

Hurtig metodevurdering

Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir)
til behandling av
kronisk hepatitt C genotype 2

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

17-11-2016

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) er et legemiddel til behandling av kronisk hepatitt C. Denne metodevurderingen gjelder behandling med Epclusa ved hepatitt C genotype 2 til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose. Om lag 40 pasienter er aktuelle for behandling med Epclusa ved genotype 2 hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead.

Alvorlighet

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

Effekt

Epclusa er en fast kombinasjon av sofosbuvir og velpatasvir, og er et nytt interferonfritt behandlingsalternativ ved genotype 2. I gjeldende LIS-avtale er sofosbuvir + ribavirin anbefalt behandling ved hepatitt C genotype 2 til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose.

Epclusa har i en klinisk studie vist noe bedre effekt og mindre grad av bivirkninger sammenlignet med sofosbuvir + ribavirin hos pasienter med genotype 2. Det var 99 % av pasientene som ble virusfri etter 12 uker behandling med Epclusa, sammenlignet med 94 % for sofosbuvir + ribavirin i 12 uker.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Epclusa står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

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

340 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

570 000 NOK per vunnet leveår.

Med gjeldende LIS-priser er forskjellen i legemiddelkostnad mellom Epclusa og sofosbuvir + ribavirin større, og merkostnad per vunnet QALY høyere.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller Epclusa kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk ved hepatitt C genotype 2 til pasienter over 40 år eller med cirrhose.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir – SOF/VEL) til behandling av kronisk hepatitt C (HCV) genotype 2 (GT2) til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose. Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av SOF/VEL i henhold til bestilling «ID2016_037: sofosbuvir og velpatasvir til behandling av kronisk hepatitt C» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead.

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientene har HCV GT2 er over 40 år og/eller har cirrhose. Om lag 40 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge.

Alvorlighet

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

Behandling i norsk klinisk praksis

I LIS-avtaleperioden 01-03-16 til 28-02-17 er anbefalt behandling ved GT2 pegylert interferon (pegINF) og ribavirin (RBV) til pasienter under 40 år uten cirrhose, mens SOF + RBV er anbefalt til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose uavhengig av alder, også til de med dekompensert cirrhose. SOF/VEL er et nytt interferonfritt behandlingsalternativ ved GT2, dvs. et alternativ til SOF + RBV.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

ASTRAL-2 er en direkte sammenlignende studie av SOF/VEL i 12 uker (n = 134) vs. SOF + RBV i 12 uker (n = 132). SOF/VEL viste bedre SVR enn SOF + RBV, hhv. 99% (95 % KI 96 – 100 %) og 94 % (95 % KI 88 – 97 %).

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene (≥ 10 %) i ASTRAL-2 var tretthet, hodepine og kvalme.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av SOF/VEL står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i innsendt analyse fra Gilead, bortsett fra følgende:

- SVR fra ASTRAL-2 for begge behandlingsarmer
- Pasientalder 45 år ved behandlingsstart
- Helsenytte under behandling lik i begge behandlingsarmer (ikke nytteøkning eller –tap)
- Frafall pga. bivirkninger lik i begge behandlingsarmer (ikke frafall)

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets analyse, maksimalpriser eks. mva

	SOF/VEL	SOF + RBV	Differanse
Totale kostnader	501 952	452 540	49 412
Totale QALYs	14,88	14,74	0,14
Totale leveår	19,4	19,3	0,1
Merkostnad per vunnet QALY			342 034
Merkostnad per vunnet leveår			568 459

Merkostnad for SOF/VEL sammenliknet med SOF + RBV med maksimalpriser (AUP) er:

340 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

570 000 NOK per vunnet leveår.

Gilead har tilbudt en LIS-pris for SOF/VEL. LIS-tilbud for SOF er bedre enn for SOF/VEL. Forskjellen i behandlingstkostnad mellom SOF/VEL og SOF + RBV er større med LIS-priser og dette gir en høyere merkostnad per vunnet QALY.

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

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

Gileads base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse, maksimalpriser eks. mva

	SOF/VEL	SOF + RBV	Differanse
Totale kostnader	500 573	459 519	41 054
Totale QALYs	16,39	16,17	0,22
Totale leveår	21,3	21,2	0,1
Merkostnad per vunnet QALY			186 784
Merkostnad per vunnet leveår			295 474

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk SOF/VEL til behandling av HCV GT2 for pasienter over 40 år og for pasienter med cirrhose vil være om lag ■ millioner NOK per år. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller SOF/VEL kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
INNHALDFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 KRONISK HEPATITT C (1)	11
1.2 BEHANDLING.....	11
1.2.1 <i>Behandling med sofosbuvir/velpatasvir</i>	11
1.2.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
2 KLINISK DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	14
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikning</i>	15
2.1.3 <i>Pågående studier</i>	15
3 PICO.....	16
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	16
3.2 INTERVENSJON	17
3.3 KOMPARATOR	18
3.4 UTFALLSMÅL.....	18
3.4.1 <i>Effekt</i>	18
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	20
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	20
4 ØKONOMISK ANALYSE	22
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	22
4.1.1 <i>Overgangssannsynligheter</i>	23
4.1.2 <i>Analyseperspektiv</i>	23

