

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Zepatier (elbasvir/grazoprevir)

Utvärderad indikation

Zepatier är avsett för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Zepatier
Aktiv substans	elbasvir/grazoprevir
ATC-kod	J05AX68
Beredningsform	Tablett
Företag	Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2017-02-26
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av kronisk hepatit C
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande
Relevant jämförelsealternativ	Viekirax/Exviera (genotyp 1), Viekirax/ribavirin (genotyp 4)
Antal patienter i Sverige	40 000-45 000
Beskrivning av marknaden	
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)
Zepatier	50 mg/100 mg	28 tabl	125 468,61	126 514,86

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Catharina Forzelius, medicinsk utredare, Anna Lampa, medicinsk utredare, Daniel Högberg, hälsoekonom, Johanna Ringqvist, hälsoekonom och Lisa Norberg, jurist.

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för

Diarienummer: 1750/2016

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

Förslag till beslut:

Bifall med begränsning och villkor

Subventioneras vid genotyp 1 för patienter som utvecklat fibrosstadium F3 och F4 (enligt skattningsskala Metavir eller Batts och Ludwig). Subventioneras vid genotyp 4 fibrosstadier F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax 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 med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

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

Villkor:

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Zepatier innehåller de aktiva substanserna elbasvir och grazoprevir och är avsett för behandling av vuxna med kronisk hepatit C-virus (CHC).
- Den rekommenderade dosen av Zepatier är en tablett (50 mg elbasvir och 100 mg grazoprevir) en gång dagligen i 12 veckor. Vissa patientgrupper behöver tillägg av ribavirin och behandling i 16 veckor.
- Det finns ett flertal andra direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C. De olika preparaten skiljer sig åt beroende på genotyp de rekommenderas för.
- 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.
- Till det ansökta priset kostar en behandling med Zepatier i 12 veckor 379 545 kr och 16 veckors behandling 506 060 kr
- Då det inte finns några direkt jämförande studier av Zepatier mot övriga behandlingar, bedömer TLV att Zepatier har jämförbar effekt på gruppnivå med övriga behandlingsalternativ. Vid antagande om en likvärdig effekt med övriga behandlingsalternativ räcker det att göra en kostnadsjämförelse.
- I förmånerna finns i dagsläget behandlingsalternativ för samtliga genotyper. Zepatier är godkänt för behandling av patienter i genotyp 1 och 4 och TLV prövar förutsättningarna för subvention för varje genotyp.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Hepatit C.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
2	Hälsoekonomi	17
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
3	Resultat.....	18
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	20
4.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	20
5	Regler och praxis.....	20
5.1	Den etiska plattformen	20
5.2	Författningstext m.m.	20
5.3	Praxis.....	20
6	Sammanvägning.....	24
Bilagor		27
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	27
	Bilaga 2 - Är det kostnadseffektivt att behandla med Zepatier i fibrosstadier F0 eller F1?	28

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 smittotillfället¹.

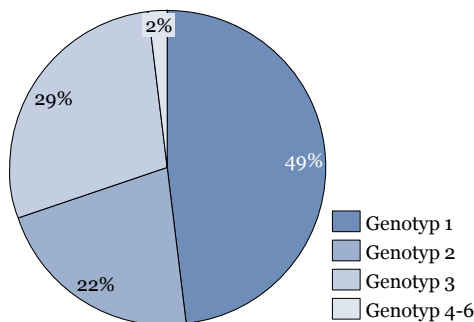
Över tid löper patienterna också risk att utveckla dekompenenserad levercirros. Detta sker årligen hos 5 till 7 procent av de patienter som har kompenserad cirros. Dekompenenserad cirros är ett tillstånd som leder till minskad muskelmassa, viktförlust och trötthet. För patienter med dekompenenserad levercirros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

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

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

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

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

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

1.2 Läkemedlet

Zepatier innehåller de aktiva substanserna elbasvir och grazoprevir. Läkemedlet godkändes av EMA den 22 juli 2016.

1.2.1 Indikation

Zepatier är avsett för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna.

1.2.2 Verkningsmekanism

Elbasvir hämmar HCV NS5A, som är nödvändigt för viral RNA-replikation och hopsättning av virion. Genom att blockera NS5A hindrar elbasvir hepatit C viruset från att föröka sig.

Grazoprevir hämmar HCV NS3/4A-proteas som är nödvändigt för den proteolytiska klyvningen av det HCV-kodade polyproteinet (till mogna former av proteinerna NS3, NS4A, NS4B, NS5A och NS5B) och som spelar en central roll i virusreplikationen.

1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Zepatier är en tablett (50 mg elbasvir och 100 mg grazoprevir) en gång dagligen i 12 veckor. Vissa patientgrupper behöver tillägg av ribavirin och behandling i 16 veckor. Se tabell nedan.

Tabell 1: Rekommenderad Zepatier regim vid behandling av kronisk hepatit C-infektion hos patienter med eller utan kompenserad cirros (Child-Pugh A enbart). Källa: Produktresumén

HCV genotyp	Behandling och behandlingstid
1a	Zepatier i 12 veckor Zepatier i 16 veckor tillsammans med ribavirin ska övervägas för patienter som vid behandlingsstart har en HCV RNA-nivå >800 000 IE/ml och/eller närvaro av specifika NS5A polymorfismer som orsakar minst en 5-faldig reduktion i aktivitet av elbasvir för att minska risken för behandlingssvikt.
1b	Zepatier i 12 veckor
4	Zepatier i 12 veckor. Zepatier i 16 veckor tillsammans med ribavirin ska övervägas för patienter som vid behandlingsstart har en HCV RNA-nivå >800 000 IE/ml, för att minska risken för behandlingssvikt.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Jämförelsealternativ

Under år 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 har olika indikationer för olika genotyper. Nedan visas en sammanställning.

Tabell 2: Sammanställning av godkända läkemedel mot hepatit C.

