

Hurtig metodevurdering

Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir)
til behandling av
kronisk hepatitt C genotype 3

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

09-09-2016

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir – SOF/VEL) er et legemiddel til behandling av kronisk hepatitt C (HCV). Denne metodevurderingen gjelder behandling med SOF/VEL ved HCV genotype 3 (GT3) til pasienter over 40 år som ikke kan bruke interferon og til pasienter med dekompensert cirrhose. I overkant av 120 pasienter er aktuelle for behandling med SOF/VEL ved HCV GT3 hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Alvorlighet og helsetap

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

Effekt

Epclusa er en fast kombinasjon av sofosbuvir (SOF) og velpatasvir (VEL), SOF er en pangentypisk NS5B polymerasehemmer og VEL er en NS5A hemmer.

I den kliniske studien ASTRAL-3 har SOF/VEL i 12 uker (n = 277) vist høy SVR (95% (95% KI, 92 – 98)) og gunstig bivirkningsprofil hos pasienter med GT3. En justert indirekte sammenligning (MAIC) viser sammenlignbar effekt av SOF/VEL og SOF + daklatasvir (DCV) +/- ribavirin (RBV) hos pasienter med GT3.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at SOF/VEL kan inngå i LIS-anbud for HCV GT3 på like vilkår som SOF + DCV +/- RBV, dvs. til pasienter over 40 år som ikke kan bruke interferon og til pasienter med dekompensert cirrhose. Med gjeldende LIS-priser er behandling med SOF/VEL i 12 uker billigere enn SOF + DCV i 12 uker.

Gjeldende LIS-anbefalinger for GT3 om å bruke pegINF + RBV til pasienter under 40 år uten cirrhose samt SOF + pegINF + RBV til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose uansett alder, blir ikke berørt av dette.

Kliniske eksperter påpeker at det kan være en fare for at SOF/VEL i noen grad vil erstatte interferonbaserte behandlinger ved GT3 i klinisk praksis, og da i hovedsak SOF + pegINF + RBV. Behandlingskostnaden for SOF/VEL er betydelig høyere enn for SOF + pegINF + RBV, og det er ikke vurdert om SOF/VEL er kostnadseffektiv sammenlignet med SOF + pegINF + RBV.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk SOF/VEL til behandling av kronisk HCV GT3 hos pasienter over 40 år som ikke kan bruke interferon og hos pasienter med dekompensert cirrhose vil være en besparelse på rundt 20 millioner NOK årlig med dagens LIS-priser. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

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

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 sofosbuvir/velpatasvir</i>	7
1.2.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	8
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	10
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikning (MAIC)</i>	11
2.1.3 <i>Pågående studier</i>	12
3 PICO.....	13
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	13
3.2 INTERVENSJON	14
3.3 KOMPARATOR.....	14
3.4 UTFALLSMÅL.....	15
3.4.1 <i>Effekt</i>	15
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	18
4 LIS-ANBUD.....	19
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	19
6 KONKLUSJON.....	20
REFERANSER.....	21
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	22

LOGG

Bestilling:	ID2016_037: Sofosbuvir og velpatasvir til behandling av kronisk hepatitt C <i>Denne metodevurderingen gjelder genotype 3 til pasienter over 40 år som ikke kan bruke interferon og til pasienter med dekompensert cirrhose. Metodevurdering av sofosbuvir/velpatasvir ved andre genotyper og til andre pasientgrupper med genotype 3 kommer i egne rapporter. Denne prioriteringen er etter ønske fra Gilead.</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Gilead Sciences Norway AS
Preparat:	Epclusa
Virkestoff:	Sofosbuvir og velpatasvir
Indikasjon:	Epclusa er indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus- (HCV) infeksjon hos voksne
ATC-nr:	J05AX

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-04-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31-05-2016
Klinikere kontaktet for første gang	30-08-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	16-06-2016
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	17-06-2016
Saksbehandlingstid:	101 dager hvorav 56 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma
Rapport ferdigstilt:	09-09-2016
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
DCV	daklatasvir (Daklinza)
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
pegIFN	pegylert interferon
RBV	ribavirin
RNA	ribonukleinsyre
SOF	sofosbuvir (Sovaldi)
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 sofosbuvir/velpatasvir

Indikasjon

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

Virkningsmekanisme

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

Dosering

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

Tabell 1 Anbefalt behandling og varighet for alle HCV-genotyper

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

Bivirkninger

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

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon (2).

