

Hurtig metodevurdering

Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa)
til behandling av
kronisk hepatitt C genotype 1

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

16-10-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir – SOF/VEL) er et direktevirkende antiviralt legemiddel (DAA) til behandling av kronisk hepatitt C-virusinfeksjon (HCV) alle genotyper (GT). Denne metodevurderingen gjelder behandling med SOF/VEL ved HCV GT1. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead. Epclusa er tidligere metodevurdert ved GT2 og GT3.

Alvorlighet og helsetap

Ubehandlet kan HCV føre til meget alvorlige tilstander som levercirrhose (skrumplever), leverkreft og behov for levertransplantasjon.

Effekt

Epclusa er en fast kombinasjon av virkestoffene sofosbuvir (SOF) og velpatasvir (VEL), som begge er pangenotypiske DAA mot HCV. SOF er en NS5B polymerasehemmer og VEL er en NS5A hemmer.

I kliniske studier har behandling med Epclusa i 12 uker vist høy SVR (varig virusrespons) og gunstig bivirkningsprofil hos pasienter med GT1.

I gjeldende LIS-avtale er Zepatier anbefalt til pasienter med GT1. En justert indirekte sammenligning viser at Epclusa ikke gir dårligere SVR enn Zepatier ved GT1.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at Epclusa kan inngå i LIS-anbud for HCV GT1 på like vilkår som øvrige DAA.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av vekst i antall pasienter med HCV som får behandling med DAA samt LIS-anbudspriser og -anbefalinger. I 2016 var det ca. 440 pasienter med GT1 som fikk behandling med DAA og omsetningen var om lag 190 millioner NOK. På dette tidspunktet var det et krav at pasienten hadde leverfibrose tilsvarende stadium F2-F4 for å få behandling med DAA. Fra 01-03-2017 er prisene redusert og det åpnet for at også pasienter med GT1 og fibrosestadium F0-F1 kan få behandling med DAA.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLDFORTEGNELSE	4
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 KRONISK HEPATITT C (1)	8
1.3 BEHANDLING.....	9
1.3.1 <i>Behandling med sofosbuvir/velpatasvir</i>	9
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.3.3 <i>Komparator</i>	10
1.3.4 <i>Behandling med elbasvir/grazoprevir</i>	10
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	12
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikning (MAIC)</i>	12
2.1.3 <i>Pågående studier</i>	14
3 PICO.....	15
3.1 PASIENTPOPULASJON	15
3.2 INTERVENSJON	16
3.3 KOMPARATOR	16
3.4 UTFALLSMÅL.....	17
3.4.1 <i>Effekt</i>	17
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	20
4 LIS-ANBUD.....	21
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	21
6 KONKLUSJON.....	22

REFERANSER.....23

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....25

LOGG

Bestilling:	ID2016_037: Sofosbuvir og velpatasvir til behandling av kronisk hepatitt C <i>Denne metodevurderingen gjelder genotype 1. Metodevurdering av sofosbuvir/velpatasvir ved andre genotyper er gjort tidligere i egne rapporter.</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Gilead
Preparat:	Epclusa
Virkestoff:	Sofosbuvir og velpatasvir
Indikasjon:	Behandling av kronisk hepatitt C-virus- (HCV) infeksjon hos voksne
ATC-nr:	J05AX69
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-04-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17-08-2017
Klinikere kontaktet for første gang	01-06-2017 (møte)
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	01-06-2017 (møte)
Rapport ferdigstilt:	16-10-2017
Saksbehandlingstid:	60 dager hvorav 9 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Randi Krøntveit Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter:	Asbjørn Ellingsen Lars Karlsen Magnhild Gangsøy Kristiansen Arild Mæland
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

DAA	direktevirkende antivirale legemidler
EBR/GZR	elbasvir/grazoprevir (Zepatier)
F0/F1/F2/F3	metavir fibrorestadium 0, 1, 2, 3. Ikke cirrhose
F4	metavir fibrorestadium 4. Cirrhose
GT	genotype
HCV	hepatitt C-virusinfeksjon
hiv	humant immunsvikt virus
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
RBV	ribavirin
RNA	ribonukleinsyre
SOF/VEL	sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa)
SOF/VEL/VOX	Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (Vosevi)
SVR12	varig virusrespons (sustained virological response) 12 uker etter avsluttet behandling

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir – SOF/VEL) er godkjent til behandling av kronisk hepatitt C (HCV), alle genotyper (GT). Denne metodevurderingen gjelder SOF/VEL ved GT1. SOF/VEL er tidligere metodevurdert ved GT2 (1) og GT3 (2, 3).

Legemiddelverket har vurdert om SOF/VEL har sammenliknbar effekt og sikkerhet med det direktevirkende antivirale legemidlet (DAA) som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale til behandling av GT1 og om SOF/VEL dermed kan inngå i LIS-anbudet for GT1 på like vilkår som øvrige DAA.

