11,93	7,86	4,07
Kostnad per vunnet levnadsår för Daklinza +Sovaldi			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för Daklinza + Sovaldi			Dominant

Tabell 11 Resultat i TLV:s grundscenario, genotyp 1, fibrosstadium F3-F4, progressionstakt mellan F3 och F4 3,7 %

	Daklinza + Sovaldi (12 veckor)	Ingen behandling	Differens
Läkemedelskostnad	645 024 kr	- kr	645 024 kr
Övriga sjukvårdskostnader	21 263 kr	431 838 kr	-410 575 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- kr	154 640 kr	-154 640 kr
Kostnader, totalt	666 287 kr	586 477 kr	79 810 kr
Levnadsår (LY)	18,71	15,46	3,25
QALYs	11,93	8,74	3,19
Kostnad per vunnet levnadsår för Daklinza +Sovaldi			24 528 kr
Kostnad per vunnet QALY för Daklinza + Sovaldi			25 052 kr

Slutsatserna för genotyp 1 bedöms även gälla för genotyp 4.

3.1.2 Genotyp 3, patienter med fibrosstadium F3-F4

I genotyp 3 är Daklinza i kombination med Sovaldi indicerat för behandling under 24 veckor. TLV:s experter har dock uttalat att det för de flesta patienter med fibrosstadium F3 räcker att behandla i 12 veckor. Mycket nyligen publicerade preliminära data från AASLD stödjer detta då de antyder höga nivåer av utläkningsgrad redan vid 12 veckors behandling. I jämförelse med Sovaldi+ribavirin i 24 veckor förefaller behandlingen under 12 veckor vara både bättre och billigare. För patienter som utvecklat fibrosstadium F4 anger TLV:s experter dock att 24 veckors behandling krävs. Det finns emellertid mycket begränsade data för behandling med Sovaldi och Daklinza i 24 veckor.

Tabell 12 visar att kostnadseffektiviteten skiljer sig mycket åt beroende på vilken patientgrupp som modelleras. Vid ett antagande om att samtliga patienter med fibrosstadium F3

klaras sig med 12 veckors behandling medan patienter med fibrosstadium F4 behöver 24 veckors behandling och att samtliga subgrupper är lika stora, så är den genomsnittliga kostnadseffektiviteten i hela populationen genotyp 3 cirka 200 000 kronor per QALY.

Den stora osäkerheten kring hur stor andel av patienterna som kommer att behöva 12 eller 24 veckors behandling medför att osäkerheten kring kostnadseffektiviteten för patienterna på gruppnivå blir mycket hög. [-----].

Inom ramen för förmånslagets möjlighet till överläggningar har TLV fört en dialog med både landstingen och företaget om riskdelning kring den stora osäkerhet som föreligger rörande behandlingens längd för patienter med genotyp 3 och de konsekvenser detta får för beräkningarna av kostnadseffektiviteten. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse mellan företaget och landstingen som innebär en riskdelning utifrån behandlingens längd för patienter med genotyp 3 och som medför att kostnaderna för den behandling som överstiger 12 veckor i viss mån reduceras. Överenskommelsen minskar osäkerheten kring behandlingens längd betydligt och förbättrar kostnadseffektiviteten, framför allt för behandlingsnaiva F4-patienter [-----].

Tabell 12 Resultat i TLV:s grundscenario, genotyp 3, fibrosstadium F3 och F4, progressionstakt mellan F3 och F4 3,7 %

Fibrosgrad	Behandlingsregim	Behandlingserfarenhet	Jämförelsealternativ
			Sovaldi + ribavirin (24 v)
F3	Daklinza + Sovaldi + ribavirin (12 v)	Behandlingsnaiva	Dominant
		Behandlingserfarna	Dominant
F4	Daklinza + Sovaldi + ribavirin (24 v)	Behandlingsnaiva	[-----]
		Behandlingserfarna	181 792 kr/QALY

Resultaten baseras på en årlig progressionstakt mellan F3 och F4 på 3,7 procent, vilket är mer konservativt än vad företaget antagit. Vilken progressionstakt som antas har betydelse när F3-patienter modelleras, men har ingen betydelse för F4 eftersom samtliga patienter redan befinner sig i fibrosstadium F4.

