

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)

## Utvärderad indikation

Paxlovid är avsett för behandling av coronavirussjukdom 2019 (covid-19) hos vuxna som inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19

## Förslag till beslut

Bifall

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Paxlovid
Aktiv substans	nirmatrelvir och ritonavir
ATC-kod	J05
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Pfizer
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-04-12
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av covid-19
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande
Relevant jämförelsealternativ	Veklury
Antal patienter i Sverige	2 611 580 fall och 20 659 avlidna (FHM 1 november 2022)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Företaget uppskattar att [-----] patienter om året kommer att få Paxlovid. Detta motsvarar en försäljning om cirka [-----] kronor (AIP).

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Paxlovid	150 + 100 mg	30 tabletter	9 675,00	9 914,75

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Brolin och Wing Cheng (medicinska utredare), Andreas Böhlin (hälsoekonom) samt Sofia Palmqvist och Björn Collsiöö (jurister)

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

Klinisk expert: Johan Westin, professor och överläkare vid Sahlgrenska sjukhuset som har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experters ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3111/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

# TLV:s bedömning och sammanfattning

## Förslag till beslut **Bifall**

- Covid-19 orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2 som är ett RNA-virus vilket muterar kontinuerligt. Viruset infekterar främst luftvägsceller men kan även infektera celler i njurar, hjärta, kärl och gastrointestinala kanalen.
- Sjukdomsbilden vid covid-19 delas in i olika allvarlighetsgrader, svårighetsgraden är varierande och ger i de flesta fall en lindrig sjukdom där de vanligaste symtomen är övre luftvägssymtom, feber, huvudvärk, muskel- och ledvärk, trötthet, hosta och förlust av lukt-och smaksinne. Vid måttlig sjukdom ses ökande andningsbesvär och tilltagande andnöd. Svår sjukdom kräver sjukhusvård och kännetecknas av uttalad allmänpåverkan och/eller syrgasbehov.
- Paxlovid som innehåller nirmatrelvir och ritonavir, är avsett för behandling av covid-19 hos vuxna som inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19.
- Nirmatrelvir minskar aktiviteten SARS-CoV-2-huvudproteas vilket förhindrar replikation av viruset. Ritonavir hämmar metabolismen av nirmatrelvir, vilket ger ökade koncentrationer av nirmatrelvir.
- För patienter med betydande riskfaktor för att utveckla svår sjukdom, till exempel patienter med hög ålder, betydande immunsuppression eller med multipla riskfaktorer rekommenderas i första hand Paxlovid och i andra hand Veklury vid misstänkt och bekräftad covid-19. Detta enligt det nationella vårdprogrammet för covid-19, publicerat i september 2022.
- TLV bedömer, med stöd av det nationella vårdprogrammet, att Veklury utgör relevant jämförelsealternativ till Paxlovid för behandling covid-19 hos vuxna som inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19.
- Det saknas direkt jämförande studier för att bedöma effekten av Paxlovid i förhållande till Veklury. Företaget anger att Paxlovid förväntas ha åtminstone likvärdig effekt som Veklury när det gäller att undvika sjukhusinläggningar och död. Som stöd för påståendet har företaget inkommit med en naiv jämförelse samt en systematisk metaanalys.
- TLV bedömer, med stöd av anlita expert samt de indirekta jämförelserna, att Paxlovid åtminstone har jämförbar effekt gentemot Veklury med avseende på minskning av antalet dödsfall och sjukhusinläggningar.
- För att visa att kostnaden för Paxlovid är rimlig har företaget kommit in med en kostnadsjämförelse mellan Paxlovid och Veklury.
- Ansökt pris för en förpackning Paxlovid (motsvarande en kur) är 9 914,75 kronor (AUP).
- Priset för Veklury (dnr 931/2021) är 4 951,43 kronor (AUP) för en förpackning med 100 mg koncentrat för injicering. Beroende på behandlingens längd uppgår kostnaden för en rekommenderad kur med Veklury till 29 709 kronor alternativt 33 678 kronor.
- TLV bedömer att företagets kostnadsjämförelse som grundas på läkemedelskostnad per kur utifrån rekommenderad dosering för Paxlovid och Veklury är relevant. TLV konstaterar att behandlingens kostnad med Paxlovid är lägre än med jämförelsealternativet Veklury.
- TLV bedömer att osäkerheter i TLV:s kostnadsjämförelse främst rör de patienter som kommer att behandlas med Paxlovid utanför sjukhus. Paxlovid är kostnadsbesparande för de patienter som behandlas innan de kommer till sjukhus jämfört med Veklury. TLV har dock inte utvärderat användning av Veklury för dessa patienter och kan därför inte bedöma huruvida behandling med Paxlovid är kostnadseffektiv mot ingen behandling. Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i storleken på kostnadsbesparingen är medelhöga men att Paxlovid är kostnadsbesparande i jämförelse med Veklury.

- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Paxlovid är rimliga och att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmånerna m.m. även i övrigt är uppfyllda. Ansökan föreslås därför bifallas.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Covid-19 .....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>12</b>
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
<b>4</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>16</b>
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	16
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	16
<b>5</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>16</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	16
5.2	Författningstext m.m. ....	16
<b>6</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>17</b>
<b>7</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>19</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>20</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	20

# 1 Bakgrund

TLV har fått i uppdrag av regeringen att genomföra hälsoekonomiska bedömningar av covid-19-läkemedel på förfrågan från till exempel Socialstyrelsen eller regionerna. Socialstyrelsen har tidigare skickat en förfrågan till TLV om hälsoekonomisk bedömning av Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) dnr 1367/2022. Underlaget expedierades 2022-09-12.

Detta underlag för beslut avser subventionsansökan för Paxlovid dnr 3311/2022.

## 2 Medicinskt underlag

### 2.1 Covid-19

Nedanstående medicinska sammandrag är hämtat från Nationellt vårdprogram för behandling av covid-19 men TLV har förenklat vissa medicinska termer [1].

Covid-19 orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 tillhör betacoronavirus som även inkluderar SARS-CoV-1 och MERS-CoV vilka orsakar sjukdomarna severe acute respiratory syndrome (sars) respektive middle east respiratory syndrome (mers). SARS-CoV-2 muterar precis som andra RNA-virus kontinuerligt. Viruset infekterar främst luftvägsceller men kan även infektera celler i njurar, hjärta, kärl och gastrointestinala kanalen.

Sjukdomsbilden vid covid-19 är varierande och ger i de flesta fall en lindrig sjukdom där de vanligaste symtomen är övre luftvägssymtom, feber, huvudvärk, muskel- och ledvärk, trötthet, hosta och förlust av lukt-och smaksinne. Inflammation i ögats bindhinna, lätt upphöjda eller knottriga små röda prickar och domningar i huden kan också förekomma liksom gastrointestinala symtom i form av illamående och diarré. Vid måttlig sjukdom ses ökande andningsbesvär och tilltagande andnöd. I detta skede ses ofta förändringar via röntgen se Tabell 1.

