

Underlag för beslut om subvention – Ansökan om prisändring

Nämnden för läkemedelsförmåner

Läkemedel mot hepatit C

Utvärderad indikation

Behandling av kronisk hepatit C-virusinfektion

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

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

Diarienummer: 1768/2017, 2734/2017, 1771/2017, 1773/2017, 1774/2017, 1775/2017, 1776/2017, 1777/2017, 1778/2017 och 1779/2017

Datum för nämndmöte: 2017-12-14

Punkt enligt föredragningslista: 4

Översikt prisändringsansökningarna

Produkter	
Produkter (substanser)	Exviera, Maviret, Viekirax, Daklinza, Epclusa, Harvoni, Sovaldi, Olysio och Zepatier
Beredningsform	Tablett/Kapsel
Företag	AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag och Merck Sharp and Dohme
Typ av ärende	Ansökan om prisändring
Nuvarande subvention	Subvention med begränsningar till olika genotyper och fibrosstadier
Beskrivning av sjukdomen	
Användningsområde	Behandling av kronisk hepatit C
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande beroende på fibrosstadium: <ul style="list-style-type: none">• F0-F1 Låg• F2 Medelhög• F3-F4 Hög
Antal patienter som lider av sjukdomen i Sverige	35 000–45 000
Antal patienter som behandlas i Sverige per år	Cirka 2 200 patienter
Beskrivning av marknaden	
Terapiområdets totala omsättning per år	970 miljoner kronor AUP

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Datum: 2017-12-07

Arbetsgrupp: Rebecka Lantto Graham och Susanne Johansson (medicinska utredare), Linnea Oldsberg och Daniel Högberg (hälsoekonomer), Lisa Norberg (jurist), Emil Aho och Sara Dalin (analytiker)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner vilka är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Stephan Stenmark, överläkare/smittskyddsläkare och Ann-Sofi Duberg docent/överläkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1768/2017, 2734/2017, 1771/2017, 1773/2017, 1774/2017, 1775/2017, 1776/2017, 1777/2017, 1778/2017 och 1779/2017

Datum för nämndmöte: 2017-12-14

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Fortsatt subvention med förändrad begränsning**

Begränsningstext

Se bilaga 2–10 för respektive läkemedels begränsningstext

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Hepatit C är ett virus som infekterar levern och över tid skadar levercellerna, vilket leder till fibrosutveckling och i senare stadier kan leda till levercirros, levercancer och leversvikt som kan kräva levertransplantation.
- Förutom effekten på levern kan patienter infekterade med hepatit C också drabbas av olika extrahepatiska symtom. Livskvaliteten har också visats vara påverkad av vetenskapen om att vara infekterad med en smittsam kronisk sjukdom.
- 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.
- Det finns i dagsläget tio godkända direktverkande antivirala läkemedel (DAA) mot hepatit C i Sverige. Nio av dem ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna och TLV handlägger en subventionsansökan avseende det tionde (Vosevi).
- TLV bedömer, i frånvaro av direkt jämförande studier som visar på annat, att samtliga behandlingsalternativ har jämförbar effekt på gruppnivå i de genotyper de är godkända.
- Kostnaden för att behandla en patient med hepatit C varierar i hög utsträckning beroende på vilket läkemedel som används och under hur lång tid patienten behöver behandlas.
- Flera av företagen som tillhandahåller DAA-läkemedel mot hepatit C tecknade i december 2016 sidoöverenskommelser med landstingen vilka löper ut den 31 december 2017. Sidoöverenskommelserna omfattar riskdelning utifrån behandlingstid och antal patienter.
- Landstingen har ansökt om prisändring för de läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna och företaget som marknadsför Vosevi har framställt önskemål om trepartsöverläggning inom ramen för subventionsansökan. Trepartsöverläggningar mellan företagen, landstingen och TLV har pågått under hösten 2017.
- När företag och landsting tecknar en sidoöverenskommelse om återbäring rörande ett läkemedel kan detta dels innebära en kostnadsminskning, dels en minskad risk för osäkerhet i kostnad vid lång behandling. Detta tar TLV hänsyn till i sin utvärdering av läkemedlet.
- Vissa av företagen avser att teckna sidoöverenskommelser med landstingen angående återbäring av en andel av läkemedelskostnaderna.
- Samtliga läkemedel föreslås fortsatt ingå i läkemedelsförmånerna med oförändrat AUP, men med begränsning gällande förskrivning. Subvention till olika fibrosstadier föreslås variera mellan läkemedlen (se bilagor).

Innehållsförteckning

1	Bakgrund prisändringsansökningar hepatit C.....	1
2	Medicinskt underlag.....	2
2.1	Hepatit C.....	2
2.2	Behandling av hepatit C: historiskt, nu och i framtiden.....	3
2.3	Läkemedlen i prisändringsansökan	4
2.4	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	4
3	Trepartsöverläggningar.....	9
4	Hälsoekonomi	10
4.1	Läkemedelskostnad till AUP	10
4.2	TLV:s hälsoekonomiska modell för behandling av F0-F1.....	11
5	Regler och praxis.....	14
5.1	Den etiska plattformen	14
5.2	Författningstext m.m.	14
5.3	Praxis.....	14
6	Sammanvägning.....	16
7	Referenser.....	17
	Bilagor	1
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	1
	Bilaga 2 – Läkemedlet Exviera.....	1
	Bilaga 3 – Läkemedlet Maviret.....	3
	Bilaga 4 – Läkemedlet Viekirax.....	5
	Bilaga 5 – Läkemedlet Daklinza.....	7
	Bilaga 6 – Läkemedlet Epclusa.....	9
	Bilaga 7 – Läkemedlet Harvoni	12
	Bilaga 8 – Läkemedlet Sovaldi.....	15
	Bilaga 9 – Läkemedlet Olysio	18
	Bilaga 10 – Läkemedlet Zepatier	20

1 Bakgrund prisändringsansökningar hepatit C

Det finns i dagsläget tio godkända DAA-läkemedel i Sverige. I december 2016 tecknade landstingen, inom ramen för trepartsöverläggningar, sidoöverenskommelser med flertalet av de företag som tillhandahåller läkemedel mot hepatit C. Sidoöverenskommelser hanterar osäkerheter avseende behandlingstid och antal behandlade patienter. De nu gällande sidoöverenskommelserna löper ut den 31 december 2017.

I september 2017 beslutade TLV att ett nytt DAA-läkemedel (Maviret) skulle ingå i läkemedelsförmånerna. För Maviret har ingen sidoöverenskommelse tecknats. Vidare handlägger TLV en subventionsansökan avseende DAA-läkemedlet Vosevi.

I juni 2017 ansökte landstingen med stöd av 13 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) om prissänkning för: Daklinza, Epclusa, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi, Viekirax och Zepatier. I september 2017 ansökte landstingen med stöd av 13 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) om prisändring för Maviret. I ärenden om prisändring samt i ärenden om subventionsansökan har landstingen med stöd av 7, 9 och 13 §§ rätt till överläggningar med TLV.

2 Medicinskt underlag

2.1 Hepatit C

Hepatit C är ett virus som sprids via blod och främst infekterar levern. Exempel på smittvägar är via injektionsberoende, kontaminerat blod, graviditet (mor-till-barn smitta), vårdrelaterad smitta, tatuering/piercing med orena nålar och sexuella kontakter. Smittämnet är globalt sett mycket utbrett, men förekomsten i Sverige är förhållandevis låg; $\leq 0,5$ procent av befolkningen är infekterade. År 2015 beräknades det finnas mellan 35 000 till 45 000 personer i Sverige som någon gång diagnostiserats med hepatit C [1].

Virusinfektioner med hepatit C har varierande förlopp och prognos. I 25 till 50 procent av fallen läker infektionen spontant ut inom sex till tolv månader [2]. Därefter är chansen till spontan utläkning mycket låg och resterande andel av de som smittas med hepatit C utvecklar en kronisk infektion.

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. Cirros är långt gången fibrosutveckling som också kallas skrumplever. När kroppen inte längre kan kompensera för leverskadan drabbas patienten av dekompenenserad levercirros som kan resultera i sviktande leverfunktion och i slutstadiet döden om inte patienten levertransplanteras. Patienter med cirros har också en ökad risk för att insjukna i levercancer med cirka tre till fyra procent ökad risk per år [2].

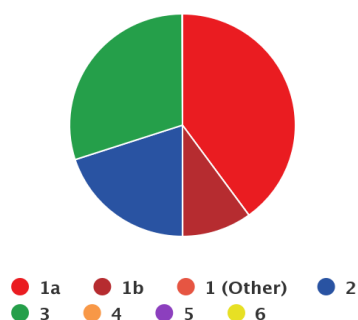
Progressionstakten från infektion till cirros varierar i olika studier och beror på vilken population som studeras [3]. Högre ålder än 30 år vid infektion, manligt kön och hög alkoholkonsumtion har visats öka risken för en snabbare progression. Enligt en metaanalys baserad på ett stort antal studier är risken för cirros efter 20 års infektion i genomsnitt 16 procent och efter 30 års infektion i genomsnitt 41 procent [4].

Hepatit C-infekterade patienter följs upp regelbundet vad gäller fibrosutvecklingen. Tidigare gjordes detta genom leverbiopsi men på senare tid har det blivit allt vanligare att istället använda icke-invasiv fibrosskattning. Med en kombination av validerade biomarkörer i blod och leverelasticitetsmätning kan en tillräckligt god fibrosskattning ofta göras. Då fibrosstadiet anges enligt Metavirskalan går skalan från FO till F4, där F4 innebär levercirros.

Förutom effekten på levern så kan patienter med hepatit C-infektion även ha så kallade extrahepatiska symtom. Dessa kan bero på att viruset även infekterar lymfocyter eller på den kroniska inflammationen. Exempel på extrahepatiska symtom är utfällning av immunoglobuliner i blodkärlen (kryoglobulinemi), B-cells lymfoproliferativa sjukdomar, typ 2 diabetes och CNS-störningar så som trötthet och försämrad koncentrationsförmåga [5].

Patienter som vet om att de är infekterade med hepatit C har också visats må psykiskt dåligt av vetskapen om infektionen [6]. Detta kan vara kopplat till att de vet om att de har en kronisk sjukdom som kan leda till för tidig död eller cancer. Det kan också vara relaterat till en rädsla att smitta andra, social isolering då det kan vara svårt att informera en ny partner om sin sjukdom och stigmatisering eftersom sjukdomen ofta associeras med drogmissbruk. Hepatit C klassas som en allmänfarlig sjukdom som faller under smittskyddslagen. Det innebär bland annat att patienten är skyldig att informera om sin blodsmitta vid varje besök i sjukvården eller hos tandläkaren [7].

