

Underlag för beslut om subvention – Ansökan om prisändring

Nämnden för läkemedelsförmåner

Olysio (simeprevir)

Utvärderade indikationer

Läkemedel avsedda att användas för behandling av kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion hos vuxna

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Förslag till beslut

Läkemedlet ska kvarvara i läkemedelsförmånerna med oförändrat pris

Översikt prisändringsansökan

<i>Produkterna</i>	
Produkt (substanser och ATC-kod)	Olysio (simeprevir, J05AE14)
Beredningsform	Kapsel
Företag	Medivir
Typ av ärende	Ansökan om prisändring
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av kronisk hepatit C
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande beroende på fibrosstadium: F0-F1 Låg F2 Medelhög F3-F4 Hög
Relevant jämförelsealternativ	Beroende av genotyp
Nuvarande subvention	Subvention med begränsning
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Terapiområdets omsättning per år	1,4 miljarder (AUP)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Datum: 2016-12-15

Arbetsgrupp: Anna Lampa (medicinsk utredare), Johanna Ringkvist (hälsoekonom), Lisa Norberg (jurist), Marianne Aufrecht-Gustafsson (senior jurist), Laila Straubergs (medicinsk utredare), Pontus Johansson (senior analytiker), Emil Aho (analytiker), Ann Einerth (senior koordinator).

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.

Diarienummer: 2865/2016

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08-568 420 50
www.tlv.se

Förslag till beslut:

Läkemedlet ska kvarvara i läkemedelsförmånerna med oförändrat pris

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 till patienter utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 i de fall behandling med Epclusa, Exviera, Viekirax eller Zepatier inte är lämpligt.

Subventioneras för patienter vid genotyp 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4, i de fall behandling med Viekirax eller Zepatier inte är lämpligt.

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

Fibrosstadium skattas enligt skattningsskala Batts och Ludwig eller Metavir och fastställs med leverbiopsi eller en kombination av biomarkörer i blod, klinisk bild och leverelasticitetsmätning.

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

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

Villkor

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Hepatit C är ett virus som infekterar levern och över tid skadar levercellerna, vilket leder till fibrosutveckling och i senare stadier till levercirros (skrumplever), levercancer och leversvikt/transplantation.
- Minst sex olika genotyper och cirka 30 subtyper av viruset är identifierade. I Sverige har cirka 50 procent av patienterna genotyp 1, cirka 30 procent har genotyp 3 och cirka 20 procent har genotyp 2. Genotyp 4, 5 och 6 förekommer, men i mycket liten omfattning.
- Sedan 2014 har 8 nya direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C¹ inkluderats i läkemedelsförmånerna.
- Mellan november 2015 och oktober 2016 sålde hepatit C-läkemedlen för 1,4 miljarder kronor.
- TLV bedömer, i frånvaro av direkt jämförande studier som visar på annat, att samtliga behandlingsalternativ har jämförbar effekt på gruppnivå.
- Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar i hög utsträckning beroende på vilket läkemedel som används och under hur lång tid patienten behöver behandlas.

¹ I underlaget avses endast interferonfria, direktverkande, antivirala läkemedel mot hepatit C och kommer härnäst hänvisas till som läkemedel mot hepatit C.

- Flera av företagen som tillhandahåller läkemedel mot hepatit C tecknade i juni 2015, inom ramen för trepartsöverläggningar med TLV och landstingen, sidoöverenskommelser med landstingen vilka löper ut den 31 december 2016. Sidoöverenskommelserna omfattar riskdelning utifrån behandlingens längd och patientantal.
- Landstingen ansökte i september 2016 om prissänkning för följande läkemedel: Daklinza, Epclusa, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi, Viekirax och Zepatier. Företagen har under hösten 2016 erbjudits möjlighet till trepartsöverläggningar med TLV och landstingen avseende dessa läkemedel
- Företagen har, inom ramen för trepartsöverläggningarna under hösten 2016, haft möjlighet att ingå nya sidoöverenskommelser med landstingen om återbäring av en andel av läkemedelskostnaderna. Om företag och landsting tecknar en sidoöverenskommelse om återbäring rörande ett läkemedel kan detta dels innebära en kostnadsminskning, dels en minskad risk för osäkerhet i kostnad vid lång behandling, som TLV tar hänsyn till i sin utvärdering av läkemedlet
- Medivir har valt att inte delta i överläggningarna avseende Olysio.
- Olysio föreslås att fortsatt ingå i läkemedelsförmånerna med kvarstående subventionsstatus.

Innehållsförteckning

TLV:s bedömning och sammanfattning	3
1 Bakgrund prissänkingsansökningar hepatit C	6
2 Medicinskt underlag	6
2.1 Hepatit C.....	6
2.2 Läkemedel mot hepatit C.....	7
2.3 Aktuella behandlingsrekommendationer	8
3 Trepartsöverläggningar	9
4 Hälsoekonomi	10
4.1 Skillnader i behandlingskostnad	10
4.2 Utgångspunkter TLV:s bedömning.....	11
4.3 Resultat	12
5 Regler	12
5.1 Den etiska plattformen	12
5.2 Författningstext m.m.	13
5.3 Praxis.....	13
6 Sammanvägning	16
7 Referenser	17
Bilagor	18
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	18
Bilaga 2 - Olysio (simeprevir)	19

1 Bakgrund prissänkingsansökningar hepatit C

Samtliga läkemedel mot hepatit C ingår i läkemedelsförmånerna.

