

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

## Dolutegravir + rilpivirin (Juluca) til behandling av hiv-infeksjon

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28-08-2018

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

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Juluca (dolutegravir og rilpivirin). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av Juluca i henhold til bestilling ID2017\_113: «dolutegravir og rilpivirin til behandling av hiv-infeksjon» og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har vurdert om effekt og sikkerhet av Juluca er sammenlignbar med andre foretrukne legemiddelregimer til behandling av hiv-infeksjon, det vil si gruppe 1 i LIS-anbudets anbefalinger. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline AS.

### Bakgrunn

Juluca er et legemiddel til behandling av hiv-infeksjon. Juluca kombinerer to eksisterende virkestoffer i én tablett, gitt én gang daglig. Enkeltkomponentene er tilgjengelige og i bruk, men ikke denne kombinasjon av enkeltkomponentene. Juluca er det første godkjente to «drugs regimen» (2DR) til behandling av hiv-infeksjon. Den generelle kliniske effekten ved behandling av hiv-infeksjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. I Norge diagnostiseres det om lag 220 personer med hiv-infeksjon hvert år. Totalt var det ved utgangen av 2017 diagnostisert 6277 hiv-positive i Norge (4260 menn og 2017 kvinner) og det er beregnet at anslagsvis 4500 - 5000 personer behandles for hiv-infeksjon i Norge.

### LIS-anbud

Fra 01.09.2018 iverksettes en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av hiv-infeksjon. I anbudsanbefalingene er alle behandlingsregimer plassert i en av to grupper: gruppe 1 og gruppe 2. Preparatene som inngår i gruppe 1 er lagt opp for å benyttes som førstevalg ved behandling av hiv-infeksjon. Preparatene som inngår i gruppe 2 kan benyttes av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke alternativene i gruppe 1. Behandlingsalternativene som inngår i gruppe 1 og 2 anses som medisinsk likeverdige og er rangert utelukkende basert på behandlingskostnad per år. Faktorer som antall tabletter per dag, mindre variasjoner i bivirkningsprofil mm tillegges ingen ekstra verdi i rangeringen. Forskrivende lege skal i utgangspunktet velge det rimeligste behandlingsregimet i anbefalingene. Dersom rimeligste alternativ ikke kan brukes av medisinske årsaker, skal nest rimeligste alternativ i anbefalingene benyttes osv.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

To hovedstudier (SWORD 1 og 2 studiene) viste at kombinasjonen av dolutegravir og rilpivirin (de aktive virkestoffene i Juluca) var effektive til å holde hiv-infeksjon under kontroll. Studiene inkluderte totalt 1.028 pasienter der hiv-infeksjonen var godt kontrollert i minst 6 måneder på en kombinasjon av tre hiv-legemidler som inkluderte en klasse med hiv-legemidler kalt nukleosid-/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTIer). Studiene sammenlignet effektiviteten av å bytte til Juluca med videreføring av den nåværende kombinasjonen av hiv-legemidler. Det primære utfallsmålet var andel deltakere med virusmengde under 50 kopier/ml i uke 48, blant de deltakere som fikk én eller flere doser av studiemedikasjon. Basert på effekt, tolerabilitet, og de kombinerte resistensprofilene til Juluca, samt

48 ukers data fra to sammenslåtte fase III studier (SWORD 1 og 2), så er Juluca funnet å være non-inferior til dagens hiv-behandling for pasienter som er virologisk supprimert.

**Alvorlighet og helsetap**

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om Juluca har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

**Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Juluca er kostnadseffektiv, kun om det har tilsvarende effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av hiv-infeksjon i gruppe 1 i LIS anbudet.

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at Juluca har sammenlignbar effekt og sikkerhet med andre behandlingsregimer som inngår i gruppe 1 i LIS-anbefalingene fra anbudet.

**Budsjettkonsekvenser**

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	6
ORDLISTE .....	7
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>8</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	8
1.2 HIV INFEKSJON .....	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	9
1.4 BEHANDLING AV HIV-INFEKSJON .....	10
1.4.1 <i>Behandling med Juluca (dolutegravir 50mg/rilpivirin 25mg)</i> .....	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	10
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	13
1.4.4 <i>Behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil (Atripla) [7]</i> .....	13
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>14</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	14
<b>3 PICO.....</b>	<b>17</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	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> .....	21
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i> .....	22
<b>4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING .....</b>	<b>23</b>
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	25
APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	26
REFERANSER.....	30

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID-nr: ID2017_113: Dolutegravir og rilpivirin til behandling av hiv-infeksjon.
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	ViiV Healthcare UK Ltd.
<b>Preparat:</b>	Juluca
<b>Virkestoff:</b>	Dolutegravir og rilpivirin
<b>Indikasjon:</b>	Juluca er indisert til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne som er virologisk supprimert ((hiv1 RNA <50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime i minst seks måneder uten tidligere virologisk svikt og med ingen kjent eller mistenkt resistens mot noen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer eller integrasehemmer.
<b>ATC-nr:</b>	J05AR21
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	07-12-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	18-06-2018
Klinikere kontaktet for første gang	31-07-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	28-06-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	30-07-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	02-08-2018
Rapport ferdigstilt:	28-08-2018
Saksbehandlingstid:	71 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Ashkan Kourdalipour
Kliniske eksperter:	Bente Magny Bergersen
<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