1.2 KRONISK HEPATITT C (1)

Sykdommen forårsakes av hepatitt C-virus (HCV). Av de smittede vil 20 – 30 % spontant kvitte seg med viruset innen ett år etter smitte. De som utvikler kronisk infeksjon, vil ha ulik grad av leverfibroseutvikling. Etter 20 år har færre enn 20 % av de smittede utviklet leversykdom i form av kronisk hepatitt, levercirrhose eller leverkreft. Prognosen er verre hos personer med stort alkoholforbruk, diabetes eller ved koinfeksjoner med hepatitt B-virus eller hiv. Barn og unge kvinner synes å ha en langsommere progresjon. I Norge foretas årlig 4-5 levertransplantasjoner hvor HCV er den bakenforliggende årsak.

Minst seks ulike genotyper (GT) og ca. 30 subtyper av viruset er identifisert. Ulike genotyper dominerer i ulike deler av verden. I Norge er ca. 50 % av tilfellene GT3, ca. 40 % GT1 og ca. 10 % GT2. GT4, 5 og 6 er sjelden i Norge (< 1 %). Globalt dominerer GT1.

Smitte forekommer i dag i all hovedsak blant injiserende rusmisbrukere. En del ble også smittet gjennom kontaminerte blodprodukter før effektiv og sikker screening av blodgivere ble etablert i Norge i 1993. Risiko for smitte fra mor til barn under svangerskap og fødsel er 4-10 %. Smitte gjennom seksuell- eller blodkontakt forekommer, men risikoen er svært lav. Etter vellykket behandling har pasienten ingen beskyttende immunitet, og reinfeksjon kan forekomme.

Det er anslagsvis 20 000 - 30 000 personer i Norge som har vært smittet med HCV, og anslagsvis 70 – 80 % av disse har kronisk hepatitt.

1.3 BEHANDLING

1.3.1 Behandling med sofosbuvir/velpatasvir

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon (4).

Indikasjon

Behandling av kronisk HCV-infeksjon hos voksne, alle HCV-genotyper.

Virkningsmekanisme

Epclusa er en fast kombinasjon av virkestoffene sofosbuvir (SOF) og velpatasvir (VEL), som begge er pangenotypiske DAA mot HCV. SOF er en NS5B polymerasehemmer og VEL er en NS5A-hemmer.

Dosering

Dosering er én tablett (SOF 400 mg/VEL 100 mg) én gang daglig, tatt oralt. Tabellen under viser anbefalt regime og behandlingstid.

Tabell 1 Anbefalt behandling og varighet for alle HCV-genotyper

Pasientpopulasjon	Behandling og varighet
Uten cirrhose Kompensert cirrhose	SOF/VEL i 12 uker Tillegg av ribavirin (RBV) kan vurderes for pasienter med GT3 og kompensert cirrhose.
Dekompensert cirrhose	SOF/VEL + RBV i 12 uker

Bivirkninger

I kliniske studier var hodepine, tretthet og kvalme de vanligste (hyppighet $\geq 10\%$) behandlingsrelaterte bivirkningene som ble rapportert hos pasienter som fikk 12 uker behandling med SOF/VEL. Disse og andre bivirkninger ble rapportert like ofte hos placebogruppen som hos pasienter som ble behandlet med SOF/VEL. Andelen pasienter som seponerte behandlingen permanent på grunn av bivirkninger var 0,2 %, og andelen pasienter som opplevde alvorlige bivirkninger var 3,2 % for pasienter som fikk SOF/VEL i 12 uker. Hos pasienter med dekompenert cirrhose var bivirkningene i samsvar med forventede kliniske følgesykdommer av dekompenert leversykdom og den kjente bivirkningsprofilen til RBV for pasienter som fikk SOF/VEL sammen med RBV.

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Fra mars 2016 er det vedtatt å bruke LIS (Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler) spesialistgruppes anbefalinger for behandling med HCV-legemidler i helseforetakene, og det betyr at rimeligste alternativ skal velges blant de ulike behandlingsoalternativene.

Denne metodevurderingen gjelder SOF/VEL til behandling av GT1. SOF/VEL er tidligere metodevurdert ved GT2 (1) og GT3 (2, 3).

LIS-avtaler for GT1 for perioden 01-03-2017 til 30-11-2017 (med opsjon til forlengelse til 28-02-2018) er vist i tabellen under.

Tabell 2 LIS-hepatitt C avtaler 2017 for GT1

Genotype	Cirrhosestatus	Leverfibrose (METAVIR)	Legemiddel	Behandlingstid
1a	Uten cirrhose	F0-F3	EBR/GZR (Zepatier®)	12 uker
1a	Med kompensert cirrhose	F4	EBR/GZR (Zepatier®)	12 uker
1b	Uten cirrhose	F0-F2	OMB/PAR/r + DAS (Viekirax®, Exviera®)	8 uker
1b	Med kompensert cirrhose	F4	EBR/GZR (Zepatier®)	12 uker
1	Dekompensert cirrhose	Child Pugh B eller C	LDV/SOF (Harvoni®) + RBV	12 uker

EBR/GZR = elbasvir/grazoprevir. LDV/SOF = ledipasvir/sofosbuvir. OMB/PAR/r + DAS = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir. RBV = ribavirin.

