

Hurtig metodevurdering

Grazoprevir/elbasvir (Zepatier)
til behandling av
kronisk hepatitt C

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

09-11-2016

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

Zepatier (elbasvir/grazoprevir – EBR/GZR) er et direktevirkende antiviralt legemiddel (DAA) til behandling av kronisk hepatitt C-virusinfeksjon (HCV). Denne metodevurderingen gjelder behandling med EBR/GZR ved HCV genotype 1 (GT1). Om lag 440 pasienter med HCV GT1 er aktuelle for behandling med et DAA hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Alvorlighet og helsetap

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

Effekt

Zepatier er en fast kombinasjon av elbasvir (EBR) og grazoprevir (GZR), EBR er en NS5A-hemmer og GZR er en proteasehemmer (NS3/4A-hemmer).

I kliniske studier har EBR/GZR i 12 uker vist høy SVR og gunstig bivirkningsprofil hos pasienter med GT1. Ved GT1a er SVR redusert hos pasienter med NS5A-resistensassosierte varianter av viruset og/eller høy virusmengde (> 800 000 IE/ml). Til disse pasientene bør behandling i 16 uker med EBR/GZR + ribavirin (RBV) vurderes. Resistensanalyse gjøres ikke rutinemessig i norsk klinisk praksis.

En justert indirekte sammenligning (MAIC) viser sammenlignbar effekt av EBR/GZR og Viekirax + Exviera +/- ribavirin (OMB/PAR/r + DAS ± RBV) hos pasienter med GT1.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at EBR/GZR kan inngå i LIS-anbud for HCV GT1 på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.

Med gjeldende LIS-priser er behandlingstkostnaden for EBR/GZR i 12 uker høyere enn for OMB/PAR/r + DAS ± RBV i 12 uker, som er anbefalt behandling ved GT1 for pasienter uten cirrhose og kompensert cirrhose i inneværende avtaleperiode.

Budsjettkonsekvenser

Det antas at EBR/GZR ikke vil utvide bruken av DAA ved HCV GT1, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for DAA. Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av LIS-anbudspriser og -anbefalinger.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 KRONISK HEPATITT C (1)	7
1.2 BEHANDLING.....	7
1.2.1 <i>Behandling med elbasvir/grazoprevir.....</i>	<i>7</i>
1.2.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	<i>8</i>
2 KLINISK DOKUMENTASJON	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	<i>10</i>
2.1.2 <i>Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger.....</i>	<i>11</i>
2.1.3 <i>Pågående studier</i>	<i>13</i>
3 PICO.....	14
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	14
3.2 INTERVENSJON	15
3.3 KOMPARATOR.....	15
3.4 UTFALLSMÅL.....	16
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>16</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>19</i>
4 LIS-ANBUD.....	20
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	20
6 KONKLUSJON.....	21
REFERANSER.....	22
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	24

LOGG

Bestilling:	ID2015_054: Grazoprevir/elbasvir (Zepatier)
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	MSD (Norge) AS
Preparat:	Zepatier
Virkestoff:	Elbasvir og grazoprevir
Indikasjon:	Behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne
ATC-nr:	J05AX68

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-12-2015
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	01-03-2016
Klinikere kontaktet for første gang	29-09-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	-
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	29-04-2016
Saksbehandlingstid:	253 dager hvorav 147 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma
Rapport ferdigstilt:	09-11-2016
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
HCV	hepatitt C-virusinfeksjon
hiv	humant immunsvikt virus
MAIC	matched-adjusted indirect comparison
OMB/PAR/r + DAS	ombitasvir, paritaprevir og ritonavir (Viekirax) og dasabuvir (Exviera)
pegIFN	pegylert interferon
RAV	resistensassosierte varianter
RBV	ribavirin
RNA	ribonukleinsyre
SVR12	varig virusrespons (sustained virological response) 12 uker etter avsluttet behandling

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 hepatitt.

1.2 BEHANDLING

1.2.1 Behandling med elbasvir/grazoprevir

Indikasjon

Behandling av kronisk HCV hos voksne med GT1 eller GT4.

Virkningsmekanisme

Zepatier er en fast kombinasjon av virkestoffene elbasvir (EBR) og grazoprevir (GZR), som begge er direktevirkende antivirale legemidler (DAA) mot HCV. EBR er en NS5A-hemmer og GZR er en proteasehemmer (NS3/4A-hemmer).

Dosering

Dosering er én tablett (EBR 50 mg/GZR 100 mg) én gang daglig, tatt oralt. Tabellen under viser anbefalt regime og behandlingstid.