---

2DR	2 drug regimen
ART	Antiretroviral therapy
CAR	Current Antiretroviral Regimen
CD4	Cluster of differentiation 4
DTG	Dolutegravir
INI	Integrasehemmer
ITT	Intention-to-treat
HIV	Humant immunsvikt-virus
HIVTSQ	HIV Treatment Satisfaction Questionnaire
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
NNRTI	Non-nukleosid revers transkriptase hemmer
NRTI	Nukleosid revers transkriptase hemmer
PI	Proteasehemmer
RNA	Ribonukleinsyre
RPV	Rilpivirin

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Dolutegravir/rilpivirin (DTG/RPV) er det første godkjente «two drug regimen» (2DR) til behandling av hiv-infeksjon. Behandlingsalternativene som blir benyttet i dag består alle av minst tre ulike virkestoffer, hvorav to stort sett alltid er av klassen nukleosid-/nukleotidanalogs revers transkriptasehemmere (NRTI). DTG/RPV består av kun to virkestoffer fra klassene integrasehemmer (INSTI) og non-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI), og er dermed et NRTI-sparende behandlingsregime.

DTG/RPV kombinerer to eksisterende virkestoffer i én tablett, gitt én gang daglig. Kombinasjonspreparatet er utviklet for behandling av hiv-infeksjon hos voksne pasienter som er virussupprimert (< 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime.

Fra 01.09.2018 iverksettes en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av hiv-infeksjon i Norge. Dette medfører at valg av legemiddelbehandling for pasienter med hiv skal styres av en rangering av godkjente behandlingsregimer, basert på hvilket regime som har laveste behandlingstkostnader. Klinikere antar at DTG/RPV hører naturlig inn i gruppe 1 og vil trolig komme inn i de nye hiv-retningslinjene for 2019. Denne metodevurderingen er derfor avgrenset til å kun vurdere hvorvidt DTG/RPV har sammenlignbar effekt og sikkerhet med andre foretrukne legemiddelregimer til behandling av hiv-infeksjon, det vil si legemidlene i gruppe 1 i LIS-anbudet.

## 1.2 HIV INFEKSJON

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



I Norge diagnostiseres det om lag 220 personer med hiv-infeksjon hvert år. Totalt var det ved utgangen av 2017 diagnostisert 6277 hiv-positive i Norge (4260 menn og 2017 kvinner) [2]. I 2016 fikk over 4000 -5000 personer behandling for hiv infeksjon [3].

### **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om DTG/RPV har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

## 1.4 BEHANDLING AV HIV-INFEKSJON

### 1.4.1 Behandling med Juluca (dolutegravir 50mg/rilpivirin 25mg)

- Indikasjon

DTG/RPV er indisert til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert ((hiv1 RNA <50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime i minst seks måneder uten tidligere virologisk svikt og med ingen kjent eller mistenkt resistens mot noen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer eller integrasehemmer.

- Virkningsmekanisme

Dolutegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA) integrasjon som er vesentlig for hiv-replikasjonssyklusen.

Rilpivirin er en diarylpyrimidin ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI) av hiv-1. Rilpivirin-aktivitet medieres av ikke-kompetitiv hemming av hiv-1 revers transkriptase (RT). Rilpivirin hemmer ikke de humane cellulære DNA polymerasene  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$ .

- Dosering

Den anbefalte dosen av Juluca er én tablett én gang daglig.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene assosiert med behandling Juluca er diare, hodepine, allergisk reaksjon, utslett og leverskader.

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Infeksjon med hiv var tidligere en dødelig tilstand, men etter at effektive kombinasjoner av antiretroviral terapi (ART) ble introdusert, har infeksjonen gått over til å i de fleste tilfeller være en kronisk sykdom. Dagens hivbehandling virker ved å undertrykke produksjonen av virus i CD4+ lymfocytene. Til nå har effektiv behandling krevd kombinasjoner av 3 eller 4 aktive virkestoffer fra ulike medikamentklasser som virker på forskjellige steder i virus-/cellesyklusen: nukleosid revers transkriptase hemmere (NRTI), non-nukleosid revers transkriptase hemmere (NNRTI), protease hemmer (PI) og integrasehemmere (INI).

I de nyeste norske retningslinjene fra 2018 anbefales kombinasjoner av enten 2 NRTI + 1 INI, eller 2NRTI + boostret PI [4]. Disse medikamentkombinasjonene har ulike styrker men med god behandlingsetterlevelse oppnås oftest full suppresjon av virusdannelsen, etterfulgt av normalisering av CD4 tall og reversering av immunsvikt. Med livslang behandling i henhold til retningslinjene kan man forvente økt livslengde, svært lav fare for resistensutvikling hos viruset, og pasienter som i praksis ikke er smittefarlige for andre [5]. Selv kortvarige behandlingsavbrudd øker faren for behandlingssvikt og resistensutvikling hos viruset. God etterlevelse er derfor viktig og behandling velges ofte ut fra praktiske hensyn og bekvemmelighet i tillegg til hensynet til bivirkninger, komorbiditet, faste medisiner, interaksjoner o.a. [6].