3.1.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten kring de exakta siffrorna i resultaten är hög, främst beroende på att det finns osäkerhet i skattningen av effektmåttet SVR (virusfrihet) eftersom de kliniska studierna är relativt små och innehåller endast en behandlingsarm.

För genotyp 1 går det att dra slutsatsen att Daklinza i kombination med Sovaldi är ett kostnadseffektivt alternativ vid 12 veckors behandling för patienter med fibrosstadium F3 och F4 som inte blivit hjälpta av behandling med proteashämmare och kring den slutsatsen är osäkerheten låg. Resultaten i genotyp 1 bedöms vara överförbara till genotyp 4.

För genotyp 3 är det mycket osäkert hur stor andel av patienterna som kommer att behöva 12 eller 24 veckors behandling, vilket medför att osäkerheten kring kostnadseffektiviteten för patienterna på gruppnivå blir mycket hög. Det finns däremot en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen som hanterar den osäkerheten.

3.2 Företagets grundscenario

Företaget har skickat in analyser för F0-F2. TLV bedömer att osäkerheterna är mycket stora kring resultaten i de analyserna eftersom osäkerheten är mycket stor kring progressionstakten för dessa fibrosstadier.

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Vid modellstart befinner sig 20 procent av patienterna i fibrosstadium F3 och 80 procent i fibrosstadium F4.
- Kostnaden för levertransplantation är 1 135 000 kronor.
- Nyttovikten efter SVR är 0,82 oavsett tidigare fibrosstadium.
- Progressionstakten mellan fibrosstadierna F3 och F4 är 13,9 procent.

3.2.1 Genotyp 1, patienter med fibrosstadium F3-F4

Här presenteras ett detaljerat resultat för patienter med fibrosstadium F3-F4 och genotyp 1 i företagets grundscenario. Anledningarna till att företagets resultat skiljer sig från TLV:s för fibrosstadierna F3 och F4 är främst antaganden kring progressionstakten mellan F3 och F4, nyttovikterna vid SVR, samt hur stor andel av patientpopulationen som befinner sig i F3 respektive F4 då modellsimuleringen börjar.

En sammanfattande tabell av resultaten i företagets analyser för olika genotyper och fibrosstadier presenteras i avsnitt o.

Tabell 13 Resultat i företagets grundscenario, genotyp 1, fibrosstadium F3-F4, progressionstakt mellan F3 och F4 13,9 %

	Daklinza + Sovaldi (12 veckor)	Ingen behandling	Differens
Läkemedelskostnad	645 024 kr	- kr	645 024 kr
Övriga sjukvårdskostnader	21 263 kr	572 352 kr	-551 089 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- kr	146 230 kr	-146 230 kr
Kostnader, totalt	666 287 kr	718 583 kr	- 52 296 kr
Levnadsår (LY)	18,71	13,93	4,78
QALYs	14,94	7,33	7,61
Kostnad per vunnet levnadsår för Daklinza +Sovaldi			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för Daklinza + Sovaldi			Dominant

3.2.2 Olika genotyper och fibrosstadier

Tabell 14 Resultat i företagets grundscenario

Genotyp	Behandlingsregim	Fibrosgrad	Jämförelsealternativ			
			Sovaldi + Olysio (12 v)	Incivo + peginterferon + ribavirin (12/48 v)	Sovaldi + ribavirin (24 v)	Ingen behandling
Genotyp 1	Daklinza + Sovaldi (12 v)	F0-F1 (50%/50% - fördelning)	dominant	83 234 kr/QALY		100 709 kr/QALY
		F2	dominant	25 882 kr/QALY		33 694 kr/QALY
		F3-F4 (20/80 % - fördelning)	dominant	dominant		dominant
Genotyp 3	Daklinza + Sovaldi + ribavirin(12 v)	F0-F1 (50%/50% - fördelning)			dominant	
		F2			dominant	
		F3-F4 (20/80 % - fördelning)			dominant	

3.2.3 Samlad bedömning av resultaten

Den ursprungliga subventionsansökan för Daklinza inkluderade endast fibrosstadierna F3 och F4. Företaget har även lämnat in analyser för de lägre fibrosstadierna (F0-F2) men dessa är inte justerade för att naturalförloppet vid hepatit C är långsammare initialt, för att sedan öka i hastighet. TLV gör därför bedömningen att företaget inte på ett tillfredsställande sätt utvärderat kostnadseffektiviteten för att behandla patienter i fibrosstadierna F0, F1 och F2.

