

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Biktegravir/emtricitabin/ tenofovir-
alafenamid (Biktarvy) til
behandling av hiv-infeksjon

Vurdering av innsendt dokumentasjon

02-07-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer 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

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Biktarvy (biktegravir/emtricitabin/tenofovir-
alafenamid til behandling av hiv-infeksjon». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead. Legemiddelverket har vurdert om effekt og sikkerhet av Biktarvy er sammenlignbar med andre foretrukne legemiddelregimer til behandling av hiv-infeksjon, det vil si gruppe 1 i LIS-anbudets anbefalinger.

Bakgrunn

Biktarvy er en ny éntablettkombinasjon til behandling av hiv-infeksjon. Biktarvy består av en kombinasjon av tre ulike virkestoffer. To av disse, emtricitabin og tenofovir-
alafenamid, har vært på markedet i flere år og er en veletablert del av hiv-behandling i norsk klinisk praksis. Det tredje virkestoffet, biktegravir, er et nytt virkestoff i integrasehemmerklassen. Den generelle kliniske effekten ved bruk av Biktarvy til behandling av hiv-infeksjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelsen. Om lag 4000 pasienter mottar behandling for hiv-infeksjon i Norge i dag.

LIS-anbud

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

Gilead har levert tilbud på Biktarvy til LIS hiv-anbudet. Behandlingskostnader ved bruk av Biktarvy sammenlignet med andre legemidler i anbefalingene fra anbudet vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Biktarvy har i den kliniske studien GS-US-380-1489 vist å ha like god effekt som behandling med abakavir/lamivudin/dolutegravir med hensyn på å oppnå virologisk respons hos behandlingsnaive hiv-pasienter. I studien GS-US-380-1844 ble det dokumentert at virussupprimerte pasienter som skiftet fra et behandlingsregime bestående av abakavir/lamivudin/dolutegravir til Biktarvy opprettholdt den virologiske responsen i samme grad som pasienter som fortsatte behandling med abakavir/lamivudin/dolutegravir.

Alvorlighet og helsetap

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

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Biktarvy er kostnadseffektiv, kun om det har tilsvarende effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av hiv-infeksjon i gruppe 1 i LIS-anbudet. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med Biktarvy kan rettferdiggjøre at dette kan ha høyere pris enn andre behandlingsregimer i hiv-anbudet.

Legemiddelverkets vurdering

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

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 HIV-INFEKSJON	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	8
1.4 BEHANDLING AV HIV-INFEKSJON.....	9
1.4.1 <i>Behandling med biktgravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid (Biktarvy)</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Komparator</i>	12
1.4.4 <i>Behandling med abakavir/lamivudin/dolutegravir (Triumeq)</i>	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	13
3 PICO.....	16
3.1 PASIENTPOPULASJON	16
3.2 INTERVENSJON	17
3.3 KOMPARATOR.....	17
3.4 UTFALLSMÅL.....	18
3.4.1 <i>Effekt</i>	18
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	20
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	21
4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING	23
REFERANSER.....	24
APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	25
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	29

LOGG

Bestilling:	ID-nr: 2017_118: Biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid (Biktarvy) til behandling av hiv-infeksjon
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Gilead Sciences
Preparat:	Biktarvy
Virkestoff:	Biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid
Indikasjon:	Biktarvy er indisert til behandling av voksne som er infisert med humant immunsviktvirus 1 (hiv-1) uten nåværende eller tidligere påvist virusresistens mot integrasehemmerklassen, emtricitabin eller tenofovir.
ATC-nr:	J05AR20
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	08-12-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-02-2018
Klinikere kontaktet for første gang	-
LIS	11-06-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	12-06-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	14-06-2018
Rapport ferdigstilt:	02-07-2018
Saksbehandlingstid:	101 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Kliniske eksperter er ikke kontaktet i denne saken.
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

3TC	Lamivudin
ABC	Abakavir
Aids	Ervervet immunsvikt
ART	Antiretroviral terapi
ATV	Atazanavir
B	Biktegravir
C	Kobicistat
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
E	Elvitegravir
F	Emtricitabin
Hiv	Humant immunsviktvirus
INSTI	Integrasehemmer
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MCS	SF-36 mental component score
NRTI	Nuklosid-/nukleotid revers transkriptasehemmer
PCS	SF-36 physical component score
PI	Proteasehemmer
RTV	Ritonavir
SF-36	Short form 36-spørreskjema
TAF	Tenofovirafenamid
TDF	Tenofovirdisoproksil

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Biktegravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid (B/F/TAF) er et nytt éntabletsregime til behandling av humant immunsviktvirus (hiv). B/F/TAF er en fast kombinasjon bestående av tre ulike virkestoffer. Av disse er emtricitabin og tenofoviralafenamid allerede tilgjengelige på markedet og er godt etablerte i behandling av hiv-infeksjon i norsk klinisk praksis. Biktegravir er et nytt virkestoff i integrasehemmerklassen.