Tabell 1 Anbefalt behandling og varighet

GT	Behandling og varighet
1a	EBR/GZR i 12 uker EBR/GZR + ribavirin (RBV) i 16 uker bør vurderes hos pasienter med HCV RNA-nivå > 800 000 IE/ml ved baseline og/eller tilstedeværelse av spesifikke NS5A-polymorfismer som medfører minst 5 ganger reduksjon i aktiviteten til elbasvir, for å minimere risikoen for behandlingssvikt.
1b	EBR/GZR i 12 uker
4	EBR/GZR i 12 uker EBR/GZR + RBV i 16 uker bør vurderes hos pasienter med HCV RNA-nivå > 800 000 IE/ml ved baseline for å minimere risikoen for behandlingssvikt.

Det er ikke nødvendig med dosejustering av EBR/GZR hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert pasienter på hemodialyse eller peritonealdialyse).

Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene (mer enn 10 %) i kliniske studier var fatigue og hodepine. Færre enn 1 % av pasientene hadde alvorlige bivirkninger (abdominalsmerter, transitorisk iskemisk anfall [TIA] og anemi) og færre enn 1 % seponerte behandlingen permanent pga. bivirkninger. Sene ALAT-økninger under behandling relatert til GZR er sett i kliniske studier.

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 (HCC) og leversvikt.

Tidligere har kronisk hepatitt C 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 (Legemiddelinnkjøps samarbeid) 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 2 Krav til målemetoder og verdier for leverfibrose

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

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

Denne metodevurderingen gjelder GT1. Interferonfrie behandlingsalternativer med godkjent indikasjon for GT1 er vist i tabellen under. Det er svært få pasienter i Norge som har GT4, og Legemiddelverket har ikke metodevurdert nye DAA ved GT4. GT4-6 er heller ikke omtalt i LIS-anbefalingene.

Tabell 3 Nye DAA med godkjent indikasjon for HCV GT1

Handelsnavn	Virkestoff	Virkningsmekanisme
Viekirax og Exviera	Ombitasvir (OMB)	NS5A-hemmer
	Paritaprevir og ritonavir (PAR/r)	proteasehemmer (NS3/4A-hemmer)
	Dasabuvir (DAS)	polymerasehemmer (NS5B-hemmer)
Harvoni	Sofosbuvir (SOF)	polymerasehemmer (NS5B-hemmer)
	Ledipasvir (LDV)	NS5A-hemmer
Sovaldi + Olysio	SOF	polymerasehemmer (NS5B-hemmer)
	Simeprevir	proteasehemmer (NS3/4A-hemmer)
Sovaldi + Daklinza	SOF	polymerasehemmer (NS5B-hemmer)
	Daklatasvir	NS5A-hemmer
Zepatier	EBR	NS5A-hemmer
	GZR	proteasehemmer (NS3/4A-hemmer)
Eplcusa*	SOF	polymerasehemmer (NS5B-hemmer)
	Velpatasvir	NS5A-hemmer

* Ikke metodevurdert for HCV GT1 per november 2016.

I LIS-avtaleperioden 01-03-16 – 28-02-17 er anbefalt behandling ved GT1 OMB/PAR/r + DAS + RBV for pasienter uten cirrhose og kompensert cirrhose, mens SOF/LDV + RBV er anbefalt til pasienter med dekompensert cirrhose. EBR/GZR er godkjent til pasienter med GT1 uten cirrhose eller med kompensert cirrhose, men er kontraindisert til pasienter med dekompensert cirrhose (Child-Pugh B eller C).

Det er derfor **OMB/PAR/r + DAS + RBV** som er relevant sammenligning i vurderingen av om EBR/GZR er kostnadseffektiv behandling i inneværende LIS-avtaleperiode.

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 (3).

European Association for the Study of the Liver (EASL) kom i september 2016 med oppdaterte retningslinjer for behandling av kronisk HCV (4). Ved GT1 anbefales Harvoni, Eplcusa, Viekirax/Exviera, Zepatier og Sovaldi + Daklinza som hhv. alternativ 1 - 5. EASL guidelines tar ikke hensyn til kostnadseffektivitet i sine anbefalinger.

2 KLINISK DOKUMENTASJON

EBR/GZR fikk markedsføringstillatelse i Norge 22-07-2016 til behandling av kronisk HCV hos voksne med GT1 eller GT4. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ved godkjenning av EBR/GZR er basert på 8 kliniske studier hos ca. 2000 pasienter, se oversikt under. Studien C-EDGE H2H har kommet i ettertid.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudier

Følgende studier er identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
C-EDGE TN fase 3 randomisert dobbelblindet	(5, 6)	GT 1, 4, 6 Behandlingsnaive Med/uten cirrhose	EBR/GZR i 12 uker (n = 316)	Placebo i 12 uker (n = 105)
C-EDGE COINFECTION fase 3 åpen	(5, 7)	GT 1, 4, 6 Behandlingsnaive Med/uten cirrhose Koinfeksjon med hiv	EBR/GZR i 12 uker (n = 218)	Ingen
C-EDGE TE fase 3 randomisert åpen	(5)	GT 1, 4, 6 Behandlingserfarne Med/uten cirrhose Med/uten koinfeksjon med hiv	EBR/GZR i 12 eller 16 uker (n = 105 og 105) EBR/GZR + RBV i 12 eller 16 uker (n = 104 og 106)	Ingen
C-EDGE COSTAR fase 3 randomisert dobbelblindet	(5, 8)	GT 1, 4, 6 Behandlingsnaive Med/uten cirrhose Samtidig opiatbruk	EBR/GZR i 12 uker (n = 201)	Placebo i 12 uker (n = 100)
C-SURFER fase 2/3 randomisert dobbelblindet	(5, 9)	GT 1 Behandlingsnaive/ behandlingserfarne Med/uten cirrhose Kronisk nyresvikt	EBR/GZR i 12 uker (n = 122)	Placebo i 12 uker (n = 113)
C-WORTHY fase 2 randomisert åpen	(5, 10, 11)	GT 1, 3 Behandlingsnaive med/uten cirrhose Behandlingserfarne nullrespondere med/uten cirrhose Behandlingsnaive uten cirrhose med hiv koinfeksjon	EBR + GZR i 8, 12 eller 18 uker (n = 31, 136 og 63) EBR + GZR + RBV i 8, 12 eller 18 uker (n = 60, 152 og 65)	ingen
C-SCAPE	(5)	GT 4, 6	EBR + GZR i 12 uker	Ingen

fase 2 randomisert åpen		Behandlingsnaive Uten cirrhose	(n = 14) EBR + GZR + RBV i 12 uker (n = 14)	
C-SALVAGE fase 2 åpen	(5)	GT 1 Behandlingserfarne, feilet på proteasehemmer + pegINF + RBV Med/uten cirrhose	EBR + GZR + RBV i 12 uker (n = 79)	ingen
C-EDGE-H2H fase 3 randomisert dobbelblindet	(12)	GT 1, 4 Behandlingsnaive/ behandlingserfarne (feilet på pegINF + RBV) Med/uten cirrhose	EBR + GZR + RBV i 12 uker (n = 129)	SOF + pegINF + RBV i 12 uker (n = 128)

Primærendepunktet i alle studiene var vedvarende virologisk respons (SVR) 12 uker etter avsluttet behandling (SVR12), dvs. ikke påvisbart HCV RNA i serum 12 uker etter avsluttet behandling. Andre endepunkter var SVR4, SVR24, andel ikke-respondere, andel med virologisk svikt under behandling og andel med tilbakefall etter behandling.

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

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjon på effekt og sikkerhet av EBR/GZR er basert på fase 2- og 3-studier med åpent eller dobbeltblindet studiedesign. Behandlingsarmene i studiene var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Svært få pasienter stoppet behandling med studiemedisin, også i studien C-EDGE COSTAR med opiatavhengige pasienter. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål. SVR er et objektivt utfallsmål og påvirkes ikke av åpent studiedesign. Analyser av effektdata fra studiene er basert på "Full Analysis Set" (FAS), dvs. at alle randomiserte pasienter som har startet behandling er inkludert i analysen. Manglende data på SVR12 ble vanligvis regnet som behandlingssvikt.

2.1.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

Direkte sammenliknende studier mellom EBR/GZR og andre behandlingalternativer ved HCV GT1 er ikke funnet. MSD har levert både ujustert (naiv) og justert indirekte sammenlikning (ITC) av de ulike behandlingsregimene.

Innsendt ujustert ITC og nettverksmetaanalyse (NMA)

Opprinnelig leverte MSD en ujustert ITC og en NMA. Litteratursøket og datauttrekk er beskrevet, og totalt ble 49 studier inkludert i analysene. Sammenlikningene er gjort for GT 1, 3, 4 og 6 for hhv behandlingnaive og erfarne pasienter samt cirrhosestatus. For denne metodevurderingen er det GT1 som er relevant.

SVR12 var primært utfallsmål for effekt og behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger og alvorlige bivirkninger var utfallsmål for sikkerhet.

Det er beskrevet at to ulike teknikker er anvendt for indirekte sammenlikning av effekt:

- 1) Ujustert ITC for alle intervensjoner basert på sammenslåtte data og deretter sammenliknet ved hjelp av 2x2 tabeller og relativ risiko med tilhørende 95 % konfidensintervall.
- 2) NMA med simulerte pegINF + RBV-armen (PR armer). Simuleringen av PR armene er gjort ut fra PR-armen i sammenliknende studier og ved hjelp av de simulerte studiearmene var det mulig å lage et sammenknyttet nettverk og gjøre en NMA med Bayesiansk statistikk.

Bivirkningsrapporteringen var forskjellig mellom de ulike studiene og i de fleste studier rapportert per studiearm uten å ta hensyn til de samme subgruppene som effekten ble vurdert i. Sikkerhetsdata ble følgelig analysert på et mer overordnet nivå.

