

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir)

## Utvärderad indikation

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

## Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

## Översikt ansökan

Diarienummer: 1594/2016

Datum för nämndmöte: 2016-09-22

Punkt enligt föredragningslista: 10

<b>Produkten</b>	
Varumärke	Epclusa
Aktiv substans	sofosbuvir och velpatasvir
ATC-kod	J05A
Beredningsform	Filmragerad tablett
Företag	Gilead Sciences
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2017-01-29
<b>Beskrivning av sjukdomen</b>	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av kronisk hepatit C
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande
Relevant jämförelsealternativ	Beroende av genotyp
Antal patienter i Sverige	40 000-45 000
<b>Beskrivning av marknaden</b>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[————]
Terapiområdets omsättning per år	1,5 miljarder (AUP) före riskdelning

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Epclusa	400 mg/100 mg	28 tabletter	142 620,75	143 667

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Lampa (medicinsk utredare), Johanna Ringkvist (hälsoekonom), Daniel Högberg (hälsoekonom) och Lisa Norberg (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: 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.

Diarienummer: 1594/2016

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

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### **Förslag till beslut:**

Bifall med begränsning och villkor

Subventioneras vid genotyp 2 och 3 för patienter som utvecklat fibrosstadium F3 och F4 (enligt skattningsskala Metavir eller Batts och Ludwig). Subventioneras för övriga genotyper, fibrosstadium F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax i kombination med Exviera eller Viekirax i kombination med ribavirin inte är lämpligt.

Subventioneras vid genotyp 2 och 3 för patienter som utvecklat fibrosstadium F2, i de fall behandling med Sovaldi i kombination med ribavirin inte är lämpligt.

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

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

Subventioneras för behandling under 12 veckor.

Epclusa 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.

- Epclusa innehåller de aktiva substanserna sofosbuvir och velpatasvir och är avsett för behandling av vuxna med kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV).
- Den rekommenderade dosen av Epclusa är en tablett (400 mg sofosbuvir och 100 mg velpatasvir) dagligen i 12 veckor. Patienter med dekompenenserad cirros och patienter med genotyp 3 kan behöva tillägg av ribavirin under behandlingen med Epclusa.
- Det finns ett flertal andra direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C. De olika preparaten skiljer sig åt beroende på vilken genotyp de är rekommenderade för och vilket fibrosstadium patienter befinner sig i.
- TLV bedömer svårighetsgraden 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.
- I frånvaro av direkt jämförande studier bedömer TLV att Epclusa har jämförbar effekt på gruppnivå med övriga behandlingsalternativ.

- I förmånerna finns i dagsläget behandlingsalternativ för samtliga genotyper. Då Epclusa är godkänt för behandling av patienter i samtliga genotyper prövar TLV förutsättningarna för subvention för varje genotyp.
- Det finns direkt jämförande studier mellan Epclusa och Sovaldi i kombination med ribavirin där Epclusa har visat bättre effekt på SVR12.
- Till det ansökta priset kostar en behandling med Epclusa i 12 veckor 431 001 kr.
- Företaget har utfört kostnadseffektivitetsanalyser för att spegla långtidseffekter och kostnader av kronisk hepatit C och jämför Epclusa med en rad jämförelsealternativ som varierar beroende på genotyp och fibrosstadium.
- TLV bedömer att där inga direkt jämförande studier finns mot jämförelsealternativen är det relevantt att endast utföra prisjämförelser.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>6</b>
1.1	Hepatit C.....	6
1.2	Läkemedlet Epclusa .....	7
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	8
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	12
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>15</b>
2.1	Effektmått .....	17
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	18
<b>3</b>	<b>Resultat</b> .....	<b>21</b>
3.1	Företagets resultat.....	21
3.2	TLV:s resultat.....	24
3.3	Samlad bedömning av resultaten .....	31
<b>4</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder</b> .....	<b>31</b>
4.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	31
<b>5</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>33</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	33
5.2	Författningstext m.m. ....	33
5.3	Praxis.....	33
<b>6</b>	<b>Sammanvägning</b> .....	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>40</b>
	<b>Bilagor</b> .....	<b>41</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	41
	Bilaga 2 - Är det kostnadseffektivt att behandla med Epclusa i fibrosstadium F0 eller F1? .....	42

# 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.

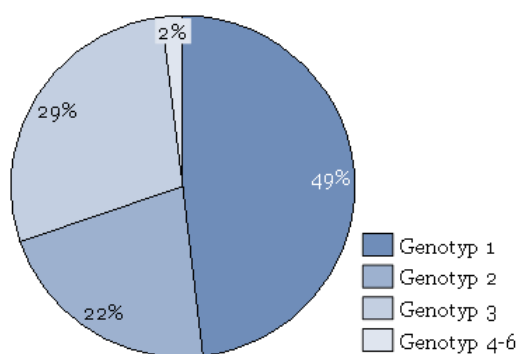
Uppemot 25 procent av patienterna med kronisk infektion förblir asymtomatiska med normala transaminaser och oftast lindrig leverskada. Även en stor del patienter med förhöjda transaminaser har lindriga till måttliga leverförändringar under lång tid. Fibrosutvecklingen anses dock inte vara linjär, utan 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 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. Patientpopulationen som infekterats med genotyp 5 och 6 är väldigt små varför behandling av patienter med genotyp 1, 2,3 och 4 vanligtvis är de genotyper som diskuteras.



Figur 1. Genotypsfördelning i Sverige

## 1.2 Läkemedlet Epclusa

Epclusa innehåller de aktiva substanserna sofosbuvir och velpatasvir. Läkemedlet godkändes via den centrala proceduren den 6 juli 2016. Sofosbuvir ingår i de tidigare godkända läkemedlen Sovaldi och Harvoni.

### 1.2.1 Indikation

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

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Sofosbuvir hämmar hepatit C-virusets RNA-polymeras NS5B, som är nödvändigt för virusets replikation. Sofosbuvir verkar, efter att ha fosforylerats, som en analog till uridin, en av de fyra nukleotider RNA är uppbyggt av. Efter att sofosbuvir har byggts in i hepatit C-virusets RNA, kan inte RNA-kedjan byggas vidare.

Velpatasvir hämmar NS5A, ett viralt protein som är involverat i virusets replikation och ihopsättning av virioner.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Epclusa är en tablett (400 mg sofosbuvir och 100 mg velpatasvir) dagligen i 12 veckor. Enligt produktresumén kan tillägg av ribavirin övervägas till patienter med genotyp 3. Patienter med dekompenenserad cirros rekommenderas tillägg av ribavirin under behandlingen med Epclusa.

Tabell 1: Rekommenderad behandling för Epclusa. Källa: produktresumén

Patientpopulation	Behandling och behandlingstid
Patienter utan cirros och patienter med kompenserad cirros	Epclusa i 12 veckor

	Tillägg av ribavirin kan övervägas hos genotyp 3-infekterade patienter med kompenserad cirros
Patienter med dekompenenserad cirros	Epclusa + ribavirin i 12 veckor

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Jämförelsealternativ

Under 2014 introducerades flera nya direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C. Sovaldi (sofosbuvir) som hämmar NS5B polymeraset, Olysio (simeprevir) som är en NS3/4A proteashämmare och Daklinza (daklatasvir) som hämmar det virala proteinet NS5A. Behandling med de nya läkemedlen ledde till högre utläkning och kortare behandlingstider utan att behöva kombinera behandlingen med interferon.

Under 2015 blev tre preparat godkända; Harvoni (sofosbuvir och ledipasvir), där NS5B polymerashämmaren sofosbuvir kombineras med NS5A-hämmaren ledipasvir; Viekirax (ombitasvir, paritaprevir och ritonavir), som innehåller NS3/4A proteashämmaren paritaprevir, NS5A-hämmaren ombitasvir och ritonavir, som ökar exponeringen av paritaprevir; Exviera (dasabuvir) som hämmar NS5B polymeraset.

De olika alternativen rekommenderas för olika genotyper. Nedan visas en sammanställning

**Tabell 2: 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

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

Epclusa är pangenotypiskt och rekommenderas för behandling inom alla genotyper. Därmed skulle alla andra preparat kunna vara relevanta jämförelsealternativ.

### 1.3.2 Aktuella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket publicerade under 2015 en behandlingsrekommendation för läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn. Följande stycke är citerat från behandlingsrekommendationen.



Det kliniska målet för behandling av kronisk HCV-infektion är att förhindra utveckling av cirros eftersom det medför signifikant risk för levercancer och/eller dekompenenserad leversjukdom. Hos patienter som redan utvecklat cirros är behandlingsmålet i första hand att förhindra leversvikt och levercancer. När cirros väl har utvecklats finns en bestående, förhöjd risk för 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 framförallt fibrosstadium har stor betydelse.

### *Prioritering för behandling*

Det föreligger behandlingsindikation för alla patienter med kronisk HCV-infektion. Patienter som uppfyller ett eller flera av följande fyra kriterier bedöms vara prioriterade för behandling:

- Patienter med fibrosstadium 2-4 (F2, F3, F4). Då bryggfibros (F3) eller cirros (F4) föreligger bör patienten behandlas vid tidigast lämpliga tillfälle. Eftersom progression av kronisk hepatit till fibrosstadium F3 bör undvikas är även patienter med måttlig fibros (F2) prioriterade (Rekommendationsgrad A1).
- Levertransplanterade bör behandlas vid tidigast lämpliga tillfälle (Rekommendationsgrad A1).
- Vid extrahepatiska manifestationer rekommenderas behandling oberoende av fibrosstadium (Rekommendationsgrad A1).
- Kvinnor som har indikation för IVF-behandling.

Fibrosstadium 0-1 (F0, F1) innebär ingen eller obetydlig fibros. Vid dessa fibrosstadier kan man vanligen avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen (Rekommendationsgrad B1). Patienter med dessa fibrosstadier är utifrån levermedicinska grunder lågt prioriterade för behandling (Rekommendationsgrad B1). Om patienten på grund av låg fibrosgrad inte erhåller behandling bör ny bedömning avseende behandlingsindikation med fibrosskattning göras inom 1-2 år (Rekommendationsgrad A2).

Nedan beskrivs de kombinationer av läkemedel som Läkemedelsverket vid tidpunkten för utformningen av sitt kunskapsunderlag 2015, ansåg vara huvudbehandlingsalternativ för de olika genotyperna. Under hösten 2016 arbetar referensgruppen för antiviral terapi (RAV) med att ta fram uppdaterade behandlingsrekommendationer.

