

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_012

Kabotegravir-injeksjon (Vocabria) i
kombinasjon med rilpivirin-injeksjon
(Rekambys) til behandling av hiv-
infeksjon hos voksne som er
virologisk supprimert på et stabilt
antiretroviralt regime

Vurdering av innsendt dokumentasjon

18-12-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

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 med hensyn til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». 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. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

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

SAMMENDRAG

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Vocabria (kabotegravir) i kombinasjon med Rekambys (Rilpivirin). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Vocabria i kombinasjon med Rekambys til behandling av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon i henhold til bestilling ID2020_012: «Kabotegravir-injeksjon i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert på et stabilt antiretroviralt regime», og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline (GSK). GSK har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at de aktuelle legemidlene fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT), samt en oppsummering av forventede kostnader ved bruk av legemidlene til behandling av hiv-infeksjon i norsk klinisk praksis.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Vocabria i kombinasjon med Rekambys til langtidsvirkende behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert på et stabilt antiretroviralt regime. Den generelle kliniske effekten Vocabria til behandling av hiv-infeksjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Vocabria i kombinasjon med Rekambys er den første langtidsvirkende injeksjonsbehandlingen som er godkjent til behandling av hiv-infeksjon.

Om sykdom/tilstand

Humant immunsviktvirus (hiv) er et retrovirus som fører til kronisk livslang infeksjon. Ubehandlet vil infeksjonen vanligvis i løpet av 7-10 år føre til ervervet immunsviktsyndrom (AIDS), en dødelig tilstand. Hiv smitter gjennom blod og sekreter og infiserer immunforsvarsceller som kalles CD4 T-lymfocytter. Når viruset replikerer og danner nye virus inne i cellen, vil etter hvert CD4-cellen dø og slippe nye virus ut i blodstrømmen, som igjen infiserer nye celler. Resultatet er en gradvis reduksjon i pasientens nivåer av CD4 T-lymfocytter. Siden CD4-celler styrer og hjelper funksjonen til andre immunceller utvikles det derfor gradvis en generell immunsvikt.

Pasientgrunnlag

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med er rundt 100–150 pasienter av de om lag 4500 som lever med hiv-diagnose i Norge i dag aktuelle for behandling med Vocabria/Rekambys.

Behandling av hiv-infeksjon i norsk klinisk praksis

Dagens behandling av hiv-infeksjon består av livslang peroral tablettbehandling med en kombinasjon av to eller flere antiretrovirale virkestoffer (ART) som administreres daglig. Ved initial behandling angir norske faglige retningslinjer at det velges et regime bestående av en integrasehemmer (INSTI) i kombinasjon med to ulike nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI). Ved skifte av ART-

regime kan det være aktuelt med legemidler fra andre virkestoffgrupper, som ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI) og proteasehemmere (PI), sistnevnte i kombinasjon med en booster.

Klinikere Legemiddelverket har konferert med forteller at langtidsvirkende behandling med Vocabria/Rekombys i hovedsak vil være et aktuelt behandlingsalternativ for virussupprimerte pasienter med hiv-infeksjon som er motivert for behandling, men som av ulike årsaker har problemer med daglig tablettbehandling. Klinikerne forteller at disse pasientene i dag generelt får behandling i henhold til gjeldende retningslinjer, men at det vanligvis tas spesielt hensyn til å unngå integrasehemmere med lav resistensbarriere og tokomponentregimer. Det INSTI-baserte trekomponentregimet dolutegravir/abakavir/lamivudin (DTG/ABC/3TC) er et aktuelt ART-regime for denne delen av pasientpopulasjonen.

Alvorlighet og helsetap

Etter at effektive kombinasjoner av ART ble introdusert, har hiv-infeksjon gått over til i de fleste tilfeller å være en kronisk sykdom. Med dagens behandling oppnår over 90 % av pasientene varig legemiddelkontroll av hiv-replikasjonen og noe nær normale livsutsikter.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

I de åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studiene ATLAS og FLAIR ble det dokumentert at behandling med Vocabria/Rekombys administrert hver 4. uke ga sammenlignbar effekt med peroral ART blant virussupprimerte pasienter, både med hensyn til andel pasienter som opplevde virologisk svikt (samlet justert behandlingsdifferanse: 0,2 %; 95% KI: -1,4, 1,7) og andel pasienter som forble virussupprimerte (samlet justert behandlingsdifferanse: -1,4 %; 95% KI: -4,1, 1,4) etter 48 uker med behandling. I fase IIIb-studien ATLAS-2M ble det dokumentert sammenlignbar effekt mht. virologiske endepunkter mellom Vocabria/Rekombys administrert hver 8. uke og Vocabria/Rekombys administrert hver 4. uke (justert behandlingsdifferanse mellom andel med hiv RNA \geq 50 kopier/ml: 0,8 % 95% KI: -0,6, 2,2).

Sikkerhet

Observerte bivirkninger ved behandling med Vocabria/Rekombys var generelt milde og håndterbare. Den vanligste bivirkningen var reaksjoner på injeksjonsstedet (ISR), i hovedsak smerter. Utover ISR var de vanligste bivirkningene ved behandling med Vocabria/Rekombys forkjølelse, hodepine, øvre luftveisinfectionsjoner, diaré, feber, rygg smerter, influensa, vitamin D-mangel og kvalme.

Kostnader

Behandling med Vocabria/Rekombys er assosiert med kostnader som ikke er aktuelle for dagens perorale behandling, ettersom behandlingen administreres som intramuskulære injeksjoner som skal settes av helsepersonell. Ettersom behandlingen skal innledes med tablettbehandling med Edurant og Vocabria tablett i 1 måned før første intramuskulære injeksjon med Vocabria/Rekombys, samt at

injeksjonshyppigheten er noe hyppigere i oppstartsfasen, er den totale årskostnaden ved Vocabria/Rekambys høyere det første behandlingsåret sammenlignet med påfølgende år. Behandlingskostnader med Vocabria/Rekambys sammenlignet med årskostnaden for den perorale éntablettskombinasjonen dolutegravir/abakavir/lamivudin er vist i tabellen under. Årskostnaden for dolutegravir/abakavir/lamivudin er lik fra år til år.

Behandlingskostnader kabotegravir/rilpivirin LA og éntablettregime dolutegravir/abakavir/lamivudin, per pasient per år (maks AUP, eks mva for alle legemidler).

Årskostnader Vocabria/Rekambys				Årskostnad éntablettregime dolutegravir/abakavir/lamivudin	
Kostnader år 1		Kostnader år 2+			
Legemiddelkostnader Vocabria tabletter	kr 7 512,72	Legemiddelkostnader Vocabria tabletter	kr -	Legemiddelkostnader	kr 105 956,09
Legemiddelkostnader Edurant tabletter	kr 2 271,04	Legemiddelkostnader Edurant tabletter	kr -		
Legemiddelkostnader Vocabria injeksjon	kr 96 895,68	Legemiddelkostnader Vocabria injeksjon	kr 83 053,44		
Legemiddelkostnader Rekambys injeksjon	kr 39 864,72	Legemiddelkostnader Rekambys injeksjon	kr 34 169,76		
Administrasjonskostnader	kr 8 652,00	Administrasjonskostnader	kr 7 416,00	Administrasjonskostnader	kr -
Totalt	kr 155 196,16	Totalt	kr 124 639,20	Totalt	kr 105 956,09

Det foreligger LIS AUP på flere av legemidlene i tabellen over. Beregninger med disse prisene vil belyses i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