Legemiddelverkets vurdering

Ujusterte sammenligninger godtas ikke av Legemiddelverket.

NMA skal vurderes i henhold til relevans og troverdighet og denne NMA er gjennomgått hovedsakelig etter ISPOR guidelines og PRISMA extension statement med støtte fra annen litteratur (13, 14). I alt 26 spørsmål skal besvares under vurderingen. Den opprinnelige innsendte NMA var ufullstendig beskrevet og Legemiddelverket etterspurte detaljer rundt simuleringsmetoden med tilhørende metodereferanser. Den mer detaljerte beskrivelsen av simuleringsmetoden henviste til et konferanseabstrakt av Druyts et al (15) og er beskrevet som en form for STC (simulated treatment comparison).

Metodikken er ufullstendig beskrevet og ser ut til være utviklet for å evaluere sammenliknende effekt av legemidler for behandling av HCV GT1. Det ser ikke ut til å være en generell, validert metode for å gjøre indirekte sammenlikning når det mangler felles komparator. Legemiddelverket kunne ikke basert på denne NMA med sikkerhet fastslå om EBR/GZR er sammenliknbar med OMB/PAR/r + DAS ± RBV med hensyn på effekt og sikkerhet.

Legemiddelverket etterspurte derfor en MAIC (matching adjusted indirect comparison) mellom EBR/GZR og OMB/PAR/r + DAS ± RBV for behandlingsnaive pasienter med hhv. GT1a og GT1b.

Innsendt MAIC

Kliniske studier med EBR/GZR eller OMB/PAR/r + DAS ± RBV ble identifisert gjennom et systematisk litteratursøk i MEDLINE, Embase og Cochrane Central Register of Controlled Trials. Manuelle søk i proceedings for internasjonale leverkongresser (EASL) og møter etter 2014 ble gjort for å identifisere relevante studier som ikke er fullt ut publisert. Videre ble det utført manuelle søk i clinicaltrials.gov og referanselistene til identifiserte publikasjoner.

MSD leverte en MAIC hvor individuelle pasientdata fra EBR/GZR studiene C-WORTHY A, C-SURFER, C-EDGE TN, C-EDGE CO-STAR og C-EDGE H2H ble matchet med aggregerte data fra OMB/PAR/r + DAS ± RBV studiene MALACHITE-1 og 2, PEALR III og IV, SAPPHIRE-I og TURQUOISE-II og III. Karakteristika som ble matchet var alder, kjønn, etnisitet (hvite versus ikke-hvite), kroppsmasseindeks, Metavir skår (F3 versus F0-F2 hos pasienter uten cirrhose), HCV RNA (gjennomsnitt og andel > 800 000 IE/ml, der det var mulig). Utfallsmål var SVR12. Relativ effekt er beregnet som relativ risiko (RR). Det er gjort sensitivitetsanalyser uten matching for Metavir skår og uten matching for både Metavir skår og HCV RNA.

Legemiddelverkets vurdering

Innsendt MAIC inkluderer de relevante studiene for EBR/GZR og OMB/PAR/r + DAS ± RBV. MAIC analysen er tilfredsstillende beskrevet og utført i henhold til anbefalt litteratur (16, 17) med hensyn til inkluderte studier, pasientpopulasjoner og variabler aktuelle for matching. Det foreligger flere studier for hver av de to behandlingene som sammenliknes. Anbefalt metodikk er da at dataene for hver behandling først skal slås sammen som beskrevet av Bucher et al (18). Det går ikke fram av innsendt MAIC hvorvidt dette er gjort. Matching-algoritmen er også ufullstendig beskrevet. Det henvises imidlertid til relevant metodelitteratur (16, 17). Legemiddelverket antar derfor at MAIC er gjort etter denne metodikken. Resultatene presenterer baseline pasientkarakteristika for OMB/PAR/r + DAS ± RBV studiene. Imidlertid er ikke pasientkarakteristika før og etter matching for EBR/GZR presentert. Legemiddelverket kan dermed ikke vurdere hvor godt individuelle pasientdata for EBR/GZR er matchet med de aggregerte dataene for OMB/PAR/r + DAS ± RBV. Resultatene er presentert med effektiv utvalgsstørrelse etter matching, post-matching SVR for EBR/GZR og RR for sammenlikningene av SVR12 for EBR/GZR vs. OMB/PAR/r + DAS ± RBV.

Legemiddelverket vurderer at analysen kan legges til grunn for en kostnadsminimeringsanalyse av EBR/GZR vs. OMB/PAR/r + DAS ± RBV for behandling av HCV GT1.

