

# Hurtig metodevurdering

Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir  
(Vosevi) til behandling av  
kronisk hepatitt C

Vurdering av innsendt dokumentasjon

16-10-2017

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

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

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

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

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

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

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

### Alvorlighet og helsetap

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

### Effekt

Vosevi er en fast kombinasjon av sofosbuvir (SOF), velpatasvir (VEL) og voksilaprevir (VOX), som alle er pangenotypiske DAA mot HCV. SOF er en NS5B polymerasehemmer, VEL er en NS5A-hemmer og VOX er en NS3/4A-proteasehemmer.

Epclusa, som er i bruk i dag, er en fast kombinasjon av SOF/VEL. Vosevi inneholder VOX i tillegg, og har vist forbedret SVR (varig virusrespons) hos pasienter som er DAA-erfarne.

Hos pasienter som er DAA-naive viser justerte indirekte sammenligninger og direkte sammenligninger at Vosevi ikke gir dårligere SVR enn relevante sammenligninger ved hhv. GT1 (Zepatier), GT2 (Epclusa) og GT3 (hhv. Epclusa og Sovaldi + pegylert interferon + ribavirin). Til DAA-naive pasienter er anbefalt behandlinglengde med Vosevi 8 uker til pasienter uten cirrhose og 12 uker til pasienter med cirrhose. Hos pasienter med GT1a gir 8 uker behandling med Vosevi ikke like høy SVR som 12 uker behandling med Epclusa.

### Kostnadseffektivitet

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

### Budsjett

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av LIS-anbudspriser og –anbefalinger. I 2016 var det ca. 1100 pasienter som fikk behandling med et DAA og omsetningen var på 482 millioner NOK.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDFORTEGNELSE .....	4
LOGG .....	6
ORDLISTE .....	7
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>8</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	8
1.2 KRONISK HEPATITT C.....	8
1.3 BEHANDLING.....	9
1.3.1 <i>Behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.....</i>	<i>9</i>
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>9</i>
1.3.3 <i>Komparator.....</i>	<i>10</i>
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>11</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	11
2.1.1 <i>Primærstudier .....</i>	<i>11</i>
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikninger .....</i>	<i>12</i>
2.2 PÅGÅENDE STUDIER.....	14
<b>3 PICO.....</b>	<b>15</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	15
3.2 INTERVENSJON .....	16
3.3 KOMPARATOR .....	16
3.4 UTFALLSMÅL.....	17
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>17</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>25</i>
<b>4 LIS-ANBUD.....</b>	<b>26</b>
<b>5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>26</b>
<b>6 KONKLUSJON.....</b>	<b>27</b>
REFERANSER.....	28

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....29

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2017_035: Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir ved Hepatitt C
<b>Forslagstiller:</b>	Gilead
<b>Legemiddelfirma:</b>	Gilead
<b>Preparat:</b>	Vosevi
<b>Virkestoff:</b>	Sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir
<b>Indikasjon:</b>	Vosevi er indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus- (HCV)-infeksjon hos voksne
<b>ATC-nr:</b>	J05AP56
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-06-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	01-09-2017
Klinikere kontaktet for første gang	01-06-2017 (møte)
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	01-06-2017 (møte)
Rapport ferdigstilt:	16-10-2017
Saksbehandlingstid:	45 dager hvorav 7 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Randi Krontveit Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter:	Asbjørn Ellingsen Lars Karlsen Magnhild Gangsøy Kristiansen Arild Mæland
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og 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
EBR/GZR	elbasvir/grazoprevir (Zepatier)
F0/F1/F2/F3	metavir fibrosestadium 0, 1, 2, 3. Ikke cirrhose
F4	metavir fibrosestadium 4. Cirrhose
GT	genotype
HCV	hepatitt C-virusinfeksjon
hiv	humant immunsvikt virus
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAIC	matched-adjusted indirect comparison
pegIFN	pegylert interferon
RBV	ribavirin
RNA	ribonukleinsyre
SOF	sofosbuvir (Sovaldi)
SOF/VEL	sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa)
SOF/VEL/VOX	sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (Vosevi)
SVR12	varig virusrespons (sustained virological response) 12 uker etter avsluttet behandling

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Vosevi (sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir – SOF/VEL/VOX) er godkjent til behandling av kronisk hepatitt C (HCV), alle genotyper (GT). Legemiddelverket har vurdert om SOF/VEL/VOX har sammenlignbar effekt og sikkerhet med de direktevirkende antivirale legemidlene (DAA) som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale til behandling av hhv. HCV GT1, GT2 og GT3 og om SOF/VEL/VOX dermed kan inngå i LIS-anslaget på like vilkår som øvrige DAA.

Denne metodevurderingen gjelder SOF/VEL/VOX til behandlingsnaive pasienter. Gilead har også levert dokumentasjon for DAA-behandlingserfarne pasienter, men dette er ikke vurdert av Legemiddelverket. Tidligere metodevurderinger av DAA har også vært avgrenset til behandlingsnaive pasienter. Ifølge kliniske eksperter er det en svært liten andel av pasientene som er DAA-behandlingserfarne. Det tas ikke hensyn til om pasienter er behandlingserfarne i LIS-anslaget i dag.

## 1.2 KRONISK HEPATITT C

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

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

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

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



## 1.3 BEHANDLING

### 1.3.1 Behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon (1).

#### Indikasjon

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

#### Virkningsmekanisme

Vosevi er en fast kombinasjon av virkestoffene sofosbuvir (SOF), velpatasvir (VEL) og voksilaprevir (VOX) som alle er pangenotypiske DAA mot HCV. SOF er en NS5B polymerasehemmer, VEL er en NS5A-hemmer og VOX er NS3/4A-proteasehemmer.

#### Dosering

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

Tabell 1 Anbefalt behandling og varighet

Pasientpopulasjon	Behandling og varighet
DAA-naive pasienter uten cirrhose	8 uker
DAA-naive pasienter med kompensert cirrhose	12 uker. 8 uker kan vurderes ved GT3
DAA-erfarne pasienter uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	12 uker

Sikkerheten og effekten til SOF/VEL/VOX har ennå ikke blitt vurdert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. SOF/VEL/VOX er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C).

#### Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene (forekomst  $\geq 10\%$ ) i kliniske studier var hodepine, diaré og kvalme. Andelen som seponerte behandlingen permanent på grunn av bivirkninger var 0,1 % for pasienter som fikk SOF/VEL/VOX i 8 uker, og ingen av pasientene som fikk SOF/VEL/VOX i 12 uker. Økt total bilirubin pga. VOX ble observert i kliniske studier (forekomst  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

### 1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Fra mars 2016 er det vedtatt å bruke LIS (Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler) spesialistgruppes anbefalinger for behandling med HCV-legemidler i helseforetakene, og det betyr at rimeligste alternativ skal velges blant de ulike behandlingalternativene. LIS-avtaler for perioden 01-03-2017 til 30-11-2017 (med opsjon til forlengelse til 28-02-2018) er vist i tabellen under.

