

# Baggrund for Medicinrådets anbefaling af glecaprevir/pibrentasvir som standardbehandling til kronisk hepatitis C

Handelsnavn	Maviret
Generisk navn	Glecaprevir/pibrentasvir
Firma	AbbVie Ltd.
ATC kode	J05AX
Virkningsmekanisme	Kombinationspræparat af to pan-genotypiske, direkte virkende antivirale midler: NS3/4A-proteasehæmmer (glecaprevir) og NS5A-hæmmer (pibrentasvir)
Administration/dosis	300 mg/120 mg glecaprevir/pibrentasvir én gang dagligt (tre tabletter á 100 mg/40 mg glecaprevir/pibrentasvir)
EMA Indikation	Kronisk hepatitis C hos voksne
Godkendelsesdato	30. januar 2018
Offentliggørelsesdato	30. januar 2018
Dokumentnummer	14296
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se s. 6

**Om Medicinrådet:**

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af hvilke lægemidler, der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	4
4	Høring.....	5
5	Resume af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag.....	7

## 1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** glecaprevir/pibrentasvir til ibrugtagning som standardbehandling til kronisk hepatitis C.

Anbefalingen er i forhold til komparator (sofosbuvir/velpatasvir) baseret på et rimeligt forhold mellem omkostninger til behandling med glecaprevir/pibrentasvir og lægemidlets kliniske merværdi.

## 2 Introduktion

### 2.1 Om indikationen

Hepatitis C skyldes infektion med hepatitis C virus (HCV), som kan inficere cellerne i leveren og forårsage leverbetændelse (hepatitis). Det anslås, at ca. 21.000 personer ældre end 15 år i Danmark har kronisk hepatitis C.

Yderligere baggrundsinformation findes i: *"Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af kronisk hepatitis C"*, bilag 4.

### 2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning om glecaprevir/pibrentasvir fra AbbVie Ltd. den 25. oktober 2017, som kan ses i bilag 5.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af glecaprevir/pibrentasvir på 14 uger.

## 3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at glecaprevir/pibrentasvir giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 1** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 2** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 3** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 4** virusinfektion.

Yderligere information findes i: *"Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af kronisk hepatitis C"*, bilag 4.



## 4 Høring

Ansøger har den 20. december indgivet høringssvar til Medicinrådet, som kan ses i bilag 3.

Høringssvaret opponerede ikke mod kategoriseringen af klinisk merværdi, men ansøger havde bemærkninger vedrørende livskvalitet, evidens og behandlingstid. Medicinrådets svar til ansøgers bemærkninger kan ses i bilag 3.

## 5 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at behandling med Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) er forbundet med væsentligt lavere samlede behandlingsomkostninger (lægemiddel, administration, patienttid og transport) end behandling med Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir). Enkelte behandlingsalternativer er forbundet med lavere omkostninger og enkelte behandlingsalternativer med højere omkostninger.

Amgros' analysers samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Amgros vurderer derfor, at resultaterne er meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP. Da Epclusa er valgt som komparator ved alle genotyper, er konklusionen den samme på tværs af alle genotyper.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

## 6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

## 7 Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverbetændelse

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Peer Brehm Christensen Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Syddanmark
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Henrik Bygum Krarup Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Toke Seierøe Barfod* Overlæge, lektor, ph.d.	Region Sjælland
Jan Gerstoft Professor, overlæge	Region Hovedstaden
2 patienter eller patientrepræsentanter**	Danske Patienter
Thomas Loof Hedegård Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Kim Peder Dalhoff Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Mette Skalshøj Kjær Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Udpegning kommer til foråret 2018	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

\* Udpeget efter færdiggørelse af vurderingsrapport

\*\* Der har i denne vurdering kun deltaget en 1 patient eller patientrepræsentant

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø  + 45 70 10 36 00  <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Susanne Thiesen Gren (projekt- og metodeansvarlig) Ilse Linde (koordinator) Thea Christensen, Jan Odgaard-Jensen, Ole Nørgaard, Ilse Linde og Kirsten Holdt Henningsen.

## 8 Bilag

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Hørings svar fra ansøger og Medicinrådets svar
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir
- 5) Endelig ansøgning fra Abbvie
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

---

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) til standardbehandling af kronisk hepatitis C. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets inkrementelle omkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-01-2018
Firma	AbbVie
Lægemiddel	Maviret (glecaprevir/pibrentasvir)
Indikation	Hepatitis C (alle genotyper)

### Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Maviret anbefales som standardbehandling til behandling af kronisk hepatitis C.

### Overordnet konklusion

Behandling med Maviret, er forbundet med væsentligt lavere samlede behandlingsomkostninger (lægemiddel, administration, patienttid og transport) end behandling med Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir). Ser man udelukkende på omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne, er det overordnede billede det samme. Da Epclusa er valgt som komparator ved alle genotyper, er konklusionen den samme på tværs af alle genotyper.

## Konklusion per population

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Kommentar	Anbefaling som standard-behandling
<b>Genotype 1</b>	Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Lavere behandlingsomkostning end behandling med Epclusa	Ja
<b>Genotype 2</b>	Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Lavere behandlingsomkostning end behandling med Epclusa	Ja
<b>Genotype 3</b>	Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Lavere behandlingsomkostning end behandling med Epclusa	Ja
<b>Genotype 4</b>	Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Lavere behandlingsomkostning end behandling med Epclusa	Ja

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne i afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Aftalepriserne på hhv. Maviret og Epclusa påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne en anelse mindre, end de er i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

### *Inkrementelle omkostninger per patient*

Resultatet af omkostningsanalysen for genotype 1-, 2- og 4 patienter viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Maviret er 168.356 kr. (ved AIP) lavere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Epclusa.

Resultatet af omkostningsanalysen for genotype 3 patienter viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Maviret er 157.932 kr. (ved AIP) lavere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Epclusa.

Behandling med Maviret er altså forbundet med lavere behandlingsomkostninger end behandling med Epclusa. Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP.

*Tabel 1 Estimerede meromkostninger per patient, AIP*

Population	Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, kr. per patient (AIP)
GT 1, 2 og 4	Maviret	Epclusa	-168.356
GT 3	Maviret	Epclusa	-157.932

### *Budgetkonsekvenser*

Amgros vurderer, at anbefaling af Maviret som standardbehandling kan medføre nettobesparelser på behandling af genotype 2- og 3-patienter. Ved fuldt markedsoptag vil den årlige potentielle besparelse være på ca. 41. mio. kr. (ved AIP).

### Kontraktforhold

Amgros har en eksisterende kontrakt med AbbVie og aftalen indeholder en mindre rabat. Denne aftale kan genforhandles, hvis der kommer en udmelding omkring behandling er yderligere patientgrupper i tidligere faser (F0 og F1).

---

# MAVIRET (GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR)

---

KRONISK HEPATITIS C

# Resumé

## Baggrund

Maviret er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis C. AbbVie, som er markedsføringstilladelsesindehaver, estimerer at 500 patienter årligt behandles for kronisk hepatitis C, med lægemidler i klassen af direkte virkende antivirale midler (DAA). Da Maviret er pangenotypisk, kan lægemidlet bruges til at behandle patienter med alle genotyper.

## Analyse

I analysen estimeres omkostningerne forbundet med behandling med Maviret til fire populationer:

- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 1
- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 2
- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 3
- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 4

I Medicinrådets protokol for vurdering af Maviret gives der mulighed for, at AbbVie frit kan vælge komparator blandt de lægemidler, der på nuværende tidspunkt er standardbehandling, i ansøgningen til Medicinrådet. AbbVie har valgt den eneste anden pangenotypiske DAA, Epclusa, som komparator i alle sammenligninger.

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på Maviret og Epclusa.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Resultatet af omkostningsanalysen for genotype 1-, 2- og 4 patienter viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Maviret er 168.356 kr. lavere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Epclusa.

Resultatet af omkostningsanalysen for genotype 3 patienter viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Maviret er 157.932 kr. lavere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Epclusa.

Behandling med Maviret er altså forbundet med lavere behandlingsomkostninger end behandling med Epclusa. Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP.

Amgros vurderer, at anbefaling af Maviret som standardbehandling kan medføre nettobesparelser på behandling af genotype 2- og 3-patienter. Ved fuldt markedsoptag vil den årlige potentielle besparelse være på ca. 41. mio. kr. (ved AIP).

## Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Maviret er forbundet med lavere omkostninger end behandling med Epclusa uanset om der ses på de samlede behandlingsomkostninger eller om man vurderer behandlingerne i et mere snævert perspektiv og kun ser på lægemiddelomkostningerne.



# INDHOLD

<b>1. Baggrund</b>	<b>5</b>
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling med Maviret til kronisk hepatitis C	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6
<b>2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>7</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Omkostninger	7
2.2 Resultater	11
Resultat af omkostningsanalyse for genotype 1-, 2- og 4-patienter	11
Resultat af omkostningsanalyse for genotype 3-patienter	11
Sensitivitetsanalyser	12
<b>3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse</b>	<b>14</b>
Patientpopulation	14
Markedsandel	14
Resultater	14
<b>4. Diskussion</b>	<b>16</b>
<b>Referencer</b>	<b>17</b>

## Ansøgning

Lægemiddelfirma:	AbbVie
Handelsnavn:	Maviret
Generisk navn:	Glecaprevir / pibrentasvir (G/P)
Indikation:	Kronisk hepatitis C
ATC-kode:	J05AX

## Proces

Ansøgning modtaget hos Amgro:	26-10-2017
Endelig rapport færdig:	11-12-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	46 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Asbjørn Lydert Hansen</b> Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen
Kliniske eksperter har ikke bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen, da Amgro vurderer at estimater og antagelser er acceptable.	

## Priser

Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.

Anbefalingerne i Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

# 1. BAGGRUND

Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) er godkendt af Europakommissionen til behandling af kronisk hepatitis C (HCV). AbbVie er markedsføringstilladelsesindehaver af Maviret og har den 25. oktober 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af Maviret som standardbehandling af HCV på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, AbbVie har indsendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af HCV i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af Maviret som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Maviret med behandling med Eplclusa (sofosbuvir/velpatasvir).

## 1.2 Patientpopulation

Ca. 40-95 % af HCV smittede udvikler en kronisk infektion. Estimatet varierer og afhænger bl.a. af genotypen af den inficerende HCV. Det anslås, at to tredjedele af den danske patientpopulation udvikler en kronisk infektion. En systematisk litteraturgennemgang fra 2008 estimerer, at efter 20 og 30 år vil hhv. 16 % og 41 % af patienter, der er inficeret med HCV, udvikle cirrose. WHO rapporterer tilsvarende, at ca. 15-30 % af patienter med kronisk HCV udvikler cirrose inden for 20 år. Derudover vil få procent af patienterne udvikle HCV-relateret leverkræft, hvis infektionen ikke behandles. Kronisk HCV-infektion kan også medføre symptomer, der ikke er relateret til leveren såsom træthed, kryoglobulinæmi, non-Hodgkin lymfom, glomerulonefrit, artrit og type II diabetes. Disse symptomer betegnes ekstrahepatiske manifestationer (Medicinrådet, 2017).

Der findes få estimater for størrelsen af den danske patientpopulation med kronisk HCV-infektion. Prævalensen af kronisk HCV blev i 2007 estimeret til 0,49 %, svarende til ca. 21.000 personer ældre end 15 år. Denne population inkluderede også de patienter, der endnu ikke var diagnosticeret med HCV-infektion. Af de ca. 9.000 patienter (54 %), der var diagnosticerede, blev 33,5 %, svarende til 3.000 personer, fulgt af en specialafdeling. Derudover har RADS' fagudvalg for HCV i baggrundsnotatet for behandling af kronisk HCV estimeret, at ca. 7.000 var diagnosticeret. Det blev endvidere estimeret, at ca. 5.500 patienter blev fulgt på de danske specialafdelinger. Incidensen af HCV i Danmark er ukendt, og alle estimater er behæftet med en betydelig usikkerhed. RADS-fagudvalget estimerede, at den gennemsnitlige incidens af patienter, der falder ind under de nuværende behandlingskriterier, er 225 patienter årligt. Ifølge data fra Statens Serum Institut er der i gennemsnit blevet anmeldt 275 nye tilfælde af hepatitis C om året. I 2016 blev der anmeldt 234 tilfælde af kronisk HCV og seks tilfælde af akut HCV. Flertallet af disse er smittet for mange år siden og afspejler ikke den nuværende incidens (Medicinrådet, 2017).

Kronisk HCV virus inddeles i seks genotyper, som har betydning for valg af medicinsk behandling. Genotype 1-4 er de hyppigste i Danmark (tabel 1).

**TABEL 1: KRONISK HCV HYPPIGHED I DANMARK FORDELT PÅ GENOTYPER, (MEDICINRÅDET, 2017)**

Genotype	Hypighed
1	46 %
2	8 %
3	43 %
4	3 %

## 1.3 Behandling med Maviret til kronisk hepatitis C

### Indikation

Kronisk HCV hos voksne.

### Virkningsmekanisme

Maviret tilhører klassen af direkte virkende antivirale midler (DAA). DAA virker ved at hæmme den virale livscyklus i flere forskellige faser, og formålet med behandlingen er derfor at fjerne den tilgrundliggende virale årsag og derved forhindre udvikling af cirrose og leverkræft. Maviret indeholder den pangenotypiske NS3/4A proteasehæmmer, glecaprevir (100 mg) og den pangenotypiske NS5A serine proteasehæmmer, pibrentasvir (40 mg) (Medicinrådet, 2017).

### Dosering

Maviret er en kombinationstablet, der administreres oralt én gang dagligt (3 tabletter).

### Komparator

Kronisk HCV behandles med forskellige direkte virkende antivirale midler (DAA) afhængig af virus genotype. Aktuelt behandles kronisk HCV med 2. generations DAA iht. den gældende RADS-vejledning og lægemiddelrekommandation gældende fra februar 2017. Gruppen af 2. generations DAA omfatter en række enkeltstoffer, som enten kombineres på tværs af formuleringer eller i faste kombinationspræparater. Den kortvarige behandling på 8-12 uger har karakter af en kur (Medicinrådet, 2017). De af RADS ligestillede behandlingsmuligheder er listet i tabellen nedenfor. I Medicinrådets protokol for vurdering af Maviret, gives der mulighed for, at AbbVie frit kan vælge et af nedenstående behandlingsregimer for hver genotype som komparator i ansøgningen til Medicinrådet. AbbVie har valgt den eneste anden pangenotypiske DAA, Epclusa, som komparator i alle sammenligninger.

TABEL 2: KOMPARATORER FORDELT PÅ DEFINEREDE POPULATIONER

Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4
Viekirax + Exviera (12 uger)	Sovaldi (12 uger)	<b>Epclusa</b> <b>(12 uger)</b>	Viekirax (12 uger)
Zepatier (12 uger)	<b>Epclusa</b> <b>(12 uger)</b>	Sovaldi + Daklinza (12 uger)	Zepatier (12 uger)
Harvoni (8 uger)*			Harvoni (12 uger)
<b>Epclusa</b> <b>(12 uger)</b>			<b>Epclusa</b> <b>(12 uger)</b>
Sovaldi + Daklinza (12 uger)			Sovaldi + Daklinza (12 uger)
Sovaldi + Olysio (12 uger)			Sovaldi + Olysio (12 uger)

\*12 uger med cirrose

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 1
- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 2
- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 3
- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 4

## 1.5 Tidshorisont

Tidshorisonten for vurdering af den kliniske merværdi og omkostningerne forbundet med behandling med Maviret og komparator lægger sig op af den relevante behandlingstidslængde.

## 2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med Maviret med behandling med Eplusa. Analysen vurderes i følgende afsnit.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### Modelbeskrivelse

AbbVie har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med Maviret og Eplusa over den relevante behandlingslængde. Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger til anskaffelse af lægemidlet, administration af lægemidlet og patient- og transportomkostninger inkluderes.

Analysen inkluderer omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne, forskelle i administrationsomkostninger på tværs af behandlingerne samt omkostninger forbundet med patienttid og transport. Analysen inkluderer ikke bivirkningsrelaterede omkostninger da disse antages, at være ens på tværs af lægemidlerne.

#### Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at det anvendte analyseperspektiv, tidshorisont og overordnede modeltilgang er acceptabelt.

#### Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan AbbVie har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidler, administration af behandlingen, transport og patient- og pårørendetid.

I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

#### Lægemidler

Alle anvendte lægemiddelpriker er AIP.

Både Maviret og Eplusa doseres med en fast daglig dosis. Behandlingsvarigheden med Maviret afhænger dog af cirrosestatus og behandlingserfaring.

Behandlingsnaive hepatitis C patienter uden cirrose kan behandles med Maviret på 8 uger uafhængigt af genotype, mens det anbefales, at behandlingsnaive patienter med cirrose behandles i 12 uger. Den anbefalede behandlingslængde, for behandlingserfarne patienter med genotype 1,2,4-6 uden cirrose er 8 uger, mens behandlingslængden stiger til 12 uger for behandlingserfarne patienter med genotype 1,2,4-6 med cirrose. Det anbefales, at behandlingserfarne hepatitis C genotype 3 patienter behandles i 16 uger (EMA, 2017a).

Behandlingsnaive hepatitis C patienter uden cirrose kan behandles med Eplusa på 12 uger uafhængigt af genotype, mens det anbefales, at behandlingsnaive patienter med cirrose behandles i 12 uger sammen med ribavirin. Den anbefalede behandlingslængde, for behandlingserfarne patienter er ikke angivet i Eplusas SmPC. I SmPC'et står der dog, at det er muligt at prøve behandling i 24 uger sammen med ribavirin, dog uden der ligger kliniske data til grund for virkningen (EMA, 2017b). AbbVie har i den indsendte analyse antaget, at alle modtager behandling med Eplusa i 12 uger uanset cirrosestatus og behandlingserfaring. Omkostninger forbundet med anskaffelse af ribavirin er ikke medtaget.

TABEL 3: ANBEFALET BEHANDLINGSLÆNGDE FOR BEHANDLINGSNAIVE PATIENTER

Genotype	DAA	Ingen cirrose	Cirrose	Kilde
Alle genotyper	Maviret	8 uger	12 uger	(EMA, 2017a)
	Eplusa	12 uger	12 uger	(EMA, 2017b)

AIP pr. pakning og pakningsstørrelserne for Maviret og Eplusa er angivet i tabellen nedenfor.

TABEL 4: DOSIS OG PRIS PR. PAKNING

Lægemiddel	Pakningsstørrelse	Daglig dosis	Behandlingslængde pr. pakning	Pris, AIP (30.11), kr. <sup>1</sup>
Maviret	84 stk.	3 stk.	4 uger	106.142,47
Epclusa	28 stk.	1 stk.	4 uger	129.000,00

AbbVie har fået foretaget en særkørsel i Landspatientregistret. Disse data viser, at der i 2015 var 8.896 patienter i Landspatientregistret med en diagnose for kronisk HCV, og at 729 af disse patienter var registreret med en diagnose for cirrose. Således havde 8,2 % af patienterne med diagnosticeret kronisk HCV i 2015 (AbbVie, 2017).

AbbVie antager, som tidligere nævnt, at behandlingserfarne patienter, der behandles med Epclusa, modtager behandling i 12 uger, præcis som de behandlingsnaive patienter. Behandlingserfarne genotype 1-, 2- og 4-patienter, der modtager behandling med Maviret behandles jf. Mavirets SmPC i samme periode som de behandlingsnaive, hvorfor det ikke er nødvendigt at skelne mellem behandlingserfarne og behandlingsnaive for genotype 1-, 2- og 4-patienter. Fordelingen af patienter, der kræver forskellig behandlingslængde og dermed har forskellige behandlingsomkostninger, er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 5: DOSERING OG LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER I INDSENDT ANALYSE, GENOTYPE 1, 2 OG 4

Lægemiddel	Patienttype	Andel af patienter, %	Behandlingslængde	Lægemiddelomkostninger, AIP (30.11), kr. <sup>2</sup>
<b>Maviret</b>	Uden cirrose	91,80	8 uger	212.285
	Med cirrose	8,20	12 uger	318.427
	<b>Vægtet lægemiddelomkostning</b>			<b>220.989</b>
<b>Epclusa</b>	Alle patienter	100	12 uger	387.000
	<b>Vægtet lægemiddelomkostning</b>			<b>387.000</b>

AbbVie antager, at der med de behandlinger, der anvendes i dag, er en minimums SVR12 rate på 95%, og at alle der ikke opnår SVR12 genbehandles inden for et år. Derfor må man forvente, at maksimalt 5 % af samtlige behandlingskrævende patienter er behandlingserfarne. For genotype 3-patienter betyder det, at de 5 % behandlingserfarne skal behandles i 16 uger med Maviret, modsat behandlingserfarne genotype 1-, 2- og 4-patienter, som kun kræver behandling i 12 uger.

Det antages, at blandt de 5 % behandlingserfarne er andelen med cirrose den samme som for de behandlingsnaive. Det betyder, at ud af de 5 % behandlingserfarne har 8,2 % cirrose og 91,8 har ikke cirrose. Denne fordeling afspejler sig i patientfordelingerne illustreret i tabellen nedenfor.

<sup>1</sup> Medicinpriser.dk

<sup>2</sup> Medicinpriser.dk

TABEL 6: DOSERING OG LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER I INDSENDT ANALYSE, GENOTYPE 3

Lægemiddel	Patienttype	Andel af patienter, %	Behandlingslængde	Lægemiddelomkostninger, AIP (30.11), kr. <sup>3</sup>
<b>Maviret</b>	Behandlingsnaiv uden cirrose	87,21	8 uger	212.285
	Behandlingsnaiv med cirrose	7,79	12 uger	318.427
	Behandlingserfaren med og uden cirrose	5,00	16 uger	424.570
	<b>Vægtet lægemiddelomkostning</b>			<b>231.168</b>
<b>Epclusa</b>	Alle patienter	100 %	12 uger	387.000
	<b>Vægtet lægemiddelomkostning</b>			<b>387.000</b>

### Amgros' vurdering

Patienter med cirrose, der behandles med Epclusa, skal samtidig modtage behandling med ribavirin i perioden. AbbVie har ikke medtaget omkostninger forbundet med ribavirin, da anskaffelsesomkostningerne er meget begrænsede, og inklusionen af ribavirin derfor vil have en minimal indflydelse på resultatet. Amgros accepterer, at Ribavirin ikke er medtaget, da betydningen af inklusion af ribavirin er minimal.

I analysen sætter AbbVie behandlingslængden for behandlingserfarne med Epclusa til 12 ugers behandling. I Epclusas SmPC foreslås 24 uger, uden at der dog ligger megen evidens til grund for dette. De 12 uger er af AbbVie sat ud fra en konservativ tilgang, da det vil favorisere Epclusa i sammenligningen. Dog er gruppen af behandlingserfarne så lille, at betydningen for de gennemsnitlige omkostninger er begrænset.

Amgros vurderer at doseringen og estimeringen af lægemiddelomkostningerne er acceptable

### Administration

AbbVie antager, at både Maviret og Epclusa udleveres ved patientens fremmøde hver 4. uge i ambulatorium, og at der i forbindelse med udleveringen foretages HCV RNA test ved hver udlevering. Der foretages endvidere et besøg 12 uger efter endt behandling, hvor HCV RNA testes, således at SVR12 kan konstateres. Antallet af udleveringer afhænger derfor af behandlingslængden.

Ambulante besøg omkostningsfastsættes med DRG taksten BG50A; Ambulant besøg, pat. mindst 7 år. Taksten er i 2017 på 672 kr. (Sundhedsdatastyrelsen, 2017).

HCV RNA test omkostningsfastsættes med prisen for ydelsen; Hepatitis C virus (HCV) (RNA) (R-nr. 702) hos Statens Serum Institut. Prisen for ydelsen ex moms er på 1.243 kr.<sup>4</sup> (Statens Serum Institut, 2017).

### Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at AbbVies antagelser om administrations- og monitoreringsomkostninger er acceptable.

### Transport og patienttid

AbbVie antager, at patienterne i gennemsnit skal transporteres 14 km. i forbindelse med alle ambulatoriebesøg. Transportomkostningerne værdisættes med 3,53 kr. pr. km.

<sup>3</sup> Medicinpriser.dk

<sup>4</sup> Prisen er afløftet indirekte betalt moms og lønsumsafgift, der i alt udgør 12,2 %, da der er vil være tale om en regional kunde. Prisen er på 1.416 kr. for ikke regionale kunder.

AbbVie antager, at en patient i gennemsnit samlet bruger 3 timer til transport og besøgstid per ambulatoriebesøg. Patienttiden værdisættes til 180 kr. pr. time.

***Amgros' vurdering***

Amgros vurderer, at AbbVies antagelser om transportomkostninger er sket i tråd med Amgros' retningslinjer. AbbVies antagelser om den anvendte patienttid er ikke underbygget i ansøgningen, men Amgros vurderer, at omfanget af den antagne patienttid lyder plausibelt. Værdisætningen af patienttid er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Amgros vurderer på denne baggrund, at transport og patienttid er acceptabelt opgjort og værdisat.



## 2.2 Resultater

Som beskrevet i ovenstående afsnit, mener Amgros i store træk, at analysen er fornuftigt opbygget, og at estimater af ressourceforbrug og værdisætning af dette er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model.

Medicinerådet har som tidligere nævnt defineret fire populationer:

- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 1
- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 2
- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 3
- Patienter med kronisk hepatitis C genotype 4

For alle populationer er der valgt den samme komparator. Det betyder, at den eneste forskel, der er på de økonomiske analyser, er den gennemsnitlige behandlingstid, der ligger til grund for beregningerne. Da det tidligere er præsenteret, at den gennemsnitlige behandlingstid for genotype 1-, 2- og 4-patienter er den samme adskiller de økonomiske analyser sig ikke for disse populationer. For genotype 3-patienter skal den lille gruppe af behandlingserfarne patienter, der behandles med Maviret, modtage behandling i 16 uger i stedet for 8 eller 12 uger, hvorfor den gennemsnitlige behandlingstid her vil være marginalt længere.

### Resultat af omkostningsanalyse for genotype 1-, 2- og 4-patienter

Resultatet af omkostningsanalysen for genotype 1-, 2- og 4-patienter er illustreret i tabellen nedenfor. Analysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Maviret er 168.356 kr. lavere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Epclusa.

Analysens resultater er stort set udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne.

TABEL 7: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER FOR GT 1-, 2- OG 4-PATIENTER, KR.

Lægemiddel	Patienttype	Lægemiddel- omkostninger, AIP	Hospitals- omkostninger	Omkostninger til transport og patienttid	Samlede behandlings- omkostninger
Maviret	Uden cirrose, 8 uger, 91,8%	212.285	5.745	1.917	219.946
	Med cirrose, 12 uger, 8,2%	318.427	7.660	2.555	328.643
	<b>Vægtet gns. omkostning</b>	<b>220.989</b>	<b>5.902</b>	<b>1.969</b>	<b>228.860</b>
Epclusa	Alle patienter, 12 uger, 100%	387.000	7.660	2.555	397.215
	<b>Vægtet gns. omkostning</b>	<b>387.000</b>	<b>7.660</b>	<b>2.555</b>	<b>397.215</b>
<b>Inkrementelle omkostninger</b>		<b>-166.011</b>	<b>-1.758</b>	<b>-586</b>	<b>-168.356</b>

### Resultat af omkostningsanalyse for genotype 3-patienter

Resultatet af omkostningsanalysen for genotype 3-patienter er illustreret i tabellen nedenfor. Analysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Maviret er 157.932 kr. lavere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Epclusa. Forskellen er marginalt mindre end for genotype 1, 2 og 4, men det overordnede billede er identisk.

Analysens resultater er stort set udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne.

TABEL 8: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER FOR GT 3-PATIENTER, KR.

Lægemiddel	Patienttype	Lægemiddel- omkostninger, AIP	Hospitals- omkostninger	Omkostninger til transport og patienttid	Samlede behandlings- omkostninger
Maviret	Behandlingsnaiv uden cirrose <i>8 uger, 87,21%</i>	212.285	5.745	1.917	219.947
	Behandlingsnaiv med cirrose <i>12 uger, 7,79%</i>	318.427	7.660	2.555	328.642
	Behandlingserfaren <i>16 uger, 5%</i>	424.570	9.575	3.194	437.339
	<b>Vægtet gns. omkostning</b>	<b>231.168</b>	<b>6.086</b>	<b>2.030</b>	<b>239.284</b>
Eplusa	Alle patienter, <i>12 uger, 100%</i>	387.000	7.660	2.555	397.215
	<b>Vægtet gns. omkostning</b>	<b>387.000</b>	<b>7.660</b>	<b>2.555</b>	<b>397.215</b>
<b>Inkrementelle omkostninger</b>		<b>-155.832</b>	<b>-1.574</b>	<b>-525</b>	<b>-157.932</b>

### Sammenfatning

Behandling med Maviret er forbundet med lavere behandlingsomkostninger end behandling med Eplusa. Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP.

De samlede gennemsnitlige behandlingsomkostninger fordelt på hhv. patienter med genotype 1, 2, 3 og 4 er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 9: GENNEMSNITLIGE SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER FORDELT PÅ POPULATION, KR.

Population	Andel af samlet dansk population	Samlede gns. behandlingsomkostninger - Maviret	Samlede gns. behandlingsomkostninger - Eplusa	Inkrementelle omkostninger
GT 1	46 %	228.860	397.215	-168.356
GT 2	8 %	228.860	397.215	-168.356
GT 3	43 %	239.284	397.215	-157.932
GT 4	3 %	228.860	397.215	-168.356

### Sensitivitetsanalyser

AbbVie har udarbejdet en række sensitivitetsanalyser, der påviser i hvor høj grad en række centrale antagelser påvirker analysens resultater. Følgende parametre er undersøgt i de medsendte sensitivitetsanalyser:

- Prisen på Maviret og Eplusa varieret med +/- 5 %. Resultaterne af analysen er, som nævnt flere gange, meget påvirkelige overfor en reduktion eller forøgelse af prisniveauet på lægemidlerne. En variation på 5 % påvirker dog ikke analysens konklusioner.

- Prævalensen af cirrose i behandlingskrævende kroniske HCV patienter varieret med +/- 50 % ift. estimatet på 8,2 % fra Landspatientregistret. En variation på 50 % påvirkede de samlede resultater med en variation på 2,7 %. En variation på 50 % af de patienter, der har cirrose påvirker derfor ikke analysens konklusioner.
- De antagende hospitalsomkostninger til ambulante besøg og HCV RNA tests varieret med +/- 50 %. Variationen har en meget lille effekt på analysens resultater.
- De antagende patientrelaterede omkostninger til transport og patienttid varieret med +/-50 %. Variationen har en meget lille effekt på analysens resultater.
- Ribavirin tillagt Eplusa-behandling i 20 % af patienterne. At tillægge omkostningen for ribavirin har en meget lille effekt på analysens resultater.