Det finns sex olika genotyper (olika genuppsättning) av hepatit C-virus (HCV). Virus med olika genotyp svarar olika bra på olika behandlingar. I Sverige har nästan hälften av patientpopulationen infekterats med virus av genotyp 1 och den andra hälften med genotyp 2 eller 3 (Figur 1). Genotyp 4, 5 och 6 förekommer, men i mycket liten grad.



Figur 1: Fördelningen av HCV genotyper i Sverige 2016.
Källa: Polaris Observatory [8]

2.2 Behandling av hepatit C: historiskt, nu och i framtiden

Hepatit C-viruset upptäcktes 1989. Den första behandlingen som blev tillgänglig var subkutan injektion av interferon alfa som är ett protein som frisätts av humana celler i närvaro av en patogen [9]. Interferonbehandling hämmade replikationen av viruset och påverkade immunförsvaret mot infekterade leverceller. Behandlingen utvecklades i början av 2000-talet till pegylerat interferon med förlängd halveringstid och tillsatts av ribavirin som är en nukleosidhämmare. Behandling med pegylerat interferon och ribavirin ledde till virusfrihet (SVR) hos 40 till 60 procent av patienterna som behandlades, men behandlingen medförde svåra biverkningar i form av influensaliknande symtom, depressioner och hematologiska effekter. Detta har inneburit att en del patienter inte klarat av att genomföra den ofta årslånga behandlingen.

År 2011 marknadsfördes de första orala läkemedlen som direkt hämmar virusets replikation (direktverkande antivirala läkemedel (DAA)). De första DAA var proteashämmarna boceprevir och telaprevir som gavs tillsammans med interferon och ribavirin. Därefter har andra generationens DAA:s utvecklats som förutom effekt på virusets proteas även hämmar funktionen hos virusets NS5A protein och NS5B polymeras. Dessa tas i kombination med minst en annan DAA och i dagsläget utan tillägg av interferon och ribavirin i de allra flesta fall. Effekten är i många fall 95 till 100 procents virusfrihet och biverkningarna är milda. På grund av de höga läkemedelspriserna när andra generationens DAA först marknadsfördes var det inte möjligt att behandla alla patienter med hepatit C-infektion utan behandling av de svårast sjuka med fibrosstadier F3 och F4 prioriterades. År 2015 inkluderades även behandling av patienter med fibrosstadium F2 i läkemedelsförmånerna.

WHO har satt som mål att minska antalet nya hepatitinfektioner med 90 procent i världen till 2030 och denna målsättning har även Sverige antagit [10]. För att uppnå detta behöver även patienter i lägre fibrosstadier behandlas. En svensk tvärvetenskaplig expertgrupp knuten till Uppsala universitet (U-FOLD) har tagit fram ett konsensusdokument för hur man kan eliminera hepatit C i Sverige och bidra till att WHO-målet uppnås [11]. Där diskuteras förutsättningarna för behandling av aktiva injektionsmissbrukare, som idag är den främsta gruppen som sprider smittan vidare. För att reducera incidensen av hepatit C i Sverige med 90 procent till 2030 fastslår man att en betydande ökning av behandling av aktiva injektionsmissbrukare samt att inkludera behandling av F0 och F1 patienter för att begränsa smittspridningen är av högsta vikt. Även i Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) riktlinjer för 2017 fastslås att alla patienter med kronisk hepatit C bör behandlas för att minska smittspridning och stigmatisering [12].

2.3 Läkemedlen i prisändringsansökan

Det finns idag tio DAA-läkemedel godkända för behandling av hepatit C. Dessa har olika indikationer för de olika hepatit C-genotyperna (Tabell 1). Nio av dessa ingår i dagsläget i läkemedelsförmånerna. Subventionsansökan för läkemedlet Vosevi utreds för tillfället av TLV. För specifik medicinsk information för respektive läkemedel hänvisas till respektive läkemedels underlag för beslut i de ursprungliga subventionsansökningarna (Daklinza 2323/2014, Epclusa 1594/2016, Exviera 4720/2014, Harvoni 4091/2014, Maviret 1952/2017, Olysio 1890/2014, Sovaldi 1450/2014, Viekirax 4721/2014, Vosevi 1919/2017 och Zepatier 1750/2016).

Tabell 1 Sammanställning av godkända DAA-läkemedel mot hepatit C

Läkemedel	Substans	Substansklass	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	sofosbuvir och ledipasvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogs) och NS5A-hämmare	1,4,5,6
Exviera	dasabuvir	NS5B-polymerashämmare (Icke-nukleosidanalogs)	1
Viekirax	ombitasvir, paritaprevir och ritonavir	NS5A-hämmare och proteashämmare	1,4
Epclusa	sofosbuvir och velpatasvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogs) och NS5A-hämmare	1,2,3,4,5,6
Zepatier	elbasvir och grazoprevir	NS5A-hämmare och proteashämmare	1,4
Maviret	glekaprevir och pibrentasvir	NS5A-hämmare och proteashämmare	1,2,3,4,5,6
Vosevi	sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogs), NS5A-hämmare och proteashämmare	1,2,3,4,5,6

2.4 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

2.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

RAV publicerade i december 2017 en uppdaterad behandlingsrekommendation för läkemedelsbehandling av HCV-infektion hos vuxna och barn [12]. Följande stycke är utdraget från behandlingsrekommendationen.

Det kliniska målet för behandling av kronisk HCV-infektion är att förhindra utveckling av cirros eftersom det medför signifikant risk för levercancer och/eller dekompenenserad leversjukdom. Hos patienter som redan utvecklat cirros är behandlingsmålet i första hand att förhindra leversvikt och levercancer. När cirros väl har utvecklats finns en bestående, förhöjd risk för levercancer även efter virologisk utläkning. Det är därför centralt att patienter som ännu inte har cirros behandlas innan cirros har uppstått.

Det direkta behandlingsmålet definieras som *sustained virologic response* (SVR) och innebär i klinisk praxis omätbart HCV-RNA i plasma \geq tolv veckor efter avslutad behandling och motsvarar en botad infektion.

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.

För att undvika allvarlig fibros och levercancer rekommenderas att behandling ges till alla patienter med kronisk hepatit C så snart som detta är praktiskt möjligt. Framgångsrik behandling innebär även att patienten blir smittfri och därmed elimineras riskerna för mor-barnsmitta vid graviditet och förlossning, sexuell smitta samt smitta om injektionsverktyg används.

Mot bakgrund av WHO:s mål [10] rekommenderar RAV att alla patientgrupper bör erbjudas behandling, inklusive individer som riskerar att sprida smitta. I praktiken innebär detta att patienter med aktivt injektionsmissbruk av illegala droger måste erbjudas behandling. För att en sådan behandlingsinsats ska bli framgångsrik krävs omfattande resurser och samordning av olika enheter och instanser inom myndigheter och sjukvård.

RAV bedömer således att alla patienter med kronisk hepatit C bör erhålla antiviral behandling även om patienter med avancerad sjukdom bör prioriteras i första hand. Dessa patienter har i stor utsträckning redan behandlats och därför bör andra patientgrupper nu erbjudas behandling.

Nedan beskrivs kombinationer av läkemedel som RAV inkluderat i de uppdaterade behandlingsrekommendationerna från 2017. Behandling utan tillägg av ribavirin (RBV), kort behandlingstid och mindre komplexa förskrivningsalternativ är att föredra (tabell 2).

Tabell 2 Behandling av kronisk hepatit C, enligt behandlingsrekommendationerna från RAV 2017

Genotyp	Läkemedel	Behandlingslängd (evidensgrad ¹)	
		Utan cirros (F0-F3)	Med cirros (F4)
1	Epclusa	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Harvoni	8–12 veckor (A1) ¹	12 veckor (A1) ⁵
	Maviret	8 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (A1)	12–24 veckor (B1) ⁶
	Sovaldi + Olvisio	12 veckor (A1)	12–24 veckor*
	Viekirax + Exviera	8–12 veckor (A1) ²	12–24 veckor (A1) ⁷
	Vosevi	12 veckor ³	12 veckor ³
2	Zepatier	12 veckor (A1) ⁴	12 veckor (A1) ⁴
	Epclusa	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Maviret	8 veckor (A1)	12 veckor (A1)
3	Vosevi	12 veckor ³	12 veckor ³
	Epclusa	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Maviret	8 veckor (A1) ⁸	12 veckor (A1) ⁸
4	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (A1)	24 veckor (B1) ⁹
	Vosevi	12 veckor ³	12 veckor ³
	Epclusa	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Harvoni	12 veckor (A1)	12–24 veckor (A1) ⁶
	Maviret	8 veckor (A1)	12 veckor (A2)
5 och 6	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (B1)	12–24 veckor (A1) ⁶
	Sovaldi + Olvisio	12 veckor (B1)	12–24 veckor (A1) ⁶
	Viekirax + RBV	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Vosevi	12 veckor ³	12 veckor ³
	Zepatier	12 veckor (A) ¹⁰	12 veckor (A1) ¹⁰
	Epclusa	12 veckor (B1)	12 veckor (B1)
	Harvoni	12 veckor (B1)	12 veckor (B2) ¹¹
	Maviret	8 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Vosevi	12 veckor ³	12 veckor ³

¹Behandling i åtta veckor har visat sig vara lika effektiv hos de flesta patienter utan cirros.

²Åtta veckor rekommenderas vid genotyp 1b och stadium <F3 för tidigare obehandlade patienter. Vid genotyp 1a, tillägg av RBV.

³Rekommenderas i nuläget i första hand vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling.

⁴Vid genotyp 1b i tolv veckor. Vid genotyp 1a och låg virusnivå (<800.000 IU/ml) i 12 veckor utan RBV. Vid genotyp 1a och hög virusnivå (> 800.000 IU/ml) rekommenderas 16 veckor med tillägg av RBV. Om resistensbestämning gjorts och RAVs (resistensmutationer i NS5A-regionen) inte kan påvisas är tolv veckor utan tillägg av RBV tillräckligt oavsett virusnivå.

⁵Med RBV tolv veckor. Behandling utan tillägg av RBV i tolv veckor kan ges till interferon-behandlingsnaiva patienter.

⁶Med RBV tolv veckor, eller 24 veckor utan RBV.

⁷Tolv veckor för genotyp 1b och 24 veckor för genotyp 1a. Vid genotyp 1a tillägg av RBV, vid genotyp 1b utan tillägg av RBV.