Fra 01.09.2018 iverksettes en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av hiv-infeksjon i Norge. Dette medfører at valg av legemiddelbehandling for pasienter med hiv skal styres av en rangering av godkjente behandlingsregimer, basert på hvilket regime som har laveste behandlingstkostnader. Denne metodevurderingen er derfor avgrenset til å kun vurdere hvorvidt B/F/TAF har sammenlignbar effekt og sikkerhet med andre foretrukne legemiddelregimer til behandling av hiv-infeksjon, det vil si legemidlene i gruppe 1 i LIS-anbudet.

1.2 HIV-INFEKSJON

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

Hvert år diagnostiseres rett over 200 nye hiv-tilfeller i Norge. Ved utgangen av 2017 var det diagnostisert 6 277 hiv-positive pasienter i Norge (2). Det anslås at omtrent 4 000 av disse mottar antiretroviral terapi (ART) rettet mot hiv-infeksjonen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

1.4 BEHANDLING AV HIV-INFEKSJON

1.4.1 Behandling med biktgravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid (Biktarvy)

- Indikasjon

Biktarvy er indisert til behandling av voksne som er infisert med humant immunsviktvirus 1 (hiv-1) uten nåværende eller tidligere påvist virusresistens mot integrasehemmerklassen, emtricitabin eller tenofovir.

- Virkningsmekanisme

- Biktgravir: En integrasehemmer. Virker ved å hemme enzymet integrase, og hindrer dermed at virus-DNAet inkorporeres i CD4-cellens eget DNA.
- Emtricitabin: En nukleosidanalogue revers transkriptasehemmer. Hemmer enzymet revers transkriptase, et enzym viruset behøver for å omdanne sitt enkelttrådet RNA til dobbeltrådet DNA, som igjen kan inkorporeres i vertscellens eget DNA.
- Tenofoviralfenamid: En nukleotidanalogue revers transkriptasehemmer. Hemmer enzymet revers transkriptase, et enzym viruset behøver for å omdanne sitt enkelttrådet RNA til dobbeltrådet DNA, som igjen kan inkorporeres i vertscellens eget DNA.

- Dosering

Én tablett daglig.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene assosiert med behandling med biktgravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid er diaré, hodepine, kvalme, utmattelse, svimmelhet og unormale drømmer.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling sikkerhetsprofil for B/F/TAF (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Infeksjon med HIV var tidligere en dødelig tilstand, men etter at effektive kombinasjoner av antiretroviral terapi (ART) ble introdusert, har infeksjonen gått over til å i de fleste tilfeller være en kronisk sykdom. Behandlingen er livslang, og har som formål å holde virusnivåene i blodet lave (hiv-RNA <500 kopier/ml etter 12 uker og <50 kopier/ml etter 24 uker) og CD4-nivået i blodet høyt, og dermed forhindre at infeksjonen fører til ervervet immunsvikt (aids). God etterlevelse av legemiddelbehandlingen er avgjørende for å unngå resistensutvikling og terapisvikt. Optimal legemiddelbehandling mot hiv fører til en betydelig reduksjon i morbiditet og dødelighet for hiv-pasienter (4, 5).

I dag anbefales det at alle pasienter med bekreftet hiv-infeksjon tilbys ART, uavhengig av CD4-nivåer. For å holde den virale belastningen lav og å redusere faren for resistensutvikling, består behandlingen alltid av en kombinasjon av flere ulike virkestoffer. Initialterapi for hiv-pasienter i Norge består alltid av to

nukleosid-/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI) som grunnpilar, i kombinasjon med enten en integrasehemmer (INSTI) eller en proteasehemmer (PI) med booster (5).

Tabell 1: Anbefalte virkestoffer til behandling av ART-naive pasienter (5).