Läkemedel	Substans	Läkemedelsklass	Genotyper*
Sovaldi	sofosbuvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogs)	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 (nukleotidanalogs)	1,3,4,5,6
Exviera**	dasabuvir	NS5B-polymerashämmare (Icke-nukleosidanalogs)	1
Viekirax	ombitasvir, paritaprevir och ritonavir	NS5A-hämmare, Proteashämmare	1,4
Zepatier	elbasvir grazoprevir	NS5A-hämmare, NS3/4A-proteas-hämmare	1.4

Eplusa	sofosbuvir velpatasvir	och	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalog) och NS5A- hämmare	1,2,3,4,5,6
--------	---------------------------	-----	---	-------------

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

** Exviera används i kombination med Viekirax

Zepatier har godkänd indikation för genotyp 1 och 4. Relevant jämförelsealternativ skulle därför kunna vara alla andra preparat som är rekommenderade för behandling av genotyp 1 och 4.

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 lever-sjukdom. Hos patienter som redan utvecklats cirros är behandlingsmålet i första hand att förhindra leversvikt och levercancer. När cirros väl har utvecklats finns en bestående, förhöjd risk för 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 diagnosticera 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 i 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 kunskapsunderlaget som publicerades 2015 av Läkemedelsverket.

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

¹I 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

²Vid genotyp 1a tillägg av ribavirin

³Eventuellt tillägg av ribavirin vid 12 veckors behandling

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

⁵Tillägg av ribavirin bör övervägas till patienter med fibrosgrad F3 (B1)

⁶Tillägg av ribavirin för de patienter som tolererar det.

1.3.3 Aktuella NT-rekommendationer

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 <i>eller</i> Sovaldi + ribavirin	Sovaldi + ribavirin
4	Harvoni <i>eller</i> Viekirax + ribavirin	Harvoni

1.3.4 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 3, nämnda behandlingarna är jämförbar. Behandlingskostnaden för genotyp 1 och 4 vid 8, 12, 16 resp. 24 veckors behandling redovisas i tabell 5.

Tabell 6: Behandlingskostnader*, listpris

Genotyp	Behandling	8 veckor	12 veckor	16 veckor	24 veckor
1	Harvoni	287 334 kr	431 001 kr		862 002 kr
	Viekirax + Exviera		379 545 kr		759 089 kr
	Zepatier		379 545 kr	506 060 kr	
	Sovaldi + Olysio		601 931 kr		1 203 861 kr
	Sovaldi + Daklinza		639 965 kr		1 279 929 kr
4	Viekirax + ribavirin**		352 289 kr		704 578 kr
	Harvoni		431 001 kr		862 002 kr
	Zepatier		379 545 kr	506 060 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.

Vid behandling av hepatit C-infektion med genotyp 1 har Viekirax + Exviera den lägsta behandlingskostnaden. Givet samma behandlingstid är kostnaden för behandling med Zepatier densamma som för behandling med Viekirax + Exviera.

Vid behandling av hepatit C-infektion med genotyp-4 har Viekirax + ribavirin den lägsta behandlingskostnaden. Kostnaden för behandling med Zepatier vid genotyp-4 är högre än med Viekirax + ribavirin.

TLV:s bedömning:

För behandling av patienter med hepatit-C infektion med genotyp 1 är en kombinationsbehandling med Viekirax och Exviera det mest relevanta jämförelsealternativet.

För behandling av patienter med hepatit-C infektion med genotyp 4 är en kombinationsbehandling av Viekirax och ribavirin det mest relevanta jämförelsealternativet.

1.3.5 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 säkerhet²

1.4.1 Kliniska studier

Det primära effektmåttet i samtliga studier på kombinationen elbasvir/grazoprevir (Zepatier) var kvarstående virologiskt svar (SVR) och definierades som HCV-RNA under den nedre kvantifieringsgränsen (LLOQ: 15 HCV RNA IE/ml förutom i C-WORTHY och C-SCAPE [25 HCV RNA IE/ml]) 12 veckor efter avslutad behandling (SVR₁₂).

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

Säkerheten och effekten för elbasvir/grazoprevir har utvärderades i åtta kliniska studier på cirka 2 000 patienter.

Patienterna i studierna har i huvudsak hepatit C-infektion med genotyp 1, 4 och 6 men även genotyp 3 i ett fåtal studier. Resultaten vid behandling av hepatit C-infektion med genotyp 3 var svaga (hög andel recidiv). Baserat på rekommendationer från CHMP drog företaget därför tillbaka sin ansökan om indikation för behandling av genotyp 3 under pågående process³.

Tre av studierna, C-EDGE TN, C-SURFER, C-EDGE COSTAR är placebokontrollerade.

Sammanfattning över aktuella studier finns nedan i tabell 6.

De sammanslagna resultaten, redovisade på genotypnivå för genotyp 1a, 1b resp. 4 finns i tabell 12-14.

Utförligare information om resp. studie som ligger till grund för resultaten för på genotypnivå för genotyp 1a, 1b resp. 4 finns redovisade i tabell 7-11.

² Texten i kapitel 1.4 är till stora delar hämtade från produktresumén för Zepatier

³ Assessment report Zepatier. EMA. Tillgänglig på http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004126/WC500211237.pdf

Tabell 7: Sammanfattning över aktuella studier. Källa Produktresumén för Zepatier.