⁸16 veckors behandling kan övervägas till patienter med tidigare relaps efter interferonbaserad behandling (rekommendationsgrad B2)

⁹+/- RBV i 24 veckor. 16 veckor med RBV kan övervägas.

¹⁰Tillägg av RBV och 16 veckors behandling bör övervägas vid hög virusnivå (>800.000 IU/ml) (rekommendationsgrad B2).

¹¹Tillägg av RBV kan övervägas.

* Med RBV tolv veckor, eller 24 veckor utan RBV. Finns att tillgå men bedöms som sämre alternativ.

2.4.2 Nuvarande subventionsstatus

De olika hepatit C-läkemedlen har olika subventionsstatus för olika fibrosstadium och genotyper. En sammanställning av läkemedlens nuvarande subventionsstatus visas nedan (Tabell 3).

¹Evidensgrad enligt EASL:s skala, baserad på GRADE-systemet där A betecknar evidens med hög kvalitet, B måttlig kvalitet och C låg kvalitet. 1 syftar på en stark rekommendation och 2 en svag rekommendation.

Tabell 3 Subventionsstatus hepatit C-läkemedel

Genotyp	Fibrosstadium	Subventioneras som ett förstahandsalternativ	Subventioneras när andra alternativ ej är lämpliga
1	F2	Viekirax Exviera Zepatier Epclusa Maviret	
	F3	Viekirax Exviera Zepatier Epclusa Maviret	Sovaldi Olysio Daklinza Harvoni
	F4	Viekirax Exviera Zepatier Epclusa	Sovaldi Olysio Daklinza Harvoni Maviret
2	F2+F3+F4	Epclusa Sovaldi Maviret	
3	F2+F3+F4	Epclusa Sovaldi Maviret	Daklinza
4	F2	Viekirax Zepatier Maviret	
	F3	Viekirax Zepatier Maviret	Sovaldi Olysio Daklinza Epclusa Harvoni
	F4	Viekirax Zepatier	Sovaldi Olysio Daklinza Epclusa Harvoni Maviret
5 och 6	F2	Epclusa Sovaldi Maviret	
	F3+F4	Epclusa Sovaldi Maviret	Harvoni

2.4.3 Aktuella NT-rekommendationer

NT-rådet har, utifrån RAV:s senaste behandlingsrekommendation, TLV:s förmånsbeslut och innehållet i de sidoöverenskommelser som tecknats under hösten 2016, utfärdat rekommendationer om användning. En uppdaterad NT-rekommendation kom ut den 10 oktober 2017 där man inkluderade Maviret (AbbVie) i enlighet med TLV:s förmånsbeslut som trädde i kraft den 29 september 2017 (Tabell 4).

Tabell 4 NT-rådets förstahandsrekommendationer

Genotyp	Läkemedel (fibrosstadium \geq F2)
1	Viekirax + Exviera <i>eller</i> Zepatier
2	Epclusa <i>eller</i> Maviret (vid behandlingstid 8 veckor)
3	Epclusa <i>eller</i> Maviret (vid behandlingstid 8 veckor)
4	Viekirax + ribavirin <i>eller</i> Zepatier

2.4.4 Jämförelsealternativ

TLV:s bedömning: TLV jämför kostnaden för läkemedel i respektive genotyp och fibrosstadium. TLV tar hänsyn till de sidoöverenskommelser som företag och landsting avser att teckna.

För de läkemedel med sidoöverenskommelse prövar TLV kostnadseffektiviteten av att behandla i F0-F1 och jämför därför med att vänta med samma behandling tills patienten når F2 och behandla då. För de läkemedel utan sidoöverenskommelse jämför TLV med de läkemedel för vilka det finns en sidoöverenskommelse som omhändertar risken för höga behandlingskostnader.

2.4.5 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Svårighetsgraden av sjukdomen hepatit C är varierande beroende på fibrosstadium, men oavsett fibrosstadium kan patienterna må psykiskt dåligt av vetskapen om att de bär på en kronisk smittsam sjukdom omgärdad av stigma. 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 i takt med fibrosutvecklingen. TLV har tidigare, utifrån en fyrgradig skala från låg till mycket hög, beskrivit detta på följande sätt:

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

TLV står kvar vid denna bedömning.

3 Trepartsöverläggningar

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

Under hösten 2017 har det hållits trepartsöverläggningar med TLV, landstingen och de företag som tillhandahåller läkemedel mot hepatit C.

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

Utöver de nio läkemedel som ingår i prisändringsansökan så har även Vosevi (nyansökan dnr 1919/2017) ingått i trepartsöverläggningarna under hösten 2017. Trepartsöverläggningarna har resulterat i att företag och landsting avser att teckna sidoöverenskommelser för vissa produkter.

4 Hälsoekonomi

DAA-läkemedel för behandling av hepatit C har sedan tidigare subventionerats i fibrosstadier F2-F4. TLV har i detta prisändringsärende även prövat kostnadseffektiviteten för att behandla patienter i fibrosstadier FO-F1 jämfört med att vänta med behandling till patienter når F2. De trepartsöverläggningar som har ägt rum mellan TLV, landstingen och företagen som marknadsför DAA-läkemedel har resulterat i att det finns behandlingsalternativ med en läkemedelskostnad under 100 000 kronor per patient i samtliga genotyper. För samtliga behandlingsalternativ som inte omfattas av sidoöverenskommelser är läkemedelskostnaden över 100 000 kronor per patient och TLV konstaterar därför att användningen av dessa inte kan betraktas som kostnadseffektiv för behandling i de lägre fibrosgraderna.

Det finns ett behov av sortimentsbredd för patienter i högre fibrosgrader. Därför bör dessa behandlingsalternativ finnas tillgängliga inom förmånerna för att säkerställa att alla patienter med högre fibrosgrader ska kunna behandlas.

Även för patienter med lägre fibrosgrad är det angeläget att det finns flera behandlingsalternativ i samtliga genotyper. Samtliga produkter där landsting och företag avser teckna sidoöverenskommelser prövas därför för behandling i fibrosstadier FO-F1.

4.1 Läkemedelskostnad till AUP

I tabell 5 presenteras läkemedelskostnader till AUP för samtliga direktverkande antivirala läkemedel som ingår i förmånerna mot hepatit C.

Tabell 5 Läkemedelskostnader till AUP

Företag	Läkemedel	8 veckors behandling	12 veckors behandling	16 veckors behandling	24 veckors behandling	Genotyp
AbbVie	Maviret	261 800 kr	392 700 kr	523 600 kr		1-6
	Viekirax		296 752 kr			1,4
	Exviera*		27 728 kr			1
Bristol-Myers Squibb	Daklinza**		214 181 kr		428 362 kr	1,3,4
Gilead	Harvoni	287 334 kr	431 001 kr			1,4-6
	Sovaldi***		365 901 kr			1-6
	Epclusa		431 001 kr		862 002 kr	1-6
Janssen-Cilag	Olysio**		236 030 kr		472 059 kr	1,4
Merck Sharp and Dohme	Zepatier		274 921 kr	366 561 kr		1,4

* Används endast i kombination med Viekirax.

** Används endast i kombination med Sovaldi

*** Används som basbehandling vid till exempel återbehandling, eller i kombination med Daklinza eller Olysio

4.1.1 Läkemedelskostnad med sidoöverenskommelse

För vissa produkter har landsting och företag för avsikt att teckna en sidoöverenskommelse som ska tillföras ärendena. Sidoöverenskommelserna innebär att läkemedelskostnaden för dessa läkemedel är lägre än läkemedelskostnaden till AUP. Läkemedelskostnaderna med sidoöverenskommelser redovisas i bilaga för respektive produkt.

4.2 TLV:s hälsoekonomiska modell för behandling av F0-F1

För att bedöma kostnadseffektiviteten av att behandla patienter i fibrosstadier F0-F1 har TLV utvecklat en enkel modell som jämför att behandla direkt vid diagnos med att vänta med behandling tills patienten uppnår fibrosstadium F2. Modellen bygger på den modell TLV presenterat och använt år 2015 för att utreda kostnadseffektiviteten av att behandla patienter i F2 jämfört med att vänta till patienterna når F3 (dnr 1223/2015, 1224/2014, 1228/2015, 1229/2015, 1231/2015, 1232/2015), samt år 2016 av att behandla i F1 jämfört med att vänta till patienterna når F2 (dnr 1493/2016).

4.2.1 Behandlingsvinst

Den potentiella vinsten av att behandla i ett tidigt stadium består i att patienter undviker att progrediera i sin sjukdom och undviker därför en ökad risk för leverrelaterade komplikationer. I fibrosstadier F0 och F1 har patienter 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. RAV rekommenderar behandling av alla patienter med kronisk hepatit C, detta med tanke på risken för allvarliga komplikationer samt för att minska smittspridningen. Om prioritering måste göras görs bedömningen att man utifrån levermedicinska grunder kan avvakta med behandling i fibrosstadier F0 och F1. Behandling tidigt i förloppet är dock mer framgångsrik än då allvarlig leverskada redan utvecklats [12]. Det kan också 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. Att bära på smitta i fibrosstadier F0 och F1 antas innebära en livskvalitetsförlust på 0,05 QALYs per år baserat på Wright et al. 2006 [13].

I TLV:s modell antas patienter antingen behandlas direkt vid diagnos eller så snart de uppnår F2. Efter behandling (och vid virusfrihet) antas patienter uppnå samma hälsorelaterade livskvalitet oavsett vilket fibrosstadium (F0-F2) de befinner sig i när de behandlas.

4.2.2 Progression och mortalitet

Vilka antaganden som görs om sjukdomsprogression spelar stor roll i denna analys eftersom nyttan av att behandla i ett tidigt stadium består i att man undviker att progrediera i sin sjukdom. I den hälsoekonomiska analysen påverkas även kostnaderna genom att dessa skjuts på framtiden, om man senarelägger behandling. I en systematisk översikt har progressionstakten mellan fibrosstadium sammanställts baserat på publicerade studier [4]. TLV:s analys av kostnadseffektiviteten för att behandla patienter i F0 och F1 baseras på dessa beräkningar. I grundscenariot används en beräknad genomsnittlig progressionstakt från F0 till F2 på 17 år.

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

4.2.3 Klinisk effekt

Den kliniska effekt som driver modellen är sannolikhet att nå virusfrihet (SVR). I TLV:s grundscenario är den sannolikheten 98 %, utifrån flera kliniska studier för DAA-läkemedel mot hepatit C [14-16]. I TLV:s känslighetsanalyser justeras den sannolikheten ned till 95 %. Det kan finnas flera orsaker till att patienter inte uppnår SVR, till exempel resistensutveckling och/eller låg följsamhet till behandling. De patienter som inte uppnår SVR antas i modellen få en längre behandling vid återbehandling [12].