Legemiddelgruppe	Virkestoff
NRTI	Tenofovirdisoproksil Tenofoviralafenamid Emtricitabin Abakavir Lamivudin
INSTI	Dolutegravir Elvitegravir Raltegravir
PI	Darunavir
Booster	Ritonovair Kobicistat

For ART-erfarne pasienter foreligger det enda flere behandlingsalternativer enn de som er nevnt i tabellen over. Det foreligger i dag mange legemiddelkombinasjoner av virkestoffene i Tabell 1 på markedet, både som éntablettskombinasjoner eller flertablettskombinasjoner (2-4 tabletter). Alle behandlingsregimene bestående av virkestoffene i Tabell 1 anses i utgangspunktet som likeverdige alternativer, men aspekter som bivirkningsprofil, pasientens HLA-B*5701-status¹, praktiske hensyn mv. kan påvirke valg av behandlingsregime for den enkelte (5).

LIS-anbud

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

Forskrivende leger skal i utgangspunktet benytte det rimeligste behandlingsregimet fra anbudsanbefalingene ved valg av behandling, men kan ved medisinske årsaker velge et dyrere alternativ. Hvis dette er tilfelle skal valg av behandling følge rangeringen i anbefalingene. Avvik fra føringene i anbudet skal begrunnes i pasientens journal. Rangeringen av behandlingsregimer i gruppe 1 i anbefalingene er vist i Tabell 2.

¹ HLA-B*5701: Genotypisk variant som disponerer for hypersensitivitet for abakavir.

Tabell 2: Legemiddelregimer i gruppe 1 i LIS hiv-anbudet for perioden 01.09.2018-01.09.2019, rangert etter behandlingskostnad per år (6).

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

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

1.4.3 Komparator

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

Siden det foreligger direkte sammenlignende studier mellom B/F/TAF og éntablettskombinasjonen abakavir/lamivudin/dolutegravir (ABC/3TC/DTG) i både ART-naive og ART-erfarne pasienter, vil dette bli brukt som hovedkomparator i den videre analysen.

1.4.4 Behandling med abakavir/lamivudin/dolutegravir (Triumeq)

- Indikasjon
Behandling av voksne og ungdom >12 år, som veier minst 40 kg, som er infisert med humant immunsviktvirus (hiv). Alle pasienter, uavhengig av etnisitet, bør screenes for HLA-B*5701-allelet før initiering av behandling med abakavir. Pasienter med ukjent HLA-B*5701-status som tidligere har tolerert abakavir bør også screenes før gjenoppstart av abakavir. Kjente bærere av HLA-B*5701-allelet bør ikke bruke abakavir.
- Virkningsmekanisme
 - Dolutegravir: En integrasehemmer. Virker ved å hemme enzymet integrase, og hindrer dermed at virus-DNAet inkorporeres i CD4-cellens eget DNA.
 - Abakavir: En nukleosidanalogue revers transkriptasehemmer. Hemmer enzymet revers transkriptase, et enzym viruset behøver for å omdanne sitt enkelttrådet RNA til dobbeltrådet DNA, som igjen kan inkorporeres i vertscellens eget DNA.
 - Lamivudin: En nukleosidanalogue revers transkriptasehemmer. Hemmer enzymet revers transkriptase, et enzym viruset behøver for å omdanne sitt enkelttrådet RNA til dobbeltrådet DNA, som igjen kan inkorporeres i vertscellens eget DNA.
- Dosering
Anbefalt dose er 1 tablett 1 gang daglig. Anbefales ikke til pasienter <40 kg. Separate preparater av dolutegravir, abakavir eller lamivudin bør benyttes dersom seponering eller dosejustering av ett av virkestoffene er indisert.
- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene assosiert med behandling med abakavir/lamivudin/dolutegravir er søvnmangel, hodepine, kvalme, diaré og utmattelse. Overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå hos enkelte pasienter.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for ABC/3TC/DTG (7).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for at B/F/TAF fikk innvilget markedsføringstillatelse består av fire kliniske fase III-studier; to i ART-naive og to i ART-erfarne pasienter. Gilead har sendt inn dokumentasjon fra disse fire studiene, oppsummert i Tabell 3.