4.1.3	<i>Kostnader (input data)</i>	24
4.2	RESULTATER.....	26
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	26
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	26
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	28
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	29
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	30
6	DISKUSJON	31
7	KONKLUSJON.....	32
	REFERANSER.....	33
	VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	35
	VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	38

LOGG

Bestilling:	ID2016_037: Sofosbuvir og velpatasvir til behandling av kronisk hepatitt C <i>Denne metodevurderingen gjelder genotype 2 til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose. Metodevurdering av sofosbuvir/velpatasvir ved andre genotyper kommer i egne rapporter. Denne prioriteringen er etter ønske fra Gilead.</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Gilead Sciences Norway AS
Preparat:	Epclusa
Virkestoff:	Sofosbuvir og velpatasvir
Indikasjon:	Epclusa er indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus- (HCV) infeksjon hos voksne
ATC-nr:	J05AX

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-04-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-06-2016
Klinikere kontaktet for første gang	26-09-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	16-06-2016
Saksbehandlingstid:	141 dager
Rapport ferdigstilt:	17-11-2016
Saksutredere:	Randi Krontveit Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter:	Magnhild Gangsøy Kristiansen Asbjørn Ellingsen Lars Karlsen
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

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

1 BAKGRUNN

1.1 KRONISK HEPATITT C (1)

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

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

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

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

1.2 BEHANDLING

1.2.1 Behandling med sofosbuvir/velpatasvir

Indikasjon

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

Virkningsmekanisme

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

Dosering

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

Tabell 3 Anbefalt behandling og varighet for alle HCV-genotyper

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

Bivirkninger

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

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon (2).

1.2.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

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

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

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

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

Tabell 4 Krav til målemetoder og verdier for leverfibrose

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

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

Denne metodevurderingen gjelder GT2. Metodevurdering av SOF/VEL ved GT3 til pasienter over 40 år som ikke kan bruke interferon og til pasienter med dekompensert cirrhose er gjort i rapport av 09-09-2016 fra Legemiddelverket (3).

I avtaleperioden 01-03-16 til 28-02-17 er anbefalt behandling ved GT2 **pegINF + RBV** for pasienter under 40 år uten cirrhose, mens **SOF + RBV** er anbefalt for pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose uavhengig av alder, også for de med dekompensert cirrhose.

*SOF/VEL vil være et nytt interferonfritt behandlingsalternativ ved GT2, dvs. et alternativ til **SOF + RBV**. Det er derfor **SOF + RBV** som er relevant sammenligning i vurderingen av om SOF/VEL er et kostnadseffektivt interferonfritt behandlingsalternativ ved GT2.*

Den norske legeforening har gjennom Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi og Norsk gastroenterologisk forening utarbeidet en faglig veileder for utredning og behandling av HCV. Veilederen er sist oppdatert i september 2015 (4).

European Association for the Study of the Liver (EASL) kom i september 2016 med oppdaterte retningslinjer for behandling av kronisk HCV (5). Ved GT2 anbefales SOF/VEL i 12 uker. Alternativt anbefales SOF + daklatasvir i 12 uker. EASL guidelines tar ikke hensyn til kostnadseffektivitet i sine anbefalinger.

2 KLINISK DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT

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

Tabell 25 Oversikt over kliniske studier for SOF/VEL

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
ASTRAL-1	(6, 7)	GT 1, 2, 4, 5 og 6 Behandlingsnaive/erfarne Med/uten cirrhose	SOF/VEL 12 uker (N = 624)	Placebo 12 uker (N = 116)
ASTRAL-2	(6, 8)	GT 2 Behandlingsnaive/erfarne Med/uten cirrhose	SOF/VEL 12 uker (N = 134)	SOF + RBV 12 uker (N = 132)
ASTRAL-3	(6, 8)	GT 3 Behandlingsnaive/erfarne Med/uten cirrhose	SOF/VEL 12 uker (N = 277)	SOF + RBV 24 uker (N = 275)
ASTRAL-4	(6, 9)	GT 1, 2, 3, 4, 5 og 6 Behandlingsnaive/erfarne Dekompensert cirrhose (Child-Pugh B)	SOF/VEL 12 uker (N = 90) SOF/VEL + RBV 12 uker (N = 87) SOF/VEL 24 uker (N = 90)	ingen

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudier

Studien ASTRAL-2 er relevant for metodevurderingen av SOF/VEL ved GT2. Dette er en direkte sammenlikning av SOF/VEL og SOF + RBV, og det er denne studien som ligger til grunn for den legemiddeløkonomiske analysen.