4.2.4 Kostnader i den hälsoekonomiska analysen

Utöver läkemedelskostnader i samband med behandling monitoreras även patienter. Monitoreringen består av läkarbesök, fibroscan och labbtester [12]. Dessa kostnader beräknas i modellen till 15 200 kr, utifrån södra sjukvårdsregionens prislister [17].

Patienter som har diagnosticerats med hepatit C men som i dagsläget väntar på behandling innebär kostnader för hälso- och sjukvården i form av läkarbesök och monitorering av sjukdomsutveckling². Dessa kostnader uppgår till cirka 4 000 kronor varje till vartannat år. I modellen är därför dessa kostnader satta till 3 000 kronor per år som ett genomsnitt mellan att kostnaderna uppstår varje och vartannat år [17].

4.2.5 Antaganden i TLV:s grundscenario

- Genomsnittlig progressionstid från Fo till F2 är 17 år.
- Startålder 37 år³.
- 98 % uppnår SVR. De som inte uppnår SVR behandlas med Eplusa och ribavirin i 24 veckor.
- Ingen återinfektering i grundscenariot. Detta modelleras som en extra kostnad i känslighetsanalyser.
- Ingen effekt på smittspridning.
- Patienter som uppnår SVR i Fo, F1 och i övergången till F2 antas uppnå samma livskvalitet som normalpopulationen.
- Monitoreringskostnader vid behandling uppgår till 15 200 kronor.
- Kostnader för patienter som väntar på behandling uppgår till ca 3000 kronor per år.

Resultatet i TLV:s grundscenario för de läkemedel där TLV prövar kostnadseffektiviteten vid behandling i Fo-F1 presenteras i enskilda bilagor för respektive produkt.

4.2.6 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s hälsoekonomiska analys för behandling av patienter i Fo-F1 jämfört med att vänta till patienter når F2 är förknippad med vissa osäkerheter. TLV har därför utfört ett antal känslighetsanalyser som presenteras i de enskilda bilagorna för varje produkt. I känslighetsanalyserna varieras antaganden om andel av patienter som uppnår SVR, andel patienter som går på sina kontroller i väntan på behandling, livskvalitetsvinst av att uppnå SVR, återinfektering på kort sikt, progressionstid, och diskontering. En av TLV:s känslighetsanalyser presenteras som ett alternativt scenario där flera osäkerheter analyseras ihop.

Andel patienter som går på sina kontroller modelleras utifrån att ändra parametern för kostnader av att vänta på behandling samt livskvalitetsvinst av SVR. Om hälften går på sina kontroller justeras parametrarna till 50 % av utgångsvärdet. Återinfektering modelleras enbart som en extra kostnad. Patienter som återinfekteras antas få motsvarande standardbehandling, det vill säga samma läkemedelskostnad som vid första behandlingen.

4.2.7 Osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen

Det finns aspekter i valet av tidpunkt för behandling som inte fångas i den hälsoekonomiska analysen. Detta innebär att det finns kvarstående osäkerheter. Den hälsoekonomiska analysen utgår från de patienter som diagnosticeras utifrån de förutsättningar som råder idag. I framtiden kan förutsättningarna ändras exempelvis genom att man på ett mer strukturerat sätt strävar efter en eliminering av hepatit C. Det skulle innebära att fler patienter diagnosticeras och att behandlingen riktas mot patientgrupper som inte behandlas idag. Hur detta kommer att påverka nytta och kostnader för behandling är i dagsläget svårt att förutse.

² Enligt uppskattning från kliniska experter

³ Baserat på statistik från Folkhälsomyndigheten

Den största osäkerheten rör risken för återinfektering och framtida behandlingsstrategiers påverkan på smittspridning. Risk för återinfektering inkluderas i analyserna endast på kort sikt, och då enbart som en extra kostnad. På längre sikt påverkas risken för återinfektering också av prevalensen av HCV, både generellt i samhället och inom begränsade kretsar där smittspridning sker. Om tillräckligt många patienter behandlas så kommer antalet infekterade individer att minska vilket minskar den långsiktiga risken för återinfektering. Smittspridning i sig är bland annat beroende av hur många individer som behandlas och andra åtgärder såsom sprututbyte och smitta från andra länder. Därför kräver långsiktig analys som till fullo tar hänsyn till risk för återinfektering en analys av hur behandlingsvolym och behandlingsstrategier påverkar smittspridning. Att göra en fullständig analys med dessa faktorer är mycket komplext och har därför inte gjorts i detta ärende. Att inte räkna med sådana effekter på smittspridning innebär en mer konservativ analys där vinsten av att behandla fler patienter underskattas. Den långsiktiga risken för återinfektering kan dock antingen underskatta eller överskatta nyttan av en tidigarelagd behandling vilket innebär en betydande osäkerhet i resultatet.

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *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 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

5.3.1 TLV:s översyn av sortimentsbredd och subventionsstatus på hepatit C-området

De nya DAA-läkemedel/läkemedelskombinationer har tidigare bedömts ha jämförbar effekt på gruppnivå i de fall det inte finns direkt jämförande studier. För att bedöma vilket av behandlingsalternativen som var mest kostnadseffektivt gjorde TLV vid en prövning av subventionsansökningar 2015 en kostnadsjämförelse per genotyp. TLV utredde översiktligt kostnadseffektiviteten av att behandla med de nya antivirala läkemedlen redan i fibrosstadium F2 och bedömde att det var kostnadseffektivt att behandla i F2.

TLV bedömde då 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 undanträngningseffekter. Det vill säga att mindre svårt sjuka patienter tränger undan mer angelägen vård för patienter med större behov, både inom gruppen hepatit C och inom andra sjukdomsområden. Det är en situation som inte är förenlig med behovs- och solidaritetsprincipen som säger att det i TLV:s beslut ska vägas in att vården ska ge företräde till de som har störst behov (jfr 2 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) och 15 § förmånslagen).

Trepartsöverläggningar resulterade i sidoöverenskommelser mellan företag och landsting som innebär riskdelning utifrån behandlingens längd och/eller patientantal. Sidoöverenskommelserna 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 DAA-läkemedel subventioneras inom läkemedelsförmånerna med begränsningar och villkor. I och med förekomsten av sidoöverenskommelse bedömdes risken för undanträngningseffekter hanteras i tillräcklig omfattning, varför subvention för patienter i fibrosstadium F2 beviljades (dnr 1224/2015, dnr 1228/2015, dnr 1229/2015, dnr 1232/2015, dnr 1231/2015, dnr 1223/2015).

Epclusa och Zepatier ingår sedan den 23 september 2016, med begränsning, i läkemedelsförmånerna. Under utredningen av dessa ärenden träffades inte någon sidoöverenskommelse mellan företag och landsting.

Epclusa (dnr. 1594/2016) beviljades subvention med begränsning till behandling av patienter med hepatit C vid genotyp 2 och 3 för patienter som utvecklat fibrosstadier F3 och F4 samt för patienter vid genotyp 2 och 3 för patienter som utvecklat fibrosstadium F2 i de fall behandling med Sovaldi i kombination med ribavirin inte är lämpligt.

Zepatier (dnr. 1750/2016) beviljades subvention med begränsning till behandling av patienter med hepatit C vid genotyp 1 för patienter som utvecklat fibrosstadier F3 och F4 samt vid genotyp 4 fibrosstadierna F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax i kombination med ribavirin inte är lämpligt.

Efter ansökan av landstingen om prissänkning för samtliga nya läkemedel mot hepatit C som ingår i läkemedelsförmånerna genomförde TLV tillsammans med landstingen och företagen trepartsöverläggningar under hösten 2016. I samband med dessa överläggningar tecknade landstingen och företagen sidoöverenskommelser gällande fem av åtta läkemedel. Sidoöverenskommelserna, som utgör en del av TLV:s beslutsunderlag, reglerar hur mycket en behandling för en patient maximalt kan kosta och undanröjer således osäkerheter kring höga kostnader till följd av lång behandlingstid. De tecknade sidoöverenskommelserna föranledde att TLV beslutade om ändring av subventionsbegränsningarna för majoriteten av läkemedlen. Detta innebar att några av läkemedlen fick en utökad subvention, andra en oförändrad och några en snävare subvention än tidigare. Subventionen begränsades till de svårast sjuka patienterna (dvs. patienter i fibrosstadierna F2-F4) då en subvention av de mindre svårt sjuka patienterna (dvs. patienter i fibrosstadierna F0-F1) bedömdes kunna medföra att mer angelägen vård för svårare sjuka skulle komma att trängas undan. (dnr 2653/2016, dnr 3655/2016, dnr 3566/2016, dnr 3652/2016, dnr 3654/2016, dnr 3658/2016, dnr 3660/2016 och dnr 3657/2016).

Maviret ingår sedan den 29 september 2017 i läkemedelsförmånerna med begränsning till behandling av patienter vid genotyp 2, 3, 5 och 6 som har utvecklat fibrosstadier F2-F4 samt patienter vid genotyp 1 och 4 som utvecklat fibrosstadier F2-F3 samt de patienter som utvecklat fibrosstadium F4 för vilka behandling med Zepatier inte är lämpligt. TLV bedömde, efter att ha justerat vissa antaganden i företagets modell, att kostnaden per vunnet QALY för att behandla patienter i fibrosstadier F0-F1 var 253 000 kronor samt gjorde den samlade bedömningen att kostnaden för att behandla patienter i fibrosstadierna F0-F1 inte var rimlig i förhållande till sjukdomstillståndets låga svårighetsgrad.

6 Sammanvägning

TLV har i tidigare beslut bedömt svårighetsgraden för kronisk hepatit C med ingen eller obetydlig fibros (F0 och F1) som låg, med måttlig fibros (F2) som medelhög och med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) som hög. TLV finner inte anledning att frångå denna bedömning. För tillstånd med en hög svårighetsgrad accepterar TLV i högre grad osäkerheter och högre kostnader än för behandling av tillstånd med lägre svårighetsgrad.

TLV bedömer att effekten av DAA-läkemedlen mot hepatit C är jämförbar på gruppnivå i de genotyper de är godkända för behandling.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företagen som marknadsför DAA-läkemedel angående osäkerheter avseende läkemedelskostnader och antalet patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med DAA-läkemedel. Dessa förhandlingar har resulterat i att landstingen och vissa företag har enats om sidoöverenskommelser som resulterar i att läkemedelskostnaden för att behandla en patient med hepatit C inom alla genotyper kommer att understiga 100 000 kronor. Sidoöverenskommelserna ska tillföras ärendena och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i ärendena.