Analysens konklusioner er altså robuste overfor variation af de ovenstående parametre. Store rabatter på lægemidlerne kan dog påvirke konklusionerne.

### 3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne er differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

#### **Patientpopulation**

AbbVie har estimeret antallet af patienter i behandling ved at trække salgstal fra DLI for perioden september 2017 og 12 måneder tilbage. I perioden blev der på tværs af behandlinger solgt 1.487 pakninger. AbbVie antager, at den gennemsnitlige behandlingstid er på 12 uger svarende til 3 pakninger pr. behandling. Omregnet til antal patienter svarer de 1.487 pakninger til 495,7 patienter. På baggrund heraf antager AbbVie i budgetkonsekvensanalysen, at 500 patienter på tværs af genotyper behandles årligt.

Fordi AbbVie har valgt Epclusa som komparator, antager AbbVie i beregningerne at samtlige 500 patienter enten behandles med Epclusa, hvis Maviret ikke anbefales til standardbehandling, eller Maviret, hvis Maviret anbefales til standardbehandling.

#### ***Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation***

Amgros vurderer, at tilgangen til estimeringen af det samlede antal patienter, der årligt behandles for kronisk HCV i Danmark er plausibel.

Amgros vurderer, at antagelsen om, at samtlige 500 patienter behandles med enten Epclusa eller Maviret ikke stemmer overens med den reelle markedssituation, og vil derfor give et forkert billede af de reelle forventede budgetkonsekvenser. Dette skyldes, at Epclusa er et af mange alternativer til behandlingen af særligt genotype 1- og 4-patienter. Da gældende RADS-rekommandation anbefaler væsentligt billigere alternativer end Epclusa og Maviret til genotype 1- og 4-patienter, finder Amgros det usandsynligt, at Maviret ved godkendelse til standardbehandling, vil tage betydelige markedsandele i disse populationer.

#### **Markedsandel**

AbbVie har indsendt to budgetkonsekvenser. I den ene analyse antages det, at alle patienter, der i dag behandles med Epclusa, fremover vil modtage behandling med Maviret ved godkendelse til standardbehandling. I en anden analyse antages det, at 80 % vil modtage behandling med Maviret og 20 % med Epclusa, såfremt Maviret godkendes til standardbehandling.

#### ***Amgros' vurdering af estimeret markedsandel***

Amgros vurderer, at det er mere sandsynligt med et gradvist markedsoptag af Maviret efter en anbefaling som standardbehandling, men vurderer samtidig, at der er tale om en acceptabel tilgang, da et fuldt, eller næsten fuldt markedsoptag illustrerer den potentielle fulde økonomiske betydning af godkendelse af Maviret til standardbehandling.

#### **Resultater**

I den indsendte analyse med 100 % markedsoptag (dvs. alle 500 patienter modtager behandling med Maviret i stedet for behandling med Epclusa) er de årlige potentielle besparelser estimeret til ca. 82 mio. kr.

I den indsendte analyse med 80 % markedsoptag (dvs. 400 patienter modtager behandling med Maviret i stedet for behandling med Epclusa og 100 patienter modtager stadig behandling med Epclusa) er de årlige potentielle besparelser estimeret til ca. 53 mio. kr.

#### ***Amgros' vurdering af budgetkonsekvensanalysen***

Amgros vurderer, at den indsendte budgetkonsekvensanalyse overestimerer den potentielle besparelse, som godkendelse af Maviret til standardbehandling, potentielt kan medføre. Dette skyldes antagelsen om at samtlige

500 patienter vil modtage behandling med Eplusa ved et nej til standardbehandling, hvilket Amgros ikke vurderer er i tråd med den reelle markedssituation. Amgros har forståelse for, at AbbVie har valgt Eplusa, som komparator i omkostningsanalysen, men i budgetkonsekvensanalysen vil det give et forvrejdet billede af det sande besparelspotentiale. I det følgende præsenterer Amgros derfor en budgetkonsekvensanalyse, der fokuserer på genotype 2 og 3, hvor Amgros vurderer, at Maviret har det største potentielle for markedsoptag. Amgros' vurdering af markedspotentialer er estimeret i tabellen nedenfor.

**TABEL 10: AMGROS' VURDERING AF POTENTIET ANTAL BEHANDLINGER MED MAVIRET**

Genotype	Hyppeghed (Medicinerådet, 2017)	Potentielle årlige behandlinger	Vurdering af Mavirets potentielle markedsoptag	Potentielt antal behandlinger ved godkendelse til standardbehandling
1	46 %	230	Begrænset marked – billigere alternativer	0
2	8 %	40	Direkte konkurrence med Eplusa <sup>5</sup>	40
3	43 %	215	Direkte konkurrence med Eplusa	215
4	3 %	15	Begrænset marked – billigere alternativer	0
<b>Alle</b>	<b>100 %</b>	<b>500</b>		<b>245</b>

Såfremt patienter med genotype 2 og 3 fremover behandles med Maviret vil den potentielle årlige besparelse være på ca. 41 mio. kr. ved AIP. Beregningen af budgetkonsekvenserne er foldet ud i nedenstående tabel.

**TABEL 11: AMGROS' VURDERING AF BUDGETKONSEKVENSER VED ANBEFALING AF MAVIRET, KR.**

Genotype	Potentielt antal behandlinger ved godkendelse til standardbehandling	Inkrementelle omkostninger pr. patient, AIP	Potentielle årlige budgetkonsekvenser, kr.
1	0	-168.356	0
2	40	-168.356	-6.734.240
3	215	-157.932	-33.955.380
4	0	-168.356	0
<b>Samlede potentielle årlige budgetkonsekvenser</b>			<b>-40.689.620</b>

<sup>5</sup> Eplusa er ikke 1. valg i seneste RADS-rekommandation, men i Medicinerådets protokol noteres det, at det nuværende 1. valg, Sovaldi, ikke er ligeværdigt med Eplusa. Eplusa betragtes derfor som reelt 1. valg.

## 4. DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Analysens resultater afspejler derfor ikke de reelle omkostninger, der er forbundet med anskaffelse af de analyserede lægemidler.

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Nuværende og fremtidige rabatter på Maviret og Epclusa, vil derfor have en stor betydning for hvilke behandlinger, der vil være forbundet med de laveste omkostninger.

Amgros vurderer, at estimeringen af behandlingsomkostninger er forbundet med en relativt lav grad af usikkerhed, da de samlede behandlingsomkostninger i altovervejende grad udgøres af lægemiddelomkostningerne. Da lægemiddelomkostningerne, udover rabatter, knytter sig til behandlingens længde, som er meget veldefineret for patientgruppen, vurderer Amgros altså, at der er tale om relativt sikre estimater.

Overordnet set vurderer Amgros, at AbbVie har indsendt en tilfredsstillende analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient i behandling med Maviret sammenlignet med de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Epclusa. Analysen gør det muligt at estimere de potentielle budgetkonsekvenser ved anbefaling af Maviret som standardbehandling.

Resultaterne af analyserne for de enkelte populationer (genotype 1, 2, 3 og 4) er i høj grad drevet af valget af komparator, da behandlingsomkostningerne ved de forskellige lægemidler varierer betragteligt. Amgros vurderer dog, at valget af Epclusa som komparator er plausibelt, da det er eneste anden godkendte pangenotypiske behandling.

# REFERENCER

- AbbVie. (2017). *Omkostnings- og budgetkonsekvensanalyse for Maviret (glecaprevir/pibrentasvir)*.
- EMA. (2017a). *Summary of Product Characteristics, Maviret*. Hentet fra [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004430/WC500233677.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf)
- EMA. (2017b). *Summary of Product Characteristics, Epclusa*. Hentet fra [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004210/WC500211151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf)
- Medicinrådet. (2017). *Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af kronisk hepatitis c*.
- Statens Serum Institut. (2017). *Virus - priser*. Hentet fra ssi.dk: <https://www.ssi.dk/Diagnostik/Diagnostik%20-%20priser/Virus.aspx>
- Sundhedsdatastyrelsen. (2017). *DRG - Takster 2017*. Hentet fra sundhedsdatastyrelsen.dk: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg/takster-2017>







**Vedr.: Høringssvar i forbindelse med Udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af kronisk hepatitis C**

Abbvie har tre bemærkninger til Udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af kronisk hepatitis C, efterfølgende betegnet som "vurderingen". Bemærkningerne vedrører livskvalitet, evidens og behandlingsslængde.

**Livskvalitet**

På side 8 i vurderingen anføres det: *"Ansøger ekskluderede 2 referencer, som omhandlede livskvalitet, på baggrund af at ansøger ikke selv har data for dette effektmål [30,31]. Fagudvalget er ikke enige i, at der ikke bør medtages livskvalitetsdata på komparator, og Medicinrådets sekretariat har derfor ekstraheret data for livskvalitet fra de 2 publikationer."* Endvidere fremgår det på side 21: *"Da der ikke foreligger data for glecaprevir/pibrentasvir, kan der ikke udføres en sammenligning med komparator, og der er derfor ikke udarbejdet nogen analyse af data for livskvalitet. Fagudvalget vurderer dog, at da både glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir er en kur på hhv. 8-16 uger og 12 uger, og da effekt og bivirkninger vurderes at være sammenlignelige, vil det også forventes, at livskvaliteten er sammenlignelig"*.

Abbvie indsendte ikke data for livskvalitet for Maviret, da disse endnu ikke var publicerede på ansøgningstidspunktet. Abbvie vurderede, at indsendelse af data på livskvalitet for komparator dermed var irrelevant, da man ikke kunne forestille sig, at Medicinrådet ville foretage en sammenligning af livskvalitet uden data for Maviret. På trods af at fagudvalget vurderede ovenstående om livskvalitet, jf. ovenstående citater, har de valgt ikke at tillægge livskvalitet nogen vægt i forbindelse med vurdering af klinisk merværdi. Abbvie vil i den forbindelse bemærke, at enhver vurdering af Abbvies produkter udelukkende bør baseres på data, hvilket Abbvie også mener, er utvetydigt anført i Medicinrådets metodehåndbog.

**Evidens**

På side 2 i vurderingen anføres det, at: *"Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav"*. Det baserer sig blandt andet på Bilag 1, hvoraf det fremgår, at der konsekvent vurderes at være moderat sandsynlighed



for bias i udvælgelsen af patienter til inklusion i de ikke-randomiserede studier for både glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir. Begrundelsen er konsekvent; *"Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat."* Abbvie mener, at Medicinrådet principielt bør forholde sig til de i ansøgningen dokumenterede konkrete in- og eksklusionskriterier i sin vurdering af mulighederne for bias i studierne, frem for om studiet er sponsoreret .

Ligeledes gennemgås det i Bilag 1 kun et studie, Endurance-2, i afsnit 10.1 *Cochrane risk of bias for Randomised Studies of Interventions assessment tool for studier med glecaprevir/pibrentasvir*, men Endurance-3 er jo også et randomiseret studie og beskrives også som randomiseret i afsnit 5.1. For sofosbuvir/velpatasvir var 6 studier randomiserede og beskrives også som randomiserede i afsnit 5.2, men alle studier gennemgås i Bilag 10 under afsnit 2. *Cochrane risk of bias for In Non-randomised Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool for studier med sofosbuvir/velpatasvir*, som om de alle var ikke-randomiserede.

For det randomiserede studie Endurance-2 fremgår det af Bilag 1 afsnit 10.1, at fagudvalget på 4 ud af i alt 7 parametre vurderer, at risiko for bias er uklar. Det fremgår af begrundelserne for de enkelte parametre, at det skyldes ikke fyldestgørende beskrivelse af studiet. Eksempelvis hedder det i begrundelsen under parameteret *"Random sequence generation"*, hvor sandsynlighed for bias vurderes *"uklar"*, at *"Det fremgår ikke, hvordan randomiseringen er foregået. Kun at randomiseringen var en 2:1 ratio of stratificeret efter behandlingserfaring"*. Der henvises til 2 kilder i afsnit 10.1 i Bilag 1, hhv. en videnskabelig artikel og beskrivelsen af Endurance-2 på ClinicalTrials.gov. Her finder Medicinrådet ikke, at der findes en tilbunds gående beskrivelse af randomiseringen. Men havde medicinrådets udbedt sig adgang til mere information om randomiseringen havde Abbvie naturligvis leveret en tilbunds gående beskrivelse. Principielt mener Abbvie, at Medicinrådet bør udbede sig mere information fra ansøger, i tilfælde hvor fagudvalget vurderer, at evidensens kvalitet ikke er klart belyst. Dette før det konkluderes, at et forhold er uklart belyst. Alternativt bør Medicinrådet i protokollerne for ansøgningerne specificere, at protokoller for egne studier indsendes som bilag til ansøgningen.

### Behandlingslængde

Behandlingslængde indgik ikke som effektmål jf. protokollen af 4. oktober. Det faktum, at Maviret er en 8 ugers behandling, som i forhold til standardbehandling forkorter behandlingslængden med 4 uger, tillægges således ikke klinisk værdi i vurderingen af Maviret. Det undrer fortsat Abbvie, da det bemærkes, at man generelt i det kliniske miljø samt blandt indkøberne af medicin tillægger tidsmæssige reduktioner

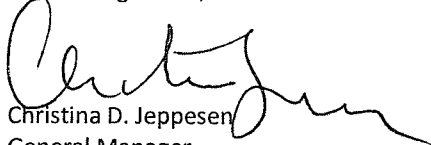
Emdrup, 20. december 2017

abbvie

af medicinske interventioner en stor værdi. Således som det også var fremhævet i Abbvies endelige ansøgning indsendt d. 25. oktober 2017.

Ovenstående tre bemærkninger sammenfatter Abbvies høringssvar af *Udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af kronisk hepatitis C.*

Med Venlig Hilsen,



Christina D. Jeppesen  
General Manager  
AbbVie

Fagudvalgsformanden og Medicinrådets sekretariatet har vurderet høringssvar fra Abbvie vedrørende *Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af kronisk hepatitis C* og har følgende kommentarer til de angivne bemærkninger:

1) Livskvalitet

Data på livskvalitet for komparator er inkluderet af Medicinrådet som beskrevet i vurderingsrapporten. Effektmålet er præspecificeret i protokollen, og derfor finder Medicinrådet det ikke hensigtsmæssigt at ekskludere artikler fra litteratursøgningen for komparator med begrundelsen: manglende relevant litteratur på interventionen. Fagudvalget finder det relevant at belyse data for komparator, selvom ansøger ikke har publicerede data. Det understreges dog, at på grund af manglende data på livskvalitet for glecaprevir/pibrentasvir påvirker dette effektmål ikke den samlede vurdering af klinisk merværdi.

2) Evidens

I forhold til risiko for bias vedrørende sponsorerede studier følger Medicinrådet retningslinjerne for GRADE samt foretager en konkret vurdering af de enkelte studier.

I forhold til risiko for bias og anvendelse af Cochrane risk of bias for non-randomised studies of interventions er dette et redskab, som anvendes, når risiko for bias skal vurderes for observationelle studier. Der er i den konkrete sag valgt, at dette vil være det bedst egnede værktøj for de facto observationelle studier. De angivne studier i vurderingsrapporten for glecaprevir/pibrentasvir, som er vurderet ud fra dette redskab, betragtes som observationelle, da der kun anvendes de(n) behandlingsarm(e) fra studierne til vurdering af de i protokollen angivne effektmål, som stemmer overens med fagudvalgets prædefinerede intervention og komparator.

I forhold til ansøgers bemærkning om adgang til yderligere data for bestemmelse af risiko for bias, vurderes evidensens kvalitet ifølge GRADE ud fra publiceret materiale, og Medicinrådet søger herved ikke supplerende oplysninger hos ansøger ved vurdering af evidensens kvalitet.

3) Behandlingslængde

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi på baggrund af kriterier opstillet i protokollen.

Medicinrådet tager ikke højde for yderligere faktorer, som ikke er prædefineret af fagudvalget, og som fagudvalget, bestående af kliniske eksperter samt patientrepræsentanter, ikke har fundet anledning til at vægte i vurdering af klinisk merværdi.

Medicinrådet finder ikke, at ansøgers høringssvar giver anledning til ændring af den kliniske merværdi.

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af kronisk hepatitis C

Handelsnavn	Maviret
Generisk navn	Glecaprevir/pibrentasvir
Firma	AbbVie Ltd
ATC-kode	J05AX
Virkningsmekanisme	Kombinationspræparat af to pan-genotypiske, direkte virkende antivirale midler, NS3/4A-proteasehæmmer (glecaprevir) og NS5A-hæmmer (pibrentasvir)
Administration/dosis	300 mg/120 mg glecaprevir/pibrentasvir én gang dagligt (tre tabletter á 100 mg/40 mg glecaprevir/pibrentasvir)
EMA Indikation	Kronisk hepatitis C hos voksne
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter ( $\geq 18$ år) med kronisk hepatitis C, virus genotype 1-4
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer	13. december 2017 13. december 2017 11502
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se afsnit 11	

## Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at glecaprevir/pibrentasvir giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 1** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 2** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 3** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 4** virusinfektion.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

### Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

**Kategori 1. Stor merværdi:** Vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

**Kategori 2. Vigtig merværdi:** Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

**Kategori 3. Lille merværdi:** Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikke-alvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

**Kategori 4. Ingen merværdi:** Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

**Kategori 5. Negativ merværdi:** Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

**Kategori 6. Ikke dokumenterbar merværdi:** Ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

### Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af hvilke lægemidler, der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde, og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
EMA:	European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
EPAR:	European public assessment report
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System (System til vurdering af evidens)
GT:	Genotype
HCV:	Hepatitis C virus
IFN:	Interferon
pegIFN:	Pegyleret interferon
RBV:	Ribavirin
SVR	Sustained virologic response (vedvarende virologisk respons)

## Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode .....	6
4	Litteratursøgning .....	7
5	Klinisk merværdi .....	9
5.1	Gennemgang af studier og population for Glecaprevir/pibrentasvir.....	9
5.2	Gennemgang af studier og population for Sofosbuvir/velpatasvir .....	11
5.3	Resultater og vurderingen af klinisk merværdi .....	13
5.3.1	SVR12 (kritisk).....	13
5.3.2	Alvorlige bivirkninger og bivirkninger (vigtig).....	18
5.3.3	Hepatocellulært karcinom (vigtig).....	20
5.3.4	Livskvalitet (vigtig) .....	21
5.4	Evidensens kvalitet .....	22
5.5	Vurdering af den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af kronisk hepatitis C 22	
6	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	23
7	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	23
8	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	23
9	Referencer .....	24
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	27
	Bilag 1. GRADE evidensprofiler .....	28
	Bilag 2. Baseline karakteristika .....	42



## 1 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir sammenlignet med standardbehandling, med henblik på at Medicinrådet skal vurdere om glecaprevir/pibrentasvir skal anbefales som standardbehandling til kronisk hepatitis C.

Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Abbvie og vil sammen med omkostningsanalysen, som Amgros udarbejder, danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

## 2 Baggrund

### *Kronisk hepatitis C*

Hepatitis C skyldes infektion med hepatitis C virus (HCV), der er en enkeltstretet RNA virus, som kan inficere cellerne i leveren og forårsage leverbetændelse (hepatitis). Hovedsmitekilden for HCV er inficeret blod. Den hyppigste smittevej er ved at dele sprøjte/kanyle i forbindelse med stofbrug, men virus kan også overføres seksuelt.

Ca. 40-95 % af HCV smittede udvikler en kronisk infektion [1]. Estimatet varierer og afhænger bl.a. af genotypen af den inficerende hepatitis C virus [1–3]. Det anslås, at to tredjedele af den danske patientpopulation udvikler en kronisk infektion [4]. En systematisk litteraturgennemgang fra 2008 estimerer, at efter 20 og 30 år vil hhv. 16 % og 41 % af patienter, der er inficeret med HCV, udvikle skrumpelever (cirrose) [5]. WHO rapporterer tilsvarende, at ca. 15-30 % af patienter med kronisk HCV udvikler cirrose inden for 20 år [3]. Derudover vil få procent af patienterne udvikle HCV relateret leverkræft (hepatocellulært karcinom), hvis infektionen ikke behandles [1,2]. Kronisk HCV infektion kan også medføre symptomer, der ikke er relateret til leveren såsom træthed, kryoglobulinæmi (komplekser af immunglobuliner der kan medføre dannelse af små blodpropper, der kan forårsage kuldefænomener særligt i hænder og fødder), glomerulonefrit, non-Hodgkin lymfom, artrit og type II diabetes [6–8]. Disse symptomer betegnes ekstrahepatitiske manifestationer.

Der findes få estimater for størrelsen af den danske patientpopulation med kronisk HCV-infektion. Prævalensen af kronisk hepatitis C blev i 2007 estimeret til 0,49 %, svarende til ca. 21.000 personer ældre end 15 år [4]. Denne population inkluderede også de patienter, der endnu ikke var diagnosticeret med HCV-infektion. Af de ca. 9.000 patienter (54 %), der var diagnosticerede, blev 33,5 %, svarende til 3.000 personer, fulgt af en specialafdeling [4]. Derudover har RADS' fagudvalg vedr. hepatitis C i baggrundsnotatet for behandling af kronisk hepatitis C estimeret, at ca. 7.000 var diagnosticeret [9]. Det blev endvidere estimeret, at ca. 5.500 patienter blev fulgt på de danske specialafdelinger. Incidensen af hepatitis C i Danmark er ukendt, og alle estimater er behæftet med en betydelig usikkerhed. RADS-fagudvalget estimerede, at den gennemsnitlige incidens af patienter, der falder ind under de nuværende behandlingskriterier, er 225 patienter årligt [9]. Ifølge data fra Statens Serum Institut er der i gennemsnit blevet anmeldt 275 nye tilfælde af hepatitis C om året [10]. I 2016 blev der anmeldt 234 tilfælde af kronisk hepatitis C [11]. Flertallet af disse er smittet for mange år siden og afspejler ikke den nuværende incidens.

HCV virus inddeles i seks genotyper, som har betydning for valg af medicinsk behandling. Genotype 1-4 er de hyppigste i Danmark (tabel 1), mens genotype 5 og 6 tilsammen udgør under 1 % af den danske population [12]. Da genotype 5 og 6 på nuværende tidspunkt ikke udgør aktuelle HCV populationer i Danmark, vil disse genotyper ikke indgå i vurderingen om klinisk merværdi af glecaprevir/pibrentasvir.

**Tabel 1. Kronisk hepatitis C infektionshyppighed fordelt på genotype 1-4 i den danske patientpopulation**

Genotype	Hyppighed [12]
1*	46 %
2	8 %
3*	43 %
4	3 %

\* I den nuværende ubehandlede population anslår fagudvalget, at genotype 1 udgør omkring 50 %, og genotype 3 udgør omkring 40 %.

#### *Anvendelse af glecaprevir/pibrentasvir*

Glecaprevir/pibrentasvir er en kombinationstablet, der administreres oralt én gang dagligt á 3 tabletter. Tabletten indeholder den pangenotypiske NS3/4A proteasehæmmer, glecaprevir (100 mg) og den pangenotypiske NS5A serine proteasehæmmer, pibrentasvir (40 mg).

I EMAs produktresumé anbefales en behandlingstid på 8 til 16 uger. Se tabel 2 for behandlingstiden for specificerede populationer.

**Tabel 2. EMAs anbefalede behandlingstid for glecaprevir/pibrentasvir[13]**

Behandlingserfaring	Patientpopulation	Behandlingslængde
Ingen tidligere behandling for HCV	Alle GT uden cirrose	8 uger
	Alle GT med cirrose	12 uger
Fejlet behandling på peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir eller sofosbuvir + ribavirin	GT 1,2,4-6 uden cirrose	8 uger
	GT 1,2,4-6 med cirrose	12 uger
	GT 3 +/- cirrose	16 uger

## 3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Protokollen indeholdt fire kliniske spørgsmål, samt en beskrivelse af hvorledes litteratursøgning, dataekstraktion og behandling af data skulle udføres i den endelige ansøgning.

Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådet. Ansøger har i hovedtræk anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 4. oktober 2017. Ansøger anvender sofosbuvir/velpatasvir som komparator til vurdering af klinisk merværdi for glecaprevir/pibrentasvir. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, der foreskrev, at ansøger skulle anvende et af de ligestillede behandlingsregimer jf. RADS baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion som komparator [9].

I forbindelse med litteratursøgningen har ansøger valgt at tillægge søgetermer, som også tager højde for studietyper, hvilket er en indskrænkning ift. Medicinrådets kriterier, der blev defineret i protokollen. Medicinrådet har dog tiltro til ansøgers litteratursøgning, da ansøger inkluderer søgetermer for alle studietyper.

Hovedparten af de identificerede kliniske studier, som undersøger glecaprevir/pibrentasvir, indeholder ikke en aktiv komparator, og der foreligger kun et direkte sammenlignende klinisk studie for glecaprevir/pibrentasvir, hvor komparator er sofosbuvir/daclatasvir. Derudover foreligger et placebokontrolleret studie for hhv. glecaprevir/pibrentasvir (ENDURANCE 2) og sofosbuvir/velpatasvir (ASTRAL 1). Da placeboarmen går over på open-label glecaprevir/pibrentasvir efter 12 uger i ENDURANCE 2 studiet, bliver de to placebogrupeer ikke sammenlignelige, og dermed tabes en evt. mulighed for at lave en indirekte komparativ analyse. Ansøger har derfor ikke udført en komparativ analyse mellem intervention og komparator som specificeret i protokollen og har ikke fundet det muligt at udføre hverken en metaanalyse eller en netværksmetaanalyse ud fra det identificerede dataset. Fagudvalget er enige i denne tilgang ift. den valgte komparator, og i det følgende er der derfor heller ikke angivet relative effektestimater mellem glecaprevir/pibrentasvir og komparator.

Vedvarende virologisk respons efter 12 uger (sustained virologic respons (SVR12)) er angivet for hver relevant studiearm. Fagudvalget finder, at populationerne i de respektive studier er så relativt forskellige ift. cirrose og behandlingserfaring, at et samlet estimat af SVR12 på tværs af studier er behæftet med usikkerhed. I praksis opnås dog næsten universelt SVR > 90 % uafhængig af de fleste af disse faktorer, hvorfor dette antages at have lille betydning. Medicinrådet har derved accepteret, at ansøger ikke har lavet en samlet SVR12 analyse inden for hver genotype.

I forbindelse med dataekstraktion har ansøger valgt kun at medtage data fra de studier og subgrupper, som følger de indikationer, der er godkendt af EMA (se tabel 2), hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol. Medicinrådet har medtaget tre mindre populationer fra SURVEYOR II part 2 studiet, der er dækket af EMAs indikation, som ansøger har udeladt.

I de tilfælde hvor ansøger har angivet data for subgrupper, hvor flere genotyper indgår, har Medicinrådet medtaget data. Medicinrådet har ikke ekstraheret yderligere data for subgrupper med blandende genotyper.

Ansøger har valgt ikke at medtage data for livskvalitet, da livskvalitetsdata for glecaprevir/pibrentasvir endnu ikke er publiceret. Medicinrådet har derfor ekstraheret data på livskvalitet for komparator, ud fra de studier som ansøger identificerede i deres litteratursøgning.

## 4 Litteratursøgning

Ansøger har udført separate litteratursøgninger for glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir.

Søgningen for glecaprevir/pibrentasvir resulterede i 94 publikationer hvoraf 6 var duplikater. Af de 88 tilbageværende publikationer, blev 76 ekskluderet, fordi de ikke indeholdt originaldata, var konferenceabstracts eller redaktionelle breve. Af de resterende 12 artikler blev 5 inkluderet i henhold til inklusionskriterierne specificeret i protokollen. Yderligere 2 artikler blev inkluderet efter en manuel søgning.

Søgningen for sofosbuvir/velpatasvir resulterede i 163 publikationer hvoraf 29 var duplikater. Af de 134 tilbageværende publikationer, blev 127 ekskluderet på grund af, at de ikke indeholdt sofosbuvir/velpatasvir, ikke var originaldata, ikke indeholdt relevante effektmål eller populationer eller ikke forelå som endelig publikation. Af de resterende 7 artikler opfyldte de 6 inklusionskriterierne.

### *Glecaprevir/pibrentasvir*

7 referencer blev inkluderet [14–20] hvoraf 3 var konferenceabstracts [14,16,20]. Ansøger har desuden angivet en konferenceposter med supplerende oplysninger til et konferenceabstract [21]. Derudover blev EPAR'en også konsulteret af ansøger [13].

I ansøgers vurdering af effekt indgik 7 referencer [14,16,20]. De beskrev 3 fase-3, open-label studier og et fase-2/3 open label studie. Medicinrådet har desuden medtaget 1 ekskluderet reference, der beskriver resultater for subgrupper, som Medicinrådet har tilføjet effektanalysen [22].

I ansøgers vurdering af sikkerhed indgik en reference, der beskriver et placebokontrolleret fase-3 studie [15]. Da dosis ikke stemmer overens med de behandlingsregimer, der er anbefalet af EMA, indgik dette studie ikke i vurdering af effekt. I vurdering af sikkerhed har ansøger også konsulteret EPAR'en.

I tilfælde af dataekstraktion fra konferenceabstracts har Medicinrådet konsulteret EPAR'en for en beskrivelse af studierne.

### *Sofosbuvir/velpatasvir*

6 referencer blev inkluderet [23–28]. Alle 6 referencer indgik i ansøgers vurdering af effekt. 4 referencer beskriver 6 fase-3 [25–28] open-label studier, mens 2 referencer beskriver 2 fase-2, open-label studier [23,24].

Derudover blev EPAR'en også konsulteret i ansøgers vurdering af sikkerhed [29].

Ansøger ekskluderede 2 referencer, som omhandlede livskvalitet, på baggrund af at ansøger ikke selv har data for dette effektmål [30,31]. Fagudvalget er ikke enige i, at der ikke bør medtages livskvalitetsdata på komparator, og Medicinrådets sekretariat har derfor ekstraheret data for livskvalitet fra de 2 publikationer.

**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest, og de mindre vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 5 Klinisk merværdi

Medicinerådet vurderer, at glecaprevir/pibrentasvir til patienter med kronisk hepatitis C genotype 1-4 infektion giver **ingen klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

### 5.1 Gennemgang af studier og population for glecaprevir/pibrentasvir

#### Studier

For alle studier gælder, at SVR12 var det primære effektmål.

#### **ENDURANCE-1 (M13-590, NCT02604017)**

ENDURANCE-1 er et fase 3, open-label multicenterstudie. 703 patienter med genotype 1 HCV uden cirrose blev randomiseret i en ratio 1:1 til 8 eller 12 ugers behandling med glecaprevir/pibrentasvir (300 mg /120 mg) [13,14,21]. Både behandlingsnaive og -erfarne indgik i studiet. Patienter var behandlingserfarne med IFN eller pegIFN ± RBV, eller sofosbuvir + RBV ± pegIFN. Ansøger har medtaget 8-ugers studiearmen med 351 patienter.

