

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir)

Utvärderad indikation

Harvoni är avsett att användas för behandling av kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion hos vuxna.

ANSÖKAN 4091/2014

Produktnamn (beredningsform):	Harvoni
Företag:	Gilead
Typ av ansökan:	Nyansökan
Sista beslutsdag:	
<i>Beskrivning av läkemedlet och sjukdomen</i>	
Aktiv substans:	sofosbuvir/ledipasvir
ATC-kod:	J05A
Användningsområde:	Kronisk hepatit C
Sjukdomens svårighetsgrad	Variérande
Antal patienter som lider av sjukdomen i Sverige:	40 000 till 45 000
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år, vid fullskalig försäljning:	[-----]
Mest relevanta behandlingsalternativ:	Genotyp 1 och 4: Sovaldi och Olysio Genotyp 3: Sovaldi, Daklinza och ribavirin
Terapiområdets totala omsättning per år:	Se kapitel 4

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP	AUP
Filmdragerad tablett	90 mg/400 mg	28 tablett(er)	150 500	150 667

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anja Wikström (medicinsk utredare), Ylva Kalin (hälsoekonom) och Lena Telerud (jurist)

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

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

Diarienummer: 4091/2014

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

Harvoni 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.

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

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

Villkor:

Harvoni 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

Läkemedlet Harvoni är avsett att användas vid behandling av kronisk hepatit C hos vuxna. Harvoni innehåller de aktiva substanserna ledipasvir och sofosbuvir och godkändes centralt av EMA den 17 november 2014.

Enligt produktresumén kan Harvoni ges till patienter med hepatit C av genotyp 1, 3 eller 4. Harvoni ska enligt produktresumén ges i 12-24 veckor. Till patienter som kan behöva 24 veckors behandling hör patienter med cirros, samt tidigare behandlade patienter med osäkra ombehandlingsalternativ (se produktresumén). 8 veckors behandling kan enligt produktresumén övervägas till behandlingsnaiva patienter utan cirros med genotyp 1.

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

Under år 2014 introducerades flera nya antivirala läkemedel för behandling av hepatit C. De nya läkemedlen är effektivare än tidigare läkemedel. Fler patienter kan idag botas. Behandlingslängden har också kunnat kortas.

Vid kronisk hepatit C omvandlas över tid de skadade levercellerna till bindväv, d.v.s. det sker en fibrosutveckling. 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. Då patienterna inte har hunnit utveckla eller har obetydlig fibros (fibrosstadium F0 och F1) kan man enligt kunskapsunderlaget vanligen avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen. Patienter med dessa fibrosstadier är utifrån levermedicinska grunder lågt prioriterade för behandling. För patienter med måttlig fibros (fibrosstadium F2) anses behandling vara av stort medicinskt värde för att förhindra fortsatt sjukdomsutveckling. Läkemedelsverket anger dock att behandlingsstarten i de flesta fall kan senareläggas något eller några år utan att det påverkar prognos eller behandlingsresultat. För patienter med bryggfibros (fibrosstadium F3) och levercirros (skrumplever, fibrosstadium F4) bör behandling, enligt kunskapsunderlaget, ske vid tidigaste lämpliga tillfälle.

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

TLV har tidigare bedömt att kronisk hepatit C i stadierna F0 till F1 normalt sett har en låg svårighetsgrad, att patienter i F3 till F4 har en hög svårighetsgrad samt att patienter som befinner sig i fibrosstadium F2 har en medelhög svårighetsgrad. Vid en hög svårighetsgrad kan TLV acceptera en större osäkerhet i underlaget, medan det för en låg svårighetsgrad ställs högre krav på tillförlitlighet. Den hälsoekonomiska modell som företaget skickat in har tidigare använts i ansökan för Sovaldi (dnr 1450/2014), vilket innebär att många av osäkerheterna som gällde där för patienter med fibrosstadium F0 till F2 är giltiga även för Harvoni, medan osäkerheten är lägre för fibrosstadierna F3 till F4.

Vid en samlad bedömning utifrån den kunskap som föreligger anser TLV att Harvoni i dagsläget inte bör subventioneras för fibrosstadierna F0 till F2.

För behandling av patienter med hepatit C finns idag flera behandlingsalternativ. För många patienter rekommenderas idag 12 veckors behandling. Vissa patienter, till exempel tidigare behandlade samt patienter med hepatit C, genotyp 3, kan behöva en längre behandlingstid. För patienter med cirros behövs ofta 24 veckors behandling.

TLV fattade beslut om subvention av Sovaldi och Olysio i oktober 2014, och av Daklinza i december 2014. Sovaldi uppvisar effekt mot alla genotyper av viruset. Den har också en hög resistensbarriär. Sovaldi ska ges tillsammans med ribavirin (genotyp 2 och 3) eller med Daklinza eller Olysio (se nedan) med eller utan tillägg av ribavirin.

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

Direkt jämförande studier mellan de nya antivirala läkemedlen saknas.

Vid behandling av patienter med hepatit C, genotyp 1, kan Harvoni jämföras med kombinationsbehandling med Sovaldi och Olysio eller Sovaldi och Daklinza. I vissa fall kan läkemedelsinteraktioner samt tidigare behandlingar spela roll för valet av läkemedel.

Studier har visat att en mycket stor andel av de behandlade patienterna med hepatit C, genotyp 1, inte längre har mätbara virusnivåer i plasma 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Detta gäller såväl kombinationen Sovaldi och Olysio, kombinationen Sovaldi och Daklinza samt Harvoni. En studie med Harvoni indikerar också att 8 veckors behandling i vissa fall skulle kunna räcka för patienter med hepatit C, genotyp 1, som inte tidigare behandlats och som inte heller har cirros. Utläkningsfrekvensen var god även vid kortare tidsbehandling men återfallsfrekvensen var numerärt högre.

Utifrån tillgängliga data bedömer TLV att Harvoni har likvärdig effekt som övriga aktuella preparat vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1.

TLV bedömer att det är tillräckligt att göra en kostnadsminimeringsanalys, det vill säga en prisjämförelse, mot de jämförelsealternativ som är mest relevanta i respektive genotyp.

Sovaldi och Olysio är billigare än Sovaldi och Daklinza.

Hur länge patienterna behandlas påverkar läkemedelskostnaden.

Harvoni bedöms vara kostnadsbesparande vid behandling av patienter med genotyp 1. Behandling med Harvoni kostar cirka 452 000 kronor för 12 veckor. Det kan jämföras med 12 veckors behandling med Sovaldi och Olysio som kostar cirka 626 000 kronor. Åtta veckors behandling med Harvoni kostar cirka 301 000 kronor.

Resultaten i genotyp 1 bedöms vara överförbara till genotyp 4.

För genotyp 3 finns tre interferonfria behandlingskombinationer: Sovaldi och ribavirin i 24 veckor, Sovaldi, Daklinza och ribavirin i 12-24 veckor eller Harvoni och ribavirin i 12-24 veckor.

Det finns mer begränsade data avseende effekt vid behandling av hepatit C, genotyp 3 än genotyp 1. Studierna på Harvoni och ribavirin respektive Sovaldi, Daklinza och ribavirin innehåller relativt få patienter. Den studie som finns för behandling med Sovaldi och ribavirin i 24 veckor inkluderade fler patienter.

Kostnaden för behandling med Harvoni och ribavirin är cirka 470 000 kronor för 12 veckors behandling, och cirka 940 000 kronor för 24 veckors behandling. För Sovaldi, Daklinza och ribavirin kostar 12 veckors behandling cirka 663 000 kronor medan 24 veckors behandling kostar cirka 1 326 000 kronor. Sovaldi och ribavirin kostar cirka 768 000 kronor för 24 veckors behandling.