Tabell 2 LIS-hepatitt C avtaler 2017

Genotype	Cirrhosestatus	Leverfibrose (METAVIR)	Legemiddel	Behandlingstid
1a	Uten cirrhose	F0-F3	EBR/GZR (Zepatier®)	12 uker
1a	Med kompensert cirrhose	F4	EBR/GZR (Zepatier®)	12 uker
1b	Uten cirrhose	F0-F2	OMB/PAR/r + DAS (Viekirax®, Exviera®)	8 uker
1b	Med kompensert cirrhose	F4	EBR/GZR (Zepatier®)	12 uker
1	Dekompensert cirrhose	Child Pugh B el C	LDV/SOF (Harvoni®) + RBV	12 uker
2	< 40 år uten cirrhose	F0-F3	pegINF + RBV	
2	> 40 år og/eller med cirrhose	F3-F4	SOF (Sovaldi®) + RBV	12 uker
3	< 40 år uten cirrhose	F0-F3	pegINF + RBV	
3	> 40 år og/eller med kompensert cirrhose	F3-F4	SOF + pegINF + RBV	12 uker
3	Dekompensert cirrhose	Child Pugh B el C	SOF/VEL (Epclusa®) + RBV	12 uker

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

### 1.3.3 Komparator

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

Tabell 3 Relevante komparatorer i metodevurderingen av SOF/VEL/VOX

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

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

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

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

SOF/VEL/VOX fikk markedsføringstillatelse i Europa 26-07-2017 til behandling av kronisk HCV hos voksne. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ved godkjenningen av SOF/VEL/VOX er basert på fire fase 3 studier, se oversikt under. Studiene inkluderte pasienter med alle genotyper.

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

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

#### 2.1.1 Primærstudier

Tabell 4 Oversikt over kliniske studier for SOF/VEL/VOX.

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
<b>POLARIS-1</b> fase 3 randomisert dobbelblindet	(3, 4)	GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 Med/uten cirrhose Behandlingserfarne	SOF/VEL/VOX i 12 uker (N = 263)	Placebo i 12 uker (N = 152)
<b>POLARIS -2</b> fase 3 randomisert åpen	(4, 5)	GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 Med/uten cirrhose Behandlingsnaive	SOF/VEL/VOX i 8 uker (N = 501)	SOF/VEL i 12 uker (N = 440)
<b>POLARIS -3</b> fase 3 randomisert åpen	(4, 5)	GT 3 Med cirrhose Behandlingsnaive	SOF/VEL/VOX i 8 uker (N = 110)	SOF/VEL i 12 uker (N = 109)
<b>POLARIS -4</b> fase 3 randomisert åpen	(3, 4)	GT 1, 2, 3, 4 Med/uten cirrhose Behandlingserfarne	SOF/VEL/VOX i 12 uker (N = 182)	SOF/VEL i 12 uker (N = 151)

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

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

#### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjon på effekt og sikkerhet av SOF/VEL/VOX er basert på internasjonale, multisenter fase 3-studier med åpent eller dobbeltblindet studiedesign. Det er en styrke ved dokumentasjonen at tre av studiene har aktiv kontrollarm med SOF/VEL. God randomiseringsprosedyre har sikret at behandlingsarmene i studiene var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Svært få pasienter stoppet behandling med studiemedisin. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål. SVR er

et objektivt utfallsmål og påvirkes ikke av åpent studiedesign. Analyser av effektdata fra studiene er basert på alle inkluderte pasienter som fikk minst en dose studiemedisin. Manglende data på SVR12 ble regnet som behandlingssvikt.

Denne metodevurderingen gjelder behandlingsnaive pasienter med GT1, GT2 og GT3. Relevante kliniske studier for SOF/VEL/VOX er POLARIS-2 (GT1, GT2 og GT3 uten cirrhose) og POLARIS-3 (GT3 med cirrhose). Tabellen under gir oversikt over relevante studier og hva slags sammenlikning som er aktuell i metodevurderingen ved de ulike genotypene.

Tabell 5 Relevante studier og sammenlikningsmetode for SOF/VEL/VOX.

Genotype	SOF/VEL/VOX-studie	Komparator i metodevurderingen	Sammenlikning
GT1	POLARIS-2	EBR/GZR	Indirekte, se kapittel 2.1.2
GT2	POLARIS-2	SOF/VEL	Direkte
GT3	POLARIS-2 (uten cirrhose) POLARIS-3 (med cirrhose)	SOF + pegINF + RBV	Indirekte, se kapittel 2.1.2
GT3	POLARIS-2 (uten cirrhose) POLARIS-3 (med cirrhose)	SOF/VEL	Direkte

### 2.1.2 Indirekte sammenlikninger

Siden det mangler direkte sammenliknende studier, ba Legemiddelverket om justerte indirekte sammenlikninger mellom SOF/VEL/VOX og EBR/GZR for behandlingsnaive pasienter med GT1 og mellom SOF/VEL/VOX og SOF + pegINF + RBV for behandlingsnaive pasienter med GT3. Formålet med de indirekte sammenlikningene er å kunne fastslå om SOF/VEL/VOX ikke gir dårligere SVR enn komparatorerne og om SOF/VEL/VOX dermed kan inngå i LIS-anbud på samme vilkår som øvrige DAA i LIS-anbudet.

- **Genotype 1: SOF/VEL/VOX vs. EBR/GZR**

Gilead har på forespørsel fra Legemiddelverket levert en justert indirekte sammenlikning av SOF/VEL/VOX mot EBR/GZR separert på hhv. GT1a/GT1b og med/uten cirrhose. De indirekte sammenlikningene er gjort via MAIC (matching adjusted indirect comparison) (6-8).

Et målrettet litteratursøk gjennomført av Gilead hadde til hensikt å identifisere relevant klinisk dokumentasjon for SOF/VEL/VOX og EBR/GZR. De identifiserte studiene var POLARIS-2 for SOF/VEL/VOX og C-EDGE TN (9) for EBR/GZR. Gilead leverte en MAIC hvor individuelle pasientdata fra SOF/VEL/VOX-armen i POLARIS-2 ble matchet med aggregerte data fra C-EDGE TN. Karakteristika som ble matchet var basert på statistisk vurdering av baseline karakteristika i studiene, klinisk ekspertise og gjennomgang av vitenskapelig litteratur, samt at variablene ble vurdert om de kunne være prognostiske faktorer ved å teste sammenhengen med utfallsmålet. Utfallsmål var SVR12. Relativ effekt er beregnet som odds ratio (OR) og relativ risiko (RR) med tilhørende 95 % konfidensintervall (KI) og standard feil (SE). To tilleggsanalyser med færre matchede variabler ble levert som scenarionalyser.