Studie	Studie-population	Placebo kontrollerad	Behandlingsarmar och varaktighet (antal patienter)
C-EDGE TN (dubbelblind)	GT 1,4,6 TN(±cirros)	Ja	EBR/GZR 12 veckor (N=316) Placebo 12 veckor (N=105)
C-EDGE TE (öppen)	GT 1,4,6 TE±cirros±HCV-/HIV-1-infektion	Nej	EBR/GZR 12 eller 16 veckor (N=105 respektive 105) EBR/GZR + RBV 12 eller 16 veckor (N=104 respektive 106)
C-EDGE co-infektion (Öppen)	GT1,4,6 TN±cirros +HCV-/HIV-1-infektion	Nej	EBR/GZR 12 veckor (N=218)
C-SURFER (dubbelblind)	GT1 TN/TE ±cirros +Kronisk njursjukdom, (stadium 4-5 inkl. hemodialys)	Ja	EBR + GZR 12 veckor (N=122) Placebo 12 veckor (N=113)
C-WORTHY ⁴ (öppen)	GT 1, 3 TN±cirros TE null responders±cirros TN+HCV-/hiv-1-infektion -cirros	Nej	EBR + GZR 8, 12 eller 18 veckor (N=31, 136 respektive 63) EBR + GZR + RBV 8, 12 eller 18 veckor (N=60, 152 respektive 65)
C-SCAPE (öppen) ⁵	GT 4, 6 TN-cirros	Nej	EBR + GZR i 12 veckor (N=14) EBR + GZR + RBV 12 veckor (N=14)
C-SALVAGE (öppen)	GT 1 TE(beh med HCV-proteashämmare) ± cirros	Nej	EBR + GZR + RBV 12 veckor (N=79)
C-EDGE COSTAR (dubbelblind)	GT 1, 4, 6 TN± cirros Opiatagonist-behandling	Ja	EBR/GZR 12 veckor (N=201) Placebo 12 veckor (N=100)

GT-genotyp, TN-behandlingsnaiva, TE-behandlingserfarna, EBR-elbasvir, GZR-grazoprevir, RBV-ribavirin

⁴ Studieresultaten publicerades i två separata publikationer i Lancet, Vol 385 Mar 21, 2015

⁵ Det finns ingen publikation av C-SCAPE men studiedata ingår i behandlingsresultaten för genotyp 4-infekterade patienter.

C-EDGE TN- Behandlingsnaiva patienter med genotyp 1, 4 och 6 med eller utan cirros⁶.

Placebokontrollerad studie i vilken 421 patienter randomiserades i förhållandet 3:1 till, elbasvir/grazoprevir i 12 veckor (grupp med omedelbar behandling) eller placebo i 12 veckor följt av öppen behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor (grupp med fördröjd behandling).

Patienternas medianålder var 54 år och 54 procent av patienterna var män. 91 procent (382) av patienterna hade en hepatit-C infektion med genotyp 1 och 22 procent (92) av patienterna hade cirros.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade av 95 procent (299/316) patienterna bestående virologiskt svar (SVR 12) varav 92 procent (144/157) med genotyp 1a, 99 procent (129/131) med genotyp 1b, 100 procent 18/18 med genotyp 4, 80 procent (8/10) med genotyp 6. Se tabell 7.

Av de 13 (4 procent) patienter som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12) fick en patient ett virologiskt genombrott och 12 patienter fick recidiv.

De vanligaste biverkningarna var huvudvärk (17 %), trötthet (16 %) och illamående (9 %).

Tabell 8: Behandlingsresultat, elbasvir/grazoprevir i 12 veckor, behandlingsnaiva patienter med genotyp 1,4,6 med eller utan cirros, C-EDGE TN

Behandlingsresultat C-EDGE TN	Genotyp	n/N	SVR12 (%)	95 % KI
	1a	144/157	92	86-96
	1b	129/131	99	95-100
	4	18/18	100	82-100
	6	8/10	80	44-98
Cirrotisk		68/70	97	90-100
Icke Cirrotisk		231/246	94	90-97
Total SVR12	1,4,6	299/316	95	92-97

C-EDGE co-infection. Behandlingsnaiva patienter med genotyp 1, 4 och 6 med eller utan samtidig cirros, samtidig HCV-/hiv-1 infektion⁷.

Öppen studie där 218 patienter behandlades med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor.

Patienternas medelålder var 49 år och 84 procent (183/218) av patienterna var män. 86 procent (188/218) av patienterna hade en hepatit-C infektion med genotyp 1 och 16 procent (35/218) av patienterna hade cirros.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade av 96 procent (210/218) patienterna bestående virologiskt svar (SVR 12) varav 94 procent (136/144) med genotyp 1a, 96 procent (42/44) med genotyp 1b, 96 procent 27/28 med genotyp 4. Två patienter med genotyp 6 inkluderas också i studien och båda uppnådde ett virologiskt svar (SVR12). Se tabell 8.

Sju patienter utan cirros fick recidiv (två av dessa på grund blev återinfekterade) och uppnådde inte virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12).

De vanligaste biverkningarna var huvudvärk (12 %), trötthet (13 %) och illamående (9 %).

⁶ Zeuzem et al, 2015. Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection. *Ann Intern Med.* doi:10.7326/M15-0785

⁷ Rockstroh et al. 2015. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomized, open-label trial. *Lancet HIV* [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00114-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00114-9)

Tabell 9: Behandlingsresultat, elbasvir/grazoprevir i 12 veckor, behandlingsnaiva patienter med genotyp 1,4,6, med eller utan cirros och med samtidig HIV-infektion

Behandlingsresultat C-EDGE Co-Infektion	Genotyp	Behandlingslängd	n/N	SVR12(%)	95 % KI
	1a	12 veckor	136/144	94,4	84,5-99,4
	1b	12 veckor	42/44	95,5	84,5-99,4
	4	12 veckor	27/28	96,4	81,7-99,9
Cirrotisk		12 veckor	35/35	100	90,0-100,0
Total SVR 12		12 veckor	210/218	96,3	92,9-98,4

C-SURFER- Behandlingsnaiva och behandlingserfarana patienter med genotyp 1 med kronisk njursjukdom och med eller utan cirros⁸.

Placebokontrollerad studie på 235 patienter med kronisk njursjukdom i stadium 4 eller stadium 5 inklusive patienter på hemodialys. Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till behandling med: elbasvir/grazoprevir i 12 veckor eller placebo i 12 veckor följt av öppen behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor. Dessutom fick 11 patienter öppen behandling med EBR + GZR i 12 veckor (intensiv PK-arm).