1.2.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

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

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

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

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

Tabell 2 Krav til målemetoder og verdier for leverfibrose

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

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

Denne metodevurderingen gjelder GT3. Metodevurdering av SOF/VEL ved andre genotyper kommer i egne rapporter på et senere tidspunkt. Denne prioriteringen er etter ønske fra Gilead.

LIS-anbefalinger ved GT3 for avtaleperioden 01-03-16 – 28-02-17 er vist i tabellen under.

Tabell 3 LIS-anbefaling for valg av legemiddel til behandling av HCV GT3

	Anbefalt	Alternativ
Under 40 år uten cirrhose	pegINF + RBV	
Over 40 år	SOF + pegINF + RBV	SOF + daklatasvir (DCV)
Cirrhose uansett alder	SOF + pegINF + RBV	
Dekompensert cirrhose	SOF + DCV + RBV	

*SOF/VEL vil være et alternativ til andre interferonfrie behandlinger ved GT3, dvs. et alternativ til SOF + DCV +/- RBV. Det er derfor **SOF + DCV +/- RBV** som er relevant sammenligning i vurderingen av om SOF/VEL er kostnadseffektiv behandling.*

Gilead har ikke sammenlignet effekten av SOF/VEL med hhv. pegINF + RBV og SOF + pegINF + RBV ved GT3, noe som ville kreve justerte indirekte sammenligninger. Kostnadseffektiviteten av SOF/VEL sammenlignet med de interferonbaserte behandlingene er derfor ikke vurdert. Med gjeldende LIS-pris er behandling med SOF/VEL dyrere enn SOF + pegINF + RBV. Denne metodevurderingen vil ikke påvirke anbefalingen om å bruke pegINF + RBV til pasienter under 40 år uten cirrhose eller anbefalingen om å bruke SOF + pegINF + RBV til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose uansett alder.

For GT3 er metodevurderingen dermed avgrenset til pasienter over 40 år som ikke kan bruke interferon og til pasienter med dekompenert cirrhose.

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 2015 med oppdaterte retningslinjer for behandling av kronisk HCV (4). Ved GT3 anbefales SOF + pegINF + RBV i 12 uker, SOF + RBV i 24 uker eller DCV + SOF +/- RBV i 12 – 24 uker. SOF/VEL var ikke godkjent på dette tidspunktet. EASL guidelines tar ikke hensyn til kostnadseffektivitet i sine anbefalinger.

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN

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

Tabell 24 Oversikt over kliniske studier for SOF/VEL

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

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudier

Denne metodevurderingen gjelder kun GT3, og studien ASTRAL-3 er derfor mest relevant. ASTRAL-4 er brukt som underlag for effekt av SOF/VEL hos pasienter med dekompenisert cirrhose.

Tabell 3 Metode ASTRAL-3

Design	Randomisert, åpen, multisenter, fase 3 Randomiseringen var stratifisert på cirrhosestatus (med/uten) og tidligere behandling (naiv/erfaren)
Pasientpopulasjon	Kronisk HCV GT 3 Behandlingsnaive eller tidligere behandlet Uten cirrhose eller kompensert cirrhose. Ekskludert: pasienter med hepatitt B virus eller hiv, tidligere behandling med polymerasehemmer (NS5B-hemmer) eller NS5A-hemmer, dekompenisert cirrhose N = 552

Intervensjon	SOF/VEL i 12 uker
Komparator	SOF + RBV i 24 uker
Primært utfallsmål	SVR12
Sekundære utfallsmål	SVR4 SVR24 Andel med HCV RNA < LLOQ (laveste grense for kvantifisering) under behandling Andel med virologisk svikt under behandling Resistens mot SOF og VEL under og etter behandling

Legemiddelverkets vurdering

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

ASTRAL-3 er den største studien av nye DAA hos pasienter med GT3 hittil (N = 552), og det er styrke at den har en komparatorarm, selv om denne komparatoren (SOF + RBV i 24 uker) ikke er den mest relevante i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket vurderer at studien er egnet for denne metodevurderingen.