Tabell 6 Metode ASTRAL-2

Design	Randomisert, åpen, multisenter (USA), fase 3 Randomiseringen var stratifisert på cirrhosestatus (med/uten) og tidligere behandling (naiv/erfaren)
Pasientpopulasjon	Kronisk HCV GT 2 Behandlingsnaive eller tidligere behandlet Uten cirrhose eller kompensert cirrhose. Ekskludert: pasienter med hepatitt B virus eller hiv, tidligere behandling med polymerasehemmer (NS5B-hemmer) eller NS5A-hemmer, dekompenert cirrhose N = 266
Intervensjon	SOF/VEL i 12 uker

Komparator	SOF + RBV i 12 uker
Primært utfallsmål	SVR12
Sekundære utfallsmål	SVR4 SVR24 Andel med HCV RNA < LLOQ (laveste grense for kvantifisering) under behandling Andel med virologisk svikt under behandling Resistens mot SOF og VEL under og etter behandling

Legemiddelverkets vurdering

ASTRAL 2 er en randomisert, multisenter fase 3-studie med åpent design. Behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Det var ikke noen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet behandling med studiemedisin i de to behandlingsarmene. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål. SVR er et objektivt utfallsmål og påvirkes ikke av åpent studiedesign. Analyser av effekt- og bivirkningsdata fra studien er basert på alle randomiserte pasienter som mottok minst en dose studiemedisin.

Legemiddelverket vurderer at studien er egnet for denne metodevurderingen.

2.1.2 Indirekte sammenlikning

SOF/VEL er sammenliknet med pegINF+RBV ved naiv sammenlikning. Naive sammenlikninger godtas ikke av Legemiddelverket og disse analysene er ikke vurdert.

2.1.3 Pågående studier

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

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

Disse studiene kan inkludere pasienter med GT2, men vil også ha pasienter med andre genotyper.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder bruk av SOF/VEL ved GT2 til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika i ASTRAL-2 er vist i tabellen under.

Tabell 7 Baseline pasientkarakteristika i ASTRAL-2

	SOF/VEL 12 uker (n = 134)	SOF + RBV 12 uker (n = 132)
Alder, gjennomsnitt	57 (26–81)	57 (23–76)
Menn	64 %	55 %
Hvite	93 %	84 %
Svarte	4 %	9 %
BMI	28	29
HCV-RNA ≥ 800 000 IE/ml	83 %	77 %
Cirrhose	14 %	14 %
Behandlingsnaive	86 %	85 %
Tidligere behandlet	14 %	15 %
ikke-CC-IL28B-alleler (CT eller TT)	59 %	65 %

Innsendt modell

Pasientenes alder ved behandling er satt til 35 år i analysen til Gilead. Fordelingen av pasienter etter fibrosegrad er vist i tabellen under.

Tabell 8 Fordeling av pasienter etter fibrosegrad

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

Pasienter med dekompensert cirrhose er ikke inkludert i modellen.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverkets vurdering

Fremskreden fibrose/cirrhose, høye viruskonsentrasjoner ved baseline, svarte personer, menn, høy alder, høy BMI, IL28B av non-CC genotype og tidligere behandling er karakteristika som kan gi lavere respons på behandling. Pasientene i ASTRAL-2 ser i hovedsak ut til å være representative for pasienter som vil være aktuelle for behandling med SOF/VEL i norsk klinisk praksis. Majoriteten av populasjonen i Norge er eller har vært injiserende rusmisbrukere. Komorbiditet og compliance i en slik populasjon vil være forskjellig fra settingen i en klinisk studie. Derfor må overførbarehet av studieresultater til klinisk praksis i Norge gjøres med varsomhet.

I den helseøkonomiske modellen er pasientens alder ved behandling satt til 35 år. Dette er for lavt. Denne metodevurderingen gjelder bruk av SOF/VEL ved GT2 til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose. For pasienter med cirrhose anslår norske kliniske eksperter at gjennomsnittsalderen ved behandling er 50-55 år. Legemiddelverket setter derfor alder til 45 år i egne analyser for å ta hensyn til begge disse gruppene. Kliniske eksperter mener at dette er et rimelig anslag, men antyder at gjennomsnittsalder kan være noe høyere.

Fordelingen av pasienter etter fibrosegrad i modellen er i tråd med det som ble fastsatt av Legemiddelverket i 2015 (10). Kilde var en rapport fra Oslo Economics (11) og innspill fra norske kliniske eksperter.

Pasienter med dekompensert cirrhose var ekskludert fra ASTRAL-2. Effekt av SOF/VEL +/- RBV hos pasienter med GT2 og dekompensert cirrhose er vist i studien ASTRAL-4, se Tabell 10. Pasienter med dekompensert cirrhose er ikke vurdert i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket er enig i at datagrunnlaget fra kliniske studier er for tynt for en helseøkonomisk vurdering i denne gruppen. I ASTRAL-4 var det bare 4 pasienter som fikk SOF/VEL + RBV i 12 uker, som er anbefalt dosering ved dekompensert cirrhose.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at behandling med SOF/VEL i klinisk praksis vil være i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. Hos pasienter med GT2 uten cirrhose eller med kompensert cirrhose er det anbefalt 12 uker med SOF/VEL.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I ASTRAL-2 gis SOF/VEL i 12 uker

Innsendt modell

Intervensjon i modellen er SOF/VEL i 12 uker.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering og behandlingsvarighet av SOF/VEL i klinisk dokumentasjon og helseøkonomisk modell er representativt for slik SOF/VEL vil bli brukt i klinisk praksis ved GT2.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

SOF + RBV har til nå vært det eneste godkjente interferonfrie behandlingsalternativet ved GT2. I LIS spesialistgruppes anbefalinger er SOF + RBV i 12 uker anbefalt behandling til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I ASTRAL-2 er SOF + RBV i 12 uker komparator.