Budsjettkonsekvenser

Hvis en forutsetter at samtlige aktuelle pasienter starter behandling med Vocabria/Rekambys innenfor det samme året, estimerer Legemiddelverket at å behandle 100–150 pasienter med Vocabria/Rekambys resulterer i årlige budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett på 5,8–8,7 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) det første året, og 2,0–3,0 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) for hvert påfølgende år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Langtidsvirkende injeksjonsbehandling er et nytt behandlingsprinsipp i behandling av hiv-infeksjon, hvor det inntil nå kun har vært aktuelt med daglig tablettbehandling. Ifølge kliniske eksperter er injeksjonsbehandling i utgangspunktet aktuelt for den delen av pasientpopulasjonen med hiv-infeksjon som av ulike årsaker som psykiatri, rus, sykdom og stigma har utfordringer med daglig tablettbehandling. Uansett behandlingsform er en viktig forutsetning for å unngå resistensutvikling og sikre varig viruskontroll, at pasienten har god etterlevelse til behandlingen. For å sikre etterlevelse til injeksjonsbehandlingen er det derfor viktig at det gjøres en grundig vurdering og utvelgelse av pasienter

som er motiverte for behandlingen og hvor en kan være sikker på at pasienten vil møte til de oppsatte timene for injeksjoner.

Behandlingskostnadene ved Vocabria/Rekombys er høyere enn for peroral tablettbehandling. Dette skyldes både at legemiddelkostnadene for Vocabria/Rekombys i seg selv er høyere, men òg at det er kostnader forbundet med selve administrasjonen av legemidlene. Dersom Vocabria/Rekombys brukes i utstrakt grad også til behandling av pasienter som ellers kunne brukt peroral behandling uten problemer, vil de estimerte budsjettvirkningene være underestimerte, men det er usikkert i hvilken grad.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
SAMMENDRAG.....	3
INNHALDSFORTEGNELSE	7
LOGG	8
ORDLISTE.....	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING.....	10
1.2 HUMANT IMMUNSVIKTVIRUS (HIV)-INFEKSJON.....	10
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.4 BEHANDLING AV HIV-INFEKSJON.....	12
1.4.1 Behandling med kabotegravir (Vocabria) i kombinasjon med rilpivirin (Rekambys).....	12
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	13
1.4.3 Plassering av langtidsvirkende kabotegravir i kombinasjon med rilpivirin i behandlingstilbudet.....	14
1.4.4 Komparator.....	14
1.4.5 Behandling med dolutegravir/abakavir/lamivudin (Triumeq).....	15
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	16
3 ØKONOMISK ANALYSE	22
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	25
5 OPPSUMMERING	26
REFERANSER.....	28
VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	29

LOGG

Bestilling:	ID2020_012: Kabotegravir-injeksjon i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk supprimert på et stabilt antiretroviralt regime
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kabotegravir-injeksjon i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk supprimert på et stabilt antiretroviralt regime. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	GlaxoSmithKline
Preparat:	Vocabria i kombinasjon med Rekambys
Virkestoff:	Kabotegravir i kombinasjon med rilpivirin
Indikasjon:	Vocabria-injeksjon er indisert, i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne som er virologisk supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i NNRTI- og INI-gruppen
ATC-nr:	Kabotegravir: J05AJ04 Rilpivirin: J05AG05
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-02-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	06-07-2020
Klinikere kontaktet for første gang	28-09-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	23-11-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	20-11-2020 25-11-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	23-11-2020 01-12-2020
Rapport ferdigstilt:	18-12-2020
Saksbehandlingstid:	165 dager hvorav 9 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 156 dager.
Saksutredere:	Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Bente Magny Bergersen Asbjørn Magnus Køhler Ellingsen
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.	

ORDLISTE

ABC/DTG/3TC	Abakavir/dolutegravir/lamivudin
AIDS	Ervervet immunsviktsyndrom
AIP	Apotekenes innkjøpspris
ART	Antiretroviral terapi
AUP	Apotekenes utsalgpris
CAB	Kabotegravir
CAB/RPV LA	Langtidsvirkende kabotegravir/rilpivirin
GSK	GlaxoSmithKline
HIV	Humant immunsviktivirus
i.m.	Intramuskulær
INSTI	Integrasehemmer
ISR	Reaksjoner på injeksjonsstedet
KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NNRTI	Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer
NRTI	Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmer
PI	Proteasehemmer
Q4W	Hver 4. uke
Q8W	Hver 8. uke
RPV	Rilpivirin

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Vocabria (kabotegravir) i kombinasjon med Rekambys (Rilpivirin). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Vocabria i kombinasjon med Rekambys til behandling av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon i henhold til bestilling ID2020_012: «Kabotegravir-injeksjon i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert på et stabilt antiretroviralt regime», og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline (GSK). GSK har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at de aktuelle legemidlene fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT), samt en oppsummering av forventete kostnader ved bruk av legemidlene til behandling av hiv-infeksjon i norsk klinisk praksis.

1.2 HUMANT IMMUNSVIKTVIRUS (HIV)-INFEKSJON

Humant immunsviktvirus (hiv) er et retrovirus som fører til kronisk livslang infeksjon. Ubehandlet vil infeksjonen vanligvis i løpet av 7-10 år føre til ervervet immunsviktsyndrom (AIDS), en dødelig tilstand. Hiv smitter gjennom blod og sekreter, vanligvis via seksuell kontakt eller fra mor til barn under graviditet. Hiv infiserer T-lymfocytter ved å feste seg primært til CD4-overflatereseptoren, som særlig uttrykkes på aktiverte CD4 T-lymfocytter. Inne i T-lymfocytene vil virus omdanne sitt RNA til DNA, og dette inkorporeres i cellens eget DNA. I infiserte CD4-celler kan hiv da forbli integrert (latent infeksjon), eller være aktivt replikerende. Når hiv replikerer og danner nye virus inne i cellen, vil etter hvert CD4-cellen dø og slippe nye virus ut i blodstrømmen. Disse virusene vil igjen infisere nye celler, og holde syklusen gående. Resultatet er en gradvis reduksjon i pasientens nivåer av CD4 T-lymfocytter. Siden CD4-celler styrer og hjelper funksjonen til andre lymfocytter, slik som CD8 T-celler og B-lymfocytter, utvikles derfor gradvis en generell immunsvikt (1).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Siden antall meldte nye tilfeller av hiv i Norge nådde en topp i 2008 med 299 tilfeller, har antall årlige meldte tilfeller i Norge gradvis gått ned til 172 nye tilfeller i 2019 (2). Ifølge Folkehelseinstituttet var det per 2019 beregnet at anslagsvis 4 500 personer lever med hiv-infeksjon i Norge (3).

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med vil langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med kabotegravir og rilpivirin primært være et aktuelt behandlingsalternativ for pasienter med hiv-infeksjon som er motivert for behandling, men som av årsaker som rus, psykiatri, svelgebesvær eller stigma har problemer med å benytte seg av daglig tablettbehandling. Klinikerne anslår at det totalt kan være snakk om rundt 100–150 pasienter i Norge som kan være aktuelle for langtidsvirkende behandling av hiv-infeksjon.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Etter at effektive kombinasjoner av antiretrovirale legemidler ble introdusert, har hiv-infeksjon gått over til i de fleste tilfeller å være en kronisk sykdom. Med dagens behandling oppnår over 90 % av pasientene varig legemiddelkontroll av hiv-replikasjonen og noe nær normale livsutsikter.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV HIV-INFESKJON

1.4.1 Behandling med kabotegravir (Vocabria) i kombinasjon med rilpivirin (Rekambys)

- *Indikasjon*

Kabotegravir-injeksjon i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, er indisert til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne som er virologisk supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i NNRTI- og INI-gruppen.