Skifte av behandlingsregime hos pasienter med god viruskontroll gjøres relativt ofte på grunn av bivirkninger, interaksjoner, problemer med matinntak o.l. Ved skifte av behandlingsregime må de samme vurderinger gjøres som ved initial terapi. Spesielt viktig er HLAB5701<sup>1</sup> før oppstart abacavir og interaksjoner ved skifte til/fra kobicistat/proteasehemmere.

### **LIS-anbud**

Fra og med 01.09.2018 iverksettes en anbudsordning for legemidler til behandling av hiv. Dette medfører at behandlingsalternativer som er å anse som medisinsk likeverdige vil rangeres etter behandlingskostnad per år. I anbudsanbefalingene er alle komplette behandlingsregimer plassert i én av to grupper: Gruppe 1 og gruppe 2. Preparatene som inngår i gruppe 1 er lagt opp for å benyttes som førstevalg ved behandling av hiv-infeksjon. Preparatene som inngår i gruppe 2 kan benyttes av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke alternativene i gruppe 1. Firmaet har på dette tidspunktet ikke levert inn noe pristilbud på dette legemiddelet i det aktuelle anbudet til LIS.

Forskrivende leger skal i utgangspunktet benytte det rimeligste behandlingsregimet fra anbudsanbefalingene ved valg av behandling, men kan av medisinske årsaker velge et dyrere alternativ. Valg av dyrere behandling skal følge rangeringen i anbefalingene. Avvik fra føringene i anbudet skal begrunnes i pasientens journal. Rangeringen av behandlingsregimer i gruppe 1 i anbefalingene er vist i Tabell 1.

---

<sup>1</sup> HLA-B\*5701: Genotypisk variant som disponerer for hypersensitivitet for abacavir.

Tabell 1: Legemiddelregimer i gruppe 1 i LIS hiv-anbudet for perioden 01.09.2018-01.09.2019, rangert etter behandlingskostnad per år.

Rangering	Rimeligste kombinasjon	Behandlingskost/år LIS rabatterert AUP	Merknad
1. valg	Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Accord + darunavir/kobicistat (Rezolsta <sup>®</sup> )		Emtricitabine/Tenofovir Accord 1 tablett daglig Rezolsta 1 tablett daglig

Rangering	Alternative kombinasjoner, i prioritert rekkefølge	Behandlingskost/år LIS rabatterert AUP	Merknad
2. valg	Abakavir/Lamivudin (Kivexa <sup>®</sup> ) + darunavir/kobicistat (Rezolsta <sup>®</sup> )		Kivexa 1 tablett daglig Rezolsta 1 tablett daglig
3. valg	Abakavir/Lamivudin Mylan + darunavir/kobicistat (Rezolsta <sup>®</sup> )		Abacavir/Lamivudin Mylan 1 tablett daglig Rezolsta 1 tablett daglig
4. valg	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accord + raltegravir (Isentress <sup>®</sup> , 600 mg)		Emtricitabine/Tenofovir Accord 1 tablett daglig Isentress 2 tabletter 1 gang daglig
5. valg	Abakavir/lamivudin (Kivexa <sup>®</sup> ) + raltegravir (Isentress <sup>®</sup> , 600 mg)		Kivexa 1 tablett daglig Isentress 2 tabletter 1 gang daglig
6. valg	Abakavir/lamivudin Mylan + raltegravir (Isentress <sup>®</sup> , 600 mg)		Abacavir/Lamivudin Mylan 1 tablett daglig Isentress 2 tabletter 1 gang daglig
7. valg	Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Accord + dolutegravir (Tivicay <sup>®</sup> , 50 mg)		Emtricitabine/Tenofovir Accord 1 tablett daglig Tivicay 1 tablett daglig
8. valg	Abakavir/lamivudin (Kivexa <sup>®</sup> ) + dolutegravir (Tivicay <sup>®</sup> , 50 mg)		Kivexa 1 tablett daglig Tivicay 1 tablett daglig
9. valg	Abakavir/Lamivudin Mylan + dolutegravir (Tivicay <sup>®</sup> , 50 mg)		Abacavir/Lamivudin Mylan 1 tablett daglig Tivicay 1 tablett daglig
10. valg	Abakavir/lamivudin/dolutegravir (Triumeq <sup>®</sup> )		Triumeq 1 tablett daglig

### 1.4.3 Komparator

Ifølge LIS-hiv-spesialistgruppe vil DTG/RPV være egnet for plassering hiv-anbudets gruppe 1. Ettersom alle regimene denne rangeringen anses som medisinsk likeverdige behandlingsalternativer, mener Legemiddelverket at alle disse regimene er aktuelle komparatorer for DTG/RPV i denne metodevurderingen.