Vid lika lång behandling blir Harvoni med ribavirin ett billigare alternativ än Sovaldi och Daklinza med ribavirin. För genotyp 3 är osäkerheten hög kring hur stor behandlingseffekten är, samt hur lång tid patienter i den gruppen kommer att behandlas. Det finns en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen som hanterar betydande delar av de osäkerheterna.

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

Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har TLV fört en dialog med både landstingen och företaget kring den osäkerhet som föreligger rörande effekt, behandlingstid samt antal behandlade patienter. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse mellan företaget och landstingen som innebär en riskdelning utifrån behandlingstid och antal behandlade patienter med Harvoni. Överenskommelsen reducerar en betydande del av osäkerheterna vilket gör att TLV kan föreslå subvention för samtliga godkända genotyper.

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

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

Begränsning:

Harvoni 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.

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

Harvoni 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. Harvoni ingår därför i läkemedelsförmånerna till och med den 1 juli 2015.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Hepatit C.....	1
1.2	Läkemedlet Harvoni.....	2
1.3	Andra hepatit C-virushämmande läkemedel.....	3
1.4	Behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	4
1.5	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
2	Hälsoekonomi	16
3	Resultat	17
4	Budgetpåverkan	18
4.1	Uppskattning av patientpopulation	18
4.2	Budgetpåverkan för landsting och stat.....	19
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	20
6	Regler och praxis.....	21
6.1	Den etiska plattformen	21
6.2	Författningstext m.m.	21
6.3	Proposition 2013/14:93 – en kort sammanfattning	21
6.4	Praxis rörande läkemedel för behandling av hepatit C	22
7	Synpunkter från externa parter.....	24
7.1	Synpunkter från experter	24
7.2	Synpunkter från företaget.....	24
7.3	Synpunkter från landstingen	24
8	Referenser.....	25
Bilagor		26
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.		26

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. Virusinfektioner med hepatit C har varierande förlopp och prognos. 25 procent av patienterna med hepatit C läker spontant inom 6 till 12 månader. Av de 75 procent som utvecklar en kronisk infektion är det många som lever utan eller med lindriga leverförändringar under många år.

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

De flesta med en kronisk hepatit C-virusinfektion lever i många år utan symptom men har vanligen en leverpåverkan med förhöjda transaminaser. Hur patienter med kronisk hepatit C mår beror främst på graden av leverskada. Initialt är skadan, fibrosutvecklingen, begränsad och även sedan den är mer omfattande kan kroppen genom olika mekanismer kompensera för den så att den inte orsakar symptom (kompenserad leverskada). När kroppen inte längre kan kompensera talar man om dekompenenserad leverskada, vilket i blodprover kan visa sig som låga trombocyter, förhöjt PK (INR) och sänkt albumin.

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

Uppemot 25 procent av patienterna med kronisk infektion förblir asymtomatiska med normala transaminaser och oftast lindrig leverskada. Även en stor del patienter med förhöjda transaminaser har lindriga till måttliga leverförändringar under lång tid. Fibrosutvecklingen anses dock inte vara linjär, utan progressionstakten förefaller öka med stigande ålder och infektionsduration. Riskfaktorer för cirrosutveckling är framförallt måttlig till hög alkoholkonsumtion, hög ålder vid smittotillfället, hög inflammatorisk aktivitet i levern, manligt kön och samtidig infektion med kronisk hepatit B eller hiv. Även fetma och diabetes mellitus försämrar prognosen. Omkring 20 procent av de med kronisk infektion utvecklar levercirros inom 20 år från smittotillfället.¹

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

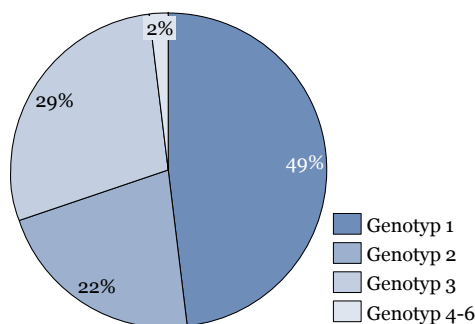
För att klargöra det medicinska behovet av behandling för en patient med kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion görs en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium har stor betydelse. Denna skattning har vanligen gjorts med hjälp av leverbiopsi. På senare tid har det blivit allt vanligare att istället

¹ Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – bakgrundsdokumentation," Tillgänglig på: http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/L%c3%a4kemedelsbehandling%20av%20hepatit%20C-virusinfektion%20hos%20vuxna%20och%20barn%20-%20bakgrundsdokumentation.pdf.

använda icke-invasiv fibrosskattning. Med en kombination av validerade biomarkörer i blod och leverelasticitetsmätning (med exempelvis FibroScan) kan en tillräckligt god fibrosskattning ofta göras. Fibrosstadiet anges i en skala från F0 till F4, där F4 innebär levercirros. Eftersom kronisk hepatit C fram tills helt nyligen varit en sjukdom som i många fall inte kunnat botas eller för vilken patienter avstått behandling på grund av svåra biverkningar av läkemedlen har det ansamlats en population av patienter som befinner sig i fibrosstadium tre och fyra. Antalet uppskattas till mellan 3 000 och 10 000.

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

Figur 1 – Genotypsfördelning i Sverige



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

1.2 Läkemedlet Harvoni

Harvoni innehåller de aktiva substanserna sofosbuvir och ledipasvir. Läkemedlet godkändes av EMA (ett centralt godkännande) den 17 november 2014. Sofosbuvir ingår sedan tidigare i läkemedlet Sovaldi.

1.2.1 Indikation

Harvoni är avsett för behandling av vuxna med kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion.

1.2.2 Verkningsmekanism

Sofosbuvir verkar genom att hämma hepatit C-virusets RNA-polymeras, NS5B. Sofosbuvir behöver fosforyleras för att bli aktivt, vilket sker intracellulärt. Efter fosforylering verkar Sofosbuvir som en analog till uridin, en av de fyra nukleotider som RNA är uppbyggt av.

Ledipasvir inhiberar virusets NS5A, ett fosfoprotein som är involverat i hepatit C-virusets RNA-replikation och hopsättning av virioner (assembly). Genom att blockera NS5A hindrar ledipasvir hepatit C-viruset från att föröka sig. (Även daklatasvir, den aktiva substansen i Daklinza, blockerar NS5A.)

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dosering av Harvoni är en tablett (90 mg ledipasvir och 400 mg sofosbuvir) en gång dagligen. Tabletten kan tas med eller utan föda. Den rekommenderade behandlingstiden varierar med genotyp samt grad av fibros. För vissa patienter är den 12 veckor och för andra 24 veckor. För en subgrupp patienter anges att ännu kortare behandlingstid i vissa fall kan övervägas. För vissa patienter rekommenderas samtidig behandling med ribavirin. Se Tabell 1 nedan.

Tabell 1 Rekommenderad behandlingstid för Harvoni (samt ev. användning av ribavirin). Källa: produktresumén.