Gilead har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Dokumentasjon fra følgende studier sendt inn, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning / kontrollarm	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
GS-US-380-1489 (8)	ART-naive voksne pasienter (n=629)	B/F/TAF	ABC/3TC/DTG	Andel pasienter med serum hiv-RNA <50 kopier/ml ved uke 48	Andel pasienter med serum hiv-RNA <50 kopier/ml ved uke 96 og 144; andel pasienter med serum hiv-RNA <20 kopier/ml ved uke 48, 96 og 144; CD4-tall; benmineraltetthet
GS-US-380-1490 (9)	ART-naive voksne pasienter (n=645)	B/F/TAF	DTG+F/TAF	Andel pasienter med serum hiv-RNA <50 kopier/ml ved uke 48	Andel pasienter med serum hiv-RNA <50 kopier/ml ved uke 96 og 144; andel pasienter med serum hiv-RNA <20 kopier/ml ved uke 48, 96 og 144; CD4-tall;
GS-US-380-1878	ART-erfarne virussupprimerte voksne pasienter (n=577)	B/F/TAF	ATV eller DRV med booster + FTC/TDF eller ABC/3TC	Andel pasienter med hiv-RNA ≥50 kopier/ml ved uke 48	Andel pasienter med serum hiv-RNA <50 kopier/ml ved uke 48; CD4-tall
GS-US-380-1844	ART-erfarne virussupprimerte voksne pasienter (n=563)	B/F/TAF	ABC/3TC/DTG	Andel pasienter med hiv-RNA ≥50 kopier/ml ved uke 48	Andel pasienter med serum hiv-RNA <50 kopier/ml ved uke 48; CD4-tall; benmineraltetthet

ART=antiretroviral terapi; B/F/TAF=biktegravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid; ABC/3TC/DTG=abakavir/lamivudin/dolutegravir; DTG+FTC+TAF=dolutegravir+emtricitabin/tenofoviralafenamid; ATV=atazanavir; DRV=darunavir

Pågående studier

Gilead opplyser at følgende studier av B/F/TAF pågår:

- GS-US-380-1961: Fase III-studie av effekt og sikkerhet ved å skifte til behandling med B/F/TAF sammenlignet med å fortsette behandling med E/C/F/TAF, E/C/F/TDF eller ATV+RTV+F/TDF i virussupprimerte kvinner (NCT02652624)
- GS-US-380-1474: Fase II-/III-studie av farmakokinetikk, sikkerhet og effect av B/F/TAF hos virussupprimerte ungdommer og barn (NCT02881320)
- GS-US-380-4030: Fase III-studie av effekt og sikkerhet ved å skifte fra behandling med DTG+F/TAF eller F/TDF til behandling med B/F/TAF hos virussupprimerte pasienter (NCT03110380)
- GS-US-380-4449: Fase IIIb-studie av effekt og sikkerhet ved å skifte til behandling fra E/C/F/TAF til B/F/TAF hos virussupprimerte eldre pasienter >65 år (NCT03405935)
- GS-US-380-4458: Fase III-studie av effekt og sikkerhet av B/F/TAF sammenlignet med DTG+F/TDF hos behandlingsnaive pasienter som er ko-infiserte med hepatitt B (NCT03547908)

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt og sikkerhet av B/F/TAF er dokumentert gjennom fire randomiserte, kontrollerte kliniske fase III-studier. Legemiddelverket mener den foreliggende kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig som grunnlag for vurdering av relativ effekt og sikkerhet i en metodevurdering.

Studiene GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 (heretter omtalt kun som henholdsvis 1489 og 1490), var begge non-inferiority-studier utført på en ART-naiv populasjon. Studiene GS-US-380-1878 og GS-US-380-1844 (heretter omtalt som henholdsvis 1878 og 1844) var begge non-inferiority studier på en ART-erfaren populasjon. Alle de fire studiene, med unntak av 1878, var dobbeltblindede. Legemiddelverket mener i dette tilfellet det er hensiktsmessig å vektlegge studier på både ART-naive og -erfarne pasienter, da de kommende LIS-anbefalingene for behandling av hiv-infeksjon omfatter både nye pasienter og pasienter som skal skifte behandlingsregime.

I både 1489 (ART-naive) og 1844 (ART-erfarne) ble behandling med B/F/TAF sammenlignet med éntablettkombinasjonen ABC/3TC/DTG, som i likhet med B/F/TAF er en fast kombinasjon bestående av to NRTIer (ABC/3TC) og én INSTI (DTG). Behandling med ABC/3TC/DTG er plassert i LIS-anbudets gruppe 1, det vil si det er blant de foretrukne behandlingsregimene i klinisk praksis. Videre er ABC/3TC/DTG den mest brukte éntablettkombinasjonen i norsk klinisk praksis i dag. Studiene 1489 og 1844 synes derfor mest relevante med hensyn på norsk klinisk praksis og behandlingsanbefalingene fra anbudet. Legemiddelverket vil derfor vektlegge disse studiene i denne metodevurderingen.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

ART-naive

Av de 213 nye HIV-tilfellene som ble rapportert i 2017 var 73 % menn og 27 % kvinner (2). Over 80 % av de nye tilfellene var pasienter med alder 20-49 år. Majoriteten av nye hiv-pasienter i Norge er i aldersgruppen 30-39 år (10). I henhold til norske retningslinjer skal alle pasienter med hiv-infeksjon tilbys ART, uavhengig av CD4-tall (5).

