

Hurtig metodevurdering

Glekaprevir/pibrentasvir
(Maviret) til behandling av
kronisk hepatitt C

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

02-10-2017

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

Maviret (glekaprevir/pibrentasvir) er et direktevirkende antiviralt legemiddel (DAA) til behandling av kronisk hepatitt C-virusinfeksjon (HCV) alle genotyper (GT). Denne metodevurderingen gjelder behandling med Maviret ved HCV GT1, GT2 og GT3. Om lag 1100 pasienter blir behandlet med et DAA hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie.

Alvorlighet og helsetap

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

Effekt

Maviret er en fast kombinasjon av virkestoffene glekaprevir og pibrentasvir, som begge er pangenotypiske DAA mot HCV. Glekaprevir er en proteasehemmer (NS3/4A-hemmer) og pibrentasvir er en NS5A-hemmer.

I kliniske studier har behandling med Maviret i 8 uker til pasienter uten cirrhose og i 12 uker til pasienter med cirrhose vist høy SVR (varig virusrespons) og gunstig bivirkningsprofil.

Justerte indirekte sammenligninger viser at Maviret ikke gir dårligere SVR enn relevante sammenligninger ved hhv. GT1 (Zepatier), GT2 (Epclusa) og GT3 (hhv. Epclusa og Sovaldi + pegylert interferon + ribavirin). Ved GT3 er Maviret i 12 uker sammenlignet direkte med Sovaldi + Daklinza i 12 uker i en klinisk studie, og det ble vist sammenlignbar effekt (non-inferioritet).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at Maviret kan inngå i LIS-anbud for HCV GT1, GT2 og GT3 på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av LIS-anbudspriser og –anbefalinger. Inkludering av Maviret i LIS-anbudet legger til rette for priskonkurranse også ved GT3, som omfatter rundt halvparten av markedet, og hvor det hittil ikke har vært konkurranse. I 2016 var det ca. 1100 pasienter som fikk behandling med et DAA og omsetningen var på 482 millioner NOK.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLDFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING	7
1.2 KRONISK HEPATITT C (2)	7
1.3 BEHANDLING.....	8
1.3.1 <i>Behandling med glekaprevir/pibrentasvir</i>	8
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.3.3 <i>Komparator</i>	9
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	10
2.1.1 <i>Oversikt over relevante, innsendte studier</i>	10
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikninger</i>	11
2.1.3 <i>Pågående studier</i>	13
3 PICO.....	14
3.1 PASIENTPOPULASJON	14
3.2 INTERVENSJON	15
3.3 KOMPARATOR	15
3.4 UTFALLSMÅL.....	16
3.4.1 <i>Effekt</i>	16
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	22
4 LIS-ANBUD.....	22
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	22
6 KONKLUSJON.....	23
REFERANSER.....	24
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	26

LOGG

Bestilling:	ID2017_066 Glecaprevir/pibrentasvir - Behandling av kronisk hepatitt C, genotype 1, 2, 3, 4, 5 og 6
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	AbbVie
Preparat:	Maviret
Virkestoff:	Glecaprevir/pibrentasvir
Indikasjon:	Behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos voksne
ATC-nr:	J05AX
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-06-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-07-2017
Klinikere kontaktet for første gang	01-06-2017 (møte)
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	01-06-2017 (møte)
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	18-08-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	23-08-2017
Rapport ferdigstilt:	02-10-2017
Saksbehandlingstid:	87 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Kirsti Hjelme Randi Krontveit
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 overførbarhet 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
DCV	daklatasvir (Daklinza)
EBR/GZR	elbasvir/grazoprevir (Zepatier)
F0/F1/F2/F3	metavir fibrosestadium 0, 1, 2, 3. Ikke cirrhose
F4	metavir fibrosestadium 4. Cirrhose
GT	genotype
GLE/PIB	glekaprevir/pibrentasvir (Maviret)
HCV	hepatitt C-virusinfeksjon
hiv	humant immunsvikt virus
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAIC	matched-adjusted indirect comparison
pegIFN	pegylert interferon
RBV	ribavirin
RNA	ribonukleinsyre
SOF	sofosbuvir (Sovaldi)
SOF/VEL	sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa)
SVR12	varig virusrespons (sustained virological response) 12 uker etter avsluttet behandling

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Maviret (glekaprevir/pibrentasvir – GLE/PIB) er godkjent til behandling av kronisk hepatitt C (HCV), alle genotyper (GT). Legemiddelverket har vurdert om GLE/PIB har sammenlignbar effekt og sikkerhet med de direktevirkende antivirale legemidlene (DAA) som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale til behandling av hhv. HCV GT1, GT2 og GT3 og om GLE/PIB dermed kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som øvrige DAA. Metodevurderingen av GLE/PIB er avgrenset til behandlingsnaive pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.

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 glekaprevir/pibrentasvir

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon (2).

Indikasjon

Behandling av voksne med kronisk HCV alle genotyper, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose.

Virkningsmekanisme

Maviret er en fast kombinasjon av virkestoffene glekaprevir (GLE) og pibrentasvir (PIB), som begge er pangenotypiske DAA mot HCV. GLE er en proteasehemmer (NS3/4A-hemmer) og PIB er en NS5A-hemmer.

Dosering

Dosering er tre tabletter (GLE 300 mg/PIB 120 mg) én gang daglig, tatt oralt. Tabellen under viser anbefalt regime og behandlingstid.

Tabell 1 Anbefalt behandling og varighet

Genotype	Uten cirrhose	Kompensert cirrhose
Behandlingsnaive:		
Alle genotyper	8 uker	12 uker
Behandlingssvikt med pegINF + RBV +/- SOF eller SOF + RBV:		
GT 1, 2, 4-6	8 uker	12 uker
GT 3	16 uker	16 uker

pegINF = pegylert interferon. RBV = ribavirin. SOF = sofosbuvir (Sovaldi)

GLE/PIB er ikke anbefalt til rebehandling av pasienter som tidligere har blitt eksponert for NS3/4A- og/eller NS5A-hemmere. GLE/PIB er heller ikke anbefalt til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), og er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Det er ikke nødvendig med dosejustering av GLE/PIB hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som får dialyse.

Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene (forekomst $\geq 10\%$) i kliniske studier var hodepine og fatigue. Mindre enn 0,1 % av pasientene som ble behandlet med GLE/PIB hadde alvorlige bivirkninger (transitorisk iskemisk anfall). Andelen pasienter behandlet med GLE/PIB som seponerte behandlingen permanent på grunn av bivirkninger var 0,1 %.

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 behandlingalternativene. LIS-avtaler for perioden 01-03-2017 til 30-11-2017 er vist i tabellen under (3).

Tabell 2 LIS-hepatitt C avtaler 2017

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
2	< 40 år uten cirrhose	F0-F3	pegINF + RBV	
2	> 40 år og/eller med cirrhose	F3-F4	SOF (Sovaldi®) + RBV	12 uker
3	< 40 år uten cirrhose	F0-F3	pegINF + RBV	
3	> 40 år og/eller med kompensert cirrhose	F3-F4	SOF + pegINF + RBV	12 uker
3	Dekompensert cirrhose	Child Pugh B eller C	SOF/VEL (Epclusa®) + RBV	12 uker

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

1.3.3 Komparator

Basert på gjeldende LIS-avtaler, innspill fra kliniske eksperter og tidligere metodevurderinger av DAA, mener Legemiddelverket at komparatorerne i tabellen under er relevante i metodevurderingen av GLE/PIB.

Tabell 3 Relevante komparatorer i metodevurderingen av GLE/PIB

Genotype	Komparator
GT1	EBR/GZR
GT2	SOF/VEL
GT3	SOF + pegINF + RBV SOF/VEL

Komparatorer ved GT1 (EBR/GZR) og GT3 (SOF + pegINF + RBV og SOF/VEL) er i tråd med gjeldende LIS-avtaler.

Ved GT2 er det ikke samsvar mellom valgt komparator (SOF/VEL) og gjeldende LIS-avtale (SOF + RBV). Det er SOF + RBV som er rimeligst av disse behandlingalternativene, og som derfor er anbefalt av LIS. Legemiddelverket har gjort en metodevurdering der SOF/VEL sammenlignes med SOF + RBV ved GT2 (1). SOF/VEL har i en direkte sammenlignende studie (ASTRAL-2) vist noe bedre SVR og mindre grad av bivirkninger sammenlignet med SOF + RBV. Legemiddelverket vurderte at SOF/VEL er en kostnadseffektiv behandling ved GT2. SOF/VEL er derfor valgt som komparator i metodevurderingen av GLE/PIB ved GT2.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

GLE/PIB fikk markedsføringstillatelse i Europa 26-07-2017 til behandling av kronisk HCV hos voksne. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ved godkjenning av GLE/PIB er basert på 9 kliniske studier hos ca. 2300 pasienter, se oversikt under. Studiene inkluderte pasienter med alle genotyper.

AbbVie har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

2.1.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over kliniske studier for GLE/PIB.

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
ENDURANCE-1 fase 3 randomisert åpen	(4, 5)	GT 1 Uten cirrhose Behandlingsnaive og -erfarne Med/uten hiv-koinfeksjon	GLE/PIB i 8 uker (N = 351) GLE/PIB i 12 uker (N = 352)	-
ENDURANCE-2 fase 3 randomisert dobbelblindet	(4, 6)	GT 2 Uten cirrhose Behandlingsnaive og -erfarne	GLE/PIB i 12 uker (N = 202)	Placebo i 12 uker, fulgt av open-label GLE/PIB i 12 uker (N = 100)
ENDURANCE-3 fase 3 randomisert åpen	(4, 7)	GT 3 Uten cirrhose Behandlingsnaive	GLE/PIB i 12 uker (N = 233) GLE/PIB i 8 uker (N = 157)	SOF + DCV i 12 uker (N = 115)
ENDURANCE-4 fase 3 åpen	(4, 8)	GT 4, 5, 6 Uten cirrhose Behandlingsnaive og -erfarne	GLE/PIB i 12 uker (N = 104)	-
EXPEDITION-1 fase 3 åpen	(4, 9, 10)	GT 1, 2, 4, 5, 6 Med cirrhose Behandlingsnaive og -erfarne	GLE/PIB i 12 uker (N = 146)	-
EXPEDITION-2 fase 3 åpen	(4, 11)	GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 Med/uten cirrhose Behandlingsnaive og -erfarne hiv-koinfeksjon	Med cirrhose: GLE/PIB i 8 uker (N = 137) Uten cirrhose: GLE/PIB i 12 uker (N = 16)	-
EXPEDITION-4 fase 3 åpen	(4, 12)	GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 Med/uten cirrhose Behandlingsnaive og -erfarne Kronisk nyresvikt	GLE/PIB i 12 uker (N = 104)	-

MAGELLAN-1 (del 2) fase 2b randomisert åpen	(4, 13)	GT 1, 4 Med/uten cirrhose DAA-behandlingserfarne	GLE/PIB i 12 uker (N = 44) GLE/PIB i 16 uker (N = 47)	-
SURVEYOR-2 (del 3) fase 2b randomisert åpen	(4, 14, 15)	GT 3 Behandlingsnaive med cirrhose Behandlingserfarne med/uten cirrhose	Behandlingsnaive: GLE/PIB i 12 uker (N = 87) Behandlingserfarne: GLE/PIB i 16 uker (N = 44)	-
SURVEYOR-2 (del 4) fase 2b randomisert åpen	(4, 14, 16)	GT 2, 4, 5, 6 Uten cirrhose Behandlingsnaive og -erfarne	GLE/PIB i 8 uker (N = 203)	-

Primærendepunktet i alle studiene var vedvarende virologisk respons (SVR) 12 uker etter avsluttet behandling (SVR12), dvs. ikke påvisbart HCV RNA i serum 12 uker etter siste dose. Andre endepunkter var andel med virologisk svikt under behandling og andel med virologisk tilbakefall etter avsluttet behandling.