1.3.3 Komparator

Basert på gjeldende LIS-avtaler mener Legemiddelverket at relevant komparator er EBR/GZR i metodevurderingen av SOF/VEL ved GT1.

1.3.4 Behandling med elbasvir/grazoprevir

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon (5)

Indikasjon

Behandling av kronisk HCV hos voksne med GT1 eller GT4.

Virkningsmekanisme

Zepatier er en fast kombinasjon av virkestoffene elbasvir (EBR) og grazoprevir (GZR), som begge er DAA mot HCV. EBR er en NS5A-hemmer og GZR er en proteasehemmer (NS3/4A-hemmer).

Dosering

Dosering er én tablett (EBR 50 mg/GZR 100 mg) én gang daglig, tatt oralt. Tabellen under viser anbefalt regime og behandlingsslengde.

Tabell 3 Anbefalt behandling og varighet

GT	Behandling og varighet
1a	EBR/GZR i 12 uker EBR/GZR + ribavirin (RBV) i 16 uker bør vurderes hos pasienter med HCV RNA-nivå > 800 000 IE/ml ved baseline og/eller tilstedeværelse av spesifikke NS5A-polymorfismer som medfører minst 5 ganger reduksjon i aktiviteten til elbasvir, for å minimere risikoen for behandlingssvikt.
1b	EBR/GZR i 12 uker

Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene (hyppighet $\geq 10\%$) i kliniske studier var fatigue og hodepine. Færre enn 1 % av pasientene hadde alvorlige bivirkninger (abdominalmerter, transitorisk iskemisk anfall [TIA] og anemi) og færre enn 1 % seponerte behandlingen permanent pga. bivirkninger. Sene ALAT-økninger under behandling relatert til GZR er sett i kliniske studier.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

SOF/VEL fikk markedsføringstillatelse i Norge 06-07-2016 til behandling av kronisk HCV hos voksne for alle HCV-genotyper. Dokumentasjon for sikkerhet og effekt ved godkjenning av SOF/VEL er basert på fire fase 3-studier (ASTRAL-1, -2, -3 og -4), se oversikt under. Studien ASTRAL-5 har kommet i ettertid. Studiene POLARIS-2, -3 og -4 hadde en aktiv kontrollarm med SOF/VEL. Dette er studier i utviklingsprogrammet for SOF/VEL/VOX (sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir – Vosevi).

Tabell 4 Oversikt over kliniske studier for SOF/VEL

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
ASTRAL-1	(6, 7)	GT 1, 2, 4, 5 og 6 Behandlingsnaive/erfarne Med/uten cirrhose	SOF/VEL 12 uker (N = 624)	Placebo 12 uker (N = 116)
ASTRAL-2	(6, 8)	GT 2 Behandlingsnaive/erfarne Med/uten cirrhose	SOF/VEL 12 uker (N = 134)	SOF + RBV 12 uker (N = 132)
ASTRAL-3	(6, 8)	GT 3 Behandlingsnaive/erfarne Med/uten cirrhose	SOF/VEL 12 uker (N = 277)	SOF + RBV 24 uker (N = 275)
ASTRAL-4	(6, 9)	GT 1, 2, 3, 4, 5 og 6 Behandlingsnaive/erfarne Dekompensert cirrhose (Child-Pugh B)	SOF/VEL 12 uker (N = 90) SOF/VEL + RBV 12 uker (N = 87) SOF/VEL 24 uker (N = 90)	ingen
ASTRAL-5	(10)	GT 1, 2, 3, 4, 5 og 6 Behandlingsnaive/erfarne hiv-koinfeksjon	SOF/VEL 12 uker (N = 106)	ingen
POLARIS-2	(11, 12)	GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 Behandlingsnaive Med/uten cirrhose	SOF/VEL/VOX 8 uker (N = 501)	SOF/VEL 12 uker (N = 440)
POLARIS-3	(11, 12)	GT 3 Behandlingsnaive Med cirrhose	SOF/VEL/VOX 8 uker (N = 110)	SOF/VEL 12 uker (N = 109)
POLARIS-4	(11, 13)	GT 1, 2, 3, 4 Behandlingserfarne Med/uten cirrhose	SOF/VEL/VOX 12 uker (N = 182)	SOF/VEL 12 uker (N = 151)

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudier

Denne metodevurderingen gjelder GT1, og studien ASTRAL-1 er derfor mest relevant. ASTRAL-4 er brukt som underlag for effekt av SOF/VEL hos pasienter med dekompensert cirrhose. I en indirekte sammenligning (se kapittel 2.1.2) bruker Gilead også data fra SOF/VEL-armen i studien POLARIS-2 (12).