**Tabell 3: Behandling av kronisk hepatit C, enligt behandlingsrekommendationerna som publicerades 2015 av Läkemedelsverket**

Genotyp	Läkemedel	Behandlingslängd (evidensgrad)	
			cirros
1	Harvoni	8-12 veckor (A1) <sup>1</sup>	12-24 veckor (A1) <sup>3</sup>
	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (A1)	12-24 veckor (B1) <sup>3</sup>
	Sovaldi + Olysio	12 veckor (A1)	12-24 veckor (B1) <sup>3</sup>
	Viekirax + Exviera (+ribavirin) <sup>2</sup>	12 veckor (A1)	12-24 veckor (B1) <sup>4</sup>
2	Sovaldi + ribavirin	12 veckor (A1)	16 veckor (C2)
	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (B2)	
3	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (A1) <sup>5</sup>	24 veckor (B1)
	Sovaldi + ribavirin	24 veckor (A1)	
4	Harvoni	12 veckor (A1)	12-24 veckor (B1) <sup>3</sup>
	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (B1)	12-24 veckor (B1) <sup>3</sup>

	Sovaldi + Olysio Viekirax + ribavirin	12 veckor (B1) 12 veckor (A1)	24 veckor
--	--	----------------------------------	-----------

<sup>1</sup>I ION-3-studien sågs vid 8 veckors behandling med Harvoni något högre relapsfrekvens än vid 12 veckors behandling. Behandling i 8 veckor kan förväntas vara lika effektiv för patienter med positiva prognostiska faktorer

<sup>2</sup>Vid genotyp 1a tillägg av ribavirin

<sup>3</sup>Eventuellt tillägg av ribavirin vid 12 veckors behandling

<sup>4</sup>Vid genotyp 1a ges behandling i 24 veckor. Behandling i 12 veckor kan övervägas om patienten är behandlingsnaiv, har normala trombocytvärden och normalt albumin.

<sup>5</sup>Tillägg av ribavirin bör övervägas till patienter med fibrograd F3 (B1)

<sup>6</sup>Tillägg av ribavirin för de patienter som tolererar det.

Inom ramen för TLV:s handläggning av ansökningar om subvention hölls överläggningar mellan TLV, de aktuella bolagen och samtliga landsting. I anslutning till detta och till landstingens gemensamma arbete med ordnat införande av nya läkemedel ingicks överenskommelser om riskdelning mellan Bristol Myers Squibb (avseende Daklinza) och landstingen, mellan Gilead Sciences (avseende Harvoni och Sovaldi) och landstingen samt mellan AbbVie och landstingen (avseende Viekirax och Exviera). Två principer låg till grund för riskdelning, antal patienter som behandlas och behandlingens längd. Båda principerna inkluderades i samtliga överenskommelser som träffades men villkoren skiljde sig åt.

Följande rekommendation är NT-rådets rekommendation till landstingen som är baserad på Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation, TLV:s förmånsbeslut och de, i juni 2015, kostnadsmässigt mest gynnsamma alternativen.

**Tabell 4: NT-rådets förstahandsrekommendation**

Genotyp	F3-F4	F2
1	Harvoni <i>eller</i> Viekirax + Exviera	Harvoni
2	Sovaldi + ribavirin	Sovaldi + ribavirin
3	Sovaldi + Daklinza eller Sovaldi + ribavirin	Sovaldi + ribavirin
4	Harvoni eller Viekirax + ribavirin	Harvoni

### 1.3.3 Aktuell subventionsstatus

I juni 2015 beslutade TLV att utöka subventionen för de flesta preparaten att inkludera behandling av patienter i fibrosstadium 2. Nedan visas en sammanställning av de aktuella preparatens subventionsstatus.

**Tabell 5: Aktuell subventionsstatus enligt TLV:s beslut**

	Genotyp 1		Genotyp 2		Genotyp 3		Genotyp 4	
	F3+F4	F2	F3+F4	F2	F3+F4	F2	F3+F4	F2
Subventioneras	Harvoni Viekirax Exviera	Harvoni Viekirax Exviera	Sovaldi	Sovaldi	Sovaldi Daklinza	Sovaldi	Viekirax Harvoni	Viekirax Harvoni
Subventioneras när andra alternativ ej är lämpliga	Sovaldi Olysio Daklinza					Daklinza	Sovaldi Olysio Daklinza	

Vid val av jämförelsealternativ utgår TLV ifrån det mest kostnadseffektiva jämförelsealternativet. I frånvaro av direkt jämförande studier har TLV tidigare utgått från att effekten av de, i Tabell 2, nämnda behandlingarna är jämförbara.

**Tabell 6: Behandlingskostnader\*\*/, listpris**

Genotyp	Behandlingskombination	8 veckors behandling	12 veckors behandling	16 veckors behandling	24 veckors behandling
1	Harvoni	287 334 kr	431 001 kr		862 002 kr
	Viekirax + Exviera		379 545 kr		759 089 kr
	Epclusa		431 001 kr		

	Sovaldi + Olysio		601 931 kr		1 203 861 kr
	Sovaldi + Daklinza		639 965 kr		1 279 929 kr
<b>2</b>	Sovaldi + ribavirin		369 440 kr	492 587 kr	
	Epclusa		431 001 kr		
<b>3</b>	Epclusa		431 001 kr		
	Sovaldi + Daklinza		639 965 kr		1 279 929 kr
	Sovaldi + ribavirin				738 880 kr
<b>4</b>	Viekirax + ribavirin		352 289 kr		704 578 kr
	Harvoni		431 001 kr		862 002 kr
	Epclusa		431 001 kr		
	Sovaldi + Olysio		601 931 kr		1 203 861 kr
	Sovaldi + Daklinza		639 965 kr		1 279 929 kr

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

\*\*Kostnaden för ribavirin antas vara 294,88 kr per vecka.

**TLV:s bedömning:** För flertalet patienter med genotyp 1 är en kombinationsbehandling med Viekirax och Exviera det mest relevanta jämförelsealternativet.

Vid genotyp 2 är en kombinationsbehandling av Sovaldi och ribavirin det mest relevanta jämförelsealternativet.

Vid genotyp 3 är kombinationsbehandling med Sovaldi och Daklinza det mest relevanta jämförelsealternativet för patienter i fibrosstadier F3+F4 och Sovaldi och ribavirin det mest relevanta jämförelsealternativet för patienter i fibrosstadium F2, se tabell 5.

Vid genotyp 4 är en kombinationsbehandling av Viekirax och ribavirin det mest relevanta jämförelsealternativet.

#### 1.3.4 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:**

Svårighetsgraden av sjukdomen hepatit C är varierande. Hos asymtomatiska 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.

Svårighetsgraden ökar därmed med fibrosutvecklingen. TLV har tidigare beskrivit detta på följande sätt:

- F0 Låg
- F1 Låg
- F2 Medelhög
- F3 Hög
- F4 Hög

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Effekten av Epclusa har utvärderats i fyra kliniska studier varav en var en dubbelblindad, placebokontrollerad studie där patienter med genotyperna 1, 2, 4, 5 och 6 utvärderades (ASTRAL-1) och de andra var öppna, kontrollerade studier där patienter med genotyp 2 (ASTRAL-2), genotyp 3 (ASTRAL-3) och patienter med dekompenenserad levercirros (ASTRAL-4) studerades. I ASTRAL-2 och ASTRAL-3 behandlades kontrollarmarna med sofosbuvir och ribavirin i 12 (ASTRAL-2) eller 24 (ASTRAL-3) veckor. I ASTRAL-4 ingick kontrollarmar som behandlades med sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin i 12 veckor och sofosbuvir/velpatasvir i 24 veckor.

Det primära effektmåttet var SVR<sub>12</sub>, definierat som bestående virologiskt svar (HCV RNA <15 IU/ml) tolv veckor efter avslutad behandling. Flera sekundära effektmått utvärderades; andel patienter med misslyckad behandling, oönskade händelser, resistens mot sofosbuvir och velpatasvir och patientrapporterad livskvalitet.

Tabell 7 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
ASTRAL-1[2] Feld et al, 2015	Dubbelblindad, randomiserad	Placebo	sof/vel (624), placebo (116)	SVR mellan 97 och 100 procent
ASTRAL-2 och ASTRAL-3[3] Foster et al, 2015	Randomiserad, öppen	sof + rbv 12 v eller 24 v	Genotyp 2: sof/vel (134), sof+rbv (132) Genotyp 3: sof/vel (277), sof+rbv (275)	SVR mellan 95 och 99 procent, signifikant bättre än sof+rbv
ASTRAL-4[4] Curry et al, 2015	Randomiserad, öppen	Sof/vel + rbv 12 v Sof/vel 24 veckor	sof/vel 12 (90), sof/vel + rbv 12 (87), sof/vel 24 (90)	SVR på 94 procent för sof/vel + rbv

### 1.4.2 ASTRAL-1

ASTRAL-1[2] var en dubbelblindad, placebokontrollerad studie där patienter med kronisk hepatit C av genotyp 1, 2, 4, 5 och 6 randomiserades till behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor (624 patienter) eller placebo i 12 veckor (116 patienter).

Baslinjekarakteristika avseende kön, etnicitet, ålder och BMI var balanserade mellan grupperna. Andelen cirrotiker varierade mellan 10 och 23 procent i olika genotyper. Mellan 55 och 93 procent var behandlingsnaiva, i olika genotyper. Randomiseringen stratifierades efter genotyp och förekomst av cirros. Patienter med genotyp 5 randomiserades inte, utan ingick i gruppen som fick aktiv behandling.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 97 till 100 procent av patienterna bestående virologiskt svar (SVR<sub>12</sub>), se tabell 6.

Totalt hade 42 procent av patienterna detekterbara NS5A-resistensassocierade varianter. I en analys av dessa patienter visades att 255 av 257 patienter (99 %) hade bestående virologiskt svar. EMA konkluderar i utredningsprotokollet att förekomst av NS5A-resistensassocierade varianter inte hade påverkan på behandlingsresultatet.

**Tabell 8: Behandlingsresultat (SVR12) per genotyp, med eller utan cirros (ASTRAL-1)**

	GT1	GT2	GT4	GT5	GT6	Totalt alla genotyper
Totalt	323/328 (99 %)	104/104 (100 %)	116/116 (100 %)	34/35 (97 %)	41/41 (100 %)	618/624 (99 %)
cirrotiker	72/73 (99 %)	10/10 (100 %)	27/27 (100 %)	5/5 (100 %)	6/6 (100 %)	120/121 (99 %)
Icke cirrotiker	251/255 (98 %)	93/93 (100 %)	89/89 (100 %)	28/29 (97 %)	35/35 (100 %)	496/501 (99 %)
Cirrosstatus saknas	0/0	1/1 (100 %)	0/0	1/1 (100 %)	0/0	2/2 (100 %)

### 1.4.3 ASTRAL-2

ASTRAL-2[3] var en öppen studie där patienter med kronisk hepatit C av genotyp 2 randomiserades till behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor (134 patienter) eller sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor (132 patienter).

Randomiseringen stratifierades efter förekomst av cirros och behandlingserfarenhet.