- *Virkningsmekanisme*

- Kabotegravir: En integrasehemmer. Hemmer effekten til enzymet integrase, som er involvert i å inkorporere virusets genom i vertscellens DNA.
- Rilpivirin: Non-nukloside revers transkriptasehemmer. Enzymet revers transkriptase er involvert i å konvertere virusets RNA om til DNA før den kan inkorporeres i vertscellens DNA.

- *Dosering*

Administreres som intramuskulære injeksjoner. Injeksjonene skal administreres av helsepersonell. Kabotegravir-injeksjon skal alltid administreres sammen med rilpivirin-injeksjon.

Før oppstart med Kabotegravir-injeksjon skal helsepersonell foreta en grundig utvelgelse av pasienter som samtykker til den nødvendige injeksjonsplanen, og informere pasienter om viktigheten av å møte til de oppsatte timene for injeksjoner for å opprettholde viral suppresjon og redusere risikoen for viralt tilbakefall og mulig utvikling av resistens forbundet med glemte doser.

Før oppstart av Kabotegravir-injeksjon skal kabotegravirtabletter, sammen med rilpivirintabletter, tas i ca. én måned (minst 28 dager) for å vurdere hvordan kabotegravir og rilpivirin tolereres. Én kabotegravir 30 mg tablett skal tas sammen med én rilpivirin 25 mg tablett én gang daglig. Etter den orale innledningsfasen kan kabotegravir- og rilpivirin-injeksjonene administreres enten månedlig eller annenhver måned, i henhold til tabellene under.

Anbefalt oral innledning og månedlig doseringsplan

Legemiddel	Oral innledning	Innledende i.m. injeksjoner	Påfølgende i.m. injeksjoner
	I måned 1 (minst 28 dager)	I måned 2	Fra og med måned 3
Rilpivirin	25 mg én gang daglig	900 mg	600 mg månedlig
Kabotegravir	30 mg én gang daglig	600 mg	400 mg månedlig

i.m. = intramuskulær injeksjon.

Anbefalt oral innledning og plan for dosering hver 2. måned

	Oral innledning	Innledende i.m. injeksjoner	Påfølgende i.m. injeksjoner
Legemiddel	I måned 1 (minst 28 dager)	I måned 2 og måned 3	Fra og med måned 5
Rilpivirin	25 mg én gang daglig	900 mg månedlig	900 mg hver 2. måned
Kabotegravir	30 mg én gang daglig	600 mg månedlig	600 mg hver 2. måned

Pasienter kan få injeksjoner opptil 7 dager før eller etter datoen i planen for injeksjoner hver 2. måned.

- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra studier med månedlig dose var reaksjoner på injeksjonsstedet (opptil 84 %), hodepine (opptil 12 %) og feber (10 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene fra ATLAS-2M med annenhver-månedlig dose var reaksjoner på injeksjonsstedet (76 %), hodepine (7 %) og feber (7 %). Andre vanlige bivirkninger inkluderer depresjon, søvnforstyrrelser, svimmelhet, kvalme, oppkast, magesmerter, diaré, utslett, utmattethet og vektøkning.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen (4).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Infeksjon med hiv var tidligere en dødelig tilstand. Ubehandlet er forløpstiden til immunsvikt svært varierende, men dødeligheten ved fullt utviklet AIDS er ca. 80 % etter 2 år og 100 % etter 5 år. Etter at effektive kombinasjoner av antiretroviral terapi (ART) ble introdusert, har infeksjonen gått over til, i de fleste tilfeller, å være en kronisk sykdom. Med dagens behandling oppnår over 90 % av pasientene varig legemiddelkontroll av hiv-replikasjonen, påfølgende immunologisk rekonstitusjon tilstrekkelig for god helse, og noe nær normale livsutsikter. Behandlingen er livslang og har som formål å holde virusnivåene i blodet lave (hiv-RNA <500 kopier/ml etter 12 uker og <50 kopier/ml etter 24 uker) og CD4-nivået i blodet høyt, og dermed forhindre at infeksjonen fører til ervervet immunsvikt (AIDS). God etterlevelse av legemiddelbehandlingen er avgjørende for å unngå resistensutvikling og terapivikt. Optimal legemiddelbehandling mot hiv fører til en betydelig reduksjon i sykkelighet og dødelighet for hiv-pasienter. Effektiv behandling stopper dessuten i praksis videre smitte (1, 5).

I norske faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv anbefales det at alle pasienter med påvist hiv-infeksjon tilbys ART, uavhengig av CD4-tall. For å holde den virale belastningen lav og å redusere faren for resistensutvikling, består behandlingen alltid av en kombinasjon av flere ulike virkestoffer. Ved initialterapi hos behandlingsnaive pasienter er førstevalget en integrasehemmer (INSTI), fortrinnsvis dolutegravir eller biktegravir, i kombinasjon med 2 ulike nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI). Sekundært velges et ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI)- eller proteasehemmer (PI)-basert regime, sistnevnte forsterket med en booster (kobicistat eller ritonavir).

NNRTI- og PI-baserte regimer gis også vanligvis i kombinasjon med 2 ulike NRTI. Gitt en rekke forutsetninger, kan det også være aktuelt med et tokomponentregime med dolutegravir (INSTI) i kombinasjon med lamivudin (NRTI) (5).

Det kan være aktuelt med skifte av behandlingsregime hos pasienter med god viruskontroll (dvs. virusmengde <50 kopier/ml), blant annet ved bivirkninger, interaksjonsproblematikk, problemer med samtidig matinntak ved enkelte behandlingsregimer etc. Ifølge retningslinjene skal det ved skifte av behandlingsregime gjøres de samme vurderinger som gjøres ved oppstart av initial terapi. Alle aktuelle behandlingsregimer anses i generelt som likeverdige alternativer mht. reduksjon av viral belastning, men aspekter knyttet til bivirkningsprofil, pasientens HLA-B*5701¹-status, praktiske hensyn mv. kan påvirke valg av behandlingsregime for den enkelte (5).

LIS-anbud

Det foreligger et LIS-anbud, med anbefalinger for antiretroviral behandling av hiv i perioden 01.12.2019–30.11.2021. Anbefalingene er basert på gjeldende behandlingsretningslinjer, og anbefalte førstelinjebehandlingsregimer omfatter derfor kun integrasehemmerbaserte trekomponentregimer, rangert etter pris. Tokomponentregimer, regimer basert på andre virkestoffer, og regimer som ikke er godkjent til bruk av behandlingsnaive pasienter er i henhold til anbefalingene aktuelle for pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke noen av de anbefalte førstelinjebehandlingsregimene (6).

1.4.3 Plassering av langtidsvirkende kabotegravir i kombinasjon med rilpivirin i behandlingstilbudet

I henhold til godkjent indikasjon for langtidsvirkende kabotegravir i kombinasjon med rilpivirin, er denne kombinasjonen kun et aktuelt behandlingstilbud for voksne pasienter som er virussupprimerte på et stabilt antiretroviralt regime. Kombinasjonsbehandlingen er således ikke aktuell for rangering blant anbefalte førstelinjebehandlinger i LIS-anbudet.

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med vil langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med kabotegravir og rilpivirin primært være et aktuelt behandlingstilbud for virussupprimerte pasienter som er motivert for behandling, men som av ulike årsaker har problemer med å benytte seg av daglig tablettbehandling.