Pasienter med dekompensert cirrhose eller hepatitt B virus ble ekskludert fra studiene.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjon på effekt og sikkerhet av GLE/PIB er basert på fase 2- og 3-studier med åpent eller dobbeltblindet studiedesign. Svært få pasienter stoppet behandling med studiemedisin. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål. SVR er et objektivt utfallsmål og påvirkes ikke av åpent studiedesign. Analyser av effektdata fra studiene er basert på Intention-to-treat (ITT)-populasjonen. Manglende data på SVR ble regnet som behandlingssvikt.

2.1.2 Indirekte sammenlikninger

Formålet med de indirekte sammenlikningene er å kunne fastslå om GLE/PIB ikke gir dårligere SVR enn komparatorerne ved hhv. GT1, GT2 og GT3, og om GLE/PIB dermed kan inngå i LIS-anbud på samme vilkår som øvrige DAA i anbudet.

Et målrettet litteratursøk gjennomført av AbbVie hadde til hensikt å identifisere relevant klinisk dokumentasjon for GLE/PIB og komparatorer for inklusjon i indirekte sammenlikninger. Det er gjort indirekte sammenlikninger via MAIC (matching adjusted indirect comparison) (17, 18) for behandlingsnaive pasienter med hhv. GT1, GT2 og GT3. AbbVie har vært i kontakt med Dr. Signorovitch (hovedforfatteren av publikasjonene om MAIC) om utfordringer med analysene. Metodiske utfordringer og begrensninger i informasjon fra studiene samt svært høye SVR rater (tilnærmet 100 %), gjorde at det ikke var mulig å skille mellom GT1a og GT1b, eller å skille ut pasienter som ikke kunne få interferon. Pasientpopulasjonene i de ulike studiene som inngikk i sammenlikningene var i utgangspunktet sammenlignbare og tilleggsverdien av en MAIC (eller en annen populasjonsjustert analyse) var begrenset.

MAIC er likevel levert, men er gjort på et mer overordnet nivå for genotype. Utfallsmål i alle analysene var SVR12. Relativ effektforskjell er beregnet som risk difference (RD) i SVR mellom GLE/PIB og komparatorerne med tilhørende 95 % konfidensintervall (KI) (med normal approksimering til binomial distribusjon).

Genotype 1

Legemiddelverket ba om en justert indirekte sammenlikning av GLE/PIB mot EBR/GZR fortrinnsvis separert på hhv. GT1a/GT1b og med/uten cirrhose. Som beskrevet over var dette ikke teknisk mulig, og sammenlikningen er gjort for behandlingsnaive pasienter med GT1. Se kapittel 1.3.3 om valg av komparator.

AbbVie har levert en MAIC hvor individuelle pasientdata for behandlingsnaive pasienter med GT1 fra GLE/PIB-studiene ENDURANCE-1, EXPEDITION-1 og SURVEYOR-1 (del 2) ble matchet med aggregerte data fra EBR/GZR studien C-EDGE TN (19). Karakteristika som ble matchet var alder, kjønn, etnisitet (hvite/andre), kroppsmasseindeks, cirrhosestatus (ja/nei), HCV RNA, albumin, trombocytantall og IL-28B genotype (CC/ikke CC). Det er gjort sensitivitetsanalyser uten matching for etnisitet og trombocytantall.

Genotype 2

Legemiddelverket ba om en justert indirekte sammenlikning av GLE/PIB mot SOF/VEL for behandlingsnaive pasienter med GT2. Se kapittel 1.3.3 om valg av komparator.

AbbVie har levert en MAIC hvor individuelle pasientdata for behandlingsnaive pasienter med GT2 fra GLE/PIB-studiene SURVEYOR-2 og EXPEDITION-1 ble matchet med aggregerte data fra SOF/VEL-studien ASTRAL-2 (20). Karakteristika som ble matchet var alder, kjønn, etnisitet (hvite/andre), kroppsmasseindeks, cirrhosestatus (ja/nei), HCV RNA, IL-28B genotype (CC/ikke CC) og tidligere HCV behandling (behandlingsnaiv/pegINF + RBV erfaren).

Genotype 3

Legemiddelverket ba om en justert indirekte sammenlikning av GLE/PIB mot hhv. SOF + pegINF + RBV og SOF/VEL for behandlingsnaive pasienter med GT3.

For sammenlikningen med SOF + pegINF + RBV, har AbbVie levert en MAIC hvor individuelle pasientdata for behandlingsnaive pasienter med GT3 fra GLE/PIB-studiene SURVEYOR-2 og ENDURANCE-3 ble matchet med aggregerte data fra SOF + pegINF + RBV-studien BOSON (21). Karakteristika som ble matchet var alder, kjønn, etnisitet (hvite/andre), kroppsmasseindeks, cirrhosestatus (ja/nei), HCV RNA, IL-28B genotype (CC/ikke CC) og tidligere HCV behandling (behandlingsnaiv/pegINF + RBV erfaren) og alanin aminotransferase (ALT).

For sammenlikningen med SOF/VEL viser AbbVie til studien ENDURANCE-3. I denne studien er GLE/PIB i 12 uker sammenliknet direkte mot SOF + DCV i 12 uker, og det ble vist non-inferioritet. I en tidligere justert indirekte sammenlikning (MAIC) er det vist sammenliknbar effekt av SOF + DCV og SOF/VEL hos pasienter med GT3 (22).