Baslinjekaraktistika avseende kön, etnicitet, ålder och BMI var balanserade mellan grupperna. Andelen cirrotiker var totalt 14 procent och ungefär 15 procent var behandlingsnaiva.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 99 procent och 94 procent bestående virologiskt svar i grupperna som behandlats med sofosbuvir/velpatasvir respektive sofosbuvir + ribavirin. För det primära effektmåttet SVR12 var behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor bättre än behandling med sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor, se tabell 7.

**Tabell 9: Behandlingsresultat (SVR12) (ASTRAL-2)**

	sofosbuvir/velpatasvir 12 veckor	sofosbuvir + ribavirin 12 veckor	
Totalt	133/134 (99 %)	124/132 (94 %)	
95 % KI	96-100	88-97	p-värde 0,018

### 1.4.4 ASTRAL-3

ASTRAL-3[3] var en öppen studie där patienter med kronisk hepatit C av genotyp 3 randomiserades till behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor (277 patienter) eller sofosbuvir + ribavirin i 24 veckor (275 patienter).

Randomiseringen stratifierades efter förekomst av cirros och behandlingserfarenhet.

Baslinjekaraktistika avseende kön, etnicitet, ålder och BMI var balanserade mellan grupperna. Andelen cirrotiker var totalt 30 procent och 26 procent var behandlingserfarna.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 95 procent och 80 procent bestående virologiskt svar i grupperna som behandlades med sofosbuvir/velpatasvir respektive sofosbuvir + ribavirin. För det primära effektmåttet SVR12 var behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor bättre än behandling med sofosbuvir + ribavirin i 24 veckor, se tabell 8.

**Tabell 10: Behandlingsresultat (SVR12) cirrotiker och icke cirrotiker (ASTRAL-3)**

	sofosbuvir/velpatasvir 12 veckor	sofosbuvir + ribavirin 24 veckor	
Totalt	264/277	221/225	

	(95 %)	(80 %)	
95 % KI	92-98	75-85	p-värde <0,001
cirrotiker	73/80 (91 %)	55/83 (66 %)	
95 % KI	83-96	55-76	
Icke cirrotiker	191/197 (97 %)	163/187 (87 %)	
Behandlingsnaiva	200/206 (97 %)	176/204 (86 %)	
Behandlingserfarna	64/71 (90 %)	45/71 (63 %)	

EMA skriver i utredningsprotokollet att det verkar finnas en trend mot en ökad risk för återfall hos patienter med svårare cirros. För patienter med genotyp 3 hade även förekomst av den NS5A-resistensassocierade varianten Y93H påverkan på behandlingsresultat, särskilt hos cirrotiker.

#### 1.4.5 ASTRAL-4

ASTRAL-4[4] var en öppen studie där patienter med kronisk hepatit C och Child-Pugh klass B dekompenenserad cirros randomiserades till behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor eller sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin i 12 veckor eller sofosbuvir/velpatasvir i 24 veckor. Patienterna hade dekompenenserad cirros klassificerad som Child-Pugh (CPT) klass B (7 till 9 poäng på en skala från 5 till 15). Förutom virologiskt svar utvärderades förändring i CPT och MELD poäng som sekundära effektmått.

Baslinjekarakteristika avseende kön, etnicitet, ålder och BMI var balanserade mellan grupperna.

Den högsta andelen virologiska svar uppnåddes i gruppen som fick sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin i 12 veckor, se tabell 9.

Tabell 11: Behandlingsresultat (SVR12) och återfall (ASTRAL-4)

	GT1	GT2	GT3	GT4	GT6	Totalt alla genotyper
<b>sofosbuvir/velpatasvir 12 veckor</b>						
SVR12	60/68 (88 %)	4/4 (100 %)	7/14 (50 %)	4/4 (100 %)	0	75/90 (83 %)
95 % KI	78-95	40-100	23-77	40-100	NA	74-90
Återfall	5/68 (7 %)	0	6/14 (43 %)	0	0	11/90 (12 %)
<b>sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin 12 veckor</b>						
SVR12	65/68 (96 %)	4/4 (100 %)	11/13 (85 %)	2/2 (100 %)	0	82/87 (94 %)
95 % KI	88-	40-100	55-98	16-100	NA	87-98
Återfall	1/67 (2 %)	0	1/12 (8 %)	0	0	2/85 (2 %)
<b>sofosbuvir/velpatasvir 24 veckor</b>						
SVR12	65/71 (92 %)	3/4 (75 %)	6/12 (50 %)	2/2 (100 %)	1/1 (100 %)	77/90 (86 %)
95 % KI	83-	19-99	21-79	16-100	3-100	77-92
Återfall	3/71 (4 %)	0	4/10 (40 %)	0	0	7/88 (8 %)

### Oönskade händelser i de kliniska studierna

I utredningsprotokollet konkluderar EMA att Epclusa har studerats i ett tillräckligt antal patienter. Säkerhetsprofilen är gynnsam och liknande placebo.

**EMA:s bedömning:** Sammantaget gör den europeiska regulatoriska myndigheten EMA bedömningen att sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa) är en högeffektiv behandling för patienter med kronisk hepatit C, med eller utan kompenserad cirros, oavsett genotyp.

I patienter med dekompenenserad cirros resulterar behandling med Epclusa + ribavirin i 12 veckor höga utläkningsgrader. Dock finns inte data på patienter med Child-Pugh klass C cirros eller för patienter som genomgått levertransplantation.

**TLV:s bedömning:** Utifrån tillgängliga data bedömer TLV att Epclusa har jämförbar effekt som övriga aktuella preparat vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1.

Epclusa har bättre effekt än Sovaldi + ribavirin i 12 veckor vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 2.

Epclusa har bättre effekt än Sovaldi + ribavirin i 24 veckor och jämförbar effekt som övriga aktuella preparat vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 3.

Epclusa har jämförbar effekt som övriga aktuella preparat vid behandling av patienter med hepatit C av genotyp 4.

## 2 Hälsoekonomi

Företaget har utfört en hälsoekonomisk analys för att spegla långtidseffekter och kostnader av kronisk hepatit C. Modellen en Markovmodell som antar ett livstidsperspektiv.

[-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

Modellen består av 16 olika hälsostadier. Varje hälsostadium är förknippat med specifika kostnader, livskvalitet och sannolikhet för död. Modellen fångar kostnader och nytta som uppstår både under och efter behandling.

Företaget jämför behandling med Epclusa mot behandling med en rad jämförelsealternativ som varierar beroende på genotyp, fibrosstadium, och om patienten tidigare genomgått behandling.

Företaget presenterar resultaten på genotypnivå och uppdelat på fibrosstadierna F0-F1, F2-F3 och F4 samt för både behandlingsnaiva patienter och de som har fått tidigare behandling mot hepatit C.

[-----  
-----  
-----  
-----  
-----]







behandlingskostnad, bedömer TLV att det är rimligt att bedöma kostnadseffektiviteten utifrån den modell som företaget har inkommit med.

För patienter i fibrosstadier FO-F1 har företaget valt att jämföra behandling med Epclusa mot ingen behandling alls. TLV har tidigare beslutat att behandling av patienter i fibrosstadier FO-F1 inte ska subventioneras. Enligt Läkemedelsverkets kunskapsunderlag kan man vid fibrosstadier FO-F1 vanligtvis avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen. Utifrån levermedicinska grunder bedömer Läkemedelsverket prioritering av behandling i fibrosstadierna FO-F1 som låg.

TLV har i denna ansökan, genom en enkel modell, utrett kostnadseffektiviteten vid behandling i fibrosstadier FO-F1 jämfört med att vänta till behandling i fibrosstadium F2. TLV gör den samlade bedömningen att kostnaden för att behandla patienter i fibrosstadium Fo och F1, jämfört med att behandla i F2, inte är rimlig i förhållande till den vinst som den tidigare lagda behandlingen ger (se vidare bilaga 2).

## 2.1 Effektmått

### 2.1.1 Klinisk effekt

Data för sannolikheten att nå virusfrihet (SVR12) vid behandling med Epclusa hämtar företaget från de kliniska studier som beskrivs i avsnitt 1.4.1. För övriga behandlingsalternativ hämtas data på SVR12 från olika studier på respektive behandling. Företaget har en direkt jämförande studie mot Sovaldi i kombination med ribavirin. För jämförelser mot övriga behandlingsalternativ baseras effektskillnader på indirekta jämförelser.

Progressionstakt för patienter som inte uppnår virusfrihet efter behandling hämtas framförallt från Thein et al [6].

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företaget har visat att Epclusa har bättre effekt än Sovaldi i kombination med ribavirin för patienter i genotyp 2 och 3. TLV bedömer att Epclusa har jämförbar effekt på gruppnivå med övriga behandlingsalternativ.

### 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget hämtar uppgifter om livskvalitet hos patienter med kronisk hepatit C från en brittisk studie (Wright et al 2006)[7].

Som *Tabell 12* visar antas en patients livskvalitet minska när sjukdomstillståndet förvärras.

[-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

**Tabell 12: Livskvalitet**

Hälsostadium	Nyttovikt (livskvalitet)	Källa
[-----]	[-----]	Wright et al. 2006
[-----]	[-----]	Wright et al. 2006
[-----]	[-----]	Wright et al. 2006
[-----]	[-----]	Wright et al. 2006
[-----]	[-----]	Wright et al. 2006
[-----]	[-----]	Wright et al. 2006
[-----]	[-----]	Wright et al. 2006
[-----]	[-----]	Wright et al. 2006

[ ]	[ ]	Wright et al. 2006
[ ]	[ ]	Wright et al. 2006

[-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är rimligt att anta att patienter med kronisk helaptit C har en lägre livskvalitet än den generella befolkningen och att livskvaliteten minskar i och med att sjukdomen progredierar i de fall symptomen blir värre. TLV bedömer även att det är rimligt att anta att patienterna får en högre livskvalitet när de uppnår virusfrihet, men att det är svårt att skatta hur stor denna nyttovinster är. En patient i de tidiga stadierna av sjukdomen som inte har haft några större symptom kan eventuellt skatta nyttan av virusfrihet lägre än en patient som har haft svåra symptom.

Vidare bedömer TLV att det är rimligt att anta att patienter som får behandling som innehåller ribavirin mår sämre under pågående behandling än de patienter som får en ribavirinfri behandling. Den behandlingsspecifika nyttan som företaget räknar med har dock marginell påverkan på resultatet.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Läkemedelspriser hämtas från TLV:s databas. Kostnader förknippade med de olika hälsostadierna hämtas från litteraturen.

Företaget räknar med indirekta kostnader som uppkommer på grund av produktivitetsförluster i och med sjukskrivningar som uppstår på grund av avancerad lever-sjukdom eller under behandlingstid.