Patientpopulation	Behandling	Behandlingstid
<i>Patienter med CHC av genotyp 1 eller genotyp 4</i>		
Patienter utan cirros	Harvoni	12 veckor. - 8 veckor kan övervägas hos tidigare obehandlade patienter infekterade med genotyp 1 (se avsnitt 5.1, studien ION-3). - 24 veckor ska övervägas för tidigare behandlade patienter med osäkra efterföljande ombehandlingsalternativ (se avsnitt 4.4).
Patienter med kompenserad cirros	Harvoni	24 veckor. - 12 veckor kan övervägas för patienter som bedöms ha låg risk för klinisk sjukdomsprogression och som har efterföljande ombehandlingsalternativ (se avsnitt 4.4).
Patienter med dekompen- serad cirros eller som väntar på/har genomgått lever- transplantation	Harvoni + ribavirin	24 veckor (se avsnitt 4.4 och 5.1)
<i>Patienter med CHC av genotyp 3</i>		
Patienter med cirros och/eller tidigare behand- lingssvikt	Harvoni + ribavirin	24 veckor (se avsnitt 4.4 och 5.1)

1.3 Andra hepatit C-virushämmande läkemedel

Sovaldi, Olysio och Daklinza ingår sedan år 2014 i högkostnadsskyddet med begränsning till de svårast sjuka, det vill säga de som har mycket skadad lever (fibrosstadium F3 och F4).

I januari godkändes också Exviera och Viekirax från Abbvie. Dessa båda läkemedel ska användas tillsammans vid genotyp 1, eventuellt tillsammans med ribavirin, medan genotyp 4 behandlas med Viekirax med ribavirin (utan Exviera).

1.4 Behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

1.4.1 Jämförelsealternativ

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

Antivirala läkemedel

Incivo, en proteashämmare som introducerades år 2011 (TLV-beslut, dnr 3042/2011), var det första läkemedel som angrep viruset (genotyp 1) specifikt. Incivo, som kombinerades med den tidigare behandlingen, gav en högre utläkningsfrekvens av virusinfektionen vilket innebar att fler patienter kunde botas. Behandlingslängden kunde också kortas. Eftersom läkemedlet ska kombineras med interferon och ribavirin kvarstår besväret med biverkningar.

Under år 2014 introducerades flera nya antivirala läkemedel, Sovaldi (sofosbuvir) som är en nukleotidanalogue, Olysio (simeprevir) som är en proteashämmare och Daklinza (daklatasvir) som är en NS5A-hämmare. De nya läkemedlen ges kortare tid, med bättre effekt och med färre biverkningar än tidigare behandlingar.

Sovaldi uppvisar, till skillnad mot Incivo, effekt mot alla genotyper av viruset. Den har också en hög resistensbarriär. Sovaldi ska ges tillsammans med ribavirin (genotyp 2) eller med Daklinza eller Olysio (se nedan) med eller utan tillägg av ribavirin.

Olysio rekommenderas (enligt produktresumén) för patienter med hepatit C av genotyp 1 eller 4. Daklinza rekommenderas (enligt produktresumén) för patienter med hepatit C av genotyp 1 eller 4 samt för patienter med hepatit C genotyp 3 med cirros och/eller behandlingserfarna. Läkemedlen har hög antiviral effekt men låg resistensbarriär. De ska ges i kombination med Sovaldi med eller utan tillägg av ribavirin.

Läkemedlen (Sovaldi, Olysio och Daklinza) rekommenderas inte att ges tillsammans med interferon i första hand, enligt kunskapsunderlaget från LV (nedan), men i vissa fall tillsammans med ribavirin (se avsnitt 1.4.2).

1.4.2 Behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket publicerade i juli 2014 ett kunskapsunderlag med rekommendationer kring behandling av hepatit C enligt nedan². Flera av läkemedlen hade ännu inte godkänts vid den tidpunkten. För en utförligare beskrivning hänvisas också till respektive produktresumé.

Levercirros medför en signifikant risk för levercancer och/eller dekompenenserad leversjukdom. Målet för behandling av kronisk HCV-infektion är att förhindra utveckling av cirros. Hos patienter som redan utvecklats cirros är behandlingsmålet i första hand att förhindra leversvikt och levercancer. När cirros väl har utvecklats finns en bestående, förhöjd risk för

² Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – kunskapsunderlag", 2014. Tillgänglig på: http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV_kunskapsunderlag_2014-07-03.pdf

levercancer även efter virologisk utläkning. Det är därför centralt att patienter som ännu inte har cirros behandlas innan cirros har uppstått.

Övergången från fibrosstadium F3 (bryggfibros, se nedan) till F4 (cirros) kan vara svår att diagnostisera exakt. Behandling ska därför inte fördröjas för patienter med fibrosstadium F3,

För att klargöra det medicinska behovet av behandling för en patient med kronisk HCV-infektion görs en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium har stor betydelse.

Prioritering enligt fibrosstadium

- *Patienter med fibrosstadium 3–4 (F3, F4):* Då bryggfibros (F3) eller cirros (F4) föreligger bör patienten behandlas vid tidigaste lämpliga tillfälle (evidens-/rekommendationsgrad A1).

- *Patienter med fibrosstadium 2 (F2):* Behandling är av stort medicinskt värde för att förhindra fortsatt sjukdomsutveckling. Behandlingsstarten kan i de flesta fall senareläggas något eller några år utan att det påverkar prognos eller behandlingsresultat (evidens-/rekommendationsgrad B1).

- *Patienter med fibrosstadium 0–1 (F0, F1):* Detta innebär ingen eller obetydlig fibros. Vid dessa fibrosstadier kan man vanligen avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen (evidens/ rekommendationsgrad B2). Patienter med dessa fibrosstadier är utifrån levermedicinska grunder lågt prioriterade för behandling (evidens-/rekommendationsgrad B1).

Nedan beskrivs de kombinationer av läkemedel och den behandlingens längd som Läkemedelsverket, vid tidpunkten för utformningen av sitt kunskapsunderlag i juli 2014, ansåg vara huvudbehandlingsalternativ för de olika genotyperna. Den evidensgradering som gjordes vid tidpunkten anges också.

Tabell 2: Behandling av kronisk hepatit C, enligt kunskapsunderlaget som publicerades av Läkemedelsverket i juli 2014.

Genotyp	Läkemedel	Behandlingslängd (evidensgrad)		
			cirros	dekompenserad cirros
1	Sovaldi + Olysio	12 veckor (A1)	12-24 veckor	(C2)
	Sovaldi + Daklinza ¹	12 veckor (A1)	12-24 veckor	24 veckor (C2) ¹
	Harvoni ¹	12 veckor (A1)	12-24 veckor	24 veckor (C2) ¹
	Viekirax + Exviera (+ribavirin)	12 veckor	12-24 veckor	
2	Sovaldi+ ribavirin	12 veckor (A1)	12-24 veckor	12-24 veckor (B2)
	interferon+ ribavirin	12-16 veckor (A2) ²		
3	Sovaldi+ Daklinza + ribavirin	12-24 veckor (C1)	12-24 veckor	24 veckor (C2)
	Harvoni + ribavirin	12-24 veckor (C1)	12-24 veckor	24 veckor (C2)
	Sovaldi+ribavirin	24 veckor (A1)	24 veckor	
	Sovaldi+ interferon+ ribavirin	12 veckor (A1)		
4	Sovaldi+Olysio ³	12 veckor (C1)	12-24 veckor ³	12-24 veckor (C2) ³
	Sovaldi+Daklinza (+ribavirin)			12-24 veckor (C2)
	Harvoni (+ribavirin)			12-24 veckor (C2)
	Sovaldi+ribavirin			24 veckor (C2)

1) Med ribavirintillägg vid dekompenenserad cirros

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.

För många patienter rekommenderas idag 12 veckors behandling. Vissa patienter, till exempel tidigare behandlade samt patienter med hepatit C, genotyp 3, kan behöva en längre behandlingstid. Detsamma gäller patienter med cirros, inte minst dekompenenserad cirros (se tabell 2 nedan).

NLT:s yttrande och rekommendation från den 12 januari 2015³

NLT-gruppen rekommenderar landstingen att använda och följa upp Sovaldi (sofosbuvir), Olysio (simeprevir) och Daklinza (daklatasvir) i enlighet med det landstings gemensamma införande- och uppföljningsprotokollet samt TLV:s förmånsbeslut.