I juni 2015 tecknade landstingen, inom ramen för trepartsöverläggningar, sidoöverenskommelser med flertalet av de företag som tillhandahåller läkemedel mot hepatit C. Sidoöverenskommelser hanterar osäkerheter avseende behandlingens längd och antal behandlade patienter. De nu gällande sidoöverenskommelserna löper ut den 31 december 2016.

I september 2016 beslutade TLV att två nya läkemedel (Epclusa och Zepatier) mot hepatit C skulle ingå i läkemedelsförmånerna. För dessa läkemedel har inga sidoöverenskommelser tecknats.

I september 2016 ansökte landstingen med stöd av 13 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) om prissänkning för samtliga läkemedel mot hepatit C: Daklinza, Epclusa, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi, Viekirax och Zepatier. I ärenden om prissänkning enligt 13 § förmånslagen har landstingen rätt till överläggningar med företagen.

2 Medicinskt underlag

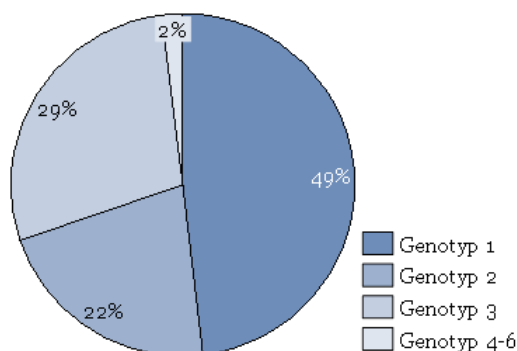
2.1 Hepatit C

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; $\leq 0,5$ procent av befolkningen är infekterade. Virusinfektioner med hepatit C har varierande förlopp och prognos. 25- 50 procent av patienterna med hepatit C läker spontant ut inom 6 till 12 månader. Omkring 75 procent av de som smittas med hepatit C utvecklar en kronisk infektion vilken i allmänhet har en långsam progress.

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. För långt gången fibrosutveckling, cirros, är lekmannatermen ”skrumplever”. Patienter med cirros har också en ökad risk för att insjukna i levercancer med cirka 1 till 4 procent ökad risk per år.

För att klargöra det medicinska behovet av behandling för en patient med kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion görs en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium har stor betydelse. Denna skattning har vanligen gjorts med hjälp av leverbiopsi. På senare tid har det blivit allt vanligare att istället använda icke-invasiv fibrosskattning. Med en kombination av validerade biomarkörer i blod och leverelasticitetsmätning kan en tillräckligt god fibrosskattning ofta göras. Fibrosstadiet anges i en skala från F0 till F4, där F4 innebär levercirros. Kronisk hepatit C har fram tills för några år sedan varit en sjukdom som i många fall inte kunnat botas eller för vilken patienter avstått behandling på grund av svåra biverkningar av läkemedlen.

Det finns sex olika genotyper (olika genuppsättning) av hepatit C virus. Virus med olika genotyp svarar olika bra på olika behandlingar. I Sverige har nästan hälften av patientpopulationen infekterats med virus av genotyp 1. Patientpopulationen som infekterats med genotyp 5 och 6 är väldigt liten varför behandling av patienter med genotyp 1, 2, 3 och 4 är de genotyper som vanligtvis diskuteras (Figur 1).



Figur 1. Genotypsfördelning i Sverige

2.2 Läkemedel mot hepatit C

För tillfället finns åtta godkända läkemedel mot hepatit C. Det varierar vilka genotyper de olika läkemedlen, enligt respektive läkemedels produktresumé, är rekommenderade att användas mot. Totalt finns möjlighet till behandling av alla genotyper men antalet behandlingsalternativ varierar mellan genotyperna. Samtliga läkemedel ingår i läkemedelsförmånerna (*Tabell 1*). Vad gäller medicinskt underlag för de enskilda läkemedlen hänvisar vi till läkemedlets respektive underlag för beslut vid ursprunglig subventionsansökan (Daklinza 2323/2014, Epclusa 1594/2016, Exviera 4720/2014, Harvoni 4091/2014, Olysio 1890/2014, Sovaldi 1450/2014, Viekirax 4721/2014 och Zepatier 1750/2016).

Tabell 1. Sammanställning av godkända läkemedel mot hepatit C

Läkemedel	Substans	Läkemedelsklass	Genotyper*
Sovaldi	sofosbuvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue)	1,2,3,4,5,6
Olysio	simeprevir	Proteashämmare	1,4
Daklinza	daklatasvir	NS5A-hämmare	1,3,4
Harvoni	ledipasvir och sofosbuvir	NS5A-hämmare och NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue)	1,3,4,5,6
Exviera	dasabuvir	NS5B-polymerashämmare (Icke-nukleosidanalogue)	1
Viekirax	ombitasvir, paritaprevir och ritonavir	NS5A-hämmare, Proteashämmare	1,4
Epclusa	sofosbuvir och velpatasvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue) och NS5A-hämmare	1,2,3,4,5,6
Zepatier	elbasvir och grazoprevir	NS5A-hämmare och proteashämmare	1,4

2.3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Aktuella behandlingsrekommendationer från Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) [1] för respektive genotyp presenteras i Tabell 2. **Fel! Hittar inte referenskälla..** För patienter med genotyp 3-infektion är möjligheterna till effektiv återbehandling mer begränsade än vid andra genotyper. Risken för relaps måste därför minimeras genom en adekvat behandlingstid, och med tillägg av ribavirin till vissa patienter.