Innsendt modell

I modellen er SOF + RBV i 12 uker hovedkomparator. I tillegg kan pegINF + RBV i 12 eller 16 uker, evt. «ingen behandling» velges som komparator.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er enige i valg av SOF + RBV i 12 uker som hovedkomparator. Denne sammenligningen kommer fra en direkte sammenlignende studie (ASTRAL-2). Dette er en styrke ved dokumentasjonen.

Gilead har også gjort analyser av SOF/VEL sammenlignet med pegINF + RBV. Inputdata for effekt i disse analysene er fra naive sammenligninger av kliniske studier. Dette godtas ikke av Legemiddelverket. Disse analysene er derfor ikke vurdert.

Anbefalingen om å bruke pegINF + RBV til pasienter med GT2 under 40 år uten cirrhose vil fortsatt gjelde. Dette gjør at metodevurderingen av SOF/VEL ved GT2 begrenser seg til den pasientgruppen som i dag kan få SOF + RBV, dvs. pasienter over 40 år og pasienter med cirrhose.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

SOF/VEL i 12 uker viste i ASTRAL-2 statistisk signifikant bedre SVR sammenlignet med SOF + RBV i 12 uker, behandlingsforskjell 5,2 % (95 % KI 0,2 – 10,3 %, (p = 0,018), absolutt forskjell korrigert for stratifisering på cirrhosestatus og tidligere behandling. Resultatene fra ASTRAL-2 er vist i tabellen under.

Tabell 9 Resultater ASTRAL-2

	SOF/VEL i 12 uker (n = 134)	SOF + RBV i 12 uker (n = 132)
Samlet SVR	99 % (133/134) (95 % KI 96 – 100 %)	94 % (124/132) (95 % KI 88 – 97 %)
virologisk svikt under behandling	0/134	0/132
tilbakefall	0/133	6/132
annet	1/134	2/132
Cirrhose		
uten cirrhose	99 % (114/115)	94 % (105/112)
med kompensert cirrhose	100 % (19/19)	95 % (18/19)

Studien ASTRAL-4 inkluderte pasienter med dekompensert cirrhose (Child-Pugh B), herunder 12 pasienter med GT2.

Tabell 10 Resultater ASTRAL-4 for pasienter med GT2

	SOF/VEL i 12 uker	SOF/VEL + RBV i 12 uker	SOF/VEL i 24 uker
SVR 12	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)	3/4 (75 %)

Innsendt modell

SVR-rater som er brukt i den økonomiske analysen fra Gilead, er vist i tabellen under. SVR for SOF/VEL er beregnet ved å summere resultatene fra studiene ASTRAL-1 og ASTRAL-2.

Tabell 11 SVR i innsendt modell

Behandling	SVR rater		Kilde
	F0 – F3	F4	
SOF/VEL 12 uker	99,5% (93+114)/(93+115)	100,0% (10+19)/(10+19)	ASTRAL-1 og ASTRAL-2
SOF + RBV 12 uker	93,8% (105/112)	94,7% (18/19)	ASTRAL-2

Legemiddelverkets vurdering

ASTRAL-2 er en direkte sammenlignende studie av SOF/VEL i 12 uker vs. SOF + RBV i 12 uker. SOF/VEL viste bedre SVR enn SOF + RBV, men effektforskjellen er moderat. Begge behandlingene gir svært høy SVR.

Det er en styrke ved dokumentasjonen at det finnes data fra en direkte sammenlignende studie. Legemiddelverket mener derfor at SVR rater for både intervensjon og komparator bør hentes fra ASTRAL-2. Vi mener det ikke er metodisk korrekt å summere resultater fra to separate studier, ASTRAL-1 og ASTRAL-2, slik søker har gjort i innsendt analyse. Videre gir ASTRAL-2 ikke holdepunkter for at SVR påvirkes av om pasienten har cirrhose eller ikke. Dette støttes av resultater fra ASTRAL-4 der det ikke var noen tilfeller av virologisk svikt hos pasienter med GT2 og dekompensert cirrhose (n=12).

I egne analyser bruker derfor Legemiddelverket SVR-rater fra ASTRAL-2 for både intervensjon og komparator, og skiller ikke på fibrosegrad.