#### **EXPEDITION-1 (M14-172, NCT02642432)**

EXPEDITION-1 er et fase 3, single arm, open-label, multicenterstudie. 146 patienter med HCV genotype 1, 2, 4, 5 eller 6 med kompenseret cirrose modtog glecaprevir/pibrentasvir (300 mg/120 mg) i 12 uger [17]. Både behandlingsnaive og -erfarne blev inkluderet i studiet. Patienter var behandlingserfarne med IFN eller pegIFN ± RBV, eller sofosbuvir + RBV ± pegIFN. For den samlede studiepopulation var SVR12 99 %, CI 95 % [98-100] (145/146 patienter) [17]. Resultaterne for de enkelte genotyper, som indgår i vurderingen, er angivet i afsnit 5.3.1.

#### **ENDURANCE-2 (M15-464, NCT02640482)**

ENDURANCE-2 er et dobbeltblindet placebokontrolleret studie med genotype 2 inficerede patienter uden cirrose. Studiet inkluderede både behandlingsnaive og -erfarne patienter. Patienter var behandlingserfarne med IFN eller pegIFN ± RBV, eller sofosbuvir + RBV ± pegIFN. Der indgik samlet 302 patienter i studiet, hvoraf 202 patienter blev randomiseret til behandling med glecaprevir/pibrentasvir (300 mg/120 mg), og 100 patienter blev randomiseret til placebogruppen i 12 uger [15]. Ansøger har i vurdering af bivirkninger medtaget data for både glecaprevir/pibrentasvir og placebogruppen.

#### **ENDURANCE-3 (M13-594, NCT02640157)**

ENDURANCE-3 er et randomiseret, open-label, kontrolleret, multicenterstudie. 506 behandlingsnaive patienter med genotype 3 uden cirrose blev inkluderet i studiet, og 505 patienter modtog mindst en dosis [13]. 348 patienter blev randomiseret til glecaprevir/pibrentasvir (300/120 mg) eller sofosbuvir/daclatasvir (400/60 mg) i 12 uger. Derefter blev 157 patienter inkluderet i studiet i en tredje forsøgsarm til at modtage glecaprevir/pibrentasvir (300/120 mg) i 8 uger [13]. Ansøger har medtaget data fra sidstnævnte studiearm.

#### **SURVEYOR-I (M14-867, NCT02243280)**

SURVEYOR-I er et todelt fase 2, open-label, multicenterstudie, som undersøgte forskellige dosis og behandlingsslængder. 147 patienter blev inkluderet i studiet [18]. Én subgruppe fra studiets part 2 på 34 patienter med genotype 1 uden cirrose blev inkluderet af ansøger. Patienterne var behandlingsnaive eller pegIFN/RBV behandlingserfarne.

#### **SURVEYOR-II part 2 (M14-868, NCT02243293)**

SURVEYOR-II part 2 er et fase 2, open label, multicenterstudie. 302 patienter med genotype 2 eller 3 blev inkluderet i part 1 og 2 [18]. Ansøger har valgt at medtage én subgruppe fra studiet på 54 patienter med

genotype 2 uden cirrose. Medicinrådet har medtaget yderligere 3 subgrupper for genotype 3, da de benyttede behandlingsregimer er anbefalet af EMA til de undersøgte populationer; en subgruppe på 29 behandlingsnaive patienter uden cirrose; en subgruppe på 24 behandlingsnaive patienter med cirrose; en subgruppe på 4 pegIFN/RBV behandlingserfarne patienter med cirrose.

#### **SURVEYOR-II part 4 (M14-868, NCT02243293)**

SURVEYOR-II part 4 er et fase 3, single arm, open-label, multicenterstudie, der inkluderede 203 patienter [15]. Både behandlingsnaive og -erfarne blev medtaget. Patienter var behandlingserfarne med IFN eller pegIFN ± RBV, eller sofosbuvir + RBV ± pegIFN. Ansøger har medtaget data fra to subgrupper med hhv. 145 patienter med genotype 2 uden cirrose og 46 patienter med genotype 4 uden cirrose.

#### **SURVEYOR-II part 3 (M14-868, NCT02243293)**

SURVEYOR-II part 3 er et fase-3, delvist randomiseret, open-label, multicenterstudie med 131 patienter med HCV genotype 3. 44 behandlingserfarne patienter uden cirrose blev randomiseret til 12 eller 16 ugers behandling med glecaprevir/pibrentasvir (300/120mg) [19]. Ansøger har medtaget data fra 16-ugers subgruppen på 22 patienter. Behandlingsnaive og- erfarne patienter med cirrose blev inkluderet i studiet til behandling i hhv. 12 eller 16 uger. Ansøger har medtaget data fra begge grupper.

I tabel 3 ses en oversigt over hvilke studiedata, der indgår i vurderingen af klinisk merværdi for glecaprevir/pibrentasvir ift. effektmålet SVR12.

**Tabel 3. Oversigt over hvilke data genotyper som indgår i de forskellige studier.**

	GT1	GT2	GT3	GT4
ENDURANCE-1	x			
ENDURANCE-3			x	
EXPEDITION-1	x	x		x
SURVEYOR-I part 2	x			
SURVEYOR-II part 2		x	x	
SURVEYOR-II part 3			x	
SURVEYOR-II part 4		x		x

#### *Populationer*

Populationerne, der indgik i studierne, havde varierende grad af cirrose og behandlingserfaring. Ca. halvdelen af forsøgsparticipanterne var mænd. Yderligere baselinekarakteristika er summeret i tabel 11 bilag 2. Fagudvalget vurderer, at disse karakteristika i store træk stemmer overens med den danske population. I de tilfælde, hvor studiepopulationerne afviger, er det typisk med højere andel af patienter med faktorer, der har været associeret med lavere SVR (fx højere BMI og højere andel af afroamerikanere). Det må desuden forventes, at lægemidlerne i Danmark i højere grad vil blive brugt til behandling af stofbrugere, end det har været tilfældet i studierne. Fagudvalget forventer ikke, at stofbrug vil påvirke effekten eller bivirkningsprofilen af lægemidlet, forudsat at patienterne tager lægemidlet i den fulde behandlingstid.

## 5.2 Gennemgang af studier og population for Sofosbuvir/velpatasvir

### Studier

For alle studier gælder, at SVR12 var det primære effektmål.

#### **ASTRAL-1 (NCT02201940)**

ASTRAL-1 er et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenterstudie. 706 patienter med HCV genotype 1, 2, 4 eller 6 blev randomiseret i en ratio 5:1 til sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg) eller placebo i 12 uger [25]. 35 patienter med genotype 5 blev behandlet med sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg) i 12 uger. Randomisering af patienterne blev stratificeret efter genotype og cirrosestatus. Studiearmen, der modtog sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg) på 624 patienter, er medtaget. Både behandlingsnaive og -erfarne blev inkluderet i studiet. Patienterne var behandlingserfarne med proteaseinhibitor + pegIFN + RBV eller pegIFN + ribavirin eller IFN ± ribavirin. Den overordnede SVR12 for denne gruppe var 99%, 95% CI: 98 til > 99% (618/624 patienter) [25]. Resultaterne for de enkelte genotyper indgår i vurderingen og er angivet nedenfor.

#### **ASTRAL-2 (NCT02220998)**

ASTRAL-2 er et fase 3, randomiseret, open-label, multicenterstudie. 269 patienter med HCV genotype 2 blev randomiseret i en ratio 1:1 til sofosbuvir/velpatasvir (400/100mg) eller sofosbuvir+ribavirin i 12 uger. 266 patienter fik behandling. Randomisering af patienterne blev stratificeret efter cirrosestatus og behandlingserfaring [26]. Ansøger har medtaget studiearmen på 134 patienter, der modtog sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg) i 12 uger.

#### **ASTRAL-3 (NCT02201953)**

ASTRAL-3 er et fase 3, randomiseret, open-label, multicenterstudie. 558 patienter med HCV genotype 3 blev randomiseret i en ratio 1:1 til sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg) i 12 uger eller sofosbuvir+ribavirin i 24 uger. 552 patienter fik behandling. Randomisering af patienterne blev stratificeret efter cirrosestatus og behandlingserfaring [26]. Ansøger har medtaget studiearmen på 277 patienter, der modtog sofosbuvir/velpatasvir (400/100mg) i 12 uger.

#### **POLARIS-2 (NCT02607800)**

POLARIS-2 er et fase 3, randomiseret, open-label, multicenterstudie. 943 patienter med genotype 1-6 blev inkluderet i studiet. 882 patienter med HCV genotype 1, 2, 3 eller 4 blev randomiseret i en ratio 1:1 til sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg) i 12 uger eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger [27]. Randomisering af patienterne blev stratificeret efter cirrosestatus, behandlingserfaring og genotype [27]. Patienter var behandlingserfarne med pegIFN + ribavirin. Ansøger har medtaget studiearmen på 440 patienter, der modtog sofosbuvir/velpatasvir (400/100mg) i 12 uger. Den overordnede SVR12 for denne gruppe var 98 %, 95 % CI: 96-99 % (432/440 patienter). Resultaterne for de enkelte genotyper indgår i vurderingen og er angivet nedenfor.

#### **POLARIS-3 (NCT02639338)**

POLARIS-3 er et fase-3, randomiseret, open-label, multicenterstudie. 220 patienter med HCV genotype 3 med cirrose blev randomiseret i en ratio 1:1 til sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg) i 12 uger eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger. 219 modtog behandling [27]. Randomisering af patienterne blev stratificeret efter behandlingserfaring [27]. Patienter var behandlingserfarne med pegIFN + ribavirin. Ansøger har medtaget studiearmen på 109 patienter, der modtog sofosbuvir/velpatasvir (400/100mg) i 12 uger.



### **POLARIS-4 (NCT02639247)**

POLARIS-4 er et fase-3, randomiseret, open-label, multicenterstudie. 314 patienter med HCV genotype 1, 2, eller 3 blev randomiseret i en ratio 1:1 til sofosbuvir/velpatasvir (400/100mg) eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger. Under studiet blev 19 patienter med genotype 4 inkluderet i sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir armen uden randomisering. Patienterne var behandlingserfarne med DAA-fraset NS5A inhibitor. Randomisering af patienterne blev stratificeret efter cirrostatus og genotype. Studiearmen, der modtog sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg) på 151 patienter, er medtaget. Den overordnede SVR12 for denne gruppe var 90 %, 95 % CI: 84-94 % (136/151 patienter) [28,32]. Resultaterne for de enkelte genotyper indgår i vurderingen og er angivet nedenfor.

### **NCT01858766/Everson et al., 2015**

NCT01858766 er et fase-2, open label, multicenterstudie. 377 behandlingsnaive patienter med genotype 1-6 uden cirrose blev randomiseret til forskellige doser og behandlingstider [23]. Ansøger har leveret data på subgrupper for genotype 1 og 3, samt en subgruppe med genotype 2, 4, 5 og 6 som modtog sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg) i 12 uger.

### **NCT01909804/Pianko et al 2015**

NCT01909804 er et fase-2, randomiseret, open label, multicenterstudie. 321 patienter med genotype 1 eller 3 blev randomiseret til forskellige behandlingsregimer af sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin [24]. Subgrupper, der modtog sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg) i 12 uger, er medtaget i vurderingen.

I tabel 4 ses en oversigt over hvilke studiedata, der indgår i vurderingen af klinisk merværdi for glecaprevir/pibrentasvir ift. komparatoren sofosbuvir/velpatasvir på effektmålet SVR12.

**Tabel 4. Oversigt over hvilke datagenotyper som indgår i de forskellige studier**

	GT1	GT2	GT3	GT4
ASTRAL-1	x	x		x
ASTRAL-2		x		
ASTRAL-3			x	
POLARIS-2	x	x	x	x
POLARIS-3			x	
POLARIS-4	x	x	x	
NCT01858766/ Everson et. Al	x	x	x	x
NCT01909804/Pianko et. al	x		x	

### *Populationer*

Populationerne, der indgik i studierne, havde varierende grad af cirrose og behandlingserfaring. Over halvdelen af forsøgsdeltagerne var mænd. Yderligere baselinekarakteristika er summeret i tabel 12 i bilag 2. Fagudvalget vurderer, at disse karakteristika i store træk stemmer overens med den danske population. I de tilfælde hvor studiepopulationerne afviger, er det typisk med højere andel af patienter med faktorer, der har været associeret med lavere SVR (fx højere BMI og højere andel af afro-amerikanere). Det må desuden forventes, at lægemidlerne i Danmark i højere grad vil blive brugt til behandling af stofbrugere, end det har været tilfældet i studierne. Fagudvalget forventer ikke, at stofbrug vil påvirke effekten eller bivirkningsprofilen af lægemidlet, forudsat at patienterne tager lægemidlet i den fulde behandlingstid.



## 5.3 Resultater og vurderingen af klinisk merværdi

### 5.3.1 SVR12 (kritisk)

For det kritiske effektmål SVR12 har ansøger, som præspecificeret i protokollen, ekstraheret og vurderet data for hver enkelt HCV-genotype. De benyttede studier er angivet i nedenstående tabeller.

Da der ikke findes direkte komparative studier af glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir, er SVR12-data ekstraheret fra studiearme fra flere forskellige kliniske forsøg. Derfor er en sammenligning mellem de to lægemidler forbundet med stor usikkerhed (se i øvrigt vurdering af evidensens kvalitet i bilag 1). Fagudvalget vurderer dog, at denne usikkerhed reduceres ved, at næsten alle studier uniformt har vist SVR rater over 90 %, hvilket sandsynliggør, at dette også ville findes i et direkte sammenlignende studie.

Ansøger har ekstraheret data fra de studiearme der stemte overens med EMA's anbefalede behandlingsregimer.

#### SVR12 for HCV genotype 1 inficerede

SVR12 rater for genotype 1 er vist i tabel 5. Ansøger har ekstraheret data fra de i tabellen nævnte studier, som er beskrevet i punkt 5.1 og 5.2. I tabellen fremgår også hvor stor en andel af populationen, der havde tidligere behandlingserfaring og cirrose jf. den publicerede litteratur.

**Tabel 5. SVR12 for genotype 1**

Glecaprevir/pibrentasvir			Sofosbuvir/velpatasvir (behandlingslængde 12 uger)		
Studie med GT1 subgruppe	SVR12 (95 %CI) n/N patienter	Cirrostatus, behandlingserfaring	Studie med GT1 subgruppe	SVR12 (n/N patienter)	Cirrostatus, behandlingserfaring
ENDURANCE-1 (8 uger) [21]	<b>99 %</b> (96-100% <sup>†</sup> ) 348/351	NC 38 % TE (IFN/SOF)	ASTRAL-1 [25]	<b>99 %</b> (96-100 % <sup>†</sup> ) 323/328	19 % CC* 32 % TE (ekskl. DAA)*
Expedition-1 (12 uger) [17]	<b>99 %</b> (94-100 % <sup>†</sup> ) 89/90	100 % CC* 25 % TE (ekskl. DAA)*	POLARIS-2 [27]	<b>98 %</b> (96-100 % <sup>†</sup> ) 228/232 #	19 % CC, 23 % TE (ekskl. DAA)*
SURVEYOR-I Part 2 (8 uger) [18]	<b>97 %</b> (85-99 %) 33/34	NC 15 % TE (ekskl. DAA)	POLARIS-4 [28] GT1a	<b>89 %</b> (75-96 % <sup>†</sup> ) 39/44	46 % CC* 100 % TE (DAA ÷ NS5A-inhibitor)*
			GT1b	<b>97 %</b> (77-100 % <sup>†</sup> ) 21/22	
			NCT01858766/ Everson [23]	<b>100 %</b> (88-100 %) 28/28	NC TN
			NCT01909804/ Pianko [24]	<b>100 %</b> (87-100 %) 27/27	26 % CC 100 % TE (ekskl. DAA)

\*Tallene gælder for hele studiepopulationen.

# Udregnet af Medicinrådet.

† Eksakt binomial 95 % konfidensinterval er udregnet af fagudvalget.

TE (IFN/SOF): patienter med behandlingserfaring med IFN eller pegIFN ± RBV eller sofosbuvir + RBV ± pegIFN.

TE (ekskl. DAA): behandlingserfarne med fx pegIFN, PI, ribavirin. TN: behandlingsnaive både for IFN og DAA-baserede regimer. GT: genotype. NC: Non-cirrotic, dvs. ingen cirrose. CC: kompenseret cirrose.

For glecaprevir/pibrentasvir var SVR12 opgjort for subgrupper af HCV genotype 1 i to fase-3 studier og et fase-2 studie [17,18,21]. For glecaprevir/pibrentasvir varierede SVR12 fra 97 %-99 %. SVR12 er ikke opgjort separat for genotype 1a og genotype 1b for patienter, der modtog glecaprevir/pibrentasvir [17,18,22].

For sofosbuvir/velpatasvir var SVR12 opgjort for subgrupperne af HCV genotype 1 i tre fase-3 studier og to fase-2 studier. For sofosbuvir/velpatasvir varierede SVR12 fra 89 %-100 % [25,27,28,24,23]. For en lille subgruppe af DAA-behandlingserfarne patienter med HCV genotype 1a var SVR12 89 % (39/44 patienter)[28]. Af de fem der svigtede, havde tre patienter cirrose, tre patienter havde BMI > 30 og tre patienter havde flere resistensmutationer. Grundet det lille patientantal er resultatet ikke statistisk forskelligt fra de øvrige resultater (CI 75 -96 %), og der kan være tale om tilfældig ophobning af negative risikofaktorer for SVR. Glecaprevir/pibrentasvir er desuden ikke undersøgt i DAA behandlingserfarne patienter med HCV genotype 1, udover sofosbuvir + RBV ± pegIFN erfarne, og effekten kan derfor ikke sammenlignes med en population, der er DAA-behandlingserfarne (frataget NS5A inhibitor). I de resterende subpopulationer var SVR12 mellem 97 %-100 %.

For både glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir er SVR12 overordnet tæt på 100 %. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint, ikke blev opnået.

Fagudvalget noterer sig, at SVR12 muligvis er lidt lavere for sofosbuvir/velpatasvir i DAA-erfarne patienter med HCV genotype 1a, men der foreligger ikke sammenlignelige data for glecaprevir/pibrentasvir i denne patientgruppe. Fagudvalget vurderer, at dette ikke påvirker vurderingen af den kliniske merværdi for den brede population af patienter med genotype 1. De to produkter findes ligeværdige, hvad angår effekt.

	Mindste klinisk relevante forskel	Medicinrådets vurdering
Absolut forskel	5 procentpoint	Glecaprevir/pibrentasvir: <b>97 %-99 %</b> Sofosbuvir/velpatasvir: <b>97-100 %</b>
Evidensens kvalitet	Meget lav	

#### *SVR12 for HCV genotype 2 inficerede*

SVR12 rater for genotype 2 er vist i tabel 6. Ansøger har ekstraheret data fra de i tabellen nævnte studier, der er beskrevet i punkt 5.1 og 5.2. I tabellen fremgår også hvor stor en andel af populationen, der havde tidligere behandlingserfaring og cirrose jf. den publicerede litteratur.

**Tabel 6. SVR12 for genotype 2**

Glecaprevir/pibrentasvir			Sofosbuvir/velpatasvir (12 uger)		
Studie m. GT2 subgruppe	SVR12 (95 % CI) n/N patienter	Cirrostatus, behandlingserfaring	Studie m. GT2 subgruppe	SVR12 (95 % CI) (n/N patienter)	Cirrostatus, Behandlingserfaring
SURVEYOR-II part 4 (8 uger) [15]	<b>98 %</b> (94,1-99,3%) 142/145	NC 12,4 % TE (IFN/SOF)	ASTRAL-1 [25]	<b>100 %</b> (97-100 %) 104/104	19 % CC* 32 % TE (ekskl. DAA)*
Expedition-1 (12 uger) [17]	<b>100 %</b> (89-100 %†) 31/31	100 % CC 25 % TE (IFN/SOF)*	ASTRAL-2 [26]	<b>99 %</b> (84-94 %) 133/134	14 % CC 14 % TE (IFN-baseret)
SURVEYOR-II part 2 (8 uger) [18]	<b>98 %</b> (90-100 %) 53/54	NC 13 % TE (ekskl. DAA)	POLARIS-2 [27]	<b>100 %</b> (93-100 % †) 53/53	19 % CC* 23 % TE (ekskl. DAA)*
			POLARIS-4 [28]	<b>97 %</b> (84-100 % †) 32/33	46 % CC* 100 % TE (DAA÷ NS5A inhibitor)*
			NCT0185876 6/Everson GT2, 4-6 [23]	<b>95 %</b> (77-100 %) 21/22	NC TN

\*Tallene gælder for hele studiepopulationen.

# Udregnet af Medicinrådet.

† Eksakt binomial 95 % konfidensinterval er udregnet af fagudvalget.

TE (IFN/SOF): patienter med behandlingserfaring med IFN eller pegIFN ± RBV eller sofosbuvir + RBV ± pegIFN.

TE (ekskl. DAA): behandlingserfarne med fx pegIFN, PI, ribavirin. TN: behandlingsnaive både for IFN og DAA-baserede regimer. GT: genotype. NC: Non-cirrotic, dvs. ingen cirrose. CC: kompenseret cirrose.

For glecaprevir/pibrentasvir var SVR12 opgjort for subgrupper af HCV genotype 2 i to fase-3 studier og et fase-2 studie. For glecaprevir/pibrentasvir varierede SVR12 fra 98-100 % [15,17,18].

For sofosbuvir/velpatasvir var SVR12 opgjort for subgrupperne af HCV genotype 2 i fire fase-3 studier og et fase-2 studie. For sofosbuvir/velpatasvir varierede SVR12 fra 95 %-100 % [25–28,23].

For både glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir er SVR12 overordnet tæt på 100 %. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint ikke blev opnået. De to produkter findes ligeværdige, hvad angår effekt.

	Mindste klinisk relevante forskel	Medicinrådets vurdering
Absolut forskel	5 procentpoint	Glecaprevir/pibrentasvir: <b>98-100 %</b> Sofosbuvir/velpatasvir: <b>95-100 %</b>
Evidensens kvalitet	Meget lav	

### SVR12 for HCV genotype 3 inficerede

SVR12 rater for genotype 3 er vist i tabel 7. Ansøger har ekstraheret data fra de i tabellen nævnte studier, der er beskrevet i punkt 5.1 og 5.2. I tabellen fremgår også hvor stor en andel af populationen, der havde tidligere behandlingserfaring og cirrose jf. den publicerede litteratur.

**Tabel 7. SVR12 for genotype 3**

Glecaprevir/pibrentasvir			Sofosbuvir/velpatasvir (12 uger)		
Studie m. GT3 subgruppe	SVR12 (95 % CI) n/N patienter	Cirrose status, behandlings-erfaring	Studie m. GT3 subgruppe	SVR12 (n/N patienter)	Cirrose status, behandlings-erfaring
ENDURANCE-3 (8 uger) [16]	<b>95 %</b> (92-98 %) 149/157	NC TN	ASTRAL-3 [26]	<b>95 %</b> (76-99 %) 264/277	29 % CC, 26 % TE (ekskl. DAA)
SURVEYOR-II part 3 (12 uger) [19]	<b>98 %</b> (97-99 %) 39/40	100 % CC TN	POLARIS-2 [27]	<b>97 %</b> (90-99 % †) 86/89	19 % CC* 23 % TE (ekskl. DAA)*
SURVEYOR-II part 3 (16 uger) [19]	<b>95 %</b> (78-99) 21/22	NC 100 % TE (IFN/SOF)	POLARIS-3 [27]	<b>96 %</b> (91-99 %) 105/109	100 % CC, 29 % TE, ekskl. DAA
SURVEYOR-II part 3 (16 uger) [19]	<b>96 %</b> (86-99 %) 45/47	100 % CC 100 % TE (IFN/SOF)	POLARIS-4 [28]	<b>85 %</b> (72-93 % †) 44/52	46 % CC* 100 % TE (DAA÷ NS5A inhibitor)*
SURVEYOR-II part 2 (12 uger) [22] #	<b>100 %</b> (89-100 % †) 24/24	100 % CC TN	NCT01909804 /Pianko [24]	<b>100 %</b> (87-100 %) 27/27	NC 100 % TE (ekskl. DAA)
SURVEYOR-II part 2 (16 uger) [22] #	<b>75 %</b> (19-99 % †) 3/4	100 % CC 100 % TE (ekskl. DAA)	NCT01909804 /Pianko [24]	<b>88 %</b> (70-98 %) 23/26	100 % CC 100 % TE (ekskl. DAA)
SURVEYOR-II part 2 (8 uger) [18] #	<b>97 %</b> (83-99 %) 28/29	TN	NCT01858766/E verson [23]	<b>93 %</b> (76-99 %) 25/27	NC TN

\*Tallene gælder for hele studiepopulationen.

# Udregnet af Medicinrådet.

† Eksakt binomial 95 % konfidensinterval er udregnet af fagudvalget.

TE (IFN/SOF): patienter med behandlingserfaring med IFN eller pegIFN ± RBV eller sofosbuvir + RBV ± pegIFN.

TE (ekskl. DAA): behandlingserfarne med fx pegIFN, PI, ribavirin. TN: behandlingsnaive både for IFN og DAA-baserede regimer. GT: genotype. NC: Non-cirrotic, dvs. ingen cirrose. CC: kompenseret cirrose.

For glecaprevir/pibrentasvir var SVR12 opgjort for subgrupper af HCV genotype 3 i to fase-3 studier og et fase-2 studie [16,18,19,22]. For glecaprevir/pibrentasvir varierede SVR12 fra 95-100 % [16,18,19,22]. I en meget lille subgruppe i et fase-2 studie (SURVEYOR-II part 2) opnåede 3 ud af 4 patienter SVR12 (75 %). Subgruppen havde cirrose og var behandlingserfarne med interferonbaserede regimer. Dette studie tillægges ikke vægt i vurderingen af SVR12 grundet størrelsen på subgruppen. En tilsvarende subgruppe med cirrose og behandlingserfaring med sofosbuvir eller interferon-baserede regimer blev undersøgt i et fase-3 studie SURVEYOR-II part 3. Her opnåede 45/47 patienter SVR12 (96 %).

For sofosbuvir/velpatasvir var SVR12 opgjort for subgrupperne af HCV genotype 3 i fire fase-3 studier og to fase-2 studier. For sofosbuvir/velpatasvir varierede SVR12 fra 85-100 % [26–28,24,23].

I de tre fase-3 studier, der undersøgte DAA-behandlingsnaive patienter, var SVR12 95-97 % [26,27], mens SVR12 var 93 % i et fase-2 studie [23]. I et fase 3 studie (POLARIS-4) med DAA-behandlingserfarne patienter fik 44/52 svarende til 85 % SVR12 (95 % CI 72-93 %) [28]. Glecaprevir/pibrentasvir er ikke undersøgt i DAA-behandlingserfarne patienter med HCV genotype 3 udover sofosbuvir + RBV ± pegIFN-erfarne, og effekten kan derfor ikke sammenlignes i en population, der er generelt DAA-behandlingserfarne (fraset NS5A-

inhibitor).

I et fase-2 studie, der sammenlignede patienter med og uden cirrose, var SVR12-raten hhv. 88 % (95 % CI 70-98 %) og 100 % (95 % CI 87-100 %) [24]. Subpopulationerne var kun på hhv. 23 og 27 patienter [24]. Da SVR12-raterne generelt er tæt på 100 % og konfidensintervallet spændte fra 70-98 % for gruppen med en SVR12 rate på 88 %, vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel for den brede population af patienter med genotype 3 ikke er opnået. De to produkter findes ligeværdige, hvad angår effekt.

	Mindste klinisk relevante forskel	Medicinerådets vurdering
Absolut forskel	5 procentpoint	Glecaprevir/pibrentasvir: <b>95-100 %</b> Sofosbuvir/velpatasvir: <b>88-100 %</b>
Evidensens kvalitet	Meget lav	

#### SVR12 for HCV genotype 4 inficerede

SVR12 rater for genotype 4 er vist i tabel 8. Ansøger har ekstraheret data fra de i tabellen nævnte studier, der er beskrevet i punkt 5.1 og 5.2. I tabellen fremgår også hvor stor en andel af populationen, der havde tidligere behandlingserfaring og cirrose jf. den publicerede litteratur.

**Tabel 8.** SVR12 for genotype 4

Glecaprevir/pibrentasvir			Sofosbuvir/velpatasvir (12 uger)		
Studie GT4	SVR12 (95 % CI) n/N patienter	Cirrose status, behandlingserfaring	studie	SVR12 (n/N patienter)	Cirrose status, behandlingserfaring
SURVEYOR-II part 4 GT4-6 (8 uger) [15]	<b>93 %</b> (83,6-97,3 %) 54/58	NC 16 % TE (ekskl. DAA)	ASTRAL-1 [25]	<b>100 %</b> (97-100 %) 116/116	19 % CC, 23 % TE (ekskl. DAA)*
SURVEYOR-II part 4 (8 uger) [15]	<b>93 %</b> (82-99 %†) 43/46	NC 16 % TE (ekskl. DAA)	POLARIS-2[27]	<b>98 %</b> (91-100 %†) 56/57	19 % CC, 23 % TE (ekskl. DAA)*
Expedition-1 (12 uger) [17]	<b>100 %</b> (79-100 %†) 16/16	100 % CC 16 % TE (ekskl. DAA)	NCT01858766 / Everson GT2. 4-6 [23]	<b>95 %</b> (77-100) 21/22	NC TN

\*Tallene gælder for hele studiepopulationen.

# Udregnet af Medicinerådet.

† Eksakt binomial 95 % konfidensinterval er udregnet af fagudvalget.

TE (IFN/SOF): patienter med behandlingserfaring med IFN eller pegIFN ± RBV eller sofosbuvir + RBV ± pegIFN.

TE (ekskl. DAA): behandlingserfarne med fx pegIFN, PI, ribavirin. TN: behandlingsnaive både for IFN og DAA-baserede regimer. GT: genotype. NC: Non-cirrotic, dvs. ingen cirrose. CC: kompenseret cirrose.

For glecaprevir/pibrentasvir var SVR12 opgjort for subgrupper af HCV genotype 4 i to fase-3 studier og et fase-2 studie. For glecaprevir/pibrentasvir varierede SVR12 fra 93-100 % [15,17].

For sofosbuvir/velpatasvir var SVR12 opgjort for subgrupperne af HCV genotype 2 i to fase-3 studier og et fase-2 studier. For sofosbuvir/velpatasvir varierede SVR12 fra 95-100 % [25,27,23].

For både glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir er SVR12 overordnet tæt på 100 %. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint derfor ikke blev opnået, og at de to produkter er ligeværdige, hvad angår effekt.