Tabell 5 Metode ASTRAL-1

Design	Dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert, multisenter, fase 3 Randomiseringen var i en 5:1 ratio til hhv SOF/VEL eller placebo, Stratifisert på genotype og cirrhosestatus (med/uten)
Pasientpopulasjon	Kronisk HCV GT 1, 2, 4 og 6 Behandlingsnaive eller tidligere behandlet Uten cirrhose eller kompensert cirrhose. Ekskludert: pasienter med hepatitt B virus eller hiv, tidligere behandling med polymerasehemmer (NS5B-hemmer) eller NS5A-hemmer, dekompensert cirrhose
Intervensjon	SOF/VEL i 12 uker (n = 624)
Komparator	Placebo i 12 uker (n = 116)
Primært utfallsmål	SVR12
Sekundære utfallsmål	Bivirkningsrate Behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger

Legemiddelverkets vurdering

ASTRAL-1 er en dobbeltblindet, randomisert, multisenter fase 3-studie. Placebo er inkludert som komparator for å evaluere sikkerhet av SOF/VEL. Behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Svært få pasienter stoppet behandling med studiemedisin. SVR12 er et relevant og anerkjent utfallsmål. Analyser av effekt- og bivirkningsdata fra studien er basert på alle randomiserte pasienter som mottok minst en dose studiemedisin.

2.1.2 Indirekte sammenlikning (MAIC)

Formålet med den indirekte sammenlikningen er å kunne fastslå om SOF/VEL ikke gir dårligere SVR enn komparator ved GT1, og om SOF/VEL dermed kan inngå i LIS-anbud ved GT1 på samme vilkår som øvrige DAA i anbudet.

Legemiddelverket ba om en justert indirekte sammenlikning av SOF/VEL mot EBR/GZR fortrinnsvis separert på hhv. GT1a og GT1b og med/uten cirrhose.

Et målrettet litteratursøk gjennomført av Gilead (februar 2017) hadde til hensikt å identifisere relevant klinisk dokumentasjon for SOF/VEL og EBR/GZR. De identifiserte studiene var ASTRAL-1 og POLARIS-2 for SOF/VEL og C-EDGE TN og C-EDGE TE for EBR/GZR. Gilead har levert en MAIC (matching adjusted indirect comparison) (14-16) hvor sammenslåtte individuelle pasientdata fra SOF/VEL-armene i ASTRAL-1 og POLARIS-2 ble matchet med aggregerte data fra EBR/GZR-studiene C-EDGE TN og C-EDGE TE.

Karakteristika som ble matchet var basert på statistisk vurdering av baseline karakteristika i studiene, klinisk ekspertise og gjennomgang av vitenskapelig litteratur, samt at variablene ble vurdert om de kunne være prognostiske faktorer ved å teste sammenhengen med utfallsmålet. Tre scenarier ble analysert basert på tre ulike sett av variabler:

- 1) Statistisk signifikante forskjeller i baseline karakteristika. Dette settet med variabler er mest utfyllende og angis av Gilead som hovedanalyse.
- 2) Klinisk relevante variabler: alder, kjønn, rase, HCV GT1a/b, fibrosegrad F4, behandlingsnaive/erfarne (angitt som klinisk relevant analyse),
- 3) Analyse uten laboratorieverdier da disse antas å være kontrollert av cirrhosevariabelen (angitt som sensitivitetsanalyse).

Utfallsmål var SVR12. Relativ effekt er beregnet som odds ratio (OR) og relativ risiko (RR) med tilhørende 95 % konfidensintervall (KI) og standard feil (SE).

Legemiddelverkets vurdering

Innsendt MAIC inkluderer de relevante studiene for SOF/VEL og EBR/GZR ved GT1. MAIC-analysene er tilfredsstillende beskrevet og utført i henhold til anbefalt litteratur (14-16) med hensyn til inkluderte studier og pasientpopulasjoner.

Når det gjelder variabler aktuelle for matching, ser det ut til at alle de relevante er inkludert med unntak av HCV RNA-nivå til tross for at dette var den eneste variabelen som ble vist å være en signifikant prediktor for SVR12. På forespørsel fra Legemiddelverket har Gilead ettersendt en analyse hvor det også er matchet for HCV RNA-nivå. Ifølge Gilead var det uklart om publikasjonen fra C-EDGE TN rapporterte geometrisk eller aritmetisk gjennomsnitt for logtransformert HCV RNA-nivå og standardavvik (SD). Gilead hevder også at aritmetisk gjennomsnitt er en forutsetning for matching i MAIC-analysen. Gilead har antatt at det var geometrisk gjennomsnitt som ble rapportert i C-EDGE TN og derfor regnet om til aritmetisk. Legemiddelverket kan ikke validere Gileads omregninger. Matching for HCV RNA-nivå ved baseline påvirker resultatet av MAIC-analysen i liten grad og gir samme konklusjon som hovedanalysen. Resultater fra hovedanalysen er presenter i kapittel 3.4.1.