I SWORD-studiene ble pasienter randomisert til enten DTG/RPV, eller til å fortsette sitt velfungerende behandlingsregime (CAR). Tredjekomponentene i CAR var fordelt slik: NNRTI (54 %), PI (26 %) eller INI (20 %), alle gitt i kombinasjon med to NRTI. De vanligste NRTIene var tenofovirdisoproksil (73 %) og emtricitabin (69 %).

Siden tenofovirdisoproksil og emtricitabin var de vanligste brukte legemidlene i studien, vil dette bli brukt som hovedkomparator i den videre analysen.

### 1.4.4 Behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil (Atripla) [7]

- Indikasjon

Behandling av infeksjoner forårsaket av humant immunsviktvirus-1 (hiv-1) hos voksne  $\geq 18$  år med virologisk suppresjon til hiv-1 RNA-nivåer på  $< 50$  kopier/ml ved nåværende antiviral kombinasjonsbehandling i  $> 3$  måneder. Pasientene skal ikke ha erfart virologisk svikt ved tidligere antiretroviral behandling, og de skal ikke ha utviklet virusstammer med mutasjoner som viser signifikant resistens overfor noen av de 3 komponentene i preparatet før oppstart av første antiretrovirale behandlingsregime.

- Virkningsmekanisme

Efavirenz er en hiv-1 ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI). Efavirenz er en ikkekompetitiv hemmer av hiv-1 reverstranskriptase (RT) og hemmer ikke signifikant humant immunsviktvirus-2 (hiv-2) RT eller cellulær deoksyribonukleinsyre (DNA) polymeraser ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ ).

Emtricitabin er en nukleosidanalogue av cytidin. Tenofovirdisoproksil konverteres in vivo til tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat (nukleotid) analog av adenosinmonofosfat.

Emtricitabin og tenofovir fosforyleres av cellulære enzymer og danner henholdsvis emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat. Studier in vitro har vist at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyleres fullt ut når de kombineres i celler. Emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat hemmer kompetitivt HIV-1 reverstranskriptase, noe som fører til DNA-kjedeterminering.

- Dosering

Anbefalt dose av Atripla er én tablett tatt oralt én gang per dag.

- Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene med antatt eller mulig sammenheng med Atripla hos pasienter som fikk behandling i inntil 48 uker i studie AI266073, var psykiatriske lidelser (16 %), neurologiske sykdommer (13 %) og gastrointestinale sykdommer (7 %).

## **2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT**

---

De viktigste studiene i søknaden om markedsføringstillatelse er SWORD 1 og 2 studiene, to identiske 48 ukers, randomiserte, åpne, multisenter, parallellgruppe, non-inferiority studier [8]. GlaxoSmithKline har sendt inn dokumentasjon fra disse to studiene oppsummert i Tabell 2.

### **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>SWORD 1 [9]</b>	Pasienter med første eller andre antiretrovirale regime uten tidligere virologisk svikt, med ingen mistenkt eller kjent resistens for noe antiretroviralt middel og hadde vært stabilt supprimerte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder før screening. (n=508)	Dolutegravir /rilpivirin (n=252)	(CAR)-behandlingsregime: NNRTI (54 %), PI (26 %) eller INI (20 %), alle gitt i kombinasjon med to NRTI. (n=256)	Andelen av personer med plasma hiv-1 RNA <50 kopier/ml ved uke 48 (Snapshot algoritme for ITT-E populasjonen)	Endring i antall CD4 + lymfocytt tall og andelen av individer med plasma HIV-1 RNA <50 c / ml i uke 24.
<b>SWORD 2 [10]</b>	Pasienter med første eller andre antiretrovirale regime uten tidligere virologisk svikt, med ingen mistenkt eller kjent resistens for noe antiretroviralt middel og hadde vært stabilt supprimerte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder før screening. (n=516)	Dolutegravir /rilpivirin (n=261)	(CAR)-behandlingsregime: NNRTI (54 %), PI (26 %) eller INI (20 %), alle gitt i kombinasjon med to NRTI. (n=255)	Andelen av personer med plasma hiv-1 RNA <50 kopier/ml ved uke 48 (Snapshot algoritme for ITT-E populasjonen)	Endring i antall CD4 + lymfocytt tall og andelen av individer med plasma HIV-1 RNA <50 c / ml i uke 24.

**Pågående studier**

SWORD-studiene kontinueres og 100 ukers data (virologisk suppresjon og resistens) er presentert juli 2018.



## 3 PICO<sup>2</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

ART-erfarne

Ifølge norske faglige retningslinjer gjøres skifte av behandlingsregime hos pasienter med god viruskontroll (hiv-RNA <50 kopier/ml) relativt ofte på grunn av bivirkninger, interaksjonsproblematikk, problemer med matinntak o.l. Skifte av behandlingsregime kan også skje som følge av terapivikt under det pågående regimet, definert som minst to målinger med hiv-RNA >50 kopier/ml etter start hos pasienter med pågående ART. Faktorer som kan bidra til terapivikt inkluderer dårlig etterlevelse av legemiddelbehandlingen, resistensutvikling, interaksjoner med andre legemidler pasienter bruker mv. Ved skifte av behandlingsregime skal de samme vurderinger gjøres som ved oppstart av initial terapi [4].