	Mindste klinisk relevante forskel	Medicinrådets vurdering
Absolut forskel	5 procentpoint	Glecaprevir/pibrentasvir: <b>93-100 %</b> Sofosbuvir/velpatasvir: <b>95-100 %</b>
Evidensens kvalitet	Meget lav	

### 5.3.2 Alvorlige bivirkninger og bivirkninger (vigtig)

Effektmålene "alvorlige bivirkninger" og "bivirkninger", som er præspecificeret i protokollen, vurderer ansøger ikke for de enkelte genotyper, men som en samlet vurdering på tværs af populationerne (genotype og cirrosetadie). Dette er i tråd med vurderingen, som er foretaget af EMA [13].

#### Datagrundlag for glecaprevir/pibrentasvir

Til vurderingen af alvorlige bivirkninger har ansøger inkluderet data fra 3 forskellige analysesæt, som er de samme, som dem der danner grundlag for EMAs vurdering af lægemidlets sikkerhedsprofil.

Analysesættene, som er inkluderet, er:

- ENDURANCE-2 (placebokontrolleret studie) [13,15]
- ENDURANCE-3, (aktivt kontrolleret med sofosbuvir/daclatasvir) [13,16]
- samlet analysesæt for alle fase 2 og 3 studier på glecaprevir/pibrentasvir, som omfatter 2.265 patienter, der har modtaget mindst én dosis af glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg en gang dagligt. Af de i alt 2.265 inkluderede patienter blev 850 patienter tildelt behandling i 8 uger (37,5 %), 1.295 patienter blev tildelt behandling i 12 uger (57,2 %), og 120 patienter blev tildelt behandling i 16 uger (5,3 %). I alt havde 288 patienter cirrose (Child-Pugh A). Patienter med kronisk nyresygdom stadie 4 og 5 med eller uden cirrose indgik ikke i det samlede analysesæt (EXPEDITION-4 studiet) [13].

#### Datagrundlag for sofosbuvir/velpatasvir

Ansøgers sikkerhedsvurdering af sofosbuvir/velpatasvir blev baseret på de samlede data fra kliniske fase 3 studier, som fremgår af EPAR'en, og som inkluderede 1.035 patienter med genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- eller 6- HCV-infektion (med eller uden kompenseret cirrose), der fik sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger [29].

#### Alvorlige bivirkninger (vigtig)

For glecaprevir/pibrentasvir var der ingen alvorlige bivirkninger i ENDURANCE-2 studiet, hverken i glecaprevir/pibrentasvirgruppen eller i placebogruppen. Der blev heller ikke registreret nogle alvorlige bivirkninger i det aktivt kontrollerede ENDURANCE-3 studie, hverken i glecaprevir/pibrentasvirgruppen eller i sofosbuvir/daclatasvirgruppen. I det samlede analysesæt for glecaprevir/pibrentasvir blev der registreret en alvorlig bivirkning (SAR), transitorisk cerebral iskæmi, hvilket Medicinrådet har udregnet til en absolut risiko på 0.04 procent.

Det fremgår af EPAR'en, at der ikke blev registreret nogen alvorlige bivirkninger for sofosbuvir/velpatasvir i det samlede datasæt for kliniske fase 3 studier [29].

	Forhåndsdefineret grundlag	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	3 procentpoint	-0,04 % Glecaprevir/pibrentasvir: 0,04 % (1/2265) Sofosbuvir/velpatasvir: 0 % (0/1035)
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Der er for glecaprevir/pibrentasvir rapporteret 0,04 % alvorlige bivirkninger, og for sofosbuvir/velpatasvir er der rapporteret 0 % alvorlige bivirkninger. Den relative forskel for alvorlige bivirkninger kan derfor ikke beregnes, da der var 0 hændelser i komparatorgruppen. Fagudvalget har præspecificeret en mindste klinisk relevant forskel på 3 procentpoint, hvilket ikke opnås, og fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er forskel på alvorlige bivirkninger mellem glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir.

#### *Kvalitativ vurdering af bivirkninger (vigtig)*

Den procentvise fordeling af bivirkninger registreret i ENDURANCE-2 studiet samt fordelingen af bivirkninger registreret i det samlede analysesæt af fase 2 og fase 3 studier kan ses i tabel 9. Det fremgår af tabellen, at der ikke er nogen nævneværdig forskel på den procentvise fordeling af bivirkninger i glecaprevir/pibrentasvirgruppen sammenlignet med placebogruppen, og at denne fordeling også er sammenlignelig med bivirkninger registreret i det samlede analysesæt.

**Tabel 9. Meget almindelige og almindelige bivirkninger registreret i ENDURANCE-2 studiet samt bivirkninger registreret i det samlede analysesæt for fase 2 og fase 3 studier[13].**

Bivirkninger	ENDURANCE-2		Fase 2 og fase 3 analysesæt
	Glecaprevir/pibrentasvir N = 202	Placebo N = 100	Glecaprevir/pibrentasvir N = 2265
Træthed	8,4 %	8 %	11,4 %
Hovedpine	8,9 %	6 %	13,2 %
Kvalme	6,4 %	3 %	7,6 %
Diarre	5 %	2 %	3,8 %
Abdominal distension	3,5 %	1 %	1,0 %
Abdominal smerte	0,5 %	0 %	1,3 %
Kløe	2,5 %	2 %	3,3 %
Søvnløshed	3 %	1 %	2,4 %

De hyppigste bivirkninger rapporteret i de kliniske studier for patienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir var hovedpine og træthed (incidens  $\geq 10$  % patienter). Derudover er diarre, kvalme og asteni fremhævet i produktresumet som almindelige bivirkninger ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) forbundet med behandling af glecaprevir/pibrentasvir. Det fremgår yderligere, at bivirkningerne overordnet set er af samme art og sværhedsgrad hos patienter med cirrose, som hos patienter uden cirrose [33].

De hyppigst rapporterede bivirkninger, som opstod hos patienter, der blev behandlet med sofosbuvir/velpatasvir var hovedpine, træthed og kvalme (incidens  $\geq 10$  %). Disse og andre bivirkninger blev rapporteret med sammenlignelige hyppigheder hos patienter i placebogruppen og hos sofosbuvir/velpatasvir behandlede patienter (tabel 10).

**Tabel 10. Meget almindelige og almindelige bivirkninger (forekommer i > 1 %) registreret i ASTRAL 1-3 studierne [29].**

Bivirkninger	Bivirkninger	
	Sofosbuvir/velpatasvir N = 1035	Placebo N = 116
Hovedpine	21,1 %	21,6 %
Træthed	15,7 %	15,5 %
Kvalme	9,5 %	8,6 %
Søvnløshed	5,4 %	6,0 %
Irritabilitet	3,5 %	2,6 %
Asteni	4,0 %	3,4 %
Kløe	2,2 %	2,6 %
Svimmelhed	3,0 %	1,7 %

For både glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir er bivirkninger opgjort ved at sammenlægge data for de kliniske studier, dvs. bivirkninger er opgjort på et heterogent dataset, da patienterne er blandet ift. genotyper og cirrose-stadie. Glecaprevir/pibrentasvir er desuden indiceret til patienter med nedsat nyrefunktion, men data for patienter med kronisk nyresygdom er behandlet separat og ikke medtaget i det samlede dataset. Ligeledes er data på patienter med dekomenseret cirrose diskuteret separat og ikke medtaget i de samlede sikkerhedsdata for sofosbuvir/velpatasvir. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at de populationer, som ligger til grund for vurdering af sikkerhedsdata for intervention og komparator, er sammenlignelige.

Fagudvalget vurderer, ud fra de registrerede bivirkninger for glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir, at de ikke giver anledning til væsentlige gener for patienterne, og at bivirkningerne vil være reversible ved endt behandling. Desuden, da behandlingerne har en længde af enten 8, 12 eller 16 uger, vurderer fagudvalget, at de registrerede bivirkninger for glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir er acceptable. Fagudvalget noterer, at der er rapporteret en numerisk lavere forekomst af træthed og hovedpine blandt glecaprevir/pibrentasvir behandlede sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir. Derimod er diarre hyppigere forekommende i glecaprevir/pibrentasvir behandlede, da diarre ikke er registreret som en almindelig bivirkning (i > 1 % af patienterne) i sofosbuvir/velpatasvir behandlede patienter. Da hovedpine, træthed og diarre er af mild grad og kan tolereres af de fleste patienter i behandlingsperioden finder fagudvalget, at der ikke er betydende forskel i de registrerede bivirkninger ved glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir.

### 5.3.3 Hepatocellulært karcinom (vigtig)

Ansøger har konsulteret EPAR'en for at vurdere effektmålet "hepatocellulært karcinom" for både glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir [13,29]. Ansøger har ikke opgjort hepatocellulært karcinom for hvert studie.

	Forhåndsdefineret grundlag	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	1 procentpoint	-0,3 % Glecaprevir/pibrentasvir: 0,3 % (6/2369) Sofosbuvir/velpatasvir: 0 % (0/1035)
Evidensens kvalitet	Meget lav	



For glecaprevir/pibrentasvir er der rapporteret seks tilfælde af de novo-hepatocellulært karcinom svarende til 0,3 % (6/2369) i det kliniske dataset, som også inkluderer patienter med kronisk nyresygdom. Ud af de seks tilfælde forekom fem tilfælde i patienter med kompenseret cirrose (Child Pugh A) hvilket svarer til 1,7 % (5/288) i denne population. Alle tilfælde blev registreret enten under behandling eller op til 4 måneder efter endt behandling [13]. Fordelingen af antal af hepatocellulært karcinom opstået under behandling eller efter behandling fremgår ikke af EPAR'en eller den udvalgte litteratur fra litteratursøgningen. For sofosbuvir/velpatasvir var der ingen tilfælde af hepatocellulært karcinom i patienter uden dekompenaseret cirrose. Der er dog beskrevet tre tilfælde svarende til 3,3 % af hepatocellulært karcinom i patienter med dekompenaseret cirrose [29]. Disse medtages ikke i sammenligningen, da glecaprevir/pibrentasvir ikke er indikeret til patienter med dekompenaseret cirrose [13].

Fagudvalget har fastsat en mindste klinisk relevant forskel på 1 procentpoint, hvilket ikke opnås ved sammenligning af det fulde dataset, og det vurderes derfor, at dette effektmål ikke påvirker vurderingen af klinisk merværdi for glecaprevir/pibrentasvir negativt. For patienter med kompenseret cirrose er raten for hepatocellulært karcinom højere, hvilket er i overensstemmelse med den naturligt forekommende rate for hepatocellulært karcinom. Den relative forskel for hepatocellulært karcinom kan ikke beregnes, da der var 0 hændelser i komparatorgruppen. På det foreliggende grundlag vurderes den overordnede risiko for hepatocellulært karcinom som lav og ikke forskellig for de to produkter.

#### 5.3.4 Livskvalitet (vigtig)

Ansøger har ikke indsendt data på livskvalitet, da disse ikke er publiceret endnu. Ansøger har derfor heller ikke ekstraheret data for komparator. Medicinrådet har på den baggrund ekstraheret data fra 2 ekskluderede artikler for komparator [30,31].

Der er rapporteret data på livskvalitet i ASTRAL-1, -2, og -3 studierne på patienter uden cirrose (n = 813) og patienter med cirrose (n = 230) behandlet med sofosbuvir/velpatasvir. Til vurdering af livskvalitet er der anvendt 4 forskellige instrumenter (Short-Form-36 (SF-36); Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV Version (CLDQ-HCV), og Work Productivity Activity Index: Specific Health Problem (WPAI:SHP)) [30,31]. Scoren fra de fire skalaer blev i studierne samlet i en score. Ved endt behandling havde patienter uden cirrose en gennemsnitlig stigning fra baseline på + 2,3 og patienter med cirrose havde en gennemsnitlig stigning fra baseline på + 4,8 [30]. I ASTRAL 1 studiet, som er et placebokontrolleret studie, sås en gennemsnitlig stigning på + 3,7 hos patienter, som opnåede SVR12 sammenlignet med et gennemsnitligt fald i placebogruppen på -2,6 [31].

Da der ikke foreligger data for glecaprevir/pibrentasvir, kan der ikke udføres en sammenligning med komparator, og der er derfor ikke udarbejdet nogen analyse af data for livskvalitet. Fagudvalget vurderer dog, at da både glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir er en kur på hhv. 8-16 uger og 12 uger, og da effekt og bivirkninger vurderes at være sammenlignelige, vil det også forventes, at livskvaliteten er sammenlignelig. Desuden noterede fagudvalget i protokollen, at de måleinstrumenter, som anvendes i vurdering af livskvalitet, ikke er sygdomsspecifikke og ikke er egnede til vurdering af livskvalitet for en kur. Effektmålet livskvalitet, og manglende data herfor, vil derfor ikke påvirke den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir og dette effektmål indgår derfor ikke i vurderingen af klinisk merværdi for glecaprevir/pibrentasvir.

## 5.4 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Da GRADE er designet til at evaluere kvaliteten af evidensen for relative effektestimater, konstaterer fagudvalget, at det er vanskeligt at benytte GRADE-metoden til at evaluere kvaliteten af den evidens, der ligger til grund for en naiv indirekte sammenligning. Fagudvalget understreger, at hvis GRADE-metoden tillod det, ville det være relevant at opgradere kvaliteten fra meget lav til lav, fordi subgrupper fra flere studier viser de samme resultater. Ud fra de inkluderede studier forventer fagudvalget, at et direkte sammenlignende studie for glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir ville give tilsvarende resultat om ingen klinisk merværdi.

## 5.5 Vurdering af den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af kronisk hepatitis C

Fagudvalget vurderer, at glecaprevir/pibrentasvir giver **ingen klinisk merværdi** til behandling af patienter med kronisk hepatitis C virusinfektion sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir.

Vurdering af den kliniske merværdi for glecaprevir/pibrentasvir er som beskrevet foretaget ud fra de angivne effektmål SVR12, alvorlige bivirkninger, narrativ beskrivelse og kvalitativ vurdering af bivirkninger og hepatocellulært karcinom. Fagudvalget fandt, at data for de foreliggende studier på glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir var sammenlignelige for SVR12, og at disse rater var tæt på 100 % for alle genotyper. På baggrund af data fandt fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint ikke blev nået. I forhold til alvorlige bivirkninger var der for glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir hhv. registreret 1 og 0 alvorlige bivirkninger, hvorved den mindste klinisk relevante forskel for alvorlige bivirkninger på 3 procentpoint ikke blev nået. Fagudvalget fandt desuden heller ikke, at den mindste klinisk relevante forskel på 1 procentpoint for hepatocellulært karcinom blev nået, og noterede, at der var få eller ingen hændelser af hepatocellulært karcinom for begge lægemidler. Fagudvalget vurderer desuden, at de bivirkninger, som kan forekomme ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir, er acceptable og sammenlignelige i forhold til sværhedsgrad og frekvens. For effektmålene SVR12, alvorlige bivirkninger, bivirkninger og hepatocellulært karcinom vurderer fagudvalget således, at glecaprevir/pibrentasvir giver ingen klinisk merværdi.

I forhold til effektmålet livskvalitet har ansøger ikke angivet data for dette, da disse for nuværende ikke er publicerede. Dette effektmål vil derfor ikke influere på den kliniske merværdi.

Fagudvalget konkluderer herved, at glecaprevir/pibrentasvir samlet giver ingen klinisk merværdi til behandling af patienter med kronisk hepatitis C.

## 6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at glecaprevir/pibrentasvir til behandling af patienter af kronisk hepatitis C giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til patienter med kronisk hepatitis C **genotype 1** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til patienter med kronisk hepatitis C **genotype 2** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til patienter med kronisk hepatitis C **genotype 3** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til patienter med kronisk hepatitis C **genotype 4** virusinfektion.

Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

## 7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at glecaprevir/pibrentasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 1** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 2** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 3** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 4** virusinfektion.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

## 8 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Fagudvalget vurderer, at glecaprevir/pibrentasvir vil kunne indgå i den eksisterende behandlingsvejledning for kronisk hepatitis C og ligestilles med de nuværende ligestillede lægemidler til behandling af hhv. genotype 1, 2, 3, og 4 ud fra nuværende ligestillingsgrundlag, som foreligger jf. RADS baggrundsnotat [9].

## 9 Referencer

1. Kalafateli M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Pharmacological interventions for acute hepatitis C infection. In: Gurusamy KS, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. p. CD011644.
2. Hepatitis C - Statens Serum Institut [Internet]. [cited 2017 Jun 7]. Available from: <http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/H/Hepatitis.C.aspx>
3. WHO | Hepatitis C. WHO. 2017;
4. Christensen P, Hay G, Jepsen P, Omland L, Just S, Krarup H, et al. Hepatitis C prevalence in Denmark - an estimate based on multiple national registers. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):178.
5. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008 Aug 1;48(2):418–31.
6. Zobair Younossi, Haesuk Park, Linda Henry, Ayoade Adeyemi and MS. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden- *ClinicalKey. Gastr*. 2016;150:1599–608.
7. Negro F, Esmat G. Extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Adv Res*. 2017 Mar;8(2):85–7.
8. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016 Feb;3(1):3–14.
9. RADS. Baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion. København; 2016.
10. Statens Serum Institut. Hepatitis C, individuelle anmeldelsespligtige sygdomme [Internet]. [cited 2017 Jul 12]. Available from: <http://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Sygdomsovervaagning/Sygdomsdata.aspx?sygdomskode=HEPC&xaxis=Aar&show=&datatype=Individual&extendedfilters=False#HeaderText>
11. Statens Serum Institut. EPI-NYT Akut og kronisk Hepatitis C, 2016, Mæslinger i Aarhus, Ny gonorré-anmeldelsesformular [Internet]. Vol. Uge 11. København; 2017 [cited 2017 Jul 12]. Available from: [http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge\\_11\\_-\\_2017.aspx](http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge_11_-_2017.aspx)
12. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014;21:5–33.
13. European Medicines Agency. Maviret - Public Assessment Report. London: European Medicines Agency; 2017.
14. Zeuzem S, Feld JJ, Wang S, Bourliere M, Wedemeyer H, Gane EJ, et al. ENDURANCE-1: Efficacy and Safety of 8-versus 12-week Treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection. *Hepatology*. 2016;64(1):132A–133A.
15. Asselah T, Kowdley K V., Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients with HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;

16. Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;66(1):S33.
17. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): A single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1062–8.
18. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol.* 2016;67(2):263–71.
19. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial. *Hepatology.* 2017 Sep 19;
20. Levin J. SURVEYOR-II, Part 4: Glecaprevir/Pibrentasvir [ABT493+ABT530] Demonstrates High SVR Rates in Patients With HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis Following an 8-Week Treatment Duration. In: AASLD The Liver Meeting. Boston: AASLD; 2016.
21. Zeuzem S, Feld J, Wang S, Bourliere M, Wedemeyer H, Gane E, et al. ENDURANCE-1: A Phase 3 Evaluation of the Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with Glecaprevir/Pibrentasvir (formerly ABT-493/ABT-530) in HCV Genotype 1 Infected Patients with or without HIV-1 Co-infection and without Cirrhosis. In: AASLD The Liver Meeting. Boston: AASLD; 2016.
22. Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, et al. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2016;151(4):651–659.e1.
23. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, et al. Sofosbuvir with velpatasvir in treatment-naïve noncirrhotic patients with genotype 1 to 6 hepatitis c virus infection. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):818–26.
24. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, et al. Sofosbuvir plus velpatasvir combination therapy for treatment- Experienced patients with genotype 1 or 3 hepatitis c virus infection. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):809–17.
25. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode 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.
26. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608–17.
27. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2017;153(1):113–22.
28. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2134–46.
29. European Medicines Agency. Eplclusa - European Public Assessment Report. London: European Medicines Agency; 2013.

30. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir Combination Improves Patient-reported Outcomes for Patients With HCV Infection , Without or With Compensated or Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):421–430.e6.
31. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K, et al. Sofosbuvir / velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients : Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 2017;65(1):33–9.
32. European Medicines Agency. Vosevi - European Public Assessment Report. London: European Medicines Agency; 2006.
33. European Medicines Agency. Maviret - Summary of product characteristics. London: European Medicines Agency; 2017.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverbetændelse

<i>Navn</i>	<i>Udpeget af</i>
Peer Brehm Christensen Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Syddanmark
Henrik Bygum Krarup Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Udpegning i gang	Region Sjælland
Jan Gerstoft Professor, overlæge	Region Hovedstaden
2 patienter eller patientrepræsentanter*	Danske Patienter
Thomas Loof Hedegård Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Kim Peder Dalhoff Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Mette Skalshøj Kjær Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Udpegning kommer til foråret 2018	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

\*Der har i denne vurdering kun deltaget en 1 patient eller patientrepræsentant

### Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Susanne Thiesen Gren	Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø
<i>Fagudvalgs koordinator:</i> Ilse Linde	Mail: <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Susanne Thiesen Gren, Thea Christensen, Jan Odgaard-Jensen, Ole Nørgaard, Ilse Linde og Kirsten Holdt Henningsen.	

## Bilag 1. GRADE evidensprofiler

### 1. Cochrane risk of bias for In Non-randomised Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool for studier med glecaprevir/pibrentasvir

Behandling af patienter med kronisk hepatitis C med glecaprevir/pibrentasvir blev evalueret i studiearme i 5 studier. Risk of bias vurderingerne for hvert studie findes nedenfor. Risk of bias blev vurderet til **lav**, **moderat**, **høj**, **kritisk** eller **ingen information**.

#### ENDURANCE-3

Bias	Risk of bias	Forklaring
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2,3</sup>
<b>Missing data</b>	Lav	Alle patienter, der modtog behandling, indgik i efficacy og safety-sæt.
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resultere i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger, vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder studierne imellem.
<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Primært endepunkt er beskrevet i conferenceabstract.
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias.

<sup>1</sup> protokol fra <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640157?cond=ENDURANCE-3+hepatitis+C&rank=1>

<sup>2</sup> [16]

<sup>3</sup> [13]

#### ENDURANCE-1

Bias	Risk of bias	Forklaring
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>



<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2,3</sup>
<b>Missing data</b>	Ingen information	Resultater er endnu ikke publiceret separat.
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resulterer i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger, vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder studierne imellem.
<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Resultater er publiceret i konference poster. <sup>4</sup>
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias.

<sup>1</sup> Protokol på <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604017?cond=ENDURANCE-1+hepatitis+C&rank=1>

<sup>2</sup> [14]

<sup>3</sup> [13]

<sup>4</sup> [http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD\\_32.htm](http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_32.htm)

#### EXPEDITION-1

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Forklaring</b>
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat. Specielt ift. definition af cirrose, da grænsen for cirrose målt ved fibroscan er højere i dansk klinisk praksis, end den er sat i studiet.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2,3</sup>
<b>Missing data</b>	Lav	Der er data for hele ITT populationen. <sup>2</sup>
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resulterer i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger, vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder studierne imellem.
<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label, vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Primære og sekundære effektmål er rapporteret. <sup>2</sup>

<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias.
---------------------	-----	--

<sup>1</sup> Protokol på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02642432?cond=NCT02642432&rank=1>

<sup>2</sup> [17]

<sup>3</sup> [13]

#### SURVEYOR I

Bias	Risk of bias	Forklaring
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2,3</sup>
<b>Missing data</b>	Lav	Der er data for hele ITT populationen. <sup>2</sup>
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resulterer i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger, vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder studierne imellem.
<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label, vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Det primære effektmål er rapporteret. <sup>2</sup>
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias.

<sup>1</sup> Fra protokol på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243280?cond=NCT02243280&rank=1>

<sup>2</sup> [20]

<sup>3</sup>[13]

#### SURVEYOR-II

Bias	Risk of bias	Forklaring
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2,3</sup>
<b>Missing data</b>	Lav	Der er data for hele ITT populationen.
<b>Measured outcomes</b>		

<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resulterer i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger, vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder studierne imellem.
<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label, vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Primært effektmål er rapporteret <sup>2</sup> .
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias

<sup>1</sup> Protokol fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243293?cond=NCT02243293&rank=1>

<sup>2</sup>[22][18]16]

<sup>3</sup> [13]

## 10.1 Cochrane risk of bias for Randomised Studies of Interventions assessment tool for studier med glecaprevir/pibrentasvir

### ENDURANCE-2

Bias	Risk of bias	Forklaring
<b>Random sequence generation</b>	Uklar	Det fremgår ikke, hvordan randomiseringen er foregået. Kun at randomiseringen var en 2:1 ratio og stratificeret efter behandlingserfaring.
<b>Allocation concealment</b>	Uklar	Det fremgår ikke, hvordan allokeringen er foregået.
<b>Blinding of participants and personnel</b>	Uklar	Det fremgår, at studiet var dobbelt-blindet, men ikke hvordan blindingen er sikret <sup>1</sup> . De patienter, der modtog placebo, fik G/P efter endt placebobehandling. <sup>2</sup>
<b>Blinding of assessment</b>	Uklar	Det fremgår, at studiet var dobbelt-blindet, men ikke hvordan blindingen er sikret. <sup>1</sup>
<b>Incomplete outcome data</b>	Lav	304 patienter blev randomiseret. 2 modtog ikke behandling. Af 202 randomiseret til behandling mangler der data for 10 patienter. 6 blev udelukket pga. tidligere SOF-behandlingserfaring, 3 fejlbestemt HCV-genotype (havde GT1 i stedet for GT2), 1 var lost-to-follow-up.
<b>Selective reporting</b>	Lav	Det primære effektmål er beskrevet.
<b>Other sources of bias</b>	Lav	Ingen.
<b>Over-all risk of bias</b>	Lav/uklar	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias,

<sup>1</sup>[15]

<sup>2</sup>Fra protokol på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640482?cond=endurance-2&rank=2>

## 2. Cochrane risk of bias for In Non-randomised Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool for studier med sofosbuvir/velpatasvir

Behandling af patienter med kronisk hepatitis C med sofosbuvir/velpatasvir blev evalueret i studiearme i 8 studier. Risk of bias vurderingerne for hvert studie findes nedenfor. Risk of bias blev vurderet til **lav**, **moderat**, **høj**, **kritisk** eller **ingen information**.

### ASTRAL-1

Bias	Risk of bias	Forklaring
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat. Specielt ift. definition af cirrose, da grænsen for cirrose målt ved fibroscan er højere i dansk klinisk praksis, end den er sat i studiet.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2</sup>
<b>Missing data</b>	Lav	En patient ud af 741, som indgik i forsøget, droppede ud før administration af første dosis. Der er data på de resterende forsøgsdeltagere. <sup>2</sup>
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resulterer i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger, vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder studierne imellem.
<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Det ene primære effektmål, SVR12, rapporteres, mens behandlingsophør pga. bivirkninger ikke er direkte rapporteret. De redegør dog for den ene drop-out, der var.
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias.

<sup>1</sup> Fra protokol på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201940?cond=NCT02201940.&rank=1>

<sup>2</sup> [25]

### ASTRAL-2

Bias	Risk of bias	Forklaring
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat. Specielt ift. definition af

		cirrose, da grænsen for cirrose målt ved fibroscan er højere i dansk klinisk praksis, end den er sat i studiet.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2</sup>
<b>Missing data</b>	Lav	I sof/vel-armen udeblev 1 ud af 135 fra behandlingen efter randomisering. <sup>2</sup>
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resulterer i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger, vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder studierne imellem.
<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Der er rapporteret på studiets primære effektmål <sup>2</sup> .
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias,

<sup>1</sup> Fra protokol på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220998?cond=NCT02220998&rank=1>

<sup>2</sup> [26]

### ASTRAL-3

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Forklaring</b>
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat. Specielt ift. definition af cirrose, da grænsen for cirrose målt ved fibroscan er højere i dansk klinisk praksis, end den er sat i studiet.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2,3</sup>
<b>Missing data</b>	lav	I sof/vel-armen udeblev 1 ud af 278 fra behandlingen efter randomisering. 2 ud af 278 var lost-to-follow up. <sup>2</sup>
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resulterer i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger, vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder studierne imellem.

<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label, vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Der er rapporteret på studies primære effektmål <sup>2</sup> .
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias.

<sup>1</sup> Fra protokol på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201953?cond=NCT02201953&rank=1>

<sup>2</sup> [26]

#### POLARIS-2

Bias	Risk of bias	Forklaring
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat. Specielt ift. definition af cirrose, da grænsen for cirrose målt ved fibroscan er højere i dansk klinisk praksis, end den er sat i studiet.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2,3</sup>
<b>Missing data</b>	Lav	1 ud af 441, der blev randomiseret, påbegyndte ikke behandling. 3 ud af 440 stoppede behandlingen pga. bivirkninger eller lost-to-follow up. Dvs. der mangler data på 4/441 patienter. <sup>2</sup>
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resulterer i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger, vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder studierne imellem.
<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Der er rapporteret på studies primære effektmål <sup>2</sup> .
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias

<sup>1</sup> Fra protokol på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607800?cond=NCT02607800&rank=1>

<sup>2</sup> [27]

#### PORALIS-3

Bias	Risk of bias	Forklaring
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat. Specielt ift. definition af

		cirrose, da grænsen for cirrose målt ved fibroscan er højere i dansk klinisk praksis, end den er sat i studiet.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2,3</sup>
<b>Missing data</b>	Lav	En ud af 110, der blev randomiseret, påbegyndte ikke behandling. To ud af 109 stoppede behandlingen pga. bivirkninger eller "lack of efficacy". Dvs. der mangler data på 3/110 patienter. <sup>2</sup>
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resulterer i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger, vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder studierne imellem.
<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label, vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Der er rapporteret på studies primære effektmål <sup>2</sup> .
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias

<sup>1</sup> Fra protokol på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639338?cond=NCT02639338&rank=1>

<sup>2</sup> [27]

#### POLARIS-4

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Forklaring</b>
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat. Specielt ift. definition af cirrose, da grænsen for cirrose målt ved fibroscan er højere i dansk klinisk praksis, end den er sat i studiet.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Ingen information	Dosis og frekvens er ikke beskrevet i publikationen. <sup>2</sup>
<b>Missing data</b>	Lav	2 ud af 151 randomiserede patienter var lost-to-follow up.
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resultere i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder studierne imellem.

<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label, vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Der er rapporteret på studiets primære effektmål <sup>2</sup> .
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias.