#### Legemiddelverkets vurdering

Innsendt MAIC inkluderer de relevante studiene for SOF/VEL/VOX og EBR/GZR for GT1. MAIC analysene er tilfredsstillende beskrevet og utført i henhold til anbefalt litteratur (6-8) med hensyn til inkluderte studier

og pasientpopulasjoner. Når det gjelder variabler aktuelle for matching, ser det ut til at alle relevante er inkludert med unntak av HCV RNA-nivå. Dette er en av variablene som ble vist å være en signifikant prediktor for SVR12. Det kan ikke utelukkes at resultatet av MAIC kan bli påvirket av at denne variabelen ikke er inkludert. Ifølge Gilead er det uklart om publikasjonen fra C-EDGE TN rapporterer geometrisk eller aritmetisk gjennomsnitt for logtransformert HCV RNA-nivå og standardavvik (SD), og at aritmetisk gjennomsnitt er en forutsetning for matching i MAIC-analysen.

Matching-algoritmen er godt beskrevet med henvisning til relevant metodelitteratur (6-8). Seleksjon av variabler til matching er utfyllende beskrevet og grundig gjennomført med relevante analysesett. Resultatene presenterer baseline pasientkarakteristika for komparatorstudiene samt pasientkarakteristika før og etter matching for SOF/VEL/VOX-studien og assosiasjon med SVR12. Resultatene er presentert med effektiv utvalgsstørrelse etter matching, post-matching SVR for SOF/VEL/VOX og RR og OR med tilhørende 95 % KI og p-verdi for sammenlikningene av SVR12 mellom SOF/VEL/VOX og GZR/EBR hos behandlingsnaive pasienter med hhv. GT1a og GT1b.

Legemiddelverket vurderer at analysene kan legges til grunn for å vurdere om effekten av SOF/VEL/VOX ikke er dårligere enn GZR/EBR ved GT1. Manglende matching av HCV RNA-nivå er en svakhet ved analysen.

- **Genotype 3: SOF/VEL/VOX vs. SOF + pegINF + RBV**

Legemiddelverket ba om en justert indirekte sammenlikning av SOF/VEL/VOX mot SOF + pegINF + RBV for behandlingsnaive pasienter med GT3 som kan bruke interferon. For pasienter som ikke kan bruke interferon er SOF/VEL komparator og her finnes direkte sammenlignende studier, POLARIS-2 og POLARIS-3 (se kap 2.1.1).

Fire studier har undersøkt SOF + pegINF + RBV hos pasienter med GT3: ELECTRON, PROTON, LONESTAR-2 og BOSON. BOSON (10) 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/VOX. I POLARIS-2 var GT3 pasienter uten cirrhose inkludert og i POLARIS-3 var GT3 pasienter med cirrhose inkludert. Disse to studiene ble dermed ansett relevante for indirekte sammenlikning med SOF + pegINF + RBV. Gilead har individuelle pasientdata fra både BOSON, POLARIS-2 og POLARIS-3, og leverte derfor en propensity score analyse (PS-analyse) for å sammenlikne effekt av SOF/VEL/VOX versus SOF + pegINF + RBV hos pasienter med GT3 med og uten cirrhose.

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 og henviser til SPC for Sovaldi (SOF): IL28B, rase og HCV RNA samt albumin-, alaninaminotransferase- og trombocyttnivå for pasienter med cirrhose. Alder og kroppsmasseindeks (BMI) ble også inkludert. Tidligere behandling og cirrhose er kanskje de viktigste prediktorene for SVR respons, men siden analysen omfatter kun behandlingsnaive og er splittet på cirrhose/ikke cirrhose, er dette ivare tatt.

PS ble estimert fra en logistisk regresjonsmodell med de valgte variablene inkludert. 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. Utfallsmål i PS-analysen var SVR12. Relativ effekt er beregnet som relativ forskjell i SVR12.

### Legemiddelverkets vurdering

PS analysen inkluderer relevante studier for SOF/VEL/VOX og SOF + pegINF + RBV for GT3. Seleksjon av variabler til matching og 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.

Legemiddelverket vurderer at analysene kan legges til grunn for å vurdere om effekten av SOF/VEL/VOX ikke er dårligere enn SOF + pegINF + RBV ved GT3.

## **2.2 PÅGÅENDE STUDIER**

Gilead viser til ClinicalTrials.gov for pågående studier med SOF/VEL/VOX:

- RESOLVE – inkluderer pasienter som er DAA-erfarne (NCT02745535)
- deLIVER – måler effekt på lever ved behandling med hhv. SOF/VEL/VOX og SOF/VEL. Primærendepunkt er endring i andelen HCV-infiserte hepatocytter fra dag 0 til dag 7 av behandlingen målt i leverprøve fra biopsi (NCT02938013)
- En fase 3-studie som inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR i tidligere Gilead-sponsede studier av HCV-behandling (NCT03118843)

## 3 PICO<sup>1</sup>

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

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

Pasientens gjennomsnittsalder ved behandlingsstart er ca. 40 år i Norge. Dette er anslått av norske kliniske eksperter og er i tråd med reseptregisterdata (11). Gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart er lavere enn 40 år for ikke-cirrotiske pasienter, og høyere for cirrotikere. Norske klinikere anslår hhv. ca. 35 år og 50-55 år.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika i POLARIS-2 og POLARIS-3 er vist i tabellen under.

Tabell 6 Baseline pasientkarakteristika i POLARIS-2 og POLARIS-3

	POLARIS-2		POLARIS-3	
	SOF/VEL/VOX 8 uker (n = 501)	SOF/VEL 12 uker (n = 440)	SOF/VEL/VOX 8 uker (n = 110)	SOF/VEL 12 uker (n = 109)
Genotype				
GT1	46,5 %	52,7 %	-	-
1a	33,7 %	39,1 %	-	-
1b	12,6 %	13,4 %	-	-
GT2	12,6 %	12,0 %	-	-
GT3	18,4 %	20,2 %	100 %	100 %
GT4-6	22,2 %	15,0 %	-	-
Cirrhose				
Ja	18 %	19 %	100 %	100 %
Nei	82 %	81 %	-	-
Behandlingsnaive	76 %	77 %	68 %	71 %
Alder (median)	55	55	55	57
Menn	51 %	54 %	67 %	76 %
Hvite	78 %	83 %	91 %	89 %
BMI (gj.sn), kg/m <sup>2</sup>	27	27	28	27
HCV-RNA*	6,1	6,2	6,0	6,3
<i>IL28B</i> ikke-CC	67 %	69 %	63 %	52 %

\*log<sub>10</sub>IU/ml (gjennomsnitt)

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

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

### Legemiddelverkets vurdering

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

## **3.2 INTERVENSJON**

### Norsk klinisk praksis

Preparatomtalen anbefaler SOF/VEL/VOX i 8 uker til DAA-naive pasienter uten cirrhose og 12 uker til DAA-naive pasienter med cirrhose. Behandling i 8 uker kan vurderes til pasienter med GT3 og cirrhose. Til DAA-erfarne pasienter anbefaler preparatomtalen behandling i 12 uker.