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Forsøkspersoner som ble inkludert i studien var på sitt første eller andre antiretrovirale regime uten tidligere virologisk svikt, med ingen mistenkt eller kjent resistens for noe antiretroviralt middel og hadde vært stabilt suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder før screening. Deltagerne i studien var hovedsakelig hvite (80 %), med median alder 41 år i begge gruppene. De fleste var < 50 år, men 29 % var over 50 år. Kvinner utgjorde 22 %.

I SWORD-studiene ble pasienter randomisert til enten DTG/RPV, eller til å fortsette sitt velfungerende behandlingsregime (CAR). Tredjekomponentene i CAR var fordelt slik: NNRTI (54 %), PI (26 %) eller INI (20 %), alle gitt i kombinasjon med to NRTI. De vanligste NRTI var tenofoviridisoproksil (73 %) og emtricitabin (69 %). I Norge består hivbehandling av de samme medikamentklassene som i CAR. Imidlertid brukes INI hos oss i større grad enn i SWORD-studiene.

#### Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjonen var godt balansert mellom de ulike behandlingsgruppene i studien, og var generelt lik den som kan forventes i norsk klinisk praksis, både med hensyn på alder og tidligere behandlingsregime.

DTG/RPV er et behandlingsalternativ for godt virussupprimerte pasienter (switch-pasienter). Det er ingen begrensninger mht. hvilke medikamenter som inngår i pasientens behandling forut for et bytte til DTG/RPV. DTG/RPV er med andre ord ikke til behandling av nydiagnostiserte pasienter.

---

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

Den anbefalte dosen av DTG/RPV er en tablett en gang daglig i henhold til godkjent preparatomtale. DTG/RPV skal tas med et måltid.

### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I begge studiene ble Juluca administrert i henhold til godkjent preparatomtale.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener DTG/RPV kan bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale og de kliniske studiene. Legemiddelverket antar at pasientene vil stå på behandling med DTG/RPV så lenge de oppnår virologisk suppresjon, hvis de ikke opplever uakseptable bivirkninger, interaksjoner med andre legemidler eller utvikler resistens mot virkestoffene i preparatet.

## 3.3 KOMPARATOR

### Norsk klinisk praksis

I det kommende LIS-anbudet på legemidler til behandling av hiv-infeksjon anses alle behandlingsregimer i gruppe 1 i anbefalingene å ha tilsvarende effekt og sikkerhet. Behandlende lege skal i utgangspunktet velge det rimeligste behandlingsregimet i gruppen ved oppstart av behandling for nye pasienter, eller ved skifte av behandlingsregime for eksisterende pasienter. Behandlende lege kan av medisinske årsaker avvike fra føringene i anbudet.

Ifølge LIS-hiv spesialistgruppe er DTG/RPV aktuell for plassering i gruppe 1 i anbefalingene, så alle behandlingsregimer i denne gruppen ville vært å anse som aktuelle komparatorer for DTG/RPV.

### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den samlede analysen, fikk 54 %, 26 % og 20 % av personene i studiene henholdsvis en NNRTI, PI, eller INSTI som sin baseline tredje behandlingsklasse før randomisering. I begge studiene ble legemidlene i komparatorarmen administrert i henhold til godkjent preparatomtale.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemidler brukt i kontrollarmen i SWORD-studiene var NNRTI (54 %), PI (26 %) eller INI (20 %), alle gitt i kombinasjon med to NRTI. De vanligste NRTI var tenofovir disoproxil fumarate (73 %) og emtricitabine (69 %). I Norge består hivbehandling av de samme medikamentklassene som i CAR. Imidlertid brukes INI hos oss i større grad enn i SWORD-studiene.

DTG/RPV er et behandlingsalternativ for godt virussupprimerte pasienter (switch-pasienter). Det er ingen begrensninger mht. hvilke medikamenter som inngår i pasientens behandling forut for et bytte til DTG/RPV. DTG/RPV er med andre ord ikke godkjent til behandling av nydiagnostiserte pasienter (ART-naive pasienter).

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunkt var andel pasienter med virusmengde < 50 kopier/ml i uke 48 hos individer som hadde mottatt en eller flere doser av studiemedikasjonen (Snapshot algoritme for ITT-E populasjonen), vist i Tabell 3. Virologisk respons ble vurdert etter *FDA snapshot*-metoden, det vil si at alle pasienter med manglende virologiske data ved uke 48 regnes å ikke ha oppnådd virologisk respons [13].

Den samlede primære analysen demonstrerte at DTG/RPV er ikke-inferior til CAR. 95 % av personene i begge gruppene oppnådde det primære endepunktet på <50 kopier/ml plasma hiv-1 RNA ved uke 48 basert på Snapshot-algoritmen.