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Behandling med Epclusa pågår i 12 veckor oavsett genotyp och fibrosstadie. Kostnaden för 12 veckors behandling med Epclusa är 431 001 kr. Behandlingslängden för de andra behandlingalternativen varierar med genotyp och fibrosstadium.

Företaget räknar med att en veckas behandling med ribavirin (1200 mg/dag) kostar 1506 kr. TLV utgår från de tre senaste månadernas pris<sup>1</sup> på ribavirin och räknar med att en veckas behandling med ribavirin istället kostar 294,99 kr per vecka.

Tabell 13 sammanfattar kostnaderna för olika behandlingalternativ uppdelat per genotyp.

Tabell 13: *Behandlingskostnader*<sup>\*/\*\*</sup>

Behandlingskombination	8 veckors behandling	12 veckors behandling	16 veckors behandling	24 veckors behandling
<b>Genotyp 1</b>				
Harvoni	287 334 kr	431 001 kr		862 002 kr
Viekirax + Exviera		379 545 kr		759 089 kr
Epclusa		431 001 kr		
Sovaldi + Olysio		601 931 kr		1 203 861 kr

<sup>1</sup> Ribavirin är ett generiskt läkemedel och ingår i systemet periodens vara. Priser fluktuerar därför på månadsbasis.

Sovaldi + Daklinza		639 965 kr		1 279 929 kr
<b>Genotyp 2</b>				
Sovaldi + ribavirin		369 440 kr	492 587 kr	
Epclusa		431 001 kr		
<b>Genotyp 3</b>				
Epclusa		431 001 kr		
Sovaldi + ribavirin				738 880 kr
Sovaldi + Daklinza		639 965 kr		1 279 929 kr
<b>Genotyp 4</b>				
Viekirax + ribavirin		352 289 kr		704 578 kr
Harvoni		431 001 kr		862 002 kr
Epclusa		431 001 kr		
Sovaldi + Olysio		601 931 kr		1 203 861 kr
Sovaldi + Daklinza		639 965 kr		1 279 929 kr

\*Behandlingskostnaderna 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 de senaste tre månaderna.

## 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

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

### Monitoreringskostnader

Kostnader för monitorering inkluderar initial utvärdering av patienter, samt ett antal läkar- och sjuksköterskebesök för uppföljning och labb-tester under behandling. Högre kostnader för utvärdering antas för patienter i fibrosstadium F4.

### Kostnader för biverkningar

[-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

[-----  
-----]

### Kostnader för hälsostadier

Årliga kostnader för olika hälsostadier inkluderar vårdkostnader som uppkommer då patienten progredierar i sjukdomen (det vill säga når ett högre fibrosstadium, får dekompenenserad cirros, får levercancer eller genomgår en levertransplantation). Kostnader för de olika hälsostadierna hämtar företaget till stor del från publicerade källor som speglar svenska förhållanden[11-13].

### 2.2.3 Indirekta kostnader

[-----]  
-----]

[-----]  
-----  
-----  
-----]  
-----]

[-----]  
-----]

**TLV:s bedömning:** Företaget har använt en timlön som är specifik för åldersgruppen. I TLV:s analyser är timlönen justerad till att istället motsvara en genomsnittlig timlön för alla personer i arbetskraften. Detta leder till en lägre kostnad för produktionsbortfall.

### 3 Resultat

---

Företaget presenterar en rad olika analyser där resultatet varierar beroende på jämförelsealternativ, genotyp, fibrosstadium och tidigare behandling. Sammantaget blir det ett stort antal analyser och TLV presenterar därför endast de resultat som kan påverka ett beslut.

I frånvaro av direkt jämförande studier bedömer TLV att effekten av de i Tabell 2 nämnda behandlingarna är jämförbar på gruppnivå. TLV bedömer därför att vid genotyp 1 och 4 är det relevant att göra en prisjämförelse mellan Epclusa och de jämförelsealternativ som är mest relevanta i respektive genotyp. Även för genotyp 3 där Epclusa har visat bättre effekt jämfört med Sovaldi + ribavirin bedömer TLV att det är relevant att göra en kostnadsjämförelse.

Vid genotyp 2, där företaget också har en direkt jämförande studie av Epclusa mot Sovaldi i kombination med ribavirin, och samtidigt en högre behandlingsskostnad, bedömer TLV att det är rimligt att bedöma kostnadseffektiviteten utifrån den modell som företaget har inkommit med.

För att analysera kostnadseffektivitet i fibrosstadierna FO och F1 bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet är att vänta med behandling till F2. Företaget har inte inkommit med en sådan analys utan har istället jämfört med ingen behandling. Dessa resultat presenteras inte. Istället har TLV gjort egna analyser för att utvärdera kostnadseffektiviteten vid behandling i fibrosstadium FO eller F1 jämfört med att vänta med behandling till fibrosstadium F2 (se bilaga 2).

#### 3.1 Företagets resultat

Företaget presenterar sina resultat uppdelat på genotyp, på fibrosstadier F2-F3 och F4, samt för behandlingsnaiva och de som tidigare har fått behandling. Endast resultat för behandlingsnaiva patienter presenteras nedan.

I de fall Epclusa har jämförts mot ett alternativ TLV bedömer har likvärdig effekt som Epclusa på gruppnivå, presenteras företagets resultat endast översiktligt. För jämförelsen mot Sovaldi + ribavirin i genotyp 2 där direkt jämförande studie ligger till grund för analysen, presenteras företagets resultat mer utförligt.

##### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario.

- [-----  
-----]
- [-----  
-----]

##### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

###### Genotyp 1

[-----  
-----]

[-----  
-----  
-----]



Levnadsår (LY)	[ ]	[ ]	[ ]
QALYs	[ ]	[ ]	[ ]
Kostnad per QALY med indirekta kostnader			Dominant
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			64 776 kr

**Tabell 16: Företagets grundscenario genotyp 2 (F4)**

	Epclusa	Sovaldi + ribavirin (12 v.)	Skillnad
Läkemedelskostnad	[ ]	[ ]	[ ]
Övriga sjukvårdskostnader	[ ]	[ ]	[ ]
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	[ ]	[ ]	[ ]
Kostnader, totalt	[ ]	[ ]	[ ]
Levnadsår (LY)	[ ]	[ ]	[ ]
QALYs	[ ]	[ ]	[ ]
Kostnad per QALY med indirekta kostnader			Dominant
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			132 795 kr

### Genotyp 3

För behandling i genotyp 3 (Tabell 17) är Epclusa, på grund av lägre kostnader, ett dominant behandlingsalternativ framför samtliga jämförelsealternativ. Detta gäller oavsett fibrosstadium.

**Tabell 17: Företagets grundscenarier genotyp 3**

Fibrosstadium	Jämförelsealternativ	Kostnad per QALY med indirekta kostnader	Kostnad per QALY utan indirekta kostnader
F2 och F3	[ ]	[ ]	[ ]
	[ ]	[ ]	[ ]
F4	[ ]	[ ]	[ ]
	[ ]	[ ]	[ ]

### Genotyp 4

[-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

[-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

Tabell 18: Företagets grundscenarier genotyp 4

Fibrosstadium	Jämförelsealternativ	Kostnad per QALY med indirekta kostnader	Kostnad per QALY utan indirekta kostnader
F2 och F3	[ ]	[ ]	[ ]
	[ ]	[ ]	[ ]
	[ ]	[ ]	[ ]
F4	[ ]	[ ]	[ ]
	[ ]	[ ]	[ ]
	[ ]	[ ]	[ ]
	[ ]	[ ]	[ ]

### 3.2 TLV:s resultat

TLV utför vid genotyp 1 och 4 är det relevant att en prisjämförelse mellan Epclusa och de jämförelsealternativ som är mest relevanta i respektive genotyp. Även för genotyp 3 där Epclusa har visat bättre effekt jämfört med Sovaldi + ribavirin utför TLV att en kostnadsjämförelse. Vid genotyp 2, där företaget i en direkt jämförande studie av Epclusa mot Sovaldi i kombination med ribavirin har visat bättre effekt för Epclusa, men där Epclusa har en högre behandlingkostnad, bedömer TLV kostnadseffektiviteten för Epclusa utifrån den modell som företaget har inkommit med<sup>2</sup>.

Resultaten från TLV:s analyser presenteras nedan uppdelat på genotyp.

TLV:s kostnadsjämförelser utgår från behandlingkostnaderna som redovisas i Tabell 19.

Tabell 19: Behandlingskostnader \*/\*\*

Behandlingskombination	8 veckors behandling	12 veckors behandling	16 veckors behandling	24 veckors behandling
<b>Genotyp 1</b>				
Harvoni	287 334 kr	431 001 kr		862 002 kr
Viekirax + Exviera		379 545 kr		759 089 kr
Epclusa		431 001 kr		
Sovaldi + Olysio		601 931 kr		1 203 861 kr
Sovaldi + Daklinza		639 965 kr		1 279 929 kr
<b>Genotyp 2</b>				
Sovaldi + ribavirin		369 440 kr	492 587 kr	
Epclusa		431 001 kr		
<b>Genotyp 3</b>				
Epclusa		431 001 kr		
Sovaldi + ribavirin				738 880 kr
Sovaldi + Daklinza		639 965 kr		1 279 929 kr
<b>Genotyp 4</b>				
Viekirax + ribavirin		352 289 kr		704 578 kr

<sup>2</sup> Kostnadseffektivitetsanalyserna avser behandlingsnaiva patienter.



Harvoni		431 001 kr		862 002 kr
Epclusa		431 001 kr		
Sovaldi + Olysio		601 931 kr		1 203 861 kr
Sovaldi + Daklinza		639 965 kr		1 279 929 kr

\*Behandlingskostnaderna 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 de senaste tre månaderna.

TLV har i tidigare beslut inom detta terapiområde<sup>3</sup> bedömt att kronisk hepatit C i fibrosstadierna FO-F1 (ingen eller obetydlig fibros) normalt sett innebär en låg svårighetsgrad, medan HCV i fibrosstadium F2 (måttlig fibros) innebär en medelhög svårighetsgrad och HCV i fibrosstadium F3 (bryggfibros) till F4 (levercirros) innebär en hög svårighetsgrad.

TLV gör den samlade bedömningen att kostnaden för att behandla patienter i fibrosstadium FO och F1, jämfört med att behandla i F2, inte är rimlig i förhållande till den vinst som den tidigarelagda behandlingen ger. Epclusa uppfyller således inte kriterierna för generell subvention enligt 15 § förmånslagen. Frågan är då om Epclusa ska beviljas begränsad subvention med stöd av 11 § förmånslagen.

### **Vid HCV av genotyp 1**

Vid behandling av hepatit C finns det osäkerheter kopplade till behandlingens längd och patientantal. För tillstånd med en hög svårighetsgrad accepterar TLV i högre grad osäkerheter och höga kostnader än för behandling av tillstånd med lägre svårighetsgrad.

