

Införande- och uppföljningsprotokoll för nationellt ordnat  
införande av läkemedel

---

# Nya läkemedel mot hepatit C

Detta dokument syftar till att vara ett stöd och samlat kunskapsunderlag till  
landstingen vid introduktion av nya läkemedel.

## Innehållsförteckning

1.	Bakgrund till införande- och uppföljningsprotokollet version 7.0 .....	3
2.	Rekommendation från NT-rådet från och med 1 januari 2017.....	3
3.	Översikt om läkemedlen .....	4
3.1.	Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism .....	4
3.2.	Praktisk hantering .....	4
3.3.	Dokumentation .....	5
3.4.	Intressenter/berörda parter.....	5
4.	Bedömning av läkemedlens plats i terapin .....	5
4.1.	Medicinsk bedömning av de olika läkemedlens plats i terapin .....	5
4.2.	Patienter aktuella för behandling.....	6
4.3.	Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige.....	6
4.4.	Internationella riktlinjer .....	7
5.	Kostnadsaspekter .....	7
5.1.	Pris per förpackning och behandling.....	7
5.2.	Tandvård- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslut .....	7
5.3.	Överenskommelser om riskdelning.....	7
6.	Uppföljningsplan för introduktion av nya läkemedel mot hepatit C .....	7
6.1.	Parametrar för uppföljning, särskilda indikatorer.....	8
7.	Tidplan för nationellt ordnat införande .....	8
7.1.	Tidpunkter för revision av protokollet .....	8
7.2.	Tidplan för uppföljning.....	9
8.	Kommunikationsplan .....	9
9.	Beskrivning av hur protokollet tagits fram.....	9

## 1. Bakgrund till införande- och uppföljningsprotokollet version 7.0

Utvecklingen av nya läkemedel specifikt riktade mot hepatit C-virus går mycket snabbt framåt. De har stor betydelse för möjligheten att bota kronisk hepatit C. I februari 2014 valdes nya läkemedel mot hepatit C till pilotprojekt för ett införande- och uppföljningsprotokoll inom Ordnat införande i samverkan (OtIS, Nationella läkemedelsstrategin, delprojekt 6.1). Valet gjordes utifrån kriterierna för prioritering angivna i slutrapporten för OtIS, det vill säga sjukdomens svårighetsgrad, behandlingseffekt jämfört med alternativ behandling, resurspåverkan och etiska aspekter. Sedan dess har protokollet uppdaterats när nya läkemedel tillkommit på marknaden och totalt har sex tidigare versioner av protokollet publicerats, senast i juli 2015.

Under 2016 har ytterligare två hepatit C-läkemedel blivit godkända, Epclusa och Zepatier. Sidöverenskommelserna mellan landstingen och läkemedelsföretagen löper ut vid årsskiftet 2016/2017 och nya omförhandlade avtal gäller från och med 1 januari 2017. Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) publicerade i början på december uppdaterade behandlingsrekommendationer för hepatit C. Eftersom det ordnade införandet pågått under en längre tid är denna version av införandeprotokollet endast en kortare sammanställning. För medicinska hänsynstaganden hänvisas till RAVs behandlingsrekommendation.

## 2. Rekommendation från NT-rådet från och med 1 januari 2017

Patienter aktuella för behandling är patienter med kronisk hepatit C som:

- Utvecklat fibrosstadium F2, F3 eller F4 (enligt Metavir eller Batts/Ludwig eller motsvarande fibrosstadium med annan skattningsskala) verifierat med leverbiopsi eller leverelasticitetsmätning *eller*
- Oavsett fibrosstadium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion eller ska genomgå provrörsbefruktning (IVF).

Rekommenderade förstahandsval av NT-rådet:

Genotyp	Rekommenderade läkemedel
1	Viekirax och Exviera <i>eller</i> Zepatier
2	Epclusa
3	Epclusa
4	Viekirax och ribavirin <i>eller</i> Zepatier

Ribavirin kan efter individuellt övervägande adderas till kombinationsbehandlingarna. Avsteg från ovanstående rekommendationer kan vara motiverade utifrån individuell bedömning. Sovaldi och Daklinza utgör ett alternativ för patienter med genotyp 3 i de fall Epclusa inte utgör ett lämpligt val. Observera att tidigare förstahandsrekommenderade Harvoni vid genotyp 1 samt 4 nu saknar rekommendation. De ändrade rekommendationerna gäller vid nyinsättning och ska inte föranleda förändring av redan påbörjad behandling.