Matching-algoritmen er godt beskrevet med henvisning til relevant metodelitteratur (14-16). Resultatene presenterer baseline pasientkarakteristika for komparatorstudiene samt pasientkarakteristika før og etter matching for SOF/VEL studiene og sammenhengen med SVR12. Det er inkludert to studier fra to forskjellige studieprogrammer for SOF/VEL i analysen, hhv. ASTRAL-1 og POLARIS-2. Individuelle pasientdata er slått sammen. Eventuelle forskjeller i pasientkarakteristika mellom de ulike studiene innen samme behandling er dermed ikke tatt hensyn til og utfallsmålet er sammenslått og beregnet ujustert. Dette introduserer en usikkerhet i resultatet av analysen.

Resultatene er presentert med effektiv utvalgsstørrelse etter matching, post-matching SVR for SOF/VEL og RR og OR med tilhørende 95 % KI og p-verdi for sammenlikningene av SVR12 for SOF/VEL vs. GZR/EBR i behandlingsnaive pasienter med GT1a og GT1b.

Legemiddelverket vurderer at analysene kan legges til grunn for en vurdering av om effekten av SOF/VEL ikke er dårligere enn komparator ved GT1.

2.1.3 Pågående studier

Gilead viser til ClinicalTrials.gov for pågående studier med SOF/VEL i følgende pasientgrupper:

- Terminal nyresvikt (end-stage renal disease, ESRD) som får dialysebehandling (NCT03036852)
- Barn og ungdom (3-17 år) (NCT03022981)
- Dekompensert cirrhose, Child-Pugh B eller C (NCT02996682 og NCT02994056)
- GT3 og kompensert cirrhose (NCT02781558)
- Transfusjonsavhengig talassemi (NCT03032666)
- Organdonasjon fra HCV-positiv donor til HCV-negativ mottaker (NCT03086044, NCT03249194, NCT03222531)

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I Norge har ca. 40 % av HCV-pasientene GT1. Av disse har ca. 88 % GT1a og ca. 12 % GT1b.

Pasientens gjennomsnittsalder ved behandlingsstart er ca. 40 år i Norge. Dette er anslått av norske kliniske eksperter og er i tråd med reseptregisterdata (17). Gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart er lavere enn 40 år for ikke-cirrhrotiske pasienter, og høyere for cirrhotikere. Norske klinikere anslår hhv. ca. 35 år og 50-55 år.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika i ASTRAL-1 og POLARIS-2 for behandlingsarmene som fikk SOF/VEL i 12 uker er vist i tabellen under. Det var 56 % av pasientene i ASTRAL-1 og 53 % av pasientene i POLARIS-2 som hadde GT1.

Tabell 6 Baseline pasientkarakteristika i ASTRAL-1 og POLARIS-2. SOF/VEL-behandlingsarm.

	ASTRAL-1 SOF/VEL 12 uker (N = 624)	POLARIS-2 SOF/VEL 12 uker (N = 440)
Alder, gjennomsnitt	54 år	55 år
Menn	60 %	54 %
Hvite	79 %	83 %
Svarte	8 %	11 %
Genotype		
GT1	56 %	53 %
1a	40 %	39 %
1b	16 %	13 %
GT2	18 %	12 %
GT3	0	20 %
GT4-6	26 %	15 %
Cirrhose	19 %	19 %
Behandlingsnaive	68 %	77 %
BMI (kg/m ²)	27	27
HCV-RNA, log ₁₀ IU/ml	6,3	6,2
IL28B ikke-CC	68 %	69 %

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverkets vurdering

Fremskreden fibrose/cirrhose, høye viruskonsentrasjoner ved baseline, svarte personer, menn, høy alder, høy BMI, IL28B av non-CC genotype og tidligere behandling er karakteristika som kan gi lavere respons på behandling. Pasientene i de kliniske studiene ser ikke ut til å ha karakteristika som skulle tilsi at de er lettere å behandle enn pasienter i norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Preparatomtalen anbefaler SOF/VEL i 12 uker hos pasienter med GT1 uten cirrhose eller med kompensert cirrhose. For pasienter med dekompensert cirrhose er anbefalt behandling SOF/VEL + RBV i 12 uker.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I ASTRAL-1 – som inkluderte pasienter uten cirrhose og pasienter med kompensert cirrhose – gis SOF/VEL i 12 uker, uten tillegg av RBV. I ASTRAL-4 – som inkluderte pasienter med dekompensert cirrhose – ble det vist klart bedre SVR for pasientgruppen som fikk tillegg av RBV.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at dosering og behandlingsvarighet av SOF/VEL i klinisk dokumentasjon er representativt for slik SOF/VEL vil bli brukt i klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I gjeldende LIS-avtale er EBR/GZR anbefalt behandling til pasienter med GT1 uten cirrhose og kompensert cirrhose.

Innsendt klinisk dokumentasjon

På forespørsel fra Legemiddelverket har Gilead gjort en justert indirekte sammenligning (MAIC) der SOF/VEL sammenliknes med EBR/GZR.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar innsendt MAIC med relevant komparator EBR/GZR.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultater for behandlingsnaive pasienter med GT1 fra ASTRAL-1 er vist i tabellen under. Ingen pasienter i placebogruppen oppnådde SVR.