De viktigste sekundære endepunkter var:

- Sekundære endepunkt i form av "snapshot" effekt etter 24 uker, og effekt etter 48 i subgrupper inndelt etter tidligere bruk av antiretrovirale medikamenter.
- Endringer i CD4 tall i uke 24 og 48, og endringer i CD4 tall etter 48 uker i subgrupper inndelt etter tidligere bruk av antiretrovirale medikamenter.
- Sekundære endepunkt innen sikkerhet ved bruk inkluderte insidens og alvorlighetsgrad av uønskede hendelser og avvik i laboratorieverdier over 48 uker, andel pasienter som diskontinuerte behandling over 48 uker, endringer i fastende lipidkonsentrasjoner i uke 24 og uke 48, og sikkerhet ved bruk basert på inndeling i ulike tredjekomponenter (PI, NNRTI eller INI).
- Et sekundært endepunkt vedrørende virologisk resultat var insidensen av genotypisk og fenotypisk resistens mot CAR og mot dolutegravir eller rilpivirin sammenlignet med populasjonen med bekreftet virologisk frafall.

Sekundære endepunkt relatert til biomarkører var forandringer fra utgangspunktet i nyre, skjelett og kardiovaskulære biomarkører.

Tabell 3: Det primære endepunktet og andre utfall (inkludert utfall ved viktige baselinekovariater) for de samlede SWORD-1 og SWORD-2 studier.

	SWORD-1 og SWORD-2 samlede data***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
Hiv-1 RNA <50 kopier/ml	486 (95 %)	485 (95 %)
Behandlingsforskjell*	-0,2 (-3,0, 2,5)	
<b>Virologisk non-respons**</b>	3 (<1 %)	6 (1 %)
<u>Grunner</u>		
Data ikke <50 kopier/ml	0	2 (<1 %)
Seponering grunnet mangel av effekt	2 (<1 %)	2 (<1 %)
Seponering av andre grunner, ikke <50 kopier/ml	1 (<1 %)	1 (<1 %)
Endring i ART	0	1 (<1 %)
<b>Ikke-virologisk data ved uke 48 vindu</b>	24 (5 %)	20 (4 %)
<u>Grunner</u>		
Seponert studie/studie-legemiddel grunnet bivirkninger eller død	17 (3 %)	3 (<1 %)
Seponert studie/studie-legemiddel av andre grunner	7 (1 %)	16 (3 %)
Manglende data men i studie	0	1 (<1 %)
<b>Hiv-1 RNA &lt;50 kopier/ml baselinekovariater</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Baseline CD4+ (celler/ mm<sup>3</sup>)</b>		
<350	51 / 58 (88 %)	46 / 52 (88 %)
≥350	435 / 455 (96 %)	439 / 459 (96 %)
<b>Baseline tredje behandlingklasse</b>		
INI	99 / 105 (94 %)	92 / 97 (95 %)
NNRTI	263 / 275 (96 %)	265 / 278 (95 %)
PI	124 / 133 (93 %)	128 / 136 (94 %)
<b>Kjønn</b>		
Mann	375 / 393 (95 %)	387 / 403 (96 %)
Kvinne	111 / 120 (93 %)	98 / 108 (91 %)
<b>Rase</b>		
Hvit	395 / 421 (94 %)	380 / 400 (95 %)
Afrikansk-amerikansk/afrikansk herkomst/andre	91 / 92 (99 %)	105 / 111 (95 %)
<b>Alder (år)</b>		
<50	350 / 366 (96 %)	348 / 369 (94 %)
≥50	136 / 147 (93 %)	137 / 142 (96 %)
* Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer og vurdert ved bruk av en non-inferior margin på -8 %.		

ik

#### SWORD-studiene 100 ukers data

Firma har ved forespørsel fra Legemiddelverket sendt inn resultater fra oppfølgingsstudien av pasienter i SWORD studiene i uke 100 ved internasjonal AIDS konferanse i Amsterdam i Juli 2018 [12]. Studien støtter resultatene fra uke 48 i SWORD studiene og viser non-inferior effekt til videreføring av et 3- eller 4-

legemiddelbehandling hos hiv-pasienter. Resultatene støttes fra oppfølgingsstudien av pasienter i SWORD studiene i uke 100.

### Legemiddelverkets vurdering

Endepunkter relatert til virologisk respons anses som et relevant og viktig endepunkt for å vurdere effekt av behandling av hiv-infeksjon, og det er godt dokumentert at lav viral belastning er assosiert med redusert risiko for at infeksjonen progredierer til aids eller død. Hiv-RNA <50 kopier/ml er også behandlingsmål for hiv-behandling i norsk klinisk praksis.

Selv om ITT-befolkningen ville ha vært den foretrukne analysepopulasjonen, var ITT-E akseptabelt, da den faktiske forskjellen i pasientantall mellom disse to populasjonene er svært liten. De kliniske studiene SWORD 1 og 2 dokumenterer at DTG/RPV er non-inferior mot CAR behandlingsregime med hensyn på å holde den virale belastningen lav hos virussupprimerte pasienter.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsprofilene som ble observert i studiene SWORD 1 og 2 er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Bivirkninger i studie SWORD 1 og 2.