<sup>1</sup> Fra protokol på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639247?cond=NCT02639247&rank=1>

<sup>2</sup> [28]

#### EVERSON et al

Bias	Risk of bias	Forklaring
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat.
<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2,3</sup>
<b>Missing data</b>	Lav	Alle randomiserede forsøgsdeltagere indgik i analysen.
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resulterer i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder, studierne imellem.
<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Der er rapporteret på studiets primære effektmål <sup>2</sup> .
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias

<sup>1</sup>fra protokol på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01858766?cond=NCT01858766&rank=1>

<sup>2</sup> [23]

#### PIANKO et al

Bias	Risk of bias	Forklaring
<b>Confounding</b>	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
<b>Selection of participants into the study</b>	Moderat	Da studiet er sponsoreret giver det anledning til at tro, at in- og eksklusionskriterier selekterer for en population, der vil give bedst mulige resultater, og det giver anledning til at tro, at der er en moderat risiko for bias i studiets resultat. Specielt ift. definition af cirrose, da grænsen for cirrose målt ved fibroscan er højere i dansk klinisk praksis, end den er sat i studiet.



<b>Classification of intervention</b>	Lav	Interventionen er klart beskrevet. <sup>1</sup>
<b>Deviations from intended interventions</b>	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. <sup>2</sup>
<b>Missing data</b>	Lav	Alle randomiserede forsøgsdeltagere indgik i analysen.
<b>Measured outcomes</b>		
<b>SVR12</b>	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
<b>SAR</b>	Lav	Da <u>alvorlige</u> bivirkninger skal opfylde kriterier såsom at være livsfarlige, resultere i død, hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, vurderes det ikke at påvirke hændelsesraten, at studiet var open-label.
<b>Bivirkninger</b>	Lav	Da der er nøje kontrol med indberetning af potentielle bivirkninger, vurderes det ikke, at det påvirker de indberettede bivirkninger, at studiet var open-label. Dog noteres det, at bivirkninger kan være målt på forskellige måder, studierne imellem.
<b>HCC</b>	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
<b>Selection of reported results</b>	Lav	Der er rapporteret på studies primære effektmål <sup>2</sup> .
<b>Overall bias</b>	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias

<sup>1</sup>Fra protokol på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01909804?cond=NCT01909804&rank=1>

<sup>2</sup> [24]

Glecaprevir/pibrentasvir vs.sofosbuvir/velpatasvir for kronisk hepatitis C genotype 1

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
SVR12									
8	De facto observationelle <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint blev ikke nået: G/P (3 studier): <b>97-99 %</b> S/V (5 studier): <b>97-100 %</b>	⊕○○○ VERY LOW	KRITISK
Alvorlige Bivirkninger									
9 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint blev ikke nået: G/P (6 studier): 1/2265, <b>0,04 %</b> S/V (3 studier): 0/1035, <b>0 %</b>  (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG
HCC									
10 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 1 procentpoint blev ikke nået: G/P (7 studier): 6/2369, <b>0,3 %</b> S/V (3 studier): 0/1035, <b>0 %</b>  (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG

CI: Confidence interval

<sup>1</sup> Da enkelte studiearme fra forskellige studier sammenlignes, betragtes de som observationelle studier, og evidensens kvalitet starter som udgangspunkt på lav.

<sup>2</sup> Sammenligningen er indirekte, da der ikke findes direkte sammenlignende studier.

<sup>3</sup> Der kan ikke laves en statistisk analyse på usikkerheden af effektestimater for forskellen af de to lægemidler, og dette svækker tiltroen til det relative effektestimater.

Glecaprevir/pibrentasvir vs.sofosbuvir/velpatasvir for kronisk hepatitis C genotype 2

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
SVR12									
7	De facto observationelle <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint blev ikke nået: G/P (2 studier): <b>98-100 %</b> S/V (5 studier): <b>95-100 %</b>	⊕○○○ VERY LOW	KRITISK
Alvorlige Bivirkninger									
9 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint blev ikke nået: G/P (6 studier): 1/2265, <b>0,04 %</b> S/V (3 studier): 0/1035, <b>0 %</b>  (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG
HCC									
10 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 1 procentpoint blev ikke nået: G/P (7 studier): 6/2369, <b>0,3 %</b> S/V (3 studier): 0/1035, <b>0 %</b>  (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG

CI: Confidence interval

<sup>1</sup> Da enkelte studiearme fra forskellige studier sammenlignes, betragtes de som observationelle studier, og evidensens kvalitet starter som udgangspunkt på lav.

<sup>2</sup> Sammenligningen er indirekte, da der ikke findes direkte sammenlignende studier.

<sup>3</sup> Der kan ikke laves en statistisk analyse på usikkerheden af effektestimater for forskellen af de to lægemidler, og dette svækker tiltroen til det relative effektestimater.

Glecaprevir/pibrentasvir vs.sofosbuvir/velpatasvir for kronisk hepatitis C genotype 3

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
SVR12									
8	De facto observationelle <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint blev ikke nået: G/P (2 studier): <b>95-100 %</b> S/V (6 studier): <b>88-100 %</b>	⊕○○○ VERY LOW	KRITISK
Alvorlige Bivirkninger									
9 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint blev ikke nået: G/P (6 studier): 1/2265, <b>0,04 %</b> S/V (3 studier): 0/1035, <b>0 %</b>  (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG
HCC									
10 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 1 procentpoint blev ikke nået: G/P (7 studier): 6/2369, <b>0,3 %</b> S/V (3 studier): 0/1035, <b>0 %</b>  (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG

CI: Confidence interval

<sup>1</sup> Da enkelte studiearme fra forskellige studier sammenlignes, betragtes de som observationelle studier, og evidensens kvalitet starter som udgangspunkt på lav.

<sup>2</sup> Sammenligningen er indirekte, da der ikke findes direkte sammenlignende studier.

<sup>3</sup> Der kan ikke laves en statistisk analyse på usikkerheden af effektestimater for forskellen af de to lægemidler, og dette svækker tiltroen til det relative effektestimater.

Glecaprevir/pibrentasvir vs.sofosbuvir/velpatasvir for kronisk hepatitis C genotype 4

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
SVR12									
5	De facto observationelle <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint blev ikke nået: G/P (2 studier): <b>93-100 %</b> S/V (3 studier): <b>95-100 %</b>	⊕○○○ VERY LOW	KRITISK
Alvorlige Bivirkninger									
9 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint blev ikke nået: G/P (6 studier): 1/2265, <b>0,04 %</b> S/V (3 studier): 0/1035, <b>0 %</b>  (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG
HCC									
10 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 1 procentpoint blev ikke nået: G/P (7 studier): 6/2369, <b>0,3 %</b> S/V (3 studier): 0/1035, <b>0 %</b>  (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG

CI: Confidence interval

<sup>1</sup>Da enkelte studiearme fra forskellige studier sammenlignes, betragtes de som observationelle studier, og evidensens kvalitet starter som udgangspunkt på lav.

<sup>2</sup>Sammenligningen er indirekte, da der ikke findes direkte sammenlignende studier.

<sup>3</sup>Der kan ikke laves en statistisk analyse på usikkerheden af effektestimater for forskellen af de to lægemidler, og dette svækker tiltroen til det relative effektestimater.

## Bilag 2. Baseline karakteristik

**Tabel 11. Baseline karakteristik af population for de inkluderede studiearme behandlet med glecaprevir/pibrentasvir.**

Studie	Mænd, n (%)	Kaukasisk "hvid"	Alder (median, spænd)	BMI (median, spænd) (hvis "mean" så ± SD)	HCV RNA Log <sub>10</sub> IU/ml median (spænd)	Ekskluderet	Behandlings-erfaring	Fibrosegrad
ENDURANCE-3 *	59 (59 %)	134 (85 %)	47 (20-76)	26 (18-44)	6,1 (1,2-7,6)	Hep B-antigen hiv AB co-infection hep C 6 m. uden stofbrug	ingen	F0-F1: 122 (78 %) F2: 8 (5 %) F3: 27 (17 %) F4: 0
ENDURANCE-1**	167 (48 %)	298 (82 %)	53 (19-84)	25 (18-41)	6,1 (1,18-7,64)	Hep B-infektion hiv-2-infektion 6 m. uden stofbrug	132 (38) IFN, pegIFN ± RBV, SOF + RBV ± pegIFN	F0-F1: 297 (85 %) F2: 22 (6 %) F3: 30 (9 %) F4: 0
EXPEDIXION-1	92 (62 %)	120 (82 %)	60 (26-88)	29 (18-55)	6,1 (3,1-7,4)	Hep B-antigen hiv AB "unsuitable"	36 (35 %) IFN based: 69 % SOF-based: 31 %	F4: 100 %
SURVEYOR-II Part 2 (3 subgrupper)	33 (61 %) 15 (52 %) 13 (54 %)	51 (94 %) 26 (90 %) 23 (96 %)	55,3 ± 9,7 (mean) 47,2 ± 11,9 (mean) 55 (35-68)	25,6 ± 4,9 (mean) 26,9 ± 4,9 (mean) 27 (19-37)	6,6 ± 0,8 (mean) 6,3 ± 0,7 (mean) 6,4 (5,3-7,2)	Hep B antigen hiv AB co-infection hep C 6 m. uden stofbrug	13 %, (SOF-based) ingen, ingen	F0-F1: 81, 69 %, - F2: 13, 7 % - F3: 6, 24 % - F4: 0, 0, -%
SURVEYOR-II Part 3 (3 subgrupper)	14 (64 %) 24 (60 %) 36 (77 %)	20 (91 %) 37 (93 %) 42 (89 %)	59 (35-68) 56 (36-70) 59 (47-70)	28 (22-48) 29 (21-51) 27 (21-42)	6,1 (4,7-7,3) 6,2 (4,2-7,1) 6,5 (4,6-7,2)		100 %, (41% SOF) ingen, 100 % (53 % SOF)	F0-F1: 50, 68, 0 % F2: 18, 9, 0 % F3: 32, 23, 0 % F4: 0, 100, 100 %
SURVEYOR-II Part 4 (1 subgruppe)	98 (48 %)	155 (76 %)	55 (19-83)	26,8 (17,3-65,7)	6,45 (0,75-7,62)		27 (13 %) IFN based: 10 % SOF-based: 3 %	F0-F1: 170 (84 %) F2: 12 (6 %) F3: 21 (10 %) F4: 0 %
SURVEYOR-I (1 subgruppe)	19 (56 %)	33 (97 %)	53,5 ± 10,3 (mean)	27,3 ± 5,0 (mean)	6,3 ± 1,1 (mean)	Hep B-antigen hiv AB co-infection hep C 6 m. uden stofbrug	15 (5 %) IFN based	F0-F1: 24 (71 %) F2: 6 (18 %) F3: 4 (12 %) F4: 0 %

\* Tidligere injektion af stoffer, n (%) 149 (64 %).

\*\* 4 % (15 patienter var inficeret med HIV).

**Tabel 12. Baseline karakteristika af population for de inkluderede studiearme behandlet med sofosbuvir/velpatasvir.**

Studie	Mænd, n (%)	Kaukasisk "hvid"	Alder (median, spænd)	BMI (median, spænd) (hvis "mean" så ± SD)	HCV RNA Log <sub>10</sub> IU/ml mean (SD)	Ekskluderet	Behandlingserfaring	Fibrosegrad
ASTRAL-1	374 (60 %)	493 (79 %)	54 (18-82)	27 (17-57)	6,3 ± 0,66	Hiv-infektion, hep B-infektion, tidligere SOF-behandling	201 (32 %) INF-based	F4: 19 %
ASTRAL-2	86 (64 %)	124 (93 %)	57 (26-81)	28 (17-45)	6,5 ± 0,78	Hiv-infektion, hep B-infektion, ikke hep C-relateret kronisk leversygdom	19 (14 %)	F4: 19 (14 %)
ASTRAL-3	170 (61 %)	250 (90 %)	49 (21-76)	26 (17-48)	6,2 ± 0,72		71 (26 %)	F4: 80 (29 %)
POLARIS-2	237 (54 %)	365 (83 %)	55 (19-82)	27,1 (17,9-54,0)	6,2 ± 0,66	Som ovenfor, behandlingsnaive	100 (23 %)	F4: 84 (19 %)
PORALIS-3	100 (92 %)	97 (89 %)	55 (31-69)	27,3 (17,8-45,5)	6,3 ± 0,63	Som ovenfor, non-cirrosiske	32 (29 %)	F4: 109 (100 %)
PORALIS-4	114 (75 %)	131 (87 %)	57 (24-80)	-	6,3 ± 0,7	Som ovenfor, behandlingsnaive	100 % med DAA frataget NS5A inhibitor	69 (46 %)
Everson 3 subgrupper	17 (61 %) 17 (63 %) 15 (68 %)	25 (89 %) 26 (96 %) 16 (73 %)	49 (20-68) 50 (20-70) 54 (23-70)	28 (19-42) 27 (20-48) 27 (20-38)	6,4 (0,74) 6,2 (0,74) 6,4 (0,83)	DAA-behandlingserfaring IFN ell. RVB-behandlingserfaring cirrosiske, hep B-infektion, aktivt stofbrug, ikke hep C relateret kronisk leversygdom	0 % 0 % 0 %	F4: 0 % F4: 0 % F4: 0 %
Pianko 3 subgrupper	18 (67 %) 20 (77 %) 15 (56 %)	25 (93 %) 25 (96 %) 23 (85 %)	55 (32-68) 56 (45-68) 57 (46-67)	27 (22-39) 29 (23-44) 30 (20-50)	6,6 ± 0,6 6,4 ± 0,8 6,4 ± 0,5	Hep B infektion aktivt stofbrug Ikke hep C relateret kronisk leversygdom, DAA-behandlingserfarne	7 (26 %) 10 (38 %) 7 (26 %)	F4: 0 % F4: 100 % F4: 7 (26 %)

**Application to the Danish Medicines Council**

**for Maviret<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir)**

**prepared by AbbVie A/S**

**25<sup>th</sup> October 2017**



## Contents

<b>1</b>	<b>Disclaimer</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Definitions/abbreviations:</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Basic information</b> .....	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Executive summary</b> .....	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>Medicines Council protocol</b> .....	<b>15</b>
<b>6</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>Maviret (G/P)</b> .....	<b>19</b>
7.1	Literature search – Maviret (G/P).....	19
7.1.1	Results of the search.....	19
7.1.2	Included studies .....	23
7.1.3	Excluded studies.....	23
7.2	Study characteristics .....	24
7.2.1	ENDURANCE-1.....	24
7.2.2	ENDURANCE-2.....	27
7.2.3	ENDURANCE-3.....	30
7.2.4	EXPEDITION-1.....	33
7.2.5	SURVEYOR-II.....	35
7.3	Baseline characteristics.....	39
7.3.1	ENDURANCE-1.....	39
7.3.2	ENDURANCE-2.....	41
7.3.3	ENDURANCE-3.....	42
7.3.4	EXPEDITION-1.....	43
7.3.5	SURVEYOR-II.....	45
7.4	Efficacy results .....	48
7.5	Safety results.....	53
7.5.1	Patient exposure .....	53
7.5.2	Adverse events.....	53
7.5.3	Serious adverse events and deaths.....	55
<b>8</b>	<b>Comparator - Eplclusa</b> .....	<b>57</b>

8.1	Literature search .....	57
8.1.1	Results of the search.....	58
8.1.2	Included studies .....	61
8.1.3	Excluded studies.....	61
8.2	Study characteristics .....	61
8.2.1	ASTRAL 1 .....	61
8.2.2	ASTRAL 2 .....	64
8.2.3	ASTRAL 3 .....	67
8.2.4	POLARIS 2.....	69
8.2.5	POLARIS 3.....	72
8.2.6	POLARIS 4.....	74
8.2.7	EVERSON ET AL.....	77
8.2.8	PIANKO ET AL.....	81
8.3	Baseline characteristics.....	85
8.3.1	ASTRAL 1 .....	85
8.3.2	ASTRAL 2 .....	86
8.3.3	ASTRAL 3 .....	88
8.3.4	POLARIS 2.....	89
8.3.5	POLARIS 3.....	91
8.3.6	POLARIS-4.....	93
8.3.7	EVERSON ET AL.....	95
8.3.8	PIANKO ET AL.....	97
8.4	Efficacy results .....	99
8.5	Safety results.....	104
8.5.1	Patient exposure .....	104
8.5.2	Adverse events.....	104
8.5.3	Serious adverse events and deaths.....	105
<b>9</b>	<b>Comparative analysis .....</b>	<b>107</b>
9.1	Narrative analysis.....	107
<b>10</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>109</b>
<b>11</b>	<b>References .....</b>	<b>111</b>
<b>12</b>	<b>Appendices .....</b>	<b>114</b>

12.1	Appendix 1, SmPC Maviret <sup>®</sup> .....	114
12.2	Appendix 2, SmPC Eplusa <sup>®</sup> .....	114
<b>13</b>	<b>List of Tables.....</b>	<b>115</b>
<b>14</b>	<b>List of Figures .....</b>	<b>117</b>

## 1 Disclaimer

*The content of this document is directed solely to the Danish Medicines Council.*

*The AbbVie therapies discussed in this document have received marketing authorization in the European Union in July 2017.*

*As requested by the Medicines Council, this material contains data on glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) and the selected comparator.*

*Maviret is not recommended for the re-treatment of patients with prior exposure to NS3/4A- and/or NSSA-inhibitors [1]. Data for treatment experienced patients for Maviret thus refers to patients who failed prior therapy with pegylated interferon + ribavirin, +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin.*

*In agreement with the Secretariat of the Medicines Council, this application does not perform direct or indirect comparison of the study results due to methodological reasons, as justified in the application.*

*Since the Medicines Council excel application template was not found to be optimal for presentation of data from studies in the HCV disease area, data are presented in a word document, in agreement with the Medicines Council.*

*Further, this material is not a complete reference material concerning all data on the development program of glecaprevir and pibrentasvir.*

*It is not AbbVie's intention to recommend or suggest that glecaprevir and pibrentasvir can be used for unapproved indications.*

*The Medicines Council agrees not to disclose AbbVie's confidential information and not to use AbbVie's confidential information for any purpose other than the final application for Maviret, without the prior written approval of AbbVie.*

## 2 Definitions/abbreviations:

ABT-493/ABT-530	Glecaprevir/pibrentasvir
AE	Adverse Event
CI	Confidence Interval
CHMP	The Committee for Medicinal Products for Human Use
CSR	Clinical Study Report
DAA	Direct-acting antivirals
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
GT	Genotype
G/P or GLE/PIB	Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System
HBsAG	Hepatitis B Surface Antigen
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis C virus
N/A	Not applicable
PICO	Population; Intervention; Comparator; Outcome
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
Protocol	Medicines Council protocol of 4 <sup>th</sup> October 2017
SLR	Systematic Literature Review
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOF/DCV	Sofosbuvir/daclatasvir
SOF/VEL	Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®)
SAR	Serious Adverse Reaction
SVR	Sustained virologic response
TE	Treatment Experienced. Maviret is not recommended for the re-treatment of patients with prior exposure to NS3/4A- and/or NS5A-inhibitor. Data for treatment experienced patients for Maviret thus refers to patients who failed prior therapy with pegylated interferon + ribavirin, +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin.
TN	Treatment Naïve

### 3 Basic information

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment <i>(Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling)</i>	
Basic information ( <i>basisinformation</i> )	
Contact information	
Name	Eliza Buhl
Title	Medical Affairs Manager
Area of responsibility	Medical
Phone	4214 2705
Email	<a href="mailto:eliza.buhl@abbvie.com">eliza.buhl@abbvie.com</a>
Name	Ole Henriksen
Title	Senior Market Access Manager
Area of responsibility	Economic
Phone	42142770
Email	<a href="mailto:ole.henriksen@abbvie.com">ole.henriksen@abbvie.com</a>
Name	Karin Madsen
Title	Medical Director
Area of responsibility	Medical
Phone	42142730
Email	<a href="mailto:karin.madsen@abbvie.com">karin.madsen@abbvie.com</a>

Overview of the Technology <i>Oversigt over lægemidlet</i>	
Generic name	Glecaprevir/pibrentasvir referred to in this application as G/P or GLE/PIB
Proprietary name	Maviret®
Marketing authorisation holder in Denmark	AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4UB United Kingdom
Pharmacotherapeutic group	Direct-acting antiviral[1]
Active substance(s)	Glecaprevir/pibrentasvir
Pharmaceutical form(s)	Film-coated tablet.
ATC code	ATC code not yet assigned.
Mechanism of action	<p><u>Mechanism of action</u></p> <p>Maviret is a fixed-dose combination of two pan-genotypic, direct-acting antiviral agents, glecaprevir (NS3/4A protease inhibitor) and pibrentasvir (NS5A inhibitor), targeting multiple steps in the HCV viral lifecycle.</p> <p><u>Glecaprevir (ABT-493)</u></p> <p>Glecaprevir is a pan-genotypic inhibitor of the HCV NS3/4A protease, which is necessary for the proteolytic cleavage of the HCV encoded polyprotein (into mature forms of the NS3, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B proteins) and is essential for viral replication.</p> <p><u>Pibrentasvir (ABT-530)</u></p> <p>Pibrentasvir is a pan-genotypic inhibitor of HCV NS5A, which is essential for viral RNA replication and virion assembly. The mechanism of action of pibrentasvir has been characterized based on cell culture antiviral activity and drug resistance mapping studies [1]</p>
Therapeutic indication	Maviret is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults [1]

Patient population(s)

Incidence

In 2016, 234 new cases of chronic hepatitis C were reported to Statens Serum Institut [2]. In the Danish National Patient Registry, 576, 561 and 505 people were registered for the first time with a diagnosis of chronic hepatitis C in the years 2013, 2014 and 2015, respectively [3].

Prevalence

In 2007, it was estimated that 21,000 people were infected with chronic hepatitis C[4]. In the Danish National Patient Registry, 8,476, 8,709 and 8,896 were registered with a diagnosis of chronic hepatitis C in 2013, 2014 and 2015, respectively [3]. It should be noted that patients registered in the Danish National Patient Registry include those who have successfully finalized a treatment regimen, and thus, have been cured for chronic hepatitis C.

Gender distribution

In 2007, it was estimated that 64.6% of prevalent patients were male[4].

Age distribution

In 2007, 37% of prevalent patients were below 40 years, 35% were between 40 and 49, and 29% were above 50 years[4]. In 2015, based on the Danish National Patient Registry 19.6% were below 40 years, 39.7 were between 40 and 49, and 50.7% were 50 years or above [3].

Genotype

The most frequent HCV genotypes in Denmark are genotypes 1 and 3 accounting for about 90% of all chronic hepatitis C.

**Table 1:** Chronic Hepatitis C by genotype [5].

Genotype	Percentage
1	46 %
2	8 %
3	43 %
4	3 %

Late stage complications

**Table 2:** Prevalence of selected complications among patients registered in the Danish National Patient Registry with chronic hepatitis C [3]

Prevalence	2013	2014	2015
Cirrhosis	688	715	729

Patientpopulation(er)



Liver transplant	28	26	28
Liver cancer	132	146	152

Will dispensing be restricted to hospitals?

*Bliver udlevering forbeholdt hospitaler*

Yes. In Denmark, Maviret falls into the dispensation group 'BEGR'.

Dosage regimen.

*Dosering*

The recommended dose of Maviret is 300 mg/120 mg (three 100 mg/40 mg tablets), taken orally, once daily with food.

The recommended Maviret treatment durations for HCV genotypes 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infected patients with compensated liver disease (with or without cirrhosis) are provided in the table below:

Recommended treatment duration for patients without prior HCV therapy [1]:

Patient Population	Recommended treatment duration	
	No cirrhosis	Cirrhosis
All HCV genotypes	8 weeks	12 weeks

Recommended treatment duration for patients who failed prior therapy with peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin[1]:

Patient population	Recommended treatment duration	
	No cirrhosis	Cirrhosis
GT1, 2, 4-6	8 weeks	12 weeks
GT3	16 weeks	16 weeks



Combination therapy and/or co-medication.	Not applicable
Packaging - types, sizes/number of units and concentrations. <i>pakninger - typer, størrelser/antal enheder og styrker</i>	PVC/PE/PCTFE aluminum foil blister packs. Pack containing 84 (4 x 21) film-coated tablets

## 4 Executive summary

In July 2017, marketing authorization for Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) was issued by the European Commission for the treatment of chronic hepatitis C (HCV) in all major genotypes (GT1-6). The approval followed a review of Maviret under an accelerated procedure as the CHMP considered that the product was of major public health interest. In the Summary of the CHMP positive opinion it is stated that: "Benefits with Maviret are that it is highly effective against all genotypes of HCV and can be used in patients with severe renal impairment" [6].

Four clinical questions were outlined in the Medicines Council protocol of 4<sup>th</sup> October to guide the assessment of the added clinical value of Maviret. Throughout this application data for efficacy and safety for Maviret and Eplclusa (SOF/VEL) have been presented to enable the assessment of added clinical value of Maviret compared to the only other marketed pan-genotypic therapy option for HCV, SOF/VEL.

The populations outlined in the protocol included 2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT1-4 infection with or without cirrhosis. Maviret is not recommended for the re-treatment of patients with prior exposure to NS3/4A- and/or NS5A-inhibitors [1]. Data for treatment experienced patients for Maviret thus refers to patients who failed prior therapy with pegylated interferon + ribavirin, +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin. Thus, only studies and study groups covering these patients were included for both Maviret and SOF/VEL.

The intervention outlined in the protocol was Maviret in the defined populations, and therefore, only studies and study groups based on Maviret in its approved indication, dose and treatment duration for the specific population in question was included as guided by the SmPC.

The comparator was not directly outlined in the protocol, and SOF/VEL was chosen. Only data for the defined populations, and therefore only studies and study groups based on SOF/VEL in its approved indication, dose and treatment duration for the specific population in question was included as guided by the SmPC for SOF/VEL.

Outcomes for evaluation were outlined in the protocol including efficacy (SVR12), safety and quality of life data. As publication of health related quality of life outcomes is pending for Maviret, no data is presented for either Maviret or comparator regarding these outcomes.

There are no studies comparing Maviret directly to the comparator. Further, a network meta-analysis between Maviret and SOF/VEL is not feasible, as justified in the application, Section 9. Therefore, and in agreement with the Secretariat of the Medicines Council, this application does not perform direct or indirect comparison of the study results. However, based on narrative analysis it is concluded that:

- Maviret achieved an SVR12 rate of more than 92% across all populations outlined in the Medicines Council protocol of 4<sup>th</sup> October and an overall SVR12 of 97.6% across the study arms included in this application
- In the Phase 2 and 3 analysis set including more than 2,200 patients exposed to Maviret, <0.1% reported any SAR (DAA related SAE). In the ASTRAL 1-3 analysis set including more than 1,000 exposed to SOF/VEL no SAR (DAA related SAE) was reported.
- In the Phase 2 and 3 analysis set for Maviret, 67.5% reported any AE, whereas in the ASTRAL 1-3 analysis set 79.4% experienced any AE. The rate of SAEs in the Phase 2 and 3 analysis set was 2.1% while the rate was 2.2% in the ASTRAL 1-3 analysis set.

- In the Phase 2 and 3 analysis set for Maviret 6 cases of de novo HCC was observed (0.3%), whereas no cases of HCC was reported from the ASTRAL 1-3 analysis set.

From a narrative evaluation of data for Maviret and SOF/VEL, no data indicate a clinically important difference in the efficacy and safety outcomes specified in the protocol.

However, with substantially lower therapy duration of 8 weeks, as well as possible use even in severe renal impairment, Maviret has the potential to simplify the clinical pathway of care in HCV by providing a pan-genotypic, well-tolerated, once-daily, oral treatment with an 8-week treatment duration in the majority of patients (i.e., treatment naïve, non-cirrhotic patients) [1].

Answers to the four clinical questions outlined in the Medicines Council protocol of 4<sup>th</sup> October are summarized below:

**What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 1 compared to standard of care?**

- G/P is a once daily, ribavirin-free, highly efficacious and well tolerated pan-genotypic therapy option for chronic hepatitis C
- G/P achieved SVR12 rates at or above 97% in 8 weeks therapy for NC, GT1 patients and SVR12 rate of 99% in 12 weeks therapy for CC, GT1 patients
- Across all genotypes the clinical development program for G/P has demonstrated a favorable safety profile
- No other pan-genotypic therapy option has a therapy duration as low as 8 weeks for chronic hepatitis C, NC, GT1 patients

*In conclusion Maviret offers added clinical value in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 1 compared to standard of care.*

**What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 2 compared to standard of care?**

- G/P is a once daily, ribavirin-free, highly efficacious and well tolerated pan-genotypic therapy option for chronic hepatitis C
- G/P achieved SVR12 rates at 98% in 8 weeks therapy for NC, GT2 patients and SVR12 rate of 100% in 12 weeks therapy for CC, GT2 patients
- Across all genotypes the clinical development program for G/P has demonstrated a favorable safety profile
- No other therapy option can be used in patients with GT2 and severe renal impairment
- No other therapy option has a therapy duration as low as 8 weeks for chronic hepatitis C, NC, GT2 patients

*In conclusion Maviret offers added clinical value in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 2 compared to standard of care.*

**What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 3 compared to standard of care?**

- G/P is a once daily, ribavirin-free, highly efficacious and well tolerated pan-genotypic therapy option for chronic hepatitis C
- G/P achieved SVR12 rates at 95% in 8 weeks therapy for TN, NC, GT3 patients and SVR12 rate of 98% in 12 weeks therapy for TN, CC, GT3 patients, SVR12 rate at or above 95% in 16 weeks therapy for TE, CC or NC GT3 patients
- Across all genotypes the clinical development program for G/P has demonstrated a favorable safety profile.
- No other therapy option can be used in patients with GT3 and severe renal impairment
- No other therapy option has a therapy duration as low as 8 weeks for chronic hepatitis C, TN, NC, GT3 patients

*In conclusion Maviret offers added clinical value in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 3 compared to standard of care.*

**What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 4 compared to standard of care?**

- G/P is a once daily, ribavirin-free, highly efficacious and well tolerated pan-genotypic therapy option for chronic hepatitis C
- G/P achieved SVR12 rates at 93% in 8 weeks therapy for NC, GT4 patients and SVR12 rate of 100% in 12 weeks therapy for CC, GT2 patients
- Across all genotypes the clinical development program for G/P has demonstrated a favorable safety profile
- No other therapy option has a therapy duration as low as 8 weeks for chronic hepatitis C, NC, GT4 patients

*In conclusion Maviret offers added clinical value in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 4 compared to standard of care.*

In conclusion, unlike existing DAA options, Maviret can offer treatment durations as short as 8 weeks in treatment naïve, non-cirrhotic patients across all major genotypes. Thus, Maviret has the potential to simplify the clinical pathway of care in HCV by providing a pan-genotypic, well-tolerated, once-daily, oral treatment with an 8-week treatment duration in the majority of patients (i.e., treatment naïve, non-cirrhotic patients), including patients with severe renal impairment [1].

## 5 Medicines Council protocol

As outlined in the Medicines Council protocol of 4<sup>th</sup> October 2017 the following clinical questions need to be addressed:

- What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 1 compared to standard of care?
- What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 2 compared to standard of care?
- What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 3 compared to standard of care?
- What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 4 compared to standard of care?