De rekommenderar också landstingen att avvakta med användning av Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir) till dess läkemedlet genomgått en hälsoekonomisk utvärdering och inkluderats i landstingsgemensamt ordnat införande.

Läkemedlen har visat sig kostnadsbesparande för de mest sjuka patienterna, det vill säga patienter som befinner sig i stadie F3/F4 eller oavsett fibrosstadium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-virusinfektionen.

TLV:s bedömning: För flertalet patienter med genotyp 1 är en kombinationsbehandling med Sovaldi och Olysio det mest relevanta jämförelsealternativet. I vissa fall kan läkemedelsinteraktioner samt tidigare behandlingar spela roll för valet av läkemedel.

Vid genotyp 3 är Sovaldi och Daklinza relevant jämförelsealternativ.

1.4.3 Svårighetsgrad för tillståndet

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

Enligt TLV:s experter har patienter med fibrosstadium 2 (F2) vanligen inga symptom, besvär eller komplikationer, men ärrbildningen i levern progredierar och övergår med tiden till fibrosstadium 3 (F3). Patienter med fibrosgrad 3 har ökad risk för levercancer. Levercancer är en allvarlig komplikation där behandlingsalternativen är levertransplantation och resektion. Patienter med fibrosgrad 4 (F4) har ökad risk för levercancer, leverkomplikationer och leverrelaterad död.

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

F0 Låg
F1 Låg
F2 Medelhög
F3 Hög
F4 Hög

³ Läkemedel mot hepatit C Ordnat Införande i Samverkan 2015-01-12 Version 3.0, Tillgänglig på:
http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Inforande-och-uppfoljningsprotokoll-for-lakemedel-mot-hepatit-C-Version-3.pdf

1.5 Klinisk effekt och säkerhet

1.5.1 Sammanfattning av kliniska studier

Primärt effektmått i samtliga studier på ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni) är andelen patienter med bestående virologiskt svar 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12).

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

Hepatit C, genotyp 1

Effekten av sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni) har undersökts i tre fas III-studier, ION-1⁴, ION-2⁵ och ION-3⁶ omfattande 1 950 patienter (se avsnitt 1.5.2). Samtliga dessa patienter hade en kronisk hepatit C-virusinfektion av genotyp 1.

Utläkningsfrekvensen var god både hos behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter. Tolv veckor efter avslutad behandling hade 97 till 99 procent av de behandlingsnaiva patienterna (ION-1) bestående virologiskt svar (SVR12). Behandlingserfarna patienter (ION-2) hade också en hög utläkningsfrekvens (mätt som SVR12), 94 till 99 procent.

I en av studierna (ION-3) undersöktes en kortare behandlingstid, 8 veckor jämfört med 12 veckor. Utläkningsfrekvensen var god även vid 8 veckors behandling men fler patienter återföll.

Även patienter med cirros har visat höga utläkningsfrekvenser (ION-2). Tjugofyra veckors behandling gav en högre utläkningsfrekvens än 12 veckor för cirrotiker. Patienter med en hepatit C-virusinfektion av genotyp 1 och samtidig HIV-infektion har också studerats liksom patienter som genomgått transplantation och patienter med dekompenenserad cirros. Effekten av behandlingen var god även i dessa patientgrupper.

Hepatit C, genotyp 3

Data på patienter med en hepatit C-virusinfektion av genotyp 3 är mer begränsade. Det finns en mindre fas II studie, ELECTRON-2⁷ (se avsnitt 1.5.3).

51 behandlingsnaiva patienter med kompenserad hepatit C, genotyp 3, med eller utan cirros, fick 12 veckors behandling sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni) med eller utan tillägg av ribavirin. Data för 50 behandlingserfarna patienter med hepatit C av genotyp 3 har också presenterats vid konferensen AASLD i november 2014⁸.

Utläkningsfrekvensen var god hos de patienter som fick tillägg av ribavirin men betydligt sämre hos dem som enbart fick sofosbuvir/ledipasvir. Det finns inte data för längre tids behandling än 12 veckor på genotyp 3.

⁴ Afdhal N, et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med. 2014;370:1889-98.

⁵ Afdhal N, et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med. 2014;370:1483-93.

⁶ Kowdley KV, et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis*. N Engl J Med. 2014;370:1879-88

⁷ Gane EJ et al. *Sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients, and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience*. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). London, 2014. Abstract 06

⁸ Gane EJ, et al. *High Efficacy of LDV/SOF Regimens for 12 Weeks for Patients With HCV Genotype 3 or 6 Infection* [Poster LB-11]. Paper presented at: The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting (AASLD); November 07-11, 2014; Boston MA United States.

Hepatit C, övriga genotyper

Det finns också begränsade data gällande övriga genotyper.

Tabell 3 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Behandling	Patientgrupp	Antal
<i>Patienter med hepatit C, genotyp 1</i>				
ION-1	randomiserad, öppen, 12 och 24 veckor	ledipasvir/sofosbuvir (SOF/LDV) med eller utan tillägg av ribavirin RBV), 12 el 24 veckor 1:1:1:1	behandlingsnaiva, genotyp 1, med eller utan cirros	865
ION-2	randomiserad, öppen, 12 och 24 veckor	SOF/LDV+/-RBV, 12 el 24 v 1:1:1:1	behandlingserfarna, genotyp 1, med eller utan cirros	440
ION-3	randomiserad, öppen, 8 och 12 veckor	SOF/LDV, 8 v SOF/LDV+RBV, 8 v SOF/LDV, 12 v 1:1:1	behandlingsnaiva, genotyp 1, icke-cirrotiska	647
<i>Patienter med hepatit C, genotyp 1, och HIV</i>				
ERADICATE	öppen, 12 veckor	SOF/LDV+/- RBV	behandlingsnaiva, genotyp 1 samt HIV, icke-cirrotiska	50
<i>Patienter med hepatit C, genotyp 3 – även särskilda grupper med genotyp 1</i>				
ELECTRON-2	öppen, 12 veckor	SOF/LDV+/- RBV	varav 51 behandlingsnaiva, genotyp 3, med eller utan cirros samt 50 behandlingserfarna, genotyp 3	51 + 50
<i>Patienter med hepatit C, genotyp 4- även särskilda grupper med genotyp 1</i>				
SOLAR-1	öppen, 12 och 24 veckor	SOF/LDV+RBV, 12 el 24 veckor	patienter som väntar på (108) eller genomgått (223) levertransplantation, genotyp 1 eller 4	108+223
Fas II, Genotyp 4	12 veckor	SOF/LDV	behandlingsnaiva, genotyp 4, med eller utan cirros	21

1.5.2 Resultat Genotyp 1

ION-1-behandlingsnaiva patienter med eller utan cirros

865 patienter med kompenserad hepatit C, genotyp 1, med eller utan cirros, randomiserades till behandling med ledipasvir/sofosbuvir enbart eller med tillägg av ribavirin, i 12 eller 24 veckor, det vill säga hälften av patienterna behandlades i 12 veckor och hälften i 24 veckor.

16 procent av patienterna hade cirros. 67 procent hade HCV-genotyp 1a. Randomiseringen stratifierades efter förekomst eller frånvaro av cirros och HCV-genotyp (1a kontra 1b). Patienternas medelålder var 52 år (medianålder 47 år).

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 97 till 99 procent av patienterna bestående virologiskt svar (SVR12), se tabell 4.

Antalet patienter med cirros var för få för att kunna dra några definitiva slutsatser om relativ effekt i den patientgruppen (se utredningsprotokollet från EMA, sid 48.)