Tabell 2: Behandling av kronisk hepatit C enligt behandlingsrekommendationer 2016 från RAV

Genotyp	Läkemedel	Behandlingslängd	
		Icke-cirrotiker (F0-F3)	Kompenserad cirros (F4)
1	Harvoni Sovaldi + Daklinza Sovaldi + Olysio Viekirax + Exviera Zepatier Epclusa	8-12 veckor 12 veckor 12 veckor 12 veckor ¹ 12 veckor ² 12 veckor	12 veckor ⁵ 12-24 veckor ⁴ 12-24 veckor ⁶ 12-24 veckor ³ 12 veckor ² 12 veckor
2	Epclusa	12 veckor	12 veckor
3	Sovaldi + Daklinza Epclusa	12 veckor ⁷ 12 veckor ⁷	16-24 veckor ⁸ 12 veckor ⁷
4	Harvoni Sovaldi + Daklinza Sovaldi + Olysio Viekirax + ribavirin Zepatier Epclusa	12 veckor ¹⁰ 12 veckor ¹⁰ 12 veckor ¹⁰ 12 veckor ¹⁰ 12-16 veckor ^{9,10} 12 veckor ¹⁰	12-24 veckor ¹¹ 12-24 veckor ¹¹ 12-24 veckor ¹¹ 12 veckor 12 veckor ⁹ 12 veckor

¹ 8 veckor kan övervägas vid genotyp 1b och stadium <F3, (rekommendationsgrad B1). Vid genotyp 1a, tillägg av ribavirin.

² Vid genotyp 1B rekommenderas 12 veckors behandling, vid genotyp 1a och hög virusnivå (>800.000 IE/ml) eller närvaro av RAVs (resistensmutationer i NS5A regionen) rekommenderas 16 veckors behandling i kombination med viktbaserat ribavirin. I annat fall ges 12 veckors behandling som vid genotyp 1b. (Rekommendationsgrad A1 i fibrosstadium F4)

³ 12 veckor för genotyp 1b och 24 veckor för genotyp 1a. Vid genotyp 1a tillägg av ribavirin, vid genotyp 1b utan ribavirin-tillägg. (Rekommendationsgrad A1).

⁴ med ribavirin i 12 veckor, eller 24 veckor utan ribavirin (Rekommendationsgrad B1)

⁵ med ribavirin i 12 veckor (Rekommendationsgrad A1). Ribavirinfri behandling i 12 veckor kan ges till behandlingsnaiva patienter.

⁶ med ribavirin i 12 veckor, eller 24 veckor utan ribavirin (Rekommendationsgrad B1).

⁷ Rekommendationsgrad A1 på både Sovaldi+Daklinza respektive Epclusa. Tillägg av ribavirin kan övervägas för patienter som bedöms som särskilt svårbehandlade (Rekommendationsgrad C2).

⁸ +/- ribavirin i 24 veckor (Rekommendationsgrad B1), 16 veckor (med ribavirin) kan övervägas för behandlingsnaiva patienter.

⁹ Tillägg av ribavirin och 16 veckors behandling bör övervägas vid HCV-RNA > 800 000 IE/ml (Rekommendationsgrad B2)

¹⁰ Rekommendationsgrad A1 för Epclusa, Harvoni och Viekirax, rekommendationsgrad B1 för Daklinza och Olysio.

¹¹ med ribavirin i 12 veckor, eller 24 veckor utan ribavirin

2.3.1 Nuvarande subventionsstatus

Nedan visas en sammanställning av de aktuella preparatens subventionsstatus.

Tabell 3: Nuvarande subventionsstatus

	Genotyp 1		Genotyp 2		Genotyp 3		Genotyp 4	
	F3+F4	F2	F3+F4	F2	F3+F4	F2	F3+F4	F2
Subventioneras som ett första hands alternativ	Harvoni Viekirax Exviera Zepatier	Harvoni Viekirax Exviera	Sovaldi Epclusa	Sovaldi	Sovaldi Daklinza Epclusa	Sovaldi	Viekirax Harvoni Zepatier	Viekirax Harvoni
Subventioneras när andra alternativ ej är lämpliga	Sovaldi Olysio Daklinza Epclusa			Epclusa		Daklinza Epclusa	Sovaldi Olysio Daklinza Epclusa	

2.3.2 Jämförelsealternativ

TLV:s bedömning: TLV utgår från aktuella behandlingsrekommendationer från RAV vid bedömning av relevant jämförelsealternativ i respektive genotyp (se Tabell 2).