Neurologiska och kognitiva komplikationer är vanliga vid sjukhusvårdad covid-19. Vid de svåraste formerna uppstår en allvarlig infektion som inflammerar och skadar lungorna (bilateral interstitiell pneumonit) som kan förvärras till ett kritiskt tillstånd med utveckling av respiratorisk svikt. En mindre andel av de svårast sjuka drabbas även av multipel organsvikt, där njursvikt är vanligast förekommande. Behov av sjukhusinläggning till följd av en syrgaskrävande syrebrist uppstår vanligen efter 7–10 dagar med symtom. Till skillnad från andra luftvägsvirus ger SARS-CoV-2 en kraftig inflammatorisk reaktion. Tromboser (blodproppar) är en relativt vanlig komplikation.

**Tabell 1 Covid-19 delas in i olika allvarlighetsgrader enligt nedanstående definition från Center of Disease Control (CDC):**

Allvarlighetsgrad covid-19	Definitoin
Asymtomatisk	Verifierad akut infektion utan symtom
Mild	Lindrig infektion utan allmänpåverkan eller syrgasbehov.
Måttlig	Infektion med måttlig allmänpåverkan och mild lunginflammation (pneumonit) utan syrgasbehov i vila.
Svår	Infektion med uttalad allmänpåverkan och/eller syrgasbehov eller >50% utbredning av lunginfiltrat. Kräver sjukhusvård.
Kritisk	Infektion med svår respiratorisk svikt, cirkulatorisk chock alternativt multiorgansvikt. Kräver intensivvård.

Hög ålder är den viktigaste riskfaktorn för att drabbas av svår sjukdom och död. Följande underliggande diagnoser medför högst risk för covid-relaterad död: organtransplantation, njursvikt (GFR<30), neurologisk sjukdom, hematologisk malignitet diagnostiserad inom 1 år, övrig immunsuppression, kraftig övervikt (BMI>40) och dåligt reglerad diabetes. Andra viktiga riskfaktorer är ej genomgången covidvaccination, graviditet efter vecka 20, manligt kön, intellektuell funktionsnedsättning, hjärt-kärlsjukdom och cancersjukdom med pågående eller nyligen avslutad behandling. Risken för ett svårare förlopp eller dödlig utgång ökar vid förekomst av flera riskfaktorer.

### *Virusvarianter*

WHO klassar vissa genetiska varianter av SARS-CoV-2 som varianter av särskild betydelse, så kallade "variants of concern" (VOC) för att prioritera det globala övervakning och forskning [2].

Dessa VOC har visat sig kunna samexistera men vanligen avlöser de varandra, vilket anses bero på dels ökad smittsamhet och/eller förmåga att undvika immunitet i befolkningen. Syftet med övervakningen av VOC är också att övervaka dessa nya varianter eventuellt ökade eller minskade förmåga att orsaka allvarlig sjukdom.

VOC Alfa dominerade från hösten 2020 smittspridningen globalt och VOC Alfa stod för över 90 procent av alla fall i Sverige under våren 2021. Under sommaren 2021 tog sedan VOC Delta över i Sverige och globalt och dominerade helt fram till slutet av december 2021. De första rapporterna om VOC Omikron, med betydande förändringar i de gener som kodar för Spikeproteinet, kom från Sydafrika i slutet av november 2021.

VOC Omikron har spridit sig över världen. Omikron har i sin tur fem undervarianter, BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 och BA.5 som alla bör övervakas enligt WHO[2]. Undervarianten av omikron BA.5 är den variant som för närvarande dominerar smittspridningen i Sverige vecka 42 utgörs över 90 procent av de helgenomsekvenserade av bekräftade fall av BA.5 och under fyra procent med BA.2 enligt folkhälsomyndigheten[3].

## **2.2 Läkemedlet**

Paxlovid innehåller substanserna nirmatrelvir och ritonavir. Paxlovid fick marknads-godkännande av Europeiska Kommissionen den 28 januari 2022.

### **2.2.1 Indikation**

Paxlovid är avsett för behandling av coronavirussjukdom 2019 (covid-19) hos vuxna som inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19.

### **2.2.2 Verkningsmekanism**

Nirmatrelvir minskar aktiviteten SARS-CoV-2-huvudproteas (Mpro). Hämning av SARS-CoV-2 Mpro förhindrar replikation av viruset.

Ritonavir hämmar den CYP3A-medierade metabolismen av nirmatrelvir, vilket ger ökade koncentrationer av nirmatrelvir i plasma.

### **2.2.3 Dosering/administrering**

Nedanstående text är i sin helhet hämtad från Paxlovids produktresumé [4].

Den rekommenderade dosen är 300 mg nirmatrelvir (två 150 mg-tabletter) med 100 mg ritonavir (en 100 mg-tablett) som alla tas samtidigt oralt var 12:e timme i 5 dagar. Paxlovid ska administreras så snart som möjligt efter att en diagnos av covid-19 har ställts och inom fem dagar från symtomdebut. Det rekommenderas att hela femdagarsbehandlingen fullföljs även



om patienten behöver sjukhusinläggning på grund av svår eller kritisk covid-19 efter att ha påbörjat behandlingen med Paxlovid.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

#### *Nationella vårdprogrammet för misstänkt och bekräftad covid-19*

Ett nationellt vårdprogram för covid-19 har tagits fram gemensamt av Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi [1]. Den senaste versionen av det aktuella vårdprogrammet publicerades september 2022. Vårdprogrammet uppdateras minst var sjätte månad. Nedanstående text är hämtad från dessa behandlingsrekommendationer, om inget annat anges. Vissa medicinska termer har förenklats av TLV.

Vid lindrig sjukdomsbild rekommenderas i första hand egenvård i hemmet.

Behov av sjukhusvård uppstår vanligen dag 7–10 eller senare i sjukdomsförloppet till följd av brist av syre (hypoxi). Sjukhusvård bör övervägas vid något av följande: allmänpåverkan,  $AF^1 > 24$ /min eller nytillkommen vilo-/ansträngningsandnöd, mättnad  $< 94$  % hos icke-kroniskt lungsjuka, eller annan akut organsvikt.

Riskgrupper för svår sjukdom/död: hög ålder, manligt kön, kronisk njursvikt, hjärt-kärlsjukdom, dåligt reglerad diabetes, kraftig övervikt, kronisk lungsjukdom, neurologisk sjukdom, immunsuppression samt individer som inte har vaccinerats mot covid-19.

Syrgasbehandling är aktuellt för patienter med hypoxi på grund av akut respiratorisk svikt och rekommenderas vid mättnadsnivå  $< 93$  %. Målmättnaden är 92–96 % hos lungfriska och 88–92 % hos patienter med underliggande lungsjukdom, exempelvis KOL. Denna målmättnad gäller i frånvaro av pågående ischemi. Syrgasbehandling kan administreras på olika sätt – via näsgrimpa, olika typer av mask, höglödesgrimpa (HFNC) eller med non-invasiv ventilation NIV (CPAP, BIPAP) och invasiv respiratorbehandling.

Samtidig bakteriell infektion är ovanlig vid covid-19 tidigt i förloppet varför antibiotikabehandling sällan är indicerat initialt men bredspektrumantibiotika kan övervägas vid svår infektion där det inte går att utesluta samtidig bakteriell infektion.