Överenskommelser om riskdelning och avtal om definierad maximal behandlingkostnad per patient finns för Epclusa, Exviera, Sovaldi, Viekirax och Zepatier. Behandlingskostnaden skiljer sig påtagligt mellan genotyperna vilket gör att hög följsamhet till rekommendationen är mycket angelägen för en kostnadseffektiv användning.

[NT-rådets fullständiga rekommendation](#) finns på webbplatsen för nationellt ordnat införande av läkemedel.

### 3. Översikt om läkemedlen

#### 3.1. Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism

Läkemedlen är direktverkande, virushämmande medel avsedda för behandling av vuxna med kronisk infektion med hepatit C-virus. De kan förskrivas kostnadsfritt för patienten enligt smittskyddslagen (2004:168).

Läkemedelsnamn	Substans	Verkningsmekanism	ATC-kod
Daklinza	Daklatasvir	NS5A-hämmare	J05AX14
Epclusa	Sofosbuvir/velpatasvir	NS5B-polymerashämmare/ NS5A-hämmare	J05A (ännu ej fastställd)
Exviera	Dasabuvir	Icke-nukleosid hämmare av NS5B-polymeras	J05AX16
Harvoni	Sofosbuvir /ledipasvir	NS5B-polymerashämmare/ NS5A-hämmare	J05AX65
Olysio	Simeprevir	NS3/4A-proteashämmare	J05AE14
Sovaldi	Sofosbuvir	NS5B-polymerashämmare	J05AX15
Viekirax	Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir*	NS5A-hämmare/ NS3/4A-proteashämmare/ CYP3A-hämmare*	J05AX67
Zepatier	Grazoprevir/elbasvir	NS3/4A-proteashämmare/ NS5A-hämmare	J05AX68

\*Ritonavir är inte verksamt mot hepatit C. Det är en CYP3A-hämmare som ger ökad systemisk exponering för paritaprevir som är ett CYP3A-substrat.

#### Aktuella ICD 10-koder B18.2: Kronisk hepatit C

B18.2A: Kronisk hepatit C, normal lever

B18.2C: Kronisk hepatit C, kroniskt persisterande hepatit

B18.2E: Kronisk hepatit C, kronisk aktiv hepatit med cirros

B18.2G: Kronisk hepatit C, cirros

B18.2W: Kronisk hepatit C, annat histologiskt fynd

B18.2B: Kronisk hepatit C, ospecifik reaktiv hepatit

B18.2D: Kronisk hepatit C, kroniskt aktiv hepatit

B18.2F: Kronisk hepatit C, fibros

B18.2H: Kronisk hepatit C, steatos

B18.2X: Kronisk hepatit C, ej biopserad

#### 3.2. Praktisk hantering

De aktuella läkemedlen tas oralt och doseras en gång dagligen med undantag för Exviera som doseras två gånger dagligen.

Läkemedelsnamn	Dosering
Daklinza	En 60 mg tablett en gång dagligen med eller utan måltid, i 12-24 veckor. Daklinza ska endast användas i kombination med andra hepatit C-läkemedel.
Epclusa	En 400 mg/100 mg tablett en gång dagligen med eller utan måltid i 12-24 veckor.
Exviera	En 250 mg tablett två gånger dagligen (morgon och kväll) tillsammans med måltid i 12-24 veckor. Dasabuvir ska endast användas i kombination med andra hepatit C-läkem.
Harvoni	En 90/400 mg tablett en gång dagligen med eller utan måltid, i 8, 12 eller 24 veckor.
Olysio	En 150 mg kapsel en gång dagligen i samband med måltid, i 12-24 veckor. Olysio ska endast användas i kombination med andra hepatit C-läkemedel.
Sovaldi	En 400 mg tablett en gång dagligen i samband med måltid, i 12-24 veckor. Sovaldi ska endast användas i kombination med andra hepatit C-läkemedel.
Viekirax	Två 12,5 mg/75 mg/50 mg tabletter en gång dagligen tillsammans med måltid i 12-24 veckor. Viekirax ska användas i kombination med andra hepatit C-läkemedel.
Zepatier	En 50 mg/100 mg tablett en gång dagligen med eller utan måltid, i 12-16 veckor.