Tabell 12 SVR brukt i Legemiddelverkets analyse

Behandling	SVR rater (F0 – F4)	Kilde
SOF/VEL 12 uker	99 % (133/134)	ASTRAL-2
SOF + RBV 12 uker	94 % (124/132)	ASTRAL-2

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger forekom i mindre grad hos pasienter som fikk SOF/VEL enn hos pasienter som fikk SOF + RBV i ASTRAL-2, hhv. 69 % og 77 %. De vanligste bivirkningene (≥ 10 %) i begge grupper var tretthet, hodepine og kvalme. Alvorlige bivirkninger ble rapportert av 2 pasienter i SOF/VEL-gruppen (hhv. lungebetennelse og tynntarmbetennelse/magesmerter) og hos 2 pasienter i SOF + RBV-gruppen (hhv. leddsmerter og depresjon). Av pasientene som fikk SOF + RBV, var det 6 (5 %) som fikk reduserte hemoglobinverdier (< 10 g per dl) og 3 pasienter som fikk grad 3 eller 4 hyperbilirubinemi. Forhøyet bilirubin ble ikke sett hos pasienter som fikk SOF/VEL.

Innsendt modell

I modellen er det lagt inn bivirkningskostnader i komparatorarmen (anemi og kvalme), men ikke i intervensjonsarmen. Kilder er studiene FISSION (12) for komparator og ASTRAL-2 for intervensjon.

Videre er det lagt inn frafall pga. bivirkninger i intervensjonsarmen, men ikke i komparatorarmen. Kilde er ASTRAL-2. I studien var det 1 pasient som avsluttet behandling med SOF/VEL første behandlingsdag pga. angst, hodepine og problemer med konsentrasjon. Dette frafallet er inkludert i modellen. I modellen vil frafall i SOF/VEL-armen redusere legemiddelkostnaden, og dermed forbedre kostnadseffektiviteten av SOF/VEL.

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkningskostnader påvirker kostnadseffektiviteten av SOF/VEL i svært liten grad. Disse kostnadene er små sammenlignet med legemiddelkostnadene. Legemiddelverket vil likevel påpeke at bivirkningsdata i modellen burde være fra ASTRAL-2 for både intervensjon og komparator, dvs. samme studie som input-data for effekt er hentet fra. Forekomst av bivirkninger i ASTRAL-2 ser ikke ut til å samsvare med det som er brukt i modellen.

Når det gjelder frafall pga. bivirkninger, mener Legemiddelverket – med støtte fra kliniske eksperter – at det ikke er sannsynlig at det i klinisk praksis vil være høyere frafall for SOF/VEL enn for SOF + RBV slik det er satt i modellen. Dette samsvarer ikke med ASTRAL-2 som viser mindre forekomst av bivirkninger med SOF/VEL enn med SOF + RBV. I komparatorarmen kan RBV medføre seponering pga. anemi særlig hos pasienter med avansert cirrhose. I egne beregninger har Legemiddelverket ikke tatt med frafall pga. bivirkninger.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt klinisk dokumentasjon

Helsenytte ble ikke målt i ASTRAL-2.

Innsendt modell

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

Tabell 13 Nyttvekter i modellen

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
F0-F3	0,74	Wright et al 2006 (13)
F4	0,55	Wright et al 2006 (13)
SVR (økning helsenytt)	0,05	Wright et al 2006 (13)
SVR F0-F3	0,79	Beregning (F0-F3 + økning i helsenytt ved SVR)
SVR F4	0,60	Beregning (F4 + økning i helsenytt ved SVR)
DCC	0,45	Wright et al 2006 (13)
HCC	0,45	Wright et al 2006 (13)
Levertransplantasjon	0,45	Wright et al 2006 (13)
Post levertransplantasjon	0,67	Wright et al 2006 (13)

Under selve behandlingen er det beregnet en nytteøkning på + 4,43 % for pasienter som får SOF/VEL (kilde ION (14)) og et nyttetap på -2,55 % for pasienter som får SOF + RBV (kilde FISSION (12)). ION-studien, som er oppgitt som kilde for nytteøkningen ved SOF/VEL-behandling, er en studie av SOF/ledipasvir (Harvoni), og ikke SOF/VEL.

Legemiddelverkets vurdering

Nyttvekter for helsetilstander i modellen er i tråd med det som ble fastsatt av Legemiddelverket i 2015 (10).

Legemiddelverket mener det ikke er grunnlag for å anta en nytteøkning under selve behandlingen med SOF/VEL når dette ikke er vist i en klinisk studie. ASTRAL-2 viser tvert imot at 69 % av pasientene fikk bivirkninger av SOF/VEL, herunder tretthet, hodepine og kvalme. I egne analyser har Legemiddelverket ikke tatt med verken nyttetap eller nytteøkning under behandling med SOF/VEL eller SOF + RBV. For pasienter som oppnår SVR etter behandling er det beregnet en nytteøkning, se Tabell 13.