Av de femton patienter som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12) var en patient virusfri vecka 8 och 10 men hade sedan mätbara virusnivåer i slutet av behandlingstiden.

Två andra patienter återföll först efter avslutad behandling. En person med hepatit C, genotyp 1a, och cirros återföll fyra veckor efter avslutad 12-veckorsbehandling med ledipasvir/sofosbuvir. En person med hepatit C, genotyp 1b, och cirros som avslutad 24 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir återföll också någon gång mellan 4 och 12 veckor senare.

Resultaten från studien redovisas i tabell 4.

Tabell 4: Behandlingsresultat, Harvoni, genotyp 1, behandlingsnaiva med eller utan cirros (ION-1)

Behandlingsnaiva, genotyp 1, med och utan cirros			
	ledipasvir/sofosbuvir	ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin	Totalt
SVR12 (totalt)	423/431 (98 %)	427/434 (98 %)	850/865 (98 %)
12 veckors behandlingstid	211/214 (99 %)	211/217 (97 %)	422/431 (98 %)
24 veckors behandlingstid	212/217 (98 %)	215/217 (99 %)	427/434 (98 %)

ION-3 – behandlingsnaiva patienter utan cirros

647 patienter med hepatit C, genotyp 1, utan cirros, randomiserades till behandling med ledipasvir/sofosbuvir i 8 veckor, ledipasvir/sofosbuvir och ribavirin i 8 veckor eller ledipasvir/sofosbuvir i 12 veckor, det vill säga två tredjedelar av patienterna behandlades i 8 veckor.

Patienternas medelålder var 52 år (medianålder 59 år).

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 93 till 95 procent av patienterna bestående virologiskt svar (SVR12), se tabell 5.

Svarsfrekvensen var hög, över 90 procent, vid såväl 8 som 12 veckors behandling. Återfallsfrekvensen var dock numerärt högre hos patienter som behandlades i 8 veckor jämfört med 12 veckor, 5,1 procent jämfört med 0,9 procent. Även de patienter som fick tillägg av ribavirin vid 8 veckors behandling hade en numerärt högre återfallsfrekvens.

Tabell 5 Behandlingsresultat, Harvoni, genotyp 1, behandlingsnaiva utan cirros (ION-3)

Behandlingsnaiva, genotyp 1, utan cirros			
	ledipasvir/sofosbuvir 8 veckors	ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin 8 veckor	ledipasvir/sofosbuvir 12 veckors
SVR12	202/215 (94 %)	201/216 (93,1 %)	206/216 (95,4 %)
Återfall	11/215 (5,1 %)	9/216 (4,2 %)	3/216 (0,9 %)

ION-2 – behandlingserfarna patienter med eller utan cirros

440 patienter med kompenserad hepatit C, genotyp 1, som sviktat på tidigare behandling ingick i studien. Även patienter med cirros inkluderades. Patienterna randomiserades till behandling med ledipasvir/sofosbuvir enbart eller med tillägg av ribavirin, i 12 eller 24 veckor, det vill säga hälften av patienterna behandlades i 12 veckor och hälften i 24 veckor.

Drygt hälften av de inkluderade patienterna (231 av 440) hade tidigare sviktat på en behandlingsregim innehållande en HCV-proteashämmare, varav 203 hade fått Incivo (telaprevir) eller Victrelis (boceprevir).

Randomiseringen stratifierades efter förekomst eller frånvaro av cirros, HCV-genotyp samt svar på tidigare HCV-behandling (recidiv/genombrott kontra uteblivet svar).

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 94 till 99 procent av patienterna i de fyra behandlingsarmarna (12 eller 24 veckor, med eller utan tillägg av ribavirin) bestående virologiskt svar (SVR12), se tabell 6.

Patienter med cirros hade en lägre svarsfrekvens efter 12 veckors behandling, 84 procent. Samtliga 44 patienter med cirros som behandlades i 24 veckor uppnådde dock virologiskt svar (SVR12). Tillägg av ribavirin påverkade inte svarsfrekvensen.

Tabell 6 Behandlingsresultat, Harvoni, genotyp 1, behandlingserfarna, ION-2

Behandlingserfarna, genotyp 1, med eller utan cirros			
	ledipasvir/sofosbuvir	ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin	totalt
SVR12 (totalt)	210/218 (96,3 %)	217/222 (97,7 %)	427/440 (97 %)
12 veckors behandlingstid	102/109 (93,6 %)	107/111 (96,4 %)	209/220 (95 %)
ickecirrotiker	83/87 (95,4 %)	89/89 (100 %)	172/176 (97,7 %)
cirrotiker	19/22 (86,4 %)	18/22 (81,8 %)	37/44 (84,1 %)
24 veckors behandlingstid	108/109 (99,1 %)	110/111 (99,1 %)	218/220 (99,1 %)
ickecirrotiker	86/87 (98,9 %)	88/89 (98,9 %)	174/176 (98,9 %)
cirrotiker	22/22 (100 %)	22/22 (100 %)	44/44 (100 %)

ERADICATE – patienter med HIV

I ERADICATE inkluderades 50 patienter med kronisk hepatit C, genotyp 1, och samtidig HIV-infektion. Studiedesignen var öppen. Patienterna behandlades med ledipasvir/sofosbuvir i 12 veckor.

Ingen av patienterna hade tidigare behandlats för hepatit C. 26 procent (13/50) av patienterna hade inte heller behandlats för HIV. 74 procent (37/50) av patienterna fick samtidig antiretroviral hiv-behandling.

I utredningsprotokollet från EMA redovisas preliminära resultat. Vid en konferens i november (AASLD, 2014)⁹ redovisades resultat för samtliga patienter. Alla utom en av patienterna, 98 procent, uppnådde virologiskt svar 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Samtliga som inte fick samtidig behandling för HIV (13 av 13) och samtliga utom en av de som fick det (36 av 37).

⁹ Townsend KS et al. *High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of HCV genotype 1 in patients coinfecting with HIV on or off antiretroviral therapy: results from The NIAID ERADICATE trial.* [Abstract 84.] 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 7-11, 2014; Boston, MA.

1.5.3 Resultat Genotyp 3

I ELECTRON-2, som var en öppen fas II-studie, inkluderades patienter med kronisk hepatit C. Tre grupper av patienter inkluderades:

- Patienter med genotyp 1-infektion som tidigare behandlats med en sofosbuvir-regim
- Patienter med genotyp 1-infektion och dekompenenserad cirros
- Patienter med en genotyp 3-infektion, med eller utan cirros.

Patienterna randomiserades till 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir med eller utan tillägg av ribavirin.

Vid tidpunkten för utvärderingen från den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, fanns SVR12-data för 51 behandlingsnaiva patienter med en genotyp 3-infektion (se Tabell 7).

I den grupp som endast fick ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor uppnådde 64 procent (16/25) av patienterna virusfrihet (SVR12) 12 veckor efter avslutad behandling. I den grupp som samtidigt fick tillägg av ribavirin uppnådde 100 procent, samtliga patienter (26/26), virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling.

Data för 50 behandlingserfarna patienter har presenterats vid konferensen AASLD i november 2014¹⁰. I den grupp som fick ledipasvir/sofosbuvir med tillägg av ribavirin i 12 veckor uppnådde 82 procent (41/50) utläkning 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Uppdelat på patienter med och utan cirros uppnådde 89 procent (25/28) av dem som inte hade cirros och 73 procent (16/22) av dem som hade cirros virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling.

