

**SÖKANDE**

Gilead Sciences Sweden AB  
Hemvärnsgatan 9, 8 tr.  
171 54 Solna

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 november 2022 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

| Namn      | Form   | Styrka | Förp. | Varunr. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|-----------|--|--------|-------|---------|-----------|-----------|
| Hepcludex | Injektionsflaska, pulver till injektionsvätska | 2 mg   | 30 st | 498933  | 73 122,00 | 74 168,25 |

**Begränsningar**

Subventioneras endast för behandling av kronisk infektion med hepatit D-virus hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom i fibrosstadierna F3 eller F4.

**Villkor**

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

## ANSÖKAN

Gilead Sciences Sweden AB (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Företagets subventionsansökan avser i första hand generell subvention för Hepcludex i monoterapi för vuxna och i andra hand subvention för en begränsad patientpopulation vuxna patienter i fibrosstadierna F3 eller F4.

## UTREDNING I ÄRENDET

Hepatit D (HDV) är ett virus som infekterar levern och kan orsaka allvarlig leversjukdom. Viruset behöver hepatit B-virus (HBV) för att föröka sig och infekterar endast personer med samtidig HBV-infektion. Kronisk HDV-infektion är associerad med en ökad risk för levercirros (skrumplever), sviktande leverfunktion och levercancer som i förlängningen kan leda till död om inte patienten levertransplanteras.

Hepcludex är avsett för behandling av kronisk infektion med HDV i plasma (eller serum) hos HDV-RNA-positiva vuxna patienter med kompenserad leversjukdom. Med kompenserad leversjukdom menas att levern fortfarande kan utföra sina uppgifter medan dekompenenserad leversjukdom kännetecknas av sviktande leverfunktion. Grad av leverskada anges i en skala av fibrosstadier från F0 till F4, där F0 innebär normal levervävnad medan F4 innebär levercirros (skrumplever). Kompenserad leversjukdom innefattar kompenserad fibros (F0-F3) och kompenserad cirros (F4).

Hepcludex är klassificerat som sär läkemedel och fick ett villkorat godkännande av Europeiska kommissionen i juli 2020. Vid ett villkorat godkännande grundar den europeiska läkemedelsmyndighetens rådgivande kommitté (CHMP), sitt positiva yttrande på ett ännu inte heltäckande underlag, men där resultatet tyder på att läkemedlets nytta överväger riskerna. Ett villkorat godkännande kan endast beviljas för läkemedel som fyller ett medicinskt behov (unmet medical need), det vill säga läkemedlet är avsett att användas för en sjukdom eller ett tillstånd för vilken ingen lättillgänglig behandling finns.

Hepcludex innehåller den aktiva substansen bulevirtid som hindrar HBV och HDV från att komma in i levercellerna genom att binda till ett leverprotein som viruset använder som receptor för att tränga in i cellerna. Hepcludex är det första läkemedlet som godkänts för behandling av HDV-infektion.

Det saknas utförliga nationella behandlingsrekommendationer för HDV eftersom behandlingsmöjligheterna är begränsade. Nuvarande behandling är begränsad till peg-IFN $\alpha$  som används off label (utanför godkänt användningsområde) mot HDV-infektion. Effektiv behandling för majoriteten av patienterna med HDV-infektion saknas.

Den kliniska effekten för bulevirtid (Hepcludex) har studerats i två fas II-studier, MYR 202 och MYR 203, och i en fas III-studie, MYR 301. Resultaten visar att behandling med bulevirtid medför en större andel patienter med ett kombinerat behandlingssvar, det vill säga odetekterbar eller hundrafaldig minskning ( $\geq 2\log_{10}$ ) av HDV RNA och normalisering av ALAT, jämfört med ingen behandling. Vid jämförelse med peg-IFN $\alpha$  uppmättes en numeriskt högre andel patienter med behandlingssvar men ingen statistisk signifikans uppnåddes i studien som hade ett lågt patientantal. Vidare har företaget kommit in med en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys (NMA) som stöd för relativ effekt mellan bulevirtid och peg-IFN $\alpha$  respektive bästa understödjande behandling.

1541/2022

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår utvärderas för behandling med Hepcludex hos vuxna patienter med kronisk HDV-infektion och kompenserad leversjukdom. Behandling med Hepcludex i monoterapi för samtliga patienter jämförs med bästa understödjande behandling eller peg-IFN $\alpha$  för patienter som tolererar peg-IFN $\alpha$ .

Vidare har företaget kommit in med en subgruppsanalys för att visa behandlingseffekten i den begränsade patientpopulationen vuxna patienter i fibrosstadierna F3 eller F4. I dessa analyser har företaget använt sig av data från MYR 301 som stratifierats utifrån cirrosstatus. Patienter utan cirros antas representera de med fibrosstadium F3 och patienter med cirros antas representera de med fibrosstadium F4.