För behandlingsnaiva patienter med genotyp 1 och 4 jämförs Daklinza+Sovaldi med Olysio +Sovaldi. TLV bedömer att dessa två behandlingsregimer har likvärdig effekt. Eftersom behandling med Daklinza+Sovaldi är cirka 19 000 kronor dyrare för 12 veckors behandling än Olysio+Sovaldi är den kombinationen inte kostnadseffektiv. För patienter som har prövat, men inte fått effekt av proteashämmare, är Olysio däremot inte en medicinskt lämplig behandling. För den patientgruppen är relevant jämförelsealternativ ingen behandling. Daklinza i kombination med Sovaldi är då ett dominant behandlingsalternativ för patienter med fibrosstadium F3 och F4.

För genotyp 3 jämförs Daklinza i kombination med Sovaldi och ribavirin med behandling med endast Sovaldi och ribavirin. För patienter i fibrosstadium F3 kan det vara tillräckligt med 12 veckors behandling. För patienter som utvecklat fibrosstadium F4 krävs däremot 24 veckors behandling. Vid ett antagande om att samtliga patienter med fibrosstadium F3 klarar sig med 12 veckors behandling medan patienter med fibrosstadium F4 behöver 24 veckors behandling och att samtliga subgrupper är lika stora, så är den genomsnittliga kostnadseffektiviteten i hela populationen genotyp 3 cirka 200 000 kronor per QALY.

Det finns en stor osäkerhet kring hur stor andel av patienterna som kommer att behöva 12 eller 24 veckors behandling vilket gör att osäkerheten kring kostnadseffektiviteten för patienterna på gruppnivå blir mycket hög. [-----

-----]. Det finns däremot en sidoöverenskommelse
mellan företaget och landstingen som hanterar den osäkerheten.