### 3.3. Dokumentation

Läkemedlen är godkända via den centrala godkännandeprocessen. Vetenskapligt underlag avseende effekt och säkerhet finns i EPAR, European public assessment report. Behandlingen ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med HCV-infektion.

Läkemedel	Utlåtande EMA/CHMP (Positive Opinion)	Marknadsförings- godkännande	Produktresumé Länk till SPC (svenska)	Länk till EPAR (engelska)
Daklinza	2014-06-26	<a href="#">2014-08-22</a>	<a href="#">SPC-Daklinza</a>	<a href="#">EPAR-Daklinza</a>
Epclusa	2016-05-26	<a href="#">2016-07-06</a>	<a href="#">SPC-Epclusa</a>	<a href="#">EPAR-Epclusa</a>
Exviera	2014-11-20	<a href="#">2015-01-15</a>	<a href="#">SPC-Exviera</a>	<a href="#">EPAR-Exviera</a>
Harvoni	2014-09-25	<a href="#">2014-11-17</a>	<a href="#">SPC-Harvoni</a>	<a href="#">EPAR-Harvoni</a>
Olysio	2014-03-20	<a href="#">2014-05-14</a>	<a href="#">SPC-Olysio</a>	<a href="#">EPAR-Olysio</a>
Sovaldi	2013-11-21	<a href="#">2014-01-16</a>	<a href="#">SPC-Sovaldi</a>	<a href="#">EPAR-Sovaldi</a>
Viekirax	2014-11-20	<a href="#">2015-01-15</a>	<a href="#">SPC-Viekirax</a>	<a href="#">EPAR-Viekirax</a>
Zepatier	2016-05-26	<a href="#">2016-07-22</a>	<a href="#">SPC-Zepatier</a>	<a href="#">EPAR-Zepatier</a>

### 3.4. Intressenter/berörda parter

Referensgruppen för AntiViral terapi (RAV) är en oberoende expertgrupp som verkar för en rationell användning av antivirala läkemedel. RAV utarbetar även behandlingsrekommendationer för olika virussjukdomar. [Referensgruppen för antiviral terapi \(RAV\)](#)

Specialistföreningar:

[Svensk gastroenterologisk förening](#)  
[Svenska infektionsläkarföreningen](#)  
[Smittskyddsläkarföreningen](#)

Patient/anhörigföreningar:

[Riksföreningen hepatit C](#)  
[Förbundet blödarsjuka i Sverige](#)  
[Svenska brukarföreningen](#)

Läkemedelsindustri:

Abbvie marknadsför Exviera och Viekirax.  
Bristol-Myers Squibb marknadsför Daklinza.  
Gilead marknadsför Epclusa, Harvoni och Sovaldi.  
Medivir marknadsför Olysio.  
MSD marknadsför Zepatier.

## 4. Bedömning av läkemedels plats i terapin

### 4.1. Medicinsk bedömning av de olika läkemedels plats i terapin

Referensgruppen för antiviralterapi (RAV) publicerade i december 2016 en behandlingsrekommendation för läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn: [Behandlingsrekommendation Bakgrundsdocument](#)

För medicinska hänsynstaganden vid läkemedelsbehandling av hepatit C hänvisas till RAVs rekommendationer.

Möjliga behandlingar vid olika genotyper:

Genotyp	Rekommenderas av RAV	Rekommenderas av NT-rådet (av kostnadsskäl)
1	Viekirax och Exviera	Ja
	Zepatier	Ja
	Epclusa	Nej
	Harvoni	Nej
	Sovaldi och Daklinza	Nej
	Sovaldi och Olysio	Nej
2	Epclusa	Ja
3	Epclusa	Ja
	Sovaldi och Daklinza	Endast i de fall Epclusa inte är ett lämpligt val
4	Viekirax och Ribavirin	Ja
	Zepatier	Ja
	Epclusa	Nej
	Harvoni	Nej
	Sovaldi och Daklinza	Nej
	Sovaldi och Olysio	Nej

I Sverige har cirka 45 % av patienterna genotyp 1, 20 % genotyp 2, 30 % genotyp 3 och några procent har genotyp 4.