I läkemedelsförmånerna finns i dagsläget DAA-läkemedel för samtliga genotyper. TLV prövar förutsättningarna för subvention för varje genotyp och fibrosstadium. Alla DAA-läkemedel bedöms ha jämförbar effekt på gruppnivå. För läkemedel som omfattas av en sidoöverenskommelse prövas kostnadseffektiviteten för att behandla patienter i fibrosstadium F0-F1. Dessa läkemedel föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier i de genotyper för vilka de har godkänd indikation.

Läkemedel som inte omfattas av en sidoöverenskommelse har en läkemedelskostnad som överstiger 100 000 kr per patient. Dessa läkemedel föreslås därför subventioneras för behandling, i de genotyper för vilka de har godkänd indikation, endast i fibrosstadierna F3-F4 och bara då behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig. Vid denna bedömning har TLV beaktat att patienter med hepatit C i fibrosstadierna F3-F4 har en svårare sjukdom och att det då finns ett större behov av fler behandlingsalternativ.

För att förskrivningen av DAA-läkemedlen som subventioneras för samtliga fibrosstadier ska ske i enlighet med 15 § förmånslagen finner TLV skäl att begränsa subventionen till förskrivning av, eller i samarbete med, läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienten ska också följas upp i samråd med sådan läkare. För att förskrivningen av DAA-läkemedlen utan sidoöverenskommelse ska ske i enlighet med 15 § förmånslagen finner TLV skäl att begränsa subventionen till förskrivning av läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion.

7 Referenser

- [1] Folkhälsomyndigheten, "Skattning av antalet personer som lever med en hepatit C-infektion i Sverige 2015," Folkhälsomyndigheten 2016.
- [2] R. Wejstål and G. Norkrans, "Naturalförlopp och behandlingsindikationer vid hepatit C," 2016.
- [3] A. J. Freeman, G. J. Dore, M. G. Law, M. Thorpe, J. Von Overbeck, A. R. Lloyd, *et al.*, "Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection," *Hepatology*, vol. 34, pp. 809-16, Oct 2001.
- [4] H. H. Thein, Q. Yi, G. J. Dore, and M. D. Krahn, "Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression," *Hepatology*, vol. 48, pp. 418-31, Aug 2008.
- [5] P. Cacoub, C. Comarmond, D. Sadoun, and A. C. Desbois, "Hepatitis C Virus Infection and Rheumatic Diseases: The Impact of Direct-Acting Antiviral Agents," *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 43, pp. 123-132, Feb 2017.
- [6] D. Whiteley, L. Elliott, S. Cunningham-Burley, and A. Whittaker, "Health-Related Quality of Life for individuals with hepatitis C: A narrative review," *Int J Drug Policy*, vol. 26, pp. 936-49, Oct 2015.
- [7] Smittskydd Stockholm, "Hepatit C - Patientinformation och förhållningsregler. Smittskyddsläkarnas smittskyddsblad," 2014.
- [8] Polaris Observatory. (2017). *Hepatitis C Observatory*. Available: <http://polarisobservatory.org/>
- [9] WHO, "Guidelines for the screening and treatment of persons with chronic hepatitis C infection," 2016.
- [10] WHO, "Hepatitis C fact sheet," 2017.
- [11] U-Fold, "Konsensusdokument om förbättringar i behandlingen av hepatit C för personer som injicerar droger," 2017.
- [12] Referensgruppen för antiviral terapi, "Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn 2017 - Behandlingsrekommendation," 2017.
- [13] M. Wright, R. Grieve, J. Roberts, J. Main, H. C. Thomas, and U. K. M. H. C. T. Investigators, "Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation," *Health Technol Assess*, vol. 10, pp. 1-113, iii, Jul 2006.
- [14] I. M. Jacobson, E. Lawitz, E. J. Gane, B. E. Willems, P. J. Ruane, R. G. Nahass, *et al.*, "Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials," *Gastroenterology*, vol. 153, pp. 113-122, Jul 2017.
- [15] M. Bourliere, S. C. Gordon, S. L. Flamm, C. L. Cooper, A. Ramji, M. Tong, *et al.*, "Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection," *N Engl J Med*, vol. 376, pp. 2134-2146, Jun 01 2017.
- [16] J. J. Feld, I. M. Jacobson, C. Hezode, T. Asselah, P. J. Ruane, N. Gruener, *et al.*, "Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 2599-607, Dec 31 2015.
- [17] Södra sjukvårdsregionen, "Prislista utomlänsjukvård," 2017.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

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

13 § första stycket En fråga om ändring av ett tidigare fastställt inköpspris eller försäljningspris får, förutom på eget initiativ av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, tas upp av myndigheten på begäran av den som marknadsför läkemedlet eller varan, ett landsting eller den som enligt föreskrifter som har meddelats med stöd av 8 § andra stycket har ansökt om att läkemedlet ska ingå i förmånerna. Den som begär ändringen har även rätt till överläggningar med myndigheten. Om överläggningar inte begärs, eller om överläggningarna inte leder till en överenskommelse, kan myndigheten fastställa det nya inköpspriset eller försäljningspriset på grundval av tillgänglig utredning.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), 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.

Bilaga 2 – Läkemedlet Exviera

Förslag till beslut: **Fortsatt subvention med förändrad begränsning**

Begränsningstext

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 som utvecklat fibrosstadier F3 eller F4 i de fall behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig.

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

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

Subventioneras vid förskrivning av läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Läkemedlet

Exviera (dasabuvir) är avsett för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna.

Dasabuvir hämmar hepatit C-virusets RNA-polymeras, NS5B, som är nödvändigt för virusreplikation.

Exviera kan, i kombination med Viekirax, användas för behandling av patienter med genotyp 1. Behandlingslängden är enligt produktresumén tolv veckor för patienter med genotyp 1b. Åtta veckors behandling kan övervägas hos behandlingsnaiva genotyp 1b infekterade patienter med minimal till måttlig fibros. Patienter med genotyp 1a rekommenderas tillägg av ribavirin och tolv veckors behandling i fibrosstadier FO till F3 och 24 veckor i fibrosstadium F4.

TLV bedömer att Exviera på gruppnivå har jämförbar effekt med övriga behandlingsalternativ.

Subventionsstatus före prisändringsansökan

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 som har utvecklat fibrosstadium F2, F3 eller F4.

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

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

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

Läkemedelskostnad

Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en tolv veckors behandling med Exviera 27 728 kronor. Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en tolv veckors kombinationsbehandling av Viekirax och Exviera 324 480 kronor.

Trepartsöverläggningarna har inte resulterat i någon sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen avseende Exviera.

Budgetpåverkan

Exviera har indikation att användas tillsammans med Viekirax för patienter i genotyp 1. Exviera föreslås subvention för patienter i fibrosstadier F3 och F4 i genotyp 1 i de fall behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig. Antalet patienter som kommer att behandlas med Exviera i kombination med Viekirax förväntas därför bli lågt och budgetpåverkan blir därmed liten.

Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att Exviera fortsatt bör ingå i förmånerna eftersom det kan finnas patienter i de högre fibrosstadierna F3-F4 med behov av ytterligare behandlingsalternativ.

Trepartsöverläggningarna under hösten 2017 har resulterat i sidoöverenskommelser till en maximal läkemedelskostnad under 100 000 kronor per patient, i samtliga genotyper. Kostnaden för Exviera, i kombination med Viekirax, överstiger 100 000 kronor och bör därför begränsas till subvention för fibrosstadier F3-F4 i genotyp 1 i de fall där behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig.

Bilaga 3 – Läkemedlet Maviret

Förslag till beslut: **Fortsatt subvention med förändrad begränsning**

Subventioneras för patienter i samtliga fibrosstadier.

Begränsningstext

Subventioneras vid förskrivning av, eller i samarbete med, läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienten ska också följas upp i samråd med sådan läkare.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Läkemedlet

Maviret (glekaprevir/pribentasvir) är avsett för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna.

Pibrentasvir hämmar NS5A proteinet, som är nödvändigt för viral RNA-replikation och virus-sammansättning. Glekaprevir hämmar NS3/4-proteas som är nödvändigt för proteolytisk klyvning av HCV-polyproteinet och som spelar en central roll i virusreplikationen.

Maviret kan användas för behandling av patienter med alla HCV genotyper. Behandlingslängden är enligt produktresumén för behandlingsnaiva patienter åtta veckor vid fibrosstadier F0 till F3 och tolv veckor vid F4. Samma behandlingslängd gäller för behandlingserfarna patienter som tidigare behandlats med pegylerat interferon + ribavirin +/- sofosbuvir, eller sofosbuvir + ribavirin och som har genotyp 1, 2, 4, 5 eller 6. För behandlingserfarna patienter med genotyp 3 rekommenderas 16 veckors behandling oavsett fibrosstadium.

TLV bedömer att Maviret på gruppnivå har jämförbar effekt med övriga behandlingsalternativ.

Subventionsstatus före prisändringsansökan

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 och 4 som har utvecklat fibrosstadier F2-F3. Subventioneras för patienter som har utvecklat fibrosstadium F4 i de fall behandling med Zepatier inte är lämpligt. Subventioneras för patienter vid genotyp 2, 3, 5 och 6 som har utvecklat fibrosstadier F2-F4.

Subventioneras även 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 åtta veckor för patienter i fibrosstadier F2-F3 och tolv veckor för patienter i fibrosstadium F4 med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

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

Läkemedelskostnad

Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en åtta veckors behandling med Maviret 261 800 kronor. Behandling i tolv veckor kostar 392 700 kronor.

Inom ramen för trepartsöverläggningarna avser landstingen att teckna en sidoöverenskommelse med företaget (AbbVie) avseende Maviret som tillförts som underlag i ärendet. Sidoö-

verenskommelsen innebär att företaget ersätter landstingen med det som överstiger den överenskomna maximala läkemedelskostnaden per patient. Sidoöverenskommelsen innebär att den faktiska läkemedelskostnaden för Maviret är lägre än sett till det av TLV fastställda priset (AUP). Den maximala läkemedelskostnaden per patient som företaget och landstingen har kommit överens om avseende Maviret är [-----] kronor.

Med det, mellan landsting och företag, avtalade maximala läkemedelskostnaden uppgår kostnaden per vunnet QALY för behandling av F0-F1 mot att vänta tills patienten når F2 till [-----] kronor. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY upp till ca [-----] kr, se tabell.