Patienter med svår covid-19-infektion har en förhöjd risk för venös och arteriell tromboembolism. Sjukhusvårdade patienter med covid-19 bör erhålla tromboprofylax, med beaktande av blödningsrisker och andra kontraindikationer. Tromboprofylax kan även övervägas hos icke sjukhusvårdade patienter. Förhöjd profylaxdos rekommenderas ej. Behandlingsdos rekommenderas vid misstänkt eller påvisad trombos. Förlängd profylax rekommenderas i 10–14 dagar vid mild/måttlig sjukdom och 30 dagar vid svår sjukdom förutsatt att kontraindikationer saknas.

Rekommendationen för antiviral läkemedelsbehandling är uppdelad utifrån om patienten har mild eller svår covid-19.

#### ***Mild covid-19 (ingen hypoxi, behöver ej syrgas)***

För patienter som inte har riskfaktorer kopplade till covid-19 rekommenderas ingen specifik läkemedelsbehandling.

För patienter med betydande riskfaktor för att utveckla svår sjukdom, t ex patient med hög ålder, betydande immunsuppression (t ex organtransplantation, stamcellstransplantation,

---

<sup>1</sup> Andningsfrekvens

hematologisk malignitet, primär immunbrist eller behandling med läkemedel som orsakar långvarig B-cellspåverkan) eller med multipla riskfaktorer rekommenderas:

- Paxlovid: 5 dagar (nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2)
- Veklury: 3 dagar (remdesivir 200 mg intravenöst dag 1, sedan 100 mg intravenöst dagligen)
- Monoklonala antikroppar:
  - Endast till patienter som ej utvecklat adekvat antikroppssvar. Val av preparat beroende på subtyp: osäker effekt på ett antal av uppkommande varianter. Vid oklar variant i första hand för närvarande Evusheld (cilgavimab 300 + tixagevimab 300 mg)

### ***Svår covid-19 (hypoxi, syrgaskrävande)***

För patienter som befinner sig i virusreplikativ fas (inom 7 dagar från symtomdebut, lågt cykeltröskelvärde<sup>2</sup> vid PCR testning) rekommenderas:

- Paxlovid: 5 dagar (nirmatrelvir 150 mg två tabletter två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en tablett två gånger dagligen)
- Veklury: 5 dagar (200 mg intravenöst dag 1, sedan 100 mg intravenöst 4 dagar dagligen)
- Monoklonala antikroppar.
  - Endast till patienter som ej utvecklat adekvat antikroppssvar. Val av preparat beroende på subtyp: osäker effekt på ett antal av uppkommande varianter. Vid oklar variant i första hand för närvarande Evusheld 300 +300 mg

Nationella vårdprogrammet skriver vidare att behandling med monoklonala antikroppar vid konstaterad covid-19 kan övervägas till immunsupprimerade patienter med otillräckligt antikroppssvar efter vaccination eller till ovaccinerade, ej tidigare infekterade patienter med hög risk för utveckling av svår sjukdom, som alternativ till övriga antivirala preparat (nirmatrelvir/ritonavir eller remdesivir), exempelvis vid interaktionsproblematik eller njursvikt.

Behandling bör övervägas vid följande tillstånd;

1. Organ- eller benmärgstransplanterade patienter.
2. Patienter med sjukdom / behandlingar som ger upphov till allvarlig B-cellsdefekt, ex vissa patienter med kronisk lymfatisk leukemi eller primär immunbrist (ex CVID eller XLA).
3. Övriga seronegativa patienter med en samlad klinisk bild som medför påtagligt ökad risk för allvarlig covid-19 efter individuell bedömning i samråd med infektionsläkare, ex patienter med dialyskrävande njursvikt eller ovaccinerade patienter med riskfaktorer för utveckling av svår sjukdom.

---

<sup>2</sup> Förkortas Ct. Lågt Ct värde indikerar höga viruskoncentrationer

Vid val av behandling rekommenderar nationella vårdprogrammet följande behandling

- Omikron BA.1: Xevudy 500 mg engångsinfusion
- Omikron BA.2: Evusheld 300 +300 mg
- Omikron BA.4/5/12.1 + okänd virusvariant: För närvarande rekommenderas i första hand behandling med Paxlovid eller Veklury 3–5 dagar, alternativt rekommenderas behandling med Evusheld 300 +300 mg.

Vidare anger Nationella vårdprogrammet att det är viktigt att beakta interaktionsrisken där ritonavir interagerar med många läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 och där vissa interaktioner kan medföra allvarliga risker [1].

### **2.3.2 Jämförelsealternativ**

Företaget anger att relevant jämförelsealternativ till Paxlovid är Veklury. Det finns flera anledningar till detta enligt företaget. För det första anges Paxlovid som förstahandsvalet för patienter med mild covid-19 följt av Veklury som anges som andrahandsalternativ enligt senaste uppdateringen av det nationella vårdprogrammet [1].

För det andra angav TLV i den hälsoekonomiska bedömningen av Paxlovid (dnr. 1367/2022) att Veklury utgjorde ett relevant jämförelsealternativ till Paxlovid. Vid tidpunkten då utvärderingen publicerades angav Nationella vårdprogrammet Xevudy (samt andra monoklonala antikroppar) som förstahandsalternativ för vissa patienter. I den senaste versionen av Nationella Vårdprogrammet från september 2022 utgör de monoklonala antikropparna tredjehandsalternativ för en specifik subgrupp av patienter. För majoriteten av patienter utgör de monoklonala antikropparna inte längre ett aktuellt behandlingsalternativ enligt den senaste versionen av det nationella vårdprogrammet [1]. Företaget har dock även inkommit med en jämförelse mellan Paxlovid och Xevudy vilken inte kommer att beskrivas vidare i den här utredningen.

### **TLV:s diskussion**

Enligt den senaste versionen av det nationella vårdprogrammet (september 2022) rekommenderas Veklury som andrahandsalternativ efter Paxlovid för patienter med betydande riskfaktor för att utveckla svår sjukdom.

Vidare skriver nationella vårdprogrammet att behandling med monoklonala antikroppar vid konstaterad covid-19 kan övervägas till immunsupprimerade patienter med otillräckligt antikroppssvar efter vaccination eller till ovaccinerade, ej tidigare infekterade patienter med hög risk för utveckling av svår sjukdom, som alternativ till övriga antivirala preparat (nirmatrelvir/ritonavir eller remdesivir), exempelvis vid interaktionsproblematik eller njursvikt.

Vid oklar variant rekommenderas i första hand Evusheld. För Omikron BA.1. rekommenderas Xevudy [1]. Den subtyp som just nu dominerar i Sverige (vecka 41, 2022) är BA.5 enligt folkhälsomyndigheten [4]. Inga fall av subtyp BA.1. rapporterades under den aktuella veckan. Med anledning av detta bedöms inte Xevudy vara relevant jämförelsealternativ till Paxlovid i den här utredningen.

För att erhålla bättre koncentrationer av nirmatrelvir innehåller Paxlovid även ritonavir, som är en mycket potent hämmare av leverenzymet CYP3A4 [1]. Samtidig administrering av andra CYP3A4-substrat som kan leda till potentiellt signifikant interaktion och användning, ska endast övervägas om fördelarna överväger riskerna. Paxlovid är således kontraindicerat vid samtidig behandling med läkemedel som är starkt beroende av CYP3A för att metaboliseras. TLV antar att för patienter till vilka behandling med Paxlovid är kontraindicerad på grund av läkemedelsinteraktioner kan Veklury vara ett behandlingsalternativ. TLV:s anlitate expert anger

att ett problem med Paxlovid är interaktioner med andra läkemedel vilket gör att man i vissa fall i stället måste använda remdesivir (Veklury) eller monoklonaler.