2.1.2 Indirekte sammenlikning (MAIC)

Opprinnelig innsendt dokumentasjon fra Gilead for sammenlikning av SOF/VEL med andre behandlingsregimer ved GT3 var ujusterte (naive) sammenlikninger. Slike ujusterte sammenlikninger er beheftet med bias og gir svært usikre resultater. Den mest relevante komparatoren for interferonfri behandling av GT3 i Norge på nåværende tidspunkt er SOF + DCV +/- RBV. Legemiddelverket etterspurte derfor en indirekte sammenlikning av SOF/VEL versus SOF + DCV +/- RBV ved hjelp av matched-adjusted indirect comparison (MAIC) som beskrevet av Signorovitch et al 2010 (9).

Produsenten leverte en MAIC hvor individuelle pasientdata fra ASTRAL-3 ble matchet med aggregerte data fra studiene ALLY-3 og ALLY-3+ av DCV + SOF +/- RBV. Karakteristika som ble matchet var kjønn, rase, IL-28B GT, HCV RNA nivå, andel med cirrhose, behandlingsnaive/behandlingserfarne, BMI, albuminnivå og trombocytantall. Utfallsmål var SVR12. Relativ effekt er beregnet som relativ forskjell i SVR12 samt relativ risiko og odds ratio.

Legemiddelverkets vurdering

MAIC analysen er godt beskrevet og utført i henhold til anbefalt litteratur med hensyn til inkluderte studier, pasientpopulasjoner, variabler aktuelle for matching samt beskrivelse av algoritmen. Resultatene er presentert med pasientkarakteristika før og etter matching og med effektiv utvalgsstørrelse etter matching. Analysen er troverdig og kan legges til grunn for en kostnadsminimeringsanalyse av SOF/VEL versus SOF + DCV +/- RBV for behandling av HCV GT3.

2.1.3 Pågående studier

Tabellen viser pågående studier av SOF/VEL der pasienter med GT3 er inkludert.

Tabell 5 Pågående studier

Study number	Details	Estimated date final results will be available
NCT02781571 (GS-US-342-2104)	Phase 2 Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Subjects With Chronic HCV Infection Who Have Received a Liver Transplant Estimated enrollement: 200 participants	June 2017
NCT02781558 (GS-US-342-2097)	Phase 2 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis Estimated enrollement: 200 participants	June 2017

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder bruk av SOF/VEL ved GT3 til pasienter over 40 år som ikke kan bruke interferon og til pasienter med dekompensert cirrhose.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika i ASTRAL-3 er vist i tabellen under.

Tabell 6 Baseline pasientkarakteristika i ASTRAL-3

	SOF/VEL 12 uker (n = 277)
Alder, gjennomsnitt	49 år (21 – 76)
Menn	61 %
Hvite	90 %
Svarte	1 %
BMI	26,4 kg/m ²
HCV-RNA ≥ 800 000 IE/ml	69 %
Cirrhose	29 %
Behandlingsnaive	74 %
Tidligere behandlet	26 %
ikke-CC-IL28B-alleler (CT eller TT)	62 %

Legemiddelverkets vurdering

Fremskreden fibrose/cirrhose, høye viruskonsentrasjoner ved baseline, svarte personer, menn, høy alder, høy BMI, IL28B av non-CC genotype og tidligere behandling er karakteristika som kan gi lavere respons på behandling. Pasientene i ASTRAL-3 ser i hovedsak ut til å være representative for pasienter som vil være aktuelle for behandling med SOF/VEL i norsk klinisk praksis.