Tabell Känslighetsanalyser av att behandla i F0-F1*

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per vunnet QALY
Progressionstid från F0 till F2	9 år		0,4	
	25 år		0,886	
Livskvalitetsvinst av SVR	0,04		0,539	
	0,06		0,809	
Återinfektering	5 %		0,674	
	10 %		0,674	
Diskontering	0 %		0,844	
Andel som uppnår SVR	95 %		0,674	
50 % av patienterna som väntar på behandling går på årliga kontroller	Livskvalitetsvinst av SVR 0,025		0,337	
	Kostnader för patienter som väntar på behandling: 1500 kr per år			
Alternativt scenario	Progressionstid från F0 till F2 25 år		0,433	
	Återinfektering 10 %			
	95 % uppnår SVR			
	50 % av patienterna som väntar på behandling går på årliga kontroller			

*I tomma tabellrutor har sekretessbelagda kostnader tagits bort.

Budgetpåverkan

Det finns idag mellan 35 000 och 45 000 individer som har hepatit C i Sverige och omkring 2000 nya fall av hepatit C rapporteras varje år [1]. Sedan de nya direktverkande antivirala hepatit C-läkemedlen introducerades i slutet av 2014 har i genomsnitt 2 200 patienter behandlats per år. Om ett antagande görs att antal behandlade tredubblas när patienter i F0 och F1 subventioneras skulle det innebära att 6 600 individer kommer att behandlas per år. Maviret har indikation att användas för patienter i samtliga genotyper. Baserat på kostnaderna reglerade i sidoöverenskommelse för Maviret beräknas budgetpåverkan bli cirka [-----] kronor för den del av patientpopulationen som kan behandlas med Maviret, om enbart Maviret används som behandlingsalternativ.

Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att kostnaden för Maviret är rimlig i förhållande till den nytta behandlingen ger, för patienter i fibrosstadier F0-F4.

[1] Folkhälsomyndigheten, "Skattning av antalet personer som lever med en hepatit C-infektion i Sverige 2015," Folkhälsomyndigheten 2016.

Bilaga 4 – Läkemedlet Viekirax

Förslag till beslut: **Fortsatt subvention med förändrad begränsning**

Begränsningstext

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 och 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 i de fall behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig.

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

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

Subventioneras vid förskrivning av läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Läkemedlet

Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) är avsett för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna.

Ombitasvir hämmar NS5A proteinet, som är nödvändigt för viral RNA-replikation och virusammansättning. Paritaprevir hämmar NS3/4A-proteas som är nödvändigt för proteolytisk klyvning av HCV-polyproteinet och som spelar en central roll i virusreplikationen. Ritonavir är inte verksamt mot HCV utan det är en CYP3A-hämmare som ökar den systemiska exponeringen av CYP3A-substratet paritaprevir.

Viekirax kan användas för behandling av patienter med genotyp 1 i kombination med Exviera och genotyp 4 i kombination med ribavirin. Behandlingslängden är enligt produktresumén tolv veckor för patienter med genotyp 1b eller 4. Åtta veckors behandling kan övervägas hos behandlingsnaiva genotyp 1b infekterade patienter med minimal till måttlig fibros. Patienter med genotyp 1a rekommenderas tillägg av ribavirin och tolv veckors behandling i fibrosstadier F0 till F3 och 24 veckor i fibrosstadium F4.

TLV bedömer att Viekirax på gruppnivå har jämförbar effekt med övriga behandlingsalternativ.

Subventionsstatus före prisändringsansökan

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 och 4 till patienter som har utvecklat fibrosstadium F2, F3 eller F4.

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

Fibrosstadium bedöms enligt skattningsskala Batts och Ludwig eller Metavir och fastställs med leverbiopsi eller en kombination av biomarkörer i blod, klinisk bild och leverelasticitetsmätning. Subventioneras för behandling under längst 12 veckor med undantag för de patienter som utifrån en klinisk bedömning behöver längre behandlingstid.

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

Läkemedelskostnad

Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en tolv veckors behandling med Viekirax 296 752 kronor. Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en tolv veckors kombinationsbehandling av Viekirax och Exviera 324 480 kronor.

Trepartsöverläggningarna har inte resulterat i någon sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen avseende Viekirax.

Budgetpåverkan

Viekirax har indikation att användas tillsammans med Exviera för patienter i genotyp 1 och som monoterapi i genotyp 4. Viekirax föreslås en subvention för patienter i fibrosstadier F3 och F4 i genotyp 1 och 4 i de fall behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig. Antalet patienter som kommer behandlas med Viekirax förväntas därför bli lågt och budgetpåverkan blir därmed liten.

Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att Viekirax fortsatt bör ingå i förmånerna eftersom det kan finnas patienter i de högre fibrosstadierna F3-F4 med behov av ytterligare behandlingsalternativ.

Trepartsöverläggningarna under hösten 2017 har resulterat i sidoöverenskommelser till en maximal läkemedelskostnaden under 100 000 kronor per patient, i samtliga genotyper. Kostnaden för Viekirax överstiger 100 000 kronor och bör därför begränsas till subvention för fibrosstadium F3-F4 i genotyp 1 och 4 i de fall behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig.

Bilaga 5 – Läkemedlet Daklinza

Förslag till beslut: **Fortsatt subvention med förändrad begränsning**

Begränsningstext

Subventioneras för patienter vid genotyp 1, 3 och 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 i de fall behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig.

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

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

Subventioneras vid förskrivning av läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Läkemedlet

Daklinza (daklatasvir) är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna.

Daklatasvir hämmar NS5A proteinet, som är nödvändigt för viral RNA-replikation och virusammansättning.

Daklinza kan användas för behandling av patienter med genotyp 1, 3 och 4 i kombination med Sovaldi. Behandlingslängden är enligt produktresumén tolv veckor för patienter med fibrosstadier Fo till F3. För patienter med cirros (F4) är den rekommenderade behandlingslängden tolv veckor med ribavirin eller 24 veckor utan ribavirin för patienter i genotyp 1 och 4. För patienter i genotyp 3 rekommenderas 24 veckors behandling med eller utan ribavirin för F4 patienter.

TLV bedömer att Daklinza på gruppnivå har jämförbar effekt med övriga behandlingsalternativ.

I beslutet år 2016 tog TLV hänsyn till företagets argumentation gällande behovet av Daklinza för patienter med genotyp 3 som använder protonpumpshämmare. I nuläget finns behandlingsalternativ för patienter i genotyp 3 och dessa kan användas samtidigt som protonpumpshämmare vid doser jämförbara med 20 mg omeprazol.

Subventionsstatus före prisändringsansökan

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 i de fall behandling med Epclusa, Exviera, Viekirax eller Zepatier inte är lämpligt. Subventioneras för patienter vid genotyp 3 som utvecklat fibrosstadium F2, F3 eller F4 i de fall behandling med Epclusa inte är lämpligt. Subventioneras för patienter vid genotyp 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4, i de fall behandling med Viekirax eller Zepatier inte är lämpligt.

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

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

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

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

Läkemedelskostnad

Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en tolv veckors behandling med Daklinza 214 181 kronor. Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en tolv veckors kombinationsbehandling av Daklinza och Sovaldi 580 082 kronor.

Trepartsöverläggningarna har inte resulterat i någon sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen avseende Daklinza.

Budgetpåverkan

Daklinza har indikation att användas tillsammans med Sovaldi för patienter i genotyp 1, 3 och 4. Daklinza föreslås en subvention för patienter i fibrosstadier F3 och F4 i genotyp 1, 3 och 4 i de fall behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig. Antalet patienter som kommer behandlas med Daklinza i kombination med Sovaldi förväntas därför bli lågt och budgetpåverkan blir därmed liten.

Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att Daklinza fortsatt bör ingå i förmånerna eftersom det kan finnas patienter i de högre fibrosstadierna F3-F4 med behov av ytterligare behandlingsalternativ.

Eftersom det i nuläget finns fler behandlingsalternativ för patienter i genotyp 3 som samtidigt använder protonpumpshämmare bedömer TLV att det endast finns ett fåtal patienter som samtidigt använder protonpumpshämmare vid högre doser än 20 mg och som kan behöva Daklinza. TLV anser inte att det är rimligt att ha en begränsningstext riktad till dessa få patienter. Begränsningen kommer därför att ändras och inte längre specificera patienter i genotyp 3 i fibrosstadium F2 för vilka Eplusa inte är lämpligt.

Trepartsöverläggningarna under hösten 2017 har resulterat i sidoöverenskommelser som möjliggör en maximal läkemedelskostnad under 100 000 kronor per patient i samtliga genotyper. Kostnaden för Daklinza överstiger 100 000 kronor per patient och bör därför begränsas till subvention för fibrosstadier F3-F4 i genotyp 1, 3 och 4 i de fall behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig.

Bilaga 6 – Läkemedlet Epclusa

Förslag till beslut: **Fortsatt subvention med förändrad begränsning**

Subventioneras till patienter i samtliga fibrosstadier.

Begränsningstext

Subventioneras vid förskrivning av, eller i samarbete med, läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienten ska också följas upp i samråd med sådan läkare.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Läkemedlet

Epclusa (velpatasvir/sofosbuvir) är avsett för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna.

Velpatasvir hämmar NS5A-proteinet, som är nödvändigt för viral RNA-replikation och virus-sammansättning. Sofosbuvir hämmar hepatit C-virusets RNA-polymeras, NS5B, som är nödvändigt för virusreplikation.

Epclusa kan användas för behandling av patienter med alla HCV genotyper. Behandlingslängden är enligt produktresumén tolv veckor. Tillägg av ribavirin rekommenderas för patienter med dekompenserad cirros och kan övervägas för patienter med genotyp 3 som har cirros (F4).

I direkt jämförande studier har Epclusa visats ha bättre effekt än Sovaldi i kombination med ribavirin hos patienter med genotyp 2 och 3. Företaget har skickat in en indirekt jämförelse (matching-adjusted indirect comparison (MAIC)) mellan Epclusa och Zepatier vid behandling av patienter med genotyp 1. Enligt den indirekta jämförelsen har Epclusa bättre effekt än Zepatier hos behandlingsnaiva patienter med genotyp 1a. Vad TLV kan se har man i analysen dock inte tagit hänsyn till HCV RNA-nivåer för behandlingsnaiva patienter. Detta är av vikt vid behandling med Zepatier eftersom patienter med genotyp 1a och höga virusnivåer rekommenderas behandling i 16 veckor istället för tolv veckor.