4 ØKONOMISK ANALYSE

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

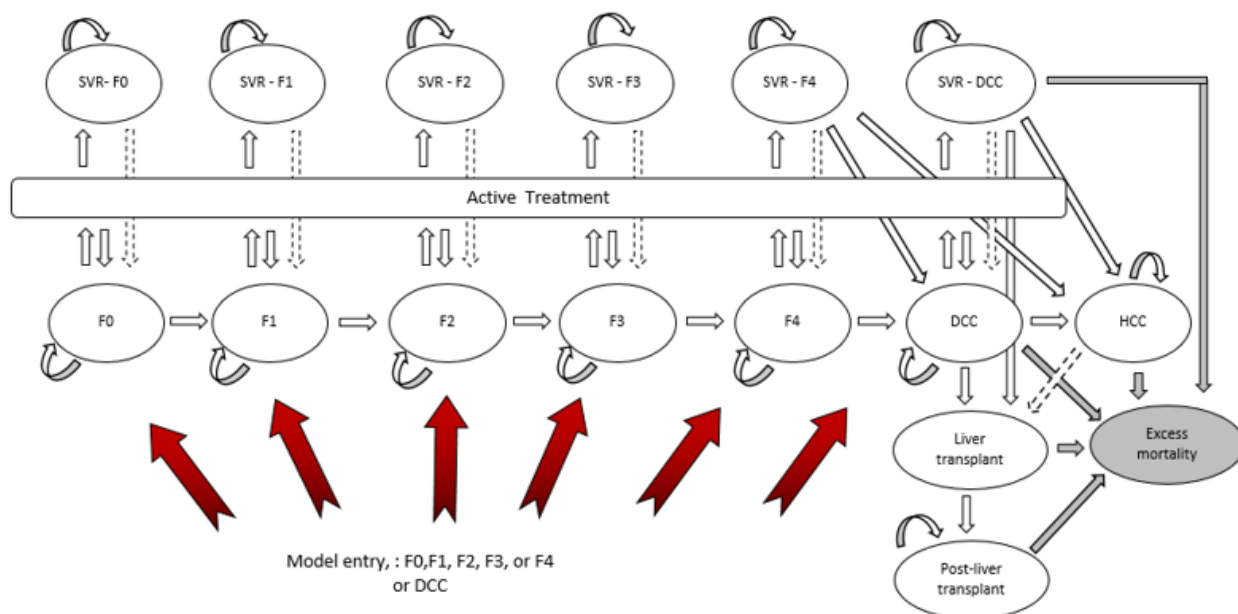
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

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

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

Figur 1 Modellstruktur



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

Legemiddelverkets vurdering

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

4.1.1 Overgangssannsynligheter

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

Tabell 14 Overgangssannsynligheter

Fra	Til	Overgangssannsynlighet	Kilde
F0	F1	11,7 %	Thein et al 2008 (15)
F1	F2	8,5 %	Thein et al 2008 (15)
F2	F3	12,0 %	Thein et al 2008 (15)
F3	F4	11,6 %	Thein et al 2008 (15)
F4	DCC	3,9 %	Fattovich et al 1997 (16), SLV 2015 (10)
	HCC	1,4 %	Fattovich et al 1997 (16), SLV 2015 (10)
SVR F0	F0 (resmitte)	0,1 %	Kliniske eksperter, SLV 2015 (10)
SVR F1	F1 (resmitte)	0,1 %	Kliniske eksperter, SLV 2015 (10)
SVR F2	F2 (resmitte)	0,1 %	Kliniske eksperter, SLV 2015 (10)
SVR F3	F3 (resmitte)	0,1 %	Kliniske eksperter, SLV 2015 (10)
SVR F4	DCC	0 %	-
	HCC	0,5 %	Cardoso et al 2010 (17), SLV 2015 (10)
	F4 (resmitte)	0,1 %	Kliniske eksperter, SLV 2015 (10)
DCC	HCC	1,4 %	Fattovich et al 1997 (16), SLV 2015 (10)
	Levertransplantasjon	1,5 %	Ehlers et al 2013 (18), SLV 2015 (10)
	Død	13 %	Fattovich et al 1997 (16), SLV 2015 (10)
HCC	Levertransplantasjon	0,6 %	Ehlers et al 2013 (18), SLV 2015 (10)
	Død	43 %	Fattovich et al 1997 (16), SLV 2015 (10)
Levertransplantasjon	Død	11,8 %	The Nordic Liver Transplant Registry (19), SLV 2015 (10)
Post levertransplantasjon	Død	6,1 %	Chhatwal et al 2012 (20), SLV 2015 (10)

Legemiddelverkets vurdering

Gilead har brukt de overgangssannsynlighetene som ble fastsatt av Legemiddelverket i 2015 (10). Overgangssannsynligheter mellom fibrosestadier ble ikke vurdert den gangen. Kilden for disse er en metaanalyse- og metaregresjonspublikasjon over naturlig forløp av HCV (15). Publikasjonen bruker anerkjent metodikk.

4.1.2 Analyseperspektiv

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

Analysen har et livstidsperspektiv.

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

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar analyseperspektiv.