Pasienter med dekompensert cirrhose var imidlertid ekskludert fra ASTRAL-3. Effekt av SOF/VEL + RBV hos pasienter med GT3 og dekompensert cirrhose er vist i studien ASTRAL-4, se Tabell 8. Innsendt MAIC sammenlignet ikke effekt hos pasienter med dekompensert cirrhose pga. manglende studier for komparator.

Den statistiske bearbeidelsen av data i MAIC justerer pasientkarakteristika i ASTRAL-3 for å matche populasjonene i ALLY-3/3+, men dette har ikke betydning for overførbareheten av resultatene til klinisk praksis.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at dosering av SOF/VEL i klinisk praksis vil være i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. Hos pasienter med GT3 uten cirrhose eller med kompensert cirrhose er det anbefalt 12 uker med SOF/VEL. Tillegg av RBV kan vurderes for pasienter med kompensert cirrhose. For pasienter med dekompensert cirrhose er anbefalt behandling SOF/VEL + RBV i 12 uker.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I ASTRAL-3 – som inkluderte pasienter uten cirrhose og pasienter med kompensert cirrhose – gis SOF/VEL i 12 uker, uten tillegg av RBV. I ASTRAL-4 – som inkluderte pasienter med dekompensert cirrhose – ble det vist klart bedre SVR 12 for pasientgruppen som fikk tillegg av RBV.

Europeiske legemiddelmyndigheter har anbefalt at tillegg av RBV kan vurderes til pasienter med kompensert cirrhose for å redusere risikoen for tilbakefall, selv om randomiserte data mangler (5). Behandlingsvikt hos pasienter med GT3 og cirrhose er problematisk fordi mulighetene for rebehandling er begrenset.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at dosering og behandlingsvarighet av SOF/VEL i klinisk dokumentasjon er representativt for slik SOF/VEL vil bli brukt i klinisk praksis.

Den indirekte sammenligningen (MAIC) var imidlertid uten RBV for SOF/VEL, og resultatet av sammenlikningen hos disse pasientene (dvs. sammenlikning mot SOF + DCV + RBV i ALLY-3+) kan betraktes som konservativ.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I LIS spesialistgruppes anbefalinger er det kun SOF + DCV i 12 uker som er satt opp som et interferonfritt behandlingsalternativ ved GT3. Ved dekompensert cirrhose er det SOF + DCV + RBV i 12 uker som er anbefalt behandling.

Disse anbefalingene avviker noe fra doseringsanbefalingene i preparatomtalen for DCV (Daklinza) (10). Ved GT3 anbefales DCV + SOF i 12 uker for pasienter uten cirrhose og DCV + SOF +/- RBV i 24 uker for pasienter med cirrhose.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I ASTRAL-3 er komparator SOF + RBV i 24 uker. Dette er godkjent behandling ved GT3, men ikke relevant behandling i norsk klinisk praksis.

På forespørsel fra Legemiddelverket har Gilead derfor gjort en justert indirekte sammenlikning (MAIC) der SOF/VEL sammenliknes med SOF + DCV +/- RBV, som er det relevante behandlingsalternativet i norsk klinisk praksis nå, se kapittel 2.1.2.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar innsendt MAIC med relevant komparator DCV + SOF +/- RBV. Disse analysene er av god kvalitet.