Tabell 7 Resultater fra ASTRAL-1 for pasienter med GT1

	SOF/VEL 12 uker		Totalt (n = 328)
	GT1a (n = 210)	GT1b (n = 118)	
Samlet SVR	98 % (206/210)	99 % (117/118)	98 % (323/328)
virologisk svikt	0	0	0
tilbakefall	1	1	2
annet	3	0	3

Resultater fra POLARIS-2 for pasienter med GT1 som fikk SOF/VEL i 12 uker (komparatorarm) er vist i tabellen under.

Tabell 8 Resultater fra POLARIS-2 for pasienter med GT1 som fikk SOF/VEL i 12 uker

	SOF/VEL 12 uker		Totalt (n = 232)
	GT1a (n = 172)	GT1b (n = 59)	
Samlet SVR	99 % (170/172)	97 % (57/59)	98 % (228/232)
virologisk svikt	0	0	0
tilbakefall	1	1	2
annet	1	1	2

Studien ASTRAL-4 inkluderte pasienter med dekompensert cirrhose (Child-Pugh B), herunder 207 pasienter med GT1.

Tabell 9 Resultater fra ASTRAL-4 for pasienter med GT1

	SOF/VEL i 12 uker	SOF/VEL + RBV i 12 uker	SOF/VEL i 24 uker
GT1, SVR12	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
GT1a	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
GT1b	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)

Indirekte sammenlikning (MAIC): SOF/VEL vs. EBR/GZR

Gilead har levert en MAIC hvor individuelle pasientdata for behandlingsnaive pasienter med GT1 fra SOF/VEL-studiene ASTRAL-1 og POLARIS-2 ble matchet med aggregerte data fra EBR/GZR-studien C-EDGE TN, se kapittel 2.1.2. Tabellen under viser baseline karakteristika før og etter matching for SOF/VEL og EBR/GZR.

Tabell 10. Baseline karakteristika for behandlingsnaive pasienter før og etter matching

Baseline characteristics	Before matching		After matching
	EBR/GZR N=316	SOF/VEL* N=783	SOF/VEL ESS=216
Race:			
White, n (%)	191 (60.4)	619 (79.1)	60.4 ^b
Black ^a , n (%)	59 (18.7)	80 (10.2)	18.7 ^b
Asian, n (%)	54 (17.1)	68 (8.7)	17.1 ^b
HCV genotype:			
1b, n (%)	131 (41.5)	177 (22.6)	41.5 ^b
4, n (%)	18 (5.7)	173 (22.1)	5.7 ^b
6, n (%)	10 (3.1)	50 (6.4)	3.1 ^b
Fibrosis stage:			
F4	70 (22.1)	223 (28.6)	22.1 ^b
F0-F2	210 (66.5)	438 (56.2)	66.5 ^b
Baseline hemoglobin level, mean (SD)	142 (14)	146.3 (13.8)	142 (9.8)
Baseline ALT level, mean (SD)	77 (62)	72.5 (56.1)	77 (47)
Baseline AST level, mean (SD)	66 (48)	57.7 (42.0)	66 (39)
Baseline platelet count, mean (SD)	190 (65)	208.9 (75)	190 (43.0)
Baseline bilirubin level, mean (SD)	0.5 (0.3)	0.58 (0.29)	0.5 (0.2)
Prior HCV treatment naïve, n (%)	316 (100)	540 (69.0)	100.0 ^b

^a Patients in ASTRAL-1 and POLARIS-2 trials were identified as Black or African American; ^b Integer population (n) values not available owing to calculation of pooled SOF/VEL ESS; ESS: effective sample size; *Population after excluding GT2 and GT5; **p-values based on t-tests for continuous outcomes and Fisher's exact test for dichotomous outcomes; HCV: hepatitis C virus; SOF/VEL: sofosbuvir-velpatasvir; EBR/GZR: elbasvir/grazoprevir; SD: standard deviation; CC: compensate cirrhosis

Resultatet fra MAIC-analysen til Gilead er at SOF/VEL gir signifikant bedre SVR enn EBR/GZR for behandlingsnaive pasienter med GT1 og for subgruppen med GT1a. For GT1b er SVR for SOF/VEL ikke dårligere enn for EBR/GZR. Se tabellen under.

Tabell 11. Resultater fra MAIC analysen av SOF/VEL vs. GZR/EBR, behandlingsnaive pasienter.