### Populations<sup>1</sup>:

2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT1 infection with or without cirrhosis

2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT2 infection with or without cirrhosis

2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT3 infection with or without cirrhosis

2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT4 infection with or without cirrhosis

Maviret is not recommended for the re-treatment of patients with prior exposure to NS3/4A- and/or NSSA-inhibitors[1]. Data for treatment experienced patients for Maviret thus refers to patients who failed prior therapy with pegylated interferon + ribavirin, +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin.

### Intervention:

Glecaprevir/pibrentasvir

Data presented in Section 7 for Maviret are presented for the treatment durations recommended in the SmPC for the relevant patient populations[1].

### Comparator(s):

As outlined in the protocol of 4<sup>th</sup> October the comparator for chronic hepatitis C GT2 patients is defined as SOF/VEL. For chronic hepatitis C, GT1, 3 and 4 the choice of comparator is at the applicant's discretion among the therapy options recommended by RADS. As SOF/VEL is the only other pan-genotypic therapy option currently

---

<sup>1</sup> Maviret is not recommended for the re-treatment of patients with prior exposure to NS3/4A- and/or NSSA-inhibitors [1]. Data for treatment experienced patients for Maviret thus refers to patients who failed prior therapy with pegylated interferon + ribavirin, +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin.

recommended by RADS, this therapy option has been chosen across all patient populations outlined in the protocol. Data relating to SOF/VEL is presented in Section 8.

**Outcomes:**

**Table 3:** Outcomes specified in the protocol of 4<sup>th</sup> October 2017

Outcome measure*	Importance (1-9)	Category	Minimum clinically relevant difference	Event rate
SVR12 rates	Critical	Serious symptoms	5 percentage point	92 %
Serious adverse reactions (SAR)*	Important	Serious adverse reactions	3 percentage point	1 %
Adverse reactions	Important	Adverse reactions	List of adverse reaction, seriousness and frequency is described in a narrative and evaluated qualitatively by the Scientific Committee	-
Quality of life	Important *	Health-related quality of life	-	-
Hepatocellular carcinoma	Important	Serious symptoms or adverse reactions	1 percentage point **	1 %

\*For all outcome measures data with longest possible follow-up time are requested. It is assumed that the added clinical value will be estimated based on a mean duration of around 24 weeks (12 weeks after end of treatment with 8 or 12 weeks therapy).

\*\*This assumes comparable number of patients with cirrhosis when comparing between studies

SVR12 rates for G/P and comparator are found in Sections 7.4 and 8.4, respectively.

Safety outcomes are covered in Sections 7.5 and 8.5, respectively.

As publication of health related quality of life outcomes is pending for Maviret, no data is presented for either Maviret or comparator regarding these outcomes.

Maviret has only been assessed in one study with active comparator, and as concluded in Section 9, it has not been possible to perform network meta-analysis to compare outcomes. Moreover, due to the high degree of trial heterogeneity of Maviret and comparator, a comparison by the direct use of outcome rates would not be appropriate for the evaluation of clinically important differences, as requested by the protocol. Therefore, efficacy as well as safety outcomes have been provided in a narrative form.



Since the excel application template was not found to be optimal for presentation of data from studies in the HCV disease area, data are presented in a word document, in agreement with the Secretariat of the Medicines Council.

## 6 Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection represents a severe burden on patients and healthcare systems around the world. In 2007, it was estimated that ~21.000 people were infected in Denmark [4, 7]. The true incidence of hepatitis C in Denmark is unknown, but 216-312 new cases have been reported annually between 2012 and 2016 [8]. Six major genotypes (GT1–6) of hepatitis C have currently been identified [9]. In Denmark, GT1 and GT3 are most prevalent, accounting for 46% and 43% of diagnosed hepatitis C infection cases, respectively. GT2 and GT4 account for 8% and 3%, respectively, whereas prevalence of GT5 and GT6 is negligible in Denmark [5, 7].

Acute HCV infection is mostly asymptomatic; only approximately 30% of patients present with clinical symptoms [7]. Thus, the majority of individuals infected with hepatitis C are unaware of the infection, risking onward transmission. Approximately 75–85% of untreated patients progress to chronic hepatitis C infection, as defined by the presence of serum HCV RNA for >6 months [10].

As HCV is a silent disease with the majority of patients unaware of being infected, the condition can result in adverse clinical outcomes such as cirrhosis, liver failure or liver cancer; 15-30% of chronic hepatitis C patients progress to cirrhosis within 20 years, and 10% of liver transplantation cases in DK are due to chronic hepatitis C [5, 11].

The aim of treating HCV is to achieve a sustained virologic response (SVR), i.e., complete clearance of the virus and cure. Patients without measurable serum HCV-RNA virus 12 weeks post treatment (SVR12) are considered cured for chronic hepatitis C [7].

Previously, treatment for hepatitis C consisted of peg interferon alfa and ribavirin (RBV), and later combination therapy with 1<sup>st</sup> generation direct-acting antivirals (DAAs). The treatment paradigm has changed significantly over the past years. Now standard of care for hepatitis C patients in Denmark is one of a number of combination regimens of 2<sup>nd</sup> generation DAA's with improved SVR rates, shorter treatment durations and more favorable tolerability profiles compared to therapies based on peg-interferon alfa [7, 12].

Until recently, chronic hepatitis C infection across genotypes has required at least 12 weeks of treatment (exceptions within GT1 subgroup patients) [7]. Furthermore, there has been an unmet need for HCV therapy for patients with severe renal impairment - especially in GT2 and GT3 patients, since sofosbuvir, mainly excreted through the kidneys, has been a key drug in treatment of these two genotypes [13]. In this context, Maviret (G/P) has the potential to simplify the clinical pathway of care in hepatitis C by providing a pan-genotypic, well-tolerated, once-daily, oral treatment with an 8-week treatment duration in the majority of patients (i.e. treatment naïve, non-cirrhotic patients), including patients with severe renal impairment [1].

## 7 Maviret (G/P)

### 7.1 Literature search – Maviret (G/P)

Literature search and review: Maviret Hepatitis C (HCV)

A systematic literature review (SLR) was conducted to identify evidence on the efficacy of glecaprevir/pibrentasvir. The SLR was performed using robust methodology in accordance with the methodological principles as outlined by the expert committee in the protocol of 4<sup>th</sup> October 2017. However, through a literature search test run in MEDLINE and Cochrane CENTRAL only, key studies were missing. Therefore, and in line with the Cochrane Collaboration guidelines for SLR, we included the EMBASE database to ensure a comprehensive literature search [14]

A literature search in MEDLINE/EMBASE and Cochrane CENTRAL databases was performed to review the efficacy of GLE/PIB in the relevant populations. The efficacy data on SVR12 extracted from identified studies are included in the following tables for each of the included populations.

**Included populations<sup>2</sup>:**

- 2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT1 infection with or without cirrhosis
- 2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT2 infection with or without cirrhosis
- 2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT3 infection with or without cirrhosis
- 2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT4 infection with or without cirrhosis

#### 7.1.1 Results of the search

A total of 94 potentially relevant references were identified through searching MEDLINE and EMBASE (Table 4) and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Table 5). Six (6) reference duplicates were identified. Accordingly, 88 references were screened, and 76 records were excluded based on titles and abstracts. Twelve (12) published full-text papers were assessed for eligibility. Of these, 7 references were excluded because of the exclusion criteria. Five (5) references were identified, plus two additional references following manual search (one full paper published after the search was performed; one abstract reporting data from a major phase 3 study for which the manuscript was accepted, but not yet published). So in total, 7 references reporting results of 5 studies were included. The PRISMA flow diagram is shown in Figure 1.

---

<sup>2</sup> Maviret is not recommended for the re-treatment of patients with prior exposure to NS3/4A- and/or NS5A Data for treatment experienced patients for Maviret thus refers to patients who failed prior therapy with pegylated interferon + ribavirin, +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin

**Table 4:** Search strategy: MEDLINE ® and EMBASE ® Date: September 25, 2017

Set#	Searched for	Results
S1	ti,ab,su,subst(mavyret or maviret or "Glecaprevir plus pibrentasvir " or "glecaprevir-pibrentasvir" or "glecaprevir and pibrentasvir" or "glecaprevir/pibrentasvir" or "glecaprevir with pibrentasvir" or "pibrentasvir plus glecaprevir" or "pibrentasvir-glecaprevir" or "pibrentasvir/glecaprevir" or "pibrentasvir and glecaprevir" or "pibrentasvir with glecaprevir" or "ABT-493 + ABT-530" or "ABT530 + ABT493" or "ABT-493 plus ABT-530" or "ABT493 plus ABT530" or "ABT-493 and ABT-530")	60°
S2	glecaprevir and pibrentasvir	66°
S3	ti,ab,su,subst((glecaprevir or ABT493 or "abt 493") NEAR/4 (pibrentasvir OR "abt530" or "abt 530"))	61°
S4	s1 or s2 or s3	101°
S5	MESH.EXACT("Hepatitis C, Chronic")	20664*
S6	tio,ab,su("chronic[*4] hepatitis C" OR "hepatitis C, chronic[*4]" OR chronic[*4] NEAR/5 ("hepatitis C" OR HCV OR "hepatitis C virus") or hcv or chcv or "hep c" or hepc or "hepatitis c")	227028*
S7	s4 and (s5 or s6)	100°
S8	tio,ab,su((clinical OR multicenter[*2] OR multicentre[*2] OR "multi center[*2]" OR "multi centre[*2]" OR controlled OR randomized OR randomised OR masked OR blind[*3] OR "open label[*2]" OR equipoise OR compar[*6] OR crossover OR "cross over" or "real world") p/2 (trial[*1] OR study OR studies) or phase p/1 (1 or 2 or 3 or 4 or I or ii or iii or iv or one or two or three or four))	10487072*
S9	MESH.EXACT("Clinical Trial") OR MESH.EXACT("Clinical Trial, Phase I") OR MESH.EXACT("Clinical Trials, Phase I as Topic") OR MESH.EXACT("Clinical Trial, Phase II") or MESH.EXACT("Clinical Trials, Phase II as Topic") OR MESH.EXACT("Clinical Trial, Phase III") OR MESH.EXACT("Clinical Trials, Phase III as Topic") OR MESH.EXACT("Clinical Trials, Phase IV as Topic") OR	15147*

	MESH.EXACT("Clinical Trial, Phase IV")	
S10	DTYPE("CLINICAL TRIAL*" OR "CONTROLLED CLINICAL TRIAL" OR "MULTICENTER STUDY" OR "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL")	889610*
S11	EMB.EXACT.EXPLODE("CLINICAL TRIAL") or EMB.EXACT.EXPLODE("CLINICAL TRIAL (TOPIC)") OR EMB.EXACT.EXPLODE("clinical study")	8614649*
S12	s7 and {s8 or s9 or s10 or s11}	79°

\* Duplicates are removed from the search, but included in the result count.

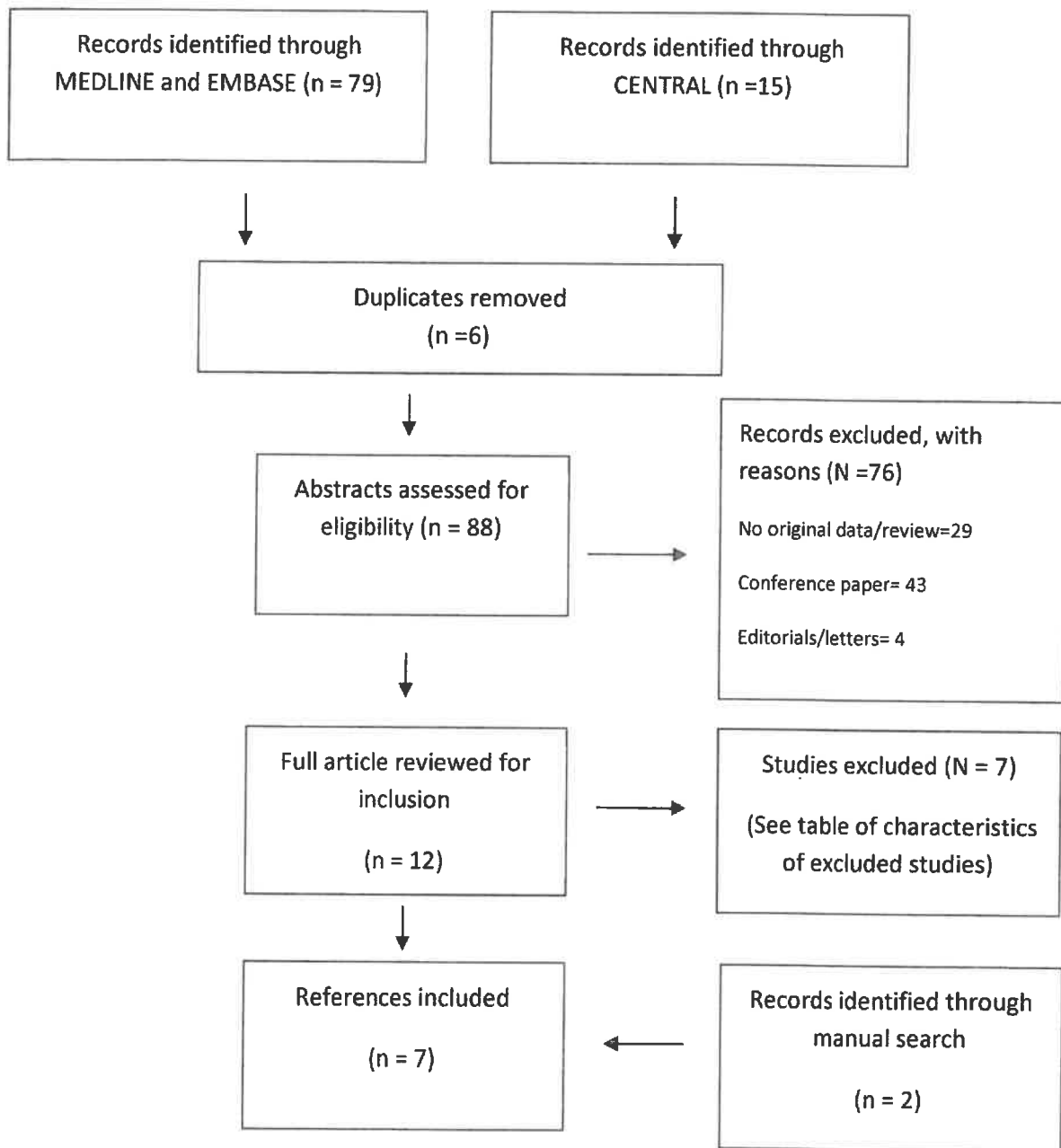
° Duplicates were removed from the search and from the result count.

**Table 5:** Search strategy: CENTRAL® Date: September 25, 2017

There are 15 results from 1077831 records for your search on

'((mavyret OR maviret OR Glecaprevir AND pibrentasvir OR "Glecaprevir plus pibrentasvir" OR " Glecaprevir-pibrentasvir drug combination" OR "Glecaprevir/pibrentasvir" OR "glecaprevir + pibrentasvir" OR "ABT-493 + ABT-530" OR "ABT530 + ABT493" OR "ABT-493 plus ABT-530" OR "ABT493 plus ABT530" OR "ABT-493 and ABT-530") AND ("hepatitis c" OR "hep C" OR HCV OR cHCV OR "chronic hepatitis c") AND ("real-world" or "real world" or "phase iv\*" or "phase 4\*" or "phase four" or "phase 3\*" OR "phase three" OR "phase III\*" OR "phase two" OR "phase 2\*" OR "phase II\*" OR "phase 1\*" OR "phase one" OR "Phase 1\*")) in Title, Abstract, Keywords in Trials'

**Figure 1: PRISMA Flow Diagram**



### 7.1.2 Included studies

Seven (7) references on 5 studies (Figure 1). The included studies:

- ENDURANCE 1 [15]
- ENDURANCE 2 [16]
- ENDURANCE 3 [17]
- SURVEYOR 2 (part 2, 3, and 4) [16] [18] [19, 20]
- EXPEDITION 1 [21]

To address the questions related to safety outcome, the EPAR for Maviret was included. Further, the SmPC is attached to the application, See Appendix in Section 12.1.

### 7.1.3 Excluded studies

Seven (7) references were excluded because of the inclusion and exclusion criteria. Reasons for exclusion are listed in the table below.

**Table 6:** Excluded studies for G/P

Study	Reasons for exclusion
Gane E. et al. 2016 [22]	Dose finding study (SURVEYOR 1 and SURVEYOR 2 part 1)
Kosloski M. et al. 2017 [23]	Pharmacokinetics drug-drug interaction study
Lawitz E. et al. 2015 [24]	Dose ranging study
Lin C-W et al. 2017 [25]	Multiple dose phase 1 study
Lin C-W (2) et al. 2017 [26]	Multiple dose phase 1 study
Poordad F. et al. 2017 [27]	Population studied not included in current SmPC (MAGELLAN-1)
Toyoda H. et al. 2017 [28]	Japanese study not included in EPAR assessment - report data in accordance with data included in EPAR.

## 7.2 Study characteristics

### 7.2.1 ENDURANCE-1

**Table 7:** ENDURANCE-1 study characteristics

Trial	ENDURANCE-1 (M13-590)[15]
NCT-number	<a href="#">NCT02604017</a>
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	Stefan Zeuzem JJF et al. ENDURANCE-1: Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection. <i>Hepatology</i> 2016, Volume 64(S1): Pages 1–136[15].
Design/study type <i>Design/studietype</i>	Phase 3, randomized, open-label, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of the ABT-493/ABT-530 combination regimen in HCV treatment-naïve or prior treatment-experienced chronic HCV GT1-infected or HCV GT1/HIV-1 co-infected subjects without cirrhosis for 8- and 12-week treatment durations.  Prior treatment experience:  Interferon [IFN], or pegylated interferon [pegIFN] with or without RBV, or SOF plus RBV with or without pegIFN [29] [EPAR p. 70].  HCV GT1-infected TN or TE subjects without cirrhosis were randomized in a 1:1 ratio into 1 of 2 treatment arms (310 subjects per arm); randomization was stratified by screening viral load (< or ≥ 6 million IU/mL) and by HCV GT1 subtype (1b or non-1b) [29] [EPAR p. 71].
Follow-up <i>Opfølgningstid</i>	[REDACTED]
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<b>Inclusion criteria:</b>  Male or female, at least 18 years of age at time of screening.  Screening laboratory result indicating HCV GT1 infection.  Chronic HCV infection.  Subject must be HCV treatment-naïve (i.e., patient has never received a single dose of any approved or investigational regimen) or treatment-experienced (has failed prior IFN or pegIFN with or without RBV, or SOF plus RBV with or without pegIFN therapy).



Trial	ENDURANCE-1 (M13-590)[15]
	<p>Subjects must be non-cirrhotic. Additional Inclusion Criteria for GT1 HCV/HIV-1 co-infected patients:</p> <p>HIV-1 ART naïve with CD4 <math>\geq</math> 500 cells/mm<sup>3</sup> (or CD4+ % <math>\geq</math> 29%) at Screening and plasma HIV-1 RNA <math>&lt;</math>1,000 copies/mL at Screening and at least once during the 12 months prior to Screening.</p> <p>Or On a stable, qualifying HIV-1 ART regimen for at least 8 weeks prior to screening, with CD4 <math>\geq</math> 200 cells/mm<sup>3</sup> (or CD4+ % <math>\geq</math>14%) at Screening and plasma HIV-1 RNA <math>&lt;</math> LLOQ at Screening and at least once during the 12 months prior to Screening. [30]</p> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <p>History of severe, life-threatening or other significant sensitivity to any excipients of the study drugs.</p> <p>Female who is pregnant, planning to become pregnant during the study or breastfeeding; or male whose partner is pregnant or planning to become pregnant during the study.</p> <p>Recent (within 6 months prior to study drug administration) history of drug or alcohol abuse that could preclude adherence to the protocol in the opinion of the investigator.</p> <p>Positive test result at Screening for hepatitis B surface antigen (HBsAg).</p> <p>HCV genotype performed during screening indicating co-infection with more than one HCV genotype.</p> <p>Chronic human immunodeficiency virus, type 2 (HIV-2) infection[30].</p>
Intervention (n=)	<p>Arm A: ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg once daily [QD]) for 12 weeks (n=351 [EPAR p. 66]);</p> <p>Arm B: ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg QD) for 8 weeks (n=352 [EPAR p. 66]) [29] [EPAR p. 70].</p>
Comparison (n=) <i>Komparator</i>	Not applicable
Primary and secondary objectives <i>primære og sekundære endepunkter</i>	<p><b>Primary objectives:</b></p> <p>Show non-inferiority of SVR12 rates among mono-infected HCV GT1 DAA-naïve subjects (the percentage of subjects achieving SVR12) of 12 weeks of treatment with ABT-493/ABT-530 to the historical SVR rate established by current approved standard of care (SOC) regimens for mono-infected HCV GT1 DAA-naïve subjects (OBV/PTV/r + DSV <math>\pm</math> RBV or SOF/LDV for 12 weeks);</p> <p>Show non-inferiority in SVR12 rates among mono-infected HCV GT1 DAA-naïve subjects of the ABT-493/ABT-530 regimen for 8 weeks versus 12 weeks of treatment;</p>

Trial	ENDURANCE-1 (M13-590)[15]
	<p>Assess safety of 8 and 12 weeks of treatment with ABT-493/ABT-530 [29][EPAR p. 70].</p> <p><b>Secondary objectives:</b></p> <p>Percentage of subjects with SVR12 among mono-infected HCV GT1 subjects</p> <p>Percentage of subjects with SVR12 among all HCV GT1 subjects</p> <p>Percentage of subjects with SVR12 among subjects with HCV GT1/ HIV-1 coinfection</p> <p>Percentage of subjects with SVR12 among prior SOF treatment-experienced HCV GT1 subjects</p> <p>Percentage of subjects with on-treatment virologic failure; and percentage of subjects with post-treatment relapse [29] [EPAR p. 71].</p>
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary endpoint:</b></p> <p>Primary efficacy variable: SVR12 [29] [EPAR p. 71].</p> <p><b>Secondary endpoint:</b></p> <p>Percentage of subjects with SVR12 in the ITT-MS population (ITT mono-infected HCV GT1 subjects);</p> <p>Percentage of subjects with SVR12 in the ITT population;</p> <p>Percentage of subjects with SVR12 among subjects with HCV GT1/HIV-1 coinfection;</p> <p>Percentage of subjects with SVR12 among prior SOF-treatment experienced HCV GT1 subjects;</p> <p>Percentage of subjects with on-treatment virologic failure (defined as confirmed increase of &gt; 1 log<sub>10</sub> IU/mL above nadir during treatment, confirmed HCV RNA ≥ 100 IU/mL after HCV RNA &lt; LLOQ during treatment, or HCV RNA ≥ LLOQ at the end of treatment with at least 6 weeks of treatment); and</p> <p>Percentage of subjects with post-treatment relapse (defined as confirmed HCV RNA ≥ LLOQ between end of treatment and 12 weeks after the last dose of study drug among subjects who completed treatment as planned with HCV RNA &lt; LLOQ at the end of treatment; excluding subjects who had been shown to be re-infected) [EPAR p. 71].</p>
Method of analysis <i>analysemodel</i>	<p><b>Primary efficacy analysis</b></p> <p>Efficacy of the 12-week treatment duration (Arm A): lower bound of the 2-sided 95% confidence interval for the percentage of subjects in Arm A achieving SVR12 is greater than 91% in the ITT-PS population (the intention-to-treat [ITT] subset of HCV mono-infected DAA-naïve subjects).</p> <p>Non-inferiority of the 8-week treatment duration (Arm B) to Arm A in SVR12 using a non-inferiority margin of 5% in the per protocol (PP) ITT-PS population (ITT-PS-PP) (all</p>

Trial	ENDURANCE-1 (M13-590)[15]
	<p>randomized subjects in the ITT-PS population, with the exception of subjects who prematurely discontinued prior to Week 8, subjects who experienced virologic failure prior to Week 8, and subjects who had no HCV RNA value in the SVR12 visit window or later).</p> <p>Non-inferiority of the 8-week treatment duration (Arm B) to Arm A in SVR12 using a non-inferiority margin of 5% in the ITT-PS population[29] [EPAR p. 71]</p>
Subgroup analyses subgruppemanalyser	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

### 7.2.2 ENDURANCE-2

**Table 8:** Study characteristics for ENDURANCE-2

Study	ENDURANCE-2 (M15-464) [16, 31]
NCT-number	<a href="#">NCT02640482</a>
Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	<p>Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, Colombo M, Calinas F, Aguilar H, de Ledingham V <i>et al</i>: <b>Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients with HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis</b>. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> [16]</p> <p>Kowdley KV, Massimo Colombo, Neddie Zadeikis, Parvez S. Mantry, Filipe Calinas, Humberto I. Aguilar, Victor de Led-ingham, Yves J. Horsmans, Yiran Hu, Teresa Ng, Federico Mensa: <b>ENDURANCE-2: Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Hepatitis C Virus Genotype 2-infected Patients without Cirrhosis, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study</b>: <i>HEPATOLOGY</i> 2016, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL): 39A[31]</p>
Design/study type Design/studietype	<p>Phase 3, randomized, double-blind (DB), placebo-controlled multicentre study to evaluate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 in chronic HCV GT2-infected subjects without cirrhosis, who were either HCV treatment-naïve or prior treatment-experienced (i.e., with interferon [IFN] or pegIFN ± RBV or SOF + RBV ± pegIFN) [29][EPAR p. 72].</p> <p>The study consisted of 3 periods:</p> <p>Double blind (DB) treatment period: subjects randomized in a 2:1 ratio to receive either</p>

Study	ENDURANCE-2 (M15-464) [16, 31]
	<p>12 weeks of ABT-493/ABT-530 (Arm A) or 12 weeks of matching placebo (Arm B), respectively.</p> <p>Open-Label (OL) Treatment Period: subjects randomized to placebo in the DB Treatment Period received OL ABT-493/ABT-530 for 12 weeks.</p> <p>Post-Treatment Period: subjects randomized to active drug (Arm A) who completed or prematurely discontinued study drug during the DB treatment period and subjects randomized to placebo (Arm B) who completed the OL Treatment Period or prematurely discontinued study drug in the OL Treatment Period were followed for 24 weeks post-treatment to monitor HCV RNA levels and to evaluate safety, efficacy, and the emergence and persistence of resistant viral variants.</p> <p>Randomization of subjects was stratified into 3 strata by type of previous treatment experience, i.e., HCV treatment-naïve or the last treatment regimen that the subject had received:</p> <p>IFN or pegIFN ± RBV or SOF + RBV ± pegIFN [29] [EPAR p. 73].</p>
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <p>Screening laboratory result indicating hepatitis C virus (HCV) Genotype-2 (GT2) infection.</p> <p>Chronic HCV infection.</p> <p>Subject must be HCV treatment-naïve or have failed previous HCV treatment.</p> <p>Subject must be non-cirrhotic.</p> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <p>History of severe, life-threatening or other significant sensitivity to any excipient of the study drugs.</p> <p>Female who is pregnant, planning to become pregnant during the study, or breastfeeding; or male whose partner is pregnant or planning to become pregnant during the study.</p> <p>Recent (within 6 months prior to study drug administration) history of drug or alcohol abuse that could preclude adherence to the protocol in the opinion of the investigator.</p>

Study	ENDURANCE-2 (M15-464) [16, 31]
	<p>Positive test result at Screening for hepatitis B surface antigen (HBsAg) or anti-human immunodeficiency virus antibody (HIV Ab).</p> <p>HCV genotype performed during screening indicating coinfection with more than 1 HCV genotype[32].</p>
Intervention (n=)	<p>Arm A: ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg once daily (QD) for 12 weeks (n = 202) [29][EPAR p. 66].</p> <p>Arm B: Matching placebo QD for 12 weeks followed by open-label ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg QD for 12 weeks (n=100) [EPAR p. 66][29] [ EPAR p. 72].</p>
Comparison (n=) <i>Komparator</i>	Not applicable
Primary and secondary objectives <i>primære og sekundære endepunkter</i>	<p><b>Primary efficacy objectives:</b></p> <p>Assess the efficacy (SVR12) of treatment with ABT-493/ABT-530 compared to a historical SVR12 rate of treatment with sofosbuvir (SOF) + ribavirin (RBV)</p> <p>assess the safety of 12 weeks of treatment with the ABT-493/ABT-530 combination regimen compared to placebo in adults with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype (GT) 2 infection without underlying cirrhosis.</p> <p><b>Secondary efficacy objectives:</b></p> <p>assess the percentage of subjects treated with ABT-493/ABT-530 with on-treatment virologic failure during the double-blind (DB) treatment period,</p> <p>assess the percentage of subjects treated with ABT-493/ABT-530 with post-treatment relapse following the DB treatment period,</p> <p>assess the efficacy (SVR12) of ABT-493/ABT-530 among subjects with prior SOF + RBV ± pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b (pegIFN) failure [29] [EPAR p. 72].</p>
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary efficacy endpoint:</b></p> <p>Percentage of subjects with SVR12 among subjects treated with ABT-493/ABT-530 in the DB treatment period (Arm A), excluding prior SOF + RBV ± pegIFN failures.</p> <p><b>Secondary efficacy endpoints:</b></p> <p>Percentage of subjects in Arm A, excluding prior SOF + RBV ± pegIFN failures, with on treatment virologic failure during the DB treatment period;</p> <p>percentage of subjects in Arm A, excluding prior SOF + RBV ± pegIFN failures, with post-treatment relapse following the DB treatment period;</p> <p>percentage of subjects in Arm A with prior SOF + RBV ± pegIFN failure with SVR12.</p> <p>percentage of subjects with on-treatment virologic failure, the percentage of subjects</p>

Study	ENDURANCE-2 (M15-464) [16, 31]
	with posttreatment relapse, and the percentage of subjects with SVR12 among the prior SOF + RBV ± pegIFN failures [29] [EPAR p. 72-73].
Method of analysis <i>analysemodell</i>	<p><b>Primary efficacy analysis:</b></p> <p>Percentage of subjects treated with ABT-493/ABT-530 with SVR12 compared to the 95% SVR12 rate of the current standard-of-care (SOF + RBV for 12 weeks). Non-inferiority margin 6%.</p> <p><b>Secondary efficacy analysis:</b></p> <p>The percentage of these subjects treated with ABT-493/ABT-530 with SVR12 would be superior to the 95% SVR12 rate of the current standard of care (SOF + RBV for 12 weeks) if the LCB of the 2-sided 95% CI of the percentage of subjects with SVR12 was &gt; 95% [29] [EPAR p. 73].</p>
Subgroup analyses <i>subgruppemanalyser</i>	<p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p>