4.1.3 Kostnader (input data)

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

Legemiddelkostnader

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

Tabell 15 Legemiddelpriser

	Antall	maks AUP	eks. mva	per tablett
SOF/VEL (Epclusa)	28	190 628,40	152 502,72	5 446,53
SOF (Sovaldi)	28	159 210,10	127 368,08	4 548,86
RBV (Rebetol 200 mg)	168	4 175,10	3 340,08	19,88

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

Tabell 16 Totale legemiddelkostnader per behandling. Maks AUP eks. mva.

Behandling	Legemiddelkostnad
SOF/VEL i 12 uker	457 509
SOF + RBV* i 12 uker	390 454
Differanse	67 055

*RBV: 2 tabletter morgen og 3 tabletter kveld

Gilead har levert LIS-tilbud på SOF/VEL for 2016. LIS-tilbud for SOF er bedre enn for SOF/VEL, og forskjellen i behandlingskostnad er større ved bruk av LIS-priser.

Helsetilstandskostnader

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

Tabell 17 Helsetilstandskostnader

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

Monitoreringskostnader

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

Bivirkningskostnader

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

Legemiddelverkets vurdering

Gilead har brukt de helsetilstandskostnadene som ble fastsatt av Legemiddelverket i 2015 (10), og justert disse for inflasjon.

Monitoreringskostnader og bivirkningskostnader betyr lite for resultatene og er derfor ikke vurdert nærmere av Legemiddelverket.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 18: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva

	SOF/VEL	SOF + RBV	Differanse
Totale kostnader	500 573	459 519	41 054
Totale QALYs	16,39	16,17	0,22
Totale leveår	21,3	21,2	0,1
Merkostnad per vunnet QALY			186 784
Merkostnad per vunnet leveår			295 474

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

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

- SVR fra ASTRAL-2 for begge behandlingsarmer
- Pasientalder 45 år ved behandlingsstart
- Helsenytt under behandling lik i begge behandlingsarmer (ikke nytteøkning eller –tap)
- Frafall pga. bivirkninger lik i begge behandlingsarmer (ikke frafall)

Resultater av Legemiddelverkets analyser er vist i tabellene under, Tabell 19 med maksimalpriser og

Tabell 20 med LIS-priser. **Forskjellen i behandlingskostnader mellom SOV/VEL og SOF + RBV er større med LIS-priser og dette gir en høyere kostnad per vunne QALY.**

Tabell 19: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, makspris eks. mva.

	SOF/VEL	SOF + RBV	Differanse
Totale kostnader	501 952	452 540	49 412
Totale QALYs	14,88	14,74	0,14
Totale leveår	19,4	19,3	0,1
Merkostnad per vunnet QALY			342 034
Merkostnad per vunnet leveår			568 459

Tabell 20 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, LIS-pris eks. mva

	SOF/VEL	SOF + RBV	Differanse
Totale kostnader	█	█	█
Totale QALYs	14,88	14,74	0,14
Totale leveår	19,4	19,3	0,1
Merkostnad per vunnet QALY			█
Merkostnad per vunnet leveår			█

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har gjort egne sensitivitetsanalyser, se under. Sensitivitetsanalysene viser at hvis gjennomsnittlig alder på populasjonen øker, så vil kostnadseffektiviteten reduseres. Beskjedne endringer i SVR-rater gir også store utslag på resultatene. Tillegg av nyttetap i komparatorarmen, pga. bivirkninger av RBV, påvirker resultatet i liten grad.

Tabell 21 Legemiddelverkets sensitivitetsanalyser

Parameter	IKER
Basecase	342 034
SVR SOF/VEL 96 %*	1 020 704
SVR SOF/VEL 100 %*	266 626
SVR SOF + RBV 88 %*	95 245
SVR SOF + RBV 97 %*	1 020 704
Alder 40 år	293 199
Alder 57 år (ASTRAL-2)	553 833
Nyttetap ved SOF + RBV behandling (-2,55 %)	331 487

*SVR variert innenfor 95 % KI fra ASTRAL-2. SVR i basecase 99 % for SOF/VEL og 94 % for SOF + RBV

Det er også gjort en sensitivitetsanalyse på analysen med LIS-priser. Hvis prisen på SOF øker fra gjeldende LIS-pris til maksimalpris, så vil kostnadseffektiviteten av SOF/VEL forbedres. Kostnad per vunnet QALY reduseres med nærmere 150 000 NOK. Det er Gilead som eier både SOF og SOF/VEL.

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av SOF/VEL står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir hos pasienter med GT2 over 40 år eller med cirrhose.

I hovedanalysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for SOF/VEL, sammenlignet med SOF + RBV, 340 000 NOK med maksimalpriser, og noe høyere med dagens LIS-priser.

Basert på merkostnad per vunnet QALY sammenliknet med komparator, og når man tar hensyn til usikkerhet og budsjettvirkninger mener Legemiddelverket at SOF/VEL er en kostnadseffektiv behandling ved GT2 til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Ved GT2 er SOF/VEL et alternativ til SOF + RBV til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose.