Då de kroniska infektionerna i Sverige orsakade av genotyp 5 och 6 är ovanliga görs ingen separat utredning för dessa genotyper.

3 Trepartsöverläggningar

Landstingen och de företag som tillhandahåller läkemedel mot hepatit C har under hösten 2016 erbjudits möjlighet till trepartsöverläggningar med TLV.

Medivir har valt att inte delta i trepartöverläggningar avseende Olysio.

Inom ramen för trepartsöverläggningarna har företagen och landstingen diskuterat att ingå sidoöverenskommelser som tillförs som underlag i ärendet hos TLV. Företagen har inom trepartsöverläggningarna rörande läkemedel mot hepatit C fått inkomma med anbud till landstingen på *maximal behandlingskostnad per patient* oavsett behandlingstid. För behandlingskostnader utöver den maximala behandlingskostnaden ersätter företagen landstingen i form av en återbäring.

En sidoöverenskommelse kan på olika sätt få betydelse för TLV:s subventionsbeslut. Sidoöverenskommelsen kan utgöra en viktig och avgörande del för TLV:s bedömning då osäkerheter kring kostnader för användning av läkemedlet kan minskas utifrån vad som överenskommit i sidoöverenskommelsen. En sidoöverenskommelse kan också bidra till att TLV, utifrån kriterierna i 15 § förmånslagen, bedömer att den faktiska användningen av ett läkemedel är mer kostnadseffektiv än användningen av ett annat läkemedel. En sidoöverenskommelse kan också medföra att beslutet inte behöver kombineras med begränsning, eller kan ges en annan begränsning, t.ex. avseende patientgrupp eller svårighetsgrad.

4 Hälsoekonomi

Mellan november 2015 och oktober 2016 sålde läkemedlen mot hepatit C för 1,4 miljarder kronor.

4.1 Skillnader i behandlingsskostnad

Tabell 4 sammanfattar behandlingsskostnader till det av TLV fastställda priset (AUP) för respektive läkemedel för de olika behandlingssalternativen uppdelat per genotyp. Tabellen visar att kostnaden varierar mellan olika behandlingssalternativ och med behandlingsslängd. Tolv veckor är den kortaste behandlingsslängd som samtliga behandlingssalternativ har indikation för enligt respektive produktresumé, och är också den behandlingsslängd som är vanligast vid behandling av hepatit C. Flera patienter, främst de svårast sjuka, kan dock behöva behandling i upp till 24 veckor vilket också leder till högre behandlingsskostnader. I genotyp 1 kan Harvoni användas i 8 veckor för vissa patienter i fibrosstadierna F2 och F3.

De sidoöverenskommelser som tecknades mellan landsting och företag i juni 2015 och som löper ut 31 december 2016, omhändertar riskerna för de högre kostnaderna som uppstår vid de längre behandlingsslängderna.

Tabell 4 Behandlingsskostnader till de av TLV fastställda priser (AUP) */. Sorterat inom respektive genotyp efter lägst till högst kostnad avseende 12 veckors behandling.**

Genotyp	Behandlingsskombination	8 veckors behandling	12 veckors behandling	16 veckors behandling	24 veckors behandling
1	Viekirax + Exviera		379 545 kr		759 089 kr
	Zepatier		379 545 kr	506 060 kr	
	Epclusa		431 001 kr		
	Harvoni	287 334 kr	431 001 kr		862 002 kr
	Sovaldi + Daklinza		580 082 kr		1 160 164 kr
	Sovaldi + Olysio			601 931 kr	
2	Sovaldi + ribavirin		369 440 kr	492 587 kr	
	Epclusa		431 001 kr		
3	Epclusa		431 001 kr		
	Sovaldi + Daklinza		580 082 kr		1 160 164 kr
	Sovaldi + ribavirin				738 880 kr
4	Viekirax + ribavirin		352 289 kr		704 578 kr
	Zepatier		379 545 kr	506 060 kr	
	Harvoni		431 001 kr		862 002 kr
	Epclusa		431 001 kr		
	Sovaldi + Daklinza		580 082 kr		1 160 164 kr
	Sovaldi + Olysio			601 931 kr	

*Behandlingsskostnaderna som redovisas i tabellen tar inte hänsyn till eventuella sidoöverenskommelser mellan företag och landsting.

**Kostnaden för ribavirin antas vara 294,88 kr per vecka och baseras på ett genomsnitt av priset på ribavirin juli-september 2016.

4.2 Utgångspunkter TLV:s bedömning

Idag subventioneras samtliga behandlingsalternativ för behandling av de svårast sjuka patienterna i fibrosstadierna F3 och F4. Endast de mest kostnadseffektiva behandlingsalternativen som TLV har bedömt hanterar risker avseende behandlingens längd och undanträngningseffekter, d.v.s. risk för att behandling av mindre svårt sjuka patienter tränger undan vård för patienter med större behov, subventioneras för de mindre sjuka patienterna i fibrosstadium F2. Behandling av de minst sjuka, patienter i fibrosstadierna F0 och F1, är inte subventionerad.

Vid utredning av subventionsstatus gör TLV alltid en samlad bedömning av bland annat effekt, kostnad och behov av varje läkemedel. Nedan beskrivs TLV:s generella utgångspunkter för bedömning av subventionsstatus rörande läkemedel mot hepatit C.