### Innsendt klinisk dokumentasjon

I de kliniske studiene var behandlingstidslengde 8 uker med SOF/VEL/VOX til DAA-naive pasienter (med/uten cirrhose) og 12 uker til DAA-erfarne pasienter (med/uten cirrhose).

### Legemiddelverkets vurdering

Anbefalingen i preparatomtalen om 12 uker behandling med SOF/VEL/VOX til DAA-naive pasienter med cirrhose er ikke studert i de kliniske studiene. I studiene fikk disse pasientene 8 uker behandling. Ved godkjenningen av SOF/VEL/VOX vurderte EMA at for pasienter med cirrhose er det en usikkerhet knyttet til risiko for virologisk tilbakefall ved 8 uker behandling, og at fordelene med en måned kortere behandling ikke oppveier for dette. Behandling i 12 uker til pasienter med cirrhose er derfor anbefalt i preparatomtalen.

## **3.3 KOMPARATOR**

### Norsk klinisk praksis

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

### Innsendt klinisk dokumentasjon

POLARIS-2 og POLARIS-3 er direkte sammenligninger av SOF/VEL/VOX 8 uker og SOF/VEL 12 uker.

På forespørsel fra Legemiddelverket har Gilead gjort justerte indirekte sammenligninger der SOF/VEL/VOX sammenliknes med hhv. EBR/GZR ved GT1 og SOF + pegINF + RBV ved GT3.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har mottatt tilstrekkelig dokumentasjon til å kunne vurdere effekten av SOF/VEL/VOX sammenlignet med relevante komparatorer ved hhv. GT1, GT2 og GT3. Det er en styrke ved dokumentasjonen at det finnes direkte sammenlignende studier av SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL.



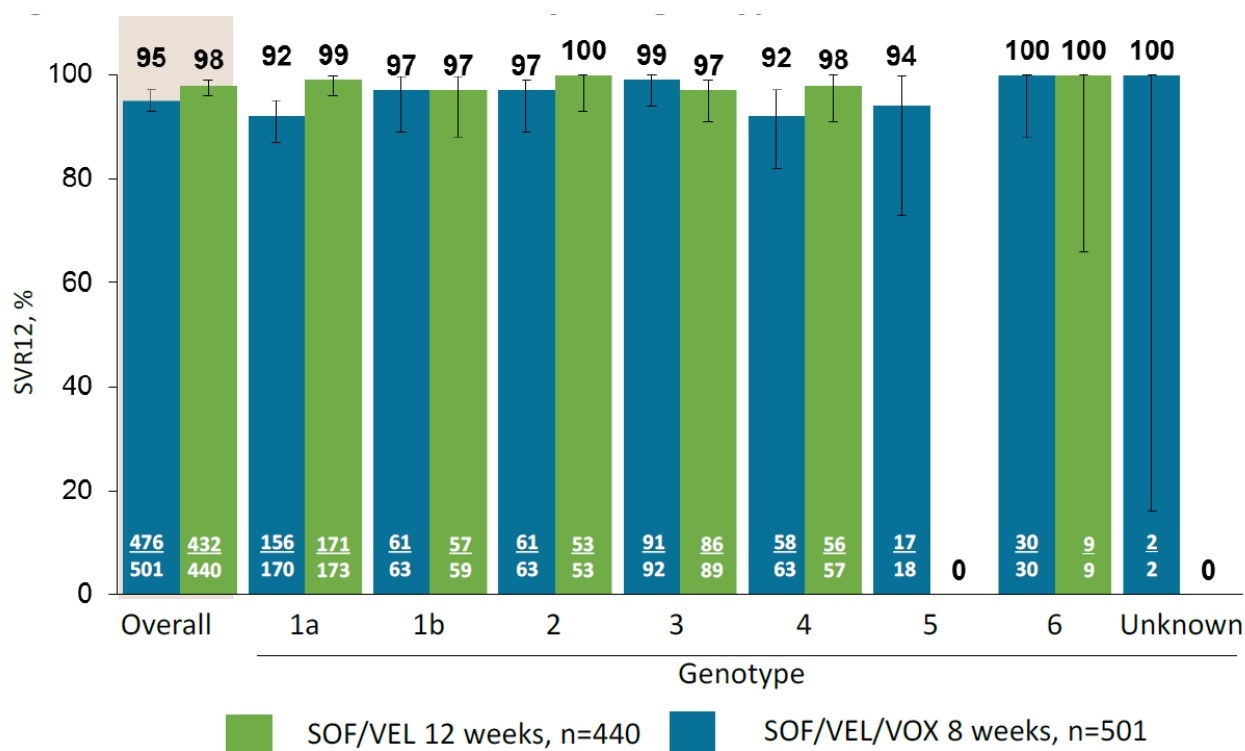
## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

POLARIS-2 inkluderte pasienter med alle genotyper med eller uten cirrhose, med unntak av pasienter med GT3 og cirrhose. Studien var designet for å teste non-inferioritet mellom SOF/VEL/VOX i 8 uker og SOF/VEL i 12 uker.

Det var 95 % (95 % KI 93 % - 97 %) som oppnådde SVR med SOF/VEL/VOX 8 uker og 98 % (95 % KI 96 % - 99 %) som oppnådde SVR med SOF/VEL 12 uker. Forskjellen mellom de to gruppene var -3,4 %-poeng (95 % KI -6,2 til -0,6). Nedre grense i 95 % KI for forskjellen var utenfor den fastsatte grensen på -5 % for non-inferioritet.

Det ble dermed ikke vist non-inferioritet av SOF/VEL/VOX i 8 uker sammenlignet med SOF/VEL i 12 uker. Forskjellen i SVR skyldtes en lavere responsrate med SOF/VEL/VOX 8 uker hos pasienter med GT1a og/eller cirrhose. Figuren under viser resultater fra POLARIS-2 ved de ulike genotypene.



Figur 1 Resultater fra POLARIS-2. SVR12-rater ved ulike genotyper. Kilde: Gilead

Resultater fra POLARIS-3, som inkluderte pasienter med GT3 og cirrhose, er omtalt i kapittel 3.4.1.3.

