

Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Bulevirtid (Hepcludex)

ID2020_041

Behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom som er HDV-RNA positive i plasma (eller serum)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

19.12.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelverkets rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til Legemiddelverket før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet bulevirtid. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2020_041: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bulevirtid til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom som er HDV-RNA positive i plasma (eller serum).
Legemiddelfirma	Gilead Science Norway AS
Preparat	Hepcludex
Virkestoff	bulevirtid
ATC-kode	J05AX28
Aktuell indikasjon	Behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (hepatitt deltavirus, HDV) hos voksne med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum).
Virkningsmekanisme	Blokkerer opptak av hepatitt B virus (HBV) og hepatitt D virus (HDV) i hepatocytter ved å binde til og deaktivere NTCP, et transportprotein for gallesalter i leveren som fungerer som en essensiell HBV-/HDV-opptaksreseptor.
Dosering	Bulevirtid skal administreres som 2 mg én gang daglig (hver 24. time \pm 4 timer) ved subkutan injeksjon som monoterapi eller ved samtidig administrering med en nukleosid/nukleotid-analog for behandling av underliggende HBV-infeksjon. Optimal behandlingsvarighet er ukjent. Behandlingen bør videreføres så lenge det er forbundet med en klinisk fordel.
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på ett eller flere av legemidlene i analysen. Resultater i form av IKER og budsjett med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Kronisk infeksjon med hepatitt D-virus hos voksne med kompensert leversykdom	
Om sykdommen	<p>Denne metodevurderingen omfatter pasienter med kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (HDV) hos voksne med kompensert leversykdom. Kronisk infeksjon med HDV forårsaker en inflammasjon i leveren som skader levercellene. Over tid skjer det en fibroseutvikling der skadde leverceller erstattes av bindevev. Med kompensert leversykdom menes det at leveren fortsatt kan utføre sine oppgaver, mens dekompensert leversykdom kjennetegnes av sviktende leverfunksjon. Kronisk infeksjon med HDV er assosiert med økt risiko for levercirrhose, dekompensert leversykdom og hepatocellulært karsinom.</p>
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>I Norge i dag anbefales behandling med pegylert interferon-alfa-2a (PEG-INFα) 180 mikrogram/uke subkutant i 48 uker samtidig som behandlingen av HBV er optimalisert ved hjelp av nukleosid/nukleotid-analoger. Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med, antar at bulevirtid vil være aktuell behandling for pasienter med kronisk hepatitt D-sykdom og alvorlig fibrose/cirrhose (F3-F4) og at bulevirtid i utgangspunktet vil bli gitt i kombinasjon med PEG-INFα (for de pasientene hvor PEG-INFα ikke er kontraindisert). For de pasientene som ikke kan få behandling med PEG-INFα, vil bulevirtid bli gitt i monoterapi.</p>
Pasientgrunnlag i Norge	<p>Medisinske fagekspertene estimerer at ca. 250 pasienter i Norge i dag omfattes av indikasjonen til bulevirtid, altså har kronisk infeksjon med hepatitt D, kompensert leversykdom og er HDV RNA positive. Det antas at de fleste av disse pasientene vil ha en fredelig sykdom og at det trolig kun vil være ca. 10 pasienter som vil ha HDV og langtkommen fibrose, og som er aktuelle for behandling med bulevirtid. Videre estimerer fagekspertene at ca. 10 nye aktuelle pasienter diagnostiseres i Norge hvert år. Estimaten er heftet med stor usikkerhet.</p>

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen Legemiddelverket har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med kronisk infeksjon med hepatitt D-virus med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum)
Intervensjon	Bulevirtid 2 mg/dag sc. injeksjon
Komparator	Beste tilgjengelige støttebehandling (BSC)
Utfall	QALYs, leveår
Hovedkilde til effektdata	MYR 301, fase 3, multisenter, åpen og randomisert studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

Legemiddelverkets hovedanalyse

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse fra Gilead og forutsetninger for denne. Legemiddelverket har gjort endringer i sin hovedanalyse når det gjelder pasientenes alder og fibrosegrad ved modellstart, modellering av naturlig sykdomsforløp, hvordan behandlingsrespons påvirker sykdomsforløp, kostnader og nyttevekter. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, gitt foreliggende dokumentasjon, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Bulevirtid	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	4 994 267	613 855	4 380 412
Totale QALY	10,53	8,12	2,41
Totale leveår	12,80	10,03	2,77
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		1 817 207	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		1 583 727	

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Legemiddelverkets vurdering av nytte:

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har vurdert at bulevirtid har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse for bulevirtid til behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (hepatitt deltavirus, HDV) hos voksne med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum). For metodevurderingen er det relativ effekt av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som vurderes.

Effekt og sikkerhet av bulevirtid sammenlignet med BSC er dokumentert i den åpne, randomiserte og pågående fase-3-studien MYR 301. Resultater for effekt og sikkerhet fra studien for inntil uke 48 er publisert. Det er upubliserte 96-ukersdata fra MYR 301 som er lagt til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse. Studien inkluderte 150 voksne pasienter med kronisk HDV-infeksjon (HDV-RNA i serum/plasma) med eller uten levercirrhose. Pasienter med dekompensert leversykdom ble ekskludert fra studien.

Basert på innspill fra medisinske fageksperter har Legemiddelverket konkludert med at komparator i studien, beste tilgjengelige støttebehandling, omtalt som «best supportive care» (BSC), er relevant komparator for norsk klinisk praksis. BSC består av ingen behandling eller behandling med nukleosid/nukleotid analoger ved persisterende hepatitt B-viremi.

Primært endepunkt i MYR 301 var kombinert respons, definert som virologisk respons (ikke-påvisbar HDV-RNA eller reduksjon i HDV-RNA på $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml fra baseline) og biokjemisk respons (ALAT-normalisering). Av pasientene som ble behandlet med bulevirtid var det 45 % som hadde kombinert respons etter 48 uker og 55 % etter 96 uker. 2 % av pasientene som kun fikk støttebehandling oppnådde kombinert respons ved uke 48. Responsrater for virologisk respons og kombinert respons er utfallsmålene som primært legges til grunn for modellering av behandlingsrespons og behandlingsnytte i den helseøkonomiske modellen.

De vanligste bivirkningene i MYR 301 for bulevirtid 2 mg/dag versus BSC var hodepine (18 % vs. 0 %), pruritus (kløe) (12 % vs. 0 %), fatigue (10 % vs. 2 %), eosinofili (10 % vs. 0 %), kvalme (6 % vs. 4 %) og økning i totalt nivå av gallesalter (2 % vs. 0 %). Bivirkningene var klassifisert som milde til moderate og førte ikke til seponering av bulevirtid (1, 2).

I Legemiddelverkets hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med bulevirtid i gjennomsnitt får 2,41 flere gode leveår (QALY) og 2,77 flere leveår sammenlignet med pasienter som behandles med BSC. Helsegevinsten skyldes at pasienter lever lengre, tilbringer mer tid i bedre helsetilstander, og unngår progresjon til mer alvorlige helsetilstander, som leverkreft og dekompensert levercirrhose.

Legemiddelverkets vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med bulevirtid er om lag 72 000 kroner, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon, helsetilstander og monitorering og oppfølging av sykdommen. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingstiløp med bulevirtid er ca. 5 millioner kroner per pasient (diskontert). Dette

er 4,4 millioner kroner mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med BSC.

Legemiddelverket har estimert at merkostnad for bulevirtid sammenliknet med BSC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

1, 82 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1, 58 millioner NOK per vunnet leveår

Det mangler data til å kunne beregne kostnadseffektiviteten av bulevirtid i kombinasjon med pegylert interferon (PEG-INF α) sammenliknet med PEG-INF α monoterapi. Legemiddelverket vurderer at kostnadseffektiviteten vil være omtrent på samme nivå som beregnet for bulevirtid monoterapi sammenliknet med BSC i Legemiddelverkets hovedanalyse, fordi kostnaden av PEG-INF α er begrenset til ett år, og effekten av behandlingen fremstår også som relativt tidsbegrenset. Dersom man antar lik inkrementell kostnad og effekt av PEG-INF α i både intervensjons- og komparatorarm, vil ikke dette påvirke kostnadseffektivitetsratioen.

Legemiddelverkets vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at kronisk infeksjon med hepatitt D-virus med kompensert leversykdom for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 20 QALY.

Legemiddelverkets vurdering av budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk bulevirtid ved behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus hos voksne med kompensert leversykdom vil være omtrent 31 millioner NOK (maksimal AUP inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettkonsekvenser utenfor spesialisthelsetjenesten forventes å være begrensede.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som mottar behandlingen. Legemiddelverket mener et plausibelt intervall for forventet budsjettvirkning er mellom 6 og 32 millioner NOK det femte året etter en eventuell innføring. Pasienter som er aktuelle å behandle med bulevirtid vil trolig ha høy fibrosegrad (F3-F4), spesielt de første årene etter en eventuell innføring.

Legemiddelverket vurdering av usikkerhet:

MYR 301 er en randomisert klinisk studie som er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. I studien sammenlignes bulevirtid direkte med relevant komparator og medisinske fagekspert som Legemiddelverket har konferert bekrefter at studiepopulasjonen i MYR 301 i all hovedsak er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Fagekspertene antar at bulevirtid i første omgang vil være aktuell behandling for pasienter med kronisk hepatitt D sykdom og alvorlig fibrose/cirrhose (F3-F4). Pasienter med fibrosegrad F4 utgjorde 47 % av studiepopulasjonen. Studiepasientene var også noe eldre enn pasientene som antas å bli behandlet i norsk klinisk praksis. Alder og fibrosegrad fra studien er lagt til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse for å ivareta intern validitet.

Et av de sentrale usikkerhetsmomentene skyldes sykdommens sjeldenhet, og er knyttet til modelleringen av sykdommens naturlige sykdomsforløp. Sykdomsforløpet er i hovedsak basert på studier av hepatitt B, da det er lite data tilgjengelig for hepatitt D som kan informere den helseøkonomiske modellen. Overgangssannsynligheter brukt i modellen er ikke framkommet gjennom et systematisk litteratursøk, og det er derfor risiko for ubalansert utvelgelse av studier.

Videre er det usikkert hvordan surrogatendepunktet *kombinert respons* korrelerer med sykdomsutviklingen. De nye internasjonale kliniske retningslinjene for håndtering av HDV-infeksjoner publisert av EASL (European Association for the Study of the Liver) oppsummerer at dataene for bulevirtid er overbevisende, men at det fortsatt gjenstår en del ubesvarte spørsmål knyttet til f.eks. korrelasjon mellom HDV RNA og ALAT-nivåer. I den helseøkonomiske modellen antas det at fibroseprogresjonen stoppes helt og reverseres ved vedvarende kombinert respons, noe som er usikkert.

Det er også usikkerhet knyttet til om forlenget behandling med bulevirtid utover studieperioden vil føre til ytterligere forbedring i responsrate, eller om andelen respondere etter hvert vil bli redusert. Hvor lenge pasientene vil fortsette behandling samt potensielle stopp-kriterier i norsk klinisk praksis er heller ikke klarlagt. Modellen forutsetter virologisk respons stopp-kriterium ved uke 48 og kombinert respons stopp-kriterium ved uke 96.

Legemiddelverket vurderer totalt sett at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Legemiddelverket anerkjenner at man kan akseptere høyere grad av usikkerhet i metodevurderinger av sjeldne sykdommer hvor det er begrenset klinisk erfaring og det er vanskelig å skaffe god dokumentasjon. Legemiddelverket har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse. Parametere/forutsetninger som har særlig stor innvirkning på IKER og APT er:

- Fibrosegrad ved behandlingsstart
 - Fibrosegrad ved behandlingsstart har stor betydning for beregnet IKER. I Legemiddelverkets hovedanalyse er fibrosegrad ved behandlingsstart F0 – F4 basert på fordelingen i MYR 301. Ifølge de medisinske fagekspertene er det hovedsakelig pasienter med fibrosegrad F3 – F4 som er aktuelle for behandling med bulevirtid i første omgang, og dette er belyst i scenarioanalyser. Overordnet blir estimert IKER lavere og alvorligheten høyere, jo større andel pasienter med levercirrhose ved behandlingsstart.
- Fibroseprogresjon og regresjon
 - Hastigheten av fibroseprogresjon ved et naturlig sykdomsforløp har betydning for sykdommens alvorlighet. Fibroseregresjon ved behandlingsrespons har betydning for verdien av intervensjonen.
- Risikoreduksjon for leverkreft (hepatocellulært karsinom, HCC) ved behandlingsrespons
 - Risikoreduksjon for HCC er svært usikker og har betydning for verdien av behandlingsrespons.
- Sannsynlighet for levertransplantasjon
 - Sannsynlighet for levertransplantasjon ved dekompensert levercirrhose (DCC) og HCC har betydning for sykdommens alvorlighet.
- Stoppkriterier
 - I Legemiddelverkets hovedanalyse er det lagt til grunn at behandling med bulevirtid avsluttes ved manglende virologisk respons ved uke 48 og ved manglende kombinert respons ved uke 96. I MYR 301 fortsatte behandlingen uavhengig av virologisk respons, men man har kun data opp til uke 96.

Valg av nyttevekter påvirker ikke IKER i vesentlig grad, men påvirker beregningen av alvorlighet.

De medisinske fagekspertene mener det vil være hensiktsmessig og mulig å utarbeide start- og stopp-kriterier for bruk av bulevirtid dersom legemiddelet innføres.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	7
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
LISTE OVER TABELLER	13
LISTE OVER FIGURER	14
LOGG	15
ORDLISTE	16
1 BAKGRUNN	18
1.1 Oppdragsramme	18
1.2 Kronisk infeksjon med hepatitt D-virus og kompensert leversykdom.....	19
1.3 Behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus og kompensert leversykdom i norsk klinisk praksis...	20
1.4 Forventet plassering av bulevirtid i behandlingsalgoritmen	21
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	23
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	23
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	23
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt	26
3 HELSEØKONOMISK ANALYSE - METODE OG PICO	27

3.1	Problemstilling	27
3.2	Helseøkonomisk modell og egnethet	27
3.3	Pasientpopulasjon	28
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon	28
3.3.2	Innsendt helseøkonomisk modell	29
3.3.3	Norsk klinisk praksis	30
3.3.4	Legemiddelverkets vurdering	30
3.4	Intervensjon	31
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	31
3.4.2	Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	31
3.4.3	Legemiddelverkets vurdering	32
3.5	Komparator	33
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	33
3.5.2	Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen	33
3.5.3	Legemiddelverkets vurdering	33
3.6	Kliniske utfallsmål og implementering i helseøkonomisk modell	34
3.6.1	Relativ effekt	34
3.6.2	Sikkerhet	41
3.6.3	Helsenytte/helsetap	42
3.7	Ressursbruk, kostnader og relaterte input i helseøkonomisk modell	45
3.7.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	45
3.7.2	Administrasjonskostnader	46
3.7.3	Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering	46
3.7.4	Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	47
3.7.5	Andre kostnader	48
4	HELSEØKONOMISK ANALYSE - RESULTATER	49
4.1	Kostnad-per-QALY analyse	49
4.1.1	Firmaets grunnanalyse	49
4.1.2	Legemiddelverkets hovedanalyse	49
4.1.3	Analyser av usikkerhet	51
4.2	Alvorlighetsgrad og prognosetap	54
4.3	Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio	55
5	BUDSJETTBEREGNINGER (HEPCLUDEX)	57
5.1	Introduksjon/bakgrunn	57
5.1.1	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling med bulevirtid ved kronisk hepatitt D i Norge	57
5.1.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	57
5.2	Budsjettkonsekvenser	58
5.2.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	58
5.2.2	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnader	59

5.2.3	Totale budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten samlet.....	59
REFERANSER		61
APPENDIKS 1: SIKKERHET		63
APPENDIKS 2: KOSTNADER		64
APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER		68
VEDLEGG: KOMMENTARER FRA GILEAD SCIENCES, LEVERANDØR AV HEPCLUDEX		71
Overordnet innspill		71
Innspill 1.....		71
Innspill 2.....		71
Innspill 3.....		71
Innspill 4.....		72
Innspill 5.....		72
Innspill 6.....		72
Innspill 7.....		72
Innspill 8.....		72

Liste over tabeller

Tabell 1. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	18
Tabell 2. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	23
Tabell 3. Nøkkelinformasjon og perspektiv i den helseøkonomiske modellen	28
Tabell 4: MYR 301 baselinekarakteristika (tilpasset fra innsendt dokumentasjon)	29
Tabell 5. Fordeling av fibrosegrad ved behandlingsstart i modellert populasjon (kilde: Gilead)	30
Tabell 6. Karakteristikker ved bulevirtid (Kilde: Gilead, SmPC).....	31
Tabell 7. Responsrater fra MYR 301 ved uke 24, 48, 72, 96.	35
Tabell 8. Responsrater fra MYR 301 ved uke 48 og 96 basert på leverstatus	35
Tabell 9. Overgangssannsynligheter for naturlig sykdomsforløp benyttet i Gileads grunnanalyse	36
Tabell 10. Overgangssannsynligheter for naturlig sykdomsforløp i Legemiddelverkets hovedanalyse som fraviker Gileads	37
Tabell 11. Overgangssannsynligheter for behandlingsrespons benyttet i Gileads grunnanalyse	38
Tabell 12. Overgangssannsynligheter for behandlingsrespons benyttet i Legemiddelverkets hovedanalyse	39
Tabell 13. Hasardratioer benyttet i Gileads grunnanalyse ved kombinert respons	40
Tabell 14. Hasardratioer benyttet i Legemiddelverkets hovedanalyse ved kombinert respons som fraviker Gileads.....	41
Tabell 15 Nyttevekter inkludert i helseøkonomisk modell	42
Tabell 16 Nyttetap for uønskede hendelser (AE).....	43
Tabell 17 Legemiddelkostnader i grunnanalysen til Gilead	45
Tabell 18 Legemiddelkostnader for komparator i Legemiddelverkets hovedanalyse.....	45
Tabell 19. Kostnader tilknyttet bivirkninger i Gileads grunnanalyse	46
Tabell 20 Årlige kostnader tilknyttet spesifikke helsetilstander i Gileads grunnanalyse.....	47
Tabell 21 Kostnader per syklus tilknyttet monitorering og oppfølging av sykdom i Gileads grunnanalyse .	48
Tabell 22. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. per pasient. Diskonterte tall.	49
Tabell 23. Endrede forutsetninger i Legemiddelverkets hovedanalyse og enkeltvis påvirkning på IKER sammenlignet med firmas grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	50
Tabell 24. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	51
Tabell 25: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.....	51
Tabell 26. Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).	54
Tabell 27. Antall nye pasienter årlig de første fem årene.....	57
Tabell 28. Legemiddelutgifter per pasient for Hepcludex. Maks. AUP. inkl. mva.	58
Tabell 29. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Hepcludex til behandling av kronisk hepatitt D (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).....	58
Tabell 30. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens utover legemiddelkostnader av Hepcludex til behandling av kronisk hepatitt D (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).....	59
Tabell 31. Totale budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens utover legemiddelkostnader av Hepcludex til behandling av kronisk hepatitt D (M NOK, maksimal AUP inkludert mva.).....	59

Liste over figurer

Figur 1 Oversikt over helseøkonomisk modell.....	27
Figur 2. Responsrater i MYR 301 ved uke 0, 24, 48, 72, og 96.....	34
Figur 3. Kumulativ QALY ved bruk av alternative nyttevekter	52

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	31-07-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-07-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10-09-2022
Saken tildelt saksutreder(e)	24-01-2023
Medisinsk(e) fagekspert(er) kontaktet for første gang	22-02-2023
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	15-02-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	123 dager
Rapport ferdigstilt:	19-12-2023
Saksbehandlingstid:	342 dager. Dette innebærer 136 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutredere:	Heidi Werner Holter Håvard Haugnes
Medisinske fagekspert(er):	Dag Henrik Reikvam Asbjørn Ellingsen
Medisinske fagekspert(er) 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. Medisinske fagekspert(er) har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
ALAT	Alanin aminotransferase
ASAT	Aspartat aminotransferase
AUP	Apotekenes utsalgspris
BLV	Bulevirtid
BSC	Best Supportive Care/Beste standard støttebehandling
CC	Kompensert cirrhose
CNS	Sentralnervesystemet
CHB	Kronisk hepatitt B- infeksjon
CHD	Kronisk hepatitt D- infeksjon
DCC	Dekompensert cirrhose
DNA	Deoksyribonukleinsyre
EASL	European Association for the Study of the Liver
EMA	European Medicines Agency (Det europeiske legemiddelbyrået)
FHI	Folkehelseinstituttet
HBsAG	HBV overflate antigen
HBV	Hepatitt B- virus
HCC	Hepatocellulært karsinom
HCV	Hepatitt C-virus
HDAg	Hepatitt D-virus antigen
HDV	Hepatitt D- virus
HDV-RNA	Hepatitt D-virus-ribonukleinsyre
HIV	Humant immunsviktivirus
INF	interferon
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio

IU/ml	Internasjonale enheter per milliliter
LIS	Sykehusinnkjøp HF
LT	Levertransplantasjon
LY	Leveår
MSIS	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
MVA	Merverdiavgift
NA	Nukleosid/nukleotid analog
NTCP	Sodium taurocholate co-transporting polypeptide (natrium/galle kotransportør)
OMP	Orphan Medicinal Product (Legemiddel til små pasientgrupper)
PEG-INF α	Pegylert interferon alfa-2a
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
SC	Subkutan (under huden)
TDF	Tenofovir disoproxil fumarat

1 Bakgrunn

1.1 Oppdragsramme

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og bulevirtid fikk betinget markedsføringstillatelse (MT)¹ 31.07.2020. 18.07.2023 ble det gitt ordinær MT for bulevirtid etter innsendelse av foreløpige resultater fra MYR 301. Bulevirtid er klassifisert som et legemiddel til sjeldne tilstander (orphan medicinal product (OMP))² (3). Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 1. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oppdragsrammen		
Bestilling	ID2020_041: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bulevirtid til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom som er HDV-RNA positive i plasma (eller serum).	
Godkjent indikasjon for bulevirtid relevant for metodevurderingen	Behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (hepatitt deltavirus, HDV) hos voksne med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum)	
Andre godkjente indikasjoner for bulevirtid	Ingen andre godkjente indikasjoner	
Analysetype(r) levert	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO i Legemiddelverkets analyse		Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne pasienter med kronisk hepatitt D med kompensert leversykdom som er HDV-RNA positive i plasma (eller serum).	3.3
Intervensjon	Bulevirtid 2 mg/dag	3.4
Komparator	BSC	3.5
Utfallsmål	Primært endepunkt; kombinert respons definert som: <ul style="list-style-type: none"> • Enten Ikke-påvisbar HDV-RNA eller en reduksjon i HDV-RNA på $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml fra baseline og • ALAT-normalisering 	3.6

¹ Bulevirtid er i første omgang godkjent med såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Ytterligere resultater fra MYR 301-En multisenter, åpen, randomisert klinisk fase III-studie for å vurdere effekten og sikkerheten av bulevirtid hos pasienter med kronisk hepatitt delta skal leveres innen 28. februar 2025.

² En slik klassifisering krever at sykdommen forekommer hos færre enn 5 av 10 000 innbyggere i EU, og at tilstanden skal være livstruende eller kronisk invalidiserende. Samtidig skal det nye legemidlet være til betydelig nytte utover eventuell eksisterende behandling. En klassifisering som OMP utløser økonomisk støtte som skal fremme utviklingen av denne type legemidler.

1.2 Kronisk infeksjon med hepatitt D-virus og kompensert leversykdom

Hepatitt D-virus/Delta-virus (HDV), er et ukomplett RNA-virus, dvs. at det er avhengig av et annet virus for å replikere seg. Arvematerialet er pakket inn i virusproteinene Hepatitt D-virus antigen (HDAg) og Hepatitt B-virus (HBV) overflate antigen (HBsAg). Opptaket av HDV i hepatocytter skjer gjennom interaksjon mellom HBsAg og NTCP-reseptoren på hepatocyttoverflaten, og viruset forekommer derfor kun hos personer som også er infisert med HBV. Smitteoverføring av HDV skjer sammen med HBV (koinfeksjon) eller til personer som allerede er kroniske bærere av HBV (superinfeksjon).

Smitteveier for HDV er stort sett de samme som for hepatitt B, dvs. først og fremst blodsmitte gjennom bruk av urene sprøyter og blodtransfusjon. Seksuell smitte og smitte fra mor til barn forekommer sjeldnere enn ved HBV-smitte. Inkubasjonstid er usikker, men er trolig 2-8 uker (4-6).

Ved koinfeksjon med HBV, vil de fleste voksne kvitte seg med både HBV- og HDV-virus og vil ikke utvikle kronisk hepatitt (< 5 % vil progrediere til kronisk hepatitt D-infeksjon (CHD)). Superinfeksjon med HDV hos pasienter med kronisk HBV progredierer imidlertid i over 90 % av tilfellene til CHD. Klinisk bilde er som ved HBV-infeksjon, men med akselerert progresjon til cirrhose og økt risiko for leverkreft (hepatocellulært karsinom, HCC) (3-5).

Ved CHD forårsaker viruset en inflammasjon i leveren som skader levercellene. Over tid skjer det en fibroseutvikling der skadde leverceller erstattes av bindevev. Fibrorestadiene graderes etter scoringsverktøyet METAVIR og er basert på histopatologiske forandringer. METAVIR score angis på en skala fra F0 til F4, der F0 innebærer normalt levervev, mens F4 innebærer levercirrhose (skrumplever).

Med kompensert leversykdom menes det at leveren fortsatt kan utføre sine oppgaver, mens dekompensert leversykdom kjennetegnes av sviktende leverfunksjon. Når kroppen ikke lenger klarer å kompensere for leverskaden, rammes pasienten av dekompensert levercirrhose (DCC) som kan resultere i sviktende leverfunksjon og for tidlig død dersom pasienten ikke får levertransplantasjon (LT)(7).

Den kliniske tilstanden til pasienter med kronisk HDV-infeksjon er varierende ettersom enkelte pasienter i tidlige sykdomsfaser kan være symptomfrie, mens andre i et senere stadium kan rammes av trøtthet, muskelsvakhet, sløvhet, gulsott, ubehag fra magen, blødninger, ascites (væske i buken), infeksjoner, leverencefalopati (forvirring eller hallusinasjoner forårsaket av leversvikt) og koma. Pasienter som får cirrhose, kan i starten være symptomfrie for senere å rammes av komplikasjoner av leversvikt.

FHI har tidligere estimert at det er ca. 25 000 pasienter i Norge med kronisk HBV, men datagrunnlaget er usikkert. WHO regner med at rundt 5 % av personer med kronisk HBV er koinfisert med HDV. Estimater varierer mellom 15-60 millioner mennesker infisert med HDV på verdensbasis. Forekomsten har falt globalt siden 1980-tallet etter at flere og flere land har introdusert hepatitt B-vaksine i sine programmer³. Områder med høy forekomst inkluderer Afrika (Sentral- og Vest-Afrika), Asia, Midtøsten og Sør-Amerika. Land rundt Middelhavet, Grønland og østlige deler av Europa har tradisjonelt hatt høyere forekomst av hepatitt D enn andre deler av Europa (6).

I Norge skal alle pasienter som diagnostiseres med kronisk HBV undersøkes for HDV-infeksjon med anti-HDV-test. Positiv anti-HDV-test indikerer HDV-eksponering, men kronisk HDV-infeksjon må bekreftes med

³ I Norge ble hepatitt B-vaksine innført i barnevaksinasjonsprogrammet i februar 2017, og fra juni 2018 ble HBV-testing en del av rutineundersøkelsen for alle gravide

positiv HDV-RNA i serum eller plasma. Positiv HDV-RNA indikerer at HDV formerer seg og at pasienten har en aktiv HDV-infeksjon. Ved ikke påvisbart HDV-RNA i første prøve, tas det kontrollprøve etter 3-6 måneder (4).

Det foreligger ikke publiserte data på forekomst av HDV i Norge, da hepatitt D ikke er meldingspliktig til MSIS. Ved referanselaboratoriet for hepatittvirus ved FHI i perioden 2016-2021 var prevalens av anti-HDV 3,2 % i første undersøkte prøve fra personer med presumptivt kronisk HBV. Blant de anti-HDV-positive ble HDV-RNA påvist hos 28 % (5).

På bakgrunn av estimatene over har medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konsultert, estimert at det er ca. 250 pasienter (diagnostiserte og udiagnostiserte) i Norge i dag som har kronisk infeksjon med HDV, kompensert leversykdom, og som er HDV RNA-positive.

1.3 Behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus og kompensert leversykdom i norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konsultert viser til de første internasjonale kliniske retningslinjene for håndtering av HDV-infeksjoner som ble publisert av EASL («The European Association for the Study of the Liver») i juli 2023. Retningslinjene anbefaler at 48 ukers behandling med pegylert interferon-alfa-2a (PEG-INF α) vurderes for alle pasienter med CHD og kompensert leversykdom uavhengig av om pasientene har cirrhose eller ikke. Retningslinjene anbefaler også at alle pasienter med CHD og kompensert leversykdom bør vurderes for behandling med bulevirtid, og spesielt pasienter med kompensert cirrhose. Optimal dose og behandlingsvarighet er ikke definert, men ifølge retningslinjene bør langtidsbehandling med bulevirtid 2 mg/dag vurderes inntil ytterligere dokumentasjon foreligger. Retningslinjene anbefaler videre at kombinasjonsbehandling med PEG-INF α og bulevirtid bør vurderes for pasienter uten PEG-INF α -intoleranse eller kontraindikasjoner (2).

Det foreligger ingen nasjonale faglige behandlingsretningslinjer for behandling av kronisk hepatitt D-infeksjon (CHD) i regi av helsedirektoratet (8).

Norsk forening for infeksjonsmedisin har i samarbeid med andre spesialiteter publisert behandlingsretningslinjer for hepatitt B i 2017. I 2022-revisjonen av denne veiledningen ble det lagt til et avsnitt om hvordan HDV-infeksjon skal utredes og behandles (5).

For infeksjonsmedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål, er det utarbeidet en metodebok hvor det inngår et kapittel om hepatitt D som ble oppdatert 03.02.2023 (4). Alle med påvist HDV-RNA i serum skal vurderes for behandling.

I begge de norske behandlingsretningslinjene nevnt ovenfor, anbefales behandling med PEG-INF α 180 mikrogram/uke subkutant i 48 uker samtidig som behandlingen av HBV er optimalisert. PEG-INF α har ikke indikasjon for behandling av voksne med CHD-infeksjon, men er i henhold til nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger og medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, den eneste etablerte behandlingen. Ved persisterende hepatitt B-viremi anbefales tillegg av nukleosid/nukleotid-analog (NA).

Entekavir og tenofovir (NA) er potente antivirale midler som benyttes i behandlingen av hepatitt B-infeksjon. NA har ingen kjent effekt på HDV-aktivitet, men det antas å være vesentlig at den underliggende HBV-infeksjonen er optimalt behandlet og at HBV-viremi bør være supprimert (4, 5).

Behandling med bulevirtid 2 mg/dag står nevnt i de norske behandlingsretningslinjene med informasjon om at legemiddelet har markedsføringstillatelse og er til vurdering i «Nye Metoder». Det står oppsummert at «*Data fra fase II-studier viser god toleranse og antydnet litt bedre effekt enn pegylert interferon, med sannsynlig synergistisk effekt av duobehandling med pegylert interferon + bulevirtid*» (4, 5).

Både behandling med PEG-INF α og bulevirtid er kontraindisert ved dekompensert leverfibrose. Det finnes i dag ingen godkjent behandling for denne pasientgruppen annet enn levertransplantasjon. De medisinske fagekspertene antar at det er få pasienter, om noen, som har fått levertransplantasjon som behandling for kronisk infeksjon med hepatitt D-virus og HDV-RNA-positiv dekompensert leversykdom i Norge. Det foreligger ingen publiserte nasjonale data på dette.

1.4 Forventet plassering av bulevirtid i behandlingsalgoritmen

Ifølge retningslinjer og medisinske fagekspert er PEG-INF α eneste tilgjengelige behandling av CHD og kompensert leversykdom i norsk klinisk praksis i dag. Interferoner slik som PEG-INF α har bred antiviral effekt mot mange virus inkludert HBV og HCV. Den spesifikke mekanismen for hvordan PEG-INF α virker på CHD er ikke kjent, men interferoner har både antivirale og immunmodulerende effekter som man antar spiller en vesentlig rolle. PEG-INF α har ikke godkjent bruksområde (indikasjon) for behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus og kompensert leversykdom. Ifølge nye behandlingsretningslinjer fra EASL bør behandling med PEG-INF α vurderes for alle pasienter uavhengig av fibrosegrad og det beskrives at behandling med INF α vanligvis er godt tolerert hos pasienter med CHD (2). Både EASL-retningslinjene og norske medisinske fagekspert beskriver imidlertid at bare et mindretall pasienter responderer på behandlingen, og at blant de som responderer er det svært mange pasienter som mister effekt etter endt behandling. Det beskrives også at man må gjøre nøye vurderinger av nytte-risiko forholdet ved denne behandlingen for pasienter med mild leversykdom. Kjente bivirkninger av PEG-INF α er blant annet alvorlige effekter på sentralnervesystemet (CNS), som depresjon, selvmordstanker, selvmordsforsøk, forvirring og aggressiv adferd. Andre kjente bivirkninger er feber og influensalignende symptomer (9).

For de pasientene som ikke tåler eller ønsker behandling med PEG-INF α , finnes det i dag ingen tilgjengelig behandling annet enn NA for de pasientene som har persisterende hepatitt B-viremi. Denne behandlingen kan karakteriseres som beste tilgjengelige støttebehandling (BSC), men har antakelig begrenset effekt mot hepatitt D (6).

Bulevirtid administreres som daglige subkutane injeksjoner, mens PEG-INF α administreres som ukentlige subkutane injeksjoner. Bulevirtid virker ved å blokkere opptak av HBV og HDV i hepatocytter og vil dermed hemme celle-til-celle-spredningen av HDV. Dette i motsetning til INF α som ser ut til å hemme spredning av HDV mediert ved celledeling. Studier viser at bulevirtid er godt tolerert hos pasienter med CHD og det er ikke identifisert alvorlige legemiddelrelaterte bivirkninger eller seponering av bulevirtid på grunn av bivirkninger (2).

Optimal behandlingsslengde for bulevirtid er ikke kjent, men nye EASL kliniske retningslinjer for håndtering av HDV-infeksjoner anbefaler langtidsbehandling med bulevirtid, da studier viser betydelig reaktivering av HDV- og HBV-infeksjon og forverring av hepatitt ved seponering av bulevirtid (2).

Medisinske fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med, antar at bulevirtid kun vil være aktuell behandling for pasienter med kronisk hepatitt D sykdom og alvorlig fibrose/cirrhose (F3-F4), da

behandlingsbyrde må stå i forhold til gevinst. Etter hvert som man får bedre datagrunnlag og mer klinisk erfaring med bulevirtid, vil bulevirtid trolig også introduseres for pasienter med lavere fibrosegrad (F2-F3 nivå). De tenker det vil være hensiktsmessig og mulig å utarbeide start- og stopp-kriterier for bruk av bulevirtid dersom legemiddelet innføres i Norge. Start- og stopp-kriterier bør ifølge medisinske fagekspert baseres på internasjonale studier.

Medisinske fagekspert antar videre at bulevirtid i utgangspunktet vil bli gitt i kombinasjon med PEG-INF α for de pasientene hvor PEG-INF α ikke er kontraindisert. Det er trolig få pasienter som vil bli behandlet med PEG-INF α alene dersom bulevirtid innføres. For de pasientene som ikke kan få behandling med PEG-INF α , vil bulevirtid bli gitt i monoterapi. De medisinske fagekspertene antar at det ved en eventuell innføring av bulevirtid totalt sett vil bli behandlet flere CHD-pasienter enn i dag. Dette fordi pasienter som har kontraindikasjon eller ikke tåler PEG-INF α da vil kunne motta behandling med bulevirtid.

I studien MYR 301 er komparator BSC som består av ingen behandling eller behandling med NA.

Legemiddelverkets konklusjon om plassering i behandlingsalgoritmen og relevant komparator i norsk klinisk praksis

Relevant komparator avhenger av pasientpopulasjonen. Pasientpopulasjonene kan grovt kategoriseres som pasienter som tolererer PEG-INF α og pasienter som ikke tolererer eller tidligere har blitt behandlet med PEG-INF α uten tilstrekkelig effekt. Størrelsesforholdet mellom populasjonene er uvisst, og vil variere mellom insident og prevalent populasjon.

For pasienter som tolererer PEG-INF α , antar de medisinske fagekspertene at bulevirtid i hovedsak vil bli gitt i kombinasjon med PEG-INF α . Bulevirtid i kombinasjon med PEG-INF α vil erstatte PEG-INF α monoterapi for disse pasientene, og PEG-INF α monoterapi kan derfor være relevant komparator i en metodevurdering.

For pasienter som har vært behandlet med PEG-INF α tidligere eller som ikke tolererer behandling med PEG-INF α , vil bulevirtid erstatte ingen behandling / BSC. Legemiddelverket vurderer at relevant komparator for bulevirtid monoterapi er BSC uten PEG-INF α .

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Gilead har i oktober 2020 gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere relevante studier for bulevirtid og hepatitt D-virus infeksjon hos voksne med kompensert leversykdom. Siste oppdatering av litteratursøket ble gjort desember 2021. Søkestrategi, søkeresultat og valg av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 2. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

MYR 301	
Studie ID	NCT03852719
Design	Randomisert, kontrollert, multisenter, åpen fase III-studie
Studielokasjon	Tyskland, Italia, Russland og Sverige
Populasjon	Voksne pasienter fra 18-65 år med kronisk hepatitt D-virus infeksjon og HDV RNA i serum/plasma med eller uten levercirrhose. Pasienter med dekompensert leversykdom ble ekskludert fra studien. Pasienter som hadde pågående behandling med nukleotid/nukleosid-analog for kronisk hepatitt B-virus infeksjon kunne fortsette denne behandlingen. ITT-populasjonen, n = 150, ble randomisert 1:1:1 til tre ulike behandlingsgrupper stratifisert for tilstedeværelse av levercirrhose (ja/nei).
Intervensjon	49 pasienter: behandling med bulevirtid 2 mg/dag i 144 uker 50 pasienter: behandling bulevirtid 10 mg/dag i 144 uker
Komparator	51 pasienter: ingen behandling/BSC de første 48 ukene av studien, deretter behandling med bulevirtid 10 mg/dag i 96 uker
Primært endepunkt	Andel pasienter med kombinert respons ved uke 48 Kombinert respons er definert som: <ul style="list-style-type: none"> • Enten ikke-påvisbar HDV-RNA (under LLoD: < 6 IU/mL) eller en reduksjon i HDV-RNA på $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml fra baseline og • ALAT-normalisering
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> • Andel pasienter med HDV RNA respons: ikke-påvisbar HDV RNA ved uke 48 • Andel pasienter med ALAT-normalisering ved uke 48 • Andel pasienter med ikke-påvisbar HDV RNA 24 uker etter planlagt avslutning av behandling • Andel pasienter med ikke-påvisbar HDV RNA 48 uker etter planlagt avslutning av behandling

Observasjonstid	48 ukers data er publisert og foreløpig upubliserte 96 ukers data er gjort tilgjengelig for Legemiddelverket i oppdatert modell juni 2023. For alle behandlingsgrupper er det en oppfølgingsperiode på 96 uker uten behandling (totalt 240 uker).
Datakutt	26. november 2020 (Final data collection date for primary outcome measure) Studien er pågående og estimeres å være ferdig juli 2024
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei, men er en studie som firma er forpliktet til å levere til EMA innen 28. februar 2025 på grunn av betinget markedsføringstillatelse
MYR 202	
Studie ID	NCT03546621
Design	Randomisert, kontrollert, multisenter, åpen, parallell, fase II-studie
Studielokasjon	Tyskland og Russland
Populasjon	Voksne pasienter (18-65 år) med kronisk hepatitt D-virus infeksjon ITT-populasjonen, n = 120, ble randomisert 1:1:1:1 til ulike doser bulevirtid subkutant i kombinasjon med tenofovir tabletter eller tenofovir alene, stratifisert etter tilstedeværelse av levercirrhose.
Intervensjon	28 pasienter fikk: bulevirtid 2 mg/dag + tenofovir* 245 mg i 24 uker 32 pasienter fikk: bulevirtid 5 mg/dag + tenofovir 245 mg i 24 uker 30 pasienter fikk: bulevirtid 10 mg/dag + tenofovir 245 mg i 24 uker Pasientene fikk deretter behandling i 24 uker med tenofovir alene *tenofovir tabletter til å behandle underliggende HBV-infeksjon
Komparator	30 pasienter fikk tenofovir tabletter 245 mg oralt 1 gang daglig i 48 uker
Primært endepunkt	Andel pasienter med ikke-påvisbar HDV RNA eller reduksjon på $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml fra baseline til uke 24
Viktige sekundære endepunkter	Andel pasienter med kombinert respons ved uke 24 Kombinert respons er definert som: <ul style="list-style-type: none"> • Enten ikke-påvisbar HDV-RNA eller en reduksjon i HDV-RNA på $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml fra baseline og • ALAT-normalisering (ALAT-verdier ≤ 31 E/l for kvinner og ≤ 41 E/l for menn ble vurdert som normale)
Observasjonstid	Studiebehandlingen ble gitt i 24 uker i åpen fase. HDV RNA konsentrasjon ble monitorert inntil uke 48
Datakutt	Studien er avsluttet

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
MYR 203	
Studie ID	NCT02888106
Design	Randomisert, kontrollert, multisenter, åpen, parallell, fase II-studie
Studielokasjon	Russland
Populasjon	Voksne pasienter (18-65 år) med kronisk hepatitt B-virus infeksjon og med positivt resultat for anti-HDV antistoffer og HDV RNA. Pasienter tidligere behandlet med interferonbehandling kunne inkluderes i studien. ITT-populasjonen, n = 60, ble randomisert til fire behandlingsgrupper (A, B, C, D) Stratifisert på tilstedeværelse av levercirrhose
Intervensjon	Pasientene fikk behandling med bulevirtid (BLV) som monoterapi eller i kombinasjon med PEG-INF- α i 48 uker: Gruppe B: 15 pasienter fikk: BLV 2 mg s.c./dag + PEG-INF- α 180 μ g s.c./uke Gruppe C: 15 pasienter fikk: BLV 5 mg s.c./dag + PEG-INF- α 180 μ g s.c./uke Gruppe D: 15 pasienter fikk: BLV 2 mg s.c./dag
Komparator	Gruppe A: 15 pasienter fikk: PEG-INF- α 180 μ g s.c. 1 gang i uka i 48 uker
Primært endepunkt	Andel pasienter med ikke-påvisbar HDV-RNA (LLoD < 10 IE/ml) ved uke 72
Viktige sekundære endepunkter	Andel pasienter med ikke-påvisbar HDV RNA ved uke 24 og 48 Andel pasienter med ALAT normalisering ved uke 24, 48 og 72 Andel pasienter med kombinert respons (ikke-påvisbar HDV RNA og ALAT-normalisering) ved uke 24, 48 og 72
Observasjonstid	Studiebehandlingen ble gitt i 48 uker i åpen fase etterfulgt av en oppfølgingstid på 24 uker uten behandling. Uke 72 representerer slutten på oppfølgingsperioden.
Datakutt	Studien er avsluttet
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Gilead oppgir at det pågår en multisenter, åpen, randomisert fase IIb-studie (MYR 204 (NCT 03852433)) som vurderer effekt og sikkerhet av bulevirtid i kombinasjon med PEG-INF α . Studien inkluderer fire behandlingsarmer (PEG-INF α alene, bulevirtid 2 mg/dag i kombinasjon med PEG-INF α , bulevirtid

10mg/dag i kombinasjon med PEG-INF α og bulevirtid 10 mg/dag alene). Gilead oppgir at de endelige resultatene for denne studien ikke er tilgjengelige. Derfor blir ikke studien ytterligere omtalt i innsendt dokumentasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Tre kliniske, randomiserte og åpne studier MYR 202, MYR 203 og MYR 301 er sendt inn som dokumentasjon for å vise relativ effekt av bulevirtid til behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus hos voksne med kompensert leversykdom.

MYR 202 og MYR 203 er begge fase II-studier og lå til grunn for den betingede markedsføringstillatelsen til bulevirtid fra EMA. Studiene undersøker effekt og sikkerhet av bulevirtid i tillegg til tenofovir (MYR 202) eller PEG-INF α (MYR 203). MYR203 er relevant for pasientpopulasjonen som tolererer PEG-INF α , men dataene fra denne studien regnes som for små og usikre for en helseøkonomisk analyse.

MYR204 er en pågående fase II-studie der behandling med blant annet bulevirtid 2 mg/dag + PEG-INF α sammenlignes med PEG-INF α . Dette er en relevant sammenligning for norsk klinisk praksis, men det er bare foreløpige data fra uke 24 som er tilgjengelig per nå.

MYR 301 er en pågående fase III-studie der behandling med bulevirtid sammenlignes med forsinket behandling med bulevirtid (ingen behandling i aktuell periode). 96-ukersdata fra MYR 301 (delvis upubliserte data) har blitt gjort tilgjengelig for Legemiddelverket og det er disse dataene som blir lagt til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse i denne metodevurderingen. Dette representerer det mest robuste datagrunnlaget for en helseøkonomisk analyse.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Det var i den originale innsendelsen levert en metaanalyse for å estimere responsratene av bulevirtid, Peg-INF α og ingen behandling/NA ved uke 48. Denne NMA blir ikke brukt i den oppdaterte modellen hvor responsrater opp til uke 96 blir brukt. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert innsendt NMA.

3 Helseøkonomisk analyse - metode og PICO

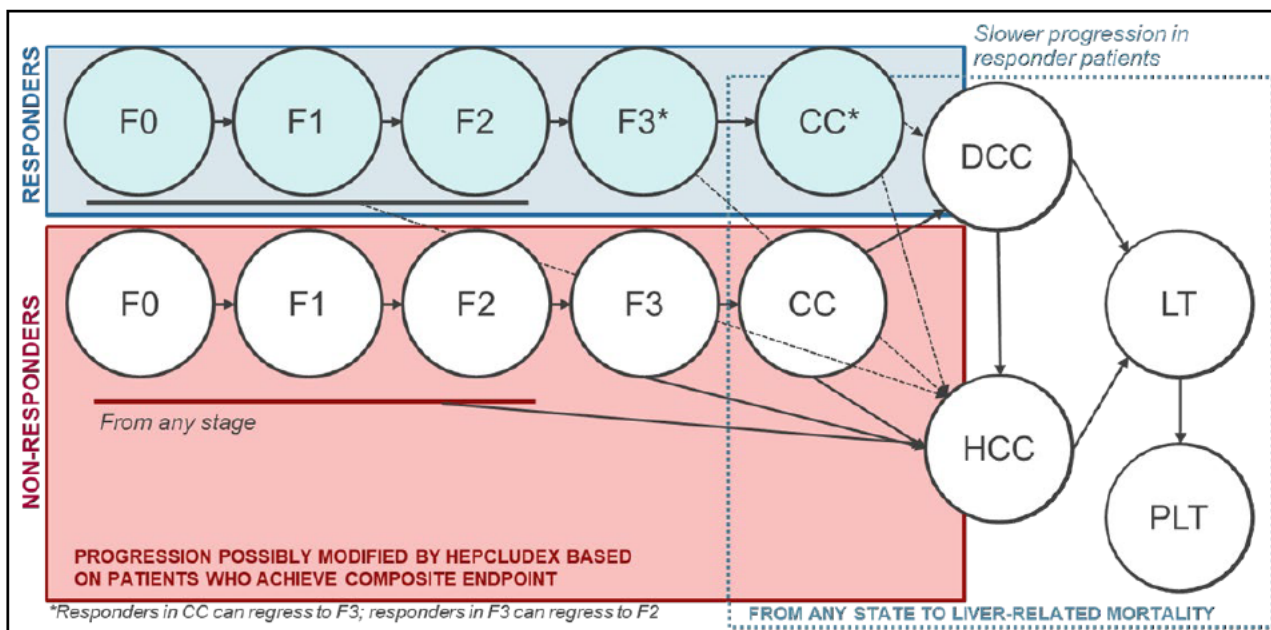
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av bulevirtid har Gilead levert en Markov kohort-modell hvor bulevirtid monoterapi sammenlignes med henholdsvis PEG-INF α eller ingen behandling/BSC for pasienter med kronisk hepatitt D-infeksjon. Resultatene fra kostnad-per-QALY analysen belyser prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, samt ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av kronisk hepatitt D-infeksjon med kompensert leversykdom.

3.2 Helseøkonomisk modell og egnethet

For å belyse kostnadseffektiviteten av bulevirtid har Gilead modellert livsforløpet til en pasientkohort med kronisk hepatitt D-infeksjon. Modellstrukturen er benyttet ved tidligere metodevurderinger innen hepatitt C. Modellen tar utgangspunkt i en kohort med varierende grad av leverfibrose, og predikerer forverring av leverfibrose, samt utvikling av leversvikt (DCC), leverkreft (HCC), levertransplantasjon (LT) samt lever-relatert død. Modellen inkluderer også et stadium for post-levertransplantasjon (PLT). Pasienter som oppnår kombinert respons, definert som virologisk respons (ikke-detekterbart HDV-RNA eller $> 2 \log_{10}$ reduksjon) og biokjemisk respons (ALAT-normalisering) antas å ikke ha videre utvikling av leverfibrose, men kan oppnå en reversering av leverfibrosen (ikke representert i illustrasjonen). Effektdata som inngår i modellen er hentet fra MYR 301.

Figur 1 Oversikt over helseøkonomisk modell



Tabell 3. Nøkkelinformasjon og perspektiv i den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov kohort-modell
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	24 uker
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader gjennom hele modellens tidshorisont.
Aldersjustering av nyttevekter	Utført på forespørsel
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

Legemiddelverkets vurdering

Den innsendte modellen er transparent og strukturen er trolig tilstrekkelig kompleks til å fange opp de relevante helsestadiene og effektene av behandling.

Legemiddelverkets konklusjon om helseøkonomisk modell

Legemiddelverket vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen trolig er tilstrekkelig egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet. Tilsvarende modellstruktur er tidligere benyttet i Legemiddelverkets metodevurderinger innen hepatitt B og C.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Av de pasientene som ble randomisert og behandlet i MYR 301, var 86 menn (57 %) og 64 kvinner (43 %). Majoriteten av pasientene var definert som hvite (124, 83 %), 25 pasienter (17 %) var fra Asia, og en pasient (0,7 %) var definert som svart eller afrikansk-amerikaner. Pasientenes alder varierte fra 19 til 62 år, og var i gjennomsnitt 41,8 år. Det var ingen store forskjeller mellom behandlingsgruppene med hensyn til demografiske data med unntak av kjønnsfordeling. Ved inkludering i studien hadde 47 % (71/150) av pasientene levercirrhose. Alle pasientene hadde Child-Pugh score A, som indikerer at pasientene hadde god leverfunksjon (innsendt dokumentasjon). Pasientkarakteristika ved baseline fra studien MYR 301 er oppsummert i tabellen nedenfor.

Tabell 4: MYR 301 baselinekarakteristika (tilpasset fra innsendt dokumentasjon)

Characteristic	Control (N=51)	Bulevirtid 2 mg (N=49)	Bulevirtid 10 mg (N=50)	Overall (N=150)
Age — yr	41±7.5	44±9.0	41±8.5	42±8.4
Male sex — no. (%)	26 (51)	30 (61)	30 (60)	86 (57)
Body-mass index				
Mean	25±3.9	24±3.1	25±3.6	25±3.6
<30 — no. (%)	46 (90)	48 (98)	45 (90)	139 (93)
Race — no. (%)				
White	40 (78)	41 (84)	43 (86)	124 (83)
Asian	11 (22)	8 (16)	6 (12)	25 (17)
Black	0	0	1 (2)	1 (<1)
Cirrhosis — no. (%)	24 (47)	23 (47)	24 (48)	71 (47)
Liver stiffness — kPa	15±9.0	14±8.2	15±9.3	15±8.8
HDV RNA level — log ₁₀ IU/ml	5.1±1.36	5.0±1.32	5.1±1.40	5.0±1.34
HDV genotype — no. (%)				
1	51 (100)	49 (100)	48 (96)	148 (99)
5	0	0	1 (2)	1 (<1)
HBV genotype — no. (%)				
A	4 (8)	2 (4)	3 (6)	9 (6)
D	39 (76)	44 (90)	43 (86)	126 (84)
E	0	0	1 (2)	1 (<1)
Could not be determined	8 (16)	3 (6)	3 (6)	14 (9)
HBeAg not detected — no. (%)	47 (92)	45 (92)	43 (86)	135 (90)
HBsAg level — log ₁₀ IU/ml	3.7±0.47	3.7±0.52	3.6±0.59	3.7±0.52
HBV DNA level — log ₁₀ IU/ml	0.9±0.99	1.3±1.30	1.1±1.26	1.1±1.19
HIV infection — no. (%)	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
ALT level — U/liter	102±61.9	108±62.5	123±80.6	111±69.0
Vitamin D level — ng/ml	26±12.2	28±12.3	26±14.8	—
Concomitant NA therapy during trial — no. (%)	32 (63)	31 (63)	27 (54)	90 (60)
Previous interferon therapy — no. (%)	29 (57)	26 (53)	29 (58)	84 (56)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen tillater endringer av den modellerte pasientpopulasjonen. Mulige endringer er gjennomsnittsalder, kjønnsfordeling, samt fibroestadium ved behandlingsstart. Alle disse variablene påvirker resultatet av den helseøkonomiske analysen i ulik grad.

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen som inngikk i MYR 301. Gilead har imidlertid gjort noen endringer i modellen som avviker fra MYR 301:

- Gilead har i modellen endret gjennomsnittlig alder ved behandlingsstart til å være 36,3 år (versus 41,8 år i MYR 301) og andel menn til 51,1 % (versus 57,3 % i MYR 301), basert på en svensk studie (10).
- Gilead har også endret fibroestadium ved behandlingsstart i den innsendte helseøkonomiske modellen. Verdiane brukt i modellen er estimert av en norsk medisinsk fagekspert.

Tabell 5. Fordeling av fibrosegrad ved behandlingsstart i modellert populasjon (kilde: Gilead)

Health State	Distribution used in model	Distribution in MYR301 clinical trial
F0 (NC)	2%	11.62% *
F1 (NC)	2%	11.62% *
F2 (NC)	9%	12.45% *
F3 (NC)	12%	17.42% *
F4 (CC)	75%	46.90%

F0: fibrosis stage 0; F1: fibrosis stage 1; F2: fibrosis stage 2; F3: fibrosis stage 3; NC: non-cirrhotic; F4: fibrosis stage 4

*Intern fordeling innen ikke-cirrrose (NC) er basert på en ekstern kilde (11), da Gilead ikke har komplette opplysninger om denne fordelingen i MYR301.

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med, estimerer at gjennomsnittsalder ved diagnostetidspunktet for voksne pasienter med kronisk infeksjon med hepatitt D-virus og HDV-RNA positiv kompensert leversykdom i Norge trolig er lav. Gilead estimerer at gjennomsnittsalderen ved diagnostetidspunktet er 36,3 år og medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert bekrefter at dette kan være et rimelig estimat. De medisinske fagekspertene antar videre at gjennomsnittsalderen ved diagnostetidspunktet også kan være noe lavere enn dette. Det fordi det generelt er unge voksne (studenter og innvandrere fra f.eks. Midtøsten), og til dels barn, som diagnostiseres med hepatitt B i Norge i dag. Alle pasienter som diagnostiseres med kronisk infeksjon med HBV skal undersøkes for infeksjon med HDV. Dersom screening av pasienter fungerer etter hensikten, vil man ifølge de medisinske fagekspertene forvente en forholdsvis lav alder ved diagnostisering av hepatitt-D infeksjon.

Ifølge medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, er det ikke kjent noen klar kjønnsfordeling for kronisk infeksjon med HDV og HDV-RNA positiv kompensert leversykdom for pasienter i Norge. De estimerer imidlertid at det trolig kan være noen flere menn enn kvinner, da flere menn er i risikogruppen.

De konsulterte medisinske fagekspertene estimerer at det er ca. 250 pasienter i Norge i dag med kronisk infeksjon med HDV og kompensert leversykdom og som er HDV RNA positive (diagnostiserte og udiagnostiserte). Ifølge fagekspertene er det hovedsakelig pasienter med fibrosegrad F3 og F4 som er aktuelle for behandling med bulevirtid i første omgang. Fagekspertene antar at de fleste pasientene har en fredelig sykdom og at det i dag er ca. 10 pasienter med kronisk infeksjon med HDV og langtkommen fibrose (F3-F4), som er aktuelle for behandling med bulevirtid. Videre estimerer fagekspertene at ca. 10 nye pasienter med CHD og fibrosegrad F3-F4 vil diagnostiseres i Norge hvert år.

3.3.4 Legemiddelverkets vurdering

Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konferert bekrefter at studiepopulasjonen i MYR 301 i all hovedsak er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Pasienter med fibrosegrad F3 og F4 utgjorde imidlertid bare om lag halvparten av studiepopulasjonen. Det er disse pasientene de medisinske fagekspertene anser som mest aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis.

Til tross for at Gilead har gjort endringer i modellen for å reflektere fibrosegrad i norsk klinisk praksis ved behandlingsstart, godtar ikke Legemiddelverket denne endringen. Dette fordi respons av behandling ser

ut til å avhenge av om pasienten har cirrhose ved behandlingsstart. For pasienter med cirrhose er andelen pasienter som responderer på behandling med bulevirtid noe lavere enn for pasienter uten cirrhose (se nærmere beskrivelse i 3.6.1). Det framkommer av oppfølgingsdata fra MYR 301 frem til uke 96, at pasienter med cirrhose bruker lenger tid til å oppnå ALAT-normalisering og kombinert respons enn pasienter uten cirrhose. Responsraten vil derfor trolig påvirkes av andelen pasienter med cirrhose ved behandlingsstart, dvs. dersom man modellerer en pasientpopulasjon hvor flere har levercirrhose (F4) enn i studien, er det grunn til å tro at responsraten av behandling vil være lavere enn det som ble målt i studien. Legemiddelverket godtar heller ikke endring i modellen med hensyn til alder (fra 41,8 til 36,3 år). Legemiddelverket mener at fibrosestadium trolig korrelerer med alder, og at det å endre alder i modellen derfor også kan påvirke effektestimater. Betydningen av å endre alder ved baseline kan sees i Legemiddelverkets endringer i kapittel 4.1.2.

For å bevare den interne validiteten av effektestimater, har Legemiddelverket valgt å legge pasientkarakteristika fra MYR 301 til grunn i den helseøkonomiske analysen og alvorlighetsberegningen. Fordeling av alder og fibrosestadium ved diagnosetidspunkt/behandlingsstart vil ha betydning for den estimerte alvorligheten av kronisk HDV-infeksjon, da pasienter med levercirrhose vil ha betydelig raskere progresjon til leversvikt, hepatocellulært karsinom og død. Betydningen av å endre fibrosegrad ved baseline er belyst i sensitivitetsanalyser (kapittel 4.1.3).

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver intervensjonen; bulevirtid.

Tabell 6. Karakteristikk ved bulevirtid (Kilde: Gilead, SmPC)

	Innsendt klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Forventet i norsk klinisk praksis
Dosering	2 mg/dag og 10 mg/dag	2 mg/dag	2 mg/dag
Administrasjonsform	Subkutan injeksjon	Subkutan injeksjon	Subkutan injeksjon
Behandlingsvarighet	Planlagt opp til 144 uker Legemiddelverket har fått tilgang på data opp til uke 96	Livsvarig for respondere. 96 uker for kun virologisk respondere. 48 uker for ikke-respondere.	Så lenge pasienter har forventet nytte av behandling. Tilpasset basert på individuelle behov.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

I MYR 301 kunne pasientene motta enten bulevirtide 2 mg/dag eller 10 mg/dag. Det er imidlertid kun doseringen på 2 mg/dag som har MT og i den innsendte modellen er bulevirtid 2 mg/dag eneste alternativ.

Stoppkriterier som er implementert i Gileads grunnanalyse er:

- Pasienter uten virologisk respons (inkludert pasienter med kun ALAT-normalisering) avslutter behandling ved uke 48.
- Pasienter med virologisk respons, men uten kombinert respons, antas å fortsette behandling fram til uke 96.

- Pasienter med vedvarende kombinert respons fortsetter behandling livet ut, men en gitt årlig andel pasienter antas å avslutte behandling.

3.4.3 Legemiddelverkets vurdering

Det forventes at bruk av bulevirtid i Norge vil være i henhold til godkjent preparatomtale; bulevirtid 2 mg/dag vil bli gitt som subkutan injeksjon en gang daglig. Optimal behandlingsvarighet for bulevirtid er ikke etablert, men i henhold til preparatomtalen bør behandling fortsettes så lenge pasienten har klinisk nytte. Nye EASL kliniske retningslinjer for håndtering av HDV-infeksjoner anbefaler langtidsbehandling med bulevirtid, da studier viser betydelig reaktivering av HDV- og HBV-infeksjon og forverring av hepatitt ved seponering av bulevirtid (2).

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konsultert, antar langvarig behandling av bulevirtid for pasienter som har klinisk nytte av behandlingen. De mener, basert på virkningsmekanismen for bulevirtid, at det kan ta lang tid før pasientene vil oppnå kombinert respons. Dette fordi bulevirtid kun stopper infisering av nye celler, mens allerede infiserte leverceller fortsatt vil være infiserte. Ifølge medisinske fageksperter Legemiddelverket har snakket med kan det tenkes at responsraten vil fortsette å øke utover uke 48 og uke 96, og det kan derfor tenkes at minimum behandlingsslengde vil være lenger for pasienter uten kombinert respons.

For pasienter uten cirrhose er andelen med virologisk respons, ALAT-normalisering, og kombinert respons relativt like ved uke 48 og uke 96. For pasienter med cirrhose økte andelen pasienter med kombinert respons fra uke 48 til uke 96. Dette skyldes trolig at andelen pasienter med ALAT-normalisering fra uke 48 til uke 96 økte betydelig. Dette kan tyde på at pasienter med cirrhose bruker lenger tid på å oppnå ALAT-normalisering, og at kombinert respons over tid vil nærme seg andelen med virologisk respons for disse pasientene. Legemiddelverket har bare data for uke 48 og uke 96, og kan dermed ikke bedømme om andelen pasienter med ALAT-normalisering har stabilisert seg, eller om det kan tenkes at den vil fortsette å øke utover uke 96.

Legemiddelverket har ikke endret stoppkriteriene fra Gileads grunnanalyse, men påpeker at stoppkriteriene har betydning for estimerte kostnadseffektivitet. Stoppkriteriene er generelle og modellert på gruppenivå, som vil si at individuelle forskjeller ikke hensyntas. Det kan være urimelig for enkelte pasienter å stoppe behandling basert på de definerte kriteriene. Legemiddelverket har inkludert en scenarionalyse hvor stoppkriterier for både virologisk og kombinert respons er satt ved uke 96. Analyser hvor stoppkriteriet settes lenger ut i tid er ikke inkludert, da det foreløpig mangler kliniske data på hvordan dette vil påvirke responsratene.

Legemiddelverkets konklusjon om intervensjon

Legemiddelverket godtar Gileads implementering av intervensjonen i egen hovedanalyse, men belyser usikkerhet og konsekvenser av å benytte forskjellige start- og stoppkriterier i scenarionalyser.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

I studien MYR 301 er komparator BSC som består av ingen behandling eller behandling med NA. Dette er i tråd med norsk klinisk praksis for pasientpopulasjonen som ikke tolerer eller har vært tidligere behandlet med PEG-INF α . I studien MYR 301 hadde halvparten av pasientene allerede prøvd behandling med interferon.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

I innsendt modell tillates sammenligning mot både PEG-INF α og BSC, hvor det legges til grunn at ingen behandling og behandling med nukleotid-/ nukleosid-analoger er likeverdige. Andelen pasienter i modellen som opplever respons ved behandling med BSC er hentet fra MYR 301. Sammenligningen mot PEG-INF α er hentet fra MYR203, men vurderes ikke (se kapittel 2.2).

3.5.3 Legemiddelverkets vurdering

Komparator som ligger til grunn for denne metodevurderingen er BSC som består av ingen behandling eller eventuell behandling med nukleotid/nukleosidanaloger ved persisterende hepatitt B-viremi. For pasienter som har vært behandlet med PEG-INF α tidligere eller som ikke tolererer behandling med PEG-INF α , vil bulevirtid i monoterapi erstatte ingen behandling /BSC. BSC vil derfor være en relevant komparator for disse pasientene.

Da en sammenligning mellom bulevirtid + PEG-INF α mot PEG-INF α ikke er mulig, og bulevirtid monoterapi mot PEG-INF α monoterapi ikke regnes som relevant, har Legemiddelverket kun vurdert analysen som sammenligninger bulevirtid monoterapi mot BSC.

Legemiddelverkets konklusjon om komparator

Legemiddelverket godtar implementering av «best supportive care» (BSC) som komparator for bulevirtid i monoterapi, og legger dette til grunn i sin hovedanalyse.

PEG-INF α i monoterapi ville vært en relevant komparator i en metodevurdering av bulevirtid i kombinasjon med PEG-INF α , men studieresultater er for usikre til å legges til grunn for en slik analyse.

En analyse mellom bulevirtid monoterapi mot PEG-INF α monoterapi regnes ikke som relevant.

3.6 Kliniske utfallsmål og implementering i helseøkonomisk modell

Innsendt dokumentasjon for effekt, sikkerhet og helsenytte/helsetap er hentet fra den kliniske studien MYR 301 som er beskrevet i Kapittel 2. Data etter 48-ukers oppfølging fra MYR 301 ble publisert i fagfellevurdert tidsskrift juni 2023 (1). Gilead har ettersendt 96-ukersdata fra MYR 301 (delvis upubliserte data) til Legemiddelverket og det er disse dataene som blir lagt til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse i denne metodevurderingen. Resultatene for bulevirtid ved uke 96 er tilsvarende eller bedre enn resultatene fra uke 48.

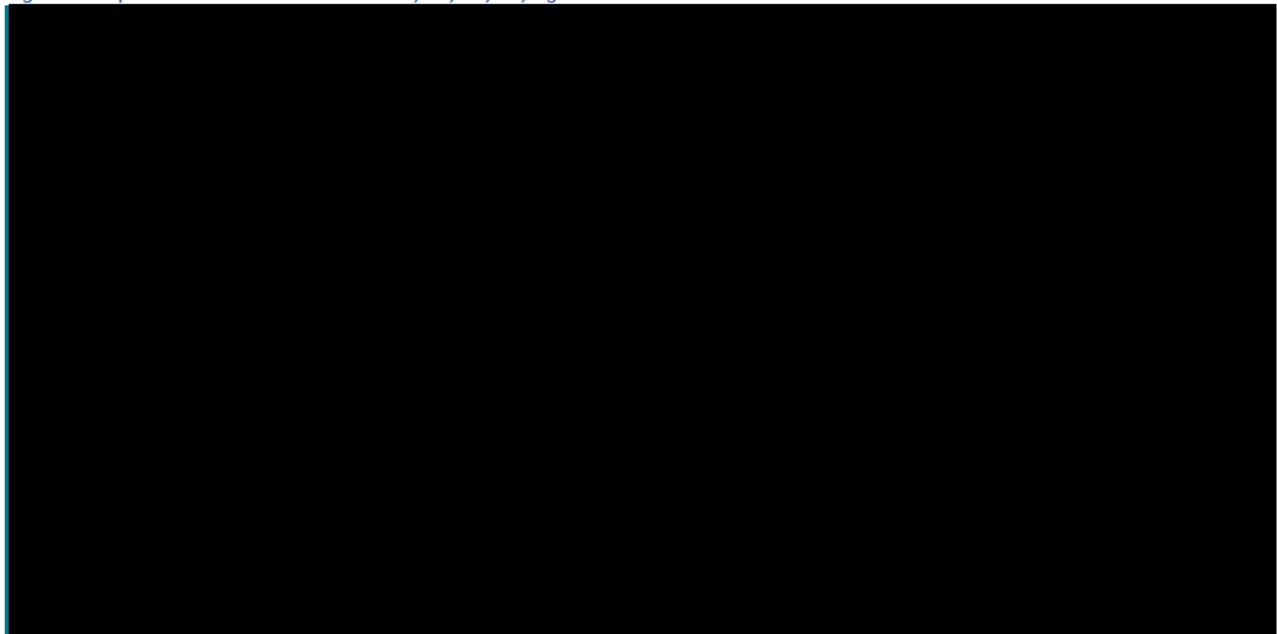
Utfallsmålene i MYR 301 som er relevante for modelleringen av CHD er virologisk respons (definert som HDV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ reduksjon eller ikke-påvisbar HDV-RNA), biokjemisk respons (definert som ALAT-normalisering), og kombinert respons (virologisk og biokjemisk respons). Kombinert respons var primærendepunkt i studien. Responsandeler brukt i modellen er hentet fra uke 24, 48, 72, og 96.

Utfallsmålene er surrogater for mer relevante endepunkter, som sykdomsprogresjon og mortalitet. Grunnet sykdommens sjeldenhet og mangelen på tilgjengelig behandlinger er bulevirtid innvilget markedsføringstillatelse basert på disse surrogatendepunktene, da de vurderes å være sannsynlige prediktorer for klinisk nytte av behandling. Gilead har i sin modell antatt at videre sykdomsprogresjon ikke forekommer ved kombinert respons på behandling.

3.6.1 Relativ effekt

Andelen respondere for de forskjellige utfallmålene beskrives grafisk og i tabellform under. For pasienter behandlet med 2 mg/dag bulevirtid er andelen pasienter med kombinert respons ved uke 48 og 96, 44,9 % og 55,1 %, respektivt. Av de pasientene som fikk forsinket behandling med bulevirtid (fra uke 48) hadde 2 % kombinert respons ved uke 48, og 39,2 % hadde kombinert respons ved uke 96 etter at de hadde fått behandling med 10 mg/dag bulevirtid i 48 uker.

Figur 2. Responsrater i MYR 301 ved uke 0, 24, 48, 72, og 96



BLV = bulevirtid

Tabell 7. Responsrater fra MYR 301 ved uke 24, 48, 72, 96.

Intervention	Outcome measure	N	Week 24	Week 48	Week 72	Week 96
2mg BLV/day	Combined Response (FAS)	51	34.7 %	44.9 %		55.1 %
	HDV: ≥ 2 log or undetectable		55.1 %	73.5 %		75.5 %
	ALT normalisation		-- *	51.0 %		63.3 %
Delayed 10mg BLV/day After week 48	Combined Response (FAS)	49	0 %	2.0 %		39.2 %
	HDV: ≥ 2 log or undetectable		3.9 %	3.9 %		90.2 %
	ALT normalisation		-- *	11.8 %		43.1 %

*ukjent for Legemiddelverket

Andelen pasienter med respons ved forskjellige tidspunkt, spesielt ALAT-normalisering, ser ut til å avhenge av om pasienter har cirrhose ved baseline. Ved uke 48 er kombinert respons for pasienter med levercirrhose sammenlignet med pasienter uten cirrhose som hadde en respons på . Ved uke 96 er andelen pasienter med respons likere. Se Tabell 8 for oversikt.

Tabell 8. Responsrater fra MYR 301 ved uke 48 og 96 basert på leverstatus

Intervention	Outcome measure	with cirrhosis			without cirrhosis		
		Week 48	Week 96	N	Week 48	Week 96	N
2mg BLV/day	Combined Response (FAS)						
	HDV: ≥ 2 log or undetectable						
	ALT normalization						
Delayed 10mg BLV/day After week 48	Combined Response (FAS)						
	HDV: ≥ 2 log or undetectable						
	ALT normalization						

Legemiddelverket har gjort en scenarioanalyse hvor vi har brukt et vektet effektestimert basert på fordelingen av fibrosegrad i firmaets grunnanalyse (se kapittel 3.3). Et vektet gjennomsnitt av responsrater basert på fibrosefordeling i Gileads grunnanalyse tilsier en responsrate på (mot) i MYR 301 ved uke 48 og (mot) i MYR 301 ved uke 96.

Utover responsratene ovenfor er det få effektestimater fra MYR 301 (eller de andre studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for bulevirtid) som benyttes for modellering av sykdomsforløpet. For ytterligere informasjon om effekt av bulevirtid, henviser vi til preparatomtalen (3), EMAs vurderingsrapport (12) og studiepublikasjon (1).

3.6.1.1 Overgangssannsynligheter for naturlig sykdomsforløp

Overgangssannsynligheter er sannsynligheten for å gå fra et sykdomsstadium i modellen til et annet stadium innenfor en gitt tidsperiode. Grunnet den lave forekomsten av kronisk hepatitt D, er det lite tilgjengelig litteratur som kan benyttes for å informere overgangssannsynligheter. Gilead har derfor benyttet litteratur om hepatitt B og litteratur som sammenligner alvorligheten av hepatitt D koinfeksjon med hepatitt B mono-infeksjon. Kildene kommer ikke fra et systematisk litteratursøk.

3.6.1.1.1 Implementering av overgangssannsynligheter i helseøkonomisk modell

Overgangssannsynligheter brukt i firmaets hovedanalyse er presentert i tabellform under.

Tabell 9. Overgangssannsynligheter for naturlig sykdomsforløp benyttet i Gileads grunnanalyse

Annual transition probabilities (Natural disease progression)		Input Gilead	Source/Calculation
From	To		
Fx	Fx+1	15.1%	Papatheodoridis et al. (Papatheodoridis, Chrysanthos et al. 2008) increased by 3x per Da et al. (Da, Heller et al. 2019)
	HCC	1.4%	Hsu et al. (Hsu, Chien et al. 2002), increased by 2.77x per Alfaiate et al. (Alfaiate, Clément et al. 2020)
CC (F4)	DCC	10.7%	Dakin et al. (Dakin, Fidler et al. 2010) increased by 2.2x per Fattovich et al. (Fattovich, Giustina et al. 2000)
	HCC	6.2%	Dakin et al. (Dakin, Fidler et al. 2010) increased by 2.77x per Alfaiate et al. (Alfaiate, Clément et al. 2020)
	EM	7.3%	Fattovich et al. (Fattovich 2003) increased by 2x per Fattovich et al. (Fattovich, Giustina et al. 2000)
DCC	HCC	7.8%	Dakin et al. (Dakin, Fidler et al. 2010) increased by 2.77x per Alfaiate et al. (Alfaiate, Clément et al. 2020)
	LT	1.6%	(Dakin, Fidler et al. 2010)
	EM	15.6%	(Fattovich 2003)
HCC	LT	1.6%	(Dakin, Fidler et al. 2010)
	EM	56.0%	(Dakin, Fidler et al. 2010)
LT	EM	21.0%	(Dakin, Fidler et al. 2010)
PLT	EM	5.7%	(Dakin, Fidler et al. 2010)
Annual transition probabilities (Responders only)		Input	Source/Calculation
CC (F4)	NC (F3)	8.8%	(Farci, Roskams et al. 2004)
F3	F2	13.3%	(Marcellin, Gane et al. 2013)
Additional probabilities		Input	Source/Calculation
Treatment discontinuation (BLV)		5.07%	MYR 301 + MYR 203 (61/64 patients did not complete treatment)
Seroclearance		1.13%	(Zhou, Contag et al. 2019)
F = fibrosis stage, CC = compensated cirrhosis, DCC = decompensated cirrhosis, HCC = hepatocellular carcinoma, EM = excess mortality, LT = liver transplant, PLT = post liver transplant			

3.6.1.1.2 Legemiddelverkets vurdering

Det er stor usikkerhet rundt den naturlige sykdomsprogresjonen for pasienter med kronisk hepatitt D-infeksjon. Det er ikke utført et systematisk søk for å identifisere kilder som kan informere overgangssannsynligheter og det er derfor fare for ubalansert utvelgelse av studier. Gilead har i sin innsendelse i utilstrekkelig grad drøftet kildenes relevans eller overførbarhet til norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket finner at analysene tilsynelatende konsekvent bruker verdier som maksimerer sykdommens alvorlighet. Eksempelvis er overgangssannsynlighet for overgang fra Fx+1 (neste fibrosestadium) (oppgitt som Papatheodoridis, Chrysanthos et al. 2008) beregnet fra en publikasjon om HBV (Fattovich 2003 (13)) hvor det oppgis en kumulativ insidens for cirrhose på mellom 8 % og 20 %. På

forespørsel ble det oppgitt at man bruker øvre grense (20 %, trolig basert på Fattovich 1991 (14)) for å beregne årlig overgangssannsynlighet, for så å multiplisere denne sannsynligheten med 3, hvorav oppgitt kilde (Da 2019 (15)) oppgir en relativ risikoøkning på mellom ca. 2-3 ganger. Det vil si at dersom man bruker enten nedre grense eller middelværdier av de oppgitte kildene blir den årlige overgangssannsynlighet henholdsvis 3,3 % eller 7,3 %, sammenlignet med verdien i Gileads analyse på 15,1 %.

Det ligger også en god del tolkning av kildene til grunn for estimering av overgangssannsynligheter. Eksempelvis er kildene for fibroseregresjon fra F4 til F3 basert på Farci et al (2004 (16)). Studien fant at 4 av 6 pasienter med cirrhose (Knodell stage 4) ved baseline og med vedvarende biokjemisk respons hadde fravær av fibrose (Knodell stage 0) ved 12-års oppfølging. Gilead har implementert dette i modellen med en 8,8 % årlig overgangssannsynlighet fra Metavir F4 -> F3 for pasienter med virologisk og biokjemisk respons. Etter Legemiddelverkets mening er det mer rimelig å tolke dette som F4 -> F0 over 12 år, som tilsvarer en årlig overgangssannsynlighet på 35,5 % (Fx -> Fx-1 per år). Studien er imidlertid gammel (initiert 1987) og på det tidspunktet hadde de ikke HDV RNA analyser eller andre måter å kvantifisere viremi. De bruker nivåer av IgM anti-HDV som et surrogat, men dette har begrenset validitet i dag. Legemiddelverket har endret modellen slik at pasienter med seroklaring eller vedvarende komplett respons kan gå fra F4 til F0, i kontrast til Gileads modell hvor pasienter kun kunne gå til F2 ved komplett respons. Dette vil påvirke resultatene også i form av videre sykdomsutvikling for pasienter med respons som avslutter behandling og fortsetter naturlig sykdomsutvikling. Denne endringen øker den teoretiske nytten av behandlingsrespons. Datagrunnlaget for fibroseregresjon er svært tynt, men Legemiddelverket mener likevel at det er mindre feil å legge til grunn en fibroseregresjon ved respons enn å ekskludere denne effekten, men påpeker at raten dette vil forkomme i kan være betydelig feilestimert. Medisinske fagekspertene støtter at fibroseregresjon er klinisk plausibelt ved respons, og fibrosemålinger fra MYR 301 indikerer at regresjon ved behandling med bulevirtid er mulig.

Oppsummert bruker Legemiddelverkets analyser parametere for naturlig sykdomsforløp som fraviker Gileads, beskrevet i Tabell 10. Overgangssannsynligheter for naturlig sykdomsforløp i Legemiddelverkets hovedanalyse som fraviker Gileads

Tabell 10. Overgangssannsynligheter for naturlig sykdomsforløp i Legemiddelverkets hovedanalyse som fraviker Gileads

Årlig overgangssannsynlighet (naturlig sykdomsprogresjon)		Input SLV	Kilder/input som fraviker Gileads analyse
Fx	Fx+1	7,3 %	Middelværdi fra Fattovich 2003 økt med 2.5x per Da, Heller et al. 2019
Fx	Fx-1	35,5 %	Farci, Roskams et al. 2004, for pasienter med vedvarende respons OG pasienter med seroklaring

Legemiddelverket mener datagrunnlaget som benyttes for flere av parameterne er svært tynt og usikkert. Blant annet er årlig sannsynlighet for levertransplantasjon gitt DCC eller HCC satt til 1,6 %. Denne sannsynligheten er basert på et omtrentlig antall transplantasjoner i Storbritannia for CHB, sett opp mot et estimert antall pasienter i disse stadiene. Klinisk ekspert i den opprinnelige kilden oppgir en 40 % sannsynlighet (Dakin et al. 2010 - vedlegg). Legemiddelverket har ikke funnet noen konkrete tall på levertransplantasjoner gitt hepatitt, men generelt finner vi at det i Norge utføres 90-100 levertransplantasjoner i året, og at det er om lag 20-30 pasienter i kø til enhver tid. Det er om lag 3 måneder ventetid for en levertransplantasjon, og få pasienter dør i påvente av en levertransplantasjon. I mangel på et bedre estimat har ikke Legemiddelverket endret Gileads hovedanalyse, men har kjørt en

scenarioanalyse hvor vi tillegger en 70 % årlig sannsynlighet for levertransplantasjon gitt HCC og DCC. Mulighet for transplantasjon gjør det mindre alvorlig å utvikle DCC eller HCC.

For behandlingsavbrudd har Gilead basert estimatet sitt på antall personer i MYR 203 og MYR 301 som avsluttet behandling i løpet av en 48 ukers periode (3 av 64). Siden behandlingsavbrudd i modellen hovedsakelig skyldes stoppkriterier, men tillegges etter stoppkriteriet kun for pasienter med behandlingsrespons, vil det også være mest relevant å se på antall pasienter i studiene med behandlingsrespons som avsluttet behandling. Pasientantall blir imidlertid små, og tilfeldige behandlingsavbrudd som ikke har noen sammenheng med sykdomstilstanden (f.eks. grunnet graviditet), kan bli utslagsgivende for estimert kostnadseffektivitet. Legemiddelverket har derfor beholdt Gileads estimat.

Legemiddelverket påpeker at i firmaets grunnanalyse, estimeres det at om lag 10 % av pasientpopulasjonen som begynner behandling med bulevirtid og 13 % av pasienter på dagens standardbehandling er døde innen uke 96. I MYR 301 var det én pasient av totalt 150 som døde (av myelomatose) i løpet av oppfølgingsperioden uke 48 til 96. Dvs. dødeligheten i studien er langt lavere enn i modellen. Dette kan tyde på at modellen overestimerer sykdommens dødelighet og dermed helsegevinsten av bulevirtid. Andelene blir noe lavere i Legemiddelverkets hovedanalyse (7 % og 9 %), men er fremdeles betydelig høyere enn de observerte andelene i MYR 301. Dette kan bety at den estimerte helsegevinsten av bulevirtid er overestimert i Legemiddelverkets hovedanalyse, noe som vil underestimere IKER.

Da det er en rekke parametere som påvirker dødelighet i modellen, har Legemiddelverket gjort en sensitivitetsanalyse (ikke vist) hvor alle modellens parametere for dødelighet tilpasses med en felles justeringsfaktor slik at estimert antall dødsfall samsvarer med de observerte studieresultatene. Dette resulterer i at dødeligheten i modellen i all hovedsak skyldes bakgrunnsdødelighet, noe Legemiddelverket mener ikke er sannsynlig for denne pasientpopulasjonen.

3.6.1.2 Overgangssannsynligheter for behandlingsrespons

Andel pasienter i respons hentes i modellen fra MYR 301. Stoppkriterier ved uke 48 vil imidlertid påvirke andelen respondere ved uke 96. Derfor beregnes overgangssannsynligheter for virologisk respons og kombinert respons per 24-ukers syklus, slik at man kan estimere endelig responsandel gitt forskjellige stopp-kriterier.

3.6.1.2.1 Implementering av overgangssannsynligheter i helseøkonomisk modell

Overgangssannsynligheter benyttet i Gileads grunnanalyse beskrives i Tabell 11 under. Gilead har i sin grunnanalyse antatt ett stopp-kriterium ved fravær av virologisk respons ved uke 48. Da settes overgangssannsynlighet for overgang fra ingen eller suboptimal respons til suboptimal eller kombinert respons til 0.

Tabell 11. Overgangssannsynligheter for behandlingsrespons benyttet i Gileads grunnanalyse

Week	No Resp. -> Suboptimal Resp.	No Resp. -> Combined Resp.	SubOpt-> Combined Resp.
0	0,00 %	0,00 %	0,00 %
24	20,40 %	34,70 %	0,00 %
48	25,36 %	15,62 %	15,62 %
72	0,00 %*	0,00 %*	9,27 %
96	5,39 %*	14,55 %*	23,46 %

*Settes til 0 % med stopp-kriteriet for virologisk behandlingsrespons ved uke 48.

3.6.1.2.2 Legemiddelverkets vurdering

I Gilead sin grunnanalyse har man forhindret pasienter i å gå fra virologisk (Suboptimal Resp.) til ingen respons (No Resp.). Dette stemmer ikke overens med studieresultatene, hvor man så at andelen pasienter med virologisk respons gikk ned i uke 72. Konsekvensen av dette er at andelen respondere i uke 96 i Gilead sin analyse, blir høyere enn det som ble observert i MYR 301.

Legemiddelverket mener at man må tillate mulighet for negativ utvikling av virologisk respons, og har i sine analyser implementert en slik negativ utvikling ved uke 72. Det gjør at endelig andel respondere i analysen samsvarer med det som ble observert i MYR 301. Denne endringen har kun betydning dersom man setter et virologisk stopp-kriterium senere enn uke 48.

Tabell 12. Overgangssannsynligheter for behandlingsrespons benyttet i Legemiddelverkets hovedanalyse

Week	No Resp. -> Suboptimal Resp.	No Resp. -> Combined Resp.	SubOpt-> Combined Resp.
0	0,00 %	0,00 %	0,00 %
24	20,40 %	34,70 %	0,00 %
48	25,36 %	15,62 %	15,62 %
72	-5,46 %*	-10,01 %*	9,27 %
96	5,39 %*	14,55 %*	23,46 %

*Settes til 0 % med stopp-kriteriet for virologisk behandlingsrespons ved uke 48.

3.6.1.3 Hasardratioer ved behandlingsrespons

3.6.1.3.1 Implementering av hasardratioer på overgangssannsynligheter i helseøkonomisk modell

Gilead argumenterer for at pasienter med lave markører for viremi og inflammasjon har lav virusaktivitet, og antar derfor at pasienter med kombinert behandlingsrespons ikke kan progrediere, dvs. at respondere ikke utvikler dekompensert levercirrhose, hepatocellulært karsinom, eller har økt risiko for leverrelatert død. Det antas videre at pasienter som utvikler dekompensert levercirrhose eller andre alvorlige levertilstander, avslutter behandling med bulevirtid. Hasardratioer (HR) for de forskjellige overgangssannsynlighetene presenteres i tabellform under.

Tabell 13. Hasardratioer benyttet i Gileads grunnanalyse ved kombinert respons

Health State		Hazard ratios with combined response
From	To	
Fx	Fx+1	0,00
F0-F2	HCC	0,00
F3	HCC	0,00
CC (F4)	DC	0,00
	HCC	0,00
	Death	0,00
DCC	HCC	1,00
	LT	1,00
	Death	1,00
HCC	LT	1,00
	Death	1,00
LT	Death	1,00
Post-LT	Death	1,00

3.6.1.3.2 Legemiddelverkets vurdering

Ifølge de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, vil pasienter fremdeles ha en viss risiko for progredierende leverfibrose til tross for lav virusaktivitet. Legemiddelverket har imidlertid ingen måte å kvantifisere denne ratioen på, og mener at det har liten betydning for analysen å legge til en liten og arbitrær verdi.

Legemiddelverket mener videre at utvikling av HCC ikke utelukkende er avhengig av respons. Kliniske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med, påpeker at man fra HBV monoinfeksjon og HCV vet at pasienter som allerede har utviklet cirrhose har økt risiko for HCC selv om de har virologisk respons på behandlingen. Dette tilsier at risiko for utvikling ikke bør settes til null, slik det er gjort i Gileads grunnanalyse. I Legemiddelverkets hovedanalyse vil pasienter med kombinert respons oppleve reversering av sin leverfibrose ved respons, noe som i modellen reduserer risiko for utvikling av HCC. Man kan dermed velge å inkludere en risikoreduksjon for HCC ved behandlingsrespons, uten å tillegge en eksplisitt hasard ratio ved respons. Det er imidlertid grunn til å tro at behandlingsrespons i seg selv kan redusere risiko for utvikling av HCC, da man fra HBV vet at høy viremi gir økt HCC risiko uavhengig av fibrosegrad. Dette tilsier at hasardratioen for utvikling av HCC ikke bør settes til 1. Å kvantifisere

risikoreduksjonen er ikke mulig med det tilgjengelige datagrunnlaget, men antagelsen har betydning for estimert kostnadseffektivitet. Legemiddelverket har i sin hovedanalyse derfor bruk en skjønnsmessig HR på 0,5, dvs. en 50 % relativ risikoreduksjon ved kombinert respons, men belyser samtidig kostnadseffektiviteten ved bruk av både en HR på 0 og 1.

Tabell 14. Hasardratioer benyttet i Legemiddelverkets hovedanalyse ved kombinert respons som fraviker Gileads

Health State		Hazard ratios with combined response
From	To	
F0-F2	HCC	0,5
F3	HCC	0,5
CC (F4)	HCC	0,5

3.6.2 Sikkerhet

3.6.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste bivirkningene i MYR 301 for henholdsvis bulevirtid 2 mg/dag versus BSC var hodepine (18 % vs. 0 %), pruritus (kløe) (12 % vs. 0 %), fatigue (10 % vs. 2 %), eosinofili (10 % vs. 0 %), kvalme (6 % vs. 4 %) og økning i totalt nivå av gallesalter (2 % vs. 0 %). Bivirkningene var milde til moderate og førte ikke til seponering av bulevirtid (1, 2). For fullstendig oversikt, se tabell i Appendiks 2.

Økt total mengde gallesalter

Asymptomatisk økning i gallesalter, assosiert med virkningsmekanismen til bulevirtid, ble observert som svært vanlig i kliniske studier av bulevirtid. Økningene i gallesalter opphørte ved seponering av bulevirtidbehandling. På grunn av nyreutskillelse av gallesalter, kan økningen av gallesalter være større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen data tilgjengelig om langsiktig virkning (> 48 uker) av denne økningen av gallesalter som induseres av bulevirtid (3).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Bulevirtid er beregnet til subkutan injeksjon som er forbundet med risikoer for reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert hevelse, rødhet, irritasjon, kløe, infeksjon, hematom, utslett, indurasjon og lokal smerte. Det er mer sannsynlig at disse lokale reaksjonene oppstår hvis injeksjonen ved et uhell blir feilplassert eller oppløsningen ved et uhell blir feiladministrert til bløtvevet (3).

Eosinofili

Økninger i eosinofiltall var vanlig hos pasienter som fikk bulevirtidbehandling. Det var ingen assosierte kliniske følgetilstander, leverbivirkninger eller signifikante leverrelaterte laboratorieavvik (3).

3.6.2.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Uønskede hendelser (grad 3 eller høyere) er inkludert i modellens første syklus. Disse påvirker både kostnader og nyttevekter.

3.6.2.3 Legemiddelverkets vurdering

Bulevirtid 2 mg/dag ser generelt ut til å ha milde til moderate bivirkninger, som trolig i liten grad vil påvirke livskvaliteten til pasientene vs. BSC. Legemiddelverket endrer ikke på innsendt dokumentasjon med hensyn til hvordan bivirkninger er inkludert i den helseøkonomiske analysen.

3.6.3 Helsenytte/helsetap

3.6.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Livskvalitetsdata er ikke tilgjengelig for studiene MYR 202 og MYR 203. I MYR 301 er endring i livskvalitet fra baseline til uke 48 definert som et eksplorativt endepunkt. I henhold til innsendt dokumentasjon fra Gilead, ble det i hovedsak identifisert små forskjeller i livskvalitet mellom behandlingsgruppene i uke 48, men det ble observert en trend mot forbedring i livskvalitet for pasientene som fikk bulevirtid sammenlignet med BSC.

Livskvalitetsdata for MYR 301 har blitt samlet inn ved hjelp av det generiske instrumentet EQ-5D-3L (European Quality of Life Five Dimension Questionnaire) og de sykdomsspesifikke instrumentene FSS (Fatigue Severity Scale) og HQLQ (Hepatitis Quality of Life Questionnaire). I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal som hovedregel QALY beregnes basert på pasientrapporterte målinger, gjort med EQ-5D.

EQ-5D

I all hovedsak opplevde de fleste pasientene i MYR 301 ingen problemer med hensyn til mobilitet, egenomsorg eller gjennomføring av vanlige aktiviteter i løpet av 48 uker, og det var tilsynelatende ingen forskjeller mellom behandlingsgruppene.

3.6.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Gilead beskriver at de benytter nyttevekter basert på en metaanalyse av studier som rapporterer EQ-5D-3L hos pasienter med hepatitt B for alle helsetilstander i modellen. Relevant livskvalitetsdata fra MYR 301 manglet for flere av de inkluderte helsetilstandene i modellen, og må derfor hentes fra litteraturen.

Det framkommer ikke fra Gileads innsendelse til Legemiddelverket, men det beskrives i Gileads innsendelse til NICE at EQ-5D data fra MYR 301 ikke viste forskjell i livskvalitet mellom pasienter med levercirrhose (F4: 0,81) og pasienter med lavere fibrosegrad (F0-F3: 0,79).

Gilead skriver i innsendelsen at EQ-5D data fra MYR 301 manglet klinisk validitet, og at det derfor benyttes nyttevekter fra metaanalysen HBV/HCV i stedet for MYR 301. Gilead har likevel lagt til en nyttegevinst på 0,05 for pasienter med respons i sitt hovedscenario, som er basert på forskjellen i livskvalitet mellom respondere og ikke-respondere i MYR 301 ved uke 48 estimert ved en CLAD-modell (censored least absolute deviation).

Tabell 15 Nyttvekter inkludert i helseøkonomisk modell

Health State	MYR 301	HBV utility meta-analysis (number of included studies)		HBV+HCV utility meta-analysis (number of included studies)	
		Any instrument*	EQ-5D-3L	Any instrument	EQ-5D-3L**
Fibrosis (F0-F3)	0,79	0,85 (7)	0,90 (3)	0,82 (17)	0,87 (7)
Compensated cirrhosis (F4)	0,81	0,76 (3)	0,88 (1)	0,70 (15)	0,75 (6)
Decompensated cirrhosis	-	0,46 (3)	0,73 (1)	0,59 (11)	0,70 (4)
Hepatocellular carcinoma	-	0,52 (3)	0,81 (1)	0,75 (5)	0,74 (3)
Liver transplant	-	0,57 (2)	0,84 (1)	0,78 (2)	0,77 (2)
Post-liver transplant	-	0,67 (2)	0,84 (1)	0,78 (2)	0,77 (2)

* Benyttet i Gileads grunnanalyse

** Benyttet i Legemiddelverkets hovedanalyse

For uønskede hendelser (AE) har Gilead inkludert nyttetap, presentert under i Tabell 16.

Tabell 16 Nyttetap for uønskede hendelser (AE)

Adverse Event	Disutility	Source
Neutropenia	0,036	Sullivan and Ghushchyan 2006
Thrombocytopenia	0,036	Sullivan and Ghushchyan 2006
Leukopenia	0,036	Sullivan and Ghushchyan 2006

Gilead skriver i sin innsendelse at nyttetap antas å tilsvare det som i kilden kalles «andre blodsykdommer» (other blood disease).

I den opprinnelige innsendelsen var ikke nyttevekter aldersjustert i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer, men ble implementert i oppdaterte innsendelser.

3.6.3.3 Legemiddelverkets vurdering

Overordnet er Gileads beskrivelse av nyttevekter utilstrekkelig, valg av nyttevekter er ubegrunnet, og det er vanskelig for Legemiddelverket å bedømme hvorvidt de inkluderte nyttevektene er relevante.

Gilead har vedlagt studierapporten for den tidligere nevnte meta-analysen, hvor en rekke mulige analyser presenteres. I innsendelsen sies det at nyttevekter i modellen er målt ved bruk av EQ-5D-3L. Dette er ikke korrekt, da det fra studierapporten fremkommer at en rekke standardiserte PRO-instrumenter og andre evalueringsteknikker (SF-6D, SF-36, standard gamble, etc.) er inkludert. Meta-analysen inkluderer også en rekke alternativer med tanke på sykdom (HBV, HCV, HBV+HCV), metode (fixed og random effect) og helsestadier.

Nyttevektene Gilead har valgt for de senere sykdomsstadiene (DCC, HCC, (post-)LT) er de laveste tilgjengelige fra metaanalysen. Legemiddelverket mener at det mangler grunnlag for å si at leverfibrose ved en kronisk HBV infeksjon skiller seg vesentlig fra tilsvarende helsetilstand ved kronisk HCV infeksjon, og at det er rimelig at man kombinerer nyttevekter fra begge tilstander. Det er betydelig flere studier på HCV sammenlignet med HBV for tilsvarende helsestadier, og man kan bruke nyttevekter fra flere studier som benytter EQ-5D som måleinstrument. Pasientpopulasjonen med HDV er sannsynligvis likere en populasjon med HBV enn HCV, men Legemiddelverket mener her at det utvidede datagrunnlaget ved å kombinere data fra HBV og HCV sannsynligvis vil gi et bedre estimat for pasientenes livskvalitet. Eksklusjonskriterier i studiene på HCV er i mange tilfeller at pasienter ikke kunne være aktive rusmisbrukere eller være på metadon-behandling, som kan tenkes å påvirke pasientens egenrapporterte helse.

Legemiddelverket har ikke tilstrekkelig informasjon om analysene av livskvalitetsdata til å bedømme om en nyttegevinst av respons er berettiget. Gilead benytter ikke nyttevekter målt i MYR 301 for fibrosestadier F0-F4 grunnet mangel på klinisk validitet, men legger likevel til en nyttegevinst av respons målt i samme studie. En egen nytte av respons legges nesten utelukkende til grunn i intervensjons-armen. Legemiddelverkets retningslinjer spesifiserer at «dersom det opereres med ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter for samme tilstand, skal dette være godt begrunnet og dokumentert». Legemiddelverket har etterspurt mer dokumentasjon fra Gilead om beregning av nyttevekter, men mener fortsatt at dokumentasjonen er utilstrekkelig for å tillegge en egen nyttegevinst for respons.

Legemiddelverkets konklusjon om livskvalitet

Legemiddelverket har i sin hovedanalyse anvendt nyttevektene vist med ** i Tabell 19, samt lagt til grunn nyttetapet som følge av bivirkninger slik Gilead har i innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket har ikke tatt med nyttegevinst av respons.

3.7 Ressursbruk, kostnader og relaterte input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

3.7.1.1 Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Gilead sin innsendte grunnanalyse er i henhold til gjeldende retningslinjer basert på apotekets maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.). Tabellen under (Tabell 17) oppsummerer kostnadene for legemidlene som inngår i analysen for bulevirtid og komparator (BSC), som i analysen er satt til null. Gilead antar fullstendig etterlevelse av behandling, som betyr at pasientene antas å ta 2 mg/dag uten unntak.

Tabell 17 Legemiddelkostnader i grunnanalysen til Gilead

Behandling	Dose	Pakningsstørrelse	Pakningskostnad AUP med mva.	Pakningskostnad AUP u/mva.	Årlig kostnad
Hepcludex	2mg/dag	30 (2mg)	90 126,1	72 100,9	877 804
BSC	-	-	-	-	0

3.7.1.2 Legemiddelverkets vurdering

Å sette behandlingskostnaden til null ved standardbehandling (BSC), kan føre til en underestimering av IKER. En nukleosid/nukleotid-analog (NA) inngår i behandling for flertallet av pasienter uavhengig om de behandles med bulevirtid, men økt overlevelse med behandling med bulevirtid vil også føre til økte kostnader tilknyttet behandling med NA.

For 60 % av pasientene (tilsvarende andel på samtidig behandling med NA i MYR 301) legger Legemiddelverket til kostnaden for daglig bruk av Entecavir Sandoz 0,5 mg ved helsetilstander F0-F4, og Entecavir Accord 1mg for helsetilstanden dekompensert leversykdom (DCC) for både intervensjon og komparator. Årskostnadene for bruk av NA i Legemiddelverkets hovedanalyse beskrives i Tabell 18 under, men vi gjør oppmerksom på at disse kostnadene er med maks AUP og dermed ikke er representative for de faktiske kostnadene for de regionale helseforetakene.

Tabell 18 Legemiddelkostnader for komparator i Legemiddelverkets hovedanalyse

Behandling	Dose	Pakningsstørrelse	Pakningskostnad AUP med mva.	Pakningskostnad AUP u/mva.	Årlig kostnad
Entecavir	0,5 mg	30	4 432,3	3 545,84	43 141,05
Entecavir	1 mg	30	4 742,7	3 794,16	46 162,28

Utover dette endrer ikke Legemiddelverket Gileads antagelser om behandlingskostnader.

3.7.2 Administrasjonskostnader

3.7.2.1 Innsendt dokumentasjon

Bulevrtid administreres subkutant, og kan injiseres av pasienten selv etter opplæring av helsepersonell. I innsendt dokumentasjon oppgis det at årskostnad for administrasjon er 1 715,50 kr per år. Kostnaden er relatert til bruk av sterilt vann til utblanding av bulevrtid. I den innsendte modellen var årskostnaden satt til 122 kr per år.

3.7.2.2 Legemiddelverkets vurdering

Kostnader tilknyttet administrasjon regnes som rimelige, men korrigeres i modellen til å samsvare med innsendt dokumentasjon (NOK 1 715,5).

3.7.3 Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering

3.7.3.1 Innsendt dokumentasjon

Kostnader tilknyttet bivirkninger legges til i modellens første syklus. Kostnadene presenteres i tabellform under.

Tabell 19. Kostnader tilknyttet bivirkninger i Gileads grunnanalyse

Uønsket hendelse	Enhetskostnad	Kilde
Nøytropeni Lavt antall nøytrofile granulocytter	32 894,2 NOK	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2022. DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk, page 105.
Trombocytopeni Lavt antall blodplater	32 894,2 NOK	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2022. DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk, page 105.
Leukopeni Lavt antall hvite blodceller	32 894,2 NOK	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2022. DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk, page 105.

3.7.3.2 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at kostnaden «Sykdom i fordøyelsesorganene» som er lagt inn i helseøkonomisk modell trolig ikke er relevant for pasienter med de inkluderte tilstandene. Kostnadene har imidlertid svært lite å si for kostnadseffektivitetsratioen, da forekomsten av uønskede hendelser er lav og kun påløper i første syklus. Legemiddelverket har derfor valgt å ekskludere kostnader tilknyttet disse hendelsene.

3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

3.7.4.1 Innsendt dokumentasjon

Årlige kostnader tilknyttet spesifikke helsetilstander i Gileads innsendte analyse beskrives i Tabell 20 under, og påløper uavhengig av behandlingsrespons.

Tabell 20 Årlige kostnader tilknyttet spesifikke helsetilstander i Gileads grunnanalyse

Health state	Annual cost (NOK)	Source
F0-F3	2 482,58	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2022. Code 907A, page 107. Outpatient consultation regarding hepatitis and other non-malignant liver disorders, 1 visit per year).
CC (F4)	78 296,88	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2022. Code 202, page 106. Cirrhose og alkoholisk leversykdom.
DCC	123 266,89	M. Lidgren, A. Hollander, O. Weiland, and B. Jonsson, "Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost effectiveness and quality of life," Scand J Gastroenterol, vol. 42, pp. 867-77, Jul 2007 (original rate 103 166 SEK). Value has been inflated to 2022 using the SCB calculator (127 790.68 SEK). Price converted using the currency converter from the Norwegian Central Bank on May 2022.
HCC	245 155,17	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2022. Code 200, page 106. Diagn op på lever/galleveier/bukspyttkj u/ ondartet svulst.
LT	1 489 645,88	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2022. Code 480, page 106. Levertransplantasjon.
PLT	233 689,78 (1Y) and 203 910,65 (2Y+) SE	M. Lidgren, A. Hollander, O. Weiland, and B. Jonsson, "Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost-effectiveness and quality of life," Scand J Gastroenterol, vol. 42, pp. 867-77, Jul 2007. Value has been inflated to 2022 using the SCB calculator [242 266 (1Y) and 211 394 (2Y+) SEK]. Price converted using the currency converter from the Norwegian Central Bank on May 2022.
Death	0	Assumption

3.7.4.2 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vurdert kostnadene og finner at de stort sett samsvarer med det som er lagt til grunn i tidligere metodevurderinger av hepatitt C. Der Gilead sine kostnader fraviker betydelig er i helsestadiet kompensert levercirrhose (CC (F4)). Her antar Gilead at årlig kostnader består av en innleggelse med DRG-kode 202 (cirrhose og alkoholisk leversykdom). I tidligere vurderinger på Hepatitt C, er kostnaden for tilsvarende fibrosegrad 11 150,24 kr (KPI justert fra 2015). Legemiddelverket legger denne kostnaden til grunn i sine analyser, til tross for at kostnaden potensielt kan være for lav da den er estimert for en annen pasientpopulasjonen. Kostnaden for fibrosegrad 4 er imidlertid av liten betydning for estimert kostnadseffektivitetsratio (< 1 %). Vanligvis legger også Legemiddelverket inn en kostnad ved død tilsvarende ca. 68 000 NOK i sine analyser. Dette har lite å si for analyseresultatet i denne saken og Gileads modellering uten kostnader for død beholdes derfor i Legemiddelverkets hovedanalyse.

3.7.5 Andre kostnader

3.7.5.1 Innsendt dokumentasjon

Kostnader tilknyttet monitorering og oppfølging av sykdommen er oppsummert i Tabell 21 under. Se appendiks 3 for mer detaljer om enhetskostnader og ressursbruk. Ressursbruken er basert på innspill fra en norsk medisinsk fagekspert. Kostnader tilknyttet monitorering og oppfølging varierer med fibrosegrad og om pasienten er på behandling eller ikke.

Tabell 21 Kostnader per syklus tilknyttet monitorering og oppfølging av sykdom i Gileads grunnanalyse

Treatment Initiation		On Treatment		Off Treatment	
NC	CC	NC	CC	NC	CC
21 724,61 NOK	22 067,48 NOK	9 761,14 NOK	14 634,51 NOK	4 569,23 NOK	7 206,91 NOK

3.7.5.2 Legemiddelverkets vurdering

Gilead har presentert en utfyllende beskrivelse av ressursbruk og enhetskostnader. Det mangler imidlertid en begrunnelse for hvorfor pasienter som får aktiv behandling med bulevirtid får betydelig mer oppfølging enn pasienter som ikke er på aktiv behandling, slik det fremkommer i tabellen i Appendiks 3. Legemiddelverket har undersøkt effekten av å sette oppfølgingskostnader like uavhengig av om pasienten er på eller av aktiv behandling med bulevirtid, og finner at det har minimal innflytelse på estimert IKER. Legemiddelverket har derfor akseptert Gileads estimater i deres grunnanalyse, men kostnadene vil ikke nødvendigvis aksepteres i fremtidige metodevurderinger.

4 Helseøkonomisk analyse - resultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 22. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. per pasient. Diskonterte tall.

	Bulevrtid	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 219 301	671 316	4 547 986
Totale QALY	8,43	5,06	3,37
Totale leveår	10,92	7,11	3,81
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		1 350 520	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		1 193 514	

4.1.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Gilead sin analyse bortsett fra følgende:

- Alder ved modellstart
- Fibrosegrad ved modellstart
- Fibroseprogresjon
- Fibroseregresjon ved respons
- Fibroseregresjon ved seroklarering
- Overgangssannsynligheter uke 0-96
- Risiko for HCC ved respons
- Nyttvekter
- Kostnader

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i Gilead sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres stegvis.

Tabell 23. Endrede forutsetninger i Legemiddelverkets hovedanalyse og enkeltvis påvirkning på IKER sammenlignet med firmas grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Gilead sin grunnanalyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
Alder ved baseline	36,3 år basert på svensk registerstudie	42 år basert på MYR301	3.3.4	1 371 018 (+ 20 498)
Fibrosegrad ved baseline	F0: 2 % F1: 2 % F2: 9 % F3: 12 % F4: 75 %	F0: 11,62 % F1: 11,62 % F2: 12,45 % F3: 17,42 % F4: 46,89 %	3.3.4	1 589 750 (+ 218 732)
Fibroseprogresjon	Fx+1: 15,07 %	Fx+1: 7,30 %	3.6.1.1	1 720 240 (+ 130 490)
Fibroseregresjon	F4 -> F3: 8,82 % F3 -> F2: 13,3 %	Fx-1: 35,5 %	3.6.1.1	1 442 722 (-277 518)
Overgangssannsynligheter uke 0 - 96	Tillater ikke synkende andel virologisk respons	Tillater synkende andel virologisk respons	3.6.1.1	1 442 722 (0)*
Fibroseregresjon ved seroklaring	Ikke tillat	Tillat	3.6.1.2	1 446 652 (+ 3 930)
HR HCC ved respons	HR: 0	HR: 0,5	3.6.1.3	1 615 788 (+169 136)
Nyttevekter	Basert på metaanalyse på HBV målt med forskjellige måleinstrumenter Nytte av respons basert på MYR301 data	Basert på metaanalyse på HBV+HCV målt med EQ-5D-3L Nytte av respons ikke inkludert	3.6.3	1 769 254 (+ 153 466)
Kostnader	F4: 78 296	F4: 11 150 Inkludert kostnad av NA-behandling. Fjernet kostnad for bivirkning. Kostnad sterilt vann til injeksjon endret.	3.7.1 3.7.4	1 817 207 (+ 47 953)

* påvirker ikke IKER ved virologisk stoppkriterium ved uke 48, men for analyser med stoppkriterium ved uke 72 eller senere.

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er som følger:

Tabell 24. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Bulevrtid	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	4 994 267	613 855	4 380 412
Totale QALY	10,53	8,12	2,41
Totale leveår	12,80	10,03	2,77
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		1 817 207	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		1 583 727	

4.1.3 Analyser av usikkerhet

I dette kapittelet presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle parametere/funksjonsformer. Disse er presentert i tabell under.

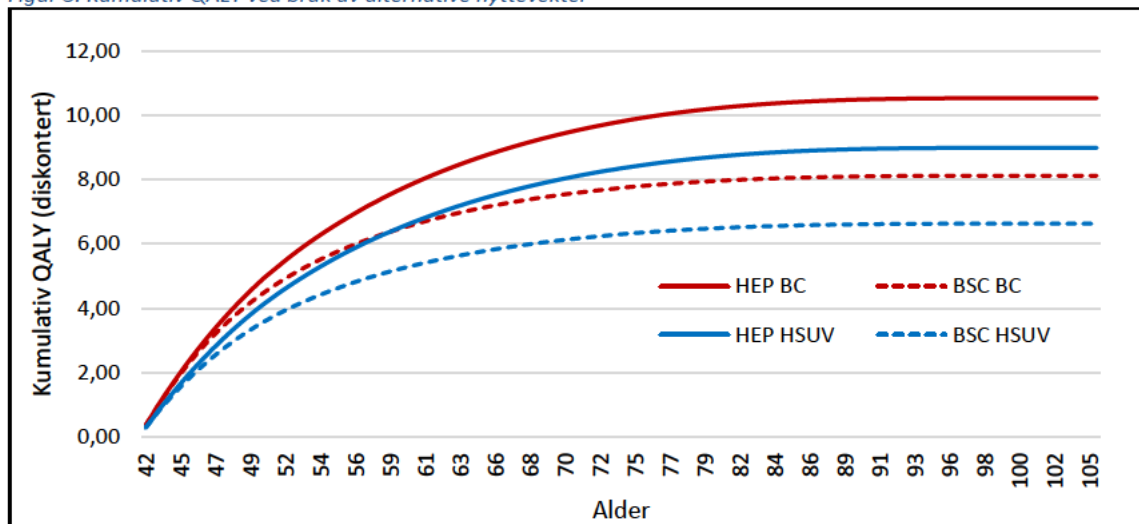
Tabell 25: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

Parameter/ forutsetning	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER (± endring fra 1 817 207)	APT 20,3
1 HR HCC ved respons	HR: 0,5	HR: 0	1 615 199 (- 202 007)	20,3
		HR: 1	2 076 713 (+ 259 506)	20,3
2 Nyttevekter	Nyttevekter fra HBV+HCV uten nyttegevinst av respons alene	Nyttevekter fra tidligere HCV metodevurdering inkl. nyttegevinst av respons	1 859 059 (+ 41 852)	22,6
3 Stoppkriterier	Behandlingsstopp ved manglende virologisk respons ved uke 48 og ved manglende kombinert respons ved uke 96	Behandlingsstopp ved manglende kombinert respons ved uke 96	1 894 370 (+77 163)	20,3
4 Fibrosegrad ved behandlingsstart	47% med levercirrhose basert på fordeling i MYR301	75% med levercirrhose Respons basert på subgruppe	1 490 737 (-326 469)	24,0
		100% med levercirrhose Respons basert på subgruppe	1 219 506 (- 597 701)	27,5
5 Lever- transplantasjon	1,6% årlig sannsynlighet for LT ved HCC og DCC	70% årlig sannsynlighet for LT ved HCC og DCC	2 004 626 (+187 419)	13,2

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **HR HCC ved respons** – ved å fjerne risikoreduksjon (HR:1) for utvikling av HCC ved behandlingsrespons, reduseres verdien av respons, noe som øker IKER. Tilsvarende øker verdien av respons, og IKER reduseres, dersom risiko for utvikling av HCC fjernes (HR: 0) ved behandlingsrespons.
2. **Nyttevekter** – Å benytte nyttevekter benyttet i tidligere metodevurderinger på hepatitt C, som også legger en egen nytte av respons på 0,05, reduserer den totale nytten både i modellens intervensjons- og komparatorarm. Den totale forskjellen i nytte blir imidlertid ikke betydelig endret, som fører til en relativt lik IKER. Endringen vil imidlertid påvirke estimert alvorlighet av sykdommen (APT).

Figur 3. Kumulativ QALY ved bruk av alternative nyttevekter



HEP BC = Hepcludex – base case

BSC BC = Best supportive case – base case

HEP HSUV = Hepcludex – alternative health state utility values

BSC HSUV = Best supportive case – alternative health state utility values

3. **Stoppkriterier** – I Legemiddelverkets hovedanalyse benyttes fravær av virologisk respons ved uke 48 og fravær av kombinert respons ved uke 96 som stoppkriterium for videre behandling med bulevirtid. I MYR 301 fortsatte imidlertid behandlingen uavhengig av virologisk respons, men man har kun data opp til uke 96. I scenarioanalysen er stoppkriteriet ved uke 48 fjernet, og man antar at det er pasienter uten kombinert respons ved uke 96 som avslutter behandling. Dette øker IKER, da man må behandle hele kohorten i 96 uker, uten at dette fører til en særlig økning i andelen pasienter med kombinert respons ved uke 96.
4. **Fibrosegrad ved behandlingsstart** – Medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, antar at bulevirtid i første omgang kun vil være aktuell ved alvorlig fibrose/cirrhose (F3-F4). Etter hvert som man får bedre datagrunnlag og mer klinisk erfaring med bulevirtid, vil behandlingen trolig også introduseres for pasienter med lavere fibrosegrad (F2-F3 nivå). Fibrosegrad ved behandlingsstart har stor betydning for beregnet IKER. Overordnet blir estimert IKER lavere, jo større andel pasienter med levercirrhose ved behandlingsstart. I Legemiddelverkets hovedanalyse legges fibrosegrad fra MYR 301 til grunn for å bevare den interne validiteten av responsratene fra studien. I scenarioanalysen har Legemiddelverket

benyttet responsrater for pasienter med cirrhose og pasienter uten cirrhose og vektet resultatet. Legemiddelverket har ikke tilgjengelig data for respons ved uke 24 og 72 for disse pasientgruppene, men har antatt lik respons som ved forrige oppfølgingspunkt (0 og 48).

- 5. Sannsynlighet for levertransplantasjon** – I Gileads analyser er sannsynlighet for levertransplantasjon svært lav for pasienter med dekompensert levercirrhose eller HCC. Dødelighet ved disse tilstandene er høy, og en levertransplantasjon er i modellen eneste behandling. Ved å tillegge en høyere sannsynlighet for transplantasjon, reduserer man alvorligheten av disse helsestadiene, og reduserer dermed også nytten av å unngå disse stadiene.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med bulevirtid. Nærmere omtale finnes i Appendiks 4.

Tabell 26. Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	42
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	33,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert)	P _A	13,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) - justert	P*A	(13,1)
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	20,3 (20,6)

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 20 QALY.

4.3 Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for bulevirtid sammenlignet med BSC basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1,82 millioner kroner per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,58 millioner kroner per vunnet leveår (LY)

Legemiddelverket vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Legemiddelverket anerkjenner at man kan akseptere høyere grad av usikkerhet i metodevurderinger av sjeldne sykdommer hvor det er begrenset klinisk erfaring og det er vanskelig å skaffe god dokumentasjon.

Grunnet sykdommens sjeldenhet, er det lite tilgjengelig informasjon om det naturlige sykdomsforløpet ved kronisk hepatitt D. Gilead har derfor modellert med data hovedsakelig basert på pasienter med hepatitt B, for så å akselerere sykdomsprogresjonen. Det er derfor betydelig usikkerhet i modelleringen av sykdomsforløpet med dagens standardbehandling. I Gileads grunnanalyse var dødeligheten betydelig høyere enn det som ble observert i studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen. Dette reflekteres også i Gileads estimat på absolutt prognosetap (APT) på om lag 30 gode leveår. I Legemiddelverkets hovedanalyse er dødeligheten (og APT) av sykdommen betydelig redusert i forhold til Gileads grunnanalyse, men dødeligheten er fremdeles vesentlig høyere enn det som ble observert i MT-studiene. Dette kan bety at sykdommens alvorlighet og nytten av behandling er overestimert i modellen.

Videre må det påpekes at det primære endepunktet (kombinert respons, bestående av ALAT-normalisering og reduksjon i HDV RNA) i MYR 301 er et surrogatendepunkt, hvor effekten på videre sykdomsprogresjon er usikker. De nye internasjonale kliniske retningslinjene for håndtering av HDV-infeksjoner publisert av EASL oppsummerer at dataene for bulevirtid er overbevisende, men at det fortsatt gjenstår en del ubesvarte spørsmål knyttet til f.eks. korrelasjon mellom HDV RNA og ALAT-kinetikk. Noen pasienter opplever ALAT-reduksjon på tross av dårlig virologisk respons, mens andre pasienter har $\geq 2 \log_{10}$ (dvs. $\geq 99\%$) reduksjon i viral dose uten tegn på biokjemisk respons. I modellen antar man ingen progresjon i leverfibrose ved kombinert respons, og ingen effekt på progresjon ved manglende eller suboptimal respons (dvs. biokjemisk ELLER virologisk respons).

Det er også usikkert hvor lenge pasienter vil bli behandlet med bulevirtid. I henhold til SPC bør behandling fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte. Seponering bør vurderes ved vedvarende (6 måneder) HBsAg-serokonvertering eller tap av virologisk og biokjemisk respons. I den helseøkonomiske modellen avsluttes behandling etter 96 uker for alle pasienter som ikke har oppnådd kombinert respons, dvs. behandling avsluttes teoretisk sett for en del pasienter som har $\geq 2 \log_{10}$ reduksjon i viral dose, men som ikke har oppnådd ALAT-normalisering. Det kan fra upubliserte data fra MYR 301 virke som pasienter med cirrhose i snitt bruker lenger tid på å oppnå ALAT-normalisering, og at behandling bør fortsette utover en 96 ukers periode. Det er også usikkert om pasienter med kombinert respons over tid vil bli helt kvitt virusinfeksjonen gitt vedvarende behandlingsrespons eller om pasienter må fortsette behandlingen livet ut. Grunnet den lave forekomsten av hepatitt D i Norge, er den kliniske erfaringen med disse pasientene begrenset. De medisinske fagekspertene ser behov for definerte behandlingskriterier inkludert behandlingens lengde.

Noe av usikkerheten knyttet til bulevirtid behandling vil muligens kunne besvares ved avslutning av studien MYR 301. MYR 301 er en pågående studie hvor pasientene skal få behandling i 144 uker og følges opp i totalt 240 uker.

Legemiddelverket har ikke vurdert hvorvidt behandling med bulevirtid i kombinasjon med PEG-INF α er kostnadseffektivt sammenlignet med PEG-INF α monoterapi, grunnet manglende datagrunnlag. Legemiddelverket antar imidlertid at kostnadseffektiviteten av kombinasjonsbehandlingen vil være i det samme sjiktet som bulevirtid monoterapi mot dagens standardbehandling (uten PEG-INF α). Dette fordi kostnaden av PEG-INF α er begrenset til ett år, og effekten av behandlingen fremstår også som relativt tidsbegrenset. Dersom man antar lik inkrementell kostnad og effekt av PEG-INF α i både intervensjons- og komparatorarm, vil ikke dette påvirke kostnadseffektivitetsratioen. Noe av usikkerheten knyttet til bruken bulevirtid+ PEG-INF α , samt kostnadseffektiviteten av bulevirtid+ PEG-INF α vs. PEG-INF α , kan potensielt besvares når fullstendige resultater fra MYR204 er tilgjengelige.

5 Budsjettberegninger (Hepcludex)

5.1 Introduksjon/bakgrunn

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator i analysen. Legemiddelverket velger å ekskludere kostnader utenfor spesialisthelsetjenesten, da de ikke er inkludert i Gileads helseøkonomiske analyser, og antas å være små.

5.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling med bulevirtid ved kronisk hepatitt D i Norge

Det er usikkert hvor mange pasienter som årlig vil være aktuelle for behandling. Gilead har i sin innsendelse estimert at om lag ti nye pasienter årlig vil være aktuelle for behandling. De medisinske fagekspertene har varierende formening om hvor mange pasienter som vil være aktuelle, noe som også reflekter hvor sjelden sykdommen er i Norge. Basert på innspillene fra de medisinske fagekspertene, mener Legemiddelverket at Gileads estimat virker rimelig, men påpeker at antall nye pasienter det første året etter innføring kan være mellom 5-20, og mellom 2-10 nye pasienter årlig i de påfølgende årene etter innføring. Flesteparten av pasientene aktuelle for behandling vil trolig ha langkommet leverfibrose (F3-F4).

Pasienter første år etter eventuell innføring vil trolig i større grad behandles med bulevirtid i monoterapi, da populasjonen i større grad vil bestå av pasienter som tidligere er behandlet med eller ikke tolerer PEG-INF α . Nye pasienter i påfølgende år vil trolig i større grad behandles med bulevirtid i kombinasjon med PEG-INF α .

Tabell 27. Antall nye pasienter årlig de første fem årene.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med Hepcludex, dersom Hepcludex blir innført	15	10	10	10	10

5.1.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Hepcludex skal gis 2 mg, 1 gang daglig, hver dag. En måneds forbruk av Hepcludex koster 90 126,10 (AUP inkludert mva.), som tilsvarer en årskostnad på om lag 1,1 millioner kroner (AUP) per pasient. Tabell 28 under viser gjennomsnittskostnaden per pasient i de første fem årene etter påbegynt behandling. Legemiddelkostnaden her er kun for Hepcludex, og dette er en forenkling da Hepcludex vil komme i tillegg til annen behandling. Tallene er hentet fra den helseøkonomiske analysen, som hensyntar at pasienter avslutter behandling grunnet forskjellige årsaker (manglende respons, vedvarende HBsAg-serokonvertering, død, osv.).

Tabell 28. Legemiddelutgifter per pasient for Hepcludex. Maks. AUP. inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hepcludex Gitt virologisk stoppkriterium ved uke 48 og kombinert stoppkriterium ved uke 96	1 003 529	639 004	453 319	419 405	388 718

5.2 Budsjettkonsekvenser

Her presenteres budsjettresultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

5.2.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift. I denne analysen er kostnader per pasient hentet fra den innsendte helseøkonomiske modellen. Antall pasienter er hentet fra tabellen i Kap. 5.1.1.

De estimerte budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av metoden er presentert i Tabell 29 under.

Tabell 29. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Hepcludex til behandling av kronisk hepatitt D (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	2024	2025	2026	2027	2028
Hepcludex blir besluttet innført	15 052 928	19 620 345	23 225 114	27 249 593	30 983 333
Hepcludex blir besluttet ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	15 052 928	19 620 345	23 225 114	27 249 593	30 983 333

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 31 millioner med maksimal AUP inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som mottar behandlingen. Legemiddelverket mener et plausibelt intervall for forventet budsjettvirkning er mellom 6 millioner (5 ny pasienter første år, deretter 2 pasienter i påfølgende år) og 32 millioner (20 ny pasienter første år, deretter 10 pasienter i påfølgende år) det femte året etter en eventuell innføring.

5.2.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnader

Utover legemiddelkostnadene er budsjettvirkningene for ressursbruk i helsevesenet, monitorering og administrasjonskostnader inkludert i analysen.

Tabell 30. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens utover legemiddelkostnader av Hepcludex til behandling av kronisk hepatitt D (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	2024	2025	2026	2027	2028
Hepcludex blir besluttet innført	1 284 877	1 774 811	2 326 697	2 848 700	3 341 083
Hepcludex blir besluttet ikke innført	755 603	1 334 670	1 892 562	2 417 869	2 907 131
Budsjettvirkning av anbefaling	529 273	440 141	434 134	430 831	433 952

5.2.3 Totale budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten samlet

Legemiddelverket mener et plausibelt intervall for forventet totale budsjettvirkning for spesialisthelsetjenesten er mellom 7 millioner (5 ny pasienter første år, deretter 2 pasienter i påfølgende år) og 36 millioner (20 ny pasienter første år, deretter 10 pasienter i påfølgende år) det femte året etter en eventuell innføring.

Tabell 31. Totale budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens utover legemiddelkostnader av Hepcludex til behandling av kronisk hepatitt D (M NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	2024	2025	2026	2027	2028
Hepcludex blir besluttet innført	16,34	21,40	25,55	30,10	34,32
<i>Hvorav: Spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett</i>	15,05	19,62	23,23	27,25	30,98
<i>Hvorav: Spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnader</i>	1,28	1,77	2,33	2,85	3,34
Hepcludex blir besluttet ikke innført	0,76	1,33	1,89	2,42	2,91
<i>Hvorav: Spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>Hvorav: Spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnader</i>	0,76	1,33	1,89	2,42	2,91
Budsjettvirkningene av anbefalingen	15,58	20,06	23,66	27,68	31,42
<i>Hvorav: Spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett</i>	15,05	19,62	23,23	27,25	30,98
<i>Hvorav: Spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnader</i>	0,53	0,44	0,43	0,43	0,43

Statens legemiddelverk, 19.12.2023

Anette Grøvan
Enhetsleder

Håvard Haugnes
Heidi Werner Holter
Saksutredere

Referanser

1. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(1):22-32.
2. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta [juni 2023] [Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)00317-3/fulltext#secsectitle0045](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00317-3/fulltext#secsectitle0045)].
3. EMA Del. SmPC bulevirtid [Hentet 24.02.2023] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_no.pdf].
4. Håndbok for Infeksjonsmedisinsk avdeling O, Ullevål. Metodebok for Hepatitt D [03.02.2023] [Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=qXxGzbSn>].
5. Norsk forening for infeksjonsmedisin Dnl. Faglig veilder for utredning og behandling av HEPATITT B hos voksne, med kapittel om utredning og behandling av HDV-infeksjon [Revidert april 2022] [Available from: <https://www.hepatittfag.no/behandling-hbv/hepatitt-d-virus>].
6. FHI-Folkehelseinstituttet. Hepatitt D- veileder for helsepersonell (Smittevernveilederen) [19.04.2019] [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hepatitt-d/>].
7. läkemedelsförmånsverket T-T-o. Vurdering av Hepcludex (bulevirtid) [20.10.2022] [Available from: https://www.tlv.se/download/18.62f8f955184b4082b2112103/1669618662680/bes221024_hepcludex_1541-2022_underlag.pdf].
8. Helsebiblioteket. Nasjonale faglige behandlingsretningslinjer [Hentet 20.04.2023] [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/arbeidsinkludering/lenker/retningslinjer-og-veiledere/nasjonale-faglige-retningslinjer>].
9. EMA Del. SmPC peginterferon alfa-2a (Pegasys) [Hentet 21.04.2023] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_no.pdf].
10. Kamal Wea. Long term study of hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers. *Hepatology*. 2020;72(4).
11. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1629-38.
12. EMA Del. EPAR Bulevirtid [Publisert 28. mai 2020] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report_en.pdf].
13. Fattovich G. Natural History and Prognosis of Hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003;23(01):047-58.
14. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut*. 1991;32(3):294-8.
15. Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(4):231-45.
16. Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon α therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1740-9.

17. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Sikkerhet

Kilde (1)

Table 3. Adverse Events during the Treatment Period and Laboratory Abnormalities.*			
Event	Control (N = 51)	Bulevirtide, 2 mg (N = 49)	Bulevirtide, 10 mg (N = 50)
		<i>no. of patients (%)</i>	
Adverse events that occurred during the treatment period			
Any adverse event			
Overall	39 (77)	40 (82)	44 (88)
Grade 3 or 4	3 (6)	5 (10)	4 (8)
Treatment-related adverse event			
Overall	0	24 (49)	36 (72)
Grade 3 or 4	0	1 (2)	3 (6)
Serious adverse event			
Overall	1 (2)	2 (4)	1 (2)
Treatment-related	0	0	0
Adverse event leading to treatment discontinuation			
0			
Non-injection-site event†			
Vitamin D deficiency	8 (16)	6 (12)	8 (16)
Leukopenia	9 (18)	6 (12)	5 (10)
Headache	0	9 (18)	10 (20)
Thrombocytopenia	8 (16)	5 (10)	5 (10)
Pruritus	0	6 (12)	8 (16)
Fatigue	1 (2)	5 (10)	7 (14)
Eosinophilia	0	5 (10)	5 (10)
Neutropenia	3 (6)	2 (4)	5 (10)
Nausea	2 (4)	3 (6)	4 (8)
Abdominal pain upper	1 (2)	0	6 (12)
Arthralgia	0	3 (6)	4 (8)
Asthenia	0	2 (4)	3 (6)
Increased total bile acid level	0	1 (2)	3 (6)
Injection-site event†			
Reaction	0	3 (6)	4 (8)
Erythema	0	2 (4)	4 (8)
Pruritus	0	1 (2)	3 (6)
Swelling	0	1 (2)	3 (6)
Grade 3 or 4 laboratory abnormality occurring in ≥1 patient in any treatment group			
Platelet count			
25,000 to <50,000/mm ³ ‡	2 (4)	1 (2)	2 (4)
<25,000/mm ³ §	0	1 (2)	2 (4)
Neutrophil count of 500 to <1000/mm ³ ‡			
	2 (4)	0	2 (4)

* A full list of adverse events that occurred during the treatment period and laboratory abnormalities is shown in Table S7.

† The *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 24.0, was used to code these adverse events. Adverse events during the treatment period that occurred in a larger percentage of patients in the 2-mg or 10-mg groups or that occurred in 10% or more of patients overall are highlighted here.

‡ The abnormality was assessed as grade 3 in severity.

§ The abnormality was assessed as grade 4 in severity.

Appendiks 2: Kostnader

Event	Treatment Initiation		During Treatment		Unit cost (NOK)	Reference for unit cost
	(One-off)		(Per Year)			
	NC	CC	NC	CC		
Specialist visit	3	3	2	3	2482.58	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2022. Code 907A, page 107. Outpatient consultation regarding hepatitis and other non-malignant liver disorders.
Nurse visit	1	1	5	12	318	Den Norske Legeforening 2022, Normaltariff for fastleger 2021-2022. Code 2ak: Konsultasjon hos allmennpraktiserende lege.
Fibroscan/liver biopsy	1	1	0	0	4610	Volvat Medisinske Senter AS© Price list (2022). Item: Ultralyd lever med elastografi. Consulted in June 2022, available at: https://www.volvat.no/tjenester/indremedisiner/ultralyd-av-lever/
HBV DNA test	3	3	4	4	1390.95	Original source (Sweden): Södra Regionvårdsnämnden Prislister bild- och funktionsmedicin 2021. Hepatit B-virus, kvantitativ test, DNA M57479 Original price: 1442 SEK. Price converted using the currency converter from the Norwegian Central Bank on May 2022. Cost item is sourced from an official Swedish price list and converted to Norwegian currency since it was not available online from Norwegian sources. DNA/RNA are more complex than antibody tests, and therefore Swedish costs from official price lists represent a valid estimation for Norwegian costs.
HDV-RNA test	2	2	4	4	1033.09	Original source (Sweden): Södra Regionvårdsnämnden Prislister bild- och funktionsmedicin 2021. Hepatit C-virus, kvantitativ test, RNA M57569. Original price: 1071 SEK. Price converted using the currency converter from the Norwegian Central Bank on May 2022. Cost item is sourced from an official Swedish price list and converted to Norwegian currency since it was not available online from Norwegian sources. DNA/RNA are more complex than antibody tests, and therefore Swedish costs from official price lists represent a valid estimation for Norwegian costs.
Liver enzyme test	2	2	5	12	184	Den Norske Legeforening 2022, Normaltariff for fastleger 2021-2022. Code 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium (64 NOK). Code 708b Analyse av ALAT og GT (28 NOK).
Complete blood count	2	2	5	12	262	Den Norske Legeforening 2022, Normaltariff for fastleger 2021-2022. Code 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium (64 NOK). Code 706f Hematologisk analyse med celledeller (trombocytmåling, differensialtelling og MCV) (67 NOK).
TSH test	1	1	4	4	64.03	Price list for laboratory tests at the Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital. (2017). Available at: https://forskerstotte.no/filer/oppdragsforskning/docs/MBK%20prisliste_e

						ngelsk_171001.pdf. Original price: 56 NOK. Price was inflated from October 2017 to April 2022 values using the SCB calculator.
Renal function test	2	2	5	12	184	Den Norske Legeforening 2022, Normaltariff for fastleger 2021-2022. Code 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium (64 NOK). 708d Analyse av kreatinin (28 NOK).
Bilirubin Test/GGT/ALP test	2	2	5	12	91.47	Price list for laboratory tests at the Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital. (2017). Available at: https://forskerstotte.no/filer/oppdragsforskning/docs/MBK%20prisliste_engelsk_171001.pdf . Original price: 80 NOK (Bilirubin conjugated 20 NOK, Bilirubin total 20 NOK, Alkaline phosphatase 20 NOK, GGT 20 NOK). Price was inflated from October 2017 to April 2022 values using the SCB calculator.
Ultrasound for HCC screening and surveillance	1	1	2	2	300	Den Norske Legeforening 2022, Normaltariff for fastleger 2021-2022. Code 108 Diagnostisk ultralyd hos allmennlege (150 NOK).
Protime/INR	1	2	5	12	22.87	Price list for laboratory tests at the Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital. (2017). Available at: https://forskerstotte.no/filer/oppdragsforskning/docs/MBK%20prisliste_engelsk_171001.pdf . Original price: 20 NOK. Price was inflated from October 2017 to April 2022 values using the SCB calculator.
anti-HDV IgG	1	1	0	0	320	Cost item is assumed to be the same as Hepatitis B antibody test. Cost sourced from Vaksineklinikken price list, available at: https://vaksineklinikken.no/priser/
HBsAg	1	1	1	1	320	Cost item is assumed to be the same as Hepatitis B antibody test. Cost sourced from Vaksineklinikken price list, available at: https://vaksineklinikken.no/priser/
HCV Ab	1	1	0	0	320	Cost item not available in any of the cost lists published/recommended by NoMA as for April 2022. Cost item is assumed to be the same as Hepatitis B antibody test. Cost sourced from Vaksineklinikken price list, available at: https://vaksineklinikken.no/priser/
HIV Ab	1	1	0	0	320	Cost sourced from Vaksineklinikken price list, available at: https://vaksineklinikken.no/priser/
Hepatis A IgG	1	1	0	0	320	Cost item is assumed to be the same as Hepatitis B antibody test. Cost sourced from Vaksineklinikken price list, available at: https://vaksineklinikken.no/priser/

Event	Off treatment (Frequency per year)		Unit cost (NOK)	Reference for unit cost
	NC	CC		
Specialist visit	1	2	2482.58	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2022. Code 907A, page 107. Outpatient consultation regarding hepatitis and other non-malignant liver disorders.
Nurse visit	0	0	318	Den Norske Legeforening 2022, Normaltariff for fastleger 2021-2022. Code 2ak: Konsultasjon hos allmennpraktiserende lege.
Fibroscan/liver biopsy	0.5	0.5	4610	Volvat Medisinske Senter AS© Price list (2022). Item: Ultralyd lever med elastografi. Consulted in June 2022, available at: https://www.volvat.no/tjenester/indremedisiner/ultralyd-av-lever/
HBV DNA test	1	2	1390.95	Original source (Sweden): Södra Regionvårdsnämnden Prislister bild- och funktionsmedicin 2021. Hepatit B-virus, kvantitativ test, DNA M57479 Original price: 1442 SEK. Price converted using the currency converter from the Norwegian Central Bank on May 2022. Cost item is sourced from an official Swedish price list and converted to Norwegian currency since it was not available online from Norwegian sources. DNA/RNA are more complex than antibody tests, and therefore Swedish costs from official price lists represent a valid estimation for Norwegian costs.
HDV-RNA test	1	2	1033.09	Original source (Sweden): Södra Regionvårdsnämnden Prislister bild- och funktionsmedicin 2021. Hepatit C-virus, kvantitativ test, RNA M57569. Original price: 1071 SEK. Price converted using the currency converter from the Norwegian Central Bank on May 2022. Cost item is sourced from an official Swedish price list and converted to Norwegian currency since it was not available online from Norwegian sources. DNA/RNA are more complex than antibody tests, and therefore Swedish costs from official price lists represent a valid estimation for Norwegian costs.
Liver enzyme test	1	2	184	Den Norske Legeforening 2022, Normaltariff for fastleger 2021-2022. Code 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium (64 NOK). Code 708b Analyse av ALAT og GT (28 NOK).
Complete blood count	1	2	262	Den Norske Legeforening 2022, Normaltariff for fastleger 2021-2022. Code 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium (64 NOK). Code 706f Hematologisk analyse med celleteller (trombocytmåling, differensialtelling og MCV) (67 NOK).
TSH test	1	2	64.03	Price list for laboratory tests at the Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital. (2017). Available at: https://forskerstotte.no/filer/oppdragsforskning/docs/MBK%20prisliste_engelsk_171001.pdf . Original price: 56 NOK. Price was inflated from October 2017 to April 2022 values using the SCB calculator.
Renal function test	1	2	184	Den Norske Legeforening 2022, Normaltariff for fastleger 2021-2022. Code 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium (64 NOK). 708d Analyse av kreatinin (28 NOK).
Bilirubin Test/GGT/ALP test	1	2	91.47	Price list for laboratory tests at the Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital. (2017). Available at: https://forskerstotte.no/filer/oppdragsforskning/docs/MBK%20prisliste_engelsk_171001.pdf . Original price: 80 NOK (Bilirubin conjugated 20 NOK, Bilirubin total 20 NOK, Alkaline phosphatase 20 NOK, GGT 20 NOK). Price was inflated from October 2017 to April 2022 values using the SCB calculator.
Ultrasound for HCC screening and surveillance	2	2	300	Den Norske Legeforening 2022, Normaltariff for fastleger 2021-2022. Code 108 Diagnostisk ultralyd hos allmennlege (150 NOK).

Protime/INR	1	2	22.87	Price list for laboratory tests at the Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital. (2017). Available at: https://forskerstotte.no/filer/oppdragsforskning/docs/MBK%20prisliste_engelsk_171001.pdf . Original price: 20 NOK. Price was inflated from October 2017 to April 2022 values using the SCB calculator.
anti-HDV IgG	0	0	320	Cost item is assumed to be the same as Hepatitis B antibody test. Cost sourced from Vaksineklinikken price list, available at: https://vaksineklinikken.no/priser/
HBsAg	1	1	320	Cost item is assumed to be the same as Hepatitis B antibody test. Cost sourced from Vaksineklinikken price list, available at: https://vaksineklinikken.no/priser/
HCV Ab	1	1	320	Cost item is assumed to be the same as Hepatitis B antibody test. Cost sourced from Vaksineklinikken price list, available at: https://vaksineklinikken.no/priser/
HIV Ab	1	1	320	Cost sourced from Vaksineklinikken price list, available at: https://vaksineklinikken.no/priser/
Hepatis A IgG	1	1	320	Cost item is assumed to be the same as Hepatitis B antibody test. Cost sourced from Vaksineklinikken price list, available at: https://vaksineklinikken.no/priser/

Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med BSC. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilden for alder er studiedata (MYR 301).
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁵. Tabellen A1 under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Justering av APT er i dette tilfellet utført da nyttevekten for pasienter i fibrosestadium F0-F3 er litt høyere enn det Legemiddelverket legger til grunn for normal populasjon ved 42 år. Forventet gjenværende gode leveår (QALY) er justert på følge vis: $13,4 * (0,846/0,870) = 13,1$
- 4) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 5) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 6) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under (tabell A1) viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelevante) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁷ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁸. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁵ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

⁶ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁷ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁸ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁰.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (17), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹¹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹² av rådata fra Stavem *et al*¹³. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem *et al*, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁴. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁹ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health.* 2012;40(2):115-25.

¹⁰ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care.* 1997;35(11):1095-108.

¹¹ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹² I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹³ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁴ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes.* 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes.* 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Vedlegg: Kommentarer fra Gilead Sciences, leverandør av Hepcludex

Overordnet innspill

Generelt mener vi at rapporten på flere områder er godt gjennomarbeidet og har flere gode vurderinger. Likevel har vi noen innspill til forhold vi mener det er godt faglig grunnlag for å si burde vært gjort annerledes, der disse elementene kan få avgjørende negativ betydning for pasientenes tilgang til Hepcludex i Norge. Vi har også sendt en rekke mer tekniske innspill til Legemiddelverket angående beregningene og metodiske valg Legemiddelverket har gjort, som samlet bidrar til å redusere ICER betydelig.

Hepatitt D er en sykdom med stort tap av leveår der det er et stort behov for ny behandling. I utgangspunktet hadde Gilead ingen planer om å søke refusjon i Norge og lansere Hepcludex utover å gjøre Hepcludex tilgjengelig, men vi ble oppfordret av fagmiljøet til å gjøre dette grunnet klare udekkede medisinske behov, siden det for mange av disse pasientene ikke finnes behandling.

Innspill 1

Legemiddelverket legger til grunn et hovedscenario med en ICER med behandling av alle fibrosegrader. Dette selv om både klinikerne og Legemiddelverket selv skriver at de som vil bli behandlet i en innledningsfase er F3-F4, men at det er mulig at behandlingsområdet vil bli utvidet senere basert på erfaringer og data. Dette siste er i beste fall usikkert og dels spekulativt. Vi er overrasket over at Legemiddelverket ikke legger ICER-scenariotet med behandling av hovedsakelig F3-F4 pasienter i rapporten (1,49 mill. kr scenario) til grunn som hovedscenario når man vet at det er F3-F4 pasientene som vil behandles.

Innspill 2

I sitt hovedscenario ser Legemiddelverket bort fra at alder for pasienter som forventes behandlet i Norge er lavere enn i studien, og benytter studiedataene. Legemiddelverkets klinikere uttaler at alderen i snitt kan være ennå lavere enn det anslag vi har brukt i vår innsendelse, basert på klinikerinnspill som kjenner denne pasientgruppen godt. Legemiddelverkets vurdering om alder er å se bort fra faktiske forhold, og underdriver alvorlighetsgraden av sykdommen. I rapporten heter det også at fibrosestadium trolig korrigerer med alder, og dette brukes for å endre forutsetninger, men det er ikke fremmet noen argumentasjon eller dokumentasjon for verken påstanden eller de anslag Legemiddelverket benytter seg av.

Innspill 3

Legemiddelverket ser bort fra at de pasienter som vil bli behandlet i Norge har en sammensetning som er karakterisert av alvorligere og mer langtkomne pasienter enn i studien. I rapporten heter det at introduksjonen vil styres også av kostnader. Likevel legger man til grunn at en relativt stor andel med lavere fibrosegrad enn F3-F4 behandles, noe vi tror rett og slett er feil. For Legemiddelverkets hovedscenario betyr dette at ICER overdrives.

Innspill 4

Legemiddelverket fremhever «på vanlig måte» at det er stor usikkerhet i analysen. Dette selv om Legemiddelverket også skriver at man kan akseptere lavere dokumentasjonsgrad for sjeldne sykdommer som Hepatitt D, slår ikke dette gjennom i konklusjonene. Hepcludex er et legemiddel som det er stort behov for og som i EASL-retningslinjene fremheves som godt dokumentert, og som klinikerne i Norge etterspør ut fra et udekket medisinsk behov for en sårbar og alvorlig syk pasientgruppe.

Innspill 5

Legemiddelverket skriver at klinikere er enige i at det kan etableres start-stopp kriterier for bruk av Hepcludex, uten at man går inn på hvilke kriterier som kan være hensiktsmessige. Når dette først bringes på banen av Legemiddelverket, mener vi at det kunne vært hensiktsmessig å skissere hvordan slike kriterier vil kunne redusere forventet ICER.

Innspill 6

Legemiddelverket skriver at respons avhenger av om pasienten har cirrhose ved behandlingsstart, og at dess flere cirrhosepasienter som inngår i analysen, dess lavere vil responsraten være. Vi stiller oss spørrende til denne generelle konklusjonen, og hva grunnlaget/dokumentasjonen er for dette. Fra vår studie ser vi at det er liten forskjell i respons ved uke 96 mellom pasienter med og uten cirrhose, samtidig som pasienter med cirrhose har høyere virologisk respons og det er liten forskjell i combined endpoint respons avhengig av om pasientene har cirrhose eller ei.

Innspill 7

Legemiddelverket skriver at fibrose stadium trolig korrigerer med alder, uten at det er fremført noen dokumentasjon/evidens for påstanden. Selv om det rent logisk kan tenkes å være en slik sammenheng, er det viktig å ha solid kvantifiserbar evidens for en slik påstand når Legemiddelverket bruker denne opplysningen til å gjøre andre viktige konkrete tilpasninger i modellen som påvirker ICER negativt. Selv om fibrose på individnivå rent logisk utvikler seg med sykdomsprogresjon og dermed alder, viser for eksempel registerdata fra Frankrike en gjennomsnittsalder på 41,5 år for pasienter med cirrhose ved diagnose, noe som sammen med ekspertuttalelsene taler for en lavere alder i norsk klinisk praksis enn i MYR301.

Innspill 8

Legemiddelverket regner med merverdiavgift når budsjetteffekt vurderes. Sykehusene betaler ikke merverdiavgift, og denne endringen ble gjennomført i 2018. Ved en situasjon der en sammenligner budsjettkonsekvenser med og uten innføring av nytt legemiddel, vil det å ta med merverdiavgift overdrive budsjetteffekten. Se https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/andre-finansieringsordninger/noytral-merverdiavgift-for-helseforetak/Veiledningstekster%20n%C3%B8ytral%20merverdiggavgift.pdf/_attachment/inline/50e60ee0-47f7-49e7-952d-12edcb1d3a91:048d58a0f40962d143fc6d2c28b6a489737d86a0/Veiledningstekster%20n%C3%B8ytral%20merverdiggavgift.pdf og <https://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/lavere-kostnader-pa-grunn-av-momsfritak>