Patienternas medelålder var 56 år och 73 procent (172/235) av patienterna var män. 52 procent (122/235) hade hepatit C-infektion med genotyp 1a, 48 procent (112/235) hade hepatit C-infektion med genotyp 1b (övrig genotyp 1, 04 %). 80 procent (189/235) av patienterna var behandlingsnaiva, 76 procent (179/235) av patienterna fick hemodialysbehandling och 6 procent (14/235) av patienterna hade cirros.

Primär endpoint i studieprotokollet baserades på Modified Full Analysis Set (mFAS) vilket innebär att patienter exkluderades när uppföljningsinformation saknades.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 99 procent (115/116) patienterna som fått omedelbar behandling samt de 11 patienterna som fått öppen behandling med EBR + GZR i 12 veckor (intensiv PK-arm) uppnått ett virologiskt svar (SVR 12) i mFAS. Vid Full Analysis Set (Intention to treat) var SVR12 94 procent. Se tabell 9.

En patient fick recidiv och uppnådde inte virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12).

De vanligaste biverkningarna (≥ 10 %) var huvudvärk, trötthet och illamående.

Tabell 10: Behandlingsresultat, elbasvir/grazoprevir i 12 veckor, behandlingsnaiva patienter med genotyp 1,4,6 C-SURFER

Behandlingsresultat C-SURFER	Genotyp	Behandlings längd	n/N	SVR12(%)	95 % KI
	1a	12 veckor	115/122	94,3%	88,5-97,7
	1a, 1b, 1 övriga	12 veckor	115/116	99,1	95,3- 100,0

⁸ Roth et al. 2015. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the SURFER study): a combination phase 3 study. Lancet. Vol 386, Oct 17, 2015.

C-WORTY- Behandlingsnaiva patienter med genotyp 1, med cirros, eller patienter som var peg-INF +ribavirin nullresponders med eller utan cirros⁹.

Öppen studie med flera armar och stadier, 253 patienter delades in i två grupper. I grupp 1 (behandlingsnaiva patienter med cirros) fick 60 patienter, 12 veckors behandling (31 fick ribavirin och 29 utan ribavirin) och 63 patienter fick 18 veckors behandling (32 fick ribavirin och 31 utan ribavirin). I grupp 2 (peg-INF +ribavirin nullresponders med eller utan cirros) fick 65 patienter, 12 veckors behandling (32 fick ribavirin och 33 utan ribavirin) och 65 patienter fick 18 veckors behandling (33 med ribavirin och 32 utan ribavirin).

Patienternas medelålder var 56 år och 58 procent (163/253) av patienterna var män. 64 procent (163/253) av patienterna hade en hepatit – C infektion med genotyp 1a, 34 procent (87/253) hade hepatit C-infektion med genotyp 1b (övrig genotyp 1 <1%).

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 90 % (123/253) i grupp 1 och 91 procent (130/253) i grupp 2 uppnått ett virologiskt svar (SVR12). I grupp 1 hade de patienter som behandlades 12 veckor med elbasvir/grazoprevir utan ribavirin uppnådde 97 procent uppnått ett virologiskt svar (SVR12). I grupp 2 hade de patienter som behandlades 12 veckor med elbasvir/grazoprevir utan ribavirin uppnådde 91 procent uppnått ett virologiskt svar (SVR12). Se tabell 10.

Av de 13 patienter som inte uppnådde virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12) fick åtta patienter recidiv och två patienter virologiskt genombrott. Tre patienter uppnådde inte virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12) på grund av andra orsaker än virologisk svikt.

De vanligaste biverkningarna var trötthet (26 %), huvudvärk (23 %) och kraftlöshet (14 %).

Tabell 11: Behandlingsresultat, elbasvir/grazoprevir i 12 veckor resp. 18 veckor med, behandlingsnaiva patienter med cirros i grupp 1 och peg-INF+ribavirin nullresponders med eller utan cirros i grupp 2, genotyp 1, C-WORTY

Behandlingsresultat C-WORTY	Behandlingslängd Behandlingsnaiva patienter med cirros				Behandlingslängd peg-INF+ribavirin nullrespon- ders med eller utan cirros				Alla patienter
	12 veckor		18 veckor		12 veckor		18 veckor		
	rbv*	Utan rbv*	rbv*	Utan rbv*	rbv*	Utan rbv*	rbv*	Utan rbv*	
Antal (n/N)	28/31	28/29	31/32	29/31	30/32	30/33	33/33	31/32	240/253
SVR12(%)	90	97	97	94	94	91	100	97	95
KI (%)	74- 98	82- 100	84- 100	79- 99	79- 99	76- 98	89- 100	84- 100	91-97

*Ribavirin

C-WORTY- Behandlingsnaiva patienter med genotyp 1, med eller utan HIV-1 infektion (utan cirros)¹⁰.

⁹ Lawitz et al.2015. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomized, open –label phase 2 trial. Lancet Vol 385, March 21 2015.

¹⁰ Sulkowski et al.2015. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 mono- infection and HIV-hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomized, open –label phase 2 trial. Lancet Vol 385, March 21 2015.

En öppen studie på 218 patienter med hepatit C, genotyp 1 infektion, med eller utan samtidig HIV-1 infektion ingick. I del A i studien randomiserades patienter med enbart hepatit C infektion till behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor med eller utan ribavirin. I del B i studien randomiserades patienter med enbart hepatit C infektion till behandling med elbasvir/grazoprevir i 8 och 12 veckor. Patienter med samtidig HIV-1 infektion behandlades i 12 veckor med eller utan ribavirin.

Patienternas medelålder var 50 år och 59 procent av patienterna var män. 59/218 (27 %) av patienterna hade en samtidig HIV-1-infektion.

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 93-98 procent uppnått ett virologiskt svar (SVR12) av de patienter med enbart hepatit C-infektion som behandlades i 12 veckor med eller utan ribavirin. 87-97 procent av de patienter som hade en samtidig HIV-1 infektion uppnådde ett virologiskt svar (SVR12). Hos de patienter som behandlades med 8 veckor var SVR12, 80 procent.