Outcome of interest	Response rates [95% CI]		Relative risk SOF/VEL vs EBR/GZR [95% CI], p-value	Odds ratio SOF/VEL vs EBR/GZR [95% CI], p-value
	SOF/VEL	EBR/GZR		
Whole population				
SVR12 before matching	99.0 [98.3, 99.7]	94.6 [92.1, 97.1]	1.05 [1.03, 1.13], p=0.0020	5.52 [2.36, 12.93], p=0.0001
SVR12 after matching	99.0 [98.0, 100]	94.6 [92.1, 97.1]	1.08 [1.02, 1.13], p=0.0053	5.80 [1.37, 24.64], p=0.0171
GT1a subgroup of patients				
SVR12 before matching	99.0 [97.9, 100]	91.7 [87.4, 96.0]	1.08 [1.03, 1.13], p=0.0021	8.51 [2.73, 26.49], p=0.0002
SVR12 after matching	98.6 [96.8, 100]	91.7 [87.4, 96.0]	1.08 [1.03, 1.14], p=0.0034	6.55 [1.33, 32.25], p=0.0209
GT1b subgroup of patients				
SVR12 before matching	98.3 [96.4, 100]	98.5 [95.0, 100]	1.00 [0.97, 1.03], p=0.9100	0.90 [0.15, 5.48], p=0.9107
SVR12 after matching	99.4 [98.0, 100]	98.5 [95.0, 100]	1.01 [0.98, 1.04], p=0.5345	2.45 [0.09, 68.53], p=0.5990

NB: p-values are two sided; Numbers in italics are calculated; SVR12: sustained virologic response 12 weeks after the end of the treatment; SOF/VEL: sofosbuvir-velpatasvir; EBR/GZR: elbasvir/grazoprevir; CI: Confidence interval; Calculation of odds ratios for the GT1b subgroup of patients was not feasible as response rates in one of the comparators in each case was 100%.

Legemiddelverkets vurdering

Det er vist i kliniske studier at behandling med SOF/VEL i 12 uker hos pasienter med GT1 gir høy SVR.

Resultater fra den indirekte sammenligningen viser at SOF/VEL ikke gir dårligere SVR enn EBR/GZR ved GT1.

I kliniske studier har EBR/GZR vist lavere SVR hos pasienter med GT1a enn med GT1b (C-EDGE TN), mens SOF/VEL viser tilnærmet like høy SVR for begge subgrupper av GT1. Dette vises i den indirekte sammenlikningen.

I LIS-anbudene legges det i dag til grunn at behandlingsoalternativene har tilsvarende klinisk effekt, dvs. at rangeringen gjøres kun på bakgrunn av pris. Indirekte sammenligninger av studier viser at det kan være klinisk relevante effektforskjeller mellom de ulike DAA til behandling av GT1. Legemiddelverket mener derfor at det ved senere LIS-anbud kan vurderes om både nytte og kostnad bør være grunnlag for rangering i anbefalingene.

Gilead har også levert en indirekte sammenligning for behandlingserfarne pasienter. Denne metodevurderingen er avgrenset til behandlingsnaive pasienter, og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert disse resultatene.

Legemiddelverket mener det er sannsynliggjort at SOF/VEL ikke har dårligere effekt enn EBR/GZR som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale til behandling av GT1.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Forekomst av bivirkninger ved behandling med SOF/VEL i de kliniske studiene er omtalt i kapittel 1.3.1.

Legemiddelverkets vurdering

SOF/VEL har vist en gunstig bivirkningsprofil i kliniske studier. Det er ikke gjort en indirekte sammenligning av bivirkninger mellom SOF/VEL og EBR/GZR. Det antas at bivirkningsforekomsten ikke er vesentlig forskjellig mellom SOF/VEL og andre interferonfrie behandlinger med DAA.

4 LIS-ANBUD

Legemiddelverket mener det er sannsynliggjort at SOF/VEL ikke har dårligere effekt og sikkerhet enn de DAA som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale til behandling av GT1.

Legemiddelverket vurderer at SOF/VEL kan inngå i LIS-anbud for GT1 på like vilkår som øvrige DAA.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I 2016 var det ifølge Reseptregisteret ca. 1100 pasienter som fikk behandling med et DAA og omsetningen var på 482 millioner NOK. For GT1 tilsvarer dette ca. 440 pasienter og 190 millioner NOK. På dette tidspunktet var det et krav at pasienten har leverfibrose tilsvarende stadium F2-F4 for å få behandling med DAA. Fra 01-03-2017 er prisene redusert og det er åpnet for at også pasienter med GT1 og fibrosestadium F0-F1 kan få behandling med DAA.

SOF/VEL er et alternativ til andre DAA ved HCV GT1. Det antas at SOF/VEL ikke vil utvide bruken av DAA, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for DAA.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av vekst i antall pasienter med HCV som får behandling med DAA samt LIS-anbudspriser og -anbefalinger.

6 KONKLUSJON

- **Kriteriet for alvorlighet er oppfylt**

Kronisk HCV infeksjon kan føre til alvorlige tilstander som levercirrhose (skrumplever), leverkreft og behov for levertransplantasjon.

- **Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt**

SOF/VEL har i kliniske studier vist høy SVR og gunstig bivirkningsprofil hos pasienter med GT1.

En justert indirekte sammenligning (MAIC) viser at SOF/VEL ikke gir dårligere SVR enn relevant sammenligning ved GT1 (EBR/GZR).

- **LIS-anbud**

Legemiddelverket vurderer at SOF/VEL kan inngå i LIS-anbud for GT1 på like vilkår som øvrige DAA.