3.4 UTFALLSMÅL**3.4.1 Effekt**Innsendt klinisk dokumentasjon

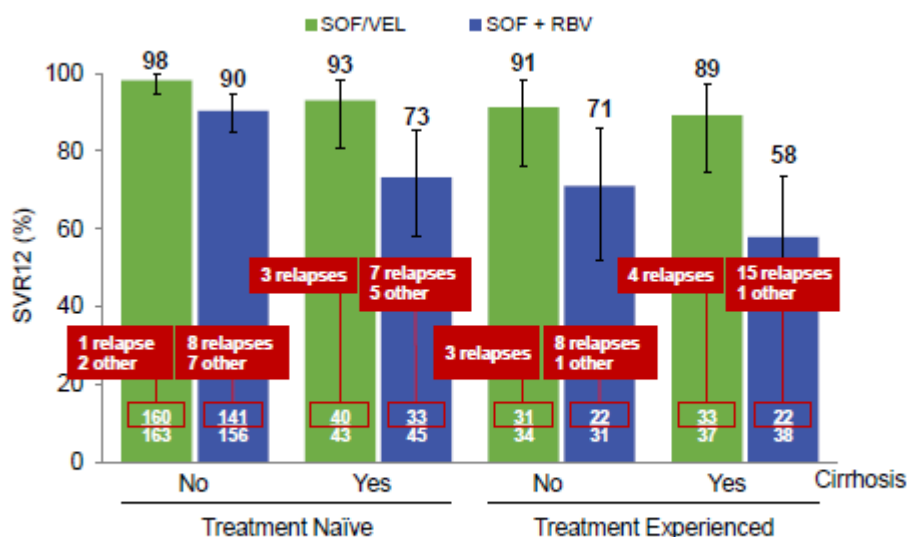
- **ASTRAL-3**

SOF/VEL i 12 uker viste i ASTRAL-3 statistisk signifikant bedre SVR sammenlignet med SOF + RBV i 24 uker, behandlingsforskjell 14,8 % (95 % KI 9,6 – 20,0 %, (p < 0,001). Resultatene fra ASTRAL-3 er vist i tabellen under.

Tabell 7 Resultater ASTRAL-3

	SOF/VEL i 12 uker (n = 277)	SOF + RBV i 24 uker (n = 275)
Samlet SVR	95 % (264/277)	80 % (221/275)
virologisk svikt under behandling	0/277	1/275
tilbakefall	11/276	38/272
annet	2/277	15/275
Behandlingsnaive		
uten cirrhose	98 % (160/163)	90 % (141/156)
med kompensert cirrhose	93 % (40/43)	73 % (33/45)
Behandlingserfarne		
uten cirrhose	91 % (31/34)	71 % (22/31)
med kompensert cirrhose	89 % (33/37)	58 % (22/38)

Figuren under viser SVR fra subgrupper i ASTRAL-3. SVR for pasienter behandlet med SOF/VEL i 12 uker var høyere enn for pasienter behandlet med SOF + RBV i 24 uker i alle subgrupper. Imidlertid ser konfidensintervallene ut til å være overlappende.



RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir; SVR = sustained virological response; VEL = velpatasvir
Error bars represent 95% confidence intervals

Figur 1 SVR 12 i SOF/VEL og SOV+RBV behandlede grupper i ASTRAL-3

Virologisk svikt hos pasienter uten cirrhose var sjelden (2,0 %), men økte til 8,8 % hos pasienter med kompensert cirrhose. Den samme trenden ble sett for tidligere behandling (1,9 vs. 9,9 %), HCV-RNA \geq 800 000 IE/ml (1,2 vs. 5,2 %) og forekomst av NS5A RAV-er (resistensassosierte varianter) (2,6 vs. 11,6 %). Totalt hadde 43 av 274 pasienter (16 %) i SOF/VEL-gruppen NS5A RAV-er ved baseline. Forekomst av Y93H RAV påvirket behandlingseffekten av SOF/VEL, særlig hos pasienter med cirrhose. Det var 21/25 (84 %) som oppnådde SVR 12 av pasienter med denne varianten, 2 av 4 pasienter med cirrhose og 19/21 (90,5 %) uten cirrhose.

• ASTRAL-4

Studien ASTRAL-4 inkluderte pasienter med dekompensert cirrhose (Child-Pugh B), herunder 39 pasienter med GT3. For disse pasientene hadde tillegg av RBV stor betydning for å oppnå SVR.

Tabell 8 Resultater ASTRAL-4 for pasienter med GT3

	SOF/VEL i 12 uker	SOF/VEL + RBV i 12 uker	SOF/VEL i 24 uker
SVR 12	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)

- **Indirekte sammenligning (MAIC)**

Resultatene fra MAIC viser at SOF/VEL er non-inferior til SOF + DCV, se tabell under.