Veklury är avsett för behandling av coronavirussjukdom 2019 (covid-19) hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre och som väger minst 40 kg) med lunginflammation som kräver syrgas-tillskott (syrgas med lågt eller högt flöde, eller annan non-invasiv ventilation vid behandlingsstart). Veklury är avsett att administreras via intravenös infusion efter rekonstitution och spädning. Användning av Veklury är begränsad till sjukvårdsanläggningar där patienter kan övervakas noggrant.

Paxlovid är en tablettbehandling som ska administreras så snart som möjligt efter att en diagnos av covid-19 har ställts och inom fem dagar från symtomdebut. TLV noterar att det finns skillnader mellan de patientgrupper som är indicerade till behandling med Veklury respektive Paxlovid. Det är troligt att behandling med Paxlovid kommer att sättas in till patienter med mildare symtom till skillnad från de patienter som är indicerade att behandlas med Veklury. Skillnaderna mellan patientgrupperna bidrar med osäkerheter som skulle kunna påverka kostnadseffektiviteten.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, med stöd av det nationella vårdprogrammet att Veklury utgör relevant jämförelsealternativ till Paxlovid för behandling av covid-19 hos vuxna som inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19.

TLV noterar att det finns skillnader mellan patientgruppen som är indicerad Paxlovid och den som är indicerad Veklury vilket bidrar med osäkerheter som skulle kunna påverka kostnadseffektiviteten.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Den kliniska effekten och säkerheten av Paxlovid, nirmatrelvir med ritonavir (NMV-r), är baserad på EPIC-HR, en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fasII/fas III-studie på icke sjukhusinlagda symtomatiska vuxna patienter med laboratoriebekräftad diagnos på SARS-CoV-2-infektion [5].

#### Metod

EPIC-HR utfördes på 343 center över hela världen. Det primära effektmåttet var andelen patienter med covid-19 relaterad sjukhusinläggning eller dödsfall oavsett orsak till och med dag studiedag 28.

Studien inkluderade vuxna patienter (över 18 år) med minst en av följande riskfaktorer för progression till allvarlig sjukdom: diabetes, övervikt (BMI > 25), kronisk lungsjukdom (inklusive astma), kronisk njursjukdom, rökare, immunsuppressiv sjukdom eller immunsuppressiv behandling, hjärt-kärlsjukdom, hypertoni, sicklecellanemi, störningar i den neurologiska utvecklingen, aktiv cancer, medicinskt relaterat teknikberoende eller en ålder på 60 år eller äldre oavsett samtida sjukdom. Deltagare med covid-19 symptomdebut inom fem dagar före studiestart inkluderades i studien. Studien exkluderade personer med tidigare covid-19 infektion samt vaccinerade patienter.

Totalt 2 246 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till NMV-r eller placebo oralt var 12:e timme i fem dagar. Vid baslinjen var den genomsnittliga åldern 46 år och 13 procent av patienterna var 65 år eller äldre. Patienterna hade främst SARS-CoV-2-varianten Delta (98%) i båda behandlingsarmarna.

Analysen utfördes enligt den modifierade "intention-to-treat"-analysuppsättningen (mITT) (alla behandlade patienter med symtomdebut inom tre dagar som inte fick eller förväntades få terapeutisk monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19). Primärt effektmått som studerades var andelen patienter med covid-19 relaterad sjukhusinläggning eller dödsfall oavsett orsak till och med dag studiedag 28.

Ett sekundärt effektmått var den slutgiltiga analysen utifrån mITT1-analysuppsättningen (alla behandlade patienter med symtomdebut inom fem dagar som vid baslinjen inte fick eller förväntades få terapeutisk monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19).

## Resultat

Bestämning av den primära effekten baserades på en planerad analys omfattande 1 379 patienter i mITT-populationen (alla behandlade patienter med symtomdebut inom tre dagar). 0,72 procent (5/697) patienter i NMV-r gruppen och 6,45 procent (44/682) i placebogruppen blev inlagda på sjukhus för Covid-19 eller dog till fram till och med dag 28. Den absoluta riskreduktionen var -5,8 procent med ett 95 procent KI på (-7,78 %; -3,84 %) och relativa riskreduktionen 88,9 procent. Se Tabell 2.

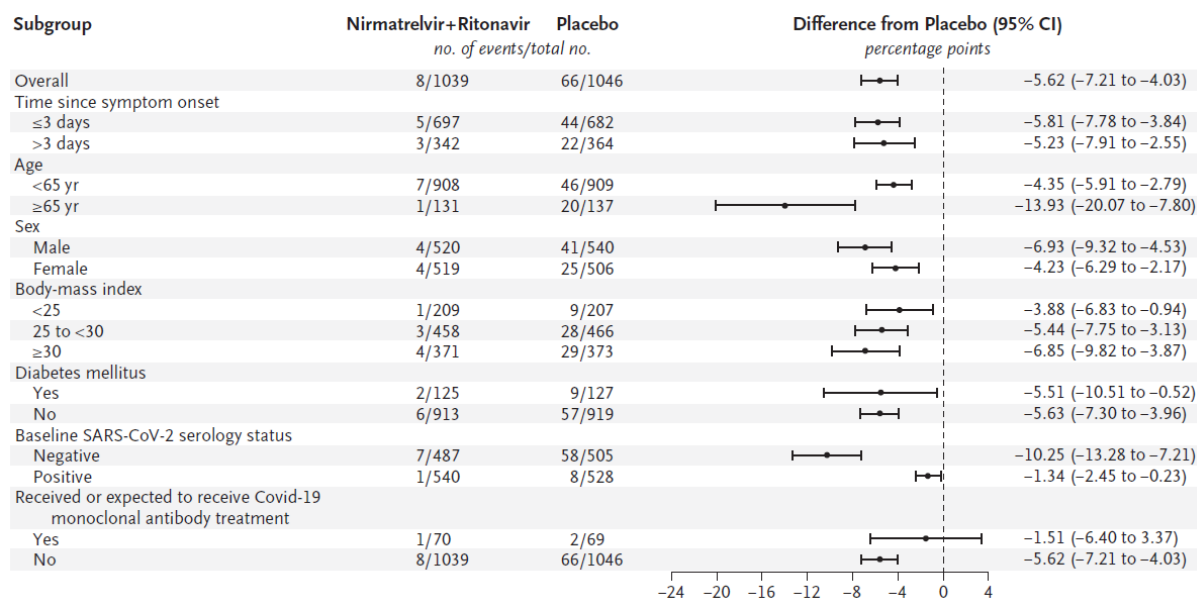
**Tabell 2 Effekt EPIC-HR hos patienter som behandlades inom 3 dagar respektive 5 dagar med symtomdebut och som inte fick eller förväntades få monoklonala antikroppar mot covid-19 vid randomisering (mITT och mITT1)**

	Behandlade patienter med symtomdebut inom tre dagar		Behandlade patienter med symtomdebut inom fem dagar	
	NMV-r n=697	Placebo n=682	NMV-r n=1039	Placebo n=1046
Sjukhusinläggning pga covid-19	5 (0,72%)	44 (6,45%)	8 (0,77%)	66 (6,31%)
Död oavsett orsak	0	9 (1,32%)	0	12 (1,15%)
Andel patienter med sjukhusinläggning eller död oavsett orsak (95% KI)	0,72% (0,30 till 1,73)	6,53% (4,90 till 8,68)	0,78% (0,39 till 1,56)	6,40% (5,06 till 8,08)
Relativ riskreduktion mot placebo	88,9%		87,8%	

Absoluta och relativa riskreduktionen bibehölls i den sekundära slutliga analysen som involverade 2085 patienter i den modifierade ITT1-populationen (patienter som påbörjade behandlingen inom fem dagar efter första symtom). Åtta av 1 039 patienter (0,77%) i NMV-r gruppen och 66 av 1 046 (6,31%) i placebogruppen lades in på sjukhus för Covid-19 eller dog av någon orsak fram till och med dag 28 ( $P < 0,001$ ), motsvarande en relativ riskminskning på 87,8 procent. Alla 12 dödsfall inträffade i placebogruppen.