Behandling med SOF/VEL/VOX er også studert hos pasienter som er DAA-erfarne:

- POLARIS-1 inkluderte pasienter som tidligere hadde fått en NS5A-hemmer. De vanligste NS5A-hemmere som var brukt tidligere var ledipasvir (51 %), daklatasvir (27 %) og ombitasvir (11 %). Alle genotyper ble inkludert. Andelen med kompensert cirrhose var relativt høy (46 %) og baseline pasientkarakteristika tilsa at populasjonen var vanskelig å behandle. SVR ble oppnådd av 96 % (253/263) av pasientene som fikk SOF/VEL/VOX i 12 uker.
- POLARIS-4 inkluderte pasienter som var DAA-erfarne, men som ikke hadde fått en NS5A-hemmer tidligere. Andelen med kompensert cirrhose var relativt høy (46 %) og baseline pasientkarakteristika tilsa at populasjonen var vanskelig å behandle. SVR ble oppnådd av 98 % (178/182) av pasientene som fikk SOF/VEL/VOX i 12 uker og av 90 % (136/151) av pasientene som fikk SOF/VEL i 12 uker.

#### Legemiddelverkets vurdering

SOF/VEL (Epclusa) i 12 uker gir høy SVR ved alle genotyper. Forekomst av NS5A RAV (resistensassosierte variant) Y93H reduserer imidlertid behandlingseffekten av SOF/VEL. Effekten reduseres også hvis behandlingen forkortes til 8 uker. Disse utfordringene med SOF/VEL er rasjonale for studiene der VOX er lagt til i fast kombinasjon med SOF/VEL.

Tillegg av VOX til SOF/VEL forbedrer SVR hos pasienter som er DAA-erfarne. Hos pasienter som er DAA-naive ser det imidlertid ut til at tillegg av VOX til SOF/VEL ikke gir noen merverdi for alle, enten ved økt SVR eller kortere behandlingstid. VOX kan imidlertid øke barrieren mot resistens, noe som kan være viktig i behandlingen av pasienter med karakteristika som er forbundet med lavere SVR. Det er sannsynlig at SOF/VEL/VOX ikke vil være et førstevalg i klinisk praksis, men et alternativ for pasienter som er DAA-erfarne eller som av andre grunner er vanskelige å behandle.

Metodevurderingen av SOF/VEL/VOX er avgrenset til behandlingsnaive pasienter. Relativ effekt av SOF/VEL/VOX ved hhv. GT1, GT2 og GT3 er presentert og vurdert under.

### 3.4.1.1 Genotype 1

Resultater for pasienter med GT1 fra POLARIS-2 er vist i tabellen under.

Tabell 7 Resultater for pasienter med GT1 fra POLARIS-2

	SOF/VEL/VOX 8 uker (n = 233)	SOF/VEL 12 uker (n = 232)
SVR GT1	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Virologisk svikt	0	0
Tilbakefall	16	2
Annet	0	1
SVR GT1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
SVR GT1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
SVR uten cirrhose	94 % (162/172)	
GT1a	92 % (109/118)	
GT1b	98 % (52/53)	
SVR med cirrhose	90 % (55/61)	
GT1a	90 % (46/51)	
GT1b	90 % (9/10)	

Hos pasienter med GT1a uten cirrhose behandlet med SOF/VEL/VOX i 8 uker, ble resultatet påvirket av følgende baselinefaktorer: BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, Q80K/L/R RAV-er, IL28B ikke-CC, HCV RNA  $\geq$ 800.000 IE/ml.

#### Indirekte sammenligning (MAIC): SOF/VEL/VOX vs. EBR/GZR:

Gilead har levert en MAIC hvor individuelle pasientdata for behandlingsnaive pasienter med hhv. GT1a og GT1b fra SOF/VEL/VOX-armen i POLARIS-2 ble matchet med aggregerte data fra EBR/GZR-studien C-EDGE TN, se kapittel 2.1.2. Tabellen under viser baseline karakteristika før og etter matching for SOF/VEL/VOX og EBR/GZR og resultater fra MAIC-analysen.

Resultatene viser at SOF/VEL/VOX ikke gir dårligere SVR enn GZR/EBR hos behandlingsnaive pasienter med GT1.

Tabell 8. Baseline karakteristika og resultater fra indirekte sammenlikning, behandlingsnaive pasienter med GT1.

Baseline characteristics	Before matching		After matching
	EBR/GZR N=316	SOF/VEL/VOX * N=485	SOF/VEL/VOX ESS=88
<b>BMI, mean (SD)</b>	26.16 (5)	26.9 (5.2)	26.16 (3.3)
<b>Race:</b>			
<b>White, n (%)</b>	191 (60.4)	235 (71.6)	60.4 <sup>b</sup>
<b>Black<sup>a</sup>, n (%)</b>	59 (18.7)	41 (12.5)	18.7 <sup>b</sup>
<b>HCV genotype:</b>			
<b>1b, n (%)</b>	131 (41.5)	63 (19.2)	41.5 <sup>b</sup>
<b>4, n (%)</b>	18 (5.7)	63 (19.2)	5.7 <sup>b</sup>
<b>6, n (%)</b>	10 (3.1)	30 (9.1)	3.1 <sup>b</sup>
<b>Fibrosis stage:</b>			
<b>F4, n (%)</b>	70 (22.1)	80 (24.8)	22.1 <sup>b</sup>
<b>Other characteristics</b>			
<b>Baseline hemoglobin level, mean (SD)</b>	142 (14)	144.9 (14.6)	142 (9.7)
<b>Baseline ALT level, mean (SD)</b>	77 (62)	64.7 (49.2)	77 (46.0)
<b>Baseline AST level, mean (SD)</b>	66 (48)	52.2 (38.1)	66 (43.0)
<b>Baseline platelet count, mean (SD)</b>	190 (65)	217.4 (78.7)	190 (43.6)
<b>Baseline bilirubin level, mean (SD)</b>	0.5 (0.3)	0.56 (0.3)	0.5 (0.2)
<b>Prior HCV treatment naïve, n (%)</b>	316 (100)	242 (73.8)	100.0 <sup>b</sup>

Outcome of interest	Response rates [95% CI]		Relative risk SOF/VEL/VOX vs EBR/GZR [95% CI], p-value	Odds ratio SOF/VEL/VOX vs EBR/GZR [95% CI], p-value
	SOF/VEL/VOX	EBR/GZR		
<b>Whole population</b>				
<b>SVR12 before matching</b>	93.6 [91.0, 96.3]	94.6 [92.1, 97.1]	0.99 [0.95, 1.03], p=0.5822	0.83 [0.43, 1.61], p=0.0005
<b>SVR12 after matching</b>	95.0 [91.4, 98.7]	94.6 [92.1, 97.1]	1.00 [0.95, 1.06], p=0.8735	1.09 [0.37, 3.21], p=0.8764
<b>GT1a subgroup of patients</b>				
<b>SVR12 before matching</b>	91.7 [87.6, 95.9]	91.7 [87.4, 96.0]	1.00 [0.94, 1.07], p=0.9999	1.00 [0.45, 2.20], p=0.9999
<b>SVR12 after matching</b>	91.5 [84.8, 98.2]	91.7 [87.4, 96.0]	1.00 [0.91, 1.10], p=0.9609	0.97 [0.31, 3.03], p=0.9607
<b>GT1b subgroup of patients</b>				
<b>SVR12 before matching</b>	96.8 [92.5, 100]	98.5 [95.0, 100]	0.98 [0.94, 1.03], p=0.5053	0.47 [0.07, 3.44], p=0.4603
<b>SVR12 after matching</b>	98.7 [95.8, 100]	98.5 [95.0, 100]	1.00 [0.96, 1.05], p=0.9209	1.81 [0.03, 42.02], p=0.9252

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

### Legemiddelverkets vurdering

Resultatene fra den indirekte sammenlikningen viser at SOF/VEL/VOX ikke gir dårligere SVR enn EBR/GZR, som er relevant komparator ved GT1 i gjeldende LIS-anbud. Som påpekt i kapittel 2.1.2, er det ikke matchet for HCV RNA-nivå i analysen. I EBR/GZR-studien C-EDGE-TN var gjennomsnittlig HCV RNA 6,4 log<sub>10</sub>IU/ml ved baseline, mens den er 6,1 log<sub>10</sub>IU/ml i SOF/VEL/VOX-studien POLARIS-2.