Basert på omsetningstall for SOF og at GT2 utgjør ca. 10 % av HCV-markedet i Norge, har Legemiddelverket estimert at det er ca. 40 pasienter med GT2 som er aktuelle for behandling med SOF/VEL årlig. Kliniske eksperter mener dette er et rimelig anslag.

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

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

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av eventuell vekst i antall pasienter med HCV GT2 som får behandling samt LIS-anbudspriser og -anbefalinger.

6 DISKUSJON

I studien ASTRAL-2 sammenlignes SOF/VEL i 12 uker vs. SOF + RBV i 12 uker. Det er en styrke ved dokumentasjonen at data for intervensjon og komparator kommer fra en direkte sammenlignende studie. Begge behandlingene gir svært høy SVR. SOF/VEL viste bedre SVR enn SOF + RBV, men effektforskjellen er moderat. Sensitivitetsanalyser der SVR-rater varieres innenfor 95 % KI fra studiedata gir svært store utslag på kostnadseffektiviteten.

Denne metodevurderingen gjelder bruk av SOF/VEL ved GT2 til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose. Legemiddelverket har satt alder til 45 år i egne analyser. Kliniske eksperter mener at dette er et rimelig anslag, men antyder også at gjennomsnittsalder kan være noe høyere. Sensitivitetsanalyser viser at jo høyere alder på pasientgruppen, jo dårligere er kostnadseffektiviteten av SOF/VEL.

Det er Gilead som eier både SOF/VEL og SOF, dvs. både intervensjon og komparator. Gjeldende LIS-pris for SOF er noe lavere enn maksimalpris. Hvis prisen på SOF øker i neste LIS-anbud, vil dette forbedre kostnadseffektiviteten av SOF/VEL. I tillegg vil kostnadseffektiviteten av konkurrerende DAA som bruker SOF i kombinasjon bli dårligere.

Legemiddelverket foreslår derfor at det i framtidige LIS-anbud forutsettes lik eller lavere pris enn dagens LIS-pris for SOF/VEL.

7 KONKLUSJON

- **Kriteriet for alvorlighet er oppfylt**
Kronisk HCV infeksjon kan føre til alvorlige tilstander som levercirrhose (skrumplever), leverkreft og behov for levertransplantasjon.
- **Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt**
SOF/VEL har i kliniske studier vist høy SVR og gunstig bivirkningsprofil hos pasienter med GT2. I en direkte sammenlignende studie har SOF/VEL i 12 uker vist noe bedre SVR enn SOF + RBV i 12 uker.
- **Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt**
Basert på merkostnad per vunnet QALY sammenliknet med komparator, og når man tar hensyn til usikkerhet og budsjettvirkninger, mener Legemiddelverket at SOF/VEL er en kostnadseffektiv behandling ved GT2 til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose.

Statens legemiddelverk, 17-11-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Randi Krontveit

Kirsti Hjelme

REFERANSER

1. Hepatitt C - veileder for helsepersonell: Folkehelseinstituttet; 2016. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hepatitt-c---veileder-for-helsepers/>.
2. Preparatomtale Epclusa: Statens legemiddelverk; 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf.
3. Hurtig metodevurdering - Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 3: Statens legemiddelverk; 2016. Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sofosbuvir-Velpatasvir%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>.
4. Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C: Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi og Norsk gastroenterologisk forening i Den norske legeförening; September 2015. Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/45368/Veileder-Behandling%20hepatitt%20C%20versjon%206%20sept%202015.pdf>.
5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Available from: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>.
6. Epclusa: EPAR - Public assesment report: European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004210/WC500211152.pdf.
7. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599-607.
8. Foster GR, Mangia A, Sulkowski M. Sofosbuvir and Velpatasvir for Patients with HCV Infection. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1687-8.
9. Curry MP, Charlton M. Sofosbuvir and Velpatasvir for Patients with HCV Infection. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1688.
10. Refusjonsrapport - Nye legemidler til behandling av kronisk hepatitt C: Statens legemiddelverk; 2015. Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/H/Hepatitt%20C_2015.pdf.
11. Hepatitt C - Nye legemidler gir bedre behandlingsmuligheter. En analyserapport utarbeidet av Oslo Economics på initiativ av AbbVie, 2014.
12. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;369(7):678-9.
13. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(21):1-113, iii.
14. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol*. 2015;63(2):337-45.

15. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2008;48(2):418-31.
16. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72.
17. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2010;52(5):652-7.
18. Ehlers L, Ferrante S, Kristensen MH, Leutscher PDC, Chhatwal J. Cost-Effectiveness of Boceprevir Add-On Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Patients in Denmark. *Value in Health*.16(7):A354.
19. The Nordic Liver Transplant Registry (NLTR). Annual report 2012.
20. Chhatwal J, Lundberg J, Ferrante S, El Khourhy AC, Oksanen A, Elbasha EH. 989 COST-EFFECTIVENESS OF BOCEPREVIR IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1 IN SWEDEN. *J Hepatol*.56:S386-S7.

VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