Resultat från subgruppsanalyserna var konsekventa, oavsett ålder, kön, ras, BMI, baslinjeserologistatus, virusmängd vid baslinjen (figur 1).

**Figur 1.** Subgruppsanalys av patienter som behandlades inom 5 dagar som hade sjukhusinläggning på grund av covid-19 eller död av vilken orsak som helst till dag 28



### Oönskade händelser i de kliniska studierna

Det rapporterades inga allvarliga oönskade händelser som var mer vanligt förekommande i NMV-r gruppen, än i placebogruppen.

### Biverkningar enligt produktresumén

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under behandling med NMV-r var dysgeusi, förändring av smaksinnet (5,6 %), diarré (3,1 %), huvudvärk (1,4 %) och kräkningar (1,1 %).

### Interaktioner

Ritonavir, som är en mycket potent hämmare av leverenzymet CYP3A4 [1]. Samtidig administrering av andra CYP3A4-substrat som kan leda till potentiellt signifikant interaktion och användning ska endast övervägas om fördelarna överväger riskerna. Paxlovid är således kontraindicerat vid samtidig behandling med läkemedel som är starkt beroende av CYP3A för att metaboliseras och för vilka förhöjda koncentrationer är förknippade med allvarliga och/eller livshotande reaktioner. Vidare kan läkemedel som är potenta CYP3A-inducerare leda till signifikant minskade koncentrationer av nirmatrelvir/ritonavir i plasma vara förknippade med eventuell förlust av virologiskt svar och möjlig resistens [5].

Nedan anges ett urval av de läkemedel som är kontraindicerade med Paxlovid [5].

- Adrenerga alfa-1-receptorblockerare: alfuzosin
- Analgetika: petidin, propoxifen
- Kärilvidgande medel: ranolazin
- Cancerläkemedel: neratinib, venetoklax
- Antiarytmika: amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinedin
- Antibiotika: fusidinsyra, rifampicin
- Antikonvulsiva medel: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- Giktmedel: kolkicin
- Antihistaminer: astemizol, terfenadin
- Antipsykotika/neuroleptika: lurasidon, pimozid, klozapin, kvetiapin
- Ergotderivat: dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin
- Motilitetsfrämjande medel: cisaprid
- Traditionellt växtbaserat läkemedel: johannesört (*Hypericum perforatum*)
- Lipidmodifierande medel: HMG Co-A-reduktashämmare: lovastatin, simvastatin
- Hämmare av mikrosomalt triglyceridtransferprotein (MTTP): lomitapid
- PDE5-hämmare: avanafil, sildenafil, vardenafil

- Sedativa läkemedel/hypnotika: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oraltmidazolam och triazolam

### TLV:s diskussion

EMA anser att behandling med NMV-r minskar sjukhusinläggningar och dödlighet för patienter som har ökad risk att utveckla allvarlig sjukdom på grund av covid-19[6].

Den relativa effektstorleken till fördel för Paxlovid gentemot ingen behandling är osäker på grund av förändring över tid i risk för covid-19-relaterad sjukhusinläggning eller död. EPIC-HR genomfördes inte med patienter som hade omikronvarianten av covid-19. En annan faktor som bidrar till osäkerheten är att de kliniska studierna genomfördes med personer som var ovaccinerade.

EMA anser också att säkerhetsprofilen för patienter som behandlas med NMV-r överlag är i linje med säkerhetsprofilen för obehandlade patienter och är hanterbar[6].

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att behandling med nirmatrelvir i kombination med ritonavir, i jämförelse med placebo, minskar risken för sjukhusinläggning med anledning av covid-19 eller död oavsett orsak.

### 2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande studier för att bedöma effekten av Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir (NMV-r)) i förhållande till Veklury (remdesivir).

Företaget anger att Paxlovid förväntas ha åtminstone likvärdig effekt som Veklury när det gäller att undvika sjukhusinläggningar och död utifrån den naiva jämförelsen företaget bifogat (Tabell 3)

Företaget har som ytterligare stöd bifogat resultatet från en systematisk metaanalys. TLV kommer framför allt belysa källorna för effekten gentemot relevant jämförelsealternativ mot NMV-r.

**Tabell 3 : Naiva jämförelsen mellan Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) i förhållande till Veklury (remdesivir)**

COVID-19 therapy (form)	Study	Patient population	Key efficacy results
Remdesivir (IV infusion)	PINETREE (NCT04501952) <sup>52</sup> Phase III, randomised (1:1) controlled trial to assess the safety and efficacy of remdesivir (n=292) vs. placebo (n=292)	Non-hospitalised high-risk patients with mild or moderate COVID-19 who were: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥12 years of age with ≥1 pre-existing risk factor for severe disease</li> </ul> Aged ≥60 years, regardless of other risk factors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remdesivir reduced the risk of COVID-19 related hospitalisation or death from any cause by Day 28 by 87% compared with placebo (HR: 0.13; 95% CI: 0.03, 0.59; p=0.008)</li> <li>• 34.8% of patients treated with remdesivir reported alleviation of symptoms by Day 14 compared with 25.0% treated with placebo (rate ratio: 1.41; 95% CI: 0.73, 2.69)</li> <li>• Reduction in viral load was similar between remdesivir and placebo, with an LS mean difference in the time-weighted average change in viral load from baseline to Day 7 of 0.07 log<sub>10</sub> copies/mL (95% CI: -0.10, 0.24)</li> </ul>

Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir) (oral tablets)	EPIC-HR (NCT04960202) <sup>24</sup> Phase II/III, randomised (1:1) controlled trial to assess the safety and efficacy of Paxlovid (n=1,120) vs. placebo (n=1,126)	Non-hospitalised adult patients with mild or moderate COVID-19 at increased risk of progression to severe disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>The estimated rate of COVID-19 related hospitalisation or death from any cause by Day 28 was lower in patients treated with Paxlovid (0.72%; 0 deaths) vs. placebo (6.53%; 9 deaths) <ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment difference: -5.81 percentage points (95% CI: -7.78, -3.84; p&lt;0.001)</li> <li>Relative risk reduction: 88.9%</li> </ul> </li> <li>On-treatment reductions in viral load were statistically significantly greater with Paxlovid than placebo (by a factor of 10) at Day 5 among patients treated within 3 days of symptom onset (p&lt;0.001)</li> </ul>
--	--	---	---

### Systematisk metaanalys: Pitre et al, 2022

Pitre et al [7] genomförde en nätverksmetaanalys med Epistemonikos COVID-19 L-OVE (Living Overview of Evidence) databas för randomiserade kliniska prövningar där jämförelse gjordes mellan olika antivirala behandlingar och placebo hos vuxna patienter. En bedömning av säkerheten på bevisbördan gjordes enligt Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) skalan.