Av de patienter som behandlades under 12 veckor, uppnådde 7 patienter inte virusfrihet 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12).

De vanligaste biverkningarna var trötthet (23 %), huvudvärk (20 %), illamående (15 %) och diarré (10 %).

Tabell 12: Behandlingsnaiva patienter med genotyp 1, med eller utan HIV-1 infektion (utan cirros), C-WORTY

Behandlingsresultat C-WORTY	Behandlingslängd (veckor) HCV monoinfektion			Behandlingslängd (veckor) HCV/HIV-1 infektion	
	8	12	12	12	12
	Rbv*	Rbv*	Inget rbv*	Rbv*	Inget rbv*
Antal (n/N)	24/30	79/85	43/44	28/29	26/30
SVR12(%)	80	93	98	97	87
KI (%)	61-92	85-97	88-100	82-100	69-96

*Ribavirin

C-EDGE TE- Behandlingserfarna patienter med genotyp 1, 4 och 6 med eller utan cirros och med eller utan samtidig HCV-/hiv-1-infektion¹¹.

Öppen studie där patienterna är färdiginkluderade men där fullständiga SVR12 data ännu inte presenterats. 420 patienter randomiserades i förhållandet 1:1:1:1 till behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor alt. 16 veckor eller till behandling med elbasvir/grazoprevir och ribavirin i 12 veckor alt. 16 veckor.

66 % av patienterna var män. 34 % av patienterna hade cirros. 5 procent av patienterna hade en HCV-/hiv-1-infektion. Preliminära resultat baserat på SVR4 visar att behandling med elbasvir/grazoprevir är en effektiv behandling för patienter med hepatit C infektion med genotyp 1 och 4.

¹¹ Kwo et al, 2015. Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir +/- RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-edge treatment-experienced trial. Journal of Hepatology 2015 vol. 62 | S263–S864. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(15\)31088-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(15)31088-6) Poster.

1.4.2 Resultat av effektdata på genotypnivå från huvudstudierna i ansökan

Resultaten av effektdata för genotyp 1a, 1b och 4 inkluderar patienter från C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY, C-SURFER och C-SCAPE.

Genotyp 1a

Hos genotyp 1a-infekterade patienter var medianåldern 54 år, 71 procent var män, 74 procent var behandlingsnaiva patienter, 26 procent var behandlingserfarna patienter, 75 procent hade HCV RNA nivåer över 800 000 IE/ml vid studiestart, 23 procent hade cirros, 30 procent hade samtidig HCV/hiv-infektion.

Behandlingsresultat hos genotyp 1a-infekterade patienter behandlade med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor eller elbasvir/grazoprevir med ribavirin i 16 veckor redovisas i tabellen nedan.

Tabell 13: SVR hos genotyp 1a-infekterade patienter*. Källa Produktresumén för Zepatier

Karakteristika vid studiestart	SVR	
	EBR med GZR	EBR med GZR + RBV
	12 veckor	16 veckor
	N=519	N=58
Total SVR	93 % (483/519)	95 % (55/58)
Utfall för patienter utan SVR		
Virologisk svikt under behandling**	1 % (3/519)	0 % (0/58)
Recidiv	4 % (23/519)	0 % (0/58)
Övriga (avbrott pga. biverkning, uppföljningsbortfall etc.)	2 % (10/519)	5 % (3/58)
SVR baserat på cirrosstatus		
Icke-cirrotisk	93 % (379/408)	92 % (33/36)
Cirrotisk	94 % (104/111)	100 % (22/22)
SVR baserat på förekomst av NS5A-resistensassocierade polymorfismer vid studiestart		
Frånvaro	97 % (464/476)	100 % (51/51)
Förekomst	53 % (16/30)	100 % (4/4)
SVR baserat på HCV RNA vid studiestart		
<=800,000 IE/ml	98 % (135/138)	100 % (9/9)
>800,000 IE/ml	91 % (348/381)	94 % (46/49)

*Inkluderar patienter från C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY och C-SURFER.

** Inkluderar patienter med virologiskt genombrott

Genotyp 1b

Hos patienter infekterade med genotyp 1b/annan genotyp 1-infektion, var medianåldern 55 år 61 procent var män, 82 procent var behandlingsnaiva patienter, 18 procent var behandlingserfarna patienter, 64 procent hade HCV RNA nivåer över 800 000 IE/ml vid studiestart, 22 procent hade cirros, 18 procent hade samtidig HCV/hiv-infektion.

Behandlingsresultat hos patienter infekterade med genotyp 1b-infektion behandlade med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor redovisas i tabellen nedan.

Tabell 14: SVR hos genotyp 1b-infekterade patienter*. Källa Produktresumén för Zepatier

Karakteristika vid studiestart	SVR	
	EBR med GZR i 12 veckor (N=312)	
Total SVR	96 % (301/312)	
Utfall för patienter utan SVR		
Virologisk svikt under behandling**	0 % (0/312)	
Recidiv	1 % (4/312)	
Övriga (avbrott pga. biverkning, uppföljningsbortfall etc.)	2 % (7/312)	
SVR baserat på cirrosstatus		
Icke-cirrotisk	95 % (232/243)	
Cirrotisk	100 % (69/69)	

*Inkluderar patienter från C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY och C-SURFER. Inkluderar fyra patienter infekterade med genotyp 1 subtyper andra än 1a eller 1b.

** Inkluderar patienter med virologiskt genombrott.

Genotyp 4

Hos genotyp 4-infekterade patienter var medianåldern 51 år 66 procent var män, 77 procent var behandlingsnaiva patienter, 23 procent var behandlingserfarna patienter, 56 procent hade HCV RNA nivåer över 800 000 IE/ml vid studiestart, 22 procent hade cirros och 40 procent hade samtidig HCV/hiv-infektion.

Behandlingsresultat hos genotyp 4-infekterade patienter behandlade med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor eller elbasvir/grazoprevir med ribavirin i 16 veckor redovisas i tabell 13.