1.4.4 Komparator

Kabotegravir og rilpivirin representerer det første langtidsvirkende behandlingstilbudet for pasienter med hiv-infeksjon. Som beskrevet over omfatter godkjent indikasjon for preparatene kun pasienter som allerede er virussupprimerte på et stabilt antiretroviralt regime. I henhold til norske behandlingsretningslinjer er det en rekke ulike regimer som er aktuelle til behandling av slike pasienter, inkludert INSTI-, PI- og NNRTI-baserte regimer. Ved skifte av ART-regime for supprimerte pasienter skal

¹ HLA-B*5701: Genotypisk variant som disponerer for hypersensitivitet for NRTIen abakavir.

aspekter som bivirkningsprofil, praktiske hensyn mv. for den enkelte pasient tas i betraktning. I henhold til LIS-anbefalingene skal også rangering i anbudet inngå i vurderingen.

Ifølge de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med få pasientene som vil være aktuelle for langtidsvirkende kabotegravir/rilpivirin i norsk klinisk praksis i dag i hovedsak tablettbehandling i henhold til norske retningslinjer. Klinikerne presiserer imidlertid at enkelte regimer som INSTI med lav barriere mot resistens (raltegravir) og tokomponentregimer (dolutegravir/lamivudin) vanligvis unngås til disse pasientene da disse regimene ikke anses som robuste nok for pasientpopulasjonen som anses å være aktuelle for behandling med langtidsvirkende kabotegravir/rilpivirin i klinisk praksis.

I FLAIR-studien ble langtidsvirkende kabotegravir/rilpivirin sammenlignet direkte mot det orale INSTI-baserte trekomponentregimet dolutegravir/abakavir/lamivudin. Dette regimet er i gjeldende LIS-anbefalinger rangert som tredjevalg, bak to ulike raltegravirbaserte regimer. Basert på innspillene fra de kliniske ekspertene vurderer Legemiddelverket at dette er en hensiktsmessig komparator i denne metodevurderingen.

1.4.5 Behandling med dolutegravir/abakavir/lamivudin (Triumeq)

- *Indikasjon*

Behandling av voksne og ungdom >12 år, som veier minst 40 kg, som er infisert med humant immunsviktvirus (hiv). Alle pasienter, uavhengig av etnisitet, bør screenes for HLA-B*5701-allelet før initiering av behandling med abakavir (se Forsiktighetsregler). Pasienter med ukjent HLA-B*5701-status som tidligere har tolerert abakavir bør også screenes før gjenoppstart av abakavir. Kjente bærere av HLA-B*5701-allelet bør ikke bruke abakavir.

- *Virkningsmekanisme*

- Dolutegravir: Integrasehemmer. Hindrer enzymet integrase, som er involvert i å inkorporere det virale genomet i vertscellens DNA, fra å utøve effekt.
- Abakavir og lamivudin: Nueklosid revers transkriptasehemmere. Hindrer enzymet revers transkriptase, som er involvert i å omdanne enkelttrådet viralt RNA til dobbeltrådet DNA.

- *Dosering*

Anbefalt dose er 1 tablett 1 gang daglig.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene ved behandling med dolutegravir/abakavir/lamivudin er insomni, hodepine, kvalme, diaré og fatigue. Enkelte pasienter er disponert for overfølsomhetsreaksjoner for abakavir.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen (7).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

I MT-utredningsprosessen ble det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget av effekt og sikkerhet ved månedlig administrering av langtidsvirkende kabotegravir/rilpivirin utgjort av de to åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studiene FLAIR og ATLAS. I tillegg ble dokumentasjon fra fase IIIb-studien ATLAS-2M benyttet for å dokumentere likeverdighet mellom langtidsvirkende kabotegravir/rilpivirin administrert månedlig og hver 2. måned.

Til denne metodevurderingen har GSK levert dokumentasjon fra de tre ovennevnte studiene (Tabell 1).

Tabell 1: Oversikt over relevante innsendte studier.

Studie	FLAIR (8)	ATLAS (9)	ATLAS-2M
Design	Fase III, åpen, randomisert, kontrollert noninferiority-studie	Fase III, åpen, randomisert, kontrollert noninferiority-studie	Fase IIIb, åpen, randomisert, kontrollert noninferiority-studie
Populasjon	ART-naive pasienter med hiv-infeksjon (n=566)	Virussupprimerte pasienter med hiv-infeksjon på stabilt ART-regime (n=618)	Virussupprimerte ART-erfarne pasienter med hiv-infeksjon (n=1049)
Intervensjon	CAB + RPV p.o. daglig i 4 uker, etterfulgt av CAB + RPV i.m. Q4W	CAB + RPV p.o. daglig i 4 uker, etterfulgt av CAB + RPV i.m. Q4W	Pasienter fra p.o. SOC: CAB + RPV p.o. daglig i 4 uker, etterfulgt av CAB + RPV i.m. ved uke 4 og 8, deretter Q8W. Pasienter fra ATLAS: CAB + RPV i.m. Q8W
Komparator	ABC/DTG/3TC som éntablettkombinasjon	Pasientens pågående ART-regime	Pasienter fra p.o. SOC: CAB + RPV p.o. daglig i 4 uker, etterfulgt av CAB + RPV i.m. Q4W. Pasienter fra ATLAS: CAB + RPV i.m. Q4W.
Primære utfallsmål	Andel pasienter med hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml ved uke 48	Andel pasienter med hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml ved uke 48	Andel pasienter med hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml ved uke 48
Sekundære utfallsmål	Andel pasienter med hiv RNA < 50 kopier/ml ved uke 48; andel pasienter med bekreftet virologisk svikt; CD4-tall	Andel pasienter med hiv RNA < 50 kopier/ml ved uke 48; andel pasienter med bekreftet virologisk svikt; CD4-tall	Andel pasienter med hiv RNA < 50 kopier/ml ved uke 24, 48 og 96

CAB=kabotegravir; RPV=rilpivirin; ABC/DTG/3TC=Abakavir/dolutegravir/lamivudin; p.o.=peroral;

i.m.=intramuskulær; ART=antiretroviral terapi; SOC=Standard of care; Q4W=hver 4. uke; Q8W=hver 8. uke