#### 4.2. Patienter aktuella för behandling

Expertgruppen bakom RAVs behandlingsrekommendationer rekommenderar behandling för alla patienter med kronisk hepatit C. Anledningen är risken för allvarliga komplikationer samt för att minska smittspridning och stigmatisering. Behandling tidigt i förloppet är mer framgångsrik än då allvarlig leverskada redan utvecklats. Möjligheten att för närvarande erbjuda behandling till alla patienter med kronisk Hepatit C-infektion begränsas dock framför allt av höga läkemedelskostnader.

##### **Patienter som omfattas av TLVs förmånsbeslut och NT-rådets rekommendation**

Patienter med kronisk hepatit C-infektion som antingen:

- Utvecklat fibrosstadium F2, F3 eller F4
- Oavsett fibrosstadium genomgått organtransplantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C virus-infektion eller ska genomgå provrörsbefruktning (IVF).

Den 2 december publicerades en [varning från den europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté, PRAC](#), om att patienter som behandlas med de nya läkemedlen mot hepatit C kan riskera reaktivering av hepatit B. Innan behandlingen påbörjas bör alla patienter screenas för hepatit B-virus; de patienter som samtidigt är infekterade med hepatit B och C-virus måste sedan följas upp och behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer.

#### 4.3. Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige

I Sverige uppskattas prevalensen av hepatit C till  $\leq 0,5\%$ , vilket motsvarar cirka 45 000 personer. Omkring 2 000 patienter med nyupptäckt Hepatit C-infektion anmäls enligt smittskyddslagen årligen.

#### 4.4. Internationella riktlinjer

WHO, april 2016:

[Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection](#)

European association for the study of the liver, EASL, september 2016:

[Recommendations on treatment of Hepatitis C](#)

### 5. Kostnadsaspekter

#### 5.1. Pris per förpackning och behandling

Läkemedlen mot hepatit C ska i första hand förskrivas på recept och är inte aktuella för upphandling. Läkemedlen kan förskrivas kostnadsfritt för patienten enligt smittskyddslagen. På grund av den höga kostnaden per förpackning, bör receptet utformas så att en förpackning i taget uthämtas från apoteket. Detta för att minska onödig kassation utifall att behandlingen inte fullföljs.

#### 5.2. Tandvård- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslut

TLV uppdaterade subventionsbegränsningarna för hepatit C-läkemedlen 15 december 2016. Samtliga hepatit C-läkemedel har fortfarande begränsad subvention och liksom tidigare bedömer TLV att de svårast sjuka patienterna ska prioriteras för behandling. TLVs beslut om begränsad subvention inklusive underlag finns på myndighetens [webbplats](#).

#### 5.3. Överenskommelser om riskdelning

Inom ramen för landstingens gemensamma samverkan kring läkemedel och TLVs arbete kring läkemedel mot hepatit C har trepartsöverläggningar genomförts. Trepartsöverläggningarna har resulterat i sidoöverenskommelser om återbäring mellan flera företag och samtliga landsting/regioner. Sidoöverenskommelserna gäller fr.o.m. 2017-01-01 t.o.m. 2017-12-31 med möjlighet till 6 månaders förlängning.

Läkemedel som omfattas är Epclusa, Exviera, Sovaldi, Viekirax och Zepatier.

Företag och landsting har avtalat en maximal behandlingkostnad för en hepatit C-patient som behandlas med ett visst läkemedel. Sidoöverenskommelserna inkluderar alla patienter som börjar behandlas med läkemedlet efter 2017-01-01. Överenskommelserna gäller enbart när läkemedlet förskrivs på recept med fullständiga personuppgifter angivna. Patienter som inlett behandling med respektive läkemedel under 2016 inkluderas inte i riskdelningen.

Behandlingskostnaden skiljer sig påtagligt mellan genotyperna. Mer information om behandlingkostnaderna finns i ett dokument som endast berörda personer inom landstingen, det vill säga personer som behöver informationen för utförande av sina arbetsuppgifter, har tillgång till.