Tabell 15: . SVR hos genotyp 4-infekterade patienter*. Källa Produktresumén för Zepatier

Karakteristika vid studiestart	SVR	
	EBR med GZR	EBR med GZR + RBV
	12 veckor	16 veckor
	N=65	N=8
Total SVR	94 % (61/65)	100 % (8/8)
Utfall för patienter utan SVR		
Virologisk svikt under behandling**	0 % (0/65)	0 % (0/8)
Recidiv	3 % (2/65)	0 % (0/8)
Övriga (avbrott pga. biverkning, uppföljningsbortfall etc.)	3 % (2/65)	0 % (0/8)
SVR baserat på cirrosstatus		
Icke-cirrotisk	96 % (51/53)	100 % (4/4)
Cirrotisk	83 % (10/12)	100 % (4/4)
SVR baserat på HCV RNA vid behandlingsstart		
<=800,000 IE/ml	93 % (27/29)	100 % (3/3)
>800,000 IE/ml	94 % (34/36)	100 % (5/5)

*Inkluderar patienter från C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE och C-SCAPE.

** Inkluderar patienter med virologiskt genombrott

Summering av effektdata för genotyp 1a, 1b och 4

Studiedata stöder användning av samma behandlingsregim för behandling av genotyp 1a och 4; elbasvir/grazoprevir under 12 veckor för patienter som vid behandlingsstart har en HCV RNA-nivå < 800 000 IE/ml. Det är ingen märkbar behandlingsfördel att förlänga behandlingstiden till 16 veckor eller tillägg av ribavirin vid behandling av dessa patienter.

16 veckors behandling med tillägg av ribavirin kan övervägas för patienter med en HCV RNA-nivå > 800 000 IE/ml (genotyp 1a och 4) eller och/eller närvaro av specifika NS5A polymorfismer (genotyp 1a).

Studiedata stöder behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor oavsett andra faktorer vid genotyp 1b.

C-SURFER, en studie med patienter med genotyp 1 där en stor andel patienter hade kronisk njursjukdom (majoriteten behandlades med hemodialys) fick behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor. 6 % hade cirros och 80,4 procent var behandlingsnaiva. 99,1 procent (115/116) av patienter uppnådde ett virologiskt svar (SVR12). Studieresultaten stöder behandling med elbasvir/grazoprevir även för patienter med kronisk njursjukdom.

Övriga genotyper

Enligt produktresumén har Zepatier effekt fastställts hos patienter med HCV-genotyp 1 och 4 varför Zepatier enbart ska användas för att behandla patienter infekterade med dessa genotyper.

Biverkningar enligt produktresumén

I kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna (mer än 10 %) trötthet och huvudvärk. Färre än 1 procent av patienter behandlade med Zepatier med eller utan ribavirin fick allvarliga biverkningar (buksmärta, transitorisk ischemisk attack och anemi). Färre än 1 procent av patienter behandlade med Zepatier med eller utan ribavirin avbröt behandlingen permanent på grund av biverkningar. Frekvenserna av allvarliga biverkningar och avbrott på grund av biverkningar hos patienter med kompenserad cirros var jämförbara med dem som sågs hos patienter utan cirros.

När elbasvir/grazoprevir studerades med ribavirin var de vanligaste biverkningarna av elbasvir/grazoprevir + ribavirin i kombinationsbehandling i överensstämmelse med den kända säkerhetsprofilen för ribavirin.

Interaktioner

Det förekommer risk för kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner vid samtidig behandling med vissa läkemedel. Vissa läkemedelskombinationer är kontraindicerade. Samtidig administrering av Zepatier och vissa läkemedel kan leda till signifikant ökning av Zepatier och är kontraindicerade: rifampicin (antimykobakteriellt medel), proteashämmare för behandling av hiv/Ciklosporin (immunsuppressiva medel)

Samtidig administrering av Zepatier och vissa läkemedel kan sänka koncentrationen av Zepatier, vilket kan leda till minskad terapeutisk effekt av Zepatier, och är kontraindicerade; karbamazepin, fenytoin (antiepileptika), efavirenz, etravirin (hiv-läkemedel), johannesört (växtbaserade naturläkemedel), modafinil (stimulantia) och bosentan (endotelinantagonist).

För fullständig information se resp. produktresumé. Detta innebär att det är viktigt att beakta patientens aktuella medicinlista med planering av behandling av HCV-infektion.

EMA:s bedömning¹²:

Sammantaget gör den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA bedömningen att Zepatier genom olika behandlingsregimer i subpopulationer har kunnat visa på en hög andel patienter med bestående virologiskt svar, 12 veckor efter avslutad behandling (SVR₁₂).

Avsaknaden av jämförelse mot en aktiv kontroll ansågs acceptabel då det inte fanns godkänd IFN-fri behandling i form av direktverkande antivirala substanser (DAA) vid den tidpunkt då det kliniska prövningsprogrammet påbörjades.

Data stöder användningen 12 veckors behandling med Zepatier vid hepatit C-infektion genotyp 1b samt genotyp 1a och 4 vid en HCV RNA-nivå <800 000 IE/ml. Denna behandlingsregim kan också användas för behandling av hepatit C-infektion, genotyp 1a vid frånvaro av specifika NS5A resistensassocierade polymorfismer (om testning görs).

För att säkerställa behandlingssvar vid närvaro av resistensassocierade (RAVs) i genotyp 1a, och för att minimera risken för resistens, kan 16 veckors behandling i kombination med ribavirin övervägas för behandling av genotyp 1a och 4 när HCV RNA-nivå >800 000 IE/ml eller då specifika NS5A resistensassocierade polymorfismer har detekterats (vid genotyp 1a).

Dessa behandlingsregimer förefaller vara lämpliga för patienter som har en kompenserad cirros (enbart CP-A), är HIV infekterade eller har en kronisk njursjukdom.