ATLAS og FLAIR

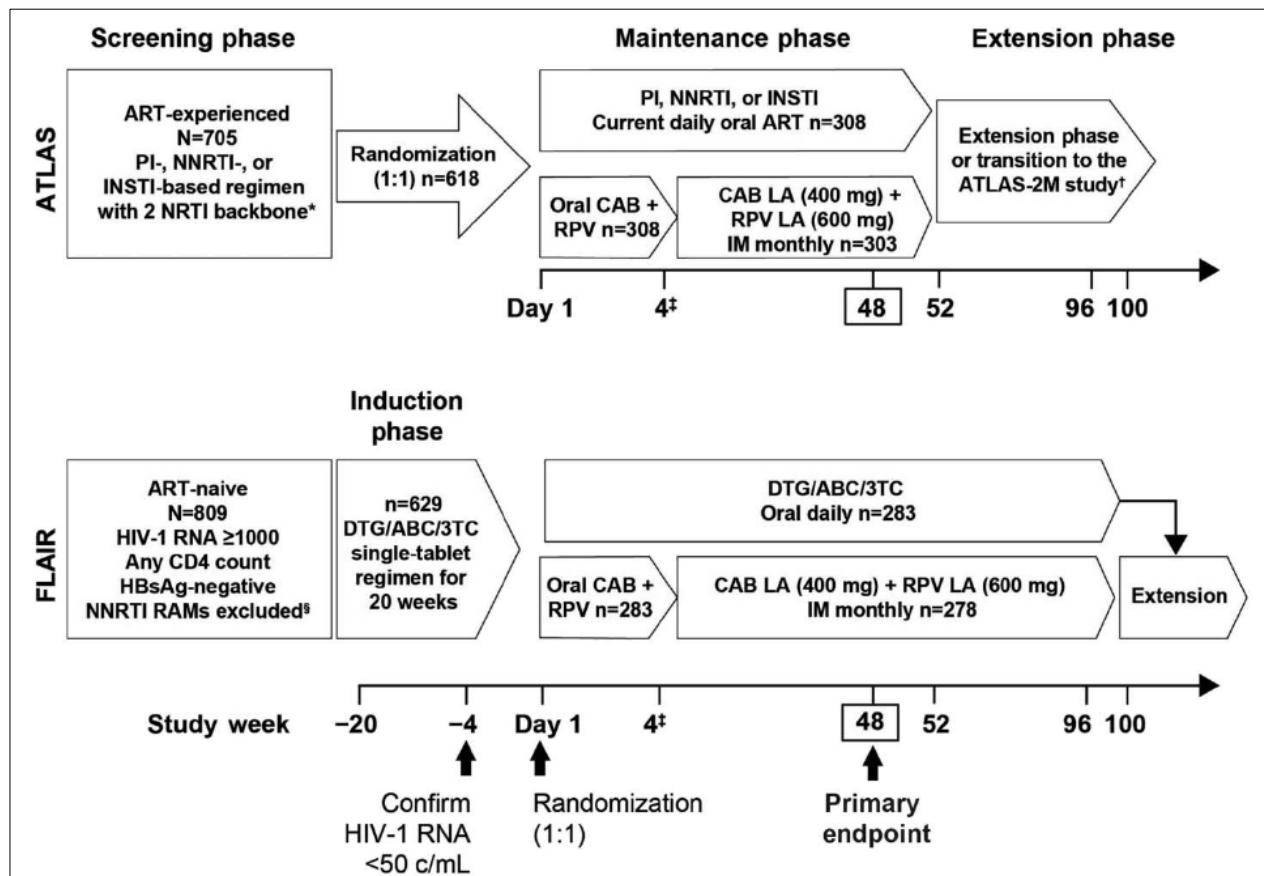
ATLAS og FLAIR var begge åpne, randomiserte, kontrollerte fase III, *noninferiority*-studier hvor langtidsvirkende kabotegravir og rilpivirin (CAB/RPV LA) ble sammenlignet med annen ART blant virussupprimerte pasienter med hiv-infeksjon.

ATLAS inkluderte voksne virussupprimerte pasienter som hadde stått på et stabilt ART-regime bestående av to NRTI i kombinasjon med enten en INSTI, NNRTI eller PI i minst 6 måneder før screening. Pasientene i ATLAS ble deretter randomisert 1:1 til å enten fortsette sitt pågående ART-regime, eller bytte til behandling med CAB/RPV LA.

FLAIR inkluderte voksne pasienter med hiv som ikke hadde mottatt tidligere ART-behandling, såkalt ART-naive pasienter, med hiv RNA ≥ 1000 kopier/ml ved screening. Alle pasientene gikk deretter inn i en induksjonsfase, hvor de mottok éntablettkombinasjon med dolutegravir/abakavir/lamivudin (ABC/DTG/3TC) én gang daglig i 20 uker. Pasienter som oppnådde virussuppresjon (hiv RNA < 50 kopier/ml) etter 16 ukers induksjonsterapi ble deretter randomisert 1:1 til å fortsette behandling med ABC/DTG/3TC eller bytte til behandling med CAB/RPV LA.

Pasientene som ble randomisert til CAB/RPV LA i begge studier fikk først behandling med oral kabotegravir og rilpivirin en gang daglig i 4 uker. Ved uke 4 fikk pasientene en ladningsdose med kabotegravir 600 mg og rilpivirin 900 mg administrert intramuskulært, og deretter kabotegravir 400 mg og rilpivirin 600 mg administrert hver 4. uke (Q4W).

Studiedesign for begge studier er oppsummert i Figur 1.



Figur 1: Studiedesign i ATLAS og FLAIR (10).

Resultater

Formålet med studiene var å dokumentere *noninferiority* mellom CAB/RPV LA og peroral ART. For å muliggjøre en samlet analyse av resultatene fra begge studier, var studiene designet med identiske utfallsmål. Det primære utfallsmålet i studiene var andel pasienter i ITT-E²-populasjonen med hiv RNA ≥ 50 kopier/ml ved uke 48, innenfor en forhåndsdefinert *noninferiority*-grense på 6 % for analysen av de separate studieresultatene, og 4 % for analysen av studieresultatene samlet. Det viktigste virologiske sekundære endepunkt i studiene var andel pasienter med hiv RNA < 50 kopier/ml ved uke 48, innenfor en *noninferiority*-grense på 10 % for både de individuelle og samlede analysene.

Ved uke 48 ble det dokumentert at behandling med CAB/RPV LA var *noninferior* mot annen ART mht. både det primære og det viktigste sekundære endepunktet. I den samlede analysen av de to studiene var CAB/RPV LA *noninferior* mot peroral ART hos andelen av pasientene som hadde hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 kopier/ml (henholdsvis 1,9 % og 1,7 %) ved uke 48. Den justerte behandlingsdifferansen mellom CAB/RPV

² ITT-E-populasjonen: Alle pasienter som mottok minst én legemiddeldose i vedlikeholdsfasen av studiene.

LA og peroral ART (0,2 %; 95% KI: -1,4, 1,7) for den samlede analysen oppnådde *noninferiority*-kriteriet. De virologiske resultatene fra studiene er oppsummert i tabellen under.

Tabell 2: Virologiske resultater fra FLAIR og ATLAS ved uke 48 (4).

	FLAIR		ATLAS		Samlede data	
	Vocabria + RPV N=283	CAR N=283	Vocabria + RPV N=308	CAR N=308	Vocabria + RPV N=591	CAR N=591
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml [†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Ingen virologiske data ved uke 48-vindu (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Årsaker						
Avbrutt studie/studiemedisin på grunn av bivirkning eller død (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Avbrutt studie/studiemedisin av andre årsaker (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Manglende data i løpet av vinduet, men deltok i studien (%)	0	0	0	0	0	0

* Justert for baselinestratifiseringsfaktorer.

[†] Omfatter pasienter som avbrøt på grunn av manglende effekt, avbrutt uten å være suppressert.

N = antall pasienter i hver behandlingsgruppe, KI = konfidensintervall, CAR = aktuelt antiviralt regime.

ATLAS-2M

ATLAS-2M var en åpen, randomisert, kontrollert fase IIIb-studie, som skulle dokumentere *noninferiority* mellom CAB/RPV LA administrert Q4W og CAB/RPV LA administrert hver 8. uke (Q8W) ved behandling av virussupprimerte voksne pasienter med hiv-infeksjon. Majoriteten av pasientene som var inkludert i studien bestod av pasienter fra ATLAS-studien, men også andre virussupprimerte pasienter som hadde mottatt et stabilt peroralt ART-regime i minst 6 måneder før screening var inkludert i studien.

Pasientene som kom fra intervensjonsarmen i ATLAS ble randomisert 1:1 til å enten fortsette behandlingen med CAB/RPV LA Q4W eller gå over CAB 600 mg og RPV 900 mg administrert Q8W.