Legemiddelverkets vurdering

Innsendt MAIC inkluderer de relevante studiene for GLE/PIB og EBR/GZR (GT1), SOF/VEL (GT2) og SOF + pegINF + RBV (GT3). MAIC analysene er tilfredsstillende beskrevet og utført i henhold til anbefalt litteratur (17, 18) med hensyn til inkluderte studier, pasientpopulasjoner og variabler aktuelle for matching. Matching-algoritmen er ufullstendig beskrevet. Det henvises imidlertid til relevant metodelitteratur (17, 18). Legemiddelverket antar derfor at MAIC er gjort etter denne metodikken. Det er inkludert flere studier for GLE/PIB i analysene, og 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.

På forespørsel fra Legemiddelverket, har AbbVie levert oversikter over baseline pasientkarakteristika for komparatorstudiene og pasientkarakteristika før og etter matching for GLE/PIB-armen. Resultatene er presentert med effektiv utvalgsstørrelse etter matching, post-matching SVR for GLE/PIB og RD med tilhørende 95 % KI og p-verdi for sammenlikningene av SVR for GLE/PIB vs. komparatorene.

Legemiddelverket vurderer at analysene kan legges til grunn for en vurdering av om effekten av GLE/PIB ikke er dårligere enn komparator ved hhv. GT1, GT2 og GT3.

2.1.3 Pågående studier

AbbVie opplyser at følgende studier (fase 3b) av effekt og sikkerhet av GLE/PIB er pågående eller planlagt:

- Study M16-126 – GLE/PIB i 8 uker ved GT5-6 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02966795>)
- Study M14-730 (EXPEDITION-2) – hiv-koinfeksjon (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02738138>)
- Study M16-127 (EXPEDITION-5) – kronisk nyresykdom (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03069365>)
- Study M16-123 – pediatriske pasienter (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067129>)
- Study M13-596 (MAGELLAN-2) – etter lever- eller nyretransplantasjon (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02692703>)
- Study M15-942 (MAGELLAN-3) – rebehandling med GLE/PIB + SOF + RBV hos pasienter som har feilet behandling i AbbVie kliniske studier (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02939989>)
- Long-Term Follow-Up Study M13-576 – Evaluering av varighet av virologisk respons (SVR) opp til 3 år etter behandling med GLE/PIB (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02441283>)

3 PICO¹

Legemiddelverket presenterer og vurderer data fra de studiene og behandlingsarmene som vurderes å være mest relevante for denne metodevurderingen. Dette er studiene og behandlingsarmene som inkluderer behandlingsnaive pasienter med GT1, GT2 eller GT3 og hvor dosering av GLE/PIB er i tråd med preparatomtalen, dvs. 8 uker til pasienter uten cirrhose og 12 uker til pasienter med cirrhose.

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder behandling med GLE/PIB til behandlingsnaive pasienter med GT1, GT2 og GT3. I Norge har ca. 50 % av HCV-pasientene GT3, ca. 40 % GT1 og ca. 10 % GT2. Av pasientene med GT1 har ca. 88 % GT1a og ca. 12 % GT1b. GT4, 5 og 6 er sjelden i Norge (< 1 %).

Pasientens gjennomsnittsalder ved behandlingsstart er ca. 40 år i Norge. Dette er anslått av norske kliniske eksperter og er i tråd med reseptregisterdata (23). Gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart er lavere enn 40 år for ikke-cirrotiske pasienter, og høyere for cirrotikere. Norske klinikere anslår hhv. ca. 35 år og 50-55 år.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika i de kliniske studiene og behandlingsarmene som vurderes å være mest relevant for denne metodevurderingen er vist i tabellen under.

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i kliniske studier

	Uten cirrhose				Med cirrhose	
	GT1 ENDURANCE-1 GLE/PIB 8 uker (N = 351)	GT2 SURVEYOR-2 GLE/PIB 8 uker (N = 203)	GT3 ENDURANCE-3		GT1 og GT2 EXPEDITION-1 GLE/PIB 12 uker (N = 146)	GT3 SURVEYOR-2 GLE/PIB 12 uker (N = 40)
			GLE/PIB 8 uker (N = 157)	SOF+DCV 12 uker (N = 115)		
Genotype						
GT1	100 %	-	-	-	60 %	-
GT2	-	71 %	-	-	23 %	-
GT3	-	-	100 %	100 %	-	100 %
GT4-6	-	29 %	-	-	17 %	-
Fibrosegrad						
F0-F1	85 %	84 %	78 %	84 %	0	0
F2	6 %	6 %	5 %	7 %	0	0
F3	9 %	10 %	17 %	9 %	0	0
F4	0	0	0	0	100 %	100 %
Behandlingsnaive	62 %	87 %	100 %	100 %	75 %	100 %
Alder (median)	53 (19-84)	55 (19-83)	47 (20-76)	49 (20-70)	60 (26-88)	56 (36-70)

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Menn	48 %	48 %	59 %	45 %	62 %	60 %
Hvite	82 %	76 %	85 %	90 %	82 %	93 %
HCV-RNA*	6,11	6,45	6,1	6,0	6,1	6,2
IL28B ikke-CC	71 %	57 %				50 %

*log10IU/ml (gjennomsnitt)

Pasienter med dekompensert cirrhose er ikke inkludert i de kliniske studiene.