Effekten av Epclusa bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas för behandling av genotyp 1. Vid en jämförbar effekt räcker det att göra en kostnadsjämförelse. Vid behandling av genotyp 1 är Epclusa ett dyrare behandlingsalternativ än Viekirax + Exviera vid 12 veckors behandling, och har samma kostnad som Harvoni vid 12 veckors behandling. Behandling med Epclusa är dyrare än behandling med Harvoni i 8 veckor (se Tabell 19).

För att få kosta mer än de mest relevanta jämförelsealternativen, i det här fallet de med lägst behandlingarkostnad, måste företaget ha visat bättre effekt och att merkostnaden är rimlig i förhållande till den extra nytta det tillför. Företaget har inte visat att Epclusa har bättre effekt än Viekirax + Exviera eller Harvoni, varför Epclusa inte kan beviljas subvention som ett förstahandsalternativ för patienter i genotyp 1 med fibrosstadier F3-F4.

Patienter med hepatit C fibrosstadium F2 bedöms ha lägre svårighetsgrad än patienter i fibrosstadierna F3-F4 varför TLV accepterar en lägre grad av osäkerheter. Dessa osäkerheter består främst i kostnader och patientantal. Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar idag i hög utsträckning, inte bara beroende på vilket läkemedel eller vilken läkemedelskombination som används utan också i hur länge en patient behöver stå på behandling (varierar mellan 8-24 veckor). TLV har i tidigare ärenden uttalat att om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att gälla patienter i fibrosstadium F2, finns påtaglig risk för undanträngningseffekter. Det 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 och 2 § hälso- och sjukvårdslagen). I tidigare beslut har TLV understrukt nödvändigheten att prioritera de

<sup>3</sup> Se dnr 1223/2015, 1224/2015, 1228/2015, 1229/2015, 1231/2015, 1232/2015

svårast sjuka patienterna, d.v.s. de i fibrosgrad F3-F4. TLV har därför i tidigare ärenden beviljat subvention för patienter i fibrosstadium F2 endast till det/de behandlingsalternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd behandlingskostnad.

I genotyp 1 för behandling av patienter i fibrosstadium F3 och F4 är Sovaldi, Olysio och Daklinza inte subventionerade som ett förstahandsalternativ. TLV bedömer att även Epclusa bör subventioneras för patienter i genotyp 1, fibrosstadier F3 och F4, för de patienter för vilka behandling med Viekirax + Exviera ej är lämpligt.

Då det finns billigare behandlingsalternativ än Epclusa i genotyp 1 för behandling av patienter i fibrosstadie F2 bör inte Epclusa subventioneras för denna patientgrupp.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att för behandling vid HCV av genotyp 1, bör Epclusa endast subventioneras till patienter i fibrosstadier F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax + Exviera inte är lämpligt.

### Vid HCV av genotyp 2

I genotyp 2 har Epclusa i en direkt jämförande studie visat bättre effekt jämfört med Sovaldi + ribavirin. Epclusa är ett dyrare behandlingsalternativ än Sovaldi + ribavirin vid behandling i 12 veckor. Det är därför relevant jämföra Epclusa mot Sovaldi + ribavirin i en kostnadseffektivitetsanalys där den högre behandlingskostnaden för Epclusa jämförs mot den extra nytta Epclusa ger. Resultatet mäts i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY).

### Antaganden i TLV:s grundscenarier

TLV:s analys är baserad på den modell som företaget har använt sig av i sina analyser. TLV:s analyser skiljer sig från företagets i följande antaganden:

- TLV utför en analys för patienter i fibrosstadium F2, och en analys för patienter i fibrosstadier F3-F4 (hälften F3, hälften F4). Företagets analyser delades upp på fibrosstadier F2-F3 samt F4.
- TLV räknar med en lägre kostnad för ribavirin än den i företagets analyser och utgår från ett genomsnitt av de tre senaste månadernas pris på ribavirin.
- TLV räknar med en lägre månatlig kostnad för produktionsbortfall i samband med sjukskrivning från arbete (indirekta kostnader).

Tabell 20 visar resultatet för Epclusa i TLV:s grundscenario för patienter i genotyp 2, fibrosstadier F3-F4 jämfört med Sovaldi + ribavirin (12 veckor). När indirekta kostnader ingår i beräkningarna är Epclusa ett dominant behandlingsalternativ, d.v.s. ger högre nytta till en lägre kostnad. Utan indirekta kostnader leder behandling med Epclusa till en kostnad per QALY på cirka 128 000 kr. Därför bedömer TLV att Epclusa bör ingå i förmånerna för patienter med genotyp 1 med fibrosstadium F3-F4.

Tabell 20: TLV:s grundscenario genotyp 2 (F3-F4)\*

	Epclusa	Sovaldi + ribavirin	Skillnad
Läkemedelskostnad	[—————]	[—————]	[—————]
Övriga sjukvårdskostnader	[—————]	[—————]	[—————]
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	[—————]	[—————]	[—————]
Kostnader, totalt	[—————]	[—————]	[—————]

Levnadsår (LY)	[—————]	[—————]	[—————]
QALYs	[—————]	[—————]	[—————]
Kostnad per QALY med indirekta kostnader			Dominant
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			128 075 kr

\*Kostnaderna som presenteras i tabellen tar inte hänsyn till gällande sidoöverenskommelser

Tabell 21 visar resultatet för Epclusa i jämförelse med Sovaldi + ribavirin (12 veckor) i TLV:s grundscenario för patienter i genotyp 2, fibrosstadium F2. När indirekta kostnader ingår i beräkningarna leder behandling med Epclusa till en kostnad per QALY på cirka 58 000 kr. Utan indirekta kostnader är motsvarande kostnad per QALY cirka 141 000 kr.

**Tabell 21: TLV:s grundscenario genotyp 2 (F2)\***

	Epclusa	Sovaldi + ribavirin	Skillnad
Läkemedelskostnad	[—————]	[—————]	[—————]
Övriga sjukvårdskostnader	[—————]	[—————]	[—————]
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	[—————]	[—————]	[—————]
Kostnader, totalt	[—————]	[—————]	[—————]
Levnadsår (LY)	[—————]	[—————]	[—————]
QALYs	[—————]	[—————]	[—————]
Kostnad per QALY med indirekta kostnader			58 281 kr
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			141 237 kr

\*Kostnaderna som presenteras i tabellen tar inte hänsyn till sidoöverenskommelser

Patienter med hepatit C fibrosstadium F2 bedöms ha lägre svårighetsgrad än patienter i fibrosstadierna F3-F4 varför TLV accepterar en lägre grad av osäkerheter. Dessa osäkerheter består främst i kostnader och patientantal. Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar idag i hög utsträckning, inte bara beroende på vilket läkemedel eller vilken läkemedelskombination som används utan också i hur länge en patient behöver stå på behandling (varierar mellan 8-24 veckor). TLV har i tidigare ärenden uttalat att om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att gälla patienter i fibrosstadium F2, finns påtaglig risk för undanträngningseffekter. Det 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 och 2 § hälso- och sjukvårdslagen). I tidigare beslut har TLV understrukit nödvändigheten att prioritera de svårast sjuka patienterna, d.v.s. de i fibrosgrad F3-F4. TLV har därför i tidigare ärenden beviljat subvention för patienter i fibrosstadium F2 endast till det/de behandlingsalternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd behandlingkostnad.

För fibrosstadium F2 i genotyp 2 subventioneras Sovaldi utan ytterligare begränsning (se Tabell 2). Behandling med Epclusa leder till högre faktiska kostnader än behandling med Sovaldi + ribavirin, och riskerar därmed att tränga undan annan mer angelägen vård. Epclusa bör därför inte vara ett förstahandsalternativ för patienter i fibrosstadium F2 i genotyp 2. Då TLV bedömer att det finns ett behov för fler behandlingsalternativ för patienter

i fibrosstadium F2 i genotyp 2, bör Epclusa subventioneras för patienter i fibrosstadium F2 för de patienter för vilka Sovaldi + ribavirin inte är lämpligt.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att för behandling vid HCV av genotyp 2, bör Epclusa subventioneras med begränsning till patienter i fibrosstadier F3 och F4 samt för patienter i fibrosstadium F2 där behandling med Sovaldi + ribavirin inte är lämpligt.

### **Vid HCV av genotyp 3**

I genotyp 3 har Epclusa i en direkt jämförande studie visat bättre effekt jämfört med Sovaldi + ribavirin. Som Tabell 19 visar är Epclusa det billigaste behandlingsalternativet för behandling av HCV av genotyp 3. Epclusa bör därför subventioneras för behandling av patienter i fibrosstadiet F3 och F4.

Patienter med hepatit C fibrosstadium F2 bedöms ha lägre svårighetsgrad än patienter i F3-F4 varför TLV accepterar en lägre grad av osäkerheter. Dessa osäkerheter består främst i patientantal. Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar idag i hög utsträckning, inte bara beroende på vilket läkemedel eller vilken läkemedelskombination som används utan också i hur länge en patient behöver stå på behandling (varierar mellan 8-24 veckor. TLV har i tidigare ärenden uttalat att om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att gälla patienter i fibrosstadium F2, finns påtaglig risk för undanträngningseffekter. Det 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 och 2 § hälso- och sjukvårdslagen). I tidigare beslut har TLV understrukit nödvändigheten att prioritera de svårast sjuka patienterna, d.v.s. de i fibrosgrad F3-F4. TLV har därför i tidigare ärenden beviljat subvention för patienter i fibrosstadium F2 endast till det/de behandlingsalternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd behandlingkostnad.

TLV har i tidigare beslut rörande Sovaldi och Daklinza konstaterat att företagen som tillhandahåller dessa produkter har slutit avtal med landstingen för att i tillräcklig grad minska osäkerheterna förknippade med behandlingens längd och patientantal (dnr 1224/2015 dnr 1229/2015). För patienter i genotyp 3 i fibrosstadium F2 har TLV tidigare bedömt att Sovaldi + ribavirin ska användas i första hand. Daklinzas sidoöverenskommelse minskar, enligt TLV:s tidigare beslut, inte risken för undanträngningseffekter tillräckligt mycket. Daklinza subventioneras därför för patienter i genotyp 3 i fibrosstadium 2 när övriga alternativ inte är lämpliga. För Epclusa kvartstår osäkerheter kopplade till patientantal, vilket kan leda till behandling som tränger undan annan mer angelägen vård. Epclusa ska därför inte vara ett förstahandsalternativ för patienter med fibrosstadium F2. Då TLV bedömer att det finns ett behov för fler behandlingsalternativ för patienter i fibrosstadium F2 i genotyp 3, bör Epclusa subventioneras för patienter i fibrosstadium F2 för de patienter för vilka Sovaldi + ribavirin inte är lämpligt.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att för behandling vid HCV av genotyp 3, bör Epclusa subventioneras med begränsning till patienter i fibrosstadier F3 och F4 samt för patienter i fibrosstadium F2 där behandling med Sovaldi + ribavirin inte är lämpligt.