### 6. Uppföljningsplan för introduktion av nya läkemedel mot hepatit C

Uppföljningen av läkemedel vid behandling av hepatit C sker i samverkan med Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. I början av 2017 kommer en uppföljningsrapport att publiceras som beskriver introduktionen av läkemedel mot hepatit C till och med december 2015.

För att möjliggöra fortsatt uppföljning ska läkemedlen förskrivas på recept och behandlade patienter ska registreras i kvalitetsregistret InfCare Hepatit.

De nationella datakällor som används för uppföljningen är i första hand Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregister, kvalitetsregistret InfCare Hepatit och Läkemedelsverkets biverkningsregister.

## 6.1. Parametrar för uppföljning, särskilda indikatorer

Variabler för att kunna följa följsamhet till rekommendationerna i införandeprotokollet

- Diagnos (ICD 10 B18.2)
- Genotyp
- Fibrosstadium via leverbiopsi eller icke invasiv fibrosskattning
- Dekompenserad/kompenserad cirros
- Tidigare behandling mot hepatit C alternativt behandlingsnaiv patient
- Tidigare levertransplanterad (ICD 10 Z994)
- Förskrivna läkemedel mot hepatit C

Variabler för att kunna följa värdet av behandlingen i klinisk vardag

- Behandlingstidens längd
- Följsamhet till behandlingen, uthämtning av adekvat mängd läkemedel
- Uppnådd effekt, virusmängd 12 veckor efter avslutad behandling, Sustained Viral Response (SVR 12v)
- Biverkningar

Variabler för att kunna följa jämlik vård - att alla patienter får tillgång till läkemedlen oavsett

- Ålder vid start av behandling (femårsintervaller)
- Kön
- Bostadsort - antal behandlade patienter per landsting

Följande värden ska finnas registrerade i InfCare Hepatit för alla patienter:

- Baseline (vecka 0): Fibrosstadium, genotyp med subtyp, HCV-RNA-nivå, ASAT/ALAT, albumin, trombocyter, bilirubin, INR
- Därutöver HCV-RNA vecka 4, vecka 12, ETR (vid behandlingsslut, om annat än vecka 12) samt SVR 12v.

## 7. Tidplan för nationellt ordnat införande

### 7.1. Tidpunkter för revision av protokollet

Version av protokollet	Datum	Tillkomna rekommenderade läkemedel
1.0	2014-06-27	-
2.0	2014-11-07	Olysio och Sovaldi
3.0	2015-01-12	Daklinza
4.0	2015-03-06	Harvoni
5.0	2015-04-13	Exviera och Viekirax
6.0	2015-07-02	-
7.0	2016-12-16	Epclusa och Zepatier



## 7.2. Tidplan för uppföljning

En uppföljningsrapport kommer att publiceras första kvartalet 2017. När rapporten presenterats för NT-rådet kommer beslut om eventuell fortsatt uppföljning att fattas.

## 8. Kommunikationsplan

Mottagare av det färdiga protokollet, version 7.0, är [Landstingsrepresentanterna för ordnat införande av nya läkemedel](#). Dessa ska säkerställa implementeringen av protokollet i sina lokala organisationer. Version 7.0 publiceras även på webbplatsen för [Nationellt ordnat införande av nya läkemedel](#) tillsammans med NT-rådets rekommendation. Protokollet kan komma att uppdateras efter hand som ny information blir tillgänglig.

## 9. Beskrivning av hur protokollet tagits fram

Framtagande av ett gemensamt nationellt införande- och uppföljningsprotokoll för läkemedel mot hepatit C var under 2014 ett av pilotprojekten inom Ordnat införande i samverkan (OtIS), som SKL ansvarade för. NT-rådet har sedan beslutat att förlänga projektet allt eftersom nya läkemedel introducerats.

Protokollet är framtaget inom 4-länsgruppen (Region Skåne, Västra Götalandsregionen, Stockholms Läns Landsting och Region Östergötland). I arbetet har information om läkemedlen mot hepatit C inhämtats från myndigheter, RAV och berörda företag.

Kontaktperson och projektledare för arbetet i 4-länsgruppen: Kristina Aggefors, Stockholms läns landsting, [kristina.aggefors@sll.se](mailto:kristina.aggefors@sll.se)

Kontaktperson för SKL: Sofie Alverlind, [sofie.alverlind@skl.se](mailto:sofie.alverlind@skl.se)