Legemiddelverkets vurdering

Fremskreden fibrose/cirrhose, høye viruskonsentrasjoner ved baseline, svarte personer, menn, høy alder, høy BMI, IL28B av ikke-CC genotype og tidligere behandling er karakteristika som kan gi lavere respons på behandling. I de kliniske studiene med pasienter uten cirrhose, hadde flertallet fibrosegrad F0-F1. Ved GT1 er det i gjeldende LIS-avtale åpnet for behandling av alle pasienter uavhengig av fibrosegrad, mens ved GT2 og GT3 er det begrenset til pasienter med fibrosegrad \geq F2. Utover dette ser pasientene i de kliniske studiene 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 GLE/PIB i 8 uker til pasienter uten cirrhose og 12 uker til pasienter med cirrhose. Pasienter med GT3 og behandlingssvikt på tidligere behandling med pegINF + RBV +/- SOF eller SOF + RBV skal behandles i 16 uker.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ulike behandlingstidspunkter med GLE/PIB er evaluert i de kliniske studiene: 8, 12 og 16 uker.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering og behandlingsvarighet av GLE/PIB i klinisk dokumentasjon er representativt for slik GLE/PIB antas å bli brukt i klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Relevante komparatorer er EBR/GZR (Zepatier) ved GT1 og SOF/VEL (Epclusa) ved GT2. Ved GT3 er både SOF + pegINF + RBV og SOF/VEL relevante komparatorer. Se kapittel 1.3.3 om valg av komparator.

Innsendt klinisk dokumentasjon

En av studiene med GLE/PIB har aktiv kontrollarm. ENDURANCE-3 er en direkte sammenligning av GLE/PIB i 12 uker og SOF + DCV i 12 uker ved GT3. SOF + DCV er et aktuelt behandlingsalternativ ved GT3, men er ikke anbefalt i gjeldende LIS-avtale.

På forespørsel fra Legemiddelverket har AbbVie gjort justerte indirekte sammenligninger (MAIC) der GLE/PIB sammenliknes med de relevante behandlingsalternativene i norsk klinisk praksis på det nåværende tidspunkt.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar innsendte MAIC med relevante komparatorer for hhv. GT1, GT2 og GT3.

3.4 UTFALLSMÅL**3.4.1 Effekt**Innsendt klinisk dokumentasjon**3.4.1.1 Genotype 1**

Resultater for pasienter med GT1 fra studiene ENDURANCE-1 (pasienter uten cirrhose) og EXPEDITION-1 (pasienter med kompensert cirrhose) er vist i tabellen under.

Tabell 6 Resultater for GLE/PIB for pasienter med GT1

	Uten cirrhose ENDURANCE-1 GLE/PIB 8 uker (N = 351)	Kompensert cirrhose EXPEDITION-1 GLE/PIB 12 uker (N = 90)
SVR12, ITT (n/N)	99 % (348/351)	99 % (89/90)
virologisk svikt	1	0
tilbakefall	0	1
annet	2	0

Indirekte sammenligning (MAIC): GLE/PIB vs. EBR/GZR:

AbbVie har levert en MAIC hvor individuelle pasientdata for behandlingsnaive pasienter med GT1 fra GLE/PIB-studiene ENDURANCE-1, EXPEDITION-1 og SURVEYOR-1 (del 2) ble matchet med aggregerte data fra EBR/GZR-studien C-EDGE TN, se kapittel 2.1.2. Tabellen under viser baseline pasientkarakteristika før og etter matching for GLE/PIB og EBR/GZR.

Tabell 7 Baseline pasientkarakteristika før og etter matching med populasjonen i C-EDGE-TN

Baseline characteristic	GLE/PIB in GT1 pre-match (n=314)	GLE/PIB in GT1 post-match (n=136)	C-EDGE (Zepatier in GT1) (n=316)
Age [mean (SD)]	52.5 (11.9)	52.2 (11.8)	52.2 (11.1)
Male sex (%)	47	54	54
White race (%)	86	60	60
Body mass index [mean (SD)]	26.78 (5.11)	26.16 (4.71)	26.16 (5.00)
Baseline HCV RNA, (log ₁₀ U/mL) [mean (SD)]	6.0 (0.8)	6.4 (0.7)	6.4 (6.5)
Baseline albumin (g/L) [mean (SD)]	43.3 (3.6)	43 (3.5)	43 (4)
Baseline platelet count (× 10 ⁹ cells/L) [mean (SD)]	217 (70)	190 (63)	190 (65)
IL28B CC genotype (%)	30	34	34
Cirrhosis (%)	21	22	22

Resultatet fra MAIC analysen til AbbVie er at GLE/PIB gir signifikant bedre SVR enn EBR/GZR hos behandlingsnaive pasienter med GT1, se tabellen under.

Tabell 8 Resultater fra MAIC av GLE/PIB versus EBR/GZR for behandlingsnaive pasienter med GT1..

SVR ₁₂	SVR ₁₂ in GT1 subjects treated with Zepatier (C-EDGE Trial)	SVR ₁₂ in GT1 patients treated with Maviret	SVR ₁₂ in GT1 subjects treated with Maviret After adjustment
	N=316	N=314	N=136*
SVR₁₂ (%)	94.6	99.0	99.5
95% CI[§] (%)	(92.1, 97.1)	(98, 100)	(98.4, 100)
Risk difference (CI)(%)[^]		4.4 (1.7, 7.1)	4.9 (2.2, 7.7)
p-value[#]		0.001	< 0.001

* The post-match effective sample size using weights.
[§] The 95% CI for the Zepatier and Maviret SVR12 rates were calculated using the normal approximation to the binomial distribution.
[^]The risk difference is the SVR₁₂ rate of Maviret minus the SVR₁₂ rate of Zepatier; the 95% CI for the risk difference was based on normal approximation to the binomial distribution.
[#] The 2-sided p-values for the comparison between the Maviret-treated subjects and the Zepatier-treated subjects using normal approximation to the binomial distribution.

3.4.1.2 Genotype 2

Resultater for pasienter med GT2 fra studiene SURVEYOR-2 (pasienter uten cirrhose) og EXPEDITION-1 (pasienter med kompensert cirrhose) er vist i tabellen under.