Pasientene som kom fra komparatorarmen i ATLAS, samt de andre pasientene som ble inkludert utenfra

studien, ble også randomisert 1:1 til å motta CAB/RPV LA enten Q4W eller Q8W, men disse pasientene måtte først motta peroral CAB og RPV i 4 uker før oppstart med intramuskulære injeksjoner, tilsvarende som i ATLAS og FLAIR. I alt 1045 pasienter ble randomisert til CAB/RPV LA Q8W eller Q4W.

Resultater

Formålet med studien var å dokumentere *noninferiority* mellom CAB/RPV LA administrert Q8W og CAB/RPV LA administrert Q4W. I likhet med ATLAS og FLAIR var det primære endepunktet i ATLAS-2M andel pasienter i ITT-E-populasjonen med hiv RNA ≥ 50 kopier/ml ved uke 48, innenfor en forhåndsdefinert *noninferiority*-grense på 4 %, og andel med hiv RNA < 50 kopier/ml ved uke 48 det viktigste virologiske sekundære endepunktet.

I ATLAS-2M var CAB/RPV LA Q8W *noninferior* overfor CAB/RPV LA Q4W for andelen av pasienter som hadde hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 k/ml (hhv. 1,7 % og 1,0 %) ved uke 48. Det justerte behandlingsdifferansen mellom CAB/RPV LA administrert Q8W og Q4W (0,8; 95% KI: -0,6, 2,2) oppnådde *noninferiority*-kriteriet. De virologiske resultatene fra uke 48 er oppsummert i tabellen under.

Tabell 3: Virologiske resultater fra ATLAS-2M ved uke 48 (4).

	Dose hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dose (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml [†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Ingen virologiske data ved uke 48-vindu	21 (4,0)	29 (5,5)
Årsaker:		
Avbrutt studie på grunn av bivirkning eller død (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Avbrutt studie av andre årsaker (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Deltok i studien, men manglende data i løpet av vinduet (%)	0	0

* Justert for baselinestratifiseringsfaktorer.

† Omfatter pasienter som avbrøt på grunn av manglende effekt, avbrutt uten å være suppressert.

N = antall pasienter i hver behandlingsgruppe, KI = konfidensintervall, CAR = aktuelt antiviralt regime.

Sikkerhet

Samlede sikkerhetsdata til og med uke 48 i ATLAS og FLAIR viste at i alt 95 % av pasientene som mottok behandling med CAB/RPV LA opplevde minst én bivirkning, mot 75 % i peroral ART-armene. Reaksjoner på injeksjonsstedet (ISR) var den hyppigst rapporterte bivirkningen blant pasienter behandlet med CAB/RPV

LA, og ble rapportert av i alt 83 % av deltakerne i intervensjonsarmene i begge studier. I løpet av vedlikeholdsfasen i studiene ble det rapportert ISR etter 25 % av alle administrerte injeksjoner, hvor de aller fleste var milde og gikk over i løpet av 7 dager. <1 % av alle rapporterte tilfeller av ISR var av grad 3 eller høyere. Den vanligste formen for ISR var smerter på injeksjonsstedet, som ble rapportert etter 21 % av alle administrerte injeksjoner. I alt 6 pasienter (1 %) avsluttet behandlingen som følge av ISR.

Bivirkninger av grad 3 eller høyere ble rapportert hos 28 pasienter (5 %) og 1 pasient (<1 %) i henholdsvis intervensjonsarmene og komparatorarmene i studiene. Ekskludert ISR var frekvensen av bivirkninger av grad 3 eller høyere i intervensjonsarmene 1 %. De vanligste bivirkningene i begge studiearmene (ekskl. ISR) var forkjølelse (18 % og 15 % i henholdsvis CAB/RPV LA- og peroral ART-armene), hodepine (henholdsvis 12 % og 6 %), øvre luftveisinfeksjoner (henholdsvis 11 % og 9 %), diaré (henholdsvis 9 % og 6 %), feber (henholdsvis 7 % og 2 %), rygg smerter (henholdsvis 7 % og 4 %), influensa (henholdsvis 7 % og 6 %), vitamin D-mangel (henholdsvis 5 % og 4 %) og kvalme (henholdsvis 5 % og 3 %).

3 ØKONOMISK ANALYSE

I henhold til aktuell bestilling har GSK levert en oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av kabotegravir i kombinasjon med rilpivirin til langtidsvirkende kombinasjonsbehandling av hiv-infeksjon.

Forutsetninger i innsendt kostnadsoppsummering

Legemiddelkostnader

I den innsendte kostnadsoppsummeringen har GSK gjort adskilte beregninger for det første behandlingsåret og for år 2 og senere. Dette kommer som følge av at behandlingen skal innledes med CAB/RPV som tablettbehandling de første fire ukene, som avsluttes med en metningsdose med CAB/RPV LA, og deretter en ny administrasjon av CAB/RPV LA én måned senere. Videre dosering utføres med to måneders intervaller.

GSK har kun beregnet kostnader for CAB/RPV LA som doseres annenhver måned på bakgrunn av at de mener det er denne doseringen som i all hovedsak vil bli benyttet i norsk klinisk praksis.

Tilleggskostnader ved administrering av intramuskulære injeksjoner

Injeksjonsbehandlingen medfører tilleggskostnader sammenlignet med tablettbehandling i form av administrasjon av intramuskulære injeksjoner. I henhold til preparatomtalen skal dette utføres av helsepersonell. GSK har lagt til grunn at preparatene administreres hos spesialisttjenesten, og at injeksjonene settes av spesialistsykepleiere med en estimert tidsbruk på 15 minutter totalt for begge injeksjonene. Utover selve legemiddelkostnadene, har GSK lagt til grunn følgende kostnader i forbindelse med hver administrasjon av legemidlene:

Tabell 4: Innsendt oversikt over tilleggskostnader ved intramuskulære injeksjoner.

Kostnad	NOK	Kilde
Administrasjon av to intramuskulære injeksjoner, utført av spesialistsykepleier	125,16 (per konsultasjon)	Gjennomsnittlig timelønn for spesialistsykepleier (9). KPI-justert til mai 2020-kroner. Tidsbruk: 15 minutter
Pasienttid	450,78 (per konsultasjon)	Gjennomsnittlig bruttolønn per time inkludert personalkostnader (9). KPI-justert til mai 2020-kroner. Tidsbruk: 1 time
Reise-/transportkostnad til spesialisthelsetjeneste	508,06 (per konsultasjon)	Tur/retur spesialisthelsetjeneste (9). KPI-justert til mai 2020-kroner.
Totale administrasjonskostnader	1084 (per konsultasjon)	