4 Budgetpåverkan

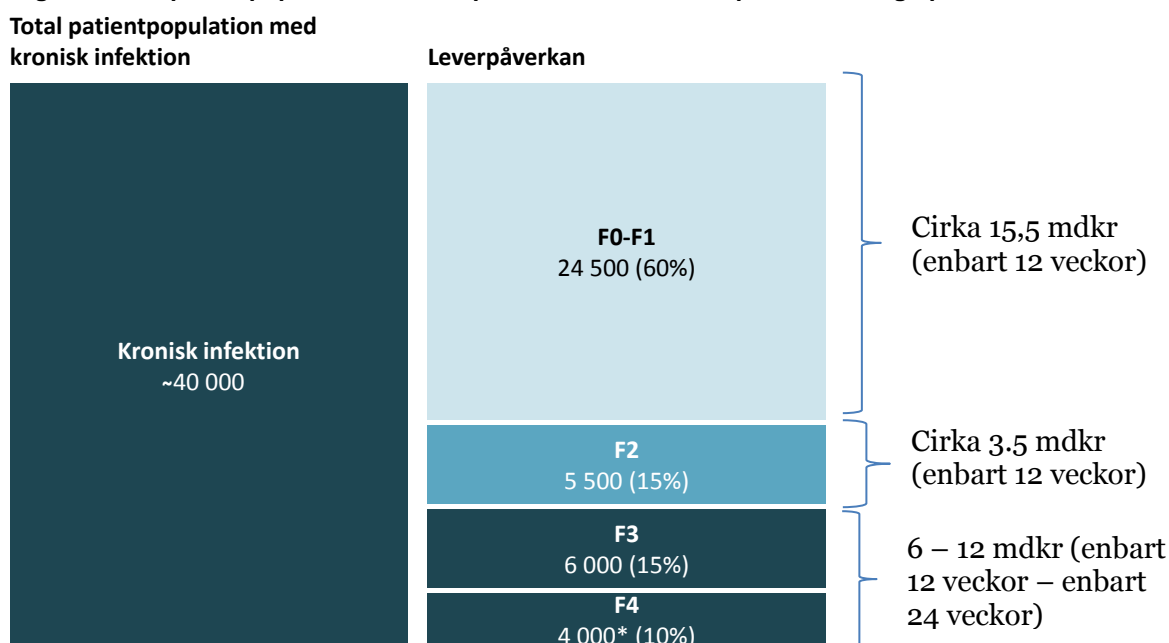
4.1 Uppskattning av patientpopulation

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

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

I en publicerad artikel[11] kring fördelningen av Sveriges patientpopulation utifrån olika fibrosstadier framgår att cirka 10 procent av de som har kronisk hepatit har stor leverpåverkan (F4)(se Figur 4).

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



Uppgifter från Socialstyrelsens Patientregister visar att det under 2013 fanns ca 35 000 patienter som diagnossatts med hepatit C sedan 1997. Detta är emellertid en underskattning av förekomsten eftersom alla som har hepatit C inte uppsökt vården för att kunna få en diagnos. Det är inte möjligt att avgöra svårighetsgrad baserat på diagnossättningen i Patientregistret. Fler än 13 000 personer har haft diagnosen i mer än 10 år vilket dock kan indikera svårighetsgrad. 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). Sammantaget bedömer TLV utifrån ovanstående att antalet patienter och fördelningen av patienter mellan olika grad av leverpåverkan enligt är rimligt.

4.2 Budgetpåverkan för landsting och stat

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

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

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

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

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

Totalkostnaden för att behandla alla patienter med fibrosstadium F3 och F4 kan komma att uppgå till mellan 6 miljarder kronor om alla behandlas under enbart 12 veckor och 12 miljarder kronor om alla behandlas under 24 veckor. Denna beräkning utgår förenklat från behandlingkostnaden för patienter med genotyp 1 och 4, som utgör ca hälften av patienterna med hepatit C. En 12-veckorskur för en sådan behandling kostar 626 313 kronor. Kostnaderna för patienter med fibrosstadium F2 kan enligt samma beräkningssätt uppgå till cirka 3,5 miljarder kronor och behandlingen för de med fibrosstadium F0 och F1 kan beräknas uppgå till cirka 15,5 miljarder kronor. De med fibrosstadium F0-F2 antas enbart behöva behandlas under 12 veckor. Dessa beräkningar är något förenklade men de visar storleksordningen på budgetpåverkan.

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

[-----]
-----]
-----].

[-----]
-----]
-----].

[-----].

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

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Prisnivåer i andra länder

Företaget har inkommit med uppgifter kring bolagets prissättning för sju europeiska länder. Utifrån inrapporterad data framstår Sverige ha ett av de lägre listprisen bland de länder som redovisas. Dock framgår inte av uppgifterna vilka eventuella rabattar, riskdelningsöverenskommelser m.m. som andra länder förhandlat fram eller om det finns pågående prispförhandlingar på marknaden.

Figur 5 Prisnivåer per förpackning i Europa omräknat till euro

Land	Pris (AIP)
Danmark	10 111
Finland	10 136
Holland	10 000
Portugal	11 398
Storbritannien	10 332
Tyskland	10 863
Österrike	10 000
Sverige	10 045

Källa: Uppgifter från BMS; växelkurser per 2014-11-24 via valutaomvandlare.com

5.2 Subventionsstatus

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

Enligt BMS så finns ingen begränsning i de länder som företaget har angett prisnivåerna i stycke 5.1 Prisnivåer i andra länder.

BMS anger exempelvis att i Storbritannien är det full subvention, men fram till dess att NICE ger sin rekommendation är förskriften förhållandevis begränsad. I Skottland har dock SMC gett ut en rapport där man rekommenderar att Daklinza endast används för F3 och F4 patienter.