Tabell 9 Resultater for GLE/PIB for pasienter med GT2

	Uten cirrhose SURVEYOR-2 GLE/PIB 8 uker (N = 145)	Kompensert cirrhose EXPEDITION-1 GLE/PIB 12 uker (N = 31)
SVR12, ITT (n/N)	98 % (142/145)	100 % (31/31)
virologisk svikt	0	0
tilbakefall	2	0
annet	1	0

Indirekte sammenligning (MAIC): GLE/PIB vs. SOF/VEL:

AbbVie har levert en MAIC hvor individuelle pasientdata for behandlingsnaive pasienter med GT2 fra GLE/PIB-studiene SURVEYOR-2 og EXPEDITION-1 ble matchet med aggregerte data fra SOF/VEL-studien ASTRAL-2, se kapittel 2.1.2. Tabellen under viser baseline pasientkarakteristika før og etter matching for GLE/PIB og SOF/VEL.

Tabell 10 Baseline pasientkarakteristika før og etter matching med populasjonen i ASTRAL-2

Baseline characteristic	GLE/PIB in GT2 pre-match (n=216)	GLE/PIB in GT2 post-match (n=165)	ASTRAL-2 (Epclusa in GT2) (n=134)*
Age [mean (SD)]	55 (11.52)	57 (10.25)	57
Male sex (%)	49	64	64
White race (%)	87	93	93
Body mass index [mean (SD)]	28 (6.70)	28 (6.39)	28
Baseline HCV RNA, (log ₁₀ U/mL) [mean (SD)]	6.3 (1.00)	6.5 (0.83)	6.5
No previous HCV treatment (%)	92	86	86
IL28B CC genotype (%)	46	41	41
Cirrhosis (%)	12	14	14

Resultatet fra MAIC analysen til AbbVie er at GLE/PIB ikke gir dårligere SVR enn SOF/VEL hos behandlingsnaive paienter med GT2, se tabellen under.

Tabell 11 Resultater fra MAIC av GLE/PIB versus SOF/VEL for behandlingsnaive pasienter med GT2.

SVR ₁₂	SVR ₁₂ in GT2 patients treated with Epclusa N=134	SVR ₁₂ in GT2 subjects treated with Maviret N=216	SVR ₁₂ in GT2 subjects treated with Maviret after adjustment N=165*
SVR₁₂ (%)	99.3	98.6	97.9
95% CI[§] (%)	(97.8, 100)	(97.1, 100)	(95.7, 100)
Risk difference (CI)(%)[^]		-0.6 (-2.8, 1.5)	-1.4 (-4, 1.3)
p-value[#]		0.555	0.307

* The post-match effective sample size using weights.
[§] The 95% CI for the Epclusa and Maviret SVR₁₂ rate were calculated using the normal approximation to the binomial distribution.
[^]The risk difference is the SVR₁₂ rate of Maviret minus the SVR₁₂ rate of Epclusa; the 95% CI for the risk difference was based on normal approximation to the binomial distribution.
[#] The 2-sided p-values for the comparison between the Maviret treated subjects and the Zepatier treated subjects using normal approximation to the binomial distribution.

3.4.1.3 Genotype 3

Resultater for pasienter med GT3 fra studiene ENDURANCE-3 (pasienter uten cirrhose) og SURVEYOR-2 (pasienter med kompensert cirrhose) er vist i tabellen under.

Tabell 12 Resultater for GLE/PIB for pasienter med GT3

	Uten cirrhose ENDURANCE-3 GLE/PIB 8 uker (N = 157)	Kompensert cirrhose SURVEYOR-2 GLE/PIB 12 uker (N = 40)
SVR12, ITT (n/N)	95 % (149/157)	98 % (39/40)
virologisk svikt	1	0
tilbakefall	5	0
annet	2	1

ENDURANCE-3 har en aktiv kontrollarm med SOF + DCV. Pasientene ble randomisert (2:1) til enten GLE/PIB i 12 uker eller til SOF + DCV i 12 uker, og deretter inkluderte studien en tredje arm (som ikke var randomisert) med GLE/PIB i 8 uker. Det ble vist non-inferioritet av GLE/PIB i 12 uker sammenlignet med SOF + DCV i 12 uker (nedre grense i 95 % KI for forskjellen var -5,6 %, som var over non-inferioritet-grensen på -6 %). Det ble videre vist non-inferioritet av GLE/PIB i 12 uker sammenlignet med GLE/PIB i 8 uker.

Tabell 13 Resultater fra ENDURANCE-3

	GLE/PIB 8 uker (N = 157)	GLE/PIB 12 uker (N = 233)	SOF+DCV 12 uker (N = 115)
SVR12, ITT (n/N)	95 % (149/157)	95 % (222/233)	97 % (111/115)
virologisk svikt	1	1	0
tilbakefall	5	3	1
annet	2	7	3

*Non-inferiority: nedre grense i KI for forskjellen må være over -6 %:

GLE/PIB 12 uker vs SOF + DCV 12 uker: -1,2% (95% KI -5,6 – 3,1)

GLE/PIB 12 uker vs GLE/PIB 8 uker: -0,4% (97,5% KI -5,4 – 4,6)

Indirekte sammenligning (MAIC): GLE/PIB vs. SOF + pegINF + RBV:

AbbVie har levert en MAIC hvor individuelle pasientdata for behandlingsnaive pasienter med GT3 fra GLE/PIB-studiene SURVEYOR-2 og ENDURANCE-3 ble matchet med aggregerte data fra SOF + pegINF + RBV-studien BOSON, se kapittel 2.1.2. Tabellene under viser baseline pasientkarakteristika før og etter matching for GLE/PIB og SOF + pegINF + RBV.