TLV har i tidigare beslut bedömt svårighetsgraden på gruppnivå för kronisk hepatit C med ingen eller obetydlig fibros (F0 och F1) som låg, svårighetsgraden för hepatit C med måttlig fibros (F2) som medelhög och svårighetsgraden för hepatit C med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) som hög. TLV finner inte skäl att nu göra en annan bedömning. TLV:s bedömning att patienter med långt gången fibros (F3, F4) ska behandlas snarast möjligt och att de ska prioriteras i förhållande till patienter med måttligare fibros (F2) har heller inte förändrats.

De sidoöverenskommelser som har tecknats mellan landsting och företag säkerställer att kostnaden för en behandling mot hepatit C inte överstiger den, mellan parterna, överenskomna maximala behandlingarkostnaden per patient. Därmed bedömer TLV att risker avseende höga kostnader vid lång behandlingens längd samt återinsjuknande har omhändertagits. I de fall det inte har tecknats en sidoöverenskommelse mellan landsting och företag för ett läkemedel gör TLV en bedömning av huruvida risken avseende högre kostnader vid längre behandlingens längd är omhändertagen av det av TLV fastställda priset (AUP).

Som tidigare nämnts bedöms samtliga behandlingsalternativ i Tabell 4 ha jämförbar effekt inom respektive genotyp på gruppnivå då direkt jämförande studier som visar på annat saknas². Vid jämförbar effekt är det tillräckligt att utvärdera kostnadseffektivitet utifrån behandlingens kostnad, där det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet är det med lägst behandlingens kostnad inom respektive genotyp. Som nämnt ovan är tolv veckor den kortaste behandlingens längd som samtliga behandlingsalternativ har indikation för enligt respektive produktresumé, och är också den behandlingens längd som är vanligast vid behandling av hepatit C.

Vid bedömning av subventionsstatus utgår TLV därmed från behandlingens kostnaden för det eller de behandlingsalternativen med *lägst* kostnad inom respektive genotyp för tolv veckors behandling, sett till det av TLV fastställda priset (AUP), (se *Tabell 4*).

TLV:s bedömning i tidigare ärenden rörande hepatit C, att endast de behandlingsalternativ med lägst kostnad ska subventioneras för de mindre sjuka patienterna i fibrosstadium F2, kvarstår.

I det fall behandlingens kostnaden för ett behandlingsalternativ bedöms vara *lika eller lägre* än den lägsta behandlingens kostnaden för tolv veckors behandling i respektive genotyp, bedömer TLV att behandlingsalternativet ska subventioneras för behandling i fibrosstadierna F2, F3 och F4 i den aktuella genotypen.

I det fall behandlingens kostnaden för ett behandlingsalternativ bedöms vara *högre* än den lägsta behandlingens kostnaden tolv veckors behandling i respektive genotyp, bedömer TLV att behandlingsalternativet kan användas *för behandling i fibrosstadierna F3 och F4 i den aktuella genotypen i de fall de behandlingsalternativ med lägre behandlingens kostnad inte är lämpliga*.

² Direkt jämförande studier finns idag mellan Eplusa och Sovaldi + ribavirin i genotyp 2 och 3

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier som ryms inom 15 § förmånslagen: *människovärdesprincipen*, *behovs- och solidaritetsprincipen* samt *kostnadseffektivitetsprincipen*. Människovärdesprincipen innebär att alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället. Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper. Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling görs en sammanvägning av de tre principerna.

I tidigare beslut har TLV understrukit nödvändigheten att prioritera de svårast sjuka patienterna, det vill säga de i fibrosstadierna F3-F4. I tidigare ärenden har TLV därför endast beviljat subvention för patienter i fibrosstadium F2 för det eller de behandlingsalternativ i respektive genotyp som haft lägst sammanlagd behandlingkostnad och under förutsättning att de inte i strid med behovs- och solidaritetsprincipen (jfr 15 § förmånslagen,) riskerar att tränga undan vård för svårare sjuka.

TLV har också i tidigare ärenden beslutat att behandling av de minst sjuka patienterna, patienter i fibrosstadierna F0 och F1, inte ska subventioneras. I denna bedömning har det beaktats att Läkemedelsverket bedömer att patienter med dessa fibrosstadier, utifrån levermedicinska grunder, är lågt prioriterade för behandling.

TLV har i tidigare ärenden bedömt att det, om totalkostnaden för behandling av patienter med hepatit C ökar kraftigt på kort tid, finns påtaglig risk för undanträngningseffekter. En utökad subvention till patienter i fibrosstadierna F0 och F1 har bedömts medföra en risk för detta. Undanträngningseffekter innebär att mindre svåra sjuka patienter tränger undan annan vård för patienter med större behov, både patienter med hepatit C och patienter med andra svåra sjukdomar. Det är inte förenligt med behovs- och solidaritetsprincipen som innebär att vården ska ge företräde till dem med störst behov (jfr 15 § förmånslagen).

Det råder stor osäkerhet kring hur många patienter som befinner sig i fibrosstadierna F0 och F1.