Legemiddelverkets vurdering

Tillegg av reise-/transportkostnader og pasienttid som innsatsfaktor er gjort i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket vil imidlertid oppdatere disse kostnadene til gjeldende satser i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase i kostnadsberegningene som presenteres under. I de innsendte beregningene har GSK lagt til grunn at legemidlene administreres av spesialsykepleiere i spesialisthelsetjenesten. Klinikerne Legemiddelverket har konferert med bekrefter at dette vil være tilfelle i klinisk praksis. Ifølge klinikerne vil behandlingen i all hovedsak foregå ved infeksjonsmedisinske poliklinikker, men de utelukker ikke at det på sikt kan være aktuelt at behandlingen kan foregå andre steder, f. eks. på fastlegekontor. Klinikerne mener imidlertid at GSKs estimerte tidsbruk på 15 minutter per konsultasjon er for kort og at dette heller vil ta omtrent 30 minutter per konsultasjon i klinisk praksis. Legemiddelverket mener i tillegg at å kun beregne administrasjonskostnader som et resultat av spesialsykepleiers tidsbruk ikke vil fange opp alle kostnadene forbundet med administrasjonen, som bruk av éngangsutstyr og overheadkostnader. I kostnadsberegningene vil Legemiddelverket derfor erstatte GSK sine administrasjonskostnader med gjeldende sats for subkutane injeksjoner fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, med oppjustert tidsbruk til 30 minutter per behandling. CAB/RPV LA administreres riktignok intramuskulært, men Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at det ikke er kostnadsforskjeller av betydning mellom subkutane og intramuskulære injeksjoner. Dette resulterer i at administrasjonskostnadene øker fra 125,16 NOK per konsultasjon i GSK sine beregninger til 415 NOK per konsultasjon i beregningene som presenteres under. Klinikerne påpeker også at den delen av pasientpopulasjonen som anses som mest aktuelle for behandling med CAB/RPV LA i norsk klinisk praksis har et større behov for oppfølging og kontroll enn den øvrige delen av pasientpopulasjonen. Klinikerne mener at behandling med langtidsvirkende injeksjoner kan føre til at flere av pasientene kan oppnå bedre kontroll på viremien enn de har med peroral ART, som igjen kan føre til at disse pasientene får redusert behov for kontroll og oppfølging sammenlignet. Dette kan i prinsippet medføre at den totale ressursbruken ved behandling med CAB/RPV LA i klinisk praksis kan reduseres noe sammenlignet med peroral ART for de aktuelle pasientene, men det er vanskelig å tallfeste dette med noen grad av nøyaktighet. Legemiddelverket har derfor ikke inkludert potensielt redusert behov for kontroll og oppfølging i kostnadsberegningene i tabellen under.

I henhold til godkjent preparatomtale kan CAB/RPV LA administreres enten månedlig eller annenhver måned. I de innsendte beregningene har GSK kun presentert behandlingskostnader for administrasjon annenhver måned. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at det i all hovedsak er dette som vil bli benyttet i norsk klinisk praksis, og at månedlig dosering kun vil tenkes å være aktuelt i spesielle enkelttilfeller.

På nåværende tidspunkt har ikke CAB tablett, CAB LA og RPV LA fått godkjent maks AUP. GSK har derfor gitt Legemiddelverket opplysninger om hvilken AIP de skal søke for hvert enkelt preparat, og

kostnadsberegningene nedenfor er basert på beregnet maks AUP gitt antatt AIP for hvert enkelt legemiddel. Det må påpekes at endelig godkjent maks AUP kan avvike noe fra det som er lagt til grunn i beregningene, men Legemiddelverket vurderer det som lite sannsynlig at dette vil ha betydelig innvirkning på de totale behandlingskostnadene for CAB/RPV.

Samlede behandlingskostnader med langtidsvirkende kabotegravir/rilpivirin

De totale behandlingskostnadene ved CAB/RPV LA det første året og for påfølgende år er presentert i Tabell 5. For å sette behandlingskostnadene ved CAB/RPV LA i en kontekst, har Legemiddelverket valgt å også inkludere årskostnaden ved daglig peroral behandling med éntablettkombinasjonen ABC/DTG/3TC i tabellen. Dette er både den mest brukte tablettbehandlingen i Norge og et mye benyttet behandlingsregime blant den delen av pasientpopulasjonen som ifølge klinikere vurderes å være mest aktuell for behandling med CAB/RPV LA i norsk klinisk praksis. Ettersom behandling med peroral ABC/DTG/3TC ikke er forbundet med tilleggskostnader slik som CAB/RPV LA (administrasjon, tidsbruk, reise til poliklinikk for behandling) presenteres kun rene legemiddelkostnader for denne behandlingen. I motsetning til behandling med CAB/RPV LA er årskostnaden for dolutegravir/abakavir/lamivudin er lik fra år til år.

Kostnadene i tabellene under er lik som i GSK sine innsendte beregninger, med unntak av følgende:

- Pasientens tidsbruk: oppdatert til gjeldende sats i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
- Reise-/transportkostnader: oppdatert til gjeldende sats i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
- Administrasjonskostnader: Erstattet med enhetskostnaden for subkutane injeksjoner fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, oppjustert til 30 minutter tidsbruk per administrasjon

Tabell 5: Behandlingskostnader kabotegravir/rilpivirin LA og éntablettregime dolutegravir/abakavir/lamivudin, per pasient per år (maks AUP, eks mva for alle legemidler).

Årskostnad kabotegravir/rilpivirin LA				Årskostnad éntablettregime dolutegravir/abakavir/lamivudin	
Kostnader år 1		Kostnader år 2+			
Legemiddelkostnader CAB tabletter	kr 7 512,72	Legemiddelkostnader CAB tabletter	kr -	Legemiddelkostnader	kr 105 956,09
Legemiddelkostnader RPV tabletter	kr 2 271,04	Legemiddelkostnader RPV tabletter	kr -		
Legemiddelkostnader CAB LA	kr 96 895,68	Legemiddelkostnader CAB LA	kr 83 053,44		
Legemiddelkostnader RPV LA	kr 39 864,72	Legemiddelkostnader RPV LA	kr 34 169,76		
Tilleggskostnader	kr 8 652,00	Tilleggskostnader	kr 7 416,00	Tilleggs-kostnader	kr -
Totalt	kr 155 196,16	Totalt	kr 124 639,20	Totalt	kr 105 956,09

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Klinikerne Legemiddelverket har konferert med forteller at CAB/RPV LA i hovedsak vil være et aktuelt behandlingalternativ for virussupprimerte pasienter med hiv-infeksjon som er motivert for behandling, men av ulike årsaker har problemer med daglig tablettbehandling. Dette kan være pasienter med blant annet psykiatrisk sykdom, rusproblematikk, sykdom i munn/hals/svelg som vanskeliggjør svelging av tabletter og de som opplever stigma rundt hiv-diagnosen og har behov for et mer diskret behandlingstilbud. Klinikerne estimerer at dette kan omfatte rundt 100–150 av de om lag 4 500 som lever med hiv-diagnose i Norge i dag.

På bakgrunn av innspillene fra de kliniske ekspertene er budsjettkonsekvensene under beregnet som et intervall fra 100–150 pasienter. I beregningene er det fratrukket årlige legemiddelkostnader tilsvarende éntablettkombinasjonen DTG/ABC/3TC. Pasienter med hiv-infeksjon har i dag et stort antall ulike perorale behandlingsregimer, men det er generelt små variasjoner i årlige legemiddelkostnader mellom regimene ved maks AUP. Legemiddelverket vil påpeke at dersom bruken av CAB/RPV LA i klinisk praksis viser seg å være mer omfattende enn det de kliniske ekspertene har anslått, eksempelvis ved at behandlingen i stor grad benyttes av pasienter som ellers håndterer daglig peroral behandling, medfører dette at de beregnede budsjettkonsekvensene er underestimerte.