Tabell 14 Baseline pasientkarakteristika før og etter matching med populasjonen i BOSON

Baseline characteristic	GLE/PIB in GT3 pre-match (n=289)	GLE/PIB in GT3 post-match (n=243)	BOSON (Sovaldi + pegIFN + RBV in GT3) (n=197)
Age [mean (SD)]	49 (11.8)	50 (11.3)	50 (10.2)
Male sex (%)	58	67	67
White race (%)	88	84	84
Body mass index < 30 kg/m ² (%)	80	71	71
Baseline HCV RNA, (log ₁₀ IU/mL) [mean (SD)]	6.14 (0.77)	6.3 (0.68)	6.3 (0.69)
Baseline ALT > 76 U/L (%)	51	50	50
IL28B CC genotype (%)	39	40	40
Cirrhosis (%)	31	38	38

Resultatet fra MAIC analysen til AbbVie er at GLE/PIB ikke gir dårligere SVR enn SOF + pegINF + RBV for behandlingsnaive paienter med GT3, se tabellen under.

Tabell 15. Resultater fra MAIC av GLE/PIB versus SOF + pegINF + RBV for behandlingsnaive pasienter med GT3.

SVR ₁₂	SVR ₁₂ in GT3 subjects treated with Sovaldi + pegIFN + RBV (BOSON Trial)	SVR ₁₂ in GT3 patients treated with Maviret	SVR ₁₂ in GT3 subjects treated with Maviret After adjustment
	N=197	N=289	N=243*
SVR₁₂ (%)	92.9	95.5	95.2
95% CI[§] (%)	(89.3, 96.5)	(93.1, 97.9)	(92.5, 97.9)
Risk difference (95% CI)(%)[^]		2.6 (-1.7, 6.9)	2.3 (-2.2, 6.8)
p-value[#]		0.236	0.319

* The post-match effective sample size using weights.
[§] The 95% CI for the Sovaldi + pegIFN + RBV and the Maviret SVR₁₂ rate were calculated using the normal approximation to the binomial distribution.
[^] The risk difference is the SVR₁₂ rate of Maviret minus the SVR₁₂ rate of Sovaldi + pegIFN + RBV ; the 95% CI for the risk difference was based on normal approximation method to the binomial distribution.
[#] The p-values are for the comparison between the Maviret treated subjects and the Sovaldi + pegIFN + RBV treated subjects using normal approximation method to the binomial distribution.

3.4.1.4 Spesifikke pasientgrupper

Behandling med GLE/PIB er også studert i spesifikke pasientgrupper:

- Kronisk nyresvikt (stadium 4-5): SVR ble oppnådd hos 98 % (102/104) av pasientene som fikk GLE/PIB i 12 uker i studien EXPEDITION-4
- Koinfeksjon med hiv: I studien EXPEDITION-2 ble SVR oppnådd hos 100 % (136/136) av pasientene uten cirrhose som fikk GLE/PIB i 8 uker og hos 93 % (14/15) av pasientene med kompensert cirrhose som fikk GLE/PIB i 12 uker.
- DAA behandlingserfarne: SVR ble oppnådd hos 89 % (39/44) som fikk GLE/PIB i 12 uker og hos 92 % (43/47) som fikk GLE/PIB i 16 uker i studien MAGELLAN-1. Det var 10 av 113 pasienter som opplevde virologisk svikt. I preparatomtalen er GLE/PIB ikke anbefalt til rebehandling av pasienter som tidligere har blitt eksponert for NS3/4A- og/eller NS5A-hemmere.

Legemiddelverkets vurdering

Det er vist i kliniske studier at behandling med GLE/PIB i 8 uker hos pasienter uten cirrhose og i 12 uker hos pasienter med cirrhose gir høy SVR ved alle genotyper.

Resultatene fra de indirekte sammenlikningene viser at GLE/PIB ikke gir dårligere SVR enn komparator ved hhv. GT1 (EBR/GZR), GT2 (SOF/VEL) og GT3 (SOF + pegINF + RBV).

Ved GT1 har komparator GZR/EBR vist lavere SVR ved GT1a enn GT1b i kliniske studier (C-EDGE TN). Den indirekte sammenlikningen til AbbVie skiller ikke på GT1a og GT1b. Forskjellen i SVR i favør av GLE/PIB, som kom fram i MAIC-analysen mellom GLE/PIB og GZR/EBR, kan trolig skyldes lavere SVR for GZR/EBR i GT1a.

I LIS-anbudene legges det i dag til grunn at behandlingsalternativene 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.

Ved GT3 er GLE/PIB i 12 uker sammenlignet direkte mot SOF + DCV i 12 uker i studien ENDURANCE-3, og det ble vist non-inferioritet. Det ble videre vist non-inferioritet av GLE/PIB i 12 uker sammenlignet med GLE/PIB i 8 uker. Behandling i 8 uker ga numerisk flere tilbakefall (5/150 - 3,3 %) enn behandling i 12 uker (3/222 - 1.4 %), men forskjellen er ikke statistisk signifikant. Behandling i 8 uker til behandlingsnaive pasienter uten cirrhose med GT3 er godkjent i preparatomtalen. I en tidligere justert indirekte sammenligning (MAIC) er det vist sammenlignbar effekt av SOF + DCV og SOF/VEL hos pasienter med GT3 (22). Til formålet i denne metodevurderingen, og slik LIS-anbud er lagt opp i dag, er denne tilnærmingen vurdert tilstrekkelig for å anta at GLE/PIB har sammenlignbar effekt med SOF/VEL ved GT3. Vanligvis godtar Legemiddelverket ikke en slik tilnærming for sammenligning av effekt.