Ansökt pris för Hepcludex är 74 168,25 kronor per förpackning (AUP). Detta motsvarar en läkemedelskostnad för Hepcludex (2 mg) på 2 472 kronor per patient och dag eller 902 998 kronor per patient och år.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen), har Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Hepcludex inom läkemedelsförmånerna från den 1 november 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Hepcludex till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

### Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket förmånslagen får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika

1541/2022

värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Innan TLV meddelar beslut i frågor som avses i 7 § förmånslagen ska sökanden och regionerna enligt 9 § samma lag ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

Om det finns särskilda skäl får TLV enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer att svårighetsgraden för kronisk HDV-infektion hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom är hög på gruppnivå. Detta eftersom cirros är förknippad med en förhöjd risk för leverrelaterad död. Risken för leverrelaterad död förhöjs ytterligare vid dekompenenserad cirros (fortskridande leversjukdom) vilket medför negativ inverkan på livskvalitet och ger kraftigt reducerad livslängd.

Peg-IFN $\alpha$  är den idag enda läkemedelsbehandling som rekommenderas mot kronisk HDV-infektion. Användningen av peg-IFN $\alpha$  sker off label och den kliniska effekten av behandlingen är liten.

TLV bedömer att peg-IFN $\alpha$  utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Hepcludex i monoterapi för patienter med kronisk HDV-infektion som tolererar behandling med peg-IFN $\alpha$ . Vidare bedömer TLV att bästa understödjande behandling utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Hepcludex i monoterapi för de patienter som inte tolererar peg-IFN $\alpha$ . Med bästa understödjande behandling avses ingen behandling mot HDV-infektion. Däremot kan behandling av underliggande HBV-infektion med nukleosid-/nukleotidanaloger (NA) förekomma.

TLV bedömer, med stöd av företagets indirekta jämförelse (NMA), att behandling med bulevirtid i monoterapi har bättre effekt än bästa understödjande behandling avseende det kombinerade behandlingssvaret minst hundrafaldig minskning av HDV-nivå samt normalisering av ALAT. Vidare indikerar resultaten i NMA:n en effektfördel för behandling med bulevirtid i monoterapi jämfört med peg-IFN $\alpha$ . Mot bakgrund av detta bedömer TLV att behandling med bulevirtid/Hepcludex i monoterapi sannolikt ger bättre effekt avseende det kombinerade behandlingssvaret jämfört med peg-IFN $\alpha$ . Vad gäller den begränsade patientpopulationen vuxna patienter i fibrosstadierna F3 eller F4 är det kliniska studieunderlaget osäkert, främst på grund av att studierna innehöll få patienter. Underlaget har heller inte delats upp i olika fibrosstadier. Trots dessa osäkerheter utgår TLV från att effektförhållandena föreligger oavsett fibrosstadium.

TLV bedömer att det är rimligt att använda resultaten för bulevirtid och bästa understödjande behandling från MYR 301 som grund för den hälsoekonomiska analysen för den begränsade patientpopulationen (F3-F4). Detta eftersom MYR 301 omfattar en högre

1541/2022

andel patienter med dessa fibrosstadier än patientpopulationen i MYR 203 som ingår i företagets NMA.

TLV har identifierat flera osäkerheter och konstaterar att antalet patienter i de kliniska studierna är få varför resultaten är förknippade med hög osäkerhet. Vidare råder osäkerhet hur länge behandling med Hepcludex bör fortgå. Den optimala behandlingens längd är okänd. Enligt produktresumén bör behandlingen fortsätta så länge den är förenad med klinisk nytta. TLV bedömer, med stöd av de kliniska studierna för bulevirtid, att den kliniska effekten inte är ihållande efter avslutad behandling. Resultatet från de kliniska studierna tyder i stället på att utsättning av behandling leder till en ökad virusnivå. De parametrar som främst påverkar resultatet i TLV:s känslighetsanalyser är behandlingens längd och antal patienter som står på behandling med Hepcludex. En kortare tidshorisont innebär en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara höga.

Trepartsöverläggningar har genomförts och resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Hepcludex till regionerna.

För samtliga patienter skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår enligt TLV:s grundscenario och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen till cirka 974 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling och till cirka 898 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN $\alpha$ . Dessa kostnader överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.

För den begränsade patientpopulationen vuxna patienter i fibrosstadierna F3 eller F4 skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår enligt TLV:s grundscenario och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen till cirka 745 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med bästa understödjande behandling och till cirka 696 000 kronor för Hepcludex i monoterapi jämfört med peg-IFN $\alpha$ . Dessa kostnader överstiger inte den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för behandling av kronisk infektion med hepatit D-virus hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom i fibrosstadierna F3 eller F4. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet

Sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget börjar gälla den 1 november 2022, varför TLV finner att beslutet ska börja gälla först den 1 november 2022.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Mathias Skielta, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars, avdelningschef Magnus Thyberg, överläkaren

1541/2022

Maria Strandberg och professorn Sofia Kälvmemark Sporrang. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Christine Wilhelmsson. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Emma Norrefalk, seniora hälsoekonomen Nathalie Eckard och juristen Åsa Levin deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Christine Wilhelmsson

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.