Det finns en pågående intensiv debatt inom Europa kring behov av att begränsa läkemedelsanvändandet då de nya läkemedlen har potential att ha stor finansiell påverkan på de flesta europeiska sjukvårdssystem. Många drastiska förslag diskuteras på europainivå. Bland annat har Frankrike inför budgeten för 2015 lagt fram ett förslag om att beskatta läkemedelsbolag som har läkemedel mot hepatit C. Förslaget innebär om kostnaderna för hepatit C-läkemedel överstiger 450 miljoner euro under 2014 så kommer de företag bakom läkemedlen att beskattas på vinsten de gjort utöver den gränsen[12].

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

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

TLV:s beslut om pris och subvention ska enligt lagen om läkemedelsförmåner m.m. fattas så att kostnaden för att använda läkemedlet, med beaktande av människovärdesprincipen och behovs- solidaritetsprincipen, blir rimlig, från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV:s bedömningar utgår därmed från den etiska plattformen inom hälso- och sjukvården med tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patient-grupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – en rimlig relation mellan kostnader och effekt.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland. En lägre kostnad per QALY kan krävas när det finns faktorer såsom exempelvis större volymer, konkurrens eller stora budgetkonsekvenser.

6.2 Författningstext m.m.

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

6.3 Proposition 2013/14:93 – en kort sammanfattning

6.3.1. Utveckling av den värdebaserade prissättningen

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

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

Nuvarande regelverk reglerar att TLV ska ge såväl landsting som sökande företag möjlighet till överläggning i samband med att ett läkemedelsbolag ansöker om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna. Detaljerna om hur dessa överläggningar ska gå till finns emellertid inte reglerad i lagstiftningen. Regeringen anser att TLV bör utreda möjligheterna att utveckla överläggningarna i syfte att inkludera volymkomponenter i samband med ett 26

förmånsbeslut. Regeringen uttalar vidare att ett nytt sätt att arbeta, där landstingen tydligt knyts till TLV:s beslutprocess bygger på frivillighet, där TLV kan erbjuda landstingen och läkemedelsföretagen en arena att förhandla och komma överens om volymer och andra villkor inom ramen för TLV:s beslutprocess, när det gäller att fastställa ett förmånsgrundande pris (prop. 2013/14:93, s. 59). TLV bör således samverka i beslutsprocessen för att kunna inkludera volymåtaganden (prop. 2013/14:93, s. 76).

6.3.2 Ordnat införande för likvärdig tillgång till läkemedelsbehandling

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

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

6.4. Praxis rörande läkemedel för behandling av hepatit C

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

Under oktober 2014 beviljade TLV begränsad subvention för läkemedlen Sovaldi (dnr 1450/2014) och Olysio (dnr 1890/2014). 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. De studier som legat till grund för det kliniska underlaget för både Sovaldi och Olysio innehöll ett antal osäkra variabler. Det saknades också jämförande kliniska studier, vilket ledde till en ökad osäkerhet ifråga om värdet av läkemedlen.

TLV ansåg 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 dock samtidigt acceptera en större osäkerhet i underlaget, medan det för en låg svårighetsgrad måste ställas högre krav på tillförlitlighet. För patienter med F0-F2 bedömdes svårighetsgraden låg till medelhög med relativt stor osäkerhet i kostnadsnyttoanalysen. För fibrosstadierna F3-F4 var osäkerheten i kostnadsnyttoanalysen däremot lägre.

TLV kunde även konstatera 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 och Olysio inte skulle subventioneras för dessa stadier av hepatit C.

För fibrosstadierna F3–F4 var osäkerheten i kostnadsnyttoanalysen lägre. TLV beslutade därför att Sovaldi och Olysio 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 för Sovaldi och Olysio 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 tilläggshandling vid kronisk hepatit C (dnr 3042/2011). TLV konstaterade i beslutet att andelen patienter som uppnådde SVR och därmed ansågs botade var signifikant högre, både för behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter, när Incivo lades till standardbehandling med peginterferon och ribavirin jämfört med endast standardbehandling (d.v.s. behandling med endast peginterferon och ribavirin). Därtill kom positiva effekter i form av att behandlingstiden, med den biverkningstunga standardbehandlingen, kunde förkortas för många patienter.