Författarna identifierade 41 kliniska prövningar med 16 unika läkemedel, prövningarna inkluderade sammanlagt 18 568 patienter.

#### Resultat

I resultaten från den systematiska metaanalysen är det framför allt jämförelsen mellan NMV-r och remdesivir som är av intresse för utredningen. Resultaten visar att NMV-r minskar risken för dödsfall jämfört med placebo (11,7 färre dödsfall per 1 000, 95 % konfidensintervall [CI] 13,1 till 2,6 färre för NMV-r; medel säkerhet) (Figur 3). NMV-r kan också reducera antalet sjukhusinläggningar (46,2 färre sjukhusinläggningar per 1 000, 95 % CI 50,1 till 38,9 färre; hög säkerhet)[7].

**Figur 3: Resultat från systematiska metaanalysen med effektjämförelse Paxlovid och Veklury [7]**

GRADE recommendation				
High certainty	Definitely more beneficial than standard care	Definitely more harmful than standard care	Definitely no different than standard care	
Moderate certainty	Probably more beneficial than standard care	Probably more harmful than standard care	Probably no different than standard care	
Low certainty	May be more beneficial than standard care	May be more harmful than standard care	May be no different than standard care	
Very low certainty	Very uncertain	Very uncertain	Very uncertain	
Risk difference per 1000 (95% CI)*†				
Drug	Death	Hospital admission	Mechanical ventilation	Adverse events that led to stopping the drug
Placebo or standard care, baseline risk per 1000, median	13.3 (0.0 to 20.0)	54.4 (33.0 to 60.0)	22.0 (0.0 to 47.6)	20.0 (16.0 to 28.0)
Nirmatrelvir–ritonavir	-11.7 (-13.1 to 2.6)‡	-46.2 (-50.1 to -38.9)		-9.5 (-14.3 to -4.8)
Molnupiravir	-10.9 (-12.6 to -4.5)‡	-16.3 (-27.2 to 0)‡	-13.0 (-18.3 to 0)‡	-4.4 (-11.0 to 2.1)
Remdesivir	-2.4 (-6.2 to 3.4)‡§	-39.1 (-48.7 to -13.7)§¶	-11.8 (-18.9 to 12.1)¶	28.3 (-85.8 to 142.4)¶**

Enligt metaanalysen har remdesivir troligen inte en effekt på risken för dödsfall, men kan minska sjukhusinläggningar (39,1 färre sjukhusinläggningar per 1 000, 95 % CI 48,7 till 13,7 färre; låg säkerhet).



### **TLV:s diskussion**

TLV anser att den systematiska metaanalysen av Pitre et al.,[7] är genomförd i enlighet med internationell standard. Resultaten visar att Paxlovid har bättre effekt än Veklury med avseende på minskning av antalet dödsfall och åtminstone jämförbar effekt när det gäller minskning av sjukhusinläggningar.

Dock finns det kvarstående faktorer som kan medföra osäkerhet i tolkning av resultaten. Dessa faktorer inkluderar 1) de kliniska försöken har övervägande ovaccinerade patienter och har olika andelar patienter med riskfaktorer; 2) utvecklingen av virusvarianter med behandlingsresistens och med olika effekter på sjuklighet och dödlighet och 3) hur generaliserbara data är med avseende på sjukhusvistelser från studier utförda före tillkomsten av omikron-varianterna.

TLV:s kliniska expert anger vid en jämförelse att effekten av Paxlovid sannolikt är åtminstone lika bra eller möjligen bättre än för Veklury, och sannolikt oberoende av vilken virusvariant som behandlas, även om direkt jämförande studier saknas. En fördel med Paxlovid är också att behandlingen ges oralt och därför kan genomföras i öppen vård.

Företagets antagande att Paxlovid åtminstone har jämförbar effekt gentemot Veklury stöds av expertens uttalande och de indirekta analyserna beskrivna ovan. Eftersom det saknas direkt jämförande effektstudier samt att studierna saknar omikronpatienter, är osäkerheten gällande nyttan emellertid stor.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, med stöd av anlitate expert samt de indirekta analyserna, att Paxlovid åtminstone har jämförbar effekt gentemot Veklury med avseende på minskning av antalet dödsfall och sjukhusinläggningar.

## 3 Hälsoekonomi

För att visa att kostnaden för Paxlovid är rimlig har företaget kommit in med en kostnadsjämförelse mellan Paxlovid och Veklury.

### 3.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 3.1.1 Kostnader för läkemedlet

##### *Paxlovid*

Den rekommenderade dosen Paxlovid är två tabletter nirmatrelvir och en tablett ritonavir två gånger dagligen (på morgonen och på kvällen). En behandlingskur pågår i fem dagar. En förpackning Paxlovid innehåller totalt 30 tabletter (20 med nirmatrelvir och 10 med ritonavir) vilket motsvarar en full behandlingsomgång.

Företaget ansöker om ett pris per förpackning om 9 675 kronor (AIP), motsvarande 9 914,75 kronor (AUP).

##### *Veklury*

Priset för Veklury (dnr 931/2021) uppgår till 4 951,43 kronor (AUP) för en förpackning med 100 mg koncentrat för injicering.

För patienter inlagda på sjukhus antar företaget att en genomsnittlig behandling pågår i fem dagar (motsvarande sex förpackningar), vilket är i linje med rekommenderad dosering enligt produktresumén (se 2.3.1). Med denna dosering uppgår kostnaden för fem dagars behandling till 29 709 kronor.

För patienter som behandlas utanför sjukhus antar företaget att en genomsnittlig behandling pågår i tre dagar (motsvarande fyra förpackningar), vilket är i linje med rekommenderad dosering enligt produktresumén (se 2.3.1). Företaget baserar priset för dessa patienter på TLV:s utredning av Veklury (931/2021). Med denna dosering uppgår kostnaden för tre dagars behandling till 19 806 kronor.

TLV noterar att det uppdaterade Nationella Vårdprogrammet från september 2022 som ändrats sedan TLV:s tidigare utredning ger utrymme för att en patient kan behandlas utanför sjukhus i upp till fem dagar.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att priserna för Veklury ska baseras på det pris TLV använde i klinikläkemedelsutredningen av Veklury (dnr 931/2021) eftersom läkemedlet endast administreras av vårdpersonal inom slutenvården. Läkemedelskostnaden för Veklury för en tre dagars lång behandling uppgår därmed till 19 806 kronor.

#### 3.1.2 Administreringskostnader

##### *Veklury*

Enligt företaget tillkommer tre administreringskostnader motsvarande 4 624 kronor per administreringstillfälle för patienter som inte behandlas på sjukhus. Företaget poängterar även att transportkostnader till och från sjukhus bör vara inkluderade.