TLV bedömer att Epclusa på gruppnivå har jämförbar effekt med övriga behandlingsalternativ.

Subventionsstatus före prisändringsansökan

Subventioneras för patienter vid genotyp 1, 2 och 3 som utvecklat fibrosstadium F2, F3 eller F4. Subventioneras för patienter vid genotyp 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4, i de fall behandling med Viekirax eller Zepatier inte är lämpligt. Subventioneras för patienter vid genotyp 5 och 6 som utvecklat fibrosstadier F2 till F4.

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

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

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

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

Läkemedelskostnad

Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en tolv veckors behandling med Epclusa 431 001 kronor.

Inom ramen för trepartsöverläggningarna avser landstingen att teckna en sidoöverenskommelse med företaget (Gilead) avseende Epclusa som tillförs som underlag i ärendet. Sidoöverenskommelsen innebär att företaget ersätter landstingen med det som överstiger den överenskomna maximala läkemedelskostnaden per patient. Sidoöverenskommelsen innebär att den faktiska läkemedelskostnaden för Epclusa är lägre än sett till det av TLV fastställda priset (AUP). Den maximala läkemedelskostnaden per patient som företaget och landstingen har kommit överens om avseende Epclusa är [-----] kronor.

Behandling av patienter i F0-F1

Med det, mellan landsting och företag, avtalade maximala läkemedelskostnaden uppgår kostnaden per vunnet QALY för behandling av F0-F1 mot att vänta tills patienten når F2 till [-----] kronor. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY upp till ca [-----] kr, se tabell.

Tabell Känslighetsanalyser av att behandla i F0-F1*

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per vunnet QALY
Progressionstid från F0 till F2	9 år		0,4	
	25 år		0,886	
Livskvalitetsvinst av SVR	0,04		0,539	
	0,06		0,809	
Återinfektering	5 %		0,674	
	10 %		0,674	
Diskontering	0 %		0,844	
Andel som uppnår SVR	95 %		0,674	
50 % av patienterna som väntar på behandling går på årliga kontroller	Livskvalitetsvinst av SVR 0,025		0,337	
	Kostnader för patienter som väntar på behandling: 1500 kr per år			
Alternativt scenario	Progressionstid från F0 till F2 25 år		0,443	
	Återinfektering 10 %			
	95 % uppnår SVR			
	50 % av patienterna som väntar på behandling går på årliga kontroller			

*I tomma tabellrutor har sekretessbelagda kostnader tagits bort.

Budgetpåverkan

Det finns idag mellan 35 000 och 45 000 individer som har hepatit C i Sverige och omkring 2000 nya fall av hepatit C rapporteras varje år [1]. Sedan de nya direktverkande antivirala hepatit C-läkemedlen introducerades i slutet av 2014 har i genomsnitt 2 200 patienter behandlas per år. Om ett antagande görs att antal behandlade tredubblas när patienter i F0 och F1 subventioneras skulle det innebära att 6 600 individer kommer att behandlas per år. Epclusa har indikation att användas för patienter i samtliga genotyper. Baserat på kostnaderna reglerade i sidoöverenskommelse för Epclusa beräknas budgetpåverkan bli cirka [-----] kronor för den del av patientpopulationen som kan behandlas med Epclusa, om enbart Epclusa används som behandlingsalternativ.

Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att kostnaden för Epclusa är rimlig i förhållande till den nytta behandlingen ger, för patienter i fibrosstadier F0-F4.

[1] Folkhälsomyndigheten, "Skattning av antalet personer som lever med en hepatit C-infektion i Sverige 2015," Folkhälsomyndigheten 2016.

Bilaga 7 – Läkemedlet Harvoni

Förslag till beslut: **Fortsatt subvention med förändrad begränsning**

Subvention till patienter i samtliga fibrosstadier.

Begränsningstext

Subventioneras vid förskrivning av, eller i samarbete med, läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienten ska också följas upp i samråd med sådan läkare.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Läkemedlet

Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir) är avsett för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna och ungdomar från 12 till 18 år.

Ledipasvir hämmar NS5A proteinet, som är nödvändigt för viral RNA-replikation och virus-sammansättning. Sofosbuvir hämmar hepatit C-virusets RNA-polymeras, NS5B, som är nödvändigt för virusreplikation.

Harvoni kan användas för behandling av patienter med genotyp 1, 4, 5 och 6. Enligt produktresumén även vid genotyp 3, men detta rekommenderas inte i RAVs behandlingsriktlinjer. Behandlingslängden är enligt produktresumén tolv veckor för patienter i fibrosstadier F0 till F3. Åtta veckors behandling kan övervägas för behandlingsnaiva patienter med genotyp 1. Patienter med cirros (F4) och patienter som genomgått levertransplantation rekommenderas tolv veckors behandling med ribavirin eller 24 veckors behandling utan ribavirin. (För övriga alternativa behandlingslängder och kombinationer för specifika patientgrupper se produktresumén.)

TLV bedömer att Harvoni på gruppnivå har jämförbar effekt med övriga behandlingsalternativ.

Subventionsstatus före prisändringsansökan

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 i de fall behandling med Epclusa, Exviera, Viekirax eller Zepatier inte är lämpligt. Subventioneras för patienter vid genotyp 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4, i de fall behandling med Viekirax eller Zepatier och inte är lämpligt. Subventioneras för patienter vid genotyp 5 och 6 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4, i de fall behandling med övriga behandlingsalternativ inte är lämpligt.

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

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

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

Läkemedelskostnad

Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en åtta veckors behandling med Harvoni 287 334 kronor. Behandling i tolv veckor kostar 431 001 kronor.

Inom ramen för trepartsöverläggningarna avser landstingen att teckna en sidoöverenskommelse med företaget (Gilead) avseende Harvoni som tillförs som underlag i ärendet. Sidoöverenskommelsen innebär att företaget ersätter landstingen med det som överstiger den överenskomna maximala läkemedelskostnaden per patient. Sidoöverenskommelsen innebär att den faktiska läkemedelskostnaden för Harvoni är lägre än sett till det av TLV fastställda priset (AUP). Den maximala läkemedelskostnaden per patient som företaget och landstingen har kommit överens om avseende Harvoni är [-----] kronor.

Behandling av patienter i F0-F1

Med det, mellan landsting och företag, avtalade maximala läkemedelskostnaden ger behandling med Harvoni i fibrosstadier F0-F1 en större nytta till en lägre kostnad, jämfört med att vänta med behandling till patienterna når F2 och behandla då. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY upp till ca [-----] kronor, se tabell.

Tabell Känslighetsanalyser av att behandla i F0-F1

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per vunnet QALY
Progressionstid från F0 till F2	9 år		0,4	
	25 år		0,886	
Livskvalitetsvinst av SVR	0,04		0,539	
	0,06		0,809	
Återinfektering	5 %		0,674	
	10 %		0,674	
Diskontering	0 %		0,844	
Andel som uppnår SVR	95 %		0,674	
50 % av patienterna som väntar på behandling går på årliga kontroller	Livskvalitetsvinst av SVR 0,025		0,337	
	Kostnader för patienter som väntar på behandling: 1500 kr per år			
Alternativt scenario	Progressionstid från F0 till F2 25 år		0,443	
	Återinfektering 10 %			
	95 % uppnår SVR			
	50 % av patienterna som väntar på behandling går på årliga kontroller			

Budgetpåverkan

Det finns idag mellan 35 000 och 45 000 individer som har hepatit C i Sverige och omkring 2000 nya fall av hepatit C rapporteras varje år [1]. Sedan de nya direktverkande antivirala hepatit C-läkemedlen introducerades i slutet av 2014 har i genomsnitt 2 200 patienter behandlas per år. Om ett antagande görs att antal behandlade tredubblas när patienter i F0 och F1 subventioneras skulle det innebära att 6 600 individer kommer att behandlas per år. Harvoni har enbart indikation att användas för patienter i genotyp 1 och 4 vilket utgör cirka 50 procent av den totala patientpopulationen (3 300 patienter). Baserat på kostnaderna reglerade i sidoöverenskommelse för Harvoni beräknas budgetpåverkan bli cirka [-----] kronor för den del av patientpopulationen som kan behandlas med Harvoni, om enbart Harvoni används som behandlingsalternativ.

Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att kostnaden för Harvoni är rimlig i förhållande till den nytta behandlingen ger, för patienter i fibrosstadier F0-F4.

[1] Folkhälsomyndigheten, "Skattning av antalet personer som lever med en hepatit C-infektion i Sverige 2015," Folkhälsomyndigheten 2016.

Bilaga 8 – Läkemedlet Sovaldi

Förslag till beslut: **Fortsatt subvention med förändrad begränsning**

Subvention för patienter i samtliga fibrosstadier.

Begränsningstext

Subventioneras vid förskrivning av, eller i samarbete med, läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienten ska också följas upp i samråd med sådan läkare.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Läkemedlet

Sovaldi (sofosbuvir) är avsett för behandling i kombination med andra läkemedel av kronisk hepatit C hos vuxna och ungdomar från 12 till 18 år.

Sofosbuvir hämmar hepatit C-virusets RNA-polymeras, NS5B, som är nödvändigt för virusreplikation.

Sovaldi kan användas i kombination med andra läkemedel för behandling av patienter med alla HCV genotyper. Enligt riktlinjerna från RAV rekommenderas Sovaldi i kombination med Daklinza i genotyp 1, 3 och 4, samt i kombination med Olysio i genotyp 1 och 4. Sovaldi har även indikation i kombination med ribavirin för alla genotyper. Sovaldi rekommenderas även som basbehandling vid återbehandling. Behandlingslängden är mellan tolv till 24 veckor beroende på patientgrupp.

I direkt jämförande studier har Epclusa visats ha bättre effekt än Sovaldi i kombination med ribavirin hos patienter med genotyp 2 och 3. TLV bedömer att Sovaldi på gruppnivå har jämförbar effekt med övriga behandlingsalternativ.

Subventionsstatus före prisändringsansökan

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 i de fall behandling med Epclusa, Exviera, Viekirax eller Zepatier inte är lämpligt. Subventioneras för patienter vid genotyp 2 och 3 som utvecklat fibrosstadium F2, F3 eller F4. Subventioneras för patienter vid genotyp 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4, i de fall behandling med Viekirax eller Zepatier inte är lämpligt. Subventioneras för patienter vid genotyp 5 och 6 som utvecklat fibrosstadium F2, F3 eller F4.

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

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

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

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

Läkemedelskostnad

Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en tolv veckors behandling med Sovaldi 365 901 kronor.