ART-erfarne

Ifølge norske faglige retningslinjer gjøres skifte av behandlingsregime hos pasienter med god viruskontroll (hiv-RNA <50 kopier/ml) relativt ofte på grunn av bivirkninger, interaksjonsproblematikk, problemer med matinntak o.l. Skifte av behandlingsregime kan også skje som følge av terapivikt under det pågående regimet, definert som minst to målinger med hiv-RNA >50 kopier/ml etter start hos pasienter med pågående ART. Faktorer som kan bidra til terapivikt inkluderer dårlig etterlevelse av legemiddelbehandlingen, resistensutvikling, interaksjoner med andre legemidler pasienter bruker mv. Ved skifte av behandlingsregime skal de samme vurderinger gjøres som ved oppstart av initial terapi (5).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Studie 1489

For å kvalifisere til deltakelse i studie 1489 måtte pasientene være infiserte med hiv, være tidligere ubehandlet for infeksjonen, ha serum-hiv-RNA >500 kopier/ml og ingen tegn på resistens mot emtricitabin, tenofovir, abakavir eller lamivudin. Pasientene måtte i tillegg ha adekvat nyrefunksjon og ha negativ HLA-B*5701-allelprøve. Av de inkluderte deltakerne var ca. 90 % menn og medianalderen var 31 og 32 år i henholdsvis B/F/TAF- og ABC/3TC/DTG-armen.

Studie 1844

Studien inkluderte pasienter som stod på kombinasjonsbehandling med DTG, ABC og 3TC i enten én- eller flertabletsregime. Pasientene måtte ha stått på denne behandlingen i minst 3 måneder og være virussupprimerte (<50 kopier hiv-RNA/ml). Av de inkluderte pasientene var 87,6 % og 89,7 % menn og medianalderen var 47 og 45 år i henholdsvis B/F/TAF- og ABC/3TC/DTG-armen.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjonskriteriene i studie 1489 var noe strengere enn det som er tilfelle i norsk klinisk praksis, ettersom det ikke er noe krav at hiv-RNA skal være over et visst nivå for at ART-naive pasienter skal motta

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

behandling for hiv-infeksjon. Legemiddelverket anser likevel pasientene fra studien som tilstrekkelig lik den norske pasientpopulasjonen.

Som nevnt over gjøres skifte av behandling hos pasienter med god viruskontroll relativt ofte av ulike årsaker. Alle pasientene i studie 1844 hadde hiv-RNA <50 kopier/ml og kan i så måte anses å representere virussupprimerte pasienter som skifter behandlingsregime på grunn av for eksempel bivirkninger, interaksjonsproblematikk etc. Legemiddelverket mener populasjonen i studie 1844 er tilstrekkelig lik den norske pasientpopulasjonen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale er anbefalt dosering av B/F/TAF 1 tablett 1 gang daglig for både ART-naive og -erfarne pasienter, med eller uten samtidig inntak av mat (3).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I begge studiene ble B/F/TAF administrert i henhold til godkjent preparatomtale i opptil 96 uker (studie 1489) og 48 uker (studie 1844).

Legemiddelverkets vurdering

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

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

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

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

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I begge studiene fikk pasientene i komparatorarmen éntablettkombinasjonen ABC/3TC/DTG administrert i henhold til godkjent preparatomtale, det vil si 1 tablett 1 gang daglig med eller uten samtidig inntak av mat.

Legemiddelverkets vurdering

Éntablettkombinasjonen ABC/3TC/DTG er plassert i gruppe 1 i anbefalingene fra hiv-anbudet, og er dermed blant de foretrukne behandlingsoalternativene ved behandling av hiv-infeksjon til både ART-naive og -erfarne pasienter.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Studie 1489

Det primære endepunktet i studien var andel pasienter med virologisk respons, definert som serum hiv-RNA <50 kopier/ml, etter 48 uker med behandling. Resultatet fra det primære endepunktet er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Virologiske utfall etter 48 uker i studie 1489 (8).