### 7.2.3 ENDURANCE-3

**Table 9:** Study characteristics for ENDURANCE-3

Study	ENDURANCE-3 (M13-594) [17]
NCT-number	<a href="#">NCT02640157</a>
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, Poordad F, Stedman CA, Dore G, Roberts SK <i>et al</i> : <b>ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis.</b> <i>Journal of Hepatology</i> , 66 Supplement (1):S33 [17]
Design/study type <i>Design/studietype</i>	<p>Phase 3, randomized, open-label, active-controlled multicentre study to compare efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 to SOF and DCV in treatment-naïve chronic HCV GT3-infected subjects without cirrhosis [29][EPAR p. 74].</p> <p>Subjects meeting all eligibility criteria were initially randomized in a 2:1 ratio to Arms A or B. After enrolment in Arms A and B was completed, subjects were to be assigned to Arm C[29] [EPAR p. 75].</p>

Study	ENDURANCE-3 (M13-594) [17]
Follow-up <i>opfølgningsstid</i>	<p>██</p> <p>██</p> <p>██</p>
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <p>Screening laboratory result indicating HCV GT3 infection</p> <p>Chronic HCV infection</p> <p>Subject must be treatment-naïve</p> <p>Subjects must be non-cirrhotic</p> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <p>History of severe, life-threatening or other significant sensitivity to any excipients of the study drugs.</p> <p>Female who is pregnant, planning to become pregnant during the study, or breastfeeding; or male whose partner is pregnant or planning to become pregnant during the study.</p> <p>Recent (within 6 months prior to study drug administration) history of drug or alcohol abuse that could preclude adherence to the protocol in the opinion of the investigator.</p> <p>Positive test result at Screening for hepatitis B surface antigen (HBsAg) or anti-human immunodeficiency virus antibody (HIV Ab).</p> <p>HCV genotype performed during screening indicating co-infection with more than one HCV genotype[33].</p>
Intervention (n=)	<p>HCV GT3-infected treatment-naïve subjects without cirrhosis were enrolled into 1 of 3 treatment arms:</p> <p>Arm A: ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg once daily (QD) for 12 weeks (n = 233) [29][EPAR p. 66].</p> <p>Arm C: ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg QD for 8 weeks (n = 157) [29][EPAR p. 66].</p>
Comparison (n=) <i>Komparator</i>	<p>Arm B: SOF 400 mg + DCV 60 mg QD for 12 weeks (n = 115) [29][EPAR p. 66].</p>
Primary and secondary objectives <i>primære og sekundære endepunkter</i>	<p><b>Primary objectives:</b></p> <p>To show non-inferiority in the percentage of subjects achieving SVR12 after 12 weeks of treatment with ABT-493/ABT-530 to that of patients achieving SVR12 after 12 weeks of treatment with sofosbuvir (SOF) and daclatasvir (DCV),</p> <p>to show non-inferiority of 8 weeks of treatment with ABT-493/ABT-530, and to assess safety of ABT-493/ABT-530 compared to SOF and DCV in adults with chronic hepatitis C</p>





## 7.2.4 EXPEDITION-1

**Table 10:** Study characteristics for EXPEDITION-1

Study	EXPEDITION-1 (M14-172) [21]
NCT-number	<a href="#">NCT02642432</a>
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, Felizarta F, Hassanein T, Hinrichsen H, Rincon D et al: <b>Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial.</b> <i>The Lancet Infectious diseases</i> 2017[21].
Design/study type <i>Design/studietype</i>	Phase 3, single-arm, open-label, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 in chronic HCV GT1-, 2-, 4-, 5-, or 6-infected subjects with cirrhosis who were either HCV treatment-naïve or prior treatment-experienced, i.e. interferon [IFN] or pegylated interferon [pegIFN] ± ribavirin [RBV] or sofosbuvir [SOF] + RBV ± pegIFN) [29][EPAR p. 76].
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	██ ██ ██ ██ ██
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<p><b>Inclusion criteria:</b></p> <p>Screening laboratory result indicating hepatitis C virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 infection</p> <p>Chronic HCV infection</p> <p>Subject must be HCV treatment-naïve or have failed prior HCV treatment</p> <p>Subject must have documented compensated cirrhosis and no current or past clinical evidence of decompensated liver disease</p> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <p>Positive test result at screening for Hepatitis B surface antigen or anti-human immunodeficiency virus antibody</p> <p>HCV genotype performed during screening indicating co-infection with more than 1 HCV genotype</p> <p>Consideration by the investigator, for any reason, that the subject is an unsuitable candidate to receive ABT-493/ABT-530 [34].</p>
Intervention (n=)	ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg once daily (QD) for 12 weeks (n=146) [29][EPAR p. 66 + 75].
Comparison (n=)	Not applicable

Study	EXPEDITION-1 (M14-172) [21]
<i>Komparator</i>	
<p>Primary and secondary objectives</p> <p><i>primære og sekundære endepunkter</i></p>	<p><b>Primary objectives:</b></p> <p>percentage of subjects achieving SVR12 following 12 weeks of treatment with ABT-493/ABT-530</p> <p>evaluate the safety of ABT-493/ABT-530 in adults with chronic HCV GT1, 2, 4, 5, or 6 infection and compensated cirrhosis</p> <p><b>Secondary objectives:</b></p> <p>calculate the percentage of subjects with on-treatment virologic failure</p> <p>calculate the percentage of subjects with post-treatment relapse</p> <p>assess PK and the emergence and persistence of viral variants in this treatment regimen [29] [EPAR p. 76-77].</p>
<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p><b>Primary efficacy endpoint:</b></p> <p>SVR12. The number and percentage of subjects in the intention-to-treat (ITT) population achieving SVR12 were summarized with a 2-sided 95% confidence interval (CI).</p> <p><b>Secondary efficacy endpoints:</b></p> <p>The percentage of subjects with on-treatment virologic failure</p> <p>The percentage of subjects with post-treatment relapse [29][EPAR p. 77].</p>
<p>Method of analysis</p> <p><i>analysemodel</i></p>	<p><b>Primary efficacy analysis:</b></p> <p>No formal hypothesis was tested. The percentage of subjects with on-treatment virologic failure and post-treatment relapse was summarized with 2-sided 95% Wilson score intervals[29].</p>
<p>Subgroup analyses</p> <p><i>subgruppeanalyser</i></p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>



Study	SURVEYOR-II (M14-868) [20] [18] [16] [19]
	<p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <p>History of severe, life-threatening or other significant sensitivity to any drug.</p> <p>Female who is pregnant, planning to become pregnant during the study, or breastfeeding; or male whose partner is pregnant or planning to become pregnant during the study.</p> <p>Recent (within 6 months prior to study drug administration) history of drug or alcohol abuse that could preclude adherence to the protocol in the opinion of the investigator.</p> <p>Positive test result at Screening for hepatitis B surface antigen (HBsAg) or anti-human immunodeficiency virus antibody (HIV Ab).</p> <p>HCV genotype performed during screening indicating co-infection with more than one HCV genotype[35].</p>
Intervention (n=)	<p><b>Part 1 (n=195)[29] [EPAR p. 83].</b></p> <p>GT2-infected treatment-naïve (TN) and treatment-experienced (TE) subjects without cirrhosis were randomized in a 1:1:1 ratio into 1 of 3 treatment arms:</p> <p>Arm A: ABT-493 300 mg once daily (QD) + ABT-530 120 mg QD for 12 weeks</p> <p>Arm B: ABT-493 200 mg QD + ABT-530 120 mg QD for 12 weeks</p> <p>Arm C: ABT-493 200 mg QD + ABT-530 120 mg QD + RBV 1,000 mg or 1,200 mg (weight based) divided twice daily (BID) for 12 weeks</p> <p>GT3-infected TN and TE subjects without cirrhosis were randomized in a 1:1:1:1 ratio into 1 of 4 treatment arms:</p> <p>Arm D: ABT-493 300 mg QD + ABT-530 120 mg QD for 12 weeks</p> <p>Arm E: ABT-493 200 mg QD + ABT-530 120 mg QD for 12 weeks</p> <p>Arm F: ABT-493 200 mg QD + ABT-530 120 mg QD + RBV 1,000 mg or 1,200 mg (weight based) divided BID for 12 weeks</p> <p>Arm G: ABT-493 200 mg QD + ABT-530 40 mg QD for 12 weeks</p> <p>Subjects were stratified in Part 1 by prior HCV treatment history (naïve or experienced).</p> <p><b>Part 2 (n=162)[29] [EPAR p. 83].</b></p> <p>Arms in Part 2 were enabled for enrolment based on pre-specified safety and efficacy criteria for data from Part 1 Arms A – G, once all subjects in Part 1 had reached Post-Treatment Week 4. AbbVie determined which of the enabled arms in Part 2 would be enrolled. Based on favorable Part 1 results, all planned treatment arms in Part 2 were enabled per protocol. AbbVie decided to enroll enabled Arms J, L, O, and P in Part 2.</p> <p>GT2-infected TN and TE subjects without cirrhosis were enrolled into:</p>

Study	SURVEYOR-II (M14-868) [20] [18] [16] [19]
	<p>Arm J: ABT-493 mg QD + ABT-590 120 mg QD for 8 weeks</p> <p>GT3-infected TN and TE subjects without cirrhosis were enrolled into:</p> <p>Arm LTN: ABT-493 300 mg QD + ABT-530 120 mg QD for 8 weeks</p> <p>Arm LTE: ABT-493 300 mg QD + ABT-530 120 mg QD for 12 weeks</p> <p>GT3-infected TN subjects with cirrhosis were randomized in a 1:1 ratio into 1 of 2 treatment arms:</p> <p>Arm O: ABT-493 300 mg QD + ABT-530 120 mg QD for 12 weeks</p> <p>Arm P: ABT-493 300 mg QD + ABT-530 120 mg QD + RBV 800 mg QD for 12 weeks</p> <p><b>Part 3 (n=131) [29][EPAR p. 83].</b></p> <p>Arms in Part 3 were enabled for enrolment of GT3-infected subjects based on pre-specified criteria for efficacy data from Part 2 Arms L (TE cohort) and O (TN cohort) once all applicable subjects in Arms L and O had reached Post-Treatment Week 4. AbbVie determined which of the enabled arms in Part 3 for non-cirrhotic and/or cirrhotic subjects would proceed to enrolment.</p> <p>Non-cirrhotic and/or cirrhotic subjects meeting all eligibility criteria were randomized in a 1:1 ratio into 1 of 2 treatment arms in Part 3 with randomization stratified by presence or absence of cirrhosis and by prior HCV treatment history (naive or experienced) for cirrhotic subjects.</p> <p>Arms Q and R in Part 3 for all GT3 cohorts (non-cirrhotic and cirrhotic) were enabled based on the supporting data from Part 2 and the pre-specified efficacy criteria.</p> <p>GT3-infected TN subjects with cirrhosis were only enrolled into:</p> <p>Arm Q: ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg QD for 12 weeks</p> <p>GT3-infected TE subjects without cirrhosis were randomized in a 1:1 ratio into 1 of 2 treatment arms:</p> <p>Arm Q: ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg QD for 12 weeks</p> <p>Arm R: ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg QD for 16 weeks</p> <p>GT3-infected TE subjects with cirrhosis were only enrolled into:</p> <p>Arm R: ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg QD for 16 weeks</p> <p><b>Part 4 (n=203) [29][EPAR p. 83].</b></p> <p>Approximately 100 GT2-infected and approximately 60 GT4 – 6-infected TN and TE subjects without cirrhosis were enrolled into:</p> <p>Arm S: ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg QD for 8 weeks [29][EPAR p. 81-82].</p>

Study	SURVEYOR-II (M14-868) [20] [18] [16] [19]
Comparison (n=) <i>Komparator</i>	Not applicable
Primary and secondary objectives <i>primære og sekundære endepunkter</i>	<p><b>Primary objectives :</b></p> <p>Parts 1 to 4 of the study:</p> <p>to assess the efficacy and safety of ABT-493 and ABT-530 coadministered with or without ribavirin (RBV) in adults with chronic HCV genotype (GT) 2, 3, 4, 5, or 6 infection with or without cirrhosis.</p> <p>In addition, the primary objectives for Part 4 included:</p> <p>the assessment of the efficacy (sustained virologic response 12 weeks post-dosing [SVR12]) of treatment with the ABT-493/ABT-530 combination regimen in GT2-infected direct-acting antiviral agent (DAA)-naïve subjects without cirrhosis compared to a historical SVR12 rate of treatment with sofosbuvir (SOF) plus RBV in GT2-infected DAA-naïve subjects without cirrhosis.</p> <p><b>Secondary objectives:</b></p> <p>to assess the pharmacokinetics of ABT-493, ABT-530, and RBV and the emergence and persistence of viral variants with these treatment regimens [29][EPAR p. 82].</p>
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary efficacy endpoints:</b></p> <p>percentage of subjects who achieved SVR12</p> <p><b>Secondary efficacy endpoints:</b></p> <p>percentage of subjects who achieved SVR4;</p> <p>percentage of subjects with on-treatment virologic failure;</p> <p>percentage of subjects with post-treatment relapse [29][EPAR p. 82].</p>
Method of analysis <i>analysemodel</i>	<p><b>Primary efficacy analysis:</b></p> <p>For each arm, or for each population within an arm, as applicable, the number and percentage of subjects achieving SVR12 were summarized along with 95% confidence intervals using Wilson score intervals.</p> <p>In Part 4, the percentage of GT2-infected DAA-naïve subjects without cirrhosis treated with ABT-493/ABT-530 who achieved SVR12 would be non-inferior to the historical 95% SVR12 rate of the current standard of care (SOF + RBV for 12 weeks) in GT2-infected DAA-naïve subjects without cirrhosis if the lower confidence bound (LCB) of the 2-sided 95% confidence interval using normal approximation of the percentage of these subjects with SVR12 was &gt; 89%.</p>

Study	SURVEYOR-II (M14-868) [20] [18] [16] [19]
	<p><b>Secondary efficacy analysis:</b></p> <p>For each treatment arm, the number and percentage of subjects meeting each secondary efficacy endpoint were summarized along with 95% Wilson score intervals [29][EPAR p. 83].</p>
Subgroup analyses <i>subgruppeanalyser</i>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

## 7.3 Baseline characteristics

### 7.3.1 ENDURANCE-1

**Table 12:** Baseline characteristics for ENDURANCE-1

Study	ENDURANCE-1 (M13-590)[15]		
NCT-number	<a href="#">NCT02604017</a>		
Population	Patients with Genotype 1 hepatitis C virus infection without cirrhosis. Intention to treat population.		
Baseline characteristics	Characteristics	G/P, 8 weeks, N=351	G/P, 12 weeks, N=352
	Male, n (%)	167 (48)	176 (50)
	White race <sup>a</sup> , n (%)	289 (82)	302 (86)
	Age, median (range), years	53 (19 – 84)	52 (21 – 77)
	BMI, median (range), kg/m <sup>2</sup>	25 (18 – 41)	25 (18 – 54)
	HCV RNA, median (range), log <sub>10</sub> IU/mL†	6.11 (1.18 – 7.64)	6.14 (3.25 – 7.39)
	HCV GT1 subtype, n (%)		
	GT1a	152 (43)	148 (42)
	Non-CC <i>IL28B</i> genotype, n (%) c	249 (71)	266 (76)

Study	ENDURANCE-1 (M13-590)[15]		
	Baseline Fibrosis Stage		
	F0-F1	297 (85)	298 (85)
	F2	22 (6)	24 (7)
	F3	30 (9)	29 (8)
	Treatment-naïve, n (%)	219 (62)	217 (62)
	Treatment experienced, n (%)	132 (38)	135 (38)
	HIV co-infected, n (%)	15 (4)	18 (5)
	Raltegravir-containing ART, n/N (%)	7/15 (47)	3/18 (17)
	Dolutegravir-containing ART, n/N (%)	5/15 (33)	12/18 (67)
	Rilpivirine-containing ART, n/N (%)	3/15 (20)	3/18 (17)
	ART-naive	0	0
	CD4+ cell count, median (range), / $\mu$ L	644 (211–1098)	801 (362–1208)
	IFN-based, n/N (%)	131/132 (99)	133/135 (99)
	SOF-based, n/N (%)	1/351 (0.8)	2/135 (1)

GT, genotype; HCV, hepatitis C virus; BMI, body mass index; IFN, interferon; SOF, sofosbuvir; <sup>a</sup>Race was self-reported.

<sup>b</sup>HCV RNA quantified by Roche COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan v2.0 or higher. <sup>c</sup>IL28B rs12979860



### 7.3.2 ENDURANCE-2

**Table 13:** Baseline characteristics for ENDURANCE-2

Study	ENDURANCE-2 (M15-464) [16, 31]		
NCT-number	<a href="#">NCT02640482</a>		
Population	Chronic hepatitis C GT2-infected subjects without cirrhosis, who were either HCV treatment-naïve or prior treatment-experienced (i.e., with interferon [IFN] or pegIFN ± RBV or SOF + RBV ± pegIFN). Intention to treat for efficacy outcome. Placebo group was only included for safety comparison		
Baseline characteristics	Characteristics	G/P, 12 weeks, N=202	Placebo, N=100
	Male, n (%)	98 (49)	45 (45)
	Race, n (%) <sup>a</sup>		
	White	121 (60)	60 (60)
	Black	7 (3)	7 (7)
	Asian	69 (34)	32 (32)
	Age, mean ± SD, years	57 ± 12.8	58 ± 12.0
	BMI, mean ± SD, kg/m <sup>2</sup>	25.8 ± 4.7	26.4 ± 4.1
	GT2 subtype, <sup>b</sup> n (%)		
	2a/c	76 (38)	40 (40)
	2b	46 (23)	21 (21)
	2i	1 (0.5)	0
	HCV RNA, <sup>c</sup> median (range), log <sub>10</sub> IU/mL	6.25 (2.5–7.3)	6.39 (3.4–7.2)
	Non-CC IL28B genotype, n (%)	111 (55)	50 (50)
	Fibrosis Stage, n (%)		
	F0–F1	154 (76)	85 (85)
	F2	18 (9)	9 (9)
	F3	30 (15)	6 (6)
	HCV treatment status		
	Treatment-naïve, n	141 (70)	71 (71)

Study	ENDURANCE-2 (M15-464) [16, 31]		
Treatment-experienced, (n%) <sup>c</sup>	61 (30)		29 (29)
IFN or pegIFN ± RBV, n (%)	55 (27)		27 (27)
SOF + RBV ± pegIFN, n(%)	6 (3)		2 (2)
PPI use, n (%)	22 (11)		11 (11)
Former IDU, n (%)	32 (16)		18 (18)

BMI, body mass index; PegIFN/RBV, pegylated interferon/ribavirin; SOF, sofosbuvir; PPI, proton pump inhibitor; IDU, injection drug use

<sup>a</sup>Self-reported

<sup>b</sup>Determined by the Versant HCV Genotype Inno-LiPA Assay Version 2.0

<sup>c</sup>Patients with SOF + RBV± pegIFN experience counted as SOF-experienced.

### 7.3.3 ENDURANCE-3

**Table 14:** Baseline characteristics for ENDURANCE-3

Study	ENDURANCE-3 (M13-594) [36] presented data			
NCT-number	<a href="#">NCT02640157</a>			
Population	Non-cirrhotic, treatment-naïve patients with Hepatitis C, genotype 3 infection. Intention to treat population			
Baseline characteristics	Characteristics	2:1 randomized G/P, 12 weeks N = 233	2:1 randomized SOF + DCV, 12 weeks N = 115	Non-randomized G/P, 8 weeks N = 157
	Male, n (%)	121 (52)	52 (45)	92 (59)
	White race, n	205 (88)	103 (90)	134 (85)
	Age, median years (range)	48 (22–71)	49 (20–70)	47 (20–76)
	BMI, median kg/m <sup>2</sup> (range)	25 (17–49)	25 (18–42)	26 (18–44)
	HCV RNA, median log <sub>10</sub> IU/mL (range)	6.1 (3.5–7.5)	6.0 (3.8–7.4)	6.1 (1.2–7.6)
	History of injection drug use, n (%)	149 (64)	73 (63)	104 (66)
	Baseline fibrosis stage, n (%)			

Study	ENDURANCE-3 (M13-594) [36] presented data			
	F0–F1	201 (86)	97 (84)	122 (78)
	F2	12 (5)	8 (7)	8 (5)
	F3	20 (9)	10 (9)	27 (17)
	Subtype GT3a, n/N (%)*	226/229 (99)	113/113 (100)	154/155 (99)

BMI, body mass index; DCV, daclatasvir; SOF, sofosbuvir.

\*HCV subtype determined by phylogenetic analysis; N = total number of patients with sequence data available.

### 7.3.4 EXPEDITION-1

**Table 15:** Baseline characteristics for EXPEDITION-1

Study	EXPEDITION-1 (M14-172) [37]	
NCT-number	<a href="#">NCT02642432</a>	
Population	Chronic hepatitis C GT1-, 2-, 4-, 5-, or 6-infected subjects with cirrhosis who were either HCV treatment-naïve or prior treatment-experienced, i.e. interferon [IFN] or pegylated interferon [pegIFN] ± ribavirin [RBV] or sofosbuvir [SOF] + RBV ± pegIFN). Intention to treat population	
Baseline characteristics	Characteristics	G/P, 12 week, N=146
	Male	90 (62%)
	Age (years)	60 (26–88)
	White race*, n (%)	120 (82%)
	BMI, median (range), (kg/m <sup>2</sup> )	29 (18–55)
	HCV genotype† n (%)	
	1a	48 (33%)
	1b	39 (27%)
	2	34 (23%)
	4	16 (11%)
	5	2 (1%)
	6	7 (5%)
	IL28B non-CC genotype	106 (73%)
	HCV RNA, median (range) log <sub>10</sub> IU/mL	6.1 (3.1–7.4)

Study	EXPEDITION-1 (M14-172) [37]	
	Treatment n (%)	
	Treatment-naive	110 (75)
	Treatment-experienced	36 (25)
	IFN-based (IFN/pegIFN ±RBV)	25 (69)
	SOF-based (SOF + RBV ±pegIFN)	11 (31)
	Platelet count <100 000, 10 <sup>9</sup> /L	29 (20)
	INR <1.7	144 (99)
	Total bilirubin ≥2, mg/dL	5 (3)
	Albumin ≥LLN	145 (99)
	Child-Pugh score at screening	
	5	133 (91)
	6	13 (9)

BMI, body mass index; IFN, interferon; SOF, sofosbuvir; INR, international normalized ratio

LLN, lower limit of normal.

\*Race and ethnicity are self-reported.

†Genotype determined by the Versant HCV Genotype Inno-LiPA Assay Version 2.0.

7.3.5 SURVEYOR-II

Table 16: Baseline characteristics for SURVEYOR-II

Study		SURVEYOR-II (M14-868) - Part 2, 3 and 4 [16] [18] [19] [20] [38] conference presented data													
NCT-number		<a href="#">NCT02243293</a>													
Population		Chronic hepatitis C patients: Treatment naïve (TN) or treatment experienced(TE) genotype 2 infected subjects without cirrhosis or genotype 3 infected subjects with or without cirrhosis (Part 2), Genotype 3TN or TE with cirrhosis or TE without cirrhosis (Part 3), Genotype 2, 4, 5 or 6 infected TN and TE subjects without cirrhosis (Part 4) . Intention to treat population													
Baseline characteristics	Charac-teristics	Part 2					Part 3					Part 4			
		Arm J G/P 8 weeks N=54 GT2, NC	Arm L G/P 8 weeks N=29 GT3, NC	Arm L G/P 12 weeks (data not published)	Arm O G/P 12 weeks N=24 GT3, CC	Arm P G/P + RBV 12 weeks N=24 GT3, CC	Arm Q2 G/P 12 weeks N=22 NC	Arm R1 G/P 16 weeks N=22 NC	Arm Q1 G/P 12 weeks N=40 CC	Arm R2 G/P 16 week N=47 CC	Arm S G/P 8 weeks N=203 GT1,2,4-6, NC				
Male, n (%)		33 (61)	15 (52)	-	13 (54)	18 (75)	14 (64)	14 (64)	17 (77)	20 (91)	24 (60)	36 (77)	98 (48)		
White race, n (%)*		51 (94)	26 (90)	-	23 (96)	22 (92)	17 (77)	20 (91)	37 (93)	42 (89)	56 (36-68)	59 (29-66)	55 (19-83)	155 (76)	
Age, median (range) or mean ± SD, years		55.3 ± 9.7	47.2 ± 11.9	-	55 (36-68)	57 (30-65)	56 (35-68)	59 (29-66)	56 (36-70)	59 (47-70)	56 (36-70)	59 (47-70)	55 (19-83)		
BMI, median (range) or mean ± SD kg/m <sup>2</sup>		26.9 ± 4.9	25.6 ± 3.8	-	27 (19-37)	27 (21-35)	26 (19-42)	28 (22-48)	29 (21-51)	27 (21-42)	29 (21-51)	27 (21-42)	26.8(17.3-65.7)		

SURVEYOR-II (M14-868) - Part 2, 3 and 4 [16] [18] [19] [20] [38] conference presented data										
Study	Genotype n (%) †									
2	54(100)	-	-	-	-	-	-	-	-	145 (71) 21/103/3/1
Subtype‡ a/b/c/q	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	29 (100)	24 (100)	24 (100)	22 (100)	22 (100)	40 (100)	47 (100)		
Subtype‡ a/d/f/k/m/v/v- -q	-	-	-	-	-	-	-	-	-	46(23) (26/8/1/1/1/1 /3/1)
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (1)
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10 (5) 3/3/1
Subtype‡ a/e/l	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Prior treatment history, n (%)										
HCV Treatment-naïve	47 (87)	29 (100)	24 (100)	24 (100)	0	0	40 (100)	0	176 (87)	
Treatment-exp. IFN/pegIFN ± RBV SOF + RBV ± pegIFN	7 (13)	-	-	-	14 (64) 8 (36)	13 (59) 9 (41)	0	0	22 (47) 25 (53)	27 (13) 21 (10) 6 (3)
HCV RNA, median (range) or	6.6 ± 0.8	6.3 ± 0.7	6.4 (5.3-7.2)	6.3 (4.2-7.3)	6.6(5.1-7.5)	6.1(4.7-7.3)	6.2(4.2-7.1)	6.5(4.6-7.2)	6.45 (0.75-7.62)	

SURVEYOR-II (M14-868) - Part 2, 3 and 4 [16] [18] [19] [20] [38] conference presented data										
Study	mean±SD, log <sub>10</sub> IU/mL <sup>¶</sup>									
Baseline Fibrosis Stage <sup>§</sup> , n (%)										
F0-F1	44 (81)	20 (69)	-	-	11 (50)	15 (68)	0	0	170 (84)	
F2	7 (13)	2(7)	-	-	4 (18)	2 (9)	0	0	12 (6)	
F3	3 (6)	7(24)	-	-	7 (32)	5 (23)	0	0	21 (10)	
F4					0	0	40 (100)	47(100)	-	
Child-Pugh score = 6, n (%)	-	-	-	5 (21)	-	3 (13)	-	-	-	
Non-CC IL28B genotype, n (%)	32 (59)	18 (62)	-	-	15 (68)	19 (86)	20 (50)	34 (72)	115 (57)	

BMI, body mass index; IFN, interferon; SOF, sofosbuvir; HCV, hepatitis C virus; PPI, proton pump inhibitor.

\*Race was self-reported. <sup>†</sup>Genotype determined by the Central Laboratory. <sup>‡</sup>Subtype confirmed by phylogenetic analysis.

<sup>¶</sup> HCV RNA quantified using the Roche COBAS TaqMan RT-PCR assay, v2.0 or higher. <sup>§</sup> The METAVIR fibrosis score (on a scale from F0 to F4, with F4 consistent with cirrhosis) was based on a liver biopsy or derived from FibroTest or FibroScan results.

## 7.4 Efficacy results

In the SLR, 4 studies of G/P were identified for which published literature was available that could address the questions related to efficacy outcome, as follows<sup>3</sup>;

- ENDURANCE 1 [15]
- ENDURANCE 3 [17]
- SURVEYOR 2 (part 2, 3, and 4) [19] [16] [18] [20]
- EXPEDITION 1 [21]

2nd generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT1 infection with or without cirrhosis

2nd generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT2 infection with or without cirrhosis

2nd generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT3 infection with or without cirrhosis

2nd generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT4 infection with or without cirrhosis

All reported data are ITT populations

In addition to studies included to address question prespecified in the protocol, the Maviret clinical development program also included several other studies. Of these additional studies, four clinical studies were conducted within special patient populations; EXPEDITION 2 [39], EXPEDITION 4 [40], MAGELLAN 1[41] and MAGELLAN 2 [42]. These four studies enrolled patients co-infected with HIV, with severe renal impairment, with previous NS5A inhibitor experience or/and NS3/4A PI-experience (Maviret is not approved for this population) or with liver/renal transplantation, respectively.

The EXPEDITION 4 study conducted in patients with severe renal impairment (including Chronic Kidney Disease Stage 4/5) is of special interest due to the fact that no other DAA regimens have been approved for patients with chronic hepatitis C genotype 2, 3, 5, or 6 by any agency to date.

---

<sup>3</sup> Maviret is not recommended for the re-treatment of patients with prior exposure to NS3/4A- and/or NS5A-inhibitors. Data for treatment experienced patients for Maviret thus refers to patients who failed prior therapy with pegylated interferon + ribavirin, +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin.



**Table 17:** Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir QD for 8 weeks in GT1, 2, 4-6, treatment experienced/naive, non-cirrhotic patients

GT	Study	Treatment	Treat ment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of ptts (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/ Comments	Publication
1	ENDUR ANCE-1	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120mg)	8	348	351	99.1	38% TE (IFN/SOF-based), NC	Zeuzem et al 2016 [15]  Full manuscript accepted by NEJM
2	SUR-VEYOR-II Part 4 Arm S	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	8	142	145	98 (94.1-99.3)	12,4% TE (IFN/SOF-based), NC	Asselah et al. 2017 [16]
2	SUR-VEYOR-II Part 2 Arm J	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	8	53	54	98 (90 - 100)	13% TE (IFN/RBV), NC	Kwo et al. 2017 [20]
1	SUR-VEYOR-II Part 2 I Arm K	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	8	33	34	97 (85-99)	15% TE (IFN/RBV), NC	Kwo et al. 2017 [20]
4-6	SUR-VEYOR-II Part 4 Arm S	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	8	54	58	93 (83.6-97.3)	16% TE (IFN/RBV), NC.	Asselah et al. 2017 [16]
4 (Sub-group)	SUR-VEYOR-II Part 4 Arm S	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	8	43	46	93	16% TE (IFN/RBV) for GT4-6 population. Not specified for GT4	Asselah et al. 2017 [16]  Hassanein et al. [19]

GT	Study	Treatment	Treatment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of pttts (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/ Comments	Publication
							subgroup. NC.	