TLV anser att de svårast sjuka (F3-F4) även fortsatt ska prioriteras högst för behandling. TLV anser vidare att behandling av patienter i fibrosstadiet F2 är angelägen och att de mest kostnadseffektiva behandlingsalternativen bör subventioneras för denna patientgrupp. Med beaktande av behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att en subvention av behandling av patienter i fibrosstadierna F1 och F0, riskerar att medföra att annan mer angelägen vård för de svårare sjuka trängs undan. På grund av de stora osäkerheter och ekonomiska risker som alltjämt föreligger, finner TLV således att behandling av patienter i fibrosstadierna F0 och F1 inte bör subventioneras.

4.3 Resultat

Se bilaga 2.

5 Regler

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största

behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

5.3 Praxis

Bakgrund

TLV har i tidigare beslut som gäller de nya antivirala läkemedlen mot hepatit C bedömt att kronisk hepatit C med ingen eller obetydlig fibros (F0, F1) normalt sett innebär en låg svårighetsgrad medan hepatit C med måttlig fibros (F2) innebär en medelhög svårighetsgrad och hepatit C med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) innebär en hög svårighetsgrad.

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

Under den översyn av sortimentsbredd och subventionsstatus som TLV gjorde på hepatit C-området gjorde TLV följande bedömningar.

TLV bedömde att samtliga nya direktverkande antivirala läkemedel/läkemedelskombinationer har likartad effekt på gruppnivå. För att bedöma vilket av behandlingsalternativen som är mest kostnadseffektivt gjorde TLV en kostnadsjämförelse per genotyp. TLV utredde översiktligt kostnadseffektiviteten av att behandla med de nya antivirala läkemedlen redan i fibrosstadium F2 och TLV bedömde det kostnadseffektivt att behandla i F2.

TLV bedömde att om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att även gälla patienter i fibrosstadium F2, så finns en risk för oförutsedda undanträngningseffekter. Det vill säga att mindre svårt sjuka patienter tränger undan angelägen vård för patienter med större behov, både inom gruppen hepatit C och inom andra sjukdomsområden. Det är en situation som inte är förenlig med behovs- och solidaritetsprincipen som säger att det i TLV:s beslut ska vägas in att vården ska ge företräde till de som har störst behov (jfr 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) och 15 § förmånslagen).

Trepartsöverläggningar resulterade i överenskommelser mellan företag och landsting som innebär riskdelning utifrån behandlingslängd och/eller patientantal. Överenskommelserna bedömdes reducera risken för undanträngningseffekter varför TLV beslutade om subvention för patienter med hepatit C som utvecklat fibrosstadier F2 till F4 och att samtliga nya direktverkande antivirala läkemedel subventioneras inom läkemedelsförmånerna med begränsningar och villkor. Förekomsten av sidoöverenskommelse som i tillräcklig omfattning bedömdes hantera risken för undanträngningseffekter var dock en förutsättning för att beviljas subvention för patienter i fibrosstadium F2. Nedan följer en sammanställning av de enskilda preparatens tidigare och nuvarande subventionsstatus.

Epclusa och Zepatier inkluderades i läkemedelsförmånerna den 23 september 2016 och under TLV:s handläggning av ärendena ägde inga trepartsöverläggningar rum.

Sovaldi

Sovaldi beviljades subvention (2014-10-29, dnr 1450/2014) med begränsning till behandling av patienter som utvecklat fibrosstadier F3 eller F4 samt för patienter som oavsett fibrossta-

dium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion för 12 veckors behandling med undantag från patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver en längre behandlingstid. Sovaldi subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1224/2015) till behandling vid genotyp 2 eller 3 för patienter som utvecklat fibrosstadier F2 till F4 samt för övriga genotyper, fibrosstadier F3 och F4, i de fall Harvoni eller Viekirax/Exviera inte är lämpligt samt även för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling. Företaget och landstingen har träffat en sidoöverenskommelse om att dela på de ekonomiska riskerna som är kopplade till behandlingens längd och antalet patienter som behandlas.

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

Olysio

Olysio beviljades subvention (2014-10-30, dnr 1890/2014) med begränsning till behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1 och 4 som utvecklat fibrosstadier F3 och F4 samt för patienter som oavsett fibrosstadium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion för 12 veckors behandling med undantag från patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver en längre behandlingstid.

Olysio subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1228/2015) till behandling av patienter med kronisk hepatit C-infektion som utvecklat fibrosstadier F3 till F4 där behandling med Harvoni eller Viekirax/Exviera inte är lämplig samt för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling. Subventioneras för behandling under 12 veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid. För Olysio finns ingen sidoöverenskommelse varför Olysio inte subventioneras för patienter i fibrosstadium 2.