	B/F/TAF group (n=314)	DTG/ABC/3TC group (n=315)	B/F/TAF vs DTG/ABC/3TC	
			Difference (95% CI)*	p value†
HIV-1 RNA <50 copies per mL	290 (92.4%)	293 (93.0%)	-0.6% (-4.8 to 3.6)	0.78
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	3 (1.0%)	8 (2.5%)
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	2 (0.6%)	6 (1.9%)
Discontinued because of poor efficacy	0	0
Discontinued for other reasons (last available HIV-1 RNA ≥50 copies per mL)‡	1 (0.3%)	2 (0.6%)
No virological data	21 (6.7%)	14 (4.4%)
Discontinued because of adverse event or death	0	4 (1.3%)
Discontinued for other reasons (last available HIV-1 RNA <50 copies per mL)‡	16 (5.1%)	9 (2.9%)
Missing data, but receiving study drug	5 (1.6%)	1 (0.3%)

Data are n (%) or n/N (%), unless otherwise specified. B/F/TAF=bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide. DTG/ABC/3TC=dolutegravir, abacavir, and lamivudine. * Difference (95-002% CI for snapshot analysis, 95% CI for missing-equals-failure and missing-equals-excluded analyses) based on Mantel-Haenszel proportions adjusted by baseline HIV-1 RNA (≤100 000 vs >100 000 copies per mL) and region (USA vs ex-USA). †p value based on the Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by baseline HIV-1 RNA (≤100 000 vs >100 000 copies per mL) and region (USA vs ex-USA). ‡Other reasons include participants who discontinued study drug at the investigator's discretion, withdrawal at the decision of the participant, loss to follow-up, non-compliance with study drug, protocol violation, pregnancy, and study termination by the sponsor.

Virologisk respons ble vurdert etter *FDA snapshot*-metoden, det vil si at alle pasienter med manglende virologiske data ved uke 48 regnes å ikke ha oppnådd virologisk respons (11). Resultatet bekreftet non-

inferiority av B/F/TAF sammenlignet med ABC/3TC/DTG innenfor en forhåndsdefinert margin på 12 %. Kun 3 pasienter i B/F/TAF-gruppen og 8 pasienter i ABC/3TC/DTG-gruppen hadde bekreftet serum hiv-RNA >50 kopier/ml etter 48 uker. De resterende pasientene som ikke ble regnet å ha virologisk respons i begge grupper skyldtes manglende virologiske data, men i henhold til *FDA snapshot*-metode ble disse pasientene ansett som å ikke ha respondert på behandlingen. Analyser av subgrupper i studien viste at den virologiske responsen var lik, uavhengig av pasientenes alder, kjønn, rase, baseline virusbelastning, baseline CD4 celleantall og region de ble rekruttert fra.

Endring i CD4-tall fra baseline var et sekundært endepunkt i studien. Det ble observert en økning i nivåene av CD4-celler blant pasientene i begge studiearmene. Etter 48 uker var det ingen statistisk signifikant forskjell i økningen av CD4-tall mellom B/F/TAF- og ABC/3TC/DTG-gruppene.

Studie 1844

Det primære endepunktet i studien var andel pasienter med virologisk svikt, definert som serum hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml etter 48 uker. Resultatet er vist i Tabell 5.

Tabell 5: Virologiske utfall etter 48 uker i studie 1844.

	Study GS-US-380-1844	
	B/F/TAF (n=282)	ABC/DTG/3TC (n=281)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	264 (93,6 %)	267 (95,0 %)
Treatment Difference (95% CI)	-1.4% (-5.5% to 2.6%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL^a	3 (1,1 %)	1 (0,4 %)
Treatment Difference (95% CI)	0.7% (-1.0% to 2.8%)	
No Virologic Data at Week 48 Window	15 (5,3 %)	13 (4,6 %)
Discontinued Study Drug Due to AE or Death and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL	5 (1,8 %)	2 (0,7 %)
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL ^b	5 (1,8 %)	9 (3,2 %)
Missing Data During Window but on Study Drug	5 (1,8 %)	2 (0,7 %)
<p>a Includes patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.</p> <p>b Includes patients who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy, e.g. withdrew consent, loss to follow-up, etc.</p>		

Kun 3 pasienter i B/F/TAF-gruppen og 1 pasient i ABC/3TC/DTG-gruppen hadde bekreftet virologisk svikt. Resultatet bekreftet non-inferiority av å skifte behandlingsregime fra ABC/3TC/DTG til B/F/TAF, sammenlignet med å opprettholde behandling med ABC/3TC/DTG innenfor en forhåndsdefinert margin

på 4 %. Resultatene var like på tvers av undergrupper etter alder, kjønn, rase og region de ble rekruttert fra.

