

SÖKANDE

Gilead Sciences Sweden AB
Hemvärnsgatan 9, 8 tr.
171 54 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-02-20 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Harvoni	Filmdragerad tablett	90 mg/ 400 mg	28 tablett(er)	573 382	150 500	150 667

Begränsningar

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.

ANSÖKAN

Gilead (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Harvoni	Filmdragerad tablett	90 mg/ 400 mg	28 tablett(er)	573 382	150 500	150 667

UTREDNING

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. Det finns sex olika genotyper (1-6) av hepatit C-viruset, som svarar olika på olika behandlingar. Hepatit C-infektion klassas enligt smittskyddslagen (2004:168) som en allmänfarlig sjukdom. I Sverige finns det cirka 40 000 till 45 000 patienter med hepatit C.

I Läkemedelsverkets kunskapsunderlag från juli 2014 rekommenderas behandling av sjukdomen utifrån en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden. Då patienterna inte har hunnit utveckla eller har obetydlig fibros (fibrosstadium Fo och F1) kan man enligt kunskapsunderlaget vanligen avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen. För patienter med måttlig fibros (fibrosstadium F2) anses behandling vara av stort medicinskt värde för att förhindra fortsatt sjukdomsutveckling. Läkemedelsverket anger 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 ske vid tidigaste lämpliga tillfälle.

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 den europeiska läkemedelsmyndigheten, 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 till 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 i vissa fall övervägas till behandlingsnaiva patienter utan cirros med genotyp 1.

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 och utläkningsgraden är i flera studier över 90 procent. Behandlingslängden har också kunnat kortas.

För många patienter rekommenderas 12 veckors behandling med de nya läkemedlen. 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 pris och subvention för Sovaldi och Olysio i oktober 2014, och för 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.

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 tids behandling men återfallsfrekvensen var numerärt högre.

Tabell 1 redovisar behandlingskostnaderna för de olika interferonfria behandlingsalternativen för genotyp 1, 3 samt 4.

För genotyp 1 och 4 har TLV bedömt att jämförelsealternativen för behandling med Harvoni är en kombinationsbehandling med Sovaldi och Olysio eller en kombinationsbehandling med Sovaldi och Daklinza. I vissa fall kan läkemedelsinteraktioner samt tidigare behandlingar spela roll för valet av läkemedel.

Behandling med kombinationen Sovaldi och Olysio är billigare än Sovaldi och Daklinza. Tolv veckors behandling med Harvoni kostar cirka 452 000 kr, vilket är billigare än 12 veckors behandling med Sovaldi och Olysio som kostar cirka 626 000 kronor. Som nämnts ovan indikerar en studie med Harvoni (ION-2) att 8 veckors behandling i vissa fall skulle kunna räcka för patienter med genotyp 1, som inte tidigare behandlats och som inte heller har cirros. Kostnaden för behandlingen blir i de fallen cirka 301 000 kronor.

För genotyp 3 jämförs Harvoni och ribavirin med Sovaldi, Daklinza och ribavirin samt Sovaldi och ribavirin. 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. För genotyp 3 kan Sovaldi och ribavirin också ges i 24 veckor. Kostnaden för den behandlingen är cirka 768 000 kronor.

Tabell 1 Läkemedelsbehandling (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

Not: Ribavirintillägg tillkommer till vissa behandlingskombinationer, vilket kostar cirka 500-1500 kronor per vecka (beroende på om generiskt eller direktimporterat ribavirin används).

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:16) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris på öppenvårdsapotek ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. 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. 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. Lag (2009:373).

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

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

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

TLV gör följande bedömning.

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 med 2 § hälso- och sjukvårdslagen [1982:763] se 15 § lagen [2002:160] om läkemedelsförmåner m.m.).

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. Osäkerheten är dock lägre för fibrosstadierna F3 till F4. 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 samlad bedömning utifrån den kunskap som föreligger anser TLV att Harvoni i dagsläget inte bör subventioneras för fibrosstadierna F0 till F2.

Utifrån tillgängliga data bedömer TLV att Harvoni har likvärdig effekt som övriga interferon-fria behandlingsalternativ vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1 och 4. I vissa fall kan läkemedelsinteraktioner samt tidigare behandlingar spela roll för valet av läkemedel.

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

Harvoni bedöms vara kostnadsbesparande vid behandling av patienter med genotyp 1.

Resultaten i genotyp 1 bedöms vara överförbara till genotyp 4.

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. Osäkerheten kring de olika behandlingsalternativens effekt jämfört med varandra är större för denna genotyp och det är mer osäkert hur länge patienterna kommer att behöva behandlas.

TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring hur användningen blir i klinisk vardag. Osäkerheten gäller bland annat vilka patienter som kommer att behandlas, fibrosgrad, samt hur lång tids behandling som blir aktuell. Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har TLV fört en dialog med både landstingen och företaget kring den osäkerhet som föreligger avseende behandlingens längd samt antal behandlade patienter. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse mellan företaget och landstingen som innebär en riskdelning utifrån behandlingens längd och antalet behandlade patienter. Överenskommelsen reducerar en betydande del av osäkerheterna vilket gör att TLV kan föreslå subvention för samtliga godkända genotyper.

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.

Sedan förra året har flera nya läkemedel för behandling av hepatit C introducerats. Samtliga beslut som rör de nya läkemedlen är tidsbegränsade till den 1 juli 2015. Det pågår just nu en översyn av sortimentsbredd och prisbild inom området, varför även detta beslut bör förenas med ett tidsbegränsat villkor.

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

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Harvoni, 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.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson samt docenten Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit medicinska utredaren Anja Wikström och hälsoekonomen Ylva Kalin. I handläggningen har även juristerna Lena Telerud och Marianne Aufrecht-Gustafsson samt landstingskoordinatorn Ann Einerth deltagit.

Stefan Lundgren

Anja Wikström