### **Vid HCV av genotyp 4**

Vid behandling av hepatit C finns det osäkerheter kopplade till behandlingens längd och patientantal. För tillstånd med en hög svårighetsgrad accepterar TLV i högre grad osäkerheter och höga kostnader än för behandling av tillstånd med lägre svårighetsgrad.

Effekten av Epclusa bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas för behandling av genotyp 4. Vid en jämförbar effekt räcker det att göra en kostnadsjämförelse.

Vid behandling av genotyp 4 är Epclusa ett dyrare behandlingsalternativ än Viekirax + ribavirin vid 12 veckors behandling, och har samma kostnad som Harvoni vid 12 veckors behandling (se Tabell 19).

För att få kosta mer än de mest relevanta jämförelsealternativen, i det här fallet de med lägst behandlingskostnad, måste företaget ha visat bättre effekt och att merkostnaden är rimlig i förhållande till den extra nytta det tillför. Företaget har inte visat att Epclusa har bättre effekt än Viekirax + ribavirin, varför Epclusa inte kan beviljas subvention som ett förstahandsalternativ för patienter i genotyp 4 med fibrosstadier F3-F4.

Patienter med hepatit C fibrosstadium F2 bedöms ha lägre svårighetsgrad än patienter i F3-F4 varför TLV accepterar en lägre grad av osäkerheter. Dessa osäkerheter består främst i kostnader och patientantal. Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar idag i hög utsträckning, inte bara beroende på vilket läkemedel eller vilken läkemedelskombination som används utan också i hur länge en patient behöver stå på behandling (varierar mellan 8-24 veckor. TLV har i tidigare ärenden uttalat att om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att gälla patienter i fibrosstadium F2, finns påtaglig risk för undanträngningseffekter. Det 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 och 2 § hälso- och sjukvårdslagen). I tidigare beslut har TLV understrukt nödvändigheten att prioritera de svårast sjuka patienterna, d.v.s. de i fibrosgrad F3-F4. TLV har därför i tidigare ärenden beviljat subvention för patienter i fibrosstadium F2 endast till det/de behandlingsalternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd behandlingskostnad.

I genotyp 4 för behandling av patienter i fibrosstadium F3 och F4 är Sovaldi, Olysio och Daklinza inte subventionerade som ett förstahandsalternativ. TLV bedömer att Epclusa bör subventioneras för patienter i genotyp 4, fibrosstadier F3 och F4, för de patienter för vilka behandling med Viekirax + ribavirin ej är lämpligt.

Då det finns billigare behandlingsalternativ än Epclusa i genotyp 4 för behandling av patienter i fibrosstadie F2 bör inte Epclusa subventioneras för denna patientgrupp.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att för behandling vid HCV av genotyp 4, bör Epclusa subventioneras med begränsning till patienter i fibrosstadier F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax + Exviera inte är lämpligt.

### 3.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

För kostnadseffektivitetsanalysen för genotyp 2 fibrosstadier F3-F4 respektive F2, har TLV gjort känslighetsanalyser för att visa vilken inverkan justeringar av ingående variabler. Känslighetsanalyserna visas i *Tabell 22: TLV:s känslighetsanalyser genotyp 2 (F3-F4)\** Tabell 22 och Tabell 23.

[-----  
 -----  
 -----  
 -----  
 -----  
 -----  
 -----]

**Tabell 22: TLV:s känslighetsanalyser genotyp 2 (F3-F4)\***

Känslighetsanalys	Värde i grundscenario	Skillnad effekt (QALYs)	Skillnad kostnad	Kostnad per QALY
<b>Grundscenario</b>		[-----]	[-----]	128 075 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

\*Endast direkta kostnader inräknade

**Tabell 23: TLV:s känslighetsanalyser genotyp 2 (F2)\***

Känslighetsanalys	Värde i grundscenario	Skillnad effekt (QALYs)	Skillnad kostnad	Kostnad per QALY
<b>Grundscenario</b>		[-----]	[-----]	141 237 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

\*Endast direkta kostnader inräknade

### 3.3 Samlad bedömning av resultaten

Baserat på kostnadsjämförelserna och kostnadseffektivitetsanalyserna ovan, bedömer TLV att Epclusa ska subventioneras för behandling vid samtliga genotyper, men i vissa fall med begränsning.

TLV bedömer att för behandling vid HCV av genotyp 1, bör Epclusa subventioneras med begränsning till patienter i fibrosstadier F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax + Exviera inte är lämpligt.

TLV bedömer att för behandling vid HCV av genotyp 2, bör Epclusa subventioneras med begränsning till patienter i fibrosstadier F3 och F4 samt för patienter i fibrosstadium F2 där behandling med Sovaldi + ribavirin inte är lämpligt.

TLV bedömer att för behandling vid HCV av genotyp 3, bör Epclusa subventioneras med begränsning till patienter i fibrosstadier F3 och F4 samt för patienter i fibrosstadium F2 där behandling med Sovaldi + ribavirin inte är lämpligt.

TLV bedömer att för behandling vid HCV av genotyp 4, bör Epclusa subventioneras med begränsning till patienter i fibrosstadier F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax + Exviera inte är lämpligt.

## 4 Subvention och prisnivåer i andra länder

### 4.1 Företagets uppgifter om subvention och pris 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.

Det ansökta priset för Sverige är 142 620, 75 kr per förpackning.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Country	Price (AIP)	Currency	EUR spot rate	EUR equivalent price	Price approval	Reimbursement status	Sales to date
[ ]	[ ]	EUR	1	[ ]	July 2016	Not reimbursed (pending review)	[ ]
[ ]	[ ]	DKK	0.1344	[ ]	July 2016	Full reimbursement without restrictions*	[ ]
[ ]	[ ]	EUR	1	[ ]	July 2016	Full reimbursement without restrictions*	[ ]

[ ]	[ ]	EUR	1	[ ]	July 2016	Full reimbursement without restrictions	[ ]
[ ]	[ ]	SEK	0.1054	[ ]	July 2016	Not reimbursed (pending review)	[ ]
[ ]	[ ]	NOK	0.1078	[ ]	July 2016	Not reimbursed (pending review)	[ ]
[ ]	[ ]	GBP	1.1584	[ ]	July 2016	Not reimbursed (pending review)	[ ]
Pharmacy Purchase Price (AIP). <b>Spot exchange rates from 19-08-2016.</b> [ ]							
[ ]							



## 5 Regler och praxis

---

### 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.).

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.

### 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 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 fibrosstadium F3 eller F4, samt till patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller som uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektionen. Mot bakgrund av den snabba utvecklingen 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 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).

Överläggningar resulterade i överenskommelser mellan företag och landsting som innebär riskdelning utifrån behandlingens längd och/eller patientantal. Överenskommelserna bedömdes reducera risken för undanträngningseffekter varför TLV beslutade om subvention för patienter med hepatit C som utvecklat fibrosstadium 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. Samtliga beslut som refereras nedan finns publicerade på [www.tlv.se](http://www.tlv.se).

#### *Sovaldi*

Sovaldi beviljades subvention (2014-10-29, dnr 1450/2014) med begränsning till behandling av patienter som utvecklat fibrosstadium F3 eller 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.

Sovaldi subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1224/2015) till behandling vid genotyp 2 eller 3 för patienter som utvecklat fibrosstadium F2 till F4 samt för övriga genotyper, fibrosstadium 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. 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 fibrosstadium 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 fibrosstadium 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 fibrosstadium F3 eller F4. Daklinza beviljades även en begränsad subvention för patienter med hepatit C av genotyp 1 eller 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 och som inte blivit hjälpta av behandling med proteashämmare. Begränsningen beslutades mot bakgrund av att 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, fibrosstadium F3 och F4 samt vid genotyp 3, fibrosstadium F2, där övriga alternativ inte är lämpliga. Daklinza subventioneras för övriga genotyper, fibrosstadium 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. Harvoni subventioneras för behandling 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 av genotyp 1 och 4 som utvecklat fibrosstadium F3 och F4.

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

Till patienter 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. Viekirax subventioneras för behandling 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 av genotyp 1 som utvecklat fibrosstadium F3 och F4.

Exvieras subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1231/2015) till 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. Exviera subventioneras för behandling under 12 veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

## 6 Sammanvägning

---

TLV har i tidigare beslut bedömt svårighetsgraden 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 anledning att frånga denna bedömning.

TLV har i tidigare beslut avseende de nya antivirala läkemedlen mot hepatit C bedömt det kostnadseffektivt att behandla patienter i fibrosstadium F2 till F4. Avseende patienter i fibrosstadium F2 bedömdes det som kostnadseffektivt att behandla patienter redan i detta stadium jämfört med att avvakta till patienten når fibrosstadium F3 eller F4.

TLV har tidigare bedömt att patienter i fibrosstadium F2 bör få tillgång till interferonfri behandling under förutsättning att de inte i strid med behovs- och solidaritetsprincipen (jfr 15 § förmånslagen och 2 § hälso- och sjukvårdslagen) tränger undan annan mer ändamålsenlig vård. För hepatit C-läkemedel har landstingen och flera läkemedelsbolag tecknat sidoöverenskommelser om att dela på de ekonomiska riskerna som är kopplade till behandlingens längd och patientantal. Det eller de behandlingsalternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd kostnad och som tar om hand risken för undanträngningseffekter ska därför användas i första hand.

TLV har tidigare beslutat att behandling av patienter i fibrosstadierna F0-F1 inte ska subventioneras. Enligt Läkemedelsverkets kunskapsunderlag kan man vid fibrosstadierna F0-F1 vanligtvis avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen. Utifrån levermedicinska grunder bedömer Läkemedelsverket prioritering av behandling i F0-F1 som låg.

TLV gör den samlade bedömningen att kostnaden för att behandla patienter i fibrosstadierna F0-F1, jämfört med att behandla i F2, inte är rimlig i förhållande till den vinst som den tidigare lagda behandlingen ger. Epclusa uppfyller således inte kriterierna för generell subvention enligt 15 § förmånslagen. Frågan är då om Epclusa ska beviljas begränsad subvention med stöd av 11 § förmånslagen.

I förmånerna finns i dagsläget behandlingsalternativ för samtliga genotyper. Då Epclusa är godkänt för behandling av patienter i samtliga genotyper prövar TLV förutsättningarna för begränsad subvention för varje genotyp.

### **Vid HCV av genotyp 1**

Vid behandling av hepatit C finns det osäkerheter kopplade till behandlingens längd och patientantal. För tillstånd med en hög svårighetsgrad accepterar TLV i högre grad osäkerheter och höga kostnader än för behandling av tillstånd med lägre svårighetsgrad.