Tabell 7 Behandlingsresultat, Harvoni, genotyp 3, behandlingsnaiva med eller utan cirros (ELECTRON-2)

	Ledipasvir/sofosbuvir 12 veckor	Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin 12 veckor
SVR12 (totalt)	16/25 (64 %)	26/26 (100 %)
Cirros	1/3	5/5
Ej cirros	15/22	21/21

1.5.4 Resultat för andra behandlingsalternativ än Harvoni vid genotyp 3

Vid behandling av patienter med hepatit C-infektion av genotyp 3 med kombinationen sofosbuvir (Sovaldi) och ribavirin rekommenderas 24 veckors behandling. I studien VALLENCE fick behandlingsnaiva patienter med hepatit C-infektion av genotyp 3 behandling med sofosbuvir (Sovaldi) och ribavirin under 24 veckor. 93 procent av dem uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12).

I FISSION fick behandlingsnaiva patienter med hepatit C-infektion av genotyp 3 behandling med sofosbuvir (Sovaldi) och ribavirin under kortare tid, 12 veckor. Totalt inkluderades 183 patienter. Av dessa uppnådde betydligt färre, 56 procent, virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling.

¹⁰ Gane EJ, et al. *High Efficacy of LDV/SOF Regimens for 12 Weeks for Patients With HCV Genotype 3 or 6 Infection* [Poster LB-11]. Paper presented at: The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting (AASLD); November 07-11, 2014; Boston MA United States.

I ALLY-3¹¹ studerades både behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter med hepatit C-infektion av genotyp 3. Samtliga patienter fick 12 veckors behandling med sofosbuvir (Sovaldi) samt daklastavir (Daklinza). Totalt inkluderades 152 patienter varav 101 var behandlingsnaiva. I gruppen behandlingsnaiva uppnådde 90 procent virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling. I gruppen behandlingserfarna uppnådde 86 procent virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling. Utläkningsfrekvensen (mätt som SVR12) var 96 procent (105/109) hos patienter utan cirros och 63 procent (20/32) hos patienter med cirros.

I tabellen nedan redovisas resultat från studierna VALENCE (24 veckor), ELECTRON-2 (12 veckor) och ALLY-3 (12 veckor) på behandlingsnaiva patienter med en hepatit C-virusinfektion av genotyp 3.

Tabell 8 Behandlingsnaiva patienter, genotyp 3

	VALENCE	ELECTRON-2		ALLY-3 (enbart de behandlingsnaiva)
	24 veckor	12 veckor		12 veckor
Regim	SOF+RBV (n=250)	SOF +LDV+RBV (n=26)	SOF+LDV (n=25)	SOF+DCV (n=101)
Samtliga	93 %	100 %	64 %	90 %
Cirros	92 % (12/13)	100 % (5/5)	33 % (1/3)	58 % (11/19)
Ej cirros	94 %	100 %	68 %	97 %

1.5.5 Resultat Genotyp 4 och övriga grupper

Klinisk effekt och säkerhet för genotyp 4¹²

Två patienter med en hepatit C-virusinfektion av genotyp 4 rekryterades till studien ION-1. En patient fick ledipasvir/sofosbuvir i 12 veckor, den andra patienten fick ledipasvir/sofosbuvir och ribavirin i 24 veckor. Båda uppnådde SVR12. I en fas 2-studie som utvärderar ledipasvir/sofosbuvir i 12 veckor, behandlades 21 patienter med genotyp 4. Data för vecka 12 efter behandling är tillgängliga för 5 patienter: alla 5 har uppnått SVR12. Ledipasvir och sofosbuvir har visat antiviral aktivitet in vitro vid virusreplikoner av genotyp 4 (se nedan "resistens"). Sedan dess har uppdaterade data också presenterats vid konferensen AASLD, 2014 (SYNERGY) enligt företaget.

Klinisk effekt och säkerhet för andra genotyper

Det finns för närvarande mycket lite data om säkerhet och effekt för ledipasvir/sofosbuvir hos patienter med hepatit C-virus infektion av genotyp 2, 5 eller 6. Data för genotyp 6 presenterades enligt företaget på AASLD, 2014 (ELECTRON-2).

¹¹ Nelson DR, et al *All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase 3 Study.*; Hepatology. 2015 Jan 23. Epub ahead of print

¹² Enligt produktresumén för Harvoni

Patienter som väntar på eller har genomgått levertransplantation

SOLAR-1 är en öppen multicenterstudie som utvärderar 12 och 24 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir med tillägg av ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C av genotyp 1 eller 4 som har framskriden leversjukdom och/eller har genomgått levertransplantation.

Preliminära data från studien inkluderar interimistiska SVR-data från totalt 302 patienter med genotyp 1. Hos patienter utan dekompenenserad leversjukdom som genomgått levertransplantation var SVR4-frekvenserna (fyra veckor efter avslutad behandling) över 95 procent.

1.5.6 Biverkningar

Det ingår inte någon kontrollgrupp som inte får aktiv behandling i studierna som redovisats här.

Hälften av patienterna fick tillägg av ribavirin. Tillägg av ribavirin medförde de sedvanliga biverkningar som är förknippade med ribavirinanvändning inklusive påverkan på hemoglobinnivåer.

Enligt produktresumén var trötthet och huvudvärk vanligare vid behandling med ledipasvir/sofosbuvir jämfört med placebo.

1.5.7 Resistens och antiviral aktivitet

Den läkemedelskoncentration som ger 50 procents hämning av virusets replikation (EC₅₀) är för sofosbuvir likartad för alla studerade genotyper av hepatit C.

För övriga antivirala substanser varierar aktiviteten mellan olika genotyper.

Harvoni innehåller utöver sofosbuvir även substansen ledipasvir. Aktiviteten hos ledipasvir varierar mellan olika genotyper. Nedan redovisas EC₅₀ för ledipasvir och några olika genotyper (tabell 9)¹³.

Tabell 9 Känslighet för ledipasvir hos olika Hepatit C genotyper

genotyp	EC ₅₀ (nM)
1a	0,031
1b	0,004
3a	168
4a	0,34
4d	0,6

Substansen sofosbuvir uppvisar en mycket hög resistensbarriär. För närvarande är sofosbuvir ensamt om detta.¹⁴ Övriga antivirala substanser, inklusive ledipasvir, har en lägre resistensbarriär.

37 patienter i de tre fas III-studierna upplevde virologiskt svikt eller behandlingsavbrott och hade höga hepatit C-virusnivåer (virus-RNA > 1000 IE/ml). På dem genomfördes en resistensanalys. Resistensassocierade virusisolat hittades hos 29 av de 37 patienterna. Något interferonfritt behandlingsalternativ vid virologisk svikt efter Harvoni-behandling vid genotyp 3 finns inte inom den närmaste tiden (detsamma gäller Daklinza). Resistensmutationer kvarstår länge efter behandling.

¹³ Utredningsprotokollet (assessment report) från EMA, sid 42. Tillgänglig på: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003850/WC500177996.pdf

¹⁴ Josephsson, P "Sofosbuvir och simeprevir för behandling av kronisk hepatit C", en del av "Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn – bakgrundsdokumentation" från Läkemedelsverket.

Enligt EMA:s utredningsprotokoll:

Sammantaget gör den europeiska utredande myndigheten, EMA, bedömningen att ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni) med eller utan tillägg av ribavirin har visat hög effekt mot genotyp 1, även hos transplanterade patienter samt patienter med dekompenenserad cirros.

Medan sofosbuvir är fullt aktiv mot genotyp 3, är aktiviteten av ledipasvir sämre mot denna genotyp. Tillgängliga kliniska data indikerar att ledipasvir bidrar till antiviral effekt vid användning i kombination med sofosbuvir och ribavirin.

In vitro data och begränsade kliniska data indikerar hög effekt av ledipasvir och sofosbuvir, även vid genotyp 4. Denna behandlingsregim tolereras väl och risk-nyttobalansen är klart positiv.