TLV noterar att det uppdaterade Nationella Vårdprogrammet från september 2022 som ändrats sedan TLV:s tidigare utredning ger utrymme för att en patient kan behandlas utanför sjukhus i upp till fem dagar. I ett sådant scenario skulle fem administreringskostnader (4 624 kronor styck) inkluderas.

Företaget hänvisar till TLV:s utredning (dnr 931/2021) av Veklury för de patienter som behandlas på sjukhus och får fem dagars behandling med Veklury. Dessa patienter antas inte ha någon extra administreringskostnad.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att administreringskostnaden för patienter som inte befinner sig på sjukhus och behandlas med Veklury är rimlig.

TLV bedömer, med stöd av rekommenderad dosering enligt produktresumén för Veklury, att för patienter som behandlas utanför sjukhus är fem dagars behandling med Veklury ovanligt och att kostnadsjämförelsen för de patienterna bör fokusera på tre dagars behandling.

För patienter som behandlas på sjukhus bedöms inga ytterligare administreringskostnader tillkomma.

### 3.1.3 TLV:s kostnadsjämförelse

Läkemedelskostnaden för Veklury uppgår till 29 709 kronor för en fem dagars kur under förutsättning att patienten redan befinner sig på sjukhus, se 3.1.1. Läkemedelskostnaden inkluderar inte en administrativ kostnad för injicering; även för en patient under uppsyn inom slutenvården kan en marginell extra administreringskostnad tillkomma. Om patienten inte befinner sig på sjukhus tillkommer administreringskostnader vilka som mest kan uppgå till fem behandlingsdagar och därmed totalt 23 120 kronor.

Paxlovid är en tablettbehandling som inte behöver administreras av vårdpersonal och har därmed ingen administreringskostnad.

Kostnaden per kur för Paxlovid ska jämföras med kostnaden per kur för Veklury, se Tabell 4. Kostnaden för Paxlovid är lägre än kostnaden för samtliga kurer med Veklury.

Tabell 4 TLV:s kostnadsjämförelse, SEK.

Läkemedel	Behandling	Läkemedelskostnad per kur	Administrativ kostnad per kur	Total behandlingskostnad per kur
Veklury	Kur 5 dagar på sjukhus	29 709 kr	0 kr	29 709 kr
	Kur 5 dagar utanför sjukhus	29 709 kr	23 120 kr	52 829 kr
	Kur 3 dagar utanför sjukhus	19 806 kr	13 872 kr	33 678 kr
Paxlovid	Kur 5 dagar utanför sjukhus	9 915 kr	0 kr	9 915 kr

**TLV:s bedömning:** Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar (se avsnitt 2.4.2) mellan Paxlovid och jämförelsealternativet Veklury utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen.

TLV utgår från att en behandling eller kur krävs för att uppnå jämförbar effekt. Därmed jämförs behandlingskostnaderna per kur i TLV:s kostnadsjämförelse.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandling med Paxlovid är kostnadsbesparande då kostnaden understiger behandlingskostnaden för Veklury, utifrån rekommenderad behandlingens längd.

### 3.1.4 Osäkerhet i resultaten

En osäkerhet i TLV:s resultat är att Paxlovids indikation innefattar patienter som inte behandlas på sjukhus, se avsnitt 2.3.2. TLV:s utvärdering av Veklury (dnr 931/2021) bygger på att patienter redan befinner sig på sjukhus när Veklury ges och det är under dessa förutsättningar resultaten i utredningen av Veklury är relevanta.

Folkhälsomyndigheten skriver att det den 9 februari 2022 infördes en ny provtagningsindikation så att testning och smittspårning syftar till att skydda personer i hälso- och sjukvården och äldreomsorgen som har ökad risk för allvarlig sjukdom i covid-19. Den nya provtagningsindikationen fokuserar på personal, patienter och omsorgstagare inom hälso- och sjukvård och äldreomsorg [8]. Att få ett test för covid-19 sker därmed i närmare anslutning till sjukhusvård än det gjort historiskt varpå indikation för Paxlovid inte bör bli mycket bredare än de som historiskt har förskrivits Veklury i anslutning till slutenvården.

Paxlovid är kostnadsbesparande för de patienter som behandlas innan de kommer till sjukhus jämfört med Veklury. TLV har dock inte utvärderat Veklury för dessa patienter och kan därför inte säga om behandling med Paxlovid är kostnadseffektivt mot ingen behandling för dessa patienter.

Läkemedelskostnaderna och administreringskostnaderna i analysen är i linje med accepterade kostnader i tidigare utförd hälsoekonomisk utredning av Veklury (dnr 931/2021). Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i storleken på kostnadsbesparingen är medelhöga men att Paxlovid är kostnadsbesparande i jämförelse med Veklury.

### 3.1.5 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar antalet patienter som är aktuella för behandling med Paxlovid baserat på data på patienter äldre än 65 år med samsjuklighet och immunosupprimerade patienter. Företagets data hänvisas till Socialstyrelsen [9, 10], Folkhälsomyndigheten [11] och till en studie av Sun J, Zheng m.fl [12]. Företagets beräkning resulterar i en uppskattning på att [-----] patienter om året kommer att behandlas med Paxlovid vilket motsvarar cirka [-----] i läkemedelskostnader. Företaget håller uppskattningen konstant mellan åren beroende på osäkerheter kring framtida antal patienter.

#### TLV:s diskussion

TLV anser att det föreligger höga osäkerheter i att uppskatta hur många som kommer att behandlas för covid-19 då spekulering om kommande infektionsvågor ingår i uppskattningen.

Folkhälsomyndigheten har presenterat tre olika scenarier för hur smittspridningen av covid-19 kan komma att utvecklas fram till 20 januari 2023 [13]. Scenarierna har en uppdelning på patienter med ålder under 70 år eller 70 år och högre. Gruppen 70 år eller högre kan användas som en proxy för patienter som kommer att behandlas med Paxlovid även om användandet av en proxy alltid medför osäkerheter. Dessa scenarier har en tidsram på 14 veckor, genomsnittet för dessa veckor kan användas för att uppskatta hur många patienter som är 70 år eller äldre som kan komma att smittas över ett år. Antal smittade patienter som är 70 år eller äldre utspjutt över ett år varierar mellan cirka 20 000 patienter (scenario 0), cirka 81 500 patienter (scenario 1) och cirka 104 300 patienter (scenario 2). Detta bidrar sannolikt till en underskattning av antalet patienter som kan vara aktuella för behandling med Paxlovid eftersom hög ålder inte är den enskilda riskfaktorn av betydelse för ökad risk att utveckla svår sjukdom. Däremot över-skattas troligtvis antalet patienter som kommer att behandlas med Paxlovid eftersom analysen baseras på ett uppskattat antal smittade patienter och det är osäkert om alla patienter med någon riskfaktor för att utveckla svår sjukdom kommer att testa sig vid enbart milda symtom.

**TLV:s bedömning:** TLV instämmer med företaget att det är osäkert att skatta framtida budgetpåverkan i och med att det bygger på osäkra antaganden om framtida smittspridning.

TLV bedömer att företagets budgetpåverkan kan tänkas vara i linje med folkhälsomyndighetens mest optimistiska prognos. Därmed bedöms budgetpåverkan vara underskattad av företaget.

Paxlovid bedöms ta andelar från befintlig marknad.