Legemiddelverket mener at det burde vært matchet for HCV RNA-nivå, og at mangel på matcing kan ha påvirket resultatet i favør av SOF/VEL/VOX.

POLARIS-2 viser at SOF/VEL/VOX i 8 uker gir dårligere SVR enn SOF/VEL i 12 uker, som også er en aktuell behandling ved GT1. Forskjellen i SVR skyldes en lavere responsrate med SOF/VEL/VOX 8 uker hos pasienter med GT1a og/eller cirrhose. I preparatomtalen er det anbefalt SOF/VEL/VOX i 12 uker ved cirrhose.

I LIS-anbudene legges det i dag til grunn at behandlingsoalternativene har tilsvarende klinisk effekt, dvs. at rangeringen gjøres kun på bakgrunn av pris. Siden kliniske studier viser at det kan være en klinisk relevant effektforskjell mellom ulike behandlingsoalternativer ved GT1, mener Legemiddelverket at det ved senere LIS-anbud kan vurderes om både nytte og kostnad bør være grunnlag for rangering i anbefalingene.

### **3.4.1.2 Genotype 2**

Resultater fra POLARIS-2 for pasienter med GT2 er vist under.

*Tabell 9 Resultater fra POLARIS-2 for pasienter med GT2*

	SOF/VEL/VOX 8 uker (n = 63)	SOF/VEL 12 uker (n = 53)
SVR	61/63 (97 %)	53/53 (100 %)
virologisk svikt	0	0
tilbakefall	2	0
annet	0	0

### Legemiddelverkets vurdering

I POLARIS-2, som inkluderte alle genotyper, ble det i totalpopulasjonen vist dårligere SVR for SOF/VEL/VOX i 8 uker enn SOF/VEL i 12 uker. For subgruppen med GT2 hadde studien ikke styrke til å teste for non-inferioritet mellom behandlingene, men konfidensintervallene for SVR er overlappende for denne subgruppen, se Figur 1.

Gilead har levert en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) der SOF/VEL/VOX sammenlignes med SOF/VEL til behandlingsnaive pasienter med GT2. SVR-rater i analysen er hentet fra POLARIS-2, dvs. lavere SVR for SOF/VEL/VOX enn for SOF/VEL. Siden effekten er dårligere, må også kostnadene være lavere for at SOF/VEL/VOX skal være et kostnadseffektivt alternativ sammenlignet med SOF/VEL i denne analysen. Legemiddelverket har ikke funnet det nødvendig å vurdere CUA-analysen i denne omgang.

### 3.4.1.3 Genotype 3

Pasienter med GT3 uten cirrhose er studert i POLARIS-2 og pasienter med GT3 og kompensert cirrhose er studert i POLARIS-3. Resultatene er vist i tabellen under.

Tabell 10 Resultater fra POLARIS-3

	POLARIS 2 – uten cirrhose		POLARIS-3 – med cirrhose	
	SOF/VEL/VOX 8 uker (n = 92)	SOF/VEL 12 uker (n = 89)	SOF/VEL/VOX 8 uker (n = 110)	SOF/VEL 12 uker (n = 109)
SVR	99 % (91/92)	97 % (86/89)	96 % (106/110)	96 % (105/109)
virologisk svikt	0	0	0	1
tilbakefall	0	0	2	1
annet	1	3	2	2

POLARIS-3 viste tilsvarende SVR-rater for SOF/VEL/VOX 8 uker og SOF/VEL 12 uker. Studien hadde ikke styrke til å teste non-inferioritet.

#### Indirekte sammenligning (PS-analyse): SOF/VEL/VOX vs. SOF + pegINF + RBV:

Gilead har levert en PS-analyse for behandlingsnaive pasienter med GT3 basert på individuelle pasientdata fra POLARIS-2 og POLARIS-3 for SOF/VEL/VOX og fra BOSON for SOF + pegINF + RBV, se kapittel 2.1.2.

Tabellene under viser pasientkarakteristika og standardisert gjennomsnittlig forskjell (SMD) før og etter matching ved bruk av hhv. PS matching og stabilisert IPTW, for pasienter uten cirrhose i tabell 11 og for pasienter med cirrhose i tabell 12.

Resultatene viser at bruk av stabilisert IPTW med få unntak (HCV virusmengde hos pasienter med cirrhose) 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.

Tabell 11 Pasientkarakteristika og SMD før og etter matching for hhv. PS matching (øverst) og stabilisert IPTW (nederst). Behandlingsnaive pasienter med GT3 uten cirrhose.

Patient characteristics	Original sample		SMD	Matched sample		SMD
	SOF/VEL/VOX (N=72)	SOF + PR (N=71)		SOF/VEL/VOX (N=57)	SOF + PR (N=57)	
<b>IL28B</b>			0.154			0.071
CC, n (%)	27 (37.5%)	32 (45.1%)		23 (40.4%)	25 (43.9%)	
Non-CC, n (%)	45 (62.5%)	39 (54.9%)		34 (59.6%)	32 (56.1%)	
<b>Race</b>			0.198			<0.001
Black, n (%)	2 (2.8%)	5 (7.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Non-black, n (%)	70 (97.2%)	66 (93.0%)		57 (100.0%)	57 (100.0%)	
<b>Age</b>			0.071			0.043
Mean	45.85	45.04		45.30	45.79	
SD	11.95	10.64		11.99	10.59	
Median	48.5	44.0		48.0	46.0	
Minimum - Maximum	18-66	22-68		18-65	22-68	
<b>BMI</b>			0.029			0.008
Mean	26.52	26.66		26.99	26.95	
SD	5.14	4.59		5.37	4.68	
Median	25.5	25.4		26.2	26.0	
Minimum - Maximum	18.6-45.6	19.0-44.8		18.6-45.6	19.5-44.8	
<b>HCV viral load</b>			0.122			0.034
Mean	6.01	6.11		6.14	6.11	
SD	0.84	0.86		0.72	0.84	
Median	6.2	6.3		6.2	6.3	
Minimum - Maximum	3.1-7.4	3.7-7.4		4.2-7.4	3.7-7.4	