TLV:s bedömning:

Utifrån tillgängliga data bedömer TLV att Harvoni har likvärdig effekt som övriga aktuella preparat vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1.

Det finns begränsade data avseende effekt vid behandling av hepatit C, genotyp 3.

2 Hälsoekonomi

Företaget har skickat in en hälsoekonomisk modell som analyserar kostnader och hälsoeffekter av behandling med Harvoni ur ett livstidsperspektiv. Modellen användes även i ansökan för Sovaldi (se dnr 1450/2014), vilket innebär att många av osäkerheterna som gällde där för patienter med fibrosstadium F0-F2 är giltiga även för Harvoni. Nedan bedömningar gäller endast patienter med fibrosstadium F3-F4.

TLV bedömer att det är tillräckligt att göra en kostnadsminimeringsanalys mot de jämförelsealternativ som är mest relevanta i respektive genotyp.

2.1.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som företaget ansökt om är 150 667 kronor (AUP) per förpackning om 28 tabletter. Det ger en veckokostnad för Harvoni om cirka 38 000 kronor. I nedanstående tabell redovisas kostnaderna för behandling med Harvoni samt de jämförelsealternativ som TLV bedömer som mest relevanta. Ribavirintillägg tillkommer till vissa behandlingskombinationer, vilket kostar cirka 500 - 1 500 kronor per vecka (beroende på om generiskt eller direktimporterat ribavirin används).

Tabell 10 Läkemedelskostnader (AUP) för olika behandlingsalternativ

Behandlingskombination	8 veckors behandling	12 veckors behandling	24 veckors behandling
Harvoni	301 334 kr	452 001 kr	904 002 kr
Sovaldi + ribavirin	N/A	N/A	767 802 kr
Sovaldi + Olysio	N/A	625 812 kr	1 251 624 kr
Sovaldi + Daklinza	N/A	645 017 kr	1 290 033 kr

2.1.2 Behandlingslängd

Behandlingslängden varierar med genotyp och behandlingsregim. Läkemedelsverket anger i sitt kunskapsunderlag att standardlängd för interferonfri behandling vid genotyp 1 och 4 är 12 veckor, men att den kan behöva förlängas upp till 24 veckor om negativa prognostiska faktorer föreligger. En fas III-studie, ION-2, har visat att för Harvoni kan 8 veckors behandling i vissa fall övervägas för behandlingsnaiva patienter utan cirros i genotyp 1. Det nämns även i produktresumén.

Vid genotyp 3 är behandlingslängden enligt produktresumén (SPC) 24 veckor och Läkemedelsverkets kunskapsunderlag rekommenderar 12-24 veckor. TLV:s experter anger att 12 veckors behandling i de flesta fall bedöms räcka för F3-patienterna men att 16-24 veckors behandling med Harvoni och ribavirin, med längre behandling särskilt för behandlingserfarna, förmodligen krävs för patienter som utvecklat fibrosstadium F4. Experterna refererar till de data som redovisats i avsnitt 0. Den låga SVR₁₂-repons som rapporterats hos behandlingsnaiv genotyp 3-patienter med cirros i ALLY 3-studien för 12 veckors behandling med Daklinza och Sovaldi utan ribavirin kan indikera att låg SVR₁₂ förmodligen också kan förväntas för behandling med Harvoni och ribavirin i 12 veckor för denna patientgrupp. Experterna framhåller att de data som finns att tillgå är mycket begränsade vilket ger en betydande osäkerhet.

TLV:s bedömning: För genotyp 3 bedömer TLV med hjälp av våra kliniska experter att behandling med Harvoni och ribavirin i 16-24 veckor krävs för cirrotiker (F4) medan det i de flesta fall räcker med 12 veckors behandling för icke-cirrotiker (F0-F3).

3 Resultat

3.1.1 Genotyp 1, patienter med fibrosstadium F3-F4

För genotyp 1 är jämförelsealternativen kombinationsbehandling med Sovaldi och Olysio eller Sovaldi och Daklinza. Kombinationen Sovaldi och Olysio är billigare än Sovaldi och Daklinza.

Som framgår av Tabell 10 kostar 12 veckors behandling med Harvoni cirka 452 000 kr, vilket är billigare än 12 veckors behandling med Sovaldi och Olysio som kostar cirka 626 000 kronor. Harvoni bedöms därmed vara en kostnadsbesparande behandling i genotyp 1.

3.1.2 Genotyp 3, patienter med fibrosstadium F3-F4

För genotyp 3 finns tre interferonfria behandlingskombinationer: Sovaldi och ribavirin i 24 veckor, Sovaldi, Daklinza och ribavirin i 12-24 veckor eller Harvoni och ribavirin i 12-24 veckor.

Kostnaden för behandling med Harvoni och ribavirin är cirka 470 000 kronor för 12 veckors behandling, och cirka 940 000 kronor för 24 veckors behandling. För Sovaldi, Daklinza och ribavirin kostar 12 veckors behandling cirka 663 000 kronor medan 24 veckors behandling kostar cirka 1 326 000 kronor. Sovaldi och ribavirin kostar cirka 768 000 kronor för 24 veckors behandling.

3.1.3 Osäkerhet i resultaten

För genotyp 1 förefaller Harvoni vara ett kostnadsbesparande alternativ för patienter med fibrosstadium F3 och F4. Resultaten i genotyp 1 bedöms vara överförbara till genotyp 4.

För genotyp 3 är det mycket osäkert hur stor behandlingseffekten är, samt hur lång tid patienter i den gruppen kommer att behandlas. Studierna på Harvoni och ribavirin respektive Sovaldi, Daklinza och ribavirin innehåller relativt få patienter. Landstingen och företaget har dock träffat en sidoöverenskommelse som hanterar betydande delar av de osäkerheterna gällande Harvoni.

4 Budgetpåverkan

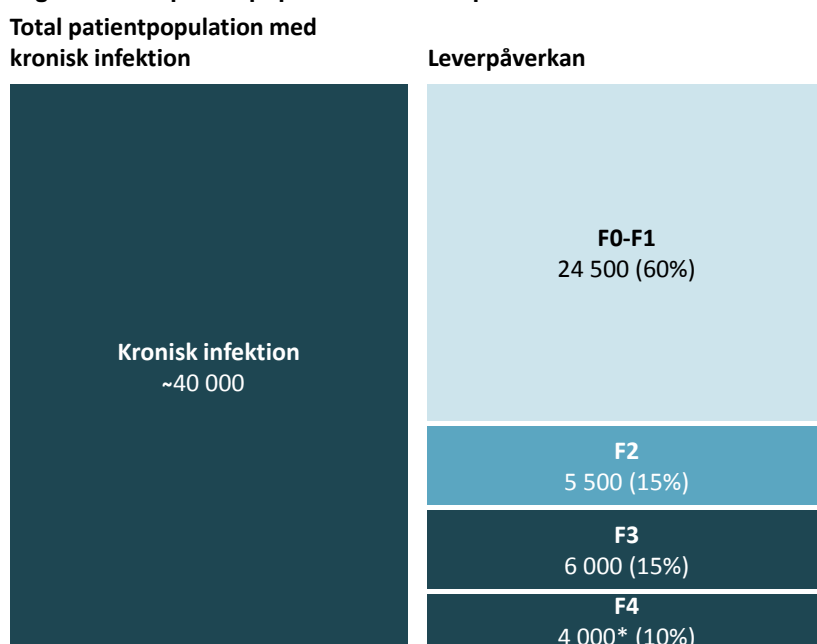
4.1 Uppskattning av patientpopulation

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

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

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

Figur 2. Total patientpopulation fördelat på fibrosstadium



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

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

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

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

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

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

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

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

Idag finns tillgång till billigare behandling med nya antivirala läkemedel. Behandling med Harvoni innebär att kostnaden för 12 veckors behandling kan minskas med närmare 30 procent jämfört med kombinationsbehandling med Sovaldi och Olysio. En klinisk studie (ION-2) indikerar att det för vissa patienter skulle kunna räcka med en något kortare behandling med Harvoni, vilket kan minska behandlingens kostnad ytterligare.