2.1.3 Pågående studier

Det pågår en 3-årig oppfølging av pasienter i C-EDGE COSTAR. For tidligere ubehandlede pasienter pågår tre studier i spesielle populasjoner: HCV negative pasienter som får transplantasjon fra HCV positiv donor, tidlig kronisk HCV hos HCV/hiv koinfiserte og en pilotstudie som ser på 12 eller 16 ukers behandling hos levertransplanterte.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Norsk klinisk praksis

I Norge har ca. 40 % av HCV-pasientene GT1. Av disse har ca. 88 % GT1a og ca. 12 % GT1b.

Pasientens gjennomsnittsalder ved behandlingsstart er ca. 40 år i Norge. Dette er anslått av norske kliniske eksperter og er i tråd med reseptregisterdata presentert i en rapport fra Oslo Economics om nye legemidler for HCV (19). Gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart er lavere enn 40 år for ikke-cirrotiske pasienter, og høyere for cirrotikere. Norske klinikere anslår hhv. ca. 35 år og 50-55 år.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika i de kliniske studiene C-EDGE TN, C-WORTHY og C-EDGE H2H er vist i tabellen under. Fra C-WORTHY presenteres pasientkarakteristika (Tabell 4) og resultater (Tabell 5) for behandlingsnaive pasientene med GT1 som fikk EBR + GZR i 12 uker.

Tabell 4 Pasientkarakteristika i kliniske studier

	C-EDGE TN (6) (n = 316)*	C-WORTHY (n = 103)				C-EDGE H2H (n = 255)
GT1a	50 %	0	97 %	73 %	69 %	14 %
GT1b	42 %	100 %	3 %	27 %	24 %	82 %
Alder (gjennomsnitt)	52	43	54	44	59	48
Menn	54 %	54 %	52 %	80 %	66 %	46 %
Hvite	60 %	69 %	87 %	80 %	97 %	99 %
Svarte	19 %	23 %	7 %	13 %	3 %	
HCV-RNA > 800 000 IE/ml	70 %	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	67 %
Cirrhose	22 %	0 %	0 %	0 %	100 %	17 %
Behandlingsnaive	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	75 %
ikke-C/C-IL28B-alleler (CT eller TT)	66 %	85 %	81 %	73 %	69 %	78 %

*inkluderer også pasienter med GT4 (6%) og GT6 (3 %)

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

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 de kliniske studiene ser ikke ut til å ha karakteristika som skulle tilsi at de er lettere å behandle enn pasienter i norsk klinisk praksis.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Preparatomtalen anbefaler EBR/GZR i 12 uker ved GT1. Videre er det anbefalt å vurdere å forlenge behandlingen til 16 uker og legge til RBV hos pasienter med GT1a og HCV RNA-nivå > 800 000 IE/ml ved baseline og/eller tilstedeværelse av spesifikke NS5A-polymorfismer (NS5A-RAVer) som medfører minst 5 ganger reduksjon i aktiviteten til elbasvir, for å minimere risikoen for behandlingssvikt.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ulike behandlingsslengder med EBR/GZR +/- RBV er evaluert i de kliniske studiene: 8, 12, 16 og 18 uker.

Legemiddelverkets vurdering

I de kliniske studiene var effekten av EBR/GZR i 12 uker hos pasienter med GT1a redusert hos pasienter med tilstedeværelse av NS5A-RAVer og hos pasienter med høy virusmengde ved baseline (> 800 000 IE/ml). I preparatomtalen anbefales det derfor å vurdere behandling i 16 uker og legge til RBV til disse pasientene.

Resistensanalyse gjøres imidlertid ikke rutinemessig i norsk klinisk praksis i dag. Det er mulig å få dette utført i Sverige, og gjøres eksempelvis ved residiv etter HCV-behandling. Det foreligger ikke NS5A resistensdata fra den norske HCV populasjonen. Ifølge kliniske eksperter kan vi ta utgangspunkt i at forekomsten hos norske pasienter er i samme størrelsesorden som i studiepopulasjonen (ca. 10 %). For pasienter hvor resistenstesting ikke er gjort, anbefaler EASL guidelines behandling i 16 uker for pasienter med HCV RNA > 800 000 IE/ml (4). Mange leger vil trolig følge denne anbefalingen, også fordi behandling av pasienter med tilbakefall er utfordrende. Kliniske eksperter påpeker at dette vil være en overbehandling, og at EBR/GZR i 12 uker vil være tilstrekkelig for de fleste. Det at SVR er høy hos pasientgruppen med GT1a som helhet, inkludert pasienter med NS5A-RAVer, taler for dette. Noen klinikere vil gjøre en tidlig viruskontroll etter oppstart av behandling. Ved raskt fall i virusmengde gis behandling i 12 uker, mens for pasienter hvor det tar lenger tid kan det vurderes å forlenge behandlingen til 16 uker. En slik tilnærming finnes det imidlertid ikke sikre data for.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Gjeldende LIS-anbefaling er OMB/PAR/r + DAS + RBV til pasienter med GT1 uten cirrhose og kompensert cirrhose.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det er en av studiene med EBR/GZR som har aktiv kontrollarm. C-EDGE H2H er en direkte sammenligning av EBR/GZR og SOF + pegINF + RBV. Dette er imidlertid ikke en relevant komparator ved GT1 i norsk klinisk praksis. De øvrige studiene er enten placebokontrollerte (C-EDGE TN, C-EDGE COSTAR og C-SURFER) eller uten kontrollarm.