Nivåene av CD4-celler ble opprettholdt hos pasientene i begge armer fra baseline til uke 48, og ingen statistisk signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene ble observert.

Legemiddelverkets vurdering

Endepunkter relatert til virologisk respons anses som et relevant og viktig endepunkt for å vurdere effekt av behandling av hiv-infeksjon, og det er godt dokumentert at lav viral belastning er assosiert med redusert risiko for at infeksjonen progredierer til aids eller død (4). Hiv-RNA <50 kopier/ml er også behandlingsmål for hiv-behandling i norsk klinisk praksis (5).

De kliniske studiene 1489 og 1844 dokumenterer at B/F/TAF er non-inferior mot ABC/3TC/DTG med hensyn på å redusere den virale belastningen hos ART-naive pasienter, og å holde den virale belastningen lav hos virussupprimerte pasienter.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsprofilene som ble observert i studie 1489 og 1844 er vist i Tabell 6 og Tabell 7.

Tabell 6: Bivirkninger i studie 1489.

	B/F/TAF (n=314)	ABC/3TC/DTG (n=315)
Any AE	265 (84.4)	283 (89.8)
Grade 3 or 4 AE	23 (7.3)	24 (7.6)
SAE	19 (6.1)	25 (7.9)
Drug-related AE	82 (26.1)	127 (40.3)
Drug-related SAE	1 (0.3)	1 (0.3)
Any AE leading to study drug discontinuation	0 (0.0)	4 (1.3)
Nausea	32 (10.2)	72 (22.9)
Diarrhoea	40 (12.7)	41 (13.0)
Headache	36 (11.5)	43 (13.7)
Upper respiratory tract infection	20 (6.4)	34 (10.8)
Nasopharyngitis	23 (7.3)	29 (9.2)
Fatigue	19 (6.1)	27 (8.6)
Syphilis	12 (3.8)	25 (7.9)
Insomnia	14 (4.5)	20 (6.3)
Arthralgia	11 (4.5)	19 (6.0)
Vomiting	12 (3.8)	17 (5.4)
Cough	20 (6.4)	8 (2.5)
Bronchitis	10 (3.2)	16 (5.1)
Abdominal pain	9 (2.9)	16 (5.1)

Tabell 7: Bivirkninger i studie 1844.

	B/F/TAF (n=282)	ABC/3TC/DTG (n=281)
Any AE	225 (78.8)	225 (80.1)
Grade 3 or 4 AE	16 (5.7)	10 (3.6)
SAE	15 (5.3)	22 (7.8)
Drug-related AE	23 (8.2)	44 (15.7)
Drug-related SAE	1 (0.4)	0 (0.0)
Any AE leading to study drug discontinuation	6 (2.1)	2 (0.7)
Upper respiratory tract infection	29 (10.3)	27 (9.6)
Nasopharyngitis	20 (7.1)	22 (7.8)
Headache	19 (6.7)	21 (7.5)
Diarrhoea	24 (8.5)	14 (5.0)
Arthralgia	19 (6.7)	10 (3.6)
Insomnia	8 (2.8)	14 (5.0)

B/F/TAF ble generelt godt tolerert i begge studier, og de fleste bivirkninger var av mild til moderat art. Bivirkningsprofilen var generelt lik uavhengig av om pasientene var ART-naive eller virussupprimerte. Ingen vesentlige forskjeller mellom behandlingsgruppene ble observert, og andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger var lav og generelt lik mellom behandlingsgruppene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det ikke er dokumentert vesentlige forskjeller i bivirkningsprofilen mellom B/F/TAF og ABC/3TC/DTG.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Livskvalitet ble i begge studiene målt ved bruk av Short Form 36 Health Survey-spørreskjemaet (SF-36), et generisk instrument for å måle pasientens egenrapporterte helserelevante livskvalitet. Ut fra pasientenes besvarelse ble det beregnet separate verdier for pasientenes fysiske (PCS) og mentale (MCS) helserelevante livskvalitet.

Ved baseline var PCS- og MCS-skårene generelt like mellom behandlingsarmene i begge studier. Ved uke 48 var MCS- og PCS-skårene i all hovedsak uforandret i både B/F/TAF- og ABC/3TC/DTG-armene i begge studier. Ingen statistisk signifikante forskjeller i MCS eller PCS mellom behandlingsgruppene ble observert i studiene.