Effekten av Epclusa bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas för behandling av genotyp 1. Vid en jämförbar effekt räcker det att göra en kostnadsjämförelse. Vid behandling av genotyp 1 är Epclusa ett dyrare behandlingsalternativ än Viekirax + Exviera vid 12 veckors behandling, och har samma kostnad som Harvoni vid 12 veckors behandling. Behandling med Epclusa är dyrare än behandling med Harvoni i 8 veckor (se Tabell 19).

För att få kosta mer än de mest relevanta jämförelsealternativen, i det här fallet de med lägst behandlingens kostnad, måste företaget ha visat bättre effekt och att merkostnaden är rimlig i förhållande till den extra nytta det tillför. Företaget har inte visat att Epclusa har bättre effekt än Viekirax + Exviera eller Harvoni, varför Epclusa inte kan beviljas subvention som ett förstahandsalternativ för patienter i genotyp 1 med fibrosstadier F3-F4.

Patienter med hepatit C fibrosstadium F2 bedöms ha lägre svårighetsgrad än patienter i F3-F4 varför TLV accepterar en lägre grad av osäkerheter. Dessa osäkerheter består främst i kostnader och patientantal. Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar idag i hög utsträckning, inte bara beroende på vilket läkemedel eller vilken läkemedelskombination som används utan också i hur länge en patient behöver stå på behandling (varierar mellan 8-24 veckor. TLV har i tidigare ärenden uttalat att om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att gälla patienter i fibrosstadium F2, finns påtaglig risk för undanträngningseffekter. Det 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 och 2 § hälso- och sjukvårdslagen). I tidigare beslut har TLV understrukit nödvändigheten att prioritera de svårast sjuka patienterna, d.v.s. de i fibrosgrad F3-F4. TLV har därför i tidigare ärenden beviljat subvention för patienter i fibrosstadium F2 endast till det/de behandlingsalternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd behandlingkostnad.

I genotyp 1 för behandling av patienter i fibrosstadium F3 och F4 är Sovaldi, Olysio och Daklinza inte subventionerade som ett förstahandsalternativ. TLV bedömer att Epclusa bör subventioneras för patienter i genotyp 1, fibrosstadier F3 och F4, för de patienter för vilka behandling med Viekirax + Exviera ej är lämpligt.

Då det finns billigare behandlingsalternativ än Epclusa i genotyp 1 för behandling av patienter i fibrosstadium F2 bör inte Epclusa subventioneras för denna patientgrupp.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att för behandling vid HCV av genotyp 1, bör Epclusa endast subventioneras till patienter i fibrosstadier F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax + Exviera inte är lämpligt.

### **Vid HCV av genotyp 2**

I genotyp 2 har Epclusa i en direkt jämförande studie visat bättre effekt jämfört med Sovaldi + ribavirin. Epclusa är ett dyrare behandlingsalternativ än Sovaldi + ribavirin vid behandling i 12 veckor. Det är därför relevant jämföra Epclusa mot Sovaldi + ribavirin i en kostnadseffektivitetsanalys där den högre behandlingkostnaden för Epclusa jämförs mot den extra nytta Epclusa ger. Resultatet mäts i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY).

När indirekta kostnader ingår i beräkningarna är Epclusa ett dominant behandlingsalternativ, d.v.s. ger högre nytta till en lägre kostnad. Utan indirekta kostnader leder behandling med Epclusa till en kostnad per QALY på cirka 128 000 kr. Därför bedömer TLV att Epclusa bör ingå i förmånerna för patienter med genotyp 1 med fibrosstadium F3-F4.

När indirekta kostnader ingår i beräkningarna avseende fibrosgrad F2 leder behandling med Epclusa till en kostnad per QALY på cirka 58 000 kr. Utan indirekta kostnader är motsvarande kostnad per QALY cirka 141 000 kr.

Patienter med hepatit C fibrosstadium F2 bedöms ha lägre svårighetsgrad än patienter i F3-F4 varför TLV accepterar en lägre grad av osäkerheter. Dessa osäkerheter består främst i kostnader och patientantal. Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar idag i hög utsträckning, inte bara beroende på vilket läkemedel eller vilken läkemedelskombination som används utan också i hur länge en patient behöver stå på behandling (varierar mellan 8-24 veckor. TLV har i tidigare ärenden uttalat att om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att gälla patienter i fibrosstadium F2, finns påtaglig risk för undanträngningseffekter. Det 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 och 2 § hälso- och sjukvårdslagen). I tidigare beslut har TLV understrukit nödvändigheten att prioritera de svårast sjuka patienterna, d.v.s. de i fibrosgrad F3-F4. TLV har därför i tidigare ärenden beviljat subvention för patienter i fibrosstadium F2 endast till det/de behandlingsalternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd behandlingkostnad.

För fibrosstadium F2 i genotyp 2 subventioneras Sovaldi utan ytterligare begränsning (se Tabell 5). Behandling med Epclusa leder till högre faktiska kostnader än behandling med Sovaldi + ribavirin, och riskerar därmed att tränga undan annan mer angelägen vård. Epclusa bör därför inte vara ett förstahandsalternativ för patienter i fibrosstadium F2 i genotyp 2. Då TLV bedömer att det finns ett behov för fler behandlingsalternativ för patienter i fibrosstadium F2 i genotyp 2, bör Epclusa subventioneras för patienter i fibrosstadium F2 för de patienter för vilka Sovaldi + ribavirin inte är lämpligt.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att för behandling vid HCV av genotyp 2, bör Epclusa subventioneras med begränsning till patienter i fibrosstadier F3 och F4 samt för patienter i fibrosstadium F2 där behandling med Sovaldi + ribavirin inte är lämpligt.

### **Vid HCV av genotyp 3**

I genotyp 3 har Epclusa i en direkt jämförande studie visat bättre effekt jämfört med Sovaldi + ribavirin. Som Tabell 19 visar är Epclusa det billigaste behandlingsalternativet för behandling av HCV av genotyp 3. Epclusa bör därför subventioneras för behandling av patienter i fibrosstadium F3 och F4.

Patienter med hepatit C fibrosstadium F2 bedöms ha lägre svårighetsgrad än patienter i F3-F4 varför TLV accepterar en lägre grad av osäkerheter. Dessa osäkerheter består främst i patientantal. Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar idag i hög utsträckning, inte bara beroende på vilket läkemedel eller vilken läkemedelskombination som används utan också i hur länge en patient behöver stå på behandling (varierar mellan 8-24 veckor. TLV har i tidigare ärenden uttalat att om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att gälla patienter i fibrosstadium F2, finns påtaglig risk för undanträngningseffekter. Det 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 och 2 § hälso- och sjukvårdslagen). I tidigare beslut har TLV understrukit nödvändigheten att prioritera de svårast sjuka patienterna, d.v.s. de i fibrosgrad F3-F4. TLV har därför i tidigare ärenden beviljat subvention för patienter i fibrosstadium F2 endast till det/de behandlingsalternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd behandlingkostnad.

TLV har i tidigare beslut rörande Sovaldi och Daklinza konstaterat att företagen som tillhandahåller dessa produkter har slutit avtal med landstingen för att i tillräcklig grad minska osäkerheterna förknippade med behandlingens längd och patientantal (dnr 1224/2015 dnr 1229/2015). För patienter i genotyp 3 i fibrosstadium F2 har TLV tidigare bedömt att Sovaldi + ribavirin ska användas i första hand. Daklinzas sidoöverenskommelse minskar, enligt TLV:s tidigare beslut, inte risken för undanträngningseffekter tillräckligt mycket. Daklinza subventioneras därför för patienter i genotyp 3 i fibrosstadium 2 när övriga alternativ inte är lämpliga. För Epclusa kvartstår osäkerheter kopplade till patientantal, vilket kan leda till behandling som tränger undan annan mer angelägen vård. Epclusa ska därför inte vara ett förstahandsalternativ för patienter med fibrosstadium F2. Då TLV bedömer att det finns ett behov för fler behandlingsalternativ för patienter i fibrosstadium F2 i genotyp 3, bör Epclusa subventioneras för patienter i fibrosstadium F2 för de patienter för vilka Sovaldi + ribavirin inte är lämpligt.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att för behandling vid HCV av genotyp 3, bör Epclusa subventioneras med begränsning till patienter i fibrosstadier F3 och F4 samt för patienter i fibrosstadium F2 där behandling med Sovaldi + ribavirin inte är lämpligt.

#### **Vid HCV av genotyp 4**

Vid behandling av hepatit C finns det osäkerheter kopplade till behandlingens längd och patientantal. För tillstånd med en hög svårighetsgrad accepterar TLV i högre grad osäkerheter och höga kostnader än för behandling av tillstånd med lägre svårighetsgrad.

Effekten av Epclusa bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas för behandling av genotyp 4. Vid en jämförbar effekt räcker det att göra en kostnadsjämförelse. Vid behandling av genotyp 4 är Epclusa ett dyrare behandlingsalternativ än Viekirax + ribavirin vid 12 veckors behandling (Tabell 19).

För att få kosta mer än de mest relevanta jämförelsealternativen, i det här fallet de med lägst behandlingsskostnad, måste företaget ha visat bättre effekt och att merkostnaden är rimlig i förhållande till den extra nytta det tillför. Företaget har inte visat att Epclusa har bättre effekt än Viekirax + ribavirin, varför Epclusa inte kan beviljas subvention som ett förstahandsalternativ för patienter i genotyp 4 med fibrosstadier F3-F4.

Patienter med hepatit C fibrosstadium F2 bedöms ha lägre svårighetsgrad än patienter i F3-F4 varför TLV accepterar en lägre grad av osäkerheter. Dessa osäkerheter består främst i kostnader och patientantal. Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar idag i hög utsträckning, inte bara beroende på vilket läkemedel eller vilken läkemedelskombination som används utan också i hur länge en patient behöver stå på behandling (varierar mellan 8-24 veckor. TLV har i tidigare ärenden uttalat att om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att gälla patienter i fibrosstadium F2, finns påtaglig risk för undanträngningseffekter. Det 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 och 2 § hälso- och sjukvårdslagen). I tidigare beslut har TLV understrukt nödvändigheten att prioritera de svårast sjuka patienterna, d.v.s. de i fibrosgrad F3-F4. TLV har därför i tidigare ärenden beviljat subvention för patienter i fibrosstadium F2 patienter endast till det/de behandlingsalternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd behandlingsskostnad.

I genotyp 4 för behandling av patienter i fibrosstadium F3 och F4 har Sovaldi, Olysio och Daklinza inte subvention som förstahandsalternativ. TLV bedömer att även Epclusa bör subventioneras för patienter i genotyp 4, fibrosstadier F3 och F4, för de patienter för vilka behandling med Viekirax + ribavirin ej är lämpligt.