### **3.1.6 Samlad bedömning av resultaten**

TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för behandling med Paxlovid är lägre än kostnaden för jämförelsealternativet Veklury.

## 4 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Utredningen av Paxlovid hos National Institute for Healthcare Excellence, NICE, i Storbritannien samt hos Canada's Drug and Health Technology Agency CADTH är pågående.

### 4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Företaget har avböjt att komma in med priser i andra länder och hänvisar till att länderna i Europa inte för tillfället publicerar priser. Företaget förväntar sig att priser kommer att publiceras från 2023.

## 5 Regler och praxis

---

### 5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

## 6 Sammanvägning

---

Covid-19 orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2 som är ett RNA-virus vilket muterar kontinuerligt. Viruset infekterar främst luftvägsceller men kan även infektera celler i njurar, hjärta, kärl och gastrointestinala kanalen. Sjukdomsbilden vid covid-19 delas in i olika allvarlighetsgrader, svårighetsgraden är varierande och ger i de flesta fall en lindrig sjukdom där de vanligaste symtomen är övre luftvägssymtom, feber, huvudvärk, muskel- och ledvärk, trötthet, hosta och förlust av lukt-och smaksinne. Vid måttlig sjukdom ses ökande andningsbesvär och tilltagande andnöd. Svår sjukdom kräver sjukhusvård och kännetecknas av uttalad allmänpåverkan och/eller syrgasbehov.

Paxlovid som innehåller nirmatrelvir och ritonavir, är avsett för behandling av covid-19 hos vuxna som inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19. Nirmatrelvir minskar aktiviteten SARS-CoV-2-huvudproteas vilket förhindrar replikation av viruset. Ritonavir hämmar metabolismen av nirmatrelvir, vilket ger ökade koncentrationer av nirmatrelvir.

För patienter med betydande riskfaktor för att utveckla svår sjukdom, till exempel patienter med hög ålder, betydande immunsuppression eller med multipla riskfaktorer rekommenderas enligt senaste versionen av Nationella vårdprogrammet för misstänkt och bekräftad covid-19, i första hand Paxlovid och i andra hand Veklury.

TLV bedömer, med stöd av det nationella vårdprogrammet, att Veklury utgör relevant jämförelsealternativ till Paxlovid för behandling covid-19 hos vuxna som inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19.

Det saknas direkt jämförande studier för att bedöma effekten av Paxlovid i förhållande till Veklury. Företaget anger att Paxlovid förväntas ha åtminstone likvärdig effekt som Veklury när det gäller att undvika sjukhusinläggningar och död. Som stöd för påståendet har företaget inkommit med en naiv jämförelse samt en systematisk metaanalys.

TLV bedömer, med stöd av anlita expert samt de indirekta jämförelserna, att Paxlovid åtminstone har jämförbar effekt gentemot Veklury med avseende på minskning av antalet dödsfall och sjukhusinläggningar.

För att visa att kostnaden för Paxlovid är rimlig har företaget kommit in med en kostnadsjämförelse mellan Paxlovid och Veklury.

Ansökt pris för en förpackning Paxlovid (motsvarande en kur) är 9 914,75 kronor (AUP).

Priset för Veklury (dnr. 931/2021) är 4 951,43 kronor (AUP) för en förpackning med 100 mg koncentrat för injicering. Beroende på behandlingstid uppgår kostnaden för en rekommenderad kur med Veklury till 29 709 kronor alternativt 33 678 kronor.

TLV bedömer att företagets kostnadsjämförelse som grundas på läkemedelskostnad per kur utifrån rekommenderad dosering för Paxlovid och Veklury är relevant. TLV konstaterar att behandlingens kostnaden med Paxlovid är lägre än den för jämförelsealternativet Veklury.

TLV bedömer att osäkerheter i TLV:s kostnadsjämförelse främst rör de patienter som kommer att behandlas med Paxlovid utanför sjukhus. Paxlovid är kostnadsbesparande för de patienter som behandlas innan de kommer till sjukhus jämfört med Veklury. TLV har dock inte utvärderat Veklury för dessa patienter och kan därför inte säga om behandling med Paxlovid är kostnadseffektivt mot ingen behandling för dessa patienter. Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i storleken på kostnadsbesparingen är medelhöga men att Paxlovid är kostnadsbesparande i jämförelse med Veklury.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Paxlovid är rimliga och att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmånerna m.m. även i övrigt är uppfyllda. Ansökan föreslås därför bifallas.



## 7 Referenser

---

- [1] S. H. o. F. f. K. M. Svenska Infektionsläkarföreningen. "Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19." <https://infektion.net/wp-content/uploads/2022/09/nationellt-varldprogram-covid-version-4-1.pdf> (accessed 2022-10-26, 2022).
- [2] W. H. Organization. "Tracking SARS-CoV-2 variants." WHO. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (accessed 2022-10-31).
- [3] Folkhälsomyndigheten. "Aktuell veckorapport om covid-19." <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/covid-19-veckorapporter/senaste-covidrapporten/> (accessed 2022-10-31).
- [4] Folkhälsomyndigheten. "Statistik om SARS-CoV-2 virusvarianter av särskild betydelse." <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittykydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/statistik-och-analyser/sars-cov-2-virusvarianter-av-sarskild-betydelse/> (accessed 2022-10-28, 2022).
- [5] EMA, "Produktresumé Paxlovid," 2022. [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_sv.pdf)
- [6] E. European Medicines Agency, "Assessment report Paxlovid," <https://www.ema.europa.eu/>, 27 January 2022 2022. [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [7] T. Pitre *et al.*, "Antiviral drug treatment for nonsevere COVID-19: a systematic review and network meta-analysis," *CMAJ*, vol. 194, no. 28, pp. E969-E980, Jul 25 2022, doi: 10.1503/cmaj.220471.
- [8] Folkhälsomyndigheten. "Bekräftade fall av covid-19 i Sverige." <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittykydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/statistik-och-analyser/bekraftade-fall-i-sverige/> (accessed 2022-11-03, 2022).
- [9] Socialstyrelsen, "Återinskrivningar av multisjuka och sköra äldre," [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se), mars 2021. [Online]. Available:
- [10] Socialstyrelsen. "Statistik om covid-19." <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2021-2-7195.pdf> (accessed).
- [11] Folkhälsomyndigheten, "Förekomsten av covid-19 och antikroppar mot SARS-CoV-2 i Sverige 21–25 mars 2022," Folkhälsomyndigheten, <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/f/forekomsten-av-covid-19-och-antikroppar-mot-sars-cov-2-i-sverige-21-25-mars-2022/>, 2022.
- [12] J. Sun *et al.*, "Association Between Immune Dysfunction and COVID-19 Breakthrough Infection After SARS-CoV-2 Vaccination in the US," (in eng), *JAMA Intern Med*, vol. 182, no. 2, pp. 153-162, Feb 1 2022, doi: 10.1001/jamainternmed.2021.7024.
- [13] Folkhälsomyndigheten. "Scenarier för fortsatt spridning – delrapport 12 – Delrapport inom regeringsuppdraget att löpande uppdatera scenarier för hur smittspridningen av det virus som orsakar sjukdomen covid-19 kan komma att utvecklas framöver." <https://www.fohm.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/s/scenarier-for-fortsatt-spridning-delrapport-12/> (accessed 2022-10-28, 2022).

## 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.

**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.