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Hvis en forutsetter at samtlige aktuelle pasienter starter behandling med CAB/RPV LA innenfor det samme året, estimerer Legemiddelverket at å behandle 100–150 pasienter med CAB/RPV LA resulterer i årlige budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på 5,1–7,6 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) det første året, og 1,4–2,1 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) for hvert påfølgende år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett

Behandling med CAB/RPV har kostnader ut over selve legemiddelkostnadene, knyttet til administrasjon og reise/transport til poliklinikk for behandling. Ved tillegg av disse kostnadene er de årlige budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett på 5,8–8,7 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) det første året, og 2,0–3,0 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) for hvert påfølgende år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

5 OPPSUMMERING

Frem til i dag har behandling av hiv-infeksjon bestått av peroral tablettbehandling som må administreres daglig for å sikre optimal antiretroviral effekt. CAB/RPV LA administreres som intramuskulære injeksjoner, og doseres enten én gang per måned eller annenhver måned. CAB/RPV LA er den første langtidsvirkende behandlingen av hiv-infeksjon, og representerer dermed et nytt behandlingsprinsipp for pasienter som lever med hiv-infeksjon. I henhold til bestilling ID2020_012 har Legemiddelverket oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader for CAB/RPV LA til behandling av virussupprimerte pasienter med hiv-infeksjon.

I de åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studiene ATLAS og FLAIR ble det dokumentert at behandling med månedlig CAB/RPV LA ga sammenlignbar effekt med peroral ART blant virussupprimerte pasienter, både med hensyn til andel pasienter som opplevde virologisk svikt og andel pasienter som forble virussupprimerte etter 48 uker med behandling. I fase IIIb-studien ATLAS-2M ble det dokumentert sammenlignbar effekt mht. virologiske endepunkter mellom CAB/RPV LA administrert annenhver måned og CAB/RPV LA administrert månedlig. De samme tre studiene danner grunnlaget for at legemidlene fikk innvilget europeisk MT, og at de er godkjent til administrering både månedlig og hver 2. måned.

Observerte bivirkninger ved behandling med CAB/RPV LA var generelt milde og håndterbare. Den vanligste bivirkningen var ISR, i hovedsak smerter. Utover ISR var de vanligste bivirkningene ved behandling med CAB/RPV LA forkjølelse, hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, diaré, feber, rygg smerter, influensa, vitamin D-mangel og kvalme.

Ifølge klinikere Legemiddelverket har konferert med under utredningen vil behandling med CAB/RPV LA være et verdifullt tilbud til pasienter med hiv-infeksjon som av ulike årsaker har utfordringer knyttet til daglig tablettbehandling. Det er godt etablert at dårlig etterlevelse til ART-behandling er den viktigste årsaken til resistensutvikling, og i siste instans kan dette bidra til utvikling av AIDS-sykdom og død. Det kan derfor tenkes at injeksjonsbehandling med CAB/RPV kan gi bedre behandlingseffekt og økt virologisk kontroll blant pasienter med store utfordringer med daglig tablettbehandling. En essensiell forutsetning for det er imidlertid at pasienten er motivert for denne behandlingen, og at en kan være sikker på at pasienten vil møte opp for å motta injeksjonene i henhold til doseringsplanen. Preparatomtalen angir derfor at før oppstart med CAB-/RPV-injeksjoner skal helsepersonell foreta en grundig utvelgelse av pasienter som samtykker til den nødvendige injeksjonsplanen, og at pasienten skal informeres om viktigheten av å møte til de oppsatte timene for injeksjoner for å opprettholde viral suppressjon og redusere risikoen for viralt tilbakefall og mulig utvikling av resistens forbundet med glemte doser.

Behandlingskostnadene ved bruk av CAB/RPV LA er noe høyere enn kostnadene for peroral ART. Dette kan tilskrives både noe høyere legemiddelkostnader per pasient, samt at det er kostnader forbundet med jevnlig intramuskulære administrasjoner som ikke er aktuelle for peroral behandling. Legemiddelverket estimerer at å innføre CAB/RPV LA i norsk spesialisthelsetjeneste fører til totale budsjettvirkninger på 5,8–8,7 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) det første året, og 2,0–3,0 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) for hvert påfølgende år. Dette forutsetter imidlertid at bruken av CAB/RPV er begrenset til kun utvalgte grupper som i dag har store utfordringer med peroral ART-behandling. Dersom behandlingen tas i bruk i

mer utstrakt grad enn dette, eksempelvis til behandling av pasienter som ellers kunne benyttet peroral ART uten problemer men som vil ha langtidsvirkende injeksjoner av rent praktiske årsaker, vil dette føre til at de beregnede budsjettvirkningene er underestimerte – men det er ukjent i hvilken grad. Dersom en vesentlig andel av de om lag 4 500 som lever med hiv-diagnose i Norge i dag skifter til behandling CAB/RPV LA dersom dette blir tilgjengelig kan dette resultere i betydelige budsjettvirkninger.

Statens legemiddelverk, 18-12-2020

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Morten Søndena
Saksbehandler

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok. T1.9 Hiv-infeksjon og aids 2016 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T1.9>].
2. Folkehelseinstituttet - MSIS-Statistikk. HIV-infeksjons 2020 [Available from: <http://www.msis.no/>].
3. Folkehelseinstituttet. Hivinfeksjon/Aids - veileder for helsepersonell. 2019.
4. European Medicines Agency. Preparatomtale Vocabria. 2020.
5. Norsk forening for infeksjonsmedisin. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2020 [Available from: <https://www.hivfag.no/images/2020/HivRetningslinjer2020.pdf>].
6. Sykehusinnkjøp HF L. LIS-anbefalinger for antiretroviral behandling av hiv perioden 01.12.2019-30.11.2021. 2020 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/HIV/Anbefaling%201915%20HIV.pdf>].
7. European Medicines Agency. Preparatomtale - Triumeq 2014 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/triumeq-epar-product-information_no.pdf].
8. Orkin C, Arasteh K, Gorgolas Hernandez-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1124-35.
9. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masia M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1112-23.
10. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, Swindells S, Arasteh K, Gorgolas Hernandez-Mora M, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(4):498-506.

VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Vi ser at det i dokumentet flere ganger refereres til at Vocabria og Rekambys er indisert til behandling av hiv-infeksjon og vi ønsker å presisere at metoden i henhold til preparatomtale er indisert til behandling av hiv-1 infeksjon.

I avsnittet *Behandling av hiv-infeksjon i norsk klinisk praksis* og avsnitt 1.4.2

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis refereres det til faglige retningslinjer ved valg av regime for initial behandling. Vi ønsker å legge til at i henhold til nylig oppdaterte faglige retningslinjer for oppfølging av behandling av hiv¹ står følgende: «Ved initialterapi velges enten en ubosstret integrasehemmer i kombinasjon med 2 NRTI, eller en integrasehemmer med høy barriere mot resistens (DTG) kombinert med 1 NRTI (3TC), gitt visse forutsetninger».

Vedrørende avsnittet om LIS-anbud: I LIS-anbefalinger for antiretroviral behandling av hiv for perioden 01.12.2019-30.11.2021 står det at det kan sees hen til faglige retningslinjer. Da retningslinjene ble oppdatert våren 2020 ble blant annet tokomponentregimet DTG + 3TC inkludert som førstelinjebehandling, men selve rangeringen blir av juridiske årsaker ikke endret.

Til orientering, så vil kun Vocabria 600 mg og Rekambys 900 mg depotinjeksjoner for dosering annenhver måned bli markedsført i Norge (og i Europa). Månedlig dosering vil derfor ikke være tilgjengelig i klinisk praksis.

1. Norsk forening for infeksjonsmedisin. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2021 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/c9b2a4d3790f49a283f6d909d7375b45/hivretning-slinjer2021.pdf>].
2. Sykehusinnkjøp HF L. LIS-anbefalinger for antiretroviral behandling av hiv perioden 01.12.2019-30.11.2021. 2020 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/HIV/Anbefaling%201915%20HIV.pdf>].