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

Gilead (företaget) har blivit ombudade att uppskatta antalet patienter som förväntas behandlas med Harvoni närmsta åren, samt försäljningsvolymen. Gilead uppskattar att [-----] med genotyp 1, i fibrosstadium 3 eller 4, kommer att behandlas varje år under 2015, 2016 och 2017. De uppskattar att andelen av dessa som befinner sig i fibrosstadium 3 kommer att öka kontinuerligt. De beräknar att [-----] av de patienter som har hepatit C av genotyp 1 och som får behandling erhåller Harvoni.

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

[-----]

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

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

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

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in. Notera att förhandling kring priser inom flera europeiska marknader sker först efter introduktion, ibland med retroaktiv reglering av tidigare prisnivåer. [-----]. Dock framgår inte av uppgifterna vilka centrala rabatter som andra länder fått eller om det finns pågående prispförhandlingar.

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

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

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

6.2 Författningstext m.m.

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

6.3 Proposition 2013/14:93 – en kort sammanfattning

6.3.1. Utveckling av den värdebaserade prissättningen

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

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

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

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

6.3.2 Ordnat införande för likvärdig tillgång till läkemedelsbehandling

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

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

6.4. Praxis rörande läkemedel för behandling av hepatit C

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

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

TLV ansåg att högre krav måste ställas på underlaget när det aktuella läkemedlet förväntas leda till stora ekonomiska konsekvenser och därmed riskerar att tränga undan annan angelägen sjukvård. Vid en hög svårighetsgrad kan TLV acceptera en större osäkerhet i underlaget, medan det för en låg svårighetsgrad måste ställas högre krav på tillförlitlighet. För patienter med F0-F2 bedömdes svårighetsgraden låg till medelhög med relativt stor osäkerhet i kostnadsnyttoanalysen. För fibrosstadierna F3-F4 var osäkerheten i kostnadsnyttoanalysen lägre.

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

kombination med lägre svårighetsgrad och hög osäkerhet i kostnadsnyttoanalysen för patienter med fibrosstadierna F0–F2, gjorde att TLV beslutade att Sovaldi, Olysio och Daklinza inte skulle subventioneras för dessa stadier av hepatit C.

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

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

Läkemedelskostnaden för Incivo uppgick till 235 000 kronor för 12 veckors behandling exklusive kostnader för standardbehandling, som antingen uppgick till 80 000 eller 160 000 kr beroende på behandlingens längd. För enbart standardbehandlingen uppgick läkemedelskostnaden till 160 000 kronor. Företaget beräknade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till 150 000 kronor vid standardbehandling i kombination med Incivo för patienter som inte tidigare behandlats med peginterferon och ribavirin och till 50 000 kronor för patienter som tidigare behandlats med peginterferon och ribavirin med dåligt resultat. Kostnaden för Incivo togs delvis igen på grund av lägre framtida 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.

7 Synpunkter från externa parter

7.1 Synpunkter från experter

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

Experternas bedömning är att Harvoni är minst lika bra som Sovaldi/Daklinza eller Sovaldi/Olysis vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1. För behandlingserfarna patienter med genotyp 1 och cirros kan man, om patienten tål det, lägga till ribavirin och på så sätt sannolikt öka SVR något.

Experterna påpekar att det endast finns mycket begränsade data för genotyp 3 för Harvoni. Daklinza har mer data på genotyp 3, samt bättre EC50 profil vid jämförelse av intergenotypiska skillnader.

7.2 Synpunkter från företaget

Harvoni har godkänd indikation för behandling under 8 veckor i behandlingsnaiva icke-cirrotiska (dvs. F3) genotyp 1-patienter. Resultaten är inte statistiskt signifikant skilda från dem som erhålls med 12 veckors behandling i denna patientpopulation, och behandlingskosten reduceras förstås med 33 procent för dessa patienter. Därmed tycker vi att beslutsförslagets formulering är problematisk. Vi föreslår istället: "Harvoni subventioneras för behandling under 8-12 veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid."

Vi vill påpeka att det inte var någon signifikant skillnad i utläkningsgrad mellan 8 och 12 veckor. 8-veckorsregimen ledde till en SVR på 94 procent. I vår subventionsfil för Harvoni (ej CE-reapporten) diskuteras vilka patienter som kan behandlas med 8 veckor. På s. 58-59 skriver vi: "Based on a post-hoc analysis of patients that relapsed in ION-3, certain baseline patient factors may contribute to relapse in patients receiving 8 weeks of LDV/SOF. Specifically, a baseline viral load above 6 million IU/ml resulted in a relapse rate of 10%. Among patients with a viral load <6 million IU/mL, cure rates of 97% and 96% are achieved with 8 weeks and 12 weeks of LDV/SOF, respectively. In clinical practice the majority of treatment naïve non-cirrhotic patients, estimated at above 90% by Nordic experts (Clinical experts 2014), have viral loads <6 million IU/mL and would therefore benefit from the 8-week regimen."

Både ION-1 och ION-2 inkluderade cirrotiker, inte bara ION-2. 24 veckor SVR12 var numeriskt högre, men inte statistiskt signifikant. 12 veckor är ett alternativ för cirrotiska patienter som bedöms ha låg risk för klinisk sjukdomsprogression. I den poolade analysen med cirrotiker (n=513 totalt, alla kompenserade) från olika Harvonistudier erhöles en SVR på 95 procent med SOF/LED +/- RBV i 12 veckor och 98 procent för SOF/LED +/- RBV i 24 veckor.

7.3 Synpunkter från landstingen

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

8 Referenser

1. Läkemedelsverket, *Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – bakgrundsdokumentation*, 2014.
2. Läkemedelsverket, *Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – kunskapsunderlag*, 2014. Tillgänglig på:
http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV_kunskapsunderlag_2014-07-03.pdf
3. NLT, *Läkemedel mot hepatit C Ordnat Införande i Samverkan 2015-01-12 Version 3.0*, Tillgänglig på:
http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Inforande-och-uppfoljningsprotokoll-for-lakemedel-mot-hepatit-C-Version-3.pdf
4. Afdhal N, et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med. 2014;370:1889-98.
5. Afdhal N, et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med. 2014;370:1483-93.
6. Kowdley KV, et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis*. N Engl J Med. 2014;370:1879-88
7. Gane EJ et al. *Sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients, and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience*. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). London, 2014. Abstract 06
8. Gane EJ, et al. *High Efficacy of LDV/SOF Regimens for 12 Weeks for Patients With HCV Genotype 3 or 6 Infection* [Poster LB-11]. Paper presented at: The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting (AASLD); November 07-11, 2014; Boston MA United States.
9. Townsend KS et al. *High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of HCV genotype 1 in patients coinfecting with HIV on or off antiretroviral therapy: results from The NIAID ERADICATE trial*. [Abstract 84.] 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 7-11, 2014; Boston, MA.
11. Nelson DR, et al *All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase 3 Study*.; Hepatology. 2015 Jan 23. Epub ahead of print
12. Utredningsprotokollet (assessment report) från EMA. Tillgänglig på:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003850/WC500177996.pdf
13. Produktresumén för Harvoni

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.