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

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

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

Även läkemedlet Pegasys, förfylld injektionspenna, som används för behandling av kronisk hepatit B och kronisk hepatit C hos vuxna, har beviljats generell subvention av TLV (dnr 2673/2011). Läkemedlet utgjorde en ny beredningsform av Pegasys injektionsvätska och Pegasys förfylld spruta, som sedan tidigare fanns i förmånssystemet. TLV bedömde att den mest relevanta jämförelsealternativet till Pegasys förfylld injektionspenna var Pegasys

förfylld spruta, då dessa produkter hanteringsmässigt var mest likvärdiga och då injektionsvätskan inte tillhandahölls på den svenska marknaden. Den medicinska effekten mellan produkterna bedömdes vara densamma. Företaget ansökte om samma pris för de förfyllda pennorna som för de förfyllda sprutorna, medan det begärda priset var något högre än priset för injektionsvätska.

7 Synpunkter från externa parter

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

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

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

8 Referenser

- [1] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – kunskapsunderlag,," *Tillgänglig på:*
http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV_kunskapsunderlag_2014-07-03.pdf.
- [2] Nya läkemedelsterapier, "NLT-gruppens yttrande till landstingen gällande nya läkemedel vid kronisk hepatit C: simeprevir (Olysio) och sofosbuvir (Sovaldi)," *Tillgänglig på:*
[http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Sofosbuvir-\(Sovaldi\)-simeprevir-\(Olysio\)-141030.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Sofosbuvir-(Sovaldi)-simeprevir-(Olysio)-141030.pdf).
- [3] M. S. Sulkowski, D. F. Gardiner, M. Rodriguez-Torres, K. R. Reddy, T. Hassanein, I. Jacobson, *et al.*, "Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection," *N Engl J Med*, vol. 370, pp. 211-21, Jan 16 2014.
- [4] D. R. Nelson, J.N.; Lalezari, J.P.; Lawitz, E.; Pockros, P.J.; Gitlin N. , "All-oral 12-week Combination Treatment With Daclatasvir(DCV) and Sofosbuvir(SOF) in Patients Infected with HCV Genotype(GT) 3: ALLY-3 Phase 3 Study (AALSD 2014)."
Tillgänglig på: " <http://www.aidsmap.com/Daclatasvir-sofosbuvir-demonstrates-good-cure-rate-for-genotype-3-hepatitis-C/page/2923891/>."
- [5] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – bakgrundsdokumentation," *Tillgänglig på:*
http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bak_dok/L%c3%a4lakemedelsbehandling%20av%20hepatit%20C-virusinfektion%20hos%20vuxna%20och%20barn%20-%20bakgrundsdokumentation.pdf.
- [6] A. J. Freeman, G. J. Dore, M. G. Law, M. Thorpe, J. Von Overbeck, A. R. Lloyd, *et al.*, "Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection," *Hepatology*, vol. 34, pp. 809-16, Oct 2001.
- [7] M. Wright, R. Grieve, J. Roberts, J. Main, H. C. Thomas, and U. K. M. H. C. T. Investigators, "Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation," *Health Technol Assess*, vol. 10, pp. 1-113, iii, Jul 2006.
- [8] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden," *Health Policy*, vol. 55, pp. 51-69, Jan 2001.
- [9] M. DiBonaventura, J. S. Wagner, Y. Yuan, G. L'Italien, P. Langley, and W. Ray Kim, "The impact of hepatitis C on labor force participation, absenteeism, presenteeism and non-work activities," *J Med Econ*, vol. 14, pp. 253-61, 2011.
- [10] H. Razavi, I. Waked, C. Sarrazin, R. P. Myers, R. Idilman, F. Calinas, *et al.*, "The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm," *J Viral Hepat*, vol. 21 Suppl 1, pp. 34-59, May 2014.
- [11] *Tillgänglig på:* "http://bors.six.se/ttspektra-web/affarsliucom/news/details?id=urn:newsml:six.se:20141002:SIXN_nQe3rMQz_pL:1."
- [12]

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.