På forespørsel fra Legemiddelverket har MSD gjort en justert indirekte sammenligning (MAIC) der EBR/GZR sammenliknes med OMB/PAR/r + DAS ± RBV, som er det relevante behandlingsalternativet i norsk klinisk praksis på det nåværende tidspunkt.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar innsendt MAIC med relevant komparator OMB/PAR/r + DAS ± RBV.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultater for behandlingsnaive pasienter med GT1 fra studiene C-EDGE TN og C-EDGE WORTHY er vist i tabellen under. I tillegg vises resultater fra C-EDGE H2H hvor noen behandlingserfarne pasienter (17 %) og GT4 (4 %) også er med.

Tabell 5 Resultater for EBR/GZR i 12 uker fra C-EDGE TN, C-EDGE WORTHY (behandlingsnaive) og C-EDGE H2H

	C-EDGE TN EBR/GZR i 12 uker (n = 306)	C-WORTHY EBR/GZR i 12 uker (n = 103)	C-EDGE H2H EBR/GZR i 12 uker (n = 129)	SOF + pegINF + RBV i 12 uker (n = 128)
Samlet SVR	95 % (291/306)	94 % (97/103)	99 % (128/129)	91 % (114/126)
virologisk svikt	1/306	2/103	0	0
tilbakefall	10/306	2/103	0	11
annet	4/306	2/103	1	1
SVR GT1a	92 % (144/157)	93 % (67/72)	100 % (18/18)	100 % (17/17)
SVR GT1b	98 % (129/131)	97 % (30/31)	99 % (94/95)	90 % (94/104)
SVR uten cirrhose	94 % (223/236)	93 % (69/74)		
SVR med cirrhose	97 % (68/70)	97 % (28/29)	100 % (22/22)	76 % (16/21)

De faktorene som i størst grad påvirket effekten av EBR/GZR i 12 uker hos pasienter med GT1a, var tilstedeværelse av NS5A-RAVer og virusmengde ved baseline. EMA har slått sammen resultater fra studiene C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY OG C-SURFER for pasienter med GT1a. Hos pasientene i de sammenslåtte dataene som hadde NS5A-RAVer var SVR 53 % (16/30). For å sikre responsrater og for å redusere risiko for selektering av resistens er det i preparatomtalen derfor anbefalt å vurdere å forlenge behandlingen til 16 uker og legge til RBV til disse pasientene.

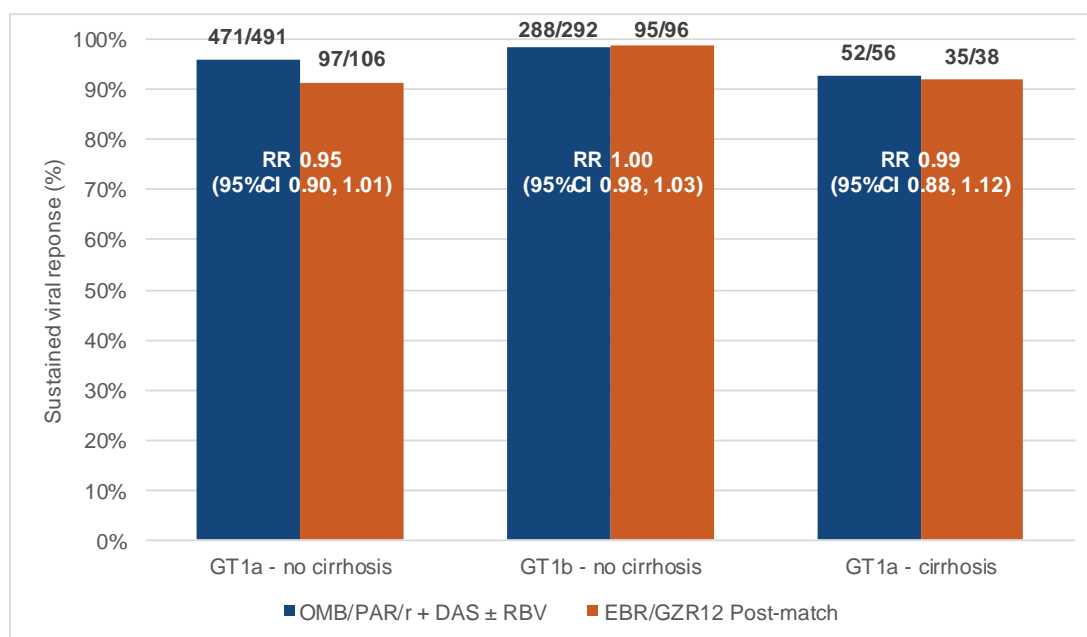
Behandling med EBR/GZR i 12 uker er også studert i spesifikke pasientgrupper:

- Kronisk nyresvikt (stadium 4-5): SVR ble oppnådd hos 94 % (115/122) av pasientene i studien C-SURFER.
- Koinfeksjon med hiv: SVR ble oppnådd hos 95 % (206/217) av pasientene i studien C-EDGE COINFECTION.
- Samtidig opiatbruk: I studien C-EDGE COSTAR ble SVR oppnådd hos 92 % (184/201) av pasientene som fikk aktiv behandling med en gang og hos 90 % (85/95) av pasientene som fikk placebo først og deretter aktiv behandling. Ved oppfølging 24 uker etter behandling var det imidlertid totalt 6 tilfeller av det som sannsynligvis var reinfeksjoner.

Indirekte sammenlikning MAIC

Resultatene fra MAIC viser at EBR/GZR er non-inferior til OMB/PAR/r + DAS ± RBV, for GT1a og GT1b uten cirrhose og GT1a med cirrhose. For GT1b med cirrhose er det ikke gjort MAIC. Dette er begrunnet med at SVR12 var 100 % for begge behandlingene og at matching derfor ikke ville endret noe på SVR12 for EBR/GZR.

Figuren under viser resultatene fra hovedanalysen.



Figur 1. Base case resultater fra MAIC analyse av EBR/GZR versus OMB/PAR/r + DAS ± RBV

Tabellene under viser resultater for hhv. pasienter med GT1a uten cirrhose, GT1a med cirrhose og GT1b uten cirrhose.

Tabell 6. Resultater fra MAIC analyse av EBR/GZR versus OMB/PAR/r + DAS ± RBV i GT1a uten cirrhose.

EBR/GZR Pre-match IPD SVR - no./total no. (%)	EBR/GZR Post-match IPD SVR - no./total no. ^a (%)	OMB/PAR/r12 + DAS12 + RBV12 SVR - no./total no. ^a (%)	EBR/GZR12 vs OMB/PAR/r12 + DAS12 + RBV12 - RR (95% CI)	p-value	Matched variables
Base case					
146/157 (93.0)	97/106 (91.5)	471/491 (95.9)	0.95 (0.90,1.01)	0.055	All
	97/106 (91.5)		0.95 (0.90,1.01)	0.055	No METAVIR
	126/135 (93.3)		0.97 (0.93,1.02)	0.204	No METAVIR or HCV RNA

Tabell 7. Resultater fra MAIC analyse av EBR/GZR versus OMB/PAR/r + DAS ± RBV i GT1a med cirrhose.

EBR/GZR Pre-match IPD SVR - no./total no. (%)	EBR/GZR Post-match IPD SVR - no./total no. ^a (%)	OMB/PAR/r12 + DAS12 + RBV12 SVR - no./total no. ^a (%)	EBR/GZR12 vs OMB/PAR/r24 + DAS24 + RBV24 - RR (95% CI)	p-value	Matched variables
Base case					
51/54 (94.4)	35/38 (92.1)	52/56 (92.9)	0.99 (0.88,1.12)	0.892	All
	43/47 (91.5)		1.01 (0.91,1.12)	0.902	No HCV RNA

Tabell 8. Resultater fra MAIC analyse av EBR/GZR versus OMB/PAR/r + DAS ± RBV i GT1b uten cirrhose

EBR/GZR Pre-match IPD SVR - no./total no. (%)	EBR/GZR Post-match IPD SVR - no./total no. ^a (%)	OMB/PAR/r12 + DAS12 + RBV12 SVR - no./total no. ^a (%)	EBR/GZR12 vs OMB/PAR/r12 + DAS12 - RR (95% CI)	p-value	Matched variables
Base case					
174/178 (97.8)	95/96 (99.0)	288/292 (98.6)	1.00 (0.98,1.03)	0.805	All
	98/100 (98.0)		0.99 (0.96,1.02)	0.658	No METAVIR
	135/137 (98.5)		1.00 (0.97,1.02)	0.941	No METAVIR or HCV RNA

Legemiddelverkets vurdering

Det er vist i kliniske studier at behandling med EBR/GZR i 12 uker gir høy SVR hos pasienter med GT1. Legemiddelverket velger å presentere resultater fra studiene separat (Tabell 5), og ikke sammenslått som i preparatomtale og EPAR. Studiepopulasjonene er for heterogene til at data kan fremstilles sammenslått.

Den indirekte sammenligningen (MAIC) kan legges til grunn for en kostnadsminimeringsanalyse av EBR/GZR vs. OMB/PAR/r + DAS ± RBV for behandling av HCV GT1. Det er vist at SVR for de to behandlingsregimene er sammenliknbare.