Preferred Term	201636		201637		POOLED	
	DTG + RPV N=252 n (%)	CAR N=256 n (%)	DTG + RPV N=261 n (%)	CAR N=255 n (%)	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
Any Grade 2-4 event	72 (29)	68 (27)	76 (29)	52 (20)	148 (29)	120 (23)
Bronchitis	3 (1)	1 (<1)	7 (3)	2 (<1)	10 (2)	3 (<1)
Diarrhoea	5 (2)	2 (<1)	4 (2)	2 (<1)	9 (2)	4 (<1)
Headache	1 (<1)	6 (2)	5 (2)	2 (<1)	6 (1)	8 (2)
Depression	4 (2)	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)	6 (1)	4 (<1)
Gastroenteritis	4 (2)	1 (<1)			6 (1)	2 (<1)
Insomnia	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	6 (1)	2 (<1)
Back pain	2 (<1)	6 (2)	1 (<1)	4 (2)	3 (<1)	10 (2)
Upper respiratory tract infection	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	7 (3)	3 (<1)	9 (2)
Nasopharyngitis	1 (<1)	4 (2)	0	2 (<1)	1 (<1)	6 (1)

### Legemiddelverkets vurdering

De vanligste bivirkninger som ble vurdert å være relatert til DTG/RPV i SWORD studiene var i samsvar med bivirkninger rapportert for de fleste antiretrovirale legemidler i tidligere kliniske studier. Det ble ikke sett

nye bivirkninger ved kombinasjonsbehandlingen som ikke allerede var kjent ved bruk av de individuelle komponentene. Det ble ikke sett økt frekvens eller alvorlighet av medikament-relaterte bivirkninger, og det ble heller ikke sett additive bivirkninger.

Det var noe høyere forekomst av bivirkninger i studiegruppene i SWORD-studiene som ble behandlet med DTG/RPV sammenlignet med gruppen som kontinuerte sin tidligere behandling (CAR). En viktig faktor når det gjelder balansen av rapporterte bivirkninger hos behandlingsgruppene er at alle deltakere var stabile på sitt sedvanlige regime i minst 6 måneder før screening. Det var derfor forventet at deltakerne i CAR gruppen tolererte kontinuering av sin medisin uten nye bivirkninger av betydning. Lignende forskjeller i bivirkninger som leder til frafall fra studiene er rapportert i andre switch studier der deltakere som kontinuerte sin behandling hadde færre nye bivirkninger enn pasienter i switch gruppene.

### **3.4.3 Helsenytt/helsetap**

#### **Innsendt dokumentasjon**

Livskvalitet ble i begge studiene målt ved bruk av hiv Treatment Satisfaction Questionnaire, status version (HIVTSQs)<sup>3</sup> på dag 1 og uke 4, 24 og 48, The Symptom Distress Module, The European Quality of Life 5-Dimensional og Willingness to switch questions [8]. Resultatene viste ingen/liten signifikant forskjell mellom armene (DTG/RPV vs. CAR)

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar metodene som er brukt til å måle livskvaliteten i studiene. Dette er imidlertid mindre relevant i denne saken ettersom denne metodevurderingen kun har som formål å vurdere om det foreligger vesentlige forskjeller mellom behandlingene. Legemiddelverket godtar derfor metodene ble brukt til å måle helse relatert livskvalitet i dette tilfellet.

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at behandling med DTG/RPV er likeverdige med CAR-behandling med hensyn på innvirkning på pasientenes helse relaterte livskvalitet.

---

<sup>3</sup> Et 10-elements selvrapporteringsverktøy som måler generelt tilfredsstillhet / Klinisk og livsstil / skala. Deltakerne skårer elementer fra 0 til 6 (6 indikerer størst tilfredshet).

## 4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING

---

I SWORD-studiene ble effekten av DTG/RPV sammenlignet med effekten av alle aktuelle klasser av antiretrovirale legemidler, og pasientpopulasjonene i studiene er sammenlignbare med norsk klinisk praksis. Det er ikke gjort sammenligningsstudier med de enkelte medikamentklasser, men SWORD studiene viser full virussuppresjon hos 95 % av pasientene i begge grupper. Dette er sammenlignbart med de beste effektdata fra andre store studier av antiretroviral behandling for den aktuelle pasientpopulasjonen. Den relative effekten er dokumentert i inntil 48 uker etter oppstart med behandling. Ingen vesentlige forskjeller i innvirkning på helse relatert livskvalitet mellom behandlingsgruppene ble observert i studiene.

Det var noe høyere forekomst av bivirkninger i studiegruppene i SWORD-studiene som ble behandlet med DTG/RPV sammenlignet med gruppen som kontinuerte sin tidligere behandling (CAR). Pasientene i CAR-gruppen var stabile på sin medikasjon i 6 måneder før screening og det var forventet at de ville tolerere sin medikasjon uten bivirkninger av betydning. Pasientene i DTG/RPV gruppen ble eksponert for ny behandling hadde noe mer bivirkninger, men ikke mer enn det som ellers i litteraturen er beskrevet ved oppstart av ny antiretroviral behandling.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med DTG/RPV er kostnadseffektiv.

