

Datum
2016-09-23Vår beteckning
1750/2016**SÖKANDE**Merck Sharp and Dohme (Sweden) AB
BOX 45192
104 30 STOCKHOLM**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2016-09-24 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|----------|----------------------|--------------|--------------|---------|------------|------------|
| Zepatier | Filmdragerad tablett | 50 mg/100 mg | 28 tabletter | 050068 | 125 468,61 | 126 514,86 |

Begränsningar

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.

ANSÖKAN

Merck Sharp and Dohme (Sweden) AB har ansökt om att läkemedlet Zepatier, filmdragerad tablet ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Zepatier innehåller de aktiva substanserna elbasvir och grazoprevir och är avsett för behandling av vuxna med kronisk hepatit C-virus (CHC). Zepatier kan användas för behandling av genotyp 1 och 4.

Den rekommenderade dosen av Zepatier är en tablett (50 mg elbasvir och 100 mg grazoprevir) en gång dagligen i 12 veckor. För vissa patientgrupper ska tillägg av ribavirin och behandling i 16 veckor övervägas.

TLV har tidigare 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.

Det finns ett flertal andra direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C. De olika preparaten skiljer sig åt beroende på vilken eller vilka genotyper de rekommenderas för. Eftersom Zepatier kan användas för behandling av genotyp 1 och 4 skulle övriga preparat som är rekommenderade för behandling av genotyp 1 och 4 kunna utgöra relevanta jämförelsealternativ.

Enligt TLV:s beslut 1223/2015, 1224/2015, 1228/2015, 1229/2015, 1231/2015 och 1232/2015 är subventionen av läkemedel mot hepatit C indelad på olika genotyper och olika svårighetsgrad av sjukdomen (F3 + F4 eller F2), se tabell.

| | 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 | |

Effekten och säkerheten av Zepatier har utvärderats i åtta kliniska studier. Av dessa var tre placebokontrollerade. Det inte finns några direkt jämförande studier av Zepatier mot övriga behandlingar. TLV utgår därför ifrån att Zepatier har jämförbar effekt på gruppnivå med övriga behandlingsalternativ.

Till det ansökta priset kostar en behandling med Zepatier i 12 veckor 379 545 kr och 16 veckors behandling 506 060 kr.

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 båda genotyperna.

TLV utgår ifrån att Zepatier har om en likvärdig effekt med övriga behandlingsalternativ varför det räcker att göra en kostnadsjämförelse.

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 fibrosstadie och genotyp. Efter kommunikation med TLV har TLV utfört en rak prisjämförelse för genotyp 1 respektive genotyp 4.

TLV har i denna ansökan, genom en enkel modell, utrett kostnadseffektiviteten vid behandling i fibrosstadierna F0-F1 jämfört med att vänta till behandling i fibrosstadium F2. 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. Sammantaget ger det en kostnad per vunnet QALY på 236 000 kronor.

Landstingen och företaget har inte överlagt med TLV.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

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.

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdeprincipen - att värden 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 värden 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.).

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.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

TLV gör följande bedömning

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.

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.

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) 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.

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 värden ska ge företräde till dem med störst behov (jfr 15 § förmånslagen). I tidigare beslut har TLV understrukt nödvändigheten att prioritera de svårast sjuka patienterna, d.v.s. de i fibrosstadier 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 behandlingsskostnad.

TLV har tidigare beslutat att behandling av patienter i fibrosstadier F0-F1 inte ska subventioneras. Enligt Läkemedelsverkets kunskapsunderlag kan man vid fibrosstadier 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 fibrosstadier F0 och F1, jämfört med att behandla i fibrosstadium F2, inte är rimlig i förhållande till den vinst som den tidigare lagda 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 samtliga genotyper. TLV prövar förutsättningarna för begränsad subvention för varje genotyp som omfattas av Zepatiers godkända indikation, det vill säga genotyp 1 och 4.

Effekten av Zepatier bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas för behandling av genotyp 1 och 4. Vid en jämförbar effekt räcker det att göra en kostnadsjämförelse med det mest relevanta jämförelsealternativet. TLV:s utgångspunkt är att den mest kostnadseffektiva behandlingen i respektive genotyp är det mest relevanta jämförelsealternativet.

HCV av genotyp 1

För behandling av patienter med hepatit C med genotyp 1 är en kombinationsbehandling med Viekirax i kombination med Exviera det mest relevanta jämförelsealternativet.

Vid behandling i genotyp 1 har Zepatier samma behandlingkostnad som tolv veckors behandling med Viekirax i kombination med Exviera. 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 fibrosstadierna F3-F4 varför TLV accepterar en lägre grad av osäkerheter. För fibrosstadium F2 i genotyp 1 kan Harvoni och Viekirax i kombination med Exviera användas som förstahandsalternativ. 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, vilket medför osäkerheter avseende 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 för behandling av patienter i fibrosstadier F3 och F4.

HCV av genotyp 4

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

Vid behandling av patienter med HCV av genotyp 4 är Zepatier ett dyrare behandlingsalternativ än Viekirax i kombination med 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 i kombination med ribavirin varför Zepatier inte kan beviljas subvention som ett förstahandsalternativ för patienter i genotyp 4 med fibrosstadier F3-F4.

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

1750/2016

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 behandlingsalternativ som medför lägre kostnad 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 i kombination med ribavirin inte är lämpligt.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför beviljas med angivna begränsningar och villkor.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt och fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Ärendet har föredragits av varit medicinska utredaren Anna Lampa och hälsoekonomen Johanna Ringkvist. I den slutliga handläggningen har även juristen Lisa Norberg och hälsoekonomen Daniel Högberg deltagit.

Stefan Lundgren

Anna Lampa

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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