Kliniske eksperter påpeker at det er en fordel at EBR/GZR har enklere dosering (1 tablett daglig) enn OMB/PAR/r + DAS². Dette kan påvirke compliance hos pasienten. Tillegg av RBV er aktuelt for begge behandlingene.

² Viekirax (OMB/PAR/r) 2 tabletter 1 gang daglig kombinert med Exviera (DAS) 1 tablett 2 ganger daglig (morgen og kveld).

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Forekomst av bivirkninger i de kliniske studiene er omtalt i kapittel 1.2.1.

Legemiddelverkets vurdering

EBR/GZR har vist en gunstig bivirkningsprofil i kliniske studier. Det er ikke gjort en indirekte sammenligning av bivirkninger mellom EBR/GZR og OMB/PAR/r + DAS ± RBV. Det antas at bivirkningsforekomsten ikke er vesentlig forskjellig mellom disse to behandlingene.

4 LIS-ANBUD

Legemiddelverket vurderer at EBR/GZR kan inngå i LIS-anbud for HCV GT1 på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose. I LIS-anbudene legges det i dag til grunn at behandlingsalternativene har tilsvarende klinisk effekt, dvs. at rangeringen gjøres kun på bakgrunn av pris.

MSD har levert LIS-tilbud på EBR/GZR for 2016. Det er gjort en sammenligning av legemiddelkostnadene ved bruk av LIS-priser. Plassering av EBR/GZR i rangeringen av DAA i LIS-anbudet 2016 for HCV GT1 er vist i tabellen under. Rimeligste alternativ øverst. EBR/GZR har en høyere pris enn det rimeligste alternativet.

Tabell 9 Plassering av EBR/GZR i rangeringen av DAA i LIS-anbudet 2016 for HCV GT1

Legemiddel	Behandlingstid	Legemiddelfirma
Viekirax + Exviera + RBV	12 uker	Abbvie
Harvoni	8 uker	Gilead
Zepatier	12 uker	MSD
Harvoni + RBV	12 uker	Gilead
Zepatier + RBV	16 uker	MSD
Sovaldi + Olysio	12 uker	Gilead og Janssen

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I 2015 var det ca. 1100 pasienter som fikk behandling med ett av de nye DAA og omsetningen var på 528 millioner NOK. For GT1 tilsvarer dette ca. 440 pasienter og 210 millioner NOK. Dette var før det ble innført LIS-anbud for disse legemidlene.

EBR/GZR er et alternativ til andre DAA ved HCV GT1. Det antas at EBR/GZR ikke vil utvide bruken av DAA ved HCV GT1, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for DAA. Som følge av dagens LIS-anbefalinger, vil innføring av EBR/GZR derfor ikke gi vesentlige budsjettkonsekvenser.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av vekst i antall pasienter med HCV GT1 som får behandling med DAA samt LIS-anbudspriser og -anbefalinger.

6 KONKLUSJON

- **Kriteriet for alvorlighet er oppfylt**
Kronisk HCV infeksjon kan føre til alvorlige tilstander som levercirrhose (skrumplever), leverkreft og behov for levertransplantasjon.
- **Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt**
EBR/GZR har i kliniske studier vist høy SVR og gunstig bivirkningsprofil hos pasienter med GT1. En justert indirekte sammenligning (MAIC) viser at behandlingen har sammenlignbar effekt med OMB/PAR/r + DAS ± RBV, som på det nåværende tidspunkt er relevant komparator ved GT1.
- **LIS-anbud**
Legemiddelverket vurderer at EBR/GZR kan inngå i LIS-anbud for HCV GT1 på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose. Med gjeldende LIS-priser er behandlingstkosten for EBR/GZR i 12 uker høyere enn for OMB/PAR/r + DAS ± RBV i 12 uker.

Statens legemiddelverk, 09-11-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Randi Krontviet

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 Zepatier: Statens legemiddelverk; 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf.
3. 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>.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Available from: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>.
5. Zepatier: EPAR - Assessment report: European Medicines Agency; 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004126/WC500211237.pdf.
6. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1-13.
7. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2(8):e319-27.
8. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016.
9. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr., et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386(10003):1537-45.
10. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015;385(9973):1087-97.
11. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015;385(9973):1075-86.

12. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2016.
13. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health.* 2014;17(2):157-73.
14. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777-84.
15. Druyts E, Kanters S, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. The Use of Single-Arm Evidence In The Comparative Efficacy of Interferon-Free Antivirals for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Value Health.* 2015;18(7):A576.
16. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health.* 2012;15(6):940-7.
17. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(10):935-45.
18. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology.* 1997;50(6):683-91.
19. Hepatitt C - Nye legemidler gir bedre behandlingsmuligheter. En analyserapport utarbeidet av Oslo Economics på initiativ av AbbVie. September 2014.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

MSD har ingen kommentarer