Legemiddelverkets vurdering

SF-36 er i utgangspunktet ikke et foretrukket måleinstrument av helserelevante livskvalitet i helseøkonomiske vurderinger, da det ikke er preferansebasert (12). Dette er imidlertid mindre relevant i

denne saken ettersom denne metodevurderingen kun har som formål å vurdere om det foreligger vesentlige forskjeller mellom behandlingene. Legemiddelverket godtar derfor at SF-36 ble brukt til å måle helse relatert livskvalitet i dette tilfellet.

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at behandling med B/F/TAF er likeverdige med ABC/3TC/DTG med hensyn på innvirkning på pasientenes helse relaterte livskvalitet.

4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING

I studiene 1489 og 1844 ble det demonstrert at B/F/TAF var likeverdig med ABC/3TC/DTG, både med hensyn på virussuppresjon og bivirkningsprofil hos henholdsvis behandlingsnaive og virussupprimerte pasienter. Den relative effekten er dokumentert i inntil 48 uker etter oppstart med behandling. Ingen vesentlige forskjeller i innvirkning på helse relatert livskvalitet mellom behandlingsgruppene ble observert i studiene. Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at B/F/TAF har sammenlignbar effekt og sikkerhet med ABC/3TC/DTG.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med B/F/TAF er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med B/F/TAF – for eksempel at det er en éntablettkombinasjon, at det er ikke behov for HLA-B*5701-test før behandlingsstart, lavere prevalens av enkelte bivirkninger, mindre tablettstørrelse enn andre preparater mm. – kan rettferdiggjøre at B/F/TAF kan ha en høyere pris enn andre behandlingsregimer i anbefalingene fra LIS-anbudet på legemidler til behandling av hiv-infeksjon.

Statens legemiddelverk, 02-07-2018

Camilla Hjelm (e.f.)
Lagleder

Morten Søndena
Saksutreder

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok. T1.9 - Hiv-infeksjon og aids 2016 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2Bhiv/1617>.
2. Folkehelseinstituttet. Hivsituasjonen i Norge per 31. desember 2017 2018 [Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/tema/gonore-syfilis-hiv-klamydia/hiv-arsoppgjør-2017.pdf>.
3. European Medicines Agency. Preparatomtale - Biktarvy. 2018.
4. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV 2016 [Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
5. Norsk forening for infeksjonsmedisin. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2018 [Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/232495/HivRetningslinjer2018.pdf>.
6. Sykehusinnkjøp divisjon legemidler. LIS-HIV AVTALE I PERIODEN 01.09.2018 – 01.09.2019. 2018.
7. European Medicines Agency. Preparatomtale - Triumeq 2014 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002754/WC500175596.pdf.
8. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063-72.
9. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2073-82.
10. Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Statistikk over ny HIV-tilfeller, fordelt på kjønn og aldersgrupper (2018) 2018 [
11. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf.
12. The University of Sheffield. SF-6D [Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/scharr/sections/heds/mvh/sf-6d>.

APPENDIKS 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):

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

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

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Gilead viser til omtalen i Legemiddelverkets metodevurdering av Helsenytt/helsetap delkapittel 3.4.3. Legemiddelverket velger her å gjengi bare deler av funnene i innsendt dokumentasjon, uten at det er redegjort for hvorfor. Vi stiller oss uforstående til dette. Den dokumentasjonen Legemiddelverket har fått oversendt, viser i tillegg at analyser av livskvalitetsdataene fra disse studiene indikerte visse fordeler for B/F/TAF for noen behandlingssymptomer, eksempelvis oppkast og hodepine. Det er således, etter vårt syn, grunn til å hevde at B/F/TAF er minst like godt som ABC/3TC/DTG.

Gilead har stor respekt for at Legemiddelverket mener at SF-36 er lite egnet til bruk i helseøkonomiske vurderinger. Det er godt mulig at andre verktøy er bedre enn SF-36. Men all den tid SF-36 er et verktøy som lenge har vært anbefalt i Legemiddelverkets retningslinjer gyldig ut juni 2018, stiller vi oss uforstående til dette. Legemiddelverket har gjennom lang tid etterlyst H2H-studier med direkte bruk av generiske livskvalitetsmåleinstrumenter, slik som i dette tilfellet. Metodikken og resultatene bidrar således til å kaste lys over den beslutningen som skal tas på en relevant måte.

For øvrig har Gilead ingen kommentarer til rapporten.