TLV:s bedömning:

Jämförande studier mellan de interferonfria behandlingsalternativen saknas men utifrån tillgängliga data bedömer TLV att Zepatier med eller utan ribavirin förefaller ha likvärdig effekt som övriga aktuella interferonfria behandlingsalternativ vid behandling av patienter med Hepatit C-infektion av genotyp 1 och 4.

¹² Assesment report Zepatier. EMA. Tillgänglig på http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004126/WC500211237.pdf

2 Hälsoekonomi

Företaget har till en början inkommit med en viktad prisjämförelse av Zepatier mot övriga behandlingar utifrån skattningar om behandlingens längd och antal patienter i respektive fibrosstadium och genotyp. Efter kommunikation med TLV har TLV utfört en rak prisjämförelse för genotyp 1 respektive genotyp 4. En sådan prisjämförelse presenteras nedan.

TLV:s bedömning:

Effekten av Zepatier bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas för behandling i genotyp 1 och 4. Vid en likvärdig effekt räcker det att göra en kostnadsjämförelse.

TLV har tidigare beslutat att behandling av patienter i fibrosstadium FO-F1 inte ska subventioneras. Enligt Läkemedelsverkets kunskapsunderlag kan man vid fibrosstadium 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 fibrosstadium 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 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Kostnader för läkemedlet

Behandling med Zepatier pågår i 12 eller 16 veckor. Tabell 16 visar kostnaden för Zepatier och övriga behandlingsalternativ uppdelat på genotyp.

Tabell 16: Behandlingskostnader genotyp 1 och 4*

Behandlingskombination	8 veckors behandling	12 veckors behandling	16 veckors behandling	24 veckors behandling
Genotyp 1				
Harvoni	287 334 kr	431 001 kr		862 002 kr
Viekirax + Exviera		379 545 kr		759 089 kr
Zepatier		379 545 kr	506 060 kr	
Sovaldi + Olysio		601 931 kr		1 203 861 kr
Sovaldi + Daklinza		639 965 kr		1 279 929 kr
Genotyp 4				
Viekirax + ribavirin*		352 289 kr		704 578 kr
Zepatier		379 545 kr	506 060 kr	
Harvoni		431 001 kr		862 002 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.

**Kostnad för ribavirin antas vara 294,88 kr per vecka och baseras på ett genomsnitt av priset på ribavirin de tre senaste månaderna.

3 Resultat

Kostnadsjämförelse av behandlingsskostnader för behandling av patienter med HCV i genotyp 1 och 4 utgår från de kostnader som presenteras i Tabell 16.

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 Zepatier bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas för behandling av genotyp 1. Vid en jämförbar effekt räcker det att göra en kostnadsjämförelse med det mest relevanta jämförelsealternativet, dvs den med lägst kostnad.

Vid behandling i genotyp 1 har Zepatier samma behandlingsskostnad som Viekirax + Exviera i 12 veckor (se Tabell 16). TLV bedömer därför att Zepatier bör subventioneras för patienter i genotyp 1, fibrosstadier F3 och F4.

Patienter med hepatit C fibrosstadium F2 bedöms ha lägre svårighetsgrad än patienter i fibrosstadier 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 (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).

För fibrosstadium F2 i genotyp 1 kan Harvoni och Viekirax + Exviera användas som förstahandsalternativ (se Tabell 5). TLV har i tidigare beslut rörande Viekirax, Exviera och Harvoni 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 1231/2015, dnr 1232/2015 dnr 1223/2015). Enligt produktresumén för Zepatier kan behandlingens längd variera mellan 12 och 16 veckor. För Zepatier kvartstår osäkerheter i behandlingens längd, vilket kan leda till betydligt högre kostnader. 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 behandlingssalternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd behandlingsskostnad. Sammantaget bedömer TLV att Zepatier inte bör subventioneras för patienter i fibrosstadium F2.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att för behandling vid HCV av genotyp 1, bör Zepatier subventioneras till patienter i fibrosstadier F3 och F4.

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 Zepatier bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas för behandling av genotyp 4. Vid behandling i genotyp 4 är Zepatier ett dyrare behandlingssalternativ än Viekirax + ribavirin vid 12 veckors behandling.

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 Zepatier har bättre effekt än Viekirax + ribavarin varför Zepatier 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 (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). TLV har i tidigare beslut understurkit 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 fibrosstadierna F3 och F4 har Sovaldi, Olysio och Daklinza inte subvention som förstahandsalternativ. TLV bedömer att Zepatier bör subventioneras för patienter i genotyp 4, fibrosstadier F3 och F4, för de patienter för vilka behandling med Viekirax i kombination med ribavirin ej är lämpligt.

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

Sammanfattningsvis bedömer TLV att för behandling vid HCV av genotyp 4, bör Zepatier endast subventioneras till patienter i fibrosstadier F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax + ribavirin 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.

Zepatier blev godkänt den 22 juli 2016 och prissättningen av Zepatier i övriga Europeiska länder är ännu inte klar. I dagsläget finns det därför ingen information om andra länders priser att referera till.

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 fibrosstadier 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 fibrosstadier F2 till F4 och att samtliga nya direktverkande antivirala läkemedel subventioneras inom läkemedelsförmånerna med begränsningar och villkor. Förekomsten av sidoöverenskommelse som i tillräcklig omfattning bedömdes hantera risken för undanträngningseffekter var dock en förutsättning för att beviljas subvention för patienter i fibrosstadium F2. Nedan följer en sammanställning av de enskilda preparatens tidigare och nuvarande subventionsstatus.

Sovaldi

Sovaldi beviljades subvention (2014-10-29, dnr 1450/2014) med begränsning till behandling av patienter som utvecklat fibrosstadier F3 eller F4 samt för patienter som oavsett 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 fibrosstadier F2 till F4 samt för övriga genotyper, fibrosstadier F3 och F4, i de fall Harvoni eller Viekirax/Exviera inte är lämpligt samt även för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling. Sovaldi subventioneras för behandling under tolv veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

Olysio

Olysio beviljades subvention (2014-10-30, dnr 1890/2014) med begränsning till behandling av patienter med hepatit C av genotyp 1 och 4 som utvecklat fibrosstadier F3 och F4 samt för patienter som oavsett fibrosstadium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra

extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion för 12 veckors behandling med undantag från patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver en längre behandlingstid.