Tabell 9 Resultater fra justert indirekte sammenlikning (MAIC) av SOF/VEL versus SOF + DCV

SVR rates	SVR rate in ALLY-3 (2) (N=152)	SVR rate in ASTRAL-3 (1) (N=277)	SVR rate in ASTRAL-3 after adjustment (1) (N=205¶)
SVR for all patients % (n),	88.8% (91+44)/(101+51)	95.3% (264/277)	94.8%
95%CI	[82.7%, 93.3%] [§]	[92.1%, 97.5%]	[90.8%, 97.4%]
p-value		0.020	0.060
Relative risk, RR (SE)		1.07 (0.03)	1.07 (0.03)
Odds-ratio, OR (SE)		2.56 (0.38)	2.29 (0.41)

¶ The post-match effective is the effective sample size after re-weighting

§ The 95% CI for SOF+DAC was recalculated based on the Clopper-Pearson method since no detail was given on the calculation in ALLY-3 (2)

Analysen viste også at SOF/VEL var non-inferior til SOF + DCV + RBV, som angitt i tabellen under.

Tabell 10 Resultater fra justert indirekte sammenlikning (MAIC) av SOF/VEL versus SOF + DCV +RBV

SVR rates	SVR rate in ALLY-3+ (3) (N=24)	SVR rate in ASTRAL-3 (1) (N=264 [§])	SVR rate in ASTRAL-3 after adjustment (1) (N=38¶)
SVR for all patients % (n),	87.5% (21/24)	95.1% (251/264)	93.0%
95%CI	[67.6%, 97.3%]	[91.7%, 97.4%]	[79.7%, 98.7%]
p-value		0.246	0.585
Relative risk, RR (SE)		1.09 (0.03)	1.06 (0.05)
Odds-ratio, OR (SE)		2.76 (0.37)	1.89 (0.68)

§ ASTRAL-3 included 277 patients, but 9 of them have not been included in the analysis since no albumin level and platelet count at baseline are reported for these patients. Then as ALLY-3+ only included white and Asian patients, other values for RACE were excluded

¶ The post-match effective is the effective sample size after re-weighting

Legemiddelverkets vurdering

Det er vist at behandling med SOF/VEL i 12 uker gir høy SVR (95% (95% KI, 92 – 98) hos pasienter med GT3.

I ASTRAL-3 ble det vist at forekomst av Y93H RAV påvirket behandlingseffekten av SOF/VEL, særlig hos pasienter med cirrhose. Resistensanalyse gjøres ikke rutinemessig i norsk klinisk praksis i dag. Det er mulig å få dette utført i Sverige, eksempelvis ved residiv etter HCV-behandling.

Den indirekte sammenligningen (MAIC) er utført troverdig og kan legges til grunn for en kostnadsminimeringsanalyse av SOF/VEL versus SOF + DCV +/- RBV for behandling av HCV GT3.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger forekom i mindre grad hos pasienter som fikk SOF/VEL enn hos pasienter som fikk SOF + RBV i ASTRAL-3, hhv. 88 % og 95 %. De vanligste bivirkningene i begge grupper var tretthet, hodepine og kvalme. Alvorlige bivirkninger ble rapportert av 6 pasienter (2 %) i SOF/VEL-gruppen og hos 15 pasienter (5 %) i SOF + RBV-gruppen.

Legemiddelverkets vurdering

SOF/VEL har vist en gunstig bivirkningsprofil i kliniske studier. Det er ikke gjort en indirekte sammenligning av bivirkninger mellom SOF/VEL og SOF + DCV +/- RBV. Det antas at bivirkningsforekomsten ikke er vesentlig forskjellig mellom disse to behandlingene.

4 LIS-ANBUD

Legemiddelverket konkluderer på bakgrunn av vurderingen over med at SOF/VEL +/- RBV kan inngå i LIS-anbud for HCV GT3 på like vilkår som SOF + DCV +/- RBV, dvs. til pasienter over 40 år som ikke kan bruke interferon og til pasienter med dekompensert cirrhose.