Legemiddelverket mener det er sannsynliggjort at GLE/PIB ikke har dårligere effekt enn de DAA som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale til behandling av hhv. HCV GT1, GT2 og GT3.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

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

Legemiddelverkets vurdering

GLE/PIB har vist en gunstig bivirkningsprofil i kliniske studier. Det er ikke gjort en indirekte sammenligning av bivirkninger mellom GLE/PIB og relevante komparatorer. Det antas at bivirkningsforekomsten ikke er vesentlig forskjellig mellom GLE/PIB og andre interferonfrie behandlinger med DAA. Ved GT3 er SOF + pegINF + RBV relevant komparator. Interferon er forbundet med plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger, og GLE/PIB vurderes å gi mindre bivirkninger enn dette regimet. Videre gis GLE/PIB uten tillegg av RBV. RBV kan gi anemi.

4 LIS-ANBUD

Legemiddelverket mener det er sannsynliggjort at GLE/PIB ikke har dårligere effekt og sikkerhet enn de DAA som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale til behandling av hhv. HCV GT1, GT2 og GT3.

Legemiddelverket vurderer at GLE/PIB kan inngå i LIS-anbud for HCV GT1, GT2 og GT3 på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I 2016 var det ifølge Reseptregisteret ca. 1100 pasienter som fikk behandling med et DAA og omsetningen var på 482 millioner NOK.

GLE/PIB er et alternativ til andre DAA ved HCV GT1, GT2 og GT3. Inkludering av GLE/PIB i LIS-anbudet legger til rette for priskonkurransen også ved GT3, som omfatter rundt halvparten av markedet, og hvor det hittil ikke har vært konkurranse.

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**

GLE/PIB har i kliniske studier vist høy SVR og gunstig bivirkningsprofil ved alle genotyper.

Justerte indirekte sammenligninger viser at GLE/PIB ikke gir dårligere SVR enn relevante sammenligninger ved hhv. GT1 (EBR/GZR), GT2 (SOF/VEL) og GT3 (SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV).

- **LIS-anbud**

Legemiddelverket vurderer at GLE/PIB kan inngå i LIS-anbud for HCV GT1, GT2 og GT3 på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.

Statens legemiddelverk, 02-10-2017

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. Preparatomtale Vosevi: Statens legemiddelverk; 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004350/WC500235373.pdf].
3. Reviderte LIS-hepatitt C avtaler 2017 i perioden 1.3.2017 – 30.11.2017 – med opsjon til forlengelse til 28.2.2018. [Available from: <http://sykehusinnkjop.no/wp-content/uploads/2017/07/Leverandørens-LIS-HCV-anbefalinger-2017-reviderte-130617.pdf>].
4. Maviret: EPAR - Assessment report: European Medicines Agency; 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004430/WC500233679.pdf].
5. Zeuzem S, Feld J, Wang S, Bourliere M. ENDURANCE-1: A Phase 3 Evaluation of the Efficacy and Safety of 8- vs 12-Week Treatment With Glecaprevir/Pibrentasvir (Formerly ABT-493/Abt-530) in HCV Genotype 1-Infected Patients With or Without HIV-1 Co-Infection and Without Cirrhosis. The Liver Meeting (AASLD) 2016, November 11–15, 2016, Boston, Massachusetts.
6. Kowdley KV, Colombo M, Zadeikis N. ENDURANCE-2: Safety and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Hepatitis C Virus Genotype 2-infected Patients Without Cirrhosis: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. The Liver Meeting (AASLD) 2016, November 11–15, 2016, Boston, Massachusetts.
7. Foster GR, Gane E, Asatryan A. ENDURANCE-3: Safety and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir Compared to Sofosbuvir Plus Daclatasvir in Treatment-Naïve HCV Genotype 3-Infected Patients Without Cirrhosis. 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, 21 April 2017, Amsterdam, the Netherlands.
8. Asselah T, Hezode C, Zadeikis N. ENDURANCE-4: Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir (Formerly ABT-493/ABT-530) Treatment in Patients With Chronic HCV Genotype 4, 5, or 6 Infection. The Liver Meeting (AASLD) 2016, November 11–15, 2016, Boston, Massachusetts.
9. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. The Lancet Infectious Diseases.
10. Forns X, Lee S, Valdes J. EXPEDITION-I: Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5, or 6 Infection in Adults With Compensated Cirrhosis. the 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, 20 April 2017, Amsterdam, the Netherlands.
11. Rockstroh J, Lacombe K, Viani R. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Co-infected With Hepatitis C Virus and 522 Human Immunodeficiency Virus-1: The EXPEDITION-2 Study. the 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, 19–23 April 2017, Amsterdam, the Netherlands.

12. Gane E, Lawitz E, Pugatch D. EXPEDITION-4: Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir (ABT-493/ABT-530) in Patients With Renal Impairment and Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1–6 Infection. The Liver Meeting (AASLD) 2016, November 11–15, 2016, Boston, Massachusetts.
13. Poordad F, Pol S, Asatryan A. MAGELLAN-1, Part 2: Glecaprevir/Pibrentasvir for 12 or 16 Weeks in Patients With Chronic HCV Genotype 1 or 4 and Prior Direct-Acting Antiviral Treatment Failure. the 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, 22 April 2017, Amsterdam, the Netherlands.
14. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):263-71.
15. Wyles D, Poordad F, Wang S. SURVEYOR-II, Part 3: Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir (ABT-493/ABT-530) in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection With Prior Treatment Experience and/or Cirrhosis. The Liver Meeting (AASLD) 2016, November 11–15, 2016, Boston, Massachusetts.
16. Hassanein T, Wyles D, Wang S. SURVEYOR-II, Part 4: Glecaprevir/Pibrentasvir Demonstrates High SVR Rates in Patients With HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis Following an 8-Week Treatment Duration. Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 11–15, 2016, Boston, Massachusetts.
17. 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.
18. 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.
19. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1-13.
20. Foster GR, Mangia A, Sulkowski M. Sofosbuvir and Velpatasvir for Patients with HCV Infection. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1687-8.
21. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1462-70.
22. 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>].
23. 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)

AbbVie har ingen kommentarer