Statens legemiddelverk, 16-10-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Randi Krontveit

Kirsti Hjelme

REFERANSER

1. Hurtig metodevurdering - Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 2: Statens legemiddelverk; 2016 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Epclusa_genotype%202.%20ID2016_037.pdf.
2. Hurtig metodevurdering - Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 3: Statens legemiddelverk; 2016 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sofosbuvir-Velpatasvir%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>.
3. Hurtig metodevurdering - Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 3: Statens legemiddelverk; 2017 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sofosbuvir-Velpatasvir%20Genotype%203%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>.
4. Preparatomtale Epclusa: Statens legemiddelverk; 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf.
5. Preparatomtale Zepatier: Statens legemiddelverk; 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf.
6. Epclusa: EPAR - Public assesment report: European Medicines Agency; [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004210/WC500211152.pdf.
7. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599-607.
8. Foster GR, Mangia A, Sulkowski M. Sofosbuvir and Velpatasvir for Patients with HCV Infection. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1687-8.
9. Curry MP, Charlton M. Sofosbuvir and Velpatasvir for Patients with HCV Infection. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1688.
10. Wyles D, Brau N, Kottlilil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of HCV in Patients Coinfected with HIV-1: an Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis*. 2017.
11. Vosevi: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency; 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004350/WC500235375.pdf.
12. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017;153(1):113-22.
13. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2134-46.
14. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons

applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-45.

15. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-7.

16. Phillippo D, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams K, Welton N. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>].

17. Hepatitt C - Nye legemidler gir bedre behandlingsmuligheter. En analyserapport utarbeidet av Oslo Economics på initiativ av AbbVie. September 2014.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)



Solna, 5 October 2017

Dear SLV, Beslutningsforum and LIS,

With this SLV health technology assessment of Epclusa in GT1, we hope for a decision to be taken in *Beslutningsforum* to allow for the use of Epclusa in GT1, and that the current LIS treatment guidelines be updated to reflect Epclusa as a treatment option in GT1. Further, the evidence in this report supports that cost-utility analysis should be a basis to inform decision making in future LIS-tender decisions since the Direct-Acting Antiviral (DAAs) for the treatment of hepatitis C display different properties.

We would like to emphasize the matching adjusted indirect comparison (MAIC) results showing that patients treated with Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) have a significantly higher probability of achieving a cure (SVR 12) than those receiving elbasvir/grazoprevir (EBR/GRZ), both in GT1 overall and in GT1a as a subgroup (Table 11 of the SLV report). When controlling for differences in baseline patient characteristics between Epclusa trials (ASTRAL and POLARIS) and the EBR/GRZ trial (C-EDGE TN), Epclusa is associated with a 4.4 percentage points higher SVR rate than EBR/GRZ in the base case GT1 MAIC analysis (99% vs. 94.6%) and 6.9 percentage points higher SVR rate than EBR/GRZ in GT1a (98.6% vs. 91.7%). These differences are statistically significant and hold true in sensitivity analyses. This comparative evidence shows that there is a difference between the treatments at the group level. Hence cost-utility analysis should be conducted when comparing Epclusa to EBR/GRZ to establish the price difference between the treatments reflective of the higher probability of SVR in patients treated with Epclusa.

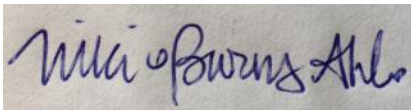
It is stated in SLV's report: "I LIS-anbudene legges det i dag til grunn at behandlingalternativene har tilsvarende klinisk effekt, dvs. at rangeringen gjøres kun på bakgrunn av pris. Indirekte sammenligninger av studier viser at det kan være klinisk relevante effektforskjeller mellom de ulike DAA til behandling av GT1. Legemiddelverket mener derfor at det ved senere LIS-anbud kan vurderes om både nytte og kostnad bør være grunnlag for rangering i anbefalingene." (p. 18).

Moreover, there are other differences among DAAs for HCV treatment, such as the risk for drug-drug interactions, requirement to do RAVs testing before initiating treatment, barrier to resistance, pill count and potential impact on adherence, need to add ribavirin to the treatment to achieve SVR, different treatment durations depending on the type of patient treated, need to take medicine with food, and so on. Such differences should also be taken into account in a cost-utility analysis, and may generate an acceptable price difference between two DDA treatments.

As outlined in the SLV report, further supportive data on Epclusa emerges from the POLARIS study program where Epclusa achieved SVR rates of 99% (170/172) in GT1a and 98% (432/440) in GT1 overall in the POLARIS-2 study of DAA-naïve patients. This supplements the data available from the ASTRAL study program and real world data available from sofosbuvir- based treatments.

We hope that the health gains and value that Epclusa can provide to Norwegian patients and the Norwegian health care system are taken into account during the upcoming LIS tender.

We kindly thank you for your consideration.
Best Regards,



Niki Burns Ahl
Gilead Sciences Norway AS
Hemvärnsgatan 9
SE-171 54 Solna
Sweden
Telephone: +46 (0)8 505 743 38; Mobil: +46 (0)733 65 70 61
niki.ahl@gilead.com