Då det finns billigare behandlingsalternativ än Epclusa i genotyp 4 för behandling av patienter i fibrosstadium F2 bör inte Epclusa subventioneras för denna patientgrupp.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att för behandling vid HCV av genotyp 4, bör Epclusa subventioneras med begränsning till patienter i fibrosstadier F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax + Exvieria inte är lämpligt.

## 7 Referenser

---

- [1] "Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn - behandlingsrekommendation," *Information från Läkemedelsverket*, vol. 26, pp. 44-56, 2015.
- [2] J. J. Feld, I. M. Jacobson, C. Hezode, T. Asselah, P. J. Ruane, N. Gruener, *et al.*, "Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 2599-607, Dec 31 2015.
- [3] G. R. Foster, N. Afdhal, S. K. Roberts, N. Brau, E. J. Gane, S. Pianko, *et al.*, "Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 2608-17, Dec 31 2015.
- [4] M. P. Curry, J. G. O'Leary, N. Bzowej, A. J. Muir, K. M. Korenblat, J. M. Fenkel, *et al.*, "Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 2618-28, Dec 31 2015.
- [5] W. G. Bennett, Y. Inoue, J. R. Beck, J. B. Wong, S. G. Pauker, and G. L. Davis, "Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C," *Ann Intern Med*, vol. 127, pp. 855-65, Nov 15 1997.
- [6] H. H. Thein, Q. Yi, G. J. Dore, and M. D. Krahn, "Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression," *Hepatology*, vol. 48, pp. 418-31, Aug 2008.
- [7] M. Wright, R. Grieve, J. Roberts, J. Main, H. C. Thomas, and U. K. M. H. C. T. Investigators, "Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation," *Health Technol Assess*, vol. 10, pp. 1-113, iii, Jul 2006.
- [8] N. Afdhal, S. Zeuzem, P. Kwo, M. Chojkier, N. Gitlin, M. Puoti, *et al.*, "Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection," *N Engl J Med*, vol. 370, pp. 1889-98, May 15 2014.
- [9] N. Afdhal, K. R. Reddy, D. R. Nelson, E. Lawitz, S. C. Gordon, E. Schiff, *et al.*, "Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection," *N Engl J Med*, vol. 370, pp. 1483-93, Apr 17 2014.
- [10] E. Lawitz, A. Mangia, D. Wyles, M. Rodriguez-Torres, T. Hassanein, S. C. Gordon, *et al.*, "Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection," *N Engl J Med*, vol. 368, pp. 1878-87, May 16 2013.
- [11] L. S. Bernfort, K.; Reichard, O., "Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden," *Scand J Infect Dis.*, vol. 38, pp. 497-505, 2006.
- [12] M. Grishchenko, R. D. Grieve, M. J. Sweeting, D. De Angelis, B. J. Thomson, S. D. Ryder, *et al.*, "Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice," *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 25, pp. 171-80, Apr 2009.
- [13] M. Lidgren, A. Hollander, O. Weiland, and B. Jonsson, "Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost-effectiveness and quality of life," *Scand J Gastroenterol*, vol. 42, pp. 867-77, Jul 2007.



## 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 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.

**16 §** Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som omfattas av tillstånd enligt 4 kap. 10 § andra stycket läkemedelslagen (2015:315), eller avses i 5 kap. 1 § tredje stycket samma lag ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att ett inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet

## Bilaga 2 - Är det kostnadseffektivt att behandla med Epclusa i fibrosstadium F0 eller F1?

För att analysera huruvida det är kostnadseffektivt att behandla en patient i fibrosstadium F0 eller F1 jämför TLV med att vänta med att sätta in behandling tills patienten har nått fibrosstadium F2. Eftersom behandling i F2 subventioneras antas alla patienter som diagnostiseras att behandlas då. Företaget har inte lämnat in någon egen analys med denna jämförelse. TLV har därför gjort egna översiktliga beräkningar på detta för behandling i fibrosstadium F1 jämfört med att vänta till fibrosstadium F2. Analysen motsvarar den som gjordes våren 2015 (dnr 1223/2015) där TLV utredde huruvida det är kostnadseffektivt att behandla en patient i fibrosstadium F2 jämfört med att vänta med behandling.

### 7.1.1 Behandlingsvinst

Den potentiella vinsten av att behandla i ett tidigt stadium består i att man undviker att progrediera i sin sjukdom. Genom en tidigare behandling undviker man också en ökad risk för olika leverrelaterade komplikationer. I fibrosstadium F0 och F1 har patienter dock inte hunnit utveckla, eller har obetydlig fibros. Vinsten av att behandla i dessa tidigare fibrosstadier är därför ur medicinsk synpunkt, mindre än vid behandling i senare stadier där risken för leverrelaterade komplikationer är högre. Läke medelverket bedömer därför att det utifrån levermedicinska grunder är lågt prioriterat att behandla i fibrosstadium F0 och F1. Däremot kan det finnas ett värde för patienter att behandlas så tidigt som möjligt efter diagnos då vetskapen om att bära på en progredierande och smittsam sjukdom kan påverka en persons livskvalitet negativt. Att bära på smitta i fibrosstadium F0 och F1 antas innebära en livskvalitetsförlust på 0,05 QALYs per år.

### 7.1.2 Progression och mortalitet

Vilka antaganden som görs om sjukdomsprogression spelar stor roll i denna analys eftersom den potentiella vinsten av att behandla i ett tidigt stadium består i att man undviker att progrediera i sin sjukdom. Flera studier har försökt skatta hur snabbt sjukdomsförloppet för hepatit C-patienter utvecklas. I en systematisk översikt har progressionstakten mellan fibrosgrader sammanställts baserat på publicerade studier (Thein 2008) [6]. TLV:s analys av kostnadseffektiviteten för att behandla patienter i F0 och F1 baseras på dessa beräkningar.

Tabell 24 Progressionstakt F0/F1 till F2

Progressionssteg	Årlig progressionstakt	Beräknad tid till progression
F0 -> F1	0,117	7 år
F1 -> F2	0,085	9 år

I huvudscenariot används progressionstakten från fibrosstadium F1 till fibrosstadium F2. Detta innebär att alla patienter i genomsnitt bör ha progredierat inom 9 år.

I analysen antas ingen ytterligare hepatit C-relaterad mortalitet utöver normalmortalitet i befolkningen.

### 7.1.3 Kostnader

I analysen antas kostnaden vara nominellt konstant oavsett om behandlingen sker idag eller om den görs senare. Givet att fler produkter förväntas, vilket ger en ökad konkurrenssituation på marknaden, kan det vara så att en behandling som genomförs senare kan vara billigare.

Själva behandlingen är också förknippad med kostnader bland annat för läkarbesök och prover för uppföljning. Även att ha diagnostiserats med smitta kan innebära kostnader för

läkarbesök och monitorering av sjukdomsutveckling. Både kostnader för behandling utöver läkemedelskostnaden och för monitorering av obehandlade patienter antas vara små i förhållande till läkemedelskostnaden. I TLV:s analys bortses därför från dessa.

Patienter i fibrosstadium F0 och F1 antas ha inga eller lindriga symptom. Dessa antas inte påverka arbetsförmågan. Indirekta kostnader har därför inte räknats in i TLV:s analys.

#### 7.1.4 Antaganden

- Kostnaden för behandling beräknas till 12 veckors behandling till det ansökta listpriset för Eplusa (431 001 kr AUP)
- Inga kostnader relaterad till behandling eller monitorering av obehandlade patienter antas
- Ingen inverkan på arbetsförmåga eller andra indirekta kostnader
- Patienter antas ha progredierat från fibrosstadium F1 till F2 efter 9 år
- Livskvalitetsvinst vid virusfrihet: 0,05
- Diskontering: 3 % för kostnader och effekt
- Alla behandlade patienter antas uppnå full virusfrihet (SVR12)
- Analysen sträcker sig till tidpunkten för progression till fibrosstadium F2. Efter denna tidpunkt är kostnader och effekt lika

Det finns även ytterligare vinster med en tidig behandling som inte har tagits i beaktande i denna analys. En tidigare behandling ger lägre risk att utveckla levercancer. Det är oklart och svårt att förutspå hur mycket denna risk minskar och vad värdet av detta är.

En obehandlad patient riskerar att smitta andra. En tidigare behandling minskar denna risk. Det är dock svårt att beräkna hur smittspridningen påverkas av en tidigarelagd behandling.

#### 7.1.5 Resultat

I TLV:s grundscenario beräknas skillnaden i diskonterad hälsoeffekt till 0,4 baserat på att patienter progredierar från fibrosstadium F1 till F2 efter 9 år. Genom att behandla tidigare ökar kostnaden med 106 000 kr. Sammantaget ger det en kostnad per vunnet QALY på 268 000 kronor.

Tabell 25 Resultat

	<b>Skillnad</b>
Skillnad kostnad (kronor)	106 782
Skillnad effekt (QALYs)	0,398
Kostnad per vunnet QALY (kronor)	268 048

#### 7.1.6 Känslighetsanalyser

I känslighetsanalyser justeras två parametrar; kostnad och tid till progression. De analyser där tid till progression varierar visar en liten inverkan på resultatet. Genom att variera behandlingskostnaderna visas en större inverkan på resultatet. En ökning av priset med 20 % ger en kostnad per vunnet QALY på drygt 320 000 kronor, medan en sänkning av priset med 20 % ger en kostnad per QALY på 214 000 kronor.

**Tabell 26 Resultat**

	<b>Skillnad kostnad (kronor)</b>	<b>Skillnad Effekt (QALY)</b>	<b>Kostnad per vunnet QALY (kronor)</b>
Grundscenario	106 782	0,398	268 048
Behandlingskostnad + 20%	128 138	0,398	321 658
Behandlingskostnad - 20%	85 425	0,398	214 439
Progression 5 år	62 328	0,235	265 009
Progression 12 år	137 470	0,508	270 821

### **Bedömning**

Svårighetsgraden för tillståndet Hepatit C i fibrosgrad F0 och F1 bedöms vara låg och läkemedelsverket anser att behandling av patienter i dessa stadier är lågt prioriterat. 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. En sammanvägd bedömning av dessa tre principer görs vid alla TLV:s subventionsbeslut. Om en behandling riskerar att tränga undan annan angelägen vård, kan TLV göra bedömningen att den inte ska subventioneras även om kostnaden i andra fall skulle kunna bedömas vara rimliga i förhållande till nyttan med behandling.

Den höga kostnaden som den samlade nuvarande och förväntade behandlingen av Hepatit C ger innebär en stor risk att annan angelägen vård trängs undan.

TLV gör den samlade bedömningen att kostnaden för att behandla patienter i fibrosstadium F0 och F1, jämfört med att behandla i F2, inte är rimlig i förhållande till den vinst som den tidigare lagda behandlingen ger.