**Table 18:** Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir once daily for 12 weeks in GT1, 2 or 4-6, treatment experienced/naive, cirrhotic patients

GT	Study	Treatment	Treatment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of patients (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/ Comments	Publication
1, 2, 4-6	EXPEDITION-1	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	12	145	146	99 (98-100)	25% TE (IFN/SOF-based), CC	Forns et al. <i>The Lancet Infectious diseases</i> 2017. [21]
1 (sub group p)	EXPEDITION-1	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	12	89	90	99 	25% TE (IFN/SOF-based) for all genotypes, not specified for each subgroup. CC	Forns et al. <i>The Lancet Infectious diseases</i> 2017. [21]
2 (sub group p)	EXPEDITION-1	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	12	31	31	100 	25% TE (IFN/SOF-based) for all genotypes, not specified for each subgroup. CC	Forns et al. <i>The Lancet Infectious diseases</i> 2017. [21]
4 (sub group p)	EXPEDITION-1	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	12	16	16	100 	25% TE (IFN/SOF-based) for all genotypes, not specified for each subgroup. CC	Forns et al. <i>The Lancet Infectious diseases</i> 2017. [21]

\*\* CSR: ABVRRTI64588

**Table 19:** Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir once daily for 8 weeks in GT3, treatment naïve, non-cirrhotic patients

GT	Study	Treatment	Treatment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of pttts (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/Comments	Publication
3	ENDURAN CE-3 Arm C	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	8	149	157	95 (92-98)	TN, NC	Foster et al. EASL2017 GS-007 [17]  Full manuscript accepted by NEJM
3	ENDURAN CE-3 Arm B (Comp.)	sofosbuvir (400 mg) + daclatasvir (60 mg)	12	111	115	97 (91-99)	TN, NC	Foster et al. EASL2017 GS-007 [17]  Full manuscript accepted by NEJM

**Table 20:** Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir once daily for 12 weeks in GT3, treatment naïve, cirrhotic patients

GT	Study	Treatment	Treatment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of patients (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/Comments	Publication
3	SURVEYOR-II, part 3 arm Q1 (Arm A in full paper)	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	12	39	40	98 (87-99)	TN, CC	Wyles et al. <i>Hepatology</i> 2017 [18]

**Table 21:** Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir once daily for 16 weeks in GT3, treatment experienced, cirrhotic or non-cirrhotic patients

GT	Study	Treatment	Treatment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of patients (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/Comments	Publication
3	SURVEYOR-II part 3, Arm R1 (Arm B in full paper)	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	16	21	22	95 (78-99)	TE, NC	Wyles <i>et al. Hepatology</i> 2017 [18]
3	SURVEYOR-II part 3, Arm R2 (Arm B in full paper)	glecaprevir (300 mg) + pibrentasvir (120 mg)	16	45	47	96 (86-99)	TE, CC	Wyles <i>et al. Hepatology</i> 2017 [18]

## 7.5 Safety results

To address questions related to safety outcome (SAR's, AE's and HCC's), data from pooled safety analyses derived from the EPAR of Maviret were included[29]. Considering that these analyses include a substantial number of treated subjects, the EPAR is considered the most optimal source to reflect the safety profile for G/P. Further, the SmPC is attached to the application, See Appendix in Section 12.1.

### 7.5.1 Patient exposure

For the evaluation of the safety data for G/P, data from three analysis sets are included:

- Placebo-controlled analysis set using safety data from study M15-464 (ENDURANCE-2), a double blind, placebo-controlled study in HCV GT2-infected subjects without cirrhosis comparing GLE/PIB 300mg/120mg versus placebo for 12 weeks (GLE/PIB n= 202, PLC n= 100) [16]
- Active-controlled analysis set using safety data from study M13-594 (ENDURANCE-3), an open-label, active-controlled study in HCV GT3-infected subjects without cirrhosis comparing GLE/PIB 300mg/120mg with SOF/DCV for 8 or 12 weeks (GLE/PIB n= 390, SOF/DCV n=115)[17]
- Phase 2 and 3 analysis set using safety data from 2265 subjects in Phase 2 and 3 studies who received at least 1 dose of a co-administered or co-formulated GLE 300 mg QD and PIB 120 mg QD. Among those, 850 subjects were assigned 8 weeks' treatment duration (37.5%), 1295 subjects assigned 12 weeks' therapy (57.2%) and 120 subjects were assigned 16 weeks' therapy (5.3%). This analysis did not include subjects with renal impairment (M15-462) (which were presented separately). A total of 288 patients with compensated cirrhosis (Child Pugh A) were included in the Phase 2-3 program.

### 7.5.2 Adverse events

The safety profile of G/P is overall good with few serious AEs (2.1%) and with <1% DAA-related SAEs reported in the Phase 2 and 3 analysis set.

There was no obvious difference in the percentages of subjects with any AE and any drug-related AEs with placebo and active comparator arm (SOF/DCV) in the placebo or active controlled studies. Adverse events reported with G/P were generally of mild intensity and did only in very few cases lead to study drug discontinuation; 0.4% of subjects discontinued study drugs due to AEs.

**Table 22: Overview of adverse events**

Any AE	Placebo-controlled study		Active-controlled study		Phase 2 and 3 analysis set
	GLE /PIB 12 weeks N=202	Placebo 12 weeks N=100	GLE /PIB 12 weeks N=233	SOF/DCV 12 weeks N=115	GLE /PIB N=2265
Any AE	64.4%	58%	76%	69,6%	<b>67.5%</b>
Any DAA-related AE	31.7%	33%	48.1%	43,5%	41%
Any SAE	1.5%	1%	2.1%	1.7%	2.1%
Any SAR (DAA-related SAEs)	0	0	0	0	<0.1%
Discontinuation due to AE	0	0	1.3% (3)	0.9%(1)	<b>0.4% (8)</b>
Death	0	0	0	0.9%	<b>0.3% (6)</b>

The commonly reported adverse events in the Phase 2 and 3 analysis set for which a differential risk was evidenced compared with subjects receiving placebo were fatigue, headache and gastrointestinal disorders such as nausea, diarrhoea and abdominal distension or pain, and insomnia. Pruritus was also frequently reported (4.5%) but with a similar frequency in both treatment groups irrespective of the relatedness with the drug.

**Table 23: Adverse events by type**

AEs (regardless of causality)	Placebo-controlled study		Phase 2 and 3 analysis set
	GLE /PIB N=202	Placebo N=100	GLE /PIB N=2265
Fatigue	11.4%	10,0%	14. 6%
Headache	11.9%	12%	18. 1%
Nausea	7.4%	3%	9.2%
Diarrhoea	9.9%	3%	6.4%
Abdominal distension	4%	1%	1.5%
Abdominal pain	3%	0	2.6%
Pruritus	5.9%	6%	4.5%
Insomnia	3.5%	4%	3.8%

**Table 24: Drug related AEs by type**

Drug-related AEs	Placebo-controlled study		Phase 2 and 3 analysis set
	Treatment Group, n (%)		
	GLE / PIB N=202	Placebo N=100	GLE / PIB N=2265
Fatigue	8.4%	8%	11.4%
Headache	8.9%	6%	13.2%
Nausea	6.4%	3%	7.6%
Diarrhoea	5%	2%	3.8%
Abdominal distension	3.5%	1%	1.0%
Abdominal pain	0.5%	0	1.3%
Pruritus	2.5%	2%	3.3%
Insomnia	3%	1%	2.4%

Adverse events reported with GLE/PIB were generally of mild intensity and did not lead to study drug discontinuation. Of note, one subject with history of angioectasia in the jejunum and episodes of gastro-intestinal bleeding experienced an event of diarrhoea with positive re-challenge of GLE/PIB in study M15-642. Furthermore, two subjects discontinued GLE/PIB due to gastrointestinal disorders (dyspepsia for one, nausea, diarrhoea, abdominal pain for the second), with positive de-challenge and with a drug causality suspected by the investigator.

### 7.5.3 Serious adverse events and deaths

A total of seven deaths were reported in the Phase 2 and 3 analysis set, including one death in study M15-462. All occurred in the post-treatment period and were considered as not related to study drug.

**Table 25: Serious adverse events and deaths**

Serious AEs and deaths	Phase 2 and 3 analysis set
	GLE / PIB (N=2265)
Deaths	0.3% (n=7)
Patients experiencing at least one SAE	2.1% (n=48)
De novo HCC	0.3% (n=6)

In the Phase 2 and 3 analysis set a total of 48 patients (2.1%) experienced at least one SAE.

The reported SAEs concerned mostly the system organ classes (SOCs) of neoplasms, infections and infestations, and the SOC injury poisoning and procedural complications. **No specific pattern in the type of SAEs was evidenced. Only one SAE was considered as related to study drug: a SAE of transient ischemic attacks occurring**

on treatment Day 11 and later post-treatment 24. The patient's medical history comprises obesity, smoking, and cardiac conduction abnormality that are known risk factors for TIA. No similar cases were reported in the dossier.

**Six subjects (0.3%) experienced an event of de novo HCC.** All cases were evidenced during treatment or within 4 months post-treatment and did not seem concurrent to GLE/PIB virological failure. The rate of de novo HCC was 0.3% (6/2369) in the clinical development program and 1.7% (5/288) in patients with cirrhosis, which is in the range of the expected incidence of HCC in this population of patients. One case of metastatic hepatic cancer with fatal outcome was reported in a non-cirrhotic patient. According to the EPAR [29] of Maviret the investigator and AbbVie rated the case to have 'no reasonable relationship to DAA study drug'. It should be noted that the PRAC conclusions regarding the HCV DAA article 20 referral procedure on HCC recurrence and de novo and on HBV reactivation (for all DAA containing products) are adequately reflected in the RMP of GLE/PIB .



## 8 Comparator - Epclusa

### 8.1 Literature search

A systematic literature review (SLR) was conducted to identify evidence on the efficacy of SOF/VEL. The SLR was performed using robust methodology in accordance with the methodological principles as outlined by the expert committee in the protocol of 4<sup>th</sup> October 2017. However, through a literature search test run in MEDLINE and Cochrane CENTRAL only, key studies were missing. Therefore, and in line with the Cochrane Collaboration guidelines for SLR, we included the EMBASE database to ensure a comprehensive literature search [14]

A literature search in MEDLINE/EMBASE and Cochrane CENTRAL databases were performed to review the efficacy of SOF/VEL in the identified populations. The efficacy data on SVR12 extracted from identified studies are included in tables below for each of the included populations.

#### Included populations<sup>4</sup>:

- 2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT1 infection with or without cirrhosis
- 2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT2 infection with or without cirrhosis
- 2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT3 infection with or without cirrhosis
- 2<sup>nd</sup> generation DAA experienced or naïve patients (≥18 years) with chronic hepatitis C GT4 infection with or without cirrhosis

---

<sup>4</sup> Maviret is not recommended for the re-treatment of patients with prior exposure to NS3/4A- and/or NS5A-inhibitors [1]. Data for treatment experienced patients for Maviret thus refers to patients who failed prior therapy with pegylated interferon + ribavirin, +/- sofosbuvir, or sofosbuvir + ribavirin.

### 8.1.1 Results of the search

A total of 111 potentially relevant references were identified through searching MEDLINE and EMBASE (Table 26) and 52 potentially relevant references through the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Twenty-nine (29) references were duplicates, and thus, excluded. Accordingly, 134 references were screened, and 127 records were excluded based on titles and abstracts. Seven (7) published full-text papers were assessed for eligibility and one excluded. In total 6 references were included reporting results of 8 studies. The PRISMA flow chart is shown in Figure 2.

**Table 26:** Search strategy: MEDLINE ® and EMBASE ® Date: September 25, 2017

Set#	Searched for	Results
S1	MESH.EXACT("Sofosbuvir") AND velpatasvir	33°
S2	EMB.EXACT("sofosbuvir plus velpatasvir -- clinical trial")	47°
S3	ti,ab,su("sofosbuvir plus velpatasvir" OR "sofosbuvir-velpatasvir" OR "sofosbuvir and velpatasvir" OR "sofosbuvir/velpatasvir" OR "sofosbuvir with velpatasvir" OR "velpatasvir plus sofosbuvir" OR "velpatasvir-sofosbuvir" OR "velpatasvir/sofosbuvir" OR "velpatasvir and sofosbuvir" OR "velpatasvir with sofosbuvir" or eclusa)	249°
S4	ti,ab,su((sofosbuvir OR "gs 7977" OR gs7977 OR "psi 7977" OR psi7977 OR sovaldi) NEAR/4 (velpatasvir OR "gs 5816" OR gs5816))	271°
S5	ti,ab,su(sofosbuvir AND velpatasvir)	342°
S6	MESH.EXACT("Hepatitis C, Chronic")	20664*
S7	tio,ab,su("chronic[*4] hepatitis C" OR "hepatitis C, chronic[*4]" OR chronic[*4] NEAR/5 ("hepatitis C" OR HCV OR "hepatitis C virus") or chcv or "hep c" or hepc or "hepatitis c")	210480*
S8	tio,ab,su((clinical OR multicenter[*2] OR multicentre[*2] OR "multi center[*2]" OR "multi centre[*2]" OR controlled OR randomized OR randomised OR masked OR blind[*3] OR "open label[*2]" OR equipoise OR compar[*6] OR crossover OR "cross over" or "real world") p/2 (trial[*1] OR study OR studies) or phase p/1 (1 or 2 or 3 or 4 or I or ii or iii or iv or one or two or three or four))	10487072*
S9	MJMESH.EXACT("Clinical Trials, Phase IV as Topic") OR MJMESH.EXACT("Clinical Trials, Phase II as Topic") OR MJMESH.EXACT("Clinical Trials, Phase I as Topic") OR MJMESH.EXACT("Clinical Trials, Phase III as Topic")	2984°

S10	MJEMB.EXACT("phase 1 clinical trial (topic)") OR MJEMB.EXACT("phase 2 clinical trial (topic)") OR MJEMB.EXACT("phase 3 clinical trial (topic)") OR MJEMB.EXACT("phase 4 clinical trial (topic)")	603°
S11	dtype("Clinical Trial Phase I" or "Clinical Trial Phase II" or "Clinical Trial Phase III" or "Clinical Trial Phase iv")	52948*
S12	(s3 or s4 or s5) and (s6 or s7) and (s8 or s9 or s10 or s11)	238°
S13	s12 and ti,ab((sofosbuvir or sof or "gs 7977" OR gs7977 OR "psi 7977" OR psi7977 OR sovaldi) and (gs5816 or "gs 5816" or velpatasvir))	111°

\* Duplicates were removed from the search, but included in the result count.

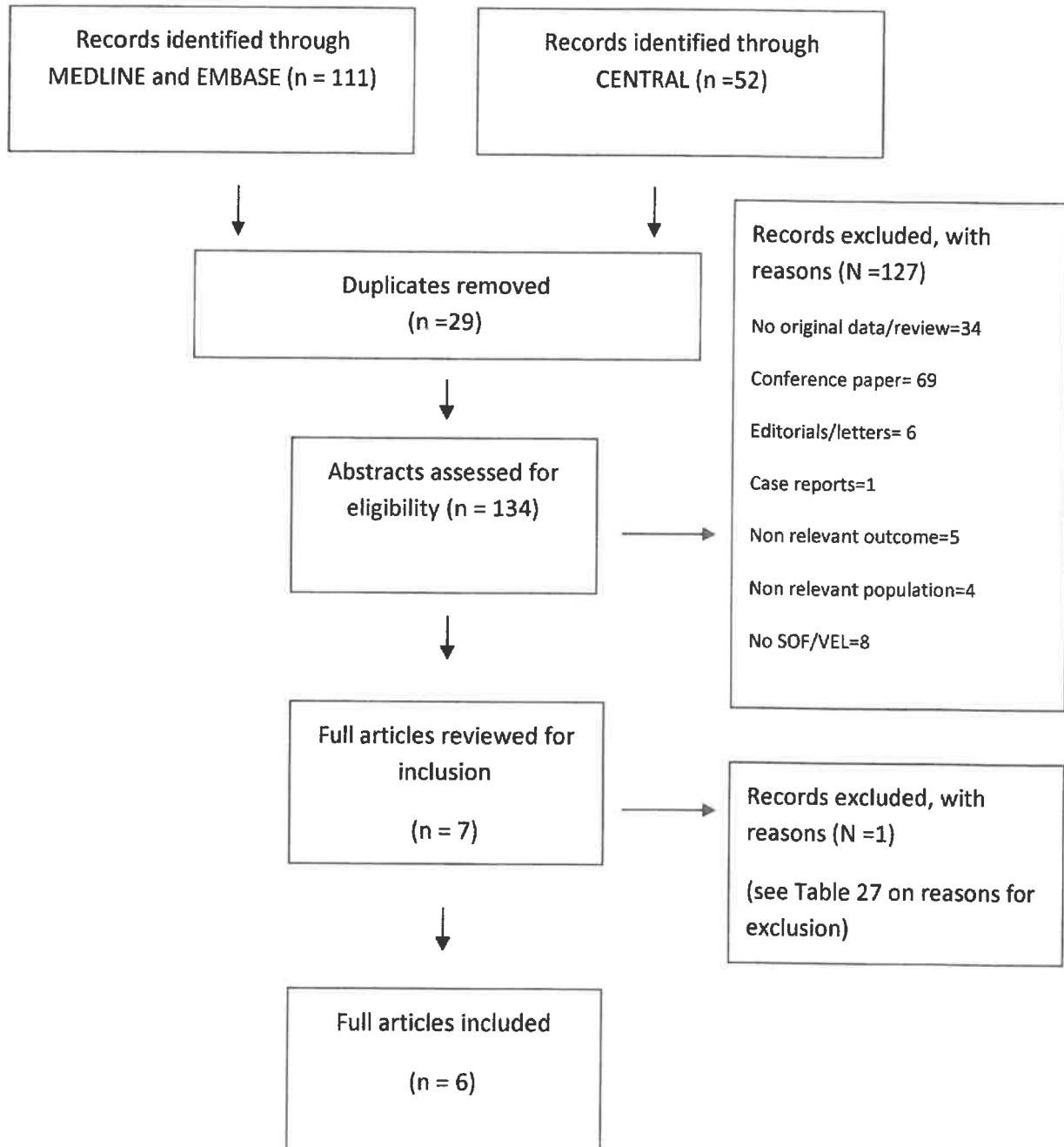
° Duplicates were removed from the search and from the result count.

**Table 27:** Search strategy: CENTRAL® Date: September 25, 2017

*There are 52 results from 1077831 records for your search on*

'((Sofosbuvir OR SOF OR sofosbuvir) AND (velpatasvir OR VEL OR velpatasvir) OR ("SOF/VEL" OR "sofosbuvir/velpatasvir" OR "sofosbuvir-velpatasvir drug combination" OR epclusa) AND ("hepatitis c" OR "hep C" OR HCV OR cHCV OR "chronic hepatitis c") AND ("real-world" or "real world" or "phase iv\*" or "phase 4\*" or "phase four" or "phase 3\*" OR "phase three" OR "phase III\*" OR "phase two" OR "phase 2\*" OR "phase II\*" OR "phase 1\*" OR "phase one" OR "Phase 1\*")) in Title, Abstract, Keywords in Trials'

**Figure 2: PRISMA Flow Diagram**



### 8.1.2 Included studies

Six (6) references on 8 studies were included. The included studies:

- ASTRAL-1[43]
- ASTRAL-2[44]
- ASTRAL-3[44]
- POLARIS-2[45]
- POLARIS-3[45]
- POLARIS-4[46]
- NCT01858766/Everson et al. [47]
- NCT01909804/Pianko et al. [48]

To address the questions related to safety outcome, the EPAR for Eplusa was included. Further, the SmPC is attached to the application, See Appendix in Section 12.2.

### 8.1.3 Excluded studies

**Table 28:** Reasons for full text exclusion

Study	Reasons for exclusion
Charlton M. et al. 2017[49]	No matching population as 100% of patients had DCC (ASTRAL-4)

## 8.2 Study characteristics

### 8.2.1 ASTRAL 1

**Table 29:** Study characteristics for ASTRAL-1

Study	ASTRAL-1
NCT-number	<a href="#">NCT02201940</a>
Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, <i>et al.</i> ; <b>ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Dec 31;373(27):2599-607. [43].</b>
Design/study type	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled

Study	ASTRAL-1
Design/studietype	<p>Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV</p> <p>Patients were randomized in a 5:1 ratio in a double-blind manner to 1 of the following 2 treatment groups:</p> <p>1) SOF/VEL 12 Week group (Group 1): SOF/VEL FDC (400/100 mg) tablet once daily for 12 weeks</p> <p>2) Placebo 12 Week group (Group 2): SOF/VEL placebo tablet once daily for 12 weeks</p> <p>Patients were stratified by HCV genotype (1, 2, 4, 6, and indeterminate) infection and the presence or absence of cirrhosis at screening. Patients with genotype 5 HCV infection were not randomized but were enrolled into the SOF/VEL 12 Week group[50].</p>
Follow-up Opfølgningstid	<p>In practice all patients came to the follow-up visits (including 12 weeks post therapy)[51].</p>
Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <p>Willing and able to provide written informed consent</p> <p>HCV RNA <math>\geq 10^4</math> IU/mL at screening</p> <p>HCV genotype 1, 2, 4, 5, 6, or indeterminate assessed at screening by the central laboratory</p> <p>Chronic HCV infection (<math>\geq 6</math> months) documented by prior medical history or liver biopsy</p> <p>Classification as treatment naive or treatment experienced</p> <p>Males and females of childbearing potential who engage in heterosexual intercourse must agree to use protocol specified method(s) of contraception</p> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <p>Current or prior history of clinically-significant illness (other than HCV) or any other major medical disorder that may interfere with treatment, assessment, or compliance with the protocol; individuals currently under evaluation for a potentially clinically-significant illness (other than HCV) are also excluded.</p> <p>Screening ECG with clinically significant abnormalities</p>

Study	ASTRAL-1
	<p>Laboratory results outside of acceptable ranges at Screening</p> <p>Prior exposure to SOF or other nucleotide analogue HCV NS5B inhibitor or any HCV NS5A inhibitor</p> <p>Infection with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV)[51].</p>
Intervention (n=)	<p>1) SOF/VEL 12 Week group (Group 1): SOF/VEL FDC (400/100 mg) tablet once daily for 12 weeks (n=624)</p> <p>2) Placebo 12 Week group (Group 2): SOF/VEL placebo tablet once daily for 12 weeks (n=116)[50, 51].</p>
Comparison (n=) Komparator	Not applicable
Primary and secondary objectives primære og sekundære endepunkter	<p><b>The primary objectives:</b></p> <p>To evaluate the efficacy, safety, and tolerability of sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) fixed dose combination (FDC) for 12 weeks in adults with chronic genotype 1, 2, 4, 5, or 6 hepatitis C virus (HCV) infection[50].</p> <p><b>The Secondary objectives:</b></p> <p>Not applicable</p>
Primary and secondary endpoints	<p><b>The primary efficacy endpoint:</b></p> <p>Was SVR12, defined as HCV RNA &lt;LLOQ 12 weeks after discontinuation of the study drug, in all randomized and treated subjects (FAS = the full analysis set).</p> <p><b>Secondary efficacy endpoints include:</b></p> <p>The proportion of subjects with: HCV RNA &lt; LLOQ at 4 and 24 weeks after cessation of therapy (SVR4 and SVR24)</p> <p>The proportion of subjects with HCV RNA &lt; LLOQ on treatment</p> <p>HCV RNA change from Baseline/Day 1</p> <p>The proportion of subjects with virologic failure</p> <p>Kinetics of circulating HCV RNA during treatment and after cessation of treatment</p> <p>Emergence of viral resistance to SOF and VEL during treatment and after cessation of treatment [50]</p>

Study	ASTRAL-1
Method of analysis analysemodel	The study used the Clopper–Pearson method to calculate point estimates and two-sided 95% exact confidence intervals for rates of sustained virologic response for the sofosbuvir–velpatasvir group as a whole, as well as according to HCV genotype (1a, 1b, 2, 4, 5, or 6), and various subgroups [43].
Subgroup analyses subgrupppeanalyser	The study used the Clopper–Pearson method to calculate point estimates and two-sided 95% exact confidence intervals for rates of sustained virologic response for various subgroups [43].

### 8.2.2 ASTRAL 2

**Table 30:** Study characteristics for ASTRAL-2

Study	ASTRAL-2
NCT-number	<a href="#">NCT02220998</a>
Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S <i>et al.</i> ; <b>Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection.</b> <i>N Engl J Med.</i> 2015 Dec 31;373(27):2608-17 [44].
Design/study type Design/studietype	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks with Sofosbuvir and Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 2 HCV Infection  Approximately 240 patients were randomized (1:1) to 1 of the following 2 treatment groups:  SOF/VEL 12 Week (Group 1): SOF/VEL FDC (400/100 mg) tablet once daily for 12 weeks  SOF+RBV 12 Week (Group 2): SOF (400 mg) tablet once daily + RBV (1000 or 1200 mg/day divided twice daily) tablets for 12 weeks  Randomization was stratified by the presence or absence of cirrhosis at screening and prior treatment experience (treatment naive versus [vs] treatment experienced)[50].
Follow-up opfølgningsstid	In practice all patients came to the follow-up visits (including 12 weeks post therapy) [50]



Study	ASTRAL-2
<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p> <p>population (in- og eksklusionskriterier)</p>	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <p>Willing and able to provide written informed consent</p> <p>HCV RNA <math>\geq 10^4</math> IU/mL</p> <p>HCV genotype 2</p> <p>Chronic HCV infection (<math>\geq 6</math> months)</p> <p>Females of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test</p> <p>Males and females of childbearing potential who engage in heterosexual intercourse must agree to use protocol specified method(s) of contraception</p> <p>Must be of generally good health, with the exception of chronic HCV infection, as determined by the investigator.</p> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <p>Current or prior history of clinically-significant illness (other than HCV that may interfere with treatment, assessment or compliance with the protocol);</p> <p>Screening electrocardiogram (ECG) with clinically significant abnormalities</p> <p>Laboratory results outside of acceptable ranges at Screening</p> <p>Pregnant or nursing female or male with pregnant female partner</p> <p>Chronic liver disease of a non-HCV etiology (e.g., hemochromatosis, Wilson's disease, alfa-1 antitrypsin deficiency, cholangitis)</p> <p>Infection with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV)[52]</p>
Intervention (n=)	<p>1)SOF/VEL 12 Week (Group 1): SOF/VEL FDC (400/100 mg) tablet once daily for 12 weeks (n=135)</p> <p>2)SOF+RBV 12 Week (Group 2): SOF (400 mg) tablet once daily + RBV (1000 or 1200 mg/day divided twice daily) tablets for 12 weeks (n=134)[50, 52].</p>
<p>Comparison (n=)</p> <p>Komparator</p>	Not applicable

Study	ASTRAL-2
<p>Primary and secondary objectives</p> <p>primære og sekundære endepunkter</p>	<p><b>The primary objectives:</b></p> <p>To evaluate the efficacy, safety, and tolerability of treatment with sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) fixed-dose combination (FDC) for 12 weeks compared to treatment with sofosbuvir (SOF) plus ribavirin (RBV) for 12 weeks in participants with chronic genotype 2 hepatitis C virus (HCV) infection[52].</p> <p><b>The Secondary objectives:</b></p> <p>Not applicable</p>
<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p><b>Primary Outcome Measures:</b></p> <p>Percentage of Participants With Sustained Virologic Response (SVR) 12 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR12) [ Time Frame: Posttreatment Week 12 ] SVR12 was defined as HCV RNA &lt; the lower limit of quantitation (LLOQ; ie, 15 IU/mL) at 12 weeks after stopping study treatment.</p> <p>Percentage of Participants Who Permanently Discontinued Any Study Drug Due to an Adverse Event [ Time Frame: Up to 12 weeks ]</p> <p><b>Secondary Outcome Measures:</b></p> <p>Percentage of Participants With SVR at 4 and 24 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR4 and SVR24) [ Time Frame: Posttreatment Weeks 4 and 24 ] SVR4 and SVR 24 were defined as HCV RNA &lt; LLOQ at 4 and 24 weeks after stopping study treatment, respectively.</p> <p>Percentage of Participants With HCV RNA &lt; LLOQ at Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12 [ Time Frame: Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12 ]</p> <p>Change From Baseline in HCV RNA at Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12 [ Time Frame: Baseline; Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12 ]</p> <p>Percentage of Participants With Virologic Failure [Time Frame: Up to Posttreatment Week 24][52].</p>
<p>Method of analysis</p> <p>analysemodel</p>	<p>Point estimates and two-sided 95% exact confidence intervals that are based on the Clopper–Pearson method are provided for rates of sustained virologic response for all treatment groups, as well as selected subgroups [44].</p>
<p>Subgroup analyses subgruppeanalyser</p>	<p>Point estimates and two sided 95% exact confidence intervals that are based on the Clopper–Pearson method are provided for rates of sustained virologic response for selected subgroups [44].</p>

### 8.2.3 ASTRAL 3

**Table 31:** Study characteristics for ASTRAL-3

Study	ASTRAL-3
NCT-number	<a href="#">NCT02201953</a>
Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S <i>et al.</i> ; <b>Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection.</b> <i>N Engl J Med.</i> 2015 Dec 31;373(27):2608-17. [44].
Design/study type Design/studietype	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks with Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 3 HCV Infection  Patients were randomized (1:1) to 1 of the following 2 treatment groups:  SOF/VEL 12 Week group (Group 1): SOF/VEL fixed-dose combination (FDC) (400/100 mg) tablet once daily for 12 weeks SOF+RBV 24 Week group (Group 2): SOF (400 mg) tablet once daily + RBV (1000 or 1200 mg/day divided twice daily) tablets for 24 weeks  Randomization was stratified by the presence or absence of cirrhosis at screening and prior treatment experience (treatment-naive versus [vs] treatment-experienced)[50].
Follow-up opfølgningstid	All but one of the patients in the SOF/VEL group came to the follow-up visits (including 12 weeks post therapy)[50].
Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	<b>Inclusion Criteria:</b>  Willing and able to provide written informed consent  HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL  HCV genotype 3  Chronic HCV infection ( $\geq 6$ months)  Females of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test  Males and females of childbearing potential who engage in heterosexual intercourse must agree to use protocol specified method(s) of contraception  <b>Exclusion Criteria:</b>  Current or prior history of clinically-significant illness (other than HCV) that may interfere with subject treatment, assessment or compliance

Study	ASTRAL-3
	<p>with the protocol</p> <p>Screening ECG with clinically significant abnormalities</p> <p>Laboratory results outside of acceptable ranges at Screening</p> <p>Pregnant or nursing female or male with pregnant female partner</p> <p>Chronic liver disease of a non-HCV etiology (e.g., hemochromatosis, Wilson's disease, alfa-1 antitrypsin deficiency, cholangitis)</p> <p>Infection with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV)