

Hurtig metodevurdering

Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir)
til behandling av
kronisk hepatitt C genotype 3

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

22-02-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) er et legemiddel til behandling av kronisk hepatitt C. Denne metodevurderingen gjelder behandling med Epclusa ved hepatitt C genotype 3 til pasienter over 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon. Om lag 240 pasienter i denne gruppen er aktuelle for behandling med Epclusa hvert år. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead.

Alvorlighet

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

Effekt

Epclusa er en fast kombinasjon av sofosbuvir og velpatasvir, og er et nytt interferonfritt behandlingsalternativ ved genotype 3. I en klinisk studie var det 95 % av pasientene som ble virusfri etter 12 uker behandling med Epclusa.

I gjeldende LIS-avtale (2016) er kombinasjonen av sofosbuvir, peginterferon og ribavirin anbefalt behandling ved hepatitt C genotype 3 til pasienter som er over 40 år eller som har cirrhose. En justert indirekte sammenligning av studier viser at effekten av Epclusa sammenlignet med sofosbuvir, peginterferon og ribavirin ikke er statistisk signifikant forskjellig.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Epclusa står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Med tilbudte LIS-priser for 2017 er legemiddelkostnaden for Epclusa høyere enn for sofosbuvir, peginterferon og ribavirin. Samtidig er det – basert på data fra kliniske studier – usikkert om flere pasienter kan bli virusfri med Epclusa enn med sofosbuvir, peginterferon og ribavirin. Interferon kan imidlertid gi plagsomme bivirkninger, og i beregningene er det tatt med kostnader, tap av livskvalitet og frafall fra behandling med sofosbuvir, peginterferon og ribavirin på grunn av bivirkninger.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Epclusa, sammenlignet med sofosbuvir, peginterferon og ribavirin:

600 000 – 2,3 mill NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,6 mill NOK per vunnet leveår

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at med tilbudte LIS-priser for 2017 og når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene, oppfyller ikke Epclusa kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk til pasienter med genotype 3 som kan bruke interferon.

Den økonomiske analysen er basert på data fra kliniske studier. Kliniske eksperter mener det er momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten i klinisk praksis er bedre enn beregnet. Både klinikere og pasienter ønsker interferonfri behandling.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir – SOF/VEL) til behandling av kronisk hepatitt C (HCV) genotype 3 (GT3) hos pasienter over 40 år eller med cirrhose. Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av SOF/VEL i henhold til bestilling «ID2016_037: sofosbuvir og velpatasvir til behandling av kronisk hepatitt C» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead.

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientene har HCV GT3, er over 40 år eller har cirrhose og kan bruke interferon. Om lag 240 pasienter i denne gruppen er aktuelle for behandling hvert år i Norge.

Alvorlighet

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

Behandling i norsk klinisk praksis

I LIS-avtaleperioden 01-03-16 til 28-02-17 gjelder følgende anbefaling for behandling av GT3:

	Anbefalt	Alternativ
Under 40 år uten cirrhose	Pegylert interferon (pegINF) + ribavirin (RBV)	
Over 40 år	SOF + pegINF + RBV	SOF + daklatasvir (DCV)
Cirrhose uansett alder	SOF + pegINF + RBV	
Dekompensert cirrhose	SOF + DCV + RBV	

SOF/VEL er et nytt interferonfritt behandlingsalternativ ved GT3. Legemiddelverket har tidligere vurdert at med gjeldende LIS-priser er SOF/VEL kostnadseffektiv sammenlignet med DCV + SOF til pasienter med GT3 som ikke kan bruke interferon.

Denne metodevurderingen gjelder SOF/VEL sammenlignet med SOF + pegINF + RBV.

Effekt

I den kliniske studien ASTRAL-3 har SOF/VEL i 12 uker vist høy SVR (95%, 95% KI: 92 – 98) og gunstig bivirkningsprofil hos pasienter med GT3 (n = 277). En justert indirekte sammenligning (propensity score analyse) viser at effekten av SOF/VEL sammenlignet med SOF + pegINF + RBV ikke er statistisk signifikant forskjellig hos pasienter med GT3.

SVR	SOF/VEL	SOF + pegINF + RBV
Uten cirrhose	98,2 % (94,7 % - 99,6 %)	95,8 % (88,2 % - 99,1 %)
Med cirrhose	93,4 % (81,5 % - 98,7 %)	92,6 % (73,4 % - 99,3 %)

Sikkerhet

Alvorlige bivirkninger ble rapportert av 6 pasienter (2 %) i ASTRAL-3. De vanligste bivirkningene var tretthet, hodepine og kvalme.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av SOF/VEL står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i innsendt analyse fra Gilead, bortsett fra følgende:

- Pasienter med og uten cirrhose (F0 – F4) i samme analyse
- SVR for SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV variert mellom:
 - SVR-rater fra en justert indirekte sammenligning. Metode: propensity score og stabilisert IPTW¹
 - SVR-rater settes likt
- Pasientalder 45 år ved behandlingsstart
- Overgangssannsynligheter mellom fibrosestadier fra Thein et al 2008 (1)
- Nyttetap under behandling med SOF + pegINF + RBV, men ikke nytteøkning med SOF/VEL
- Frafall (2,8 %) under behandling med SOF + pegINF + RBV, men ikke frafall med SOF/VEL

Resultater fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er vist under, Tabell 1 med maksimalpris og Tabell 2 med tilbudte LIS-priser for 2017. Høyeste merkostnad per vunnet QALY er når SVR-rater settes likt for SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV.

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, makspris eks. mva.

	SOF/VEL	SOF + pegINF + RBV	Differanse
Totale kostnader	506 411 – 513 058	452 499	53 912 – 60 559
Totale QALYs	14,78 - 14,84	14,75	0,03 - 0,09
Totale leveår	19,32	19,29	0,03
Merkostnad per vunnet QALY			605 097 – 2 313 866
Merkostnad per vunnet leveår			1 611 022

Tabell 2 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, LIS-pris 2017 eks. mva

	SOF/VEL	SOF + pegINF + RBV	Differanse
Totale kostnader	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	14,78 - 14,84	14,75	0,03 - 0,09
Totale leveår	19,32	19,29	0,03
Merkostnad per vunnet QALY			██████████
Merkostnad per vunnet leveår			██████████

Merkostnad for SOF/VEL sammenliknet med SOF + pegINF + RBV med maksimalpriser (AUP) er:
 600 000 – 2,3 mill NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
 1,6 mill NOK per vunnet leveår

¹ IPTW = inverse probability of treatment weighting, metode for bruk av propensity score

Merkostnad for SOF/VEL sammenliknet med SOF + pegINF + RBV med LIS-priser er:

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
 ██████████ NOK per vunnet leveår

Gileads base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. De har levert to separate analyser for hhv. pasienter med fibrosegrad F2-F3 og pasienter med cirrhose (F4). Resultatene er gjengitt i tabellene under.

Tabell 3 Pasienter uten cirrhose (F2-F3). Resultater fra firmaets analyse, maksimalpriser eks. mva.

	SOF/VEL	SOF + pegINF + RBV	Differanse
Totale kostnader	479 972	456 688	23 284
Totale QALYs	16,16	15,87	0,29
Totale leveår	20,5	20,3	0,2
Merkostnad per vunnet QALY			78 976
Merkostnad per vunnet leveår			128 483

Tabell 4 Pasienter med cirrhose (F4). Resultater fra firmaets analyse, maksimalpriser eks. mva.

	SOF/VEL	SOF + pegINF + RBV	Differanse
Totale kostnader	697 661	680 228	17 443
Totale QALYs	10,16	9,97	0,19
Totale leveår	17,1	16,9	0,2
Merkostnad per vunnet QALY			92 132
Merkostnad per vunnet leveår			83 035

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at hvis SOF/VEL erstatter dagens bruk av SOF + pegINF + RBV for disse pasientene, vil dette ha en total årlig budsjettkonsekvens for sykehusene på rundt 15 millioner NOK med dagens LIS-priser. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at med tilbudte LIS-priser for 2017 og når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene, oppfyller ikke SOF/VEL kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk ved hepatitt C til pasienter med genotype 3 som kan bruke interferon.

Den økonomiske analysen er basert på data fra kliniske studier. Kliniske eksperter mener det er momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten i klinisk praksis er bedre enn beregnet. Både klinikere og pasienter ønsker interferonfri behandling.

INNHOLODFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
INNHOLODFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 KRONISK HEPATITT C (4)	11
1.3 BEHANDLING.....	12
1.3.1 <i>Behandling med sofosbuvir/velpatasvir</i>	12
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
2 KLINISK DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	14
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikning</i>	15
2.1.3 <i>Pågående studier</i>	16
3 PICO.....	17
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	17
3.2 INTERVENSJON	18
3.3 KOMPARATOR.....	18
3.4 UTFALLSMÅL.....	19
3.4.1 <i>Effekt</i>	19
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	24
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	25
4 ØKONOMISK ANALYSE	26
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	26
4.1.1 <i>Overgangssannsynligheter</i>	27

4.1.2	<i>Analyseperspektiv</i>	28
4.1.3	<i>Kostnader (input data)</i>	29
4.2	RESULTATER.....	30
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyser</i>	30
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	31
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	32
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	33
6	DISKUSJON	33
7	KONKLUSJON.....	35
	REFERANSER.....	36
	VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	38

LOGG

Bestilling:	ID2016_037: Sofosbuvir og velpatasvir til behandling av kronisk hepatitt C <i>Denne metodevurderingen gjelder genotype 3 til pasienter over 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Gilead Sciences Norway AS
Preparat:	Epclusa
Virkestoff:	Sofosbuvir og velpatasvir
Indikasjon:	Epclusa er indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus- (HCV) infeksjon hos voksne
ATC-nr:	J05AX69
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-04-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-12-2016
Klinikere kontaktet for første gang	27-01-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	16-06-2016
Rapport ferdigstilt	22-02-2017
Saksbehandlingstid	77 dager
Saksutredere	Randi Krontveit Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter	Magnhild Gangsøy Kristiansen Asbjørn Ellingsen Lars Karlsen
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

DAA	direktevirkende antivirale legemidler
DCC	dekompensert cirrhose
DCV	Daklatasvir (Daklinza)
F0/F1/F2/F3	Metavir fibrorestadium 0, 1, 2, 3. Ikke cirrhose
F4	Metavir fibrorestadium 4. Cirrhose
GT	genotype
HBV	hepatitt B-virusinfeksjon
HCC	Hepatocellulært karsinom
HCV	hepatitt C-virusinfeksjon
hiv	humant immunsvikt virus
IPTW	inverse probability of treatment weighting
pegIFN	pegylert interferon
PS	Propensity score
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RBV	ribavirin
RNA	ribonukleinsyre
SOF	sofosbuvir (Sovaldi)
SMD	Standardisert gjennomsnittlig forskjell
SVR12	varig virusrespons (sustained virological response) 12 uker etter avsluttet behandling
VEL	velpatasvir

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir – SOF/VEL) er godkjent til behandling av kronisk hepatitt C, alle genotyper (GT).

Legemiddelverket har tidligere metodevurdert SOF/VEL til pasienter med GT3 som ikke kan bruke interferon (2). Legemiddelverket vurderte at SOF/VEL kan inngå i LIS-anbud for HCV GT3 på like vilkår som SOF + daklatasvir (DCV) +/- ribavirin (RBV) til denne pasientgruppen. Kliniske eksperter påpekte imidlertid at det kunne være en fare for at SOF/VEL i noen grad også ville erstatte interferonbaserte behandlinger ved GT3 i klinisk praksis, og da i hovedsak SOF + pegylert interferon (pegINF) + RBV. Det var ikke vurdert om SOF/VEL er kostnadseffektiv sammenlignet med SOF + pegINF + RBV.

Denne metodevurderingen gjelder derfor SOF/VEL sammenlignet med SOF + pegINF + RBV til pasienter med GT3 som er over 40 år eller som har cirrhose.

Legemiddelverket har også metodevurdert SOF/VEL ved GT2 (3). For GT1 ønsker ikke Gilead å levere dokumentasjonspakke for metodevurdering, og SOF/VEL vil derfor ikke bli anbefalt tatt i bruk ved GT1.

1.2 KRONISK HEPATITT C (4)

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

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

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

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

1.3 BEHANDLING

1.3.1 Behandling med sofosbuvir/velpatasvir

Indikasjon

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

Virkningsmekanisme

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

Dosering

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

Tabell 5 Anbefalt behandling og varighet for alle HCV-genotyper

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

Bivirkninger

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

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon (5).

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Målet med HCV-behandling er at pasienten skal bli virusfri og dermed hindre utvikling av levercirrhose, hepatocellulært karsinom og leversvikt.

Tidligere har kronisk HCV blitt behandlet med pegylert interferon (pegINF) og RBV, med eller uten tillegg av en proteasehemmer. En stor andel av pasientene blir varig virusfrie (oppnår SVR) med denne behandlingen, men interferon er forbundet med plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger. Fra 2014 har det kommet flere DAA mot HCV. De nye DAA viser gjennomgående høye SVR-rater og gunstig bivirkningsprofil. Med disse har det også kommet interferonfrie behandlingsalternativer.

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

Det er videre et krav at pasienten har leverfibrose tilsvarende stadium F2-F4. Leverfibrose skal som hovedregel være påvist ved leverbiopsi eller elastografi av lever med målemetoder og verdier som vist i tabellen under.

Tabell 6 Krav til målemetoder og verdier for leverfibrose

Leverbiopsi	Elastografi med Fibroscan	Elastografi med ARFI
Metavir F2	≥ 7 kPa	≥ 1.32 m/s eller ≥ 7kPa
Metavir F4	≥ 13 kPa	≥1.62 m/s eller ≥ 13 kPa

Behandling skal institueres av minst 2 spesialister med erfaring i HCV behandling.

Denne metodevurderingen gjelder GT3. LIS-anbefalinger ved GT3 for avtaleperioden 01-03-16 – 28-02-17 er vist i tabellen under.

Tabell 7 LIS-anbefaling for valg av legemiddel til behandling av HCV GT3

	Anbefalt	Alternativ
Under 40 år uten cirrhose	pegINF + RBV	
Over 40 år	SOF + pegINF + RBV	SOF + daklatasvir (DCV)
Cirrhose uansett alder	SOF + pegINF + RBV	
Dekompensert cirrhose	SOF + DCV + RBV	

Metodevurdering av SOF/VEL ved GT3 til pasienter over 40 år som ikke kan bruke interferon og til pasienter med dekompenert cirrhose er gjort i rapport av 09-09-2016 fra Legemiddelverket (2).

Denne metodevurderingen gjelder SOF/VEL sammenlignet med **SOF + pegINF + RBV** ved GT3, dvs. til pasienter over 40 år og pasienter med cirrhose uansett alder som kan bruke interferon.

Denne metodevurderingen vil ikke endre anbefalingen om å bruke pegINF + RBV til pasienter under 40 år uten cirrhose

Den norske legeforening har gjennom Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi og Norsk gastroenterologisk forening utarbeidet en faglig veileder for utredning og behandling av HCV. Veilederen er sist oppdatert i september 2015 (6). En ny oppdatering er under arbeid.

European Association for the Study of the Liver (EASL) kom i september 2016 med oppdaterte retningslinjer for behandling av kronisk HCV (7). Ved GT3 anbefales SOF/VEL eller SOF + DCV, med eller uten RBV. EASL guidelines tar ikke hensyn til kostnadseffektivitet i sine anbefalinger.

2 KLINISK DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT

SOF/VEL fikk markedsføringstillatelse i Norge 06-07-2016 til behandling av kronisk HCV hos voksne ved alle HCV-genotyper. Dokumentasjonsgrunnet for sikkerhet og effekt ved godkjenning av SOF/VEL er basert på fire fase 3-studier, se oversikt under.

Tabell 8 Oversikt over kliniske studier for SOF/VEL

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
ASTRAL-1	(8, 9)	GT 1, 2, 4, 5 og 6 Behandlingsnaive/erfarne Med/uten cirrhose	SOF/VEL 12 uker (N = 624)	Placebo 12 uker (N = 116)
ASTRAL-2	(8, 10)	GT 2 Behandlingsnaive/erfarne Med/uten cirrhose	SOF/VEL 12 uker (N = 134)	SOF + RBV 12 uker (N = 132)
ASTRAL-3	(8, 10)	GT 3 Behandlingsnaive/erfarne Med/uten cirrhose	SOF/VEL 12 uker (N = 277)	SOF + RBV 24 uker (N = 275)
ASTRAL-4	(8, 11)	GT 1, 2, 3, 4, 5 og 6 Behandlingsnaive/erfarne Dekompensert cirrhose (Child-Pugh B)	SOF/VEL 12 uker (N = 90) SOF/VEL + RBV 12 uker (N = 87) SOF/VEL 24 uker (N = 90)	ingen

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudier

Denne metodevurderingen gjelder GT3, og studien ASTRAL-3 er derfor mest relevant.

Tabell 9 Metode ASTRAL-3

Design	Randomisert, åpen, multisenter, fase 3 Randomiseringen var stratifisert på cirrhosestatus (med/uten) og tidligere behandling (naiv/erfaren)
Pasientpopulasjon	Kronisk HCV GT 3 Behandlingsnaive eller tidligere behandlet Uten cirrhose eller kompensert cirrhose. Ekskludert: pasienter med hepatitt B virus eller hiv, tidligere behandling med polymerasehemmer (NS5B-hemmer) eller NS5A-hemmer, dekompsert cirrhose N = 552
Intervensjon	SOF/VEL i 12 uker
Komparator	SOF + RBV i 24 uker
Primært utfallsmål	SVR12

Sekundære utfallsmål	SVR4 SVR24 Andel med HCV RNA < LLOQ (laveste grense for kvantifisering) under behandling Andel med virologisk svikt under behandling Resistens mot SOF og VEL under og etter behandling
----------------------	---

Legemiddelverkets vurdering

ASTRAL-3 er en randomisert, multisenter fase 3-studie med åpent design. Behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Det var ikke noen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet behandling med studiemedisin i de ulike behandlingsarmene. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål. SVR er et objektive utfallsmål og påvirkes ikke av åpent studiedesign. Analyser av effekt- og bivirkningsdata fra studien er basert på alle randomiserte pasienter som mottok minst en dose studiemedisin.

ASTRAL-3 er den største studien av nye DAA hos pasienter med GT3 hittil (N = 552), og det er styrke at den har en komparatorarm, selv om denne komparatoren (SOF + RBV i 24 uker) er lite relevante i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket vurderer at studien er egnet for denne metodevurderingen.

2.1.2 Indirekte sammenlikning

Opprinnelig innsendt dokumentasjon fra Gilead for sammenlikning av SOF/VEL med SOF + pegINF + RBV ved GT3 var ujusterte (naive) sammenlikninger. Slike ujusterte sammenlikninger er beheftet med bias og gir svært usikre resultater. Legemiddelverket etterspurte derfor en justert indirekte sammenlikning av SOF/VEL versus SOF + pegINF + RBV.

Fire studier har undersøkt SOF + pegINF + RBV hos pasienter med GT3: ELECTRON, PROTON, LONESTAR-2 og BOSON. BOSON (12) er en randomisert fase 3 studie med betydelig høyere pasientantall (n = 179) enn de tre andre studiene, og data fra denne ble derfor vurdert som mest relevant i en indirekte sammenlikning mot SOF/VEL. Gilead har individuelle pasientdata fra både BOSON og ASTRAL-3, og leverte derfor en propensity score analyse (PS-analyse) for å sammenlikne effekt av SOF/VEL versus SOF + pegINF + RBV hos pasienter med GT3.

Utfallsmål i PS-analysen var SVR12. Relativ effekt er beregnet som relativ forskjell i SVR12. Analysen ble gjort for behandlingsnaive pasienter, og separat for pasienter med og uten cirrhose. Prinsippet for en PS-analyse er å gi variabler en balanserende skår slik at den betingede sannsynligheten av en gitt variabel er lik for begge behandlingsarmer. Gilead valgte variabler basert på kjente negative prediktorer for respons på behandling: IL28B, rase, alder, HCV RNA samt albumin-, alaninaminotransferase- og trombocyttnivå for pasienter med cirrhose. Det er deretter ulike metoder for å anvende genererte PS til å beregne effekt. Gilead har valgt PS matching i hovedanalysen og stabilisert IPTW (inverse probability of treatment weighting) som scenarioanalyse. Standardisert gjennomsnittlig forskjell (SMD) < 0,1 etter matching ble vurdert å gi god balanse mellom de to behandlingsarmene. Før matching hadde alle variablene SMD > 0,1.

Legemiddelverkets vurdering

Analysen er utfyllende beskrevet. Teknisk beskrivelse av PS matching og IPTW er tilfredsstillende og valgte variabler er rimelige. Resultatene er presentert med pasientkarakteristika før og etter matching, regresjonskoeffisienter fra PS modellen, med effektiv utvalgsstørrelse etter matching, SMD og distribusjon av variablene før og etter matching.

Resultatet av den indirekte sammenlikningen til Gilead, er en liten numerisk forskjell i SVR mellom SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV. Konfidensintervallene for SVR er overlappende. Resultatene er presentert i kapittel 3.4.1.

Indirekte sammenlikninger medfører at størrelsen på relativ effektforskjell er usikker. Indirekte sammenlikninger kan gjøres ved ulike metoder. I dette tilfellet brukes en populasjonsjustert analyse (PS analyse). Troverdige resultater av en slik analyse forutsetter at det er justert for alle effektmodifiserende og prognostiske variabler. Det er usikkert om det finnes umålte effektmodifiserende og prognostiske variabler som gjør at resultatet av sammenlikningen er biased.

Legemiddelverket vurderer at det på bakgrunn av data fra kliniske studier er usikkert om behandling med SOF/VEL kan gi bedre SVR enn SOF + pegINF + RBV.

2.1.3 Pågående studier

Gilead opplyser at følgende studier av effekt og sikkerhet av SOF/VEL er pågående eller planlagt:

- En fase 3, åpen studie – GS-US-342-1522 (RUSSIA / SWEDEN)
- En fase 2, åpen studie hos pasienter som er levertransplantert – GS-US-342-2104 (Post-Liver Transplant EU Study)
- En fase 2, åpen studie hos pasienter med dekompensert cirrhose (Child-Pugh C) – GS-US-342-4022 (CPT-C Study)
- En fase 2, åpen studie hos barn og ungdom – GS-US-342-1143 (Paediatric Study)
- En fase 2, åpen studie hos pasienter med terminal nyresvikt som får dialyse – GS-US-342-4062 (ESRD Study)
- En fase 2, åpen studie hos pasienter med GT3 og cirrhose – GS-US-342-2097
- En fase 3, åpen studie hos pasienter med dekompensert cirrhose – GS-US-342-4019
- En fase 3, åpen studie – GS-US-342-1518

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder behandling med SOF/VEL til pasienter med GT3 som er over 40 år eller som har cirrhose.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika i ASTRAL-3 er vist i tabell 12 og tabell 13 under.

Innsendt modell

Gilead har levert to separate analyser for hhv. pasienter med fibrosegrad F2-F3 og pasienter med cirrhose (F4). Alder ved behandling er satt til 40 år for pasienter med fibrosegrad F2-F3 og 50 år for pasienter med cirrhose.

Legemiddelverkets vurdering

Fremskreden fibrose/cirrhose, høye viruskonsentrasjoner ved baseline, svarte personer, menn, høy alder, høy BMI, IL28B av non-CC genotype og tidligere behandling er karakteristika som kan gi lavere respons på behandling. Pasientene i ASTRAL-3 ser i hovedsak ut til å være representative for pasienter som vil være aktuelle for behandling med SOF/VEL i norsk klinisk praksis. Majoriteten av populasjonen i Norge er eller har vært injiserende rusmisbrukere. Komorbiditet og compliance i en slik populasjon vil være forskjellig fra settingen i en klinisk studie, og kan påvirke overførbarheten av studiedata til norsk klinisk praksis.

I egne analyser ser Legemiddelverket på pasienter med og uten cirrhose i samme modell, i tråd med alle tidligere metodevurderinger av HCV-legemidler. Fordelingen av pasienter etter fibrosegrad i Legemiddelverkets analyse er vist i tabellen under. Denne fordelingen er slik den ble fastsatt av Legemiddelverket i 2015 (13). Kilde var en rapport fra Oslo Economics (14) og innspill fra norske kliniske eksperter.

Tabell 10 Fordeling av pasienter etter fibrosegrad

Fibrosegrad	Andel pasienter
F0	36 %
F1	24 %
F2	18 %
F3	12 %
F4	10 %

I modellen fra Gilead er pasientens alder ved behandling satt for lavt. Denne metodevurderingen gjelder bruk av SOF/VEL ved GT3 til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose. For pasienter med cirrhose

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

anslår norske kliniske eksperter at gjennomsnittsalderen ved behandling er 50-55 år. Legemiddelverket setter derfor alder til 45 år i egne analyser for å ta hensyn til begge disse gruppene.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at behandling med SOF/VEL i klinisk praksis vil være i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. Hos pasienter med GT3 uten cirrhose eller med kompensert cirrhose er det anbefalt 12 uker med SOF/VEL. Tillegg av RBV kan vurderes for pasienter med kompensert cirrhose.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I ASTRAL-3 gis SOF/VEL i 12 uker

Innsendt modell

Intervensjon i modellen er SOF/VEL i 12 uker.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering og behandlingsvarighet av SOF/VEL i klinisk dokumentasjon og innsendt modell er representativt for slik SOF/VEL vil bli brukt i klinisk praksis ved GT3.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I faglig veileder fra Den norske legeforening fra september 2015 og i gjeldende LIS anbefalinger (2016), er SOF + pegINF + RBV anbefalt behandling ved GT3 til pasienter over 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I ASTRAL-3 er komparator SOF + RBV i 24 uker. Dette er godkjent behandling ved GT3, men ikke relevant behandling i norsk klinisk praksis.

På forespørsel fra Legemiddelverket har Gilead derfor gjort en justert indirekte sammenligning av SOF/VEL versus SOF + pegINF + RBV, som er relevant komparator i denne metodevurderingen, se kapittel 2.1.2.

Innsendt modell

I modellen er SOF + pegINF + RBV i 12 uker hovedkomparator.

Legemiddelverkets vurdering

Komparator i denne metodevurderingen er SOF + pegINF + RBV. I gjeldende LIS-anbefaling er det denne behandlingen som skal velges for pasienter med GT3 som er over 40 år eller som har cirrhose og kan bruke interferon.

Kliniske eksperter ønsker imidlertid ikke lenger å bruket interferon, og anbefalingen om å bruke SOF + pegINF + RBV ved GT3 tas ut av den faglige veilederen ved neste oppdatering. Dette er begrunnet med at

interferonbehandling kan gi plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger. Internasjonale retningslinjer anbefaler ikke lenger interferon.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene fra ASTRAL-3 for SOF/VEL i 12 uker er vist i tabellen under.

Tabell 11 Resultater ASTRAL-3

	SOF/VEL i 12 uker (n = 277)
Samlet SVR	95 % (264/277)
Virologisk svikt under behandling	0/277
Tilbakefall	11/276
Annet	2/277
Behandlingsnaive	
uten cirrhose	98 % (160/163)
med kompensert cirrhose	93 % (40/43)
Behandlingserfarne	
uten cirrhose	91 % (31/34)
med kompensert cirrhose	89 % (33/37)

Virologisk svikt hos pasienter uten cirrhose var sjelden (2,0 %), men økte til 8,8 % hos pasienter med kompensert cirrhose. Den samme trenden ble sett for tidligere behandlede (1,9 vs. 9,9 %), HCV-RNA \geq 800 000 IE/ml (1,2 vs. 5,2 %) og forekomst av NS5A RAV-er (resistensassosierte varianter) (2,6 vs. 11,6 %). Totalt hadde 43 av 274 pasienter (16 %) i SOF/VEL-gruppen NS5A RAV-er ved baseline. Forekomst av Y93H RAV påvirket behandlingseffekten av SOF/VEL, særlig hos pasienter med cirrhose. Det var 21/25 (84 %) som oppnådde SVR av pasienter med denne varianten, 2 av 4 pasienter med cirrhose og 19/21 (90,5 %) uten cirrhose.

Indirekte sammenlikning, PS analyse

Tabellene under viser pasientkarakteristika og standardisert gjennomsnittlig forskjell (SMD) før og etter matching ved bruk av hhv. PS matching og stabilisert IPTW, tabell 12 for pasienter uten cirrhose og tabell 13 for pasienter med cirrhose.

Tabell 12. Pasientkarakteristika og SMD før og etter matching for hhv. PS matching og stabilisert IPTW. Behandlingsnaive pasienter uten cirrhose

Propensity score (PS) matching						
Patient characteristics	Original sample			Matched sample		
	SOF/VEL (N=163)	SOF+pegINF+RBV (N=71)	SMD	SOF/VEL (N=67)	SOF+pegINF+RBV (N=67)	SMD
IL28B			0.156			0.030
CC, n (%)	61 (37.4%)	32 (45.1%)		28 (41.8%)	29 (43.3%)	
Non-CC, n (%)	102 (62.6%)	39 (54.9%)		39 (58.2%)	38 (56.7%)	
Race			0.255			<0.001
Black, n (%)	3 (1.8%)	5 (7.0%)				
Non-black, n (%)	160 (98.2%)	66 (93.0%)		66 (98.5%)	66 (98.5%)	
Age			0.194			0.050
Mean	47.12	45.04		45.88	45.34	
SD	10.72	10.64		11.24	10.21	
Median	50	44		49	45	
Minimum - Maximum	21-70	22-68		24-69	22-68	
HCV viral load			0.124			0.093
Mean	6.21	6.11		6.04	6.12	
SD	0.79	0.86		0.82	0.84	
Median	6.27	6.27		6.00	6.26	
Minimum - Maximum	3.99-7.53	3.74-7.44		3.99-7.53	3.74-7.44	
Stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW)						
Patient characteristics	Original sample			Weighted sample		
	SOF/VEL (N=163)	SOF+pegINF+RBV (N=71)	SMD	SOF/VEL (N=162.8)	SOF+pegINF+RBV (N=71.1)	SMD
IL28B			0.156			0.007
CC, n (%)	61 (37.4%)	32 (45.1%)		63.7 (39.1%)	27.6 (38.8%)	
Non-CC, n (%)	102 (62.6%)	39 (54.9%)		99.1 (60.9%)	43.5 (61.2%)	
Race			0.255			0.009
Black, n (%)	3 (1.8%)	5 (7.0%)		5.3 (3.3%)	2.5 (3.4%)	
Non-black, n (%)	160 (98.2%)	66 (93.0%)		157.5 (96.7%)	68.6 (96.6%)	
Age			0.194			0.007
Mean	47.12	45.04		46.56	46.48	
SD	10.72	10.64		10.87	10.57	
Median	50	44		49.00	46.58	
Minimum-Maximum	21-70	22-68		21-70	22-68	
HCV viral load			0.124			0.009
Mean	6.21	6.11		6.18	6.17	
SD	0.79	0.86		0.80	0.80	
Median	6.27	6.27		6.23	6.31	
Minimum-Maximum	3.99-7.53	3.74-7.44		3.99-7.53	3.74-7.44	

Tabell 13. Pasientkarakteristika og SMD før og etter matching for hhv. PS matching og stabilisert IPTW. Behandlingsnaive pasienter med cirrhose.

Propensity score (PS) matching						
Patient characteristics	Original sample			Matched sample		
	SOF/VEL (N=43)	SOF+pegINF+RBV (N=23)	SMD	SOF/VEL (N=21)	SOF+pegINF+RBV (N=21)	SMD
IL28B			0.128			<0.001
CC, n (%)	16 (37.2%)	10 (43.5%)		8 (38.1%)	8 (38.1%)	
Non-CC, n (%)	27 (62.8%)	13 (56.5%)		13 (61.9%)	13 (61.9%)	
Age			0.190			0.104
Mean	53.58	51.91		53.19	52.33	
SD	8.32	9.20		6.75	9.48	
Median	54	54		54	55	
Minimum-Maximum	30-76	30-67		35-63	30-67	
HCV viral load			0.007			0.097
Mean	6.14	6.14		6.05	6.11	
SD	0.71	0.55		0.73	0.56	
Median	6.25	6.26		6.05	6.14	
Minimum-Maximum	3.73-7.13	5.09-7.06		4.16-7.08	5.09-7.06	
Albumin level			0.270			0.045
Mean	4.02	3.94		3.93	3.95	
SD	0.28	0.32		0.30	0.33	
Median	4.00	3.90		3.90	3.90	
Minimum-Maximum	3.40-4.80	3.30-4.60		3.40-4.50	3.30-4.60	
ALT level			0.104			0.062
Mean	138.70	131.61		142.10	137.76	
SD	73.43	62.79		76.38	62.26	
Median	125.00	139.00		119.00	139.00	
Minimum-Maximum	33.00-372.00	59.00-246.00		35-372.00	59.00-246.00	
Platelet level			0.239			0.006
Mean	146.53	159.65		158.52	158.14	
SD	52.58	57.02		57.72	59.55	
Median	151.00	161.00		158.00	159.00	
Minimum-Maximum	60.00-306.00	80.00-306.00		60.00-306.00	80.00-306.00	
Stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW)						
Patient characteristics	Original sample			Weighted sample		
	SOF/VEL (N=43)	SOF+pegINF+RBV (N=23)	SMD	SOF/VEL (N=43.3)	SOF+pegINF+RBV (N=22.5)	SMD
IL28B			0.128			0.001
CC, n (%)	16 (37.2%)	10 (43.5%)		17 (39.4%)	8.9 (39.4%)	
Non-CC, n (%)	27 (62.8%)	13 (56.5%)		26.3 (60.6%)	13.6 (60.6%)	
Age			0.190			0.036
Mean	53.58	51.91		52.70	52.38	
SD	8.32	9.20		8.83	9.17	
Median	54	54		53.07	54.48	
Minimum-Maximum	30-76	30-67		30-76	30-67	
HCV viral load			0.007			0.018
Mean	6.14	6.14		6.15	6.16	
SD	0.71	0.55		0.72	0.56	
Median	6.25	6.26		6.24	6.19	
Minimum-Maximum	3.73-7.13	5.09-7.06		3.73-7.13	5.09-7.06	
Albumin level			0.270			0.035
Mean	4.02	3.94		3.99	3.98	

SD	0.28	0.32		0.28	0.31	
Median	4.00	3.90		4.00	3.98	
Minimum-Maximum	3.40-4.80	3.30-4.60		3.40-4.80	3.30-4.60	
ALT level			0.104			0.074
Mean	138.70	131.61		134.29	129.25	
SD	73.43	62.79		71.70	65.05	
Median	125.00	139.00		121.49	130.79	
Minimum-Maximum	33.00-372.00	59.00-246.00		33.00-372.00	59.00-246.00	
Platelet level			0.239			0.013
Mean	146.53	159.65		151.90	152.61	
SD	52.58	57.02		55.59	56.03	
Median	151.00	161.00		151.53	150.50	

Resultatene viser at bruk av stabilisert IPTW gir bedre matching av pasientkarakteristika enn PS matching. Dette vises ved lavere SMD, som er en objektiv vurdering. Ulike distribusjonsplott av variablene viser også bedre tilpasning ved stabilisert IPTW. Dette er imidlertid en mer subjektiv vurdering.

Tabellene under viser SVR12 rater ved bruk av hhv. PS matching og stabilisert IPTW, Tabell 14 for pasienter uten cirrhose og Tabell 15 for pasienter med cirrhose.

Tabell 14. SVR12 rater for begge analyser for behandlingsnaive pasienter uten cirrhose.

	SOF/VEL fra ASTRAL-3	SOF + pegINF + RBV fra BOSON	Difference	p-value
Naiv sammenlikning				
Original sample	98.16% (160/163) [94.72%-99.62%]	95.77% (68/71) [88.14%-99.12%]	0.024	0.366
PS matching				
PS matched sample	100.0% (67/67) [94.64%-100.0%]	95.52% (64/67) [87.47%-99.07%]	0.045	0.076
Stabilisert IPTW				
IPTW sample	98.17% [94.72%-99.62%]	95.78% [88.16%-99.12%]	-0.024	0.3761

Tabell 15. SVR12 rater for begge analyser for behandlingsnaive pasienter med cirrhose.

	SOF/VEL fra ASTRAL-3	SOF + pegINF + RBV fra BOSON	Difference	p-value
Naiv sammenlikning				
Original sample	93.02% (40/43) [80.94%-98.54%]	91.30% (21/23) [71.96%-98.93%]	0.017	0.812
PS matching				
PS matched sample	95.24% (20/21) [76.18%-99.88%]	90.48% (19/21) [69.62%-98.83%]	0.048	0.561
Stabilisert IPTW				
IPTW sample	93.41% [81.52%-98.69%]	92.61% [73.41%-99.34%]	0.008	0.900

Begge analysemetodene (PS matching og stabilisert IPTW) viser at SVR for SOF/VEL sammenlignet med SOF + pegINF + RBV ikke er statistisk signifikant forskjellig hos behandlingsnaive pasienter med eller uten cirrhose.

Innsendt modell

Gilead har levert to separate analyser for hhv. pasienter med fibrosegrad F2-F3 og pasienter med cirrhose (F4). SVR fra PS matching er brukt, se tabell under.

Tabell 16 SVR brukt i innsendt modell

	SOF/VEL	SOF + pegINF + RBV
Fibrosegrad F2-F3	100 %	95,5 %
Cirrhose (F4)	95,2 %	90,5 %

fra PS matched sample, se Tabell 14 for F2-F3 og Tabell 15 for F4

Legemiddelverkets vurdering

ASTRAL-3 viste at behandling med SOF/VEL i 12 uker gir høy SVR hos pasienter med GT3 uavhengig av cirrhosestatus og behandlingserfaring. Det var ikke frafall pga. bivirkninger av SOF/VEL i denne studien. Forekomst av Y93H RAV påvirket behandlingseffekten av SOF/VEL, særlig hos pasienter med cirrhose. Resistensanalyse gjøres ikke rutinemessig i norsk klinisk praksis i dag. Det er mulig å få dette utført i Sverige, eksempelvis ved residiv etter HCV-behandling.

I en relativt stor, randomisert fase 3 studie (BOSON) har SOF + pegINF + RBV i 12 uker vist høy SVR hos pasienter med GT3 (10). Det var lite frafall i studien, kun én pasient (1/197) som fikk SOF + pegINF + RBV avsluttet behandlingen og årsaken var depresjon. Kliniske eksperter påpeker imidlertid at frafallet ved interferonbehandling kan være høyere i klinisk praksis.

Den indirekte sammenligningen (PS analysen) av SOF/VEL versus SOF + pegINF + RBV ved GT3 er utført troverdig. PS er anvendt ved to ulike metoder: matching og stabilisert IPTW. Gilead har brukt SVR-rater fra PS matching i innsendt modell. Basert på SMD og distribusjon av variabler etter matching, mener Legemiddelverket at den stabiliserte IPTW analysen gir bedre matching av data fra SOF/VEL armen i ASTRAL-3 med data fra SOF + pegINF + RBV-armen i BOSON. Legemiddelverket har derfor gjort egne analyser der SVR-rater fra den stabiliserte IPTW analysen for både intervensjon og komparator er brukt, se tabell under.

Tabell 17 SVR brukt i Legemiddelverkets analyser

	SOF/VEL	SOF + pegINF + RBV
Uten cirrhose (F0-F3)	98,2 %	95,8 %
Med cirrhose (F4)	93,4 %	92,6 %

fra IPTW sample, se Tabell 14 for F0-F3 og Tabell 15 for F4

I tillegg har Legemiddelverket gjort analyser der SVR-rater settes likt for SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV. Dette fordi vi mener at data fra kliniske studier ikke gir tilstrekkelig støtte for at behandling med SOF/VEL kan gi bedre SVR enn SOF + pegINF + RBV. Den indirekte sammenligningen til Gilead viser en liten numerisk forskjell i SVR mellom SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV, men konfidensintervallene er overlappende. Videre er størrelsen på relativ effektforskjell usikker siden den er basert på en indirekte sammenlikning.

Kliniske eksperter mener imidlertid at det i klinisk praksis kan forventes høyere SVR ved behandling med SOF/VEL enn med SOF + pegINF + RBV. De erfarer at interferonbehandling er en belastning for noen pasienter, og at noen derfor må avslutte behandlingen.

Oppsummert har Legemiddelverket i egne analyser variert SVR for SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV:

- SVR-rater fra den stabiliserte IPTW analysen, se Tabell 17
- SVR-rater settes likt

I beregningene er det tatt hensyn til nyttetap, bivirkninger og frafall ved interferonbehandling, se under.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

For SOF/VEL forekom bivirkninger hos 88 % av pasientene i ASTRAL-3. De vanligste bivirkningene var tretthet, hodepine og kvalme. Alvorlige bivirkninger ble rapportert av 6 pasienter (2 %) som fikk SOF/VEL. Det var ingen pasienter som avsluttet behandlingen pga. bivirkninger.

For SOF + pegINF + RBV forekom bivirkninger hos 99 % av pasientene i BOSON. De vanligste bivirkningene var tretthet, hodepine, søvnløshet og kvalme. Andre vanlige bivirkninger var utslett, influensalignende sykdom, nedsatt appetitt, leddsmerter, hoste og frysninger. Alvorlige bivirkninger ble rapportert av 12 pasienter (6 %). Det var 1 pasient som avsluttet behandlingen med SOF + pegINF + RBV på grunn av bivirkning (depresjon).

Innsendt modell

I modellen er det tatt med bivirkningskostnader for SOF + pegINF + RBV (nøytropeni og depresjon), men ikke for SOF/VEL. Oppgitte kilder er BOSON og ASTRAL-3.

Videre er det lagt inn frafall (discontinuation) fra behandling i begge armer for pasienter med fibrosegrad F2-F3, men det er ikke beregnet frafall for pasienter med cirrhose. Oppgitte kilder er ASTRAL-3 og BOSON.

Legemiddelverkets vurdering

Modellen inkluderer bivirkningskostnader under selve behandlingen med SOF + pegINF + RBV. Disse kostnadene er imidlertid små sammenlignet med legemiddelkostnadene, og påvirker resultatene av den økonomiske analysen i liten grad. Kliniske eksperter påpeker at interferonbehandling også kan gi permanente sykdommer, eksempelvis hypotyreose, diabetes og psoriasis. Dette er ikke inkludert i modellen. Vi mangler data på hyppigheten av disse følgetilstandene etter interferonbehandling. Det ville også kreve tekniske endringer i modellen å inkludere dette. Ifølge den faglige veilederen er interferon kontraindisert til pasienter med autoimmune tilstander (6).

I egne beregninger har Legemiddelverket brukt samme frafallsrate (2,8 %) for SOF + pegINF + RBV som i innsendt modell. Dette er det totale frafallet i BOSON. Kliniske eksperter påpeker at i klinisk praksis kan frafall under interferonbehandling være høyere. Det finnes data fra norsk klinisk praksis der frafallsraten er opp mot 7-8 % ved behandling med pegINF + RBV, men en del av pasientene som inngår i dette materialet er behandlet lenger enn 12 uker.

Legemiddelverket har ikke tatt med frafall i SOF/VEL-armen. Det var ingen som avsluttet behandling med SOF/VEL i ASTRAL-3. Kliniske eksperter har også erfaring med at det er svært lavt frafall under behandling med DAA i klinisk praksis.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt klinisk dokumentasjon

Helsenytte ble ikke målt i ASTRAL-3.

Innsendt modell

Nyttevektene som er brukt for de ulike helsetilstandene i modellen er vist i tabellen under.

Tabell 18 Nyttvekter i modellen

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
F0-F3	0,74	Wright et al 2006 (15)
F4	0,55	Wright et al 2006 (15)
SVR (økning helsenytte)	0,05	Wright et al 2006 (15)
SVR F0-F3	0,79	Beregning (F0-F3 + økning i helsenytte ved SVR)
SVR F4	0,60	Beregning (F4 + økning i helsenytte ved SVR)
DCC	0,45	Wright et al 2006 (15)
HCC	0,45	Wright et al 2006 (15)
Levertransplantasjon	0,45	Wright et al 2006 (15)
Post levertransplantasjon	0,67	Wright et al 2006 (15)

Under selve behandlingen har Gilead beregnet en økning i helsenytte på + 4,43 % for pasienter som får SOF/VEL (kilde ION (16)) og et nyttetap på -14,52 % for pasienter som får SOF + pegINF + RBV (kilde NEUTRINO).

Legemiddelverkets vurdering

Nyttevekter for helsetilstander i modellen er i tråd med det som ble fastsatt av Legemiddelverket i 2015 (13).

Legemiddelverket mener det er rimelig å beregne et nyttetap under behandling med SOF + pegINF + RBV. Dette er vist i den kliniske studien NEUTRINO (SOF + pegINF + RBV i 12 uker, N = 327). Det også er velkjent fra klinisk praksis at interferon og RBV kan gi plagsomme bivirkninger som vil kunne gi et nyttetap. I egne analyser har Legemiddelverket tatt med samme nyttetap som i innsendt analyse fra Gilead for SOF + pegINF + RBV.

Legemiddelverket mener imidlertid at det ikke er grunnlag for å anta en nytteøkning under selve behandlingen med SOF/VEL når dette ikke er vist i en klinisk studie. ION-studien, som er oppgitt som kilde for nytteøkningen under SOF/VEL-behandling, er en studie av SOF/ledipasvir (Harvoni), og ikke SOF/VEL. ASTRAL-3 viser tvert imot at 88 % av pasientene fikk bivirkninger av SOF/VEL, herunder tretthet, hodepine og kvalme. I egne analyser har Legemiddelverket ikke tatt med nytteøkning under behandling med SOF/VEL. For pasienter som oppnår SVR etter behandling er det beregnet en nytteøkning, se Tabell 18.

4 ØKONOMISK ANALYSE

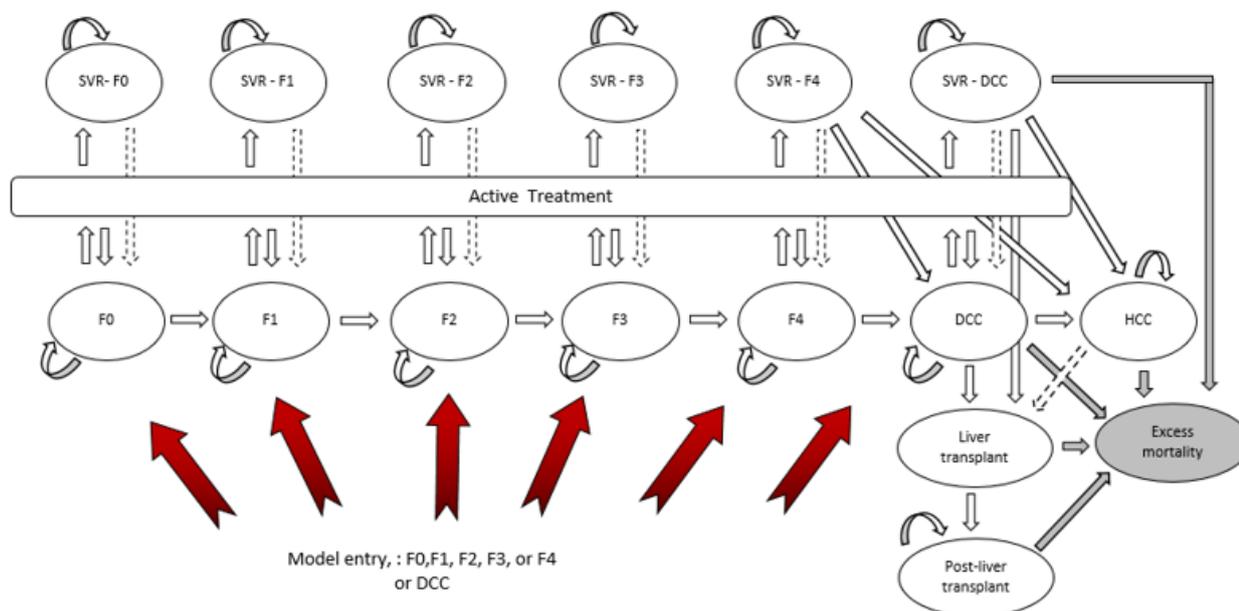
I den økonomiske analysen sammenlignes SOF/VEL i 12 uker med SOF + pegINF + RBV i 12 uker. I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Det er brukt en Markov-modell for å beskrive utviklingen av HCV i et livstidsperspektiv. Modellstrukturen er vist i figuren under.

Etter antiviral behandling kan pasientene enten oppnå SVR eller ikke respondere på behandling. De pasientene som ikke oppnår SVR følger et naturlig forløp av HCV med risiko for dekompensert cirrhose (DCC), hepatocellulært karsinom (HCC) og behov for levertransplantasjon. Disse tilstandene innebærer høyere kostnader, lavere livskvalitet og høyere dødelighet.



Figur 1 Modellstruktur

Sykluslengden er to uker de første 36 syklusene, deretter følger en syklus på 24 uker og i resten av analysen er det årlige syklus. Ved slutten av hver syklus har pasientene en sannsynlighet for å bevege seg fra en helsetilstand til en annen.

Legemiddelverkets vurdering

Det er benyttet en Markov-modell som er basert på publiserte og mye brukte modeller i tidligere vurderinger av HCV-legemidler. Modellen er transparent. Relevante input-data og parametere kan endres.

4.1.1 Overgangssannsynligheter

Overgangssannsynligheter brukt i analysen fra Gilead er vist i tabellen under.

Til å beregne overgangssannsynligheter (TP) mellom fibrosestadier (F0 – F4) for GT3, har Gilead brukt formelen under. Formelen løses med hensyn på TP_{GT3} .

$$OR = \frac{\frac{TP_{GT3}}{1 - TP_{GT3}}}{\frac{TP_{GT1}}{1 - TP_{GT1}}}$$

OR (odds ratio) er hentet fra Probst et al 2011 (17) og TP_{GT1} fra Thein et al 2008 (1).

Tabell 19 Overgangssannsynligheter i innsendt modell

Fra	Til	Overgangssannsynlighet	Kilde
F0	F1	16,8 %	Thein et al 2008 (1), Probst et al 2011 (17)
F1	F2	8,5 %	Thein et al 2008 (1), Probst et al 2011 (17)
F2	F3	17,2 %	Thein et al 2008 (1), Probst et al 2011 (17)
F3	F4	16,6 %	Thein et al 2008 (1), Probst et al 2011 (17)
F4	DCC	3,9 %	Fattovich et al 1997 (18), SLV 2015 (13)
	HCC	1,4 %	Fattovich et al 1997 (18), SLV 2015 (13)
SVR F0	F0 (resmitte)	0,1 %	Kliniske eksperter, SLV 2015 (13)
SVR F1	F1 (resmitte)	0,1 %	Kliniske eksperter, SLV 2015 (13)
SVR F2	F2 (resmitte)	0,1 %	Kliniske eksperter, SLV 2015 (13)
SVR F3	F3 (resmitte)	0,1 %	Kliniske eksperter, SLV 2015 (13)
SVR F4	DCC	0 %	-
	HCC	0,5 %	Cardoso et al 2010 (19), SLV 2015 (13)
	F4 (resmitte)	0,1 %	Kliniske eksperter, SLV 2015 (13)
DCC	HCC	1,4 %	Fattovich et al 1997 (18), SLV 2015 (13)
	Levertransplantasjon	1,5 %	Ehlers et al 2013 (20), SLV 2015 (13)
	Død	13 %	Fattovich et al 1997 (18), SLV 2015 (13)
HCC	Levertransplantasjon	0,6 %	Ehlers et al 2013 (20), SLV 2015 (13)
	Død	43 %	Fattovich et al 1997 (18), SLV 2015 (13)
Levertransplantasjon	Død	11,8 %	The Nordic Liver Transplant Registry (21), SLV 2015 (13)
Post levertransplantasjon	Død	6,1 %	Chhatwal et al 2012 (22), SLV 2015 (13)

Legemiddelverkets vurdering

Gilead har brukt de overgangssannsynlighetene som ble fastsatt av Legemiddelverket i 2015 (13), med unntak av overgangene mellom fibrosestadier. Overgangssannsynligheter mellom fibrosestadier ble ikke vurdert den gangen.

Thein et al 2008 er en systematisk litteraturgjennomgang og metaanalyse over naturlig forløp av HCV (1). Det er brukt anerkjent metodikk som er utviklet og validert av Yi et al (23). Denne analysen beregner overgangssannsynligheter mellom ulike fibrosestadier for kronisk HCV, og analysen viste at fibroseprogresjon ved kronisk HCV ikke er lineær.

Analysen til Probst et al 2011 (17) viste en trend for høyere fiksert fibroseprogresjonsrate i GT3 sammenliknet med andre genotyper, men uten å undersøke overganger mellom ulike fibrosestadier. Gilead bruker en fast fibroseprogresjonsrate i form av OR 1,52 uavhengig av fibrosestadium for å beregne overgangssannsynligheter mellom ulike fibrosestadier ved GT3. Dette tar ikke hensyn til ikke-linearitet. Beregningen tar heller ikke hensyn til at overgangssannsynlighetene i analysen til Thein er for alle genotyper samlet, også GT3.

Inntil det foreligger data for overgangssannsynligheter mellom fibrosestadier spesifikt for GT3, bruker Legemiddelverket overgangssannsynlighetene mellom fibrosestadier fra publikasjonen til Thein i egne analyser, se tabell under.

Tabell 20 Overgangssannsynligheter mellom fibrosestadier i Legemiddelverkets analyse

Fra	Til	Overgangssannsynlighet	Kilde
F0	F1	11,7 %	Thein et al 2008 (1)
F1	F2	8,5 %	Thein et al 2008 (1)
F2	F3	12,0 %	Thein et al 2008 (1)
F3	F4	11,6 %	Thein et al 2008 (1)

4.1.2 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv. Merverdiavgift er ikke inkludert i legemiddelkostnadene. Analysen er utført uten produksjonsvirkninger, som virkninger på pasientenes arbeidsdeltakelse.

Analysen har et livstidsperspektiv.

Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Dette gjøres for å beregne nåverdi og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.

4.1.3 Kostnader (input data)

Direkte kostnader som er inkludert i analysen er kostnader for legemiddel, monitorering og bivirkninger samt kostnader knyttet til de ulike helsetilstandene.

Legemiddelkostnader

Det er brukt maksimalpriser (maks AUP) eks. mva. i hovedanalysen.

Tabell 21 Legemiddelpriser

	Antall	maks AUP	eks. mva	per enhet
SOF/VEL (Epclusa)	28	190 164,20	152 131,36	5 433,26
SOF (Sovaldi)*	28	155 428,90	124 343,12	4 440,83
RBV (Rebetol 200 mg)	168	4 165,60	3 332,48	19,84
pegINF (Pegasys 180 µg)	4	8 193,50	6 554,8	1 638,70

* Maks AUP fra 01-03-2017

Tabellen under viser de totale legemiddelkostnadene per behandling. Det er ikke tatt hensyn til eventuell manglende compliance eller frafall under behandling.

Tabell 22 Totale legemiddelkostnader per behandling. Maks AUP eks. mva.

Behandling	Legemiddelkostnad
SOF/VEL i 12 uker	456 394
SOF + pegINF + RBV* i 12 uker	401 027
Differanse	55 367

*RBV: 2 tabletter morgen og 3 tabletter kveld. pegINF: 180 µg en gang per uke

Gilead har levert LIS-tilbud på både SOF/VEL og SOF for 2017. Forskjellen i behandlingskostnad mellom de to regimene er XXXXXXXXXX

Helsetilstandskostnader

Helsetilstandskostnader brukt i analysen fra Gilead er vist i tabellen under.

Tabell 23 Helsetilstandskostnader

Helsetilstand	Kostnad per år (kroner)
F0, F1, F2, F3	3 363
F4	9 674
SVR F0, F1, F2, F3	2 523
SVR F4	7 475
DCC	271 870
SVR DCC	271 870
HCC	380 099
Levertransplantasjon	1 248 278
Post levertranspl. år 1	150 307
Post levertranspl. år 2	150 307

Monitoreringskostnader

Det er tatt med kostnader for diagnostisering av HCV, undersøkelse for å bestemme grad av fibrose og monitorering under behandlingen.

Bivirkningskostnader

Ved behandlingsrelaterte bivirkninger er det lagt inn kostnader for legemidler. Det er ikke tatt med kostnader for annen ressursbruk som eksempelvis legebesøk.

Legemiddelverkets vurdering

Gilead har brukt de helsetilstandskostnadene som ble fastsatt av Legemiddelverket i 2015 (13), og justert disse for inflasjon.

Monitoreringskostnader og bivirkningskostnader er små sammenlignet med legemiddelkostnadene, og betyr lite for resultatene.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyser

Resultater fra Gileads hovedanalyser av SOF/VEL versus SOF + pegINF + RBV for pasienter hhv. uten cirrhose (F2-F3) og med cirrhose (F4) er vist i tabellene under.

Tabell 24 Pasienter med GT3 uten cirrhose (F2-F3). Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva

	SOF/VEL	SOF + pegINF + RBV	Differanse
Totale kostnader	479 972	456 688	23 284
Totale QALYs	16,16	15,87	0,29
Totale leveår	20,5	20,3	0,2
Merkostnad per vunnet QALY			78 976
Merkostnad per vunnet leveår			128 483

Tabell 25 Pasienter med GT3 med cirrhose (F4). Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva

	SOF/VEL	SOF + pegINF + RBV	Differanse
Totale kostnader	697 661	680 228	17 443
Totale QALYs	10,16	9,97	0,19
Totale leveår	17,1	16,9	0,2
Merkostnad per vunnet QALY			92 132
Merkostnad per vunnet leveår			83 035

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på de kritiske vurderingene i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse av det vi mener er det mest realistiske scenarioet for norsk klinisk praksis. Forutsetningene er som i Gileads analyse bortsett fra følgende:

- Pasienter med og uten cirrhose (F0 – F4) i samme analyse
- SVR for SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV variert mellom:
 - SVR-rater fra en justert indirekte sammenligning. Metode: propensity score og stabilisert IPTW
 - SVR-rater settes likt
- Pasientalder 45 år ved behandlingsstart
- Overgangssannsynligheter mellom fibrosestadier fra Thein et al 2008 (1)
- Nyttetap under behandling med SOF + pegINF + RBV, men ikke nytteøkning med SOF/VEL
- Frafall (2,8 %) under behandling med SOF + pegINF + RBV, men ikke frafall med SOF/VEL

Resultater av Legemiddelverkets analyser er vist i tabellene under, Tabell 26 med maksimalpriser og Tabell 27 med tilbudte LIS-priser for 2017. Høyeste merkostnad per vunnet QALY er når SVR-rater settes likt for SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV.

Tabell 26: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, makspris eks. mva.

	SOF/VEL	SOF + pegINF + RBV	Differanse
Totale kostnader	506 411 – 513 058	452 499	53 912 – 60 559
Totale QALYs	14,78 - 14,84	14,75	0,03 - 0,09
Totale leveår	19,32	19,29	0,03
Merkostnad per vunnet QALY			605 097 – 2 313 866
Merkostnad per vunnet leveår			1 611 022

Tabell 27 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, LIS-pris eks. mva

	SOF/VEL	SOF + pegINF + RBV	Differanse
Totale kostnader	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	14,78 - 14,84	14,75	0,03 - 0,09
Totale leveår	19,32	19,29	0,03
Merkostnad per vunnet QALY			██████████
Merkostnad per vunnet leveår			██████████

Det velkjent at interferonbehandling kan gi plagsomme bivirkninger. Legemiddelverket har derfor inkludert bivirkningskostnader, tap i helsenytte og frafall under behandling med SOF + pegINF + RBV i beregningene.

Resultatene viser at QALY-gvinsten ved behandling med SOF/VEL er beskjeden (0,03 - 0,09). Legemiddelprisene har derfor stor betydning for kostnadseffektiviteten. Det er Gilead som eier både SOF/VEL og SOF, dvs. både intervensjon og komparator. Fra forrige LIS-tilbud i 2016 har prisen på SOF økt.

Dette forbedrer kostnadseffektiviteten av SOF/VEL. I tillegg vil kostnadseffektiviteten av konkurrerende DAA som bruker SOF i kombinasjon bli dårligere.

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av SOF/VEL står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir hos pasienter med GT3 over 40 år eller med cirrhose.

Basert på merkostnad per vunnet QALY sammenliknet med komparator, og når man tar hensyn til usikkerhet, mener Legemiddelverket at SOF/VEL ikke er en kostnadseffektiv behandling ved GT3 til pasienter over 40 år eller med cirrhose som kan bruke SOF + pegINF + RBV.

Den økonomiske analysen er basert på data fra kliniske studier. Kliniske eksperter mener det er momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten i klinisk praksis er bedre enn beregnet. Både klinikere og pasienter ønsker interferonfri behandling.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Denne metodevurderingen gjelder SOF/VEL ved GT3 som et alternativ til SOF + pegINF + RBV til pasienter over 40 år eller med cirrhose.

Basert på omsetningstall for SOF har Legemiddelverket estimert at det er ca. 240 pasienter i denne pasientgruppen med GT3 som er aktuelle for behandling med SOF/VEL.

Hvis SOF/VEL erstatter dagens bruk av SOF + pegINF + RBV for disse pasientene, vil dette ha en total årlig budsjettkonsekvens for sykehusene på rundt 15 millioner NOK med dagens LIS-priser. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Hvis det skjer en utglidning i klinisk praksis slik at SOF/VEL også erstatter pegINF + RBV, som er et betydelig billigere behandlingsalternativ, så vil dette påvirke budsjettkonsekvensene.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av eventuell vekst i antall pasienter med HCV GT3 som får behandling samt LIS-anbudspriser og -anbefalinger.

6 DISKUSJON

Denne metodevurderingen skal belyse om det er kostnadseffektivt at pasienter med GT3, som er egnet for interferon og som i dag skal behandles med SOF + pegINF + RBV, i stedet behandles med SOF/VEL.

Før DAA ble tilgjengelig, ble kronisk HCV behandlet med interferonbaserte regimer. En stor andel av pasientene oppnår SVR med denne behandlingen, men interferon er forbundet med plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger. DAA gir høy SVR, tolereres godt og er enklere å administrere. Både klinikere og pasienter ønsker interferonfri behandling. Internasjonale retningslinjer har ikke lenger interferon med i sine behandlingsanbefalinger. Det er kun Norge og Finland som fortsatt bruker interferon i behandlingen av HCV. Dette på grunn av høye legemiddelkostnader for DAA, og at DAA ikke er vurdert å være kostnadseffektive sammenlignet med interferonbaserte regimer ved alle genotyper.

Den økonomiske analysen er basert på data fra kliniske studier. Kliniske eksperter mener at analysen ikke fanger opp alle aspekter ved behandlingen i klinisk praksis, og at det er momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet:

- Kliniske eksperter mener at det kan forventes høyere SVR ved behandling med SOF/VEL enn med SOF + pegINF + RBV i klinisk praksis. De erfarer at noen pasienter må avslutte interferonbehandling på grunn av bivirkninger.

I kliniske studier er det vist høy SVR og lav frafallsrate for begge behandlingene. Ved en justert indirekte sammenligning har Gilead vist numerisk høyere SVR for SOF/VEL enn for SOF + pegINF + RBV, men konfidensintervallene er overlappende. Størrelsen på en eventuell mereffekt av SOF/VEL

sammenlignet med SOF + pegINF + RBV er dermed svært usikker. Legemiddelverket har synliggjort dette ved å bruke et intervall for SVR for SOF/VEL i den økonomiske analysen.

- Kliniske eksperter mener at frafall under behandling med SOF + pegINF + RBV vil være høyere i klinisk praksis enn det som er vist i kliniske studier. Dette er pasienter som må behandles på nytt med tilhørende kostnader. Det finnes data fra norsk klinisk praksis der frafallsraten er opp mot 7-8 % ved behandling med pegINF + RBV, men en del av pasientene som inngår i dette materialet er behandlet lenger enn 12 uker.

I den kliniske studien BOSON, som er kilden for SVR-rater for SOF + pegINF + RBV i den økonomiske analysen, var det totale frafallet 2,8 %. Det er denne frafallsraten som er brukt i den økonomiske analysen.

- Kliniske eksperter påpeker at interferonbehandling kan gi permanente sykdommer, eksempelvis hypotyreose, diabetes og psoriasis. Dette er ikke inkludert i den økonomiske analysen. Vi mangler data på hyppigheten av disse følgetilstandene etter interferonbehandling. Ifølge den faglige veilederen fra Legeforeningen er interferon kontraindisert til pasienter med autoimmune tilstander (6).

Kostnader og tap av livskvalitet på grunn av bivirkninger under pågående behandling med SOF + pegINF + RBV er tatt med i den økonomiske analysen.

- Interferonbehandling kan kreve ekstra laboratoriekontroller og oppfølging av helsepersonell.

I den økonomiske analysen er monitoreringskostnader satt likt for SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV. Den gangen DAA ble tatt i bruk, vurderte kliniske eksperter at kontroller og oppfølging kom til å være like hyppige med DAA som ved interferonbehandling for å sikre compliance hos denne pasientgruppen. Majoriteten av populasjonen i Norge er eller har vært injiserende rusmisbrukere. Ekstra laboratoriekontroller vil også være mest aktuelt ved lengre interferonbehandling enn 12 uker, som er behandlingsvarighet i dette tilfellet. Sensitivitetsanalyser der monitoreringskostnadene ved interferonbehandling økes, påvirker resultatene i liten grad. Disse kostnadene er uansett små sammenlignet med legemiddelkostnadene.

7 KONKLUSJON

- **Kriteriet for alvorlighet er oppfylt**
Kronisk HCV infeksjon kan føre til alvorlige tilstander som levercirrhose (skrumplever), leverkreft og behov for levertransplantasjon.
- **Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt**
SOF/VEL har i kliniske studier vist høy SVR og gunstig bivirkningsprofil hos pasienter med GT3.
- **Kriteriet for kostnadseffektivitet er ikke oppfylt**
Basert på merkostnad per vunnet QALY sammenliknet med komparator, og når man tar hensyn til usikkerhet i relativ effekt versus komparator, mener Legemiddelverket at SOF/VEL ikke er en kostnadseffektiv behandling ved GT3 til pasienter over 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.

Den økonomiske analysen er basert på data fra kliniske studier. Kliniske eksperter mener det er momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten i klinisk praksis er bedre enn beregnet. Både klinikere og pasienter ønsker interferonfri behandling.

Statens legemiddelverk, 22-02-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)

Randi Krontveit

Kirsti Hjelme

REFERANSER

1. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2008;48(2):418-31.
2. Hurtig metodevurdering - Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 3: Statens legemiddelverk; 2016. Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sofosbuvir-Velpatasvir%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>.
3. Hurtig metodevurdering - Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 2: Statens legemiddelverk; 2016. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Epclusa_genotype%202.%20ID2016_037.pdf.
4. Hepatitt C - veileder for helsepersonell: Folkehelseinstituttet; 2016. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hepatitt-c---veileder-for-helsepers/>.
5. Preparatomtale Epclusa: Statens legemiddelverk; 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf.
6. Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C: Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi og Norsk gastroenterologisk forening i Den norske legeforening; September 2015. Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/45368/Veileder-Behandling%20hepatitt%20C%20versjon%206%20sept%202015.pdf>.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Available from: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>.
8. Epclusa: EPAR - Public assesment report: European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004210/WC500211152.pdf.
9. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599-607.
10. Foster GR, Mangia A, Sulkowski M. Sofosbuvir and Velpatasvir for Patients with HCV Infection. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1687-8.
11. Curry MP, Charlton M. Sofosbuvir and Velpatasvir for Patients with HCV Infection. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1688.
12. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1462-70.
13. Refusjonsrapport - Nye legemidler til behandling av kronisk hepatitt C: Statens legemiddelverk; 2015. Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/H/Hepatitt%20C_2015.pdf.
14. Hepatitt C - Nye legemidler gir bedre behandlingsmuligheter. En analyserapport utarbeidet av Oslo Economics på initiativ av AbbVie, 2014.

15. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006;10(21):1-113, iii.
16. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol.* 2015;63(2):337-45.
17. Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression--a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2011;18(11):745-59.
18. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112(2):463-72.
19. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol.* 2010;52(5):652-7.
20. Ehlers L, Ferrante S, Kristensen MH, Leutscher PDC, Chhatwal J. Cost-Effectiveness of Boceprevir Add-On Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Patients in Denmark. *Value in Health.* 16(7):A354.
21. The Nordic Liver Transplant Registry (NLTR). Annual report 2012.
22. Chhatwal J, Lundberg J, Ferrante S, El Khourhy AC, Oksanen A, Elbasha EH. 989 COST-EFFECTIVENESS OF BOCEPREVIR IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1 IN SWEDEN. *J Hepatol.* 56:S386-S7.
23. Yi Q, Wang PP, Krahn M. Improving the accuracy of long-term prognostic estimates in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):166-74.

VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk

Telefon 22 89 77 00

www.legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903

Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Telefaks 22 89 77 99

post@legemiddelverket.no

Org.nr. NO 974 761 122

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.