Daklinza

Daklinza beviljades subvention (2014-12-16, dnr 2323/2014) med begränsning till behandling av patienter med hepatit C av genotyp 3 som utvecklat fibrosstadier F3 eller F4. Daklinza beviljades även en begränsad subvention för patienter med hepatit C av genotyp 1 eller 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 och som inte blivit hjälpta av behandling med proteashämmare. Begränsningen beslutades mot bakgrund av att behandlingens kostnaden för Daklinza och Sovaldi var högre än för alternativet Olysio och Sovaldi. Daklinza subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1229/2015) till behandling vid genotyp 3, fibrosstadier F3 och F4 samt vid genotyp 3, fibrosstadium F2, där övriga alternativ inte är lämpliga. Daklinza subventioneras för övriga genotyper, fibrosstadier F3 och F4, i de fall Harvoni eller Viekirax/Exviera inte är lämpligt samt även för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling. Daklinza subventioneras för behandling under tolv veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid. Då den sidoöverenskommelse som träffats avseende Daklinza inte bedömdes minska risken för undanträngningseffekter tillräckligt mycket ska inte Daklinza vara ett förstahandsalternativ för patienter i fibrosstadium F2.

Harvoni

Harvoni beviljades subvention (2015-02-20, dnr. 4091/2014) med begränsning till behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1, 3 och 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4.

Harvoni subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1223/2015) för patienter med kronisk hepatit C-infektion som utvecklat fibrosstadium F2 till F4 samt även för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling. Företaget och landstingen har träffat en sidoöverenskommelse om att dela på de ekonomiska riskerna som

är kopplade till behandlingstid och antalet patienter som behandlas. Harvoni subventioneras för behandling av patienter i fibrosstadierna ett till fyra under 12 veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

Viekirax

Viekirax beviljades subvention (2015-03-28, dnr. 4721/2014) med begränsning till behandling av patienter med hepatit C vid genotyp 1 och 4 som utvecklat fibrosstadium F3 och F4.

Viekirax subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1232/2015)

Till patienter som utvecklat fibrosstadierna F2 till F4 samt även för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling. Företaget och landstingen har träffat en sidosöverenskommelse om att dela på de ekonomiska riskerna som är kopplade till behandlingstid och antalet patienter som behandlas. Viekirax subventioneras för behandling av patienter vid genotyp 1 och 4 i fibrosstadierna F2 till F4 under tolv veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

Exviera

Exviera beviljades subvention (2015-03-28, dnr. 4720/2014) med begränsning till behandling av patienter med hepatit C vid genotyp 1 som utvecklat fibrosstadierna F3 och F4. Exviera subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1231/2015) till patienter med kronisk hepatit C-infektion som utvecklat fibrosstadierna F2 till F4 samt även för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling. Företaget och landstingen har träffat en sidosöverenskommelse om att dela på de ekonomiska riskerna som är kopplade till behandlingstid och antalet patienter som behandlas. Exviera subventioneras för behandling av patienter vid genotyp 1 i fibrosstadierna F2 till F4 under 12 veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

Epclusa

Epclusa beviljades subvention (23 september 2016 dnr. 1594/2016) med begränsning till behandling av patienter med hepatit C vid genotyp 2 och tre för patienter som utvecklas fibrosstadium F3 och F4 samt för patienter vid genotyp 2 och 3 för patienter som utvecklat fibrosstadium F2 i de fall behandling med Sovaldi i kombination med ribavirin inte är lämpligt. Epclusa subventioneras även för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling. Epclusa subventioneras för behandling under 12 veckor.

Zepatier

Beviljades subvention (23 september 2016 dnr. 1750/2016) med begränsning till behandling av patienter med hepatit C vid genotyp 1 för patienter som utvecklat fibrosstadium F3 och F4, samt vid genotyp 4 för patienter som utvecklat fibrosstadierna F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax i kombination med ribavirin inte är lämpligt. Zepatier subventioneras även för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling. Zepatier subventioneras för behandling under 12 veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

6 Sammanvägning

I september 2016 ansökte landstingen till TLV om prissänkning för samtliga direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C inom förmånen.

TLV bedömer svårighetsgraden på gruppnivå för kronisk hepatit C med ingen eller obetydlig fibros (F0 och F1) som låg, svårighetsgraden för hepatit C med måttlig fibros (F2) som medelhög och svårighetsgraden för hepatit C med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) som hög.

TLV bedömer att samtliga behandlingsalternativ mot hepatit C är likvärdiga på gruppnivå då direkt jämförande studier som visar på annat saknas.

Under hösten har landstingen och företagen haft trepartsöverläggningarna med TLV rörande läkemedel mot hepatit C. Trepartsöverläggningarna har resulterat i att landstingen och företag har tecknat sidoöverenskommelser för vissa av läkemedlen som parterna tillfört i respektive ärende.

De sidoöverenskommelser som har tecknats mellan landsting och företag säkerställer att kostnaden för en behandling mot hepatit C inte överstiger den, mellan parterna, överenskomna maximala behandlingkostnaden per patient. Därmed bedömer TLV att risker avseende höga kostnader vid lång behandlingstid har omhändertagits. I de fall det inte har tecknats en sidoöverenskommelse mellan landsting och företag för ett läkemedel har TLV gjort en bedömning av huruvida risken avseende högre kostnader vid längre behandlingstid är omhändertagen av det av TLV fastställda priset (AUP).

Ett läkemedels behandlingstid, med eller utan sidoöverenskommelse, har inom respektive genotyp jämförts mot det rekommenderade behandlingsalternativ med lägst kostnad för tolv veckors behandling sett till det av TLV fastställda priset (AUP).