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

Daklinza

Daklinza beviljades subvention (2014-12-16, dnr 2323/2014) med begränsning till behandling av patienter med hepatit C av genotyp 3 som utvecklade fibrosstadier F3 eller F4. Daklinza beviljades även en begränsad subvention för patienter med hepatit C av genotyp 1 eller 4 som utvecklade fibrosstadium F3 eller F4 och som inte blivit hjälpta av behandling med proteashämmare. Begränsningen beslutades mot bakgrund av att behandlingens kostnaden för Daklinza och Sovaldi var högre än för alternativet Olysio och Sovaldi.

Daklinza subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1229/2015) till behandling vid genotyp 3, fibrosstadier F3 och F4 samt vid genotyp 3, fibrosstadium F2, där övriga alternativ inte är lämpliga. Daklinza subventioneras för övriga genotyper, fibrosstadier F3 och F4, i de fall Harvoni eller Viekirax/Exviera inte är lämpligt samt även för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller är indicerade för IVF-behandling. Daklinza subventioneras för behandling under tolv veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid. Då den sidoöverenskommelse som träffats avseende Daklinza inte bedömdes minska risken för undanträngningseffekter tillräckligt mycket ska inte Daklinza vara ett förstahandsalternativ för patienter i fibrosstadium F2.

Harvoni

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

Harvoni subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1223/2015) för patienter med kronisk hepatit C-infektion som utvecklade 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 utvecklade fibrosstadium F3 och F4.

Viekirax subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1232/2015) till patienter som utvecklade fibrosstadier 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 utvecklade fibrosstadier F3 och F4.

Exviera subventioneras med begränsning (2015-06-15 dnr 1231/2015) till patienter med kronisk hepatit C-infektion som utvecklade fibrosstadier 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 frångå denna bedömning.

TLV har i tidigare beslut avseende de nya antivirala läkemedlen mot hepatit C bedömt det kostnadseffektivt att behandla patienter i fibrosstadier 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 fibrosstadier 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 behandlingslängd 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 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 FO/F1 som låg.

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

I förmånerna finns i dagsläget behandlingsalternativ för genotyp 1 och 4. TLV prövar förutsättningarna för begränsad subvention för varje genotyp.

Vid HCV av genotyp 1

Vid behandling av hepatit C finns det osäkerheter kopplade till behandlingslängd 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 Zepatier bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas för behandling av genotyp 1. Vid en jämförbar effekt räcker det att göra en kostnadsjämförelse med det mest relevanta jämförelsealternativet, dvs den med lägst kostnad.

Vid behandling i genotyp 1 har Zepatier samma behandlingsskostnad som Viekirax + Exviera i 12 veckor. TLV bedömer därför att Zepatier bör subventioneras för patienter i genotyp 1, fibrosstadier 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 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 (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).

För fibrosstadium F2 i genotyp 1 kan Harvoni och Viekirax + Exviera användas som förstahandsalternativ (se Tabell 5). TLV har i tidigare beslut rörande Viekirax, Exviera och Harvoni 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 1231/2015, dnr 1232/2015 dnr 1223/2015). Enligt produktresumén för Zepatier kan behandlingens längd variera mellan 12 och 16 veckor. För Zepatier kvartstår osäkerheter i behandlingens längd, vilket kan leda till betydligt högre kostnader. 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 behandlingens alternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd behandlingens kostnad. Sammantaget bedömer TLV att Zepatier inte bör subventioneras för patienter i fibrosstadium F2.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att för behandling vid HCV av genotyp 1, bör Zepatier subventioneras till patienter i fibrosstadier F3 och F4.

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 Zepatier bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas för behandling av genotyp 4. Vid behandling i genotyp 4 är Zepatier ett dyrare behandlingens alternativ än Viekirax + ribavirin vid 12 veckors behandling.

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 Zepatier har bättre effekt än Viekirax + ribavirin varför Zepatier 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 (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). TLV har i tidigare beslut understurkit 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 behandlingens alternativ i respektive genotyp som innebär lägst sammanlagd behandlingens kostnad.

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

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

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

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 Zepatier i fibrosstadier 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.

6.1.1 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. Läkemedelsverket 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.

6.1.2 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 17 Progressionstakt F0/F1 till F2

Progressionssteg	Årlig progressions-takt	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.

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

6.1.4 Antaganden

- Kostnaden för behandling beräknas till 12 veckors behandling till det ansökta listpriset för Zepatier (379 545 kronor 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.

6.1.5 Resultat

I TLV:s grundscenari 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 94 000 kr. Sammantaget ger det en kostnad per vunnet QALY på 236 000 kronor.

Tabell 18 Resultat

	Skillnad
Skillnad kostnad (kronor)	94 033
Skillnad effekt (QALYs)	0,398
Kostnad per vunnet QALY (kronor)	236 047

6.1.6 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 283 000 kronor, medan en sänkning av priset med 20 % ger en kostnad per QALY på 188 000 kronor.

Tabell 19 Resultat

	Skillnad kostnad (kronor)	Skillnad Effekt (QALY)	Kostnad per vunnet QALY (kronor)
Grundscenario	94 033	0,398	236 047
Behandlingskostnad + 20%	112 840 kr	0,398	283 256
Behandlingskostnad – 20%	75 227 kr	0,398	188 837
Progression 5 år	54 887 kr	0,235	233 371
Progression 12 år	121 058 kr	0,508	238 489

Bedömning

Svårighetsgraden för tillståndet Hepatit C i fibrosgrad Fo 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 Fo och F1, jämfört med att behandla i F2, inte är rimlig i förhållande till den vinst som den tidigare lagda behandlingen ger.