Gilead har levert LIS-tilbud på SOF/VEL for 2016. En sammenligning av legemiddelkostnadene ved bruk av LIS-priser viser at behandling med SOF/VEL i 12 uker er billigere enn SOF + DCV i 12 uker.

Gjeldende LIS-anbefalinger for GT3 om å bruke pegINF + RBV til pasienter under 40 år uten cirrhose samt SOF + pegINF + RBV til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose uansett alder blir ikke berørt av dette.

Kliniske eksperter påpeker at det kan være en fare for at SOF/VEL i noen grad også vil erstatte interferonbaserte behandlinger ved GT3 i klinisk praksis, og da i hovedsak SOF + pegINF + RBV. Behandlingskostnaden for SOF/VEL er betydelig høyere enn for SOF + pegINF + RBV, og det er ikke vurdert om SOF/VEL er kostnadseffektiv sammenlignet med SOF + pegINF + RBV. Gilead har foreløpig ikke levert dokumentasjon for denne sammenligningen.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Ved GT3 er SOF/VEL et alternativ til SOF + DCV +/- RBV for pasienter over 40 år som ikke kan bruke interferon og for pasienter med dekompensert cirrhose.

Basert på tall fra Farmastat har Legemiddelverket estimert at det er ca. 120 pasienter som får behandling med DCV årlig. Vi antar at dette i all hovedsak er pasienter med GT3 som er over 40 år og ikke kan bruke interferon eller som har dekompensert cirrhose, dvs. den relevante pasientpopulasjonen. Kliniske eksperter mener at 120 pasienter kan være et underestimat.

Hvis SOF/VEL erstatter dagens bruk av SOF + DCV +/- RBV for disse pasientene, kan dette gi en besparelse for sykehusene på rundt 20 millioner NOK årlig med dagens LIS-priser. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

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

6 KONKLUSJON

- **Kriteriet for alvorlighet er oppfylt**

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

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

SOF/VEL har i kliniske studier vist høy SVR (95% (95% KI, 92 – 98)) og gunstig bivirkningsprofil hos pasienter med GT3. En justert indirekte sammenligning (MAIC) viser at behandlingen har sammenlignbar effekt med SOF + DCV +/-RBV, som er relevant komparator ved GT3.

- **Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt**

Legemiddelverket vurderer at SOF/VEL kan inngå i LIS-anbud for HCV GT3 på like vilkår som SOF + DCV +/- RBV, dvs. til pasienter over 40 år som ikke kan bruke interferon og til pasienter med dekompensert cirrhose. Med gjeldende LIS-priser er behandling med SOF/VEL i 12 uker billigere enn SOF + DCV i 12 uker.

Statens legemiddelverk, 09-09-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Randi Krontveit
Kirsti Hjelme
utredere

REFERANSER

1. Hepatitt C - veileder for helsepersonell: Folkehelseinstituttet; 2016. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hepatitt-c---veileder-for-helsepers/>.
2. Preparatomtale Epclusa: Statens legemiddelverk; 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf.
3. 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 2015. Journal of Hepatology.63(1):199-236.
5. Epclusa: EPAR - Public assesment report: European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004210/WC500211152.pdf.
6. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med. 2015;373(27):2599-607.
7. Foster GR, Mangia A, Sulkowski M. Sofosbuvir and Velpatasvir for Patients with HCV Infection. N Engl J Med. 2016;374(17):1687-8.
8. Curry MP, Charlton M. Sofosbuvir and Velpatasvir for Patients with HCV Infection. N Engl J Med. 2016;374(17):1688.
9. 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.
10. Preparatomtale Daklinza: Statens legemiddelverk; 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Gilead har ingen kommentarer.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk

Telefon 22 89 77 00

www.legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903

Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Telefaks 22 89 77 99

post@legemiddelverket.no

Org.nr. NO 974 761 122