I det fall behandlingstiden för ett behandlingsalternativ bedöms vara lika eller lägre än den lägsta behandlingstiden för tolv veckors behandling i respektive genotyp, bedömer TLV att läkemedlet ska subventioneras för behandling i fibrosstadierna F2, F3 och F4 i den aktuella genotypen.

I det fall behandlingstiden för ett behandlingsalternativ bedöms vara högre än den lägsta behandlingstiden för tolv veckors behandling i respektive genotyp, bedömer TLV att behandlingsalternativet kan användas för behandling i fibrosstadierna F3 och F4 i den aktuella genotypen i de fall de läkemedel med lägre behandlingstid inte är lämpligt.

TLV anser att de svårast sjuka (F3-F4) även fortsatt ska prioriteras högst för behandling. TLV anser vidare att behandling av patienter i fibrosstadiet F2 är angelägen och att de mest kostnadseffektiva behandlingsalternativen bör subventioneras för denna patientgrupp. Med beaktande av behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att en subvention av läkemedel för patienter i fibrosstadierna F1 och F0, riskerar att medföra att mer angelägen vård för de svårare sjuka trängs undan. På grund av de stora osäkerheter och ekonomiska risker som alltjämt föreligger, finner TLV således att behandling av patienter i fibrosstadierna F0 och F1 inte bör subventioneras.

Medivir har inte deltagit i trepartsöverläggningar med landstingen och TLV varför ingen sidoöverenskommelse har tecknats mellan företaget (Medivir) och landstingen avseende Olysio, vilket innebär att det inte finns någon sidoöverenskommelse som omhändertar risken avseende höga kostnader vid lång behandlingstid.

Olysio föreslås att fortsatt ingå i läkemedelsförmånerna med kvarstående subventionsstatus.

7 Referenser

- [1] Referensgruppen för antiviral terapi (RAV), "Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – behandlingsrekommendation 2016," 2016.

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.

13 § En fråga om ändring av ett tidigare fastställt inköpspris eller försäljningspris får, förutom på eget initiativ av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, tas upp av myndigheten på begäran av den som marknadsför läkemedlet eller varan eller av ett landsting. Den som begär ändringen har även rätt till överläggningar med myndigheten. Om överläggningar inte begärs, eller om överläggningarna inte leder till en överenskommelse, kan myndigheten fastställa det nya inköpspriset eller försäljningspriset på grundval av tillgänglig utredning.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris 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 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga. Lag (2015:319).

Bilaga 2 - Olysio (simeprevir)

Olysio (simeprevir) är indicerat i kombination med andra läkemedel (Sovaldi eller ribavirin) för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna.

Simeprevir är en specifik hämmare av HCV NS3/4A serinproteas, som är nödvändigt för virusreplikation.

Enligt produktresumén kan Olysio användas i kombination Sovaldi med eller utan ribavirin för behandling av genotyp 1 och 4. Olysio i kombination med Sovaldi ska enligt produktresumén ges i 12 eller 24 veckor beroende på patientgrupp.

TLV bedömer att Olysio i kombination med Sovaldi på gruppnivå har jämförbar effekt med övriga behandlingsalternativ.

Subventionsstatus vid tidpunkt för ansökan om prissänkning

Olysio subventioneras idag för behandling av patienter i fibrosstadium F3 till F4 där behandling med Harvoni eller Viekirax/Exviera inte är lämpligt.

Behandlingskostnad

Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en 12 veckors behandling med Olysio i kombination med Sovaldi 601 931 kronor där kostnaden för Olysio utgör 236 030 kronor. Behandling i 24 veckor kostar 1 203 861 kronor där kostnaden för Olysio utgör 472 059 kr.

Medivir har inte deltagit i trepartsöverläggningar med landstingen och TLV varför ingen sidoöverenskommelse har därför tecknats mellan företaget (Medivir) och landstingen avseende Olysio, vilket innebär att det inte finns någon sidoöverenskommelse som omhändertar risken avseende höga kostnader vid lång behandlingstid.

Budgetpåverkan

Olysio ingår i förmånen sedan oktober 2014. Den årliga försäljningen uppgår till cirka 7 miljoner kronor (november 2015 till oktober 2016)

Resultat

Samlad bedömning av resultaten:

TLV bedömer att den nuvarande subventionsstatusen för Olysio ska lämnas oförändrad.

Vid HCV av genotyp 1

TLV bedömer att behandlingskostnaden för Olysio i kombination med Sovaldi är högre än den lägsta behandlingskostnaden till det av TLV fastställda priset (AUP) (12 veckor) i genotyp 1.

TLV bedömer därför att Olysio ska subventioneras till patienter med genotyp 1 i fibrosstadierna F3 och F4 i de fall behandling med andra läkemedel ej är lämpligt.

Vid HCV av genotyp 4

TLV bedömer att behandlingskostnaden för Olysio i kombination med Sovaldi är högre än den lägsta behandlingskostnaden till det av TLV fastställda priset (AUP) i genotyp 4.

TLV bedömer därför att Olysio ska subventioneras för patienter med genotyp 4 i fibrosstadierna F3 och F4 i de fall behandling med andra läkemedel ej är lämpligt.