Den innsendte dokumentasjonen kan ikke brukes til å rettferdiggjøre en høyere pris enn andre behandlingsregimer. Dette må i tilfelle dokumenteres i en kostnadseffektivitetsanalyse.

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at DTG/RPV har sammenlignbar effekt og sikkerhet med andre antiretrovirale legemidler i gruppe 1 i LIS hiv-anbudet.

Statens legemiddelverk, 28-08-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)  
enhetsleder

Ashkan Kourdalipour  
saksutreder



## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---

August 2018

### **Kommentarer fra GSK på SLVs metoderapport for Juluca (dolutegravir/rilpivirin)**

Nedenfor følger GSKs kommentarer til SLVs metodevurderingsrapport for Juluca (dolutegravir/rilpivirin).

«Vi synes i utgangspunktet det er en gjennomarbeidet og ryddig rapport, og vi er enige i omtalen av den kliniske dokumentasjonen. Vi er også enige i Legemiddelverkets vurdering om at det er godt dokumentert at Juluca har sammenlignbar effekt og sikkerhet med andre behandlingsregimer som inngår i gruppe 1 i LIS-anbefalingene.

#### **Gruppe 1 = 1. linjebehandling**

Vi ønsker å presisere at gruppe 1 i LIS-anbefalingene i utgangspunktet reflekterer 1. linjebehandling av hiv (basert på faglige retningslinjer). Dette er ikke i tråd med indikasjonen til Juluca, som kun omfatter *bytte* fra velregulerte pasienter. I praksis ser vi likevel at LIS-anbefalingene, brukt etter intensjonen, ikke kun vil omfatte 1. linje-behandling, men også bytte.

#### **Klinisk dokumentasjon inkluderer bytte fra flere ulike kombinasjoner, ikke bare fra gruppe 1**

I dokumentasjonen til Juluca (SWORD-studiene) byttes det fra mange ulike behandlings-kombinasjoner, og disse omfatter også legemidler utenfor gruppe 1, bl.a. Atripla (omtalt spesifikt i rapporten). Således er komparatorgruppen bredere enn kun Gruppe 1 i LIS-anbefalingene.

#### **Løs kombinasjon av dolutegravir og rilpivirin er allerede tilgjengelig**

Den løse kombinasjonen av Tivicay (dolutegravir) (GSK/ViiV) og Edurant (rilpivirin) (Janssen) er per i dag tilgjengelig for forskrivning. GSK/ViiV har nylig gjennomført kliniske studier (SWORD) og fremskaffet robust dokumentasjon på et nytt behandlingsprinsipp: Bruk av dolutegravir og rilpivirin i kombinasjon (2DR) i form av Juluca. Vi kjenner likevel til at enkelte pasienter allerede bruker Tivicay + Edurant. Tablettene er veldig små, og for den enkelte kan dette være en fordel av praktiske hensyn. Rasjonalet for bruk av kombinasjonen er primært resistens- eller tolerabilitetsproblematikk for gruppen NRTI (tenofovir, emtricitabin, lamivudin, abacavir).»

## APPENDIKS 4: 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):

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

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 sensitivitetsanalyse (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 *sensitivitets*analyse 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 sensitivitetsanalyse (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 sensitivitetsanalyse 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.

## REFERANSER

---

1. Norsk legemiddelhåndbok. *Hiv-infeksjon og aids*. 2016; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/1617/?ids=1618#i1618>.
2. Folkehelseinstituttet. *Hivsituasjonen i Norge per 31. desember 2017*. 2018; Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/tema/gonore-syfilis-hiv-klamymydia/hiv-arsoppgjor-2017.pdf>.
3. Kanestrøm, A., et al., *Usage of Antivirals and the Occurrence of Antiviral Resistance in Norway 2015*. 2016.
4. Norsk forening for infeksjonsmedisin, *Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv*. 2018.
5. Marcus, J.L., et al., *Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care*. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2016. **73**(1): p. 39.
6. Folkehelseinstituttet. *Hivinfeksjon/Aids - veileder for helsepersonell*. 2018; Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hivinfeksjonaidss---veileder-for-hel/>.
7. SLV/EMA, *PREPARATOMTALE FOR ATRIPLA*. 2007.
8. Llibre, J.M., et al., *Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies*. *The Lancet*, 2018. **391**(10123): p. 839-849.
9. ClinicalTrials. *Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)*. 2018; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02429791>.
10. ClinicalTrials. *Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)*. 2018; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422797>.
11. Folkehelseinstituttet. *Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Statistikk over ny HIV-tilfeller, fordelt på kjønn og aldersgrupper 2018*; Available from: <http://www.msis.no/>.
12. *Lancet. Durable Suppression 2 Years After Switch to DTG + RPV 2-Drug Regimen: SWORD-1 and SWORD-2 Studies*. 2018; Available from: [http://www.natap.org/2018/IAC/IAC\\_46.htm](http://www.natap.org/2018/IAC/IAC_46.htm).
13. European Medicines Agency, *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection*. 2016.