Patient characteristics	Original sample		SMD	Weighted sample		SMD
	SOF/VEL/VOX (N=72)	SOF + PR (N=71)		SOF/VEL/VOX (N=71.9)	SOF + PR (N=71.0)	
<b>IL28B</b>			0.154			0.005
CC, n (%)	27 (37.5%)	32 (45.1%)		29.7 (41.4%)	29.5 (41.6%)	
Non-CC, n (%)	45 (62.5%)	39 (54.9%)		42.2 (58.6%)	41.5 (58.4%)	
<b>Race</b>			0.198			0.014
Black, n (%)	2 (2.8%)	5 (7.0%)		3.3 (4.5%)	3.4 (4.8%)	
Non-black, n (%)	70 (97.2%)	66 (93.0%)		68.6 (95.5%)	67.6 (95.2%)	
<b>Age</b>			0.071			0.010
Mean	45.85	45.04		45.53	45.42	
SD	11.95	10.64		12.06	10.55	
<b>BMI</b>			0.029			0.005
Mean	26.52	26.66		26.52	26.54	
SD	5.14	4.59		5.12	4.52	
<b>HCV viral load</b>			0.122			0.006
Mean	6.01	6.11		6.06	6.07	
SD	0.84	0.86		0.83	0.85	

PR: Peginterferon + ribavirin; SMD: Standardized mean difference; BMI: Body Mass Index; SOF = Sofosbuvir; VEL = Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Tabell 12 Pasientkarakteristika og SMD før og etter matching for hhv. PS matching (øverst) og stabilisert IPTW (nederst). Behandlingsnaive pasienter med GT3 og cirrhose.

Patient characteristics	Original sample			Matched sample		
	SOF/VEL/VOX (N=75)	SOF + PR (N=23)	SMD	SOF/VEL/VOX (N=20)	SOF + PR (N=20)	SMD
<b>IL28B</b>			0.037			0.101
CC, n (%)	34 (45.3%)	10 (43.5%)		8 (40.0%)	9 (45.0%)	
Non-CC, n (%)	41 (54.7%)	13 (56.5%)		12 (60.0%)	11 (55.0%)	
<b>Age</b>			0.166			0.093
Mean	53.40	51.91		51.75	50.95	
SD	8.73	9.20		7.66	9.45	
Median	54	54		51.5	53.5	
Minimum-Maximum	25-75	30-67		32-63	30-67	
<b>BMI</b>			0.046			0.451
Mean	29.04	28.75		31.82	28.62	
SD	6.36	6.23		7.66	6.48	
Median	27.6	26.9		30.3	26.8	
Minimum-Maximum	20.0-50.4	20.7-43.5		21.1-50.4	20.7-43.5	
<b>HCV viral load</b>			0.124			0.005
Mean	6.05	6.14		6.13	6.13	
SD	0.88	0.55		0.67	0.55	
Median	6.13	6.26		6.06	6.20	
Minimum-Maximum	1.59-7.57	5.09-7.06		4.93-7.57	5.09-7.06	
<b>Albumin level</b>			0.208			0.079
Mean	4.02	3.94		3.96	3.99	
SD	0.43	0.32		0.44	0.31	
Median	4.10	3.90		4.05	4.05	
Minimum-Maximum	2.70-4.70	3.30-4.60		3.10-4.70	3.40-4.60	
<b>ALT level</b>			0.297			0.020
Mean	111.92	131.61		119.40	118.00	
SD	69.65	62.79		80.34	54.68	
Median	96.0	139.0		106.5	128.5	
Minimum-Maximum	19.0-370.0	59.0-246.0		24.0-370.0	59.0-246.0	
<b>Platelet level</b>			0.239			0.104
Mean	145.56	159.65		154.45	160.90	
SD	60.64	57.02		63.83	60.28	
Median	136.0	161.0		141.5	160.0	
Minimum-Maximum	43-297	80-306		77-292	80-306	
Patient characteristics	Original sample			Weighted sample		
	SOF/VEL/VOX (N=75)	SOF + PR (N=23)	SMD	SOF/VEL/VOX (N=75.4)	SOF + PR (N=22.6)	SMD
<b>IL28B</b>			0.037			0.024
CC, n (%)	34 (45.3%)	10 (43.5%)		34.0 (45.1%)	9.9 (44.0%)	
Non-CC, n (%)	41 (54.7%)	13 (56.5%)		41.4 (54.9%)	12.7 (56.0%)	
<b>Age</b>			0.166			0.083
Mean	53.40	51.91		52.72	51.94	
SD	8.73	9.20		9.31	9.39	
<b>BMI</b>			0.046			0.234
Mean	29.04	28.75		29.46	28.00	
SD	6.36	6.23		6.61	5.84	
<b>HCV viral load</b>			0.124			0.169
Mean	6.05	6.14		6.04	6.17	
SD	0.88	0.55		0.88	0.58	
<b>Albumin level</b>			0.208			0.013
Mean	4.02	3.94		4.00	4.01	
SD	0.43	0.32		0.44	0.31	
<b>ALT level</b>			0.297			0.008
Mean	111.92	131.61		118.47	117.88	
SD	69.65	62.79		77.20	61.00	
<b>Platelet level</b>			0.239			0.006
Mean	145.56	159.65		149.62	149.95	
SD	60.64	57.02		62.79	56.35	



Tabellene under viser SVR12 rater ved bruk av hhv. PS matching og stabilisert IPTW, Tabell 13 for pasienter uten cirrhose og Tabell 14 for pasienter med cirrhose.

Begge analysemetodene (PS matching og stabilisert IPTW) viser at SVR for SOF/VEL/VOX sammenlignet med SOF + pegINF + RBV ikke er statistisk signifikant forskjellig hos behandlingsnaive pasienter med GT3 med eller uten cirrhose.

Tabell 13. SVR12 rater for begge analyser for behandlingsnaive pasienter med GT3 uten cirrhose.

	SOF/VEL/VOX from POLARIS-2	SOF + PR from BOSON	Difference	p-value
Original sample	98.61% (71/72) [92.50%-99.96%]	95.77% (68/71) [88.14%-99.12%]	0.028	0.309
Matched sample	100.0% (57/57) [93.73%-100.0%]	94.74% (54/57) [85.38%-98.01%]	0.053	0.083

	SOF/VEL/VOX from POLARIS-2	SOF + PR from BOSON	Difference	p-value
Original sample	98.61% (71/72) [92.50%-99.96%]	95.77% (68/71) [88.14%-99.12%]	0.028	0.309
Weighted sample	98.85% [92.90%-99.99%]	95.88% [88.29%-99.17%]	0.030	0.259

Tabell 14. SVR12 rater for begge analyser for behandlingsnaive pasienter med GT3 og cirrhose.