Inom ramen för trepartsöverläggningarna avser landstingen att teckna en sidoöverenskommelse med företaget (Gilead) avseende Sovaldi som tillförs som underlag i ärendet. Sidoöverenskommelsen innebär att företaget ersätter landstingen med det som överstiger den överenskomna maximala läkemedelskostnaden per patient. Sidoöverenskommelsen innebär att den faktiska läkemedelskostnaden för Sovaldi är lägre än sett till det av TLV fastställda priset (AUP). Den maximala läkemedelskostnaden per patient som företaget och landstingen har kommit överens om avseende Sovaldi är [-----] kronor.

Behandling av patienter i F0-F1

Med det, mellan landsting och företag, avtalade maximala läkemedelskostnaden ger behandling med Sovaldi i kombination med ribavirin i fibrosstadier F0-F1 en större nytta till en lägre kostnad, jämfört med att vänta med behandling till patienterna når F2 och behandla då. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY upp till ca [-----] kronor, se tabell.

Tabell Känslighetsanalyser av att behandla med Sovaldi och ribavirin* i F0-F1 jämfört med att vänta till F2**

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per vunnet QALY
Progressionstid från F0 till F2	9 år		0,4	
	25 år		0,886	
Livskvalitetsvinst av SVR	0,04		0,539	
	0,06		0,809	
Återinfektering	5 %		0,674	
	10 %		0,674	
Diskontering	0 %		0,844	
Andel som uppnår SVR	95 %		0,674	
50 % av patienterna som väntar på behandling går på årliga kontroller	Livskvalitetsvinst av SVR 0,025		0,337	
	Kostnader för patienter som väntar på behandling: 1500 kr per år			
Alternativt scenario	Progressionstid från F0 till F2 25 år		0,443	
	Återinfektering 10 %			
	95 % uppnår SVR			
	50 % av patienterna som väntar på behandling går på årliga kontroller			

*Ribavirin antas kosta ca 3000 kronor per behandling.

**I tomma tabellrutor har sekretessbelagda kostnader tagits bort.

Budgetpåverkan

Det finns idag mellan 35 000 och 45 000 individer som har hepatit C i Sverige och omkring 2000 nya fall av hepatit C rapporteras varje år [1]. Sedan de nya direktverkande antivirala hepatit C-läkemedlen introducerades i slutet av 2014 har i genomsnitt 2 200 patienter behandlas per år. Om ett antagande görs att antal behandlade tredubblas när patienter i F0 och F1 subventioneras skulle det innebära att 6 600 individer kommer att behandlas per år. Sovaldi i kombination med ribavirin har indikation att användas för patienter i samtliga genotyper. Baserat på kostnaderna reglerade i sidoöverenskommelse för Sovaldi beräknas budgetpåverkan bli cirka [-----] kronor för den del av patientpopulationen som kan behandlas med Sovaldi och ribavirin, om enbart Sovaldi och ribavirin används som behandlingsalternativ.

Samlad bedömning av resultaten

Sovaldi kan användas tillsammans med ribavirin enligt produktresumén men det rekommenderas inte i de senaste behandlingsriktlinjerna. Dock kan Sovaldi vara en del i kombinationsbehandling med ett flertal andra läkemedel till exempel vid återbehandling.

TLV bedömer att kostnaden för Sovaldi är rimlig i förhållande till den nytta behandlingen ger, för patienter i fibrosstadier F0-F4.

[1] Folkhälsomyndigheten, "Skattning av antalet personer som lever med en hepatit C-infektion i Sverige 2015," Folkhälsomyndigheten 2016.

Bilaga 9 – Läkemedlet Olysio

Förslag till beslut: **Fortsatt subvention med förändrad begränsning**

Begränsningstext

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 och 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 i de fall behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig.

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

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

Subventioneras vid förskrivning av läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Läkemedlet

Olysio (simeprevir) är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna.

Simeprevir hämmar NS3/4A-proteas som är nödvändigt för proteolytisk klyvning av HCV-polyproteinet och som spelar en central roll i virusreplikationen.

Olysio kan användas för behandling av patienter med genotyp 1 och 4 i kombination med Sovaldi. Behandlingslängden är enligt produktresumén tolv veckor för patienter med fibrosstadier F0 till F3. För patienter med cirros (F4) är den rekommenderade behandlingslängden tolv veckor med ribavirin eller 24 veckor utan ribavirin för patienter i genotyp 1 och 4.

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

Subventionsstatus före prisändringsansökan

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 till patienter utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 i de fall behandling med Epclusa, Exviera, Viekirax eller Zepatier inte är lämpligt. Subventioneras för patienter vid genotyp 4 som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4, i de fall behandling med Viekirax eller Zepatier inte är lämpligt.

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

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

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

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

Läkemedelskostnad

Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en tolv veckors behandling med Olysio 236 030 kronor. Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar en tolv veckors kombinationsbehandling av Olysio och Sovaldi 601 931 kronor.

Trepartsöverläggningarna har inte resulterat i någon sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen avseende Olysio.

Budgetpåverkan

Olysio har indikation att användas tillsammans med Sovaldi för patienter i genotyp 1 och 4. Olysio föreslås en subvention för patienter i fibrosstadier F3 och F4 i genotyp 1 och 4 i de fall behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig. Antalet patienter som kommer att behandlas med Olysio i kombination med Sovaldi förväntas därför bli lågt och budgetpåverkan blir därmed liten.

Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att Olysio fortsatt bör ingå i förmånerna eftersom det kan finnas patienter i de högre fibrosstadierna F3-F4 med behov av ytterligare behandlingsalternativ.

Trepartsöverläggningarna under hösten 2017 har resulterat i sidoöverenskommelser till en maximal läkemedelskostnaden under 100 000 kronor per patient, i samtliga genotyper. Kostnaden för Olysio överstiger 100 000 kronor och bör därför begränsas till subvention för fibrosstadium F3-F4 i genotyp 1 och 4 i de fall behandling med läkemedel som föreslås subventioneras för samtliga fibrosstadier inte är lämplig.

Bilaga 10 – Läkemedlet Zepatier

Förslag till beslut: **Fortsatt subvention med förändrad begränsning**

Subvention för patienter i samtliga fibrosstadier.

Begränsningstext

Subventioneras vid förskrivning av, eller i samarbete med, läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienten ska också följas upp i samråd med sådan läkare.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Läkemedlet

Zepatier (elbasvir/grazoprevir) är avsett för behandling av kronisk hepatit C hos vuxna.

Elbasvir hämmar NS5A proteinet, som är nödvändigt för viral RNA-replikation och virussammansättning. Grazoprevir hämmar NS3/4A-proteas som är nödvändigt för proteolytisk klyvning av HCV-polyproteinet och som spelar en central roll i virusreplikationen.

Zepatier kan användas för behandling av patienter med genotyp 1 och 4. Behandlingslängden är enligt produktresumén tolv veckor, men för genotyp 1a och 4 patienter med höga virusnivåer (>800 000 IU/ml) kan 16 veckors behandling med ribavirin övervägas.

TLV bedömer att Zepatier på gruppnivå har jämförbar effekt med övriga behandlingsalternativ.

Subventionsstatus före prisändringsansökan

Subventioneras för patienter vid genotyp 1 och 4 till patienter som utvecklat fibrosstadium F2, F3 eller F4.

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

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

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

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

Läkemedelskostnad

Till det av TLV fastställda priset (AUP) kostar tolv veckors behandling med Zepatier 274 921 kronor. Behandling i 16 veckor kostar 366 561 kronor.

Inom ramen för trepartsöverläggningarna avser landstingen att teckna en sidoöverenskommelse med företaget (MSD) avseende Zepatier som tillförs som underlag i ärendet. Sidoöver-

enskommelsen innebär att företaget ersätter landstingen med det som överstiger den överenskomna maximala läkemedelskostnaden per patient. Sidoöverenskommelsen innebär att den faktiska läkemedelskostnaden för Zepatier är lägre än det av TLV fastställda priset (AUP). Den maximala läkemedelskostnaden per patient som företaget och landstingen har kommit överens om avseende Zepatier är [-----] kronor.

Behandling av patienter i F0-F1

Med det mellan landsting och företag avtalade maximala läkemedelskostnaden ger behandling med Zepatier i fibrosstadier F0-F1 en större nytta till en lägre kostnad jämfört med att vänta med behandling till patienterna når F2. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY upp till ca [-----] kronor, se tabell.

Tabell Känslighetsanalyser av att behandla i F0-F1*

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per vunnet QALY
Progressionstid från F0 till F2	9 år		0,4	
	25 år		0,886	
Livskvalitetsvinst av SVR	0,04		0,539	
	0,06		0,809	
Återinfektering	5 %		0,674	
	10 %		0,674	
Diskontering	0 %		0,844	
Andel som uppnår SVR	95 %		0,674	
50 % av patienterna som väntar på behandling går på årliga kontroller	Livskvalitetsvinst av SVR 0,025		0,337	
	Kostnader för patienter som väntar på behandling: 1500 kr per år			
Alternativt scenario	Progressionstid från F0 till F2 25 år		0,443	
	Återinfektering 10 %			
	95 % uppnår SVR			
	50 % av patienterna som väntar på behandling går på årliga kontroller			

*I tomma tabellrutor har sekretessbelagda kostnader tagits bort.

Budgetpåverkan

Det finns idag mellan 35 000 och 45 000 individer som har hepatit C i Sverige och omkring 2000 nya fall av hepatit C rapporteras varje år [1]. Sedan de nya direktverkande antivirala hepatit C-läkemedlen introducerades i slutet av 2014 har i genomsnitt 2 200 patienter behandlas per år. Om ett antagande görs att antal behandlade tredubblas när patienter i F0 och F1 subventioneras skulle det innebära att 6 600 individer kommer att behandlas per år. Zepatier har enbart indikation att användas för patienter i genotyp 1 och 4 vilket utgör cirka 50 procent av den totala patientpopulationen (3 300 patienter). Baserat på kostnaderna reglerade i sidoöverenskommelse för Zepatier beräknas budgetpåverkan bli cirka [-----] kronor för den del av patientpopulationen som kan behandlas med Zepatier, om enbart Zepatier används som behandlingsalternativ.

Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att kostnaden för Zepatier är rimlig i förhållande till den nytta behandlingen ger, för patienter i fibrosstadierna F0-F4.

[1] Folkhälsomyndigheten, "Skattning av antalet personer som lever med en hepatit C-infektion i Sverige 2015," Folkhälsomyndigheten 2016