	SOF/VEL/VOX from POLARIS-3	SOF + PR from BOSON	Difference	p-value
Original sample	96.00% (72/75) [88.75%-99.17%]	91.30% (21/23) [71.96%-98.93%]	0.047	0.471
Matched sample	100.00% (20/20) [83.16%-100.00%]	100.00% (20/20) [83.16%-100.00%]	0.000	1.000

	SOF/VEL/VOX from POLARIS-3	SOF + PR from BOSON	Difference	p-value
Original sample	96.00% (72/75) [88.75%-99.17%]	91.30% (21/23) [71.96%-98.93%]	0.047	0.471
Weighted sample	95.49% [88.06%-98.93%]	94.23% [75.73%-99.70%]	0.013	0.794

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at direkte og indirekte sammenligninger viser at SOF/VEL/VOX ikke gir dårligere SVR enn hhv. SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV, som er relevante komparatorer ved GT3.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

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

I POLARIS-2 og POLARIS-3 var bivirkningsratene generelt like for SOF/VEL/VOX og SOF/VEL, med unntak av at det var flere pasienter som fikk kvalme og diaré med SOF/VEL/VOX.

#### Legemiddelverkets vurdering

SOF/VEL/VOX har vist en gunstig bivirkningsprofil i kliniske studier. Sammenlignet med SOF/VEL, var det flere pasienter som fikk kvalme og diaré med SOF/VEL/VOX. Det er ikke gjort en indirekte sammenligning av bivirkninger mellom SOF/VEL/VOX og andre relevante komparatorer. Det antas at

bivirkningsforekomsten ikke er vesentlig forskjellig mellom SOF/VEL/VOX og andre interferonfrie behandlinger med DAA. Ved GT3 er SOF + pegINF + RBV en relevant komparator. Interferon er forbundet med plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger, og SOF/VEL/VOX vurderes å gi mindre bivirkninger enn dette regimet. Videre gis SOF/VEL/VOX uten tillegg av RBV. RBV kan gi anemi.

## 4 LIS-ANBUD

---

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

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

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

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

SOF/VEL/VOX er et alternativ til andre DAA ved HCV GT1, GT2 og GT3. SOF/VEL/VOX vil også være et alternativ for pasienter som er DAA-erfarne eller som av andre grunner er vanskelige å behandle. DAA-erfarne pasienter utgjør en liten andel av de pasientene som får HCV-behandling i dag, og er ikke en del av denne metodevurderingen.

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

## 6 KONKLUSJON

---

- **Kriteriet for alvorlighet er oppfylt**

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

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

SOF/VEL/VOX har i kliniske studier vist høy SVR og gunstig bivirkningsprofil ved alle genotyper. Tillegg av VOX til SOF/VEL forbedrer SVR hos pasienter som er DAA-erfarne.

Hos pasienter som er DAA-naive viser justerte indirekte sammenligninger og direkte sammenligninger at SOF/VEL/VOX ikke gir dårligere SVR enn relevante sammenligninger ved hhv. GT1 (EBR/GZR), GT2 (SOF/VEL) og GT3 (SOF/VEL og SOF + pegINF + RBV). Hos pasienter med GT1a gir 8 uker behandling med SOF/VEL/VOX ikke like høy SVR som 12 uker behandling med SOF/VEL.

- **LIS-anbud**

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

Statens legemiddelverk, 16-10-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)  
enhetsleder

Randi Krontveit

Kirsti Hjelme

## REFERANSER

---

1. Preparatomtale Vosevi: Statens legemiddelverk; 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004350/WC500235373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004350/WC500235373.pdf)].
2. 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%2020ID2016\\_037.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Epclusa_genotype%2020ID2016_037.pdf)].
3. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2134-46.
4. Vosevi: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency; 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004350/WC500235375.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004350/WC500235375.pdf)].
5. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017;153(1):113-22.
6. Phillippo D, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams K, Welton N. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>].
7. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-7.
8. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-45.
9. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1-13.
10. 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.
11. Hepatitt C - Nye legemidler gir bedre behandlingsmuligheter. En analyserapport utarbeidet av Oslo Economics på initiativ av AbbVie. September 2014.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

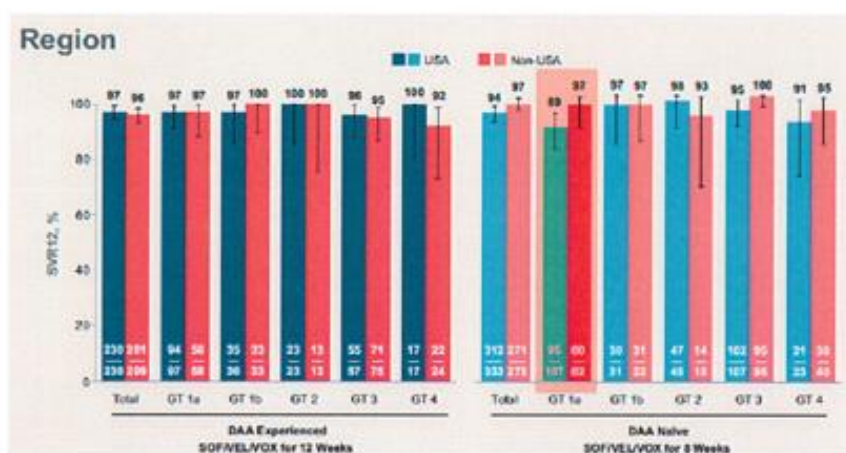


Solna, 9 October 2017

Dear SLV, Beslutningsforum and LIS,

With this SLV health technology assessment of Vosevi (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) we would like to make the following comments in respect to (1) the HCV RNA variable exclusion in the matching adjusted indirect comparison (MAIC) and (2) an important sub-analysis of non-United States (US) based patients overall, but specifically as it relates to the GT1a SVR data.

1. The variable HCV RNA was excluded from the MAIC as the C-EDGE trial publication by Zeuzem et al. reports HCV RNA as a geometric mean – however the matching can only be done for arithmetic means. The mathematical conversion to an arithmetic mean requires the assumption that log10 refers to both mean and standard deviation (SD). Since this was not clear from the publication, this variable was not included.
2. The lower SVR rates observed among patients in the Vosevi group compared with the Epclusa group in GT1 patients was primarily due to a lower SVR rate among GT1a patients (91.7%), particularly among patients enrolled in the US. In the trial's non-US patients with GT1a, 97% achieved SVR (60/62).



These data are also found in the European Medicines Agency's (EMA) European Public Assessment Report (EPAR) on Vosevi 22 June 2017 (EMA/441550/2017) (Table 33.; Footnote c.; Page 95). Such sub analysis in GT1a is more applicable in a Norwegian context.

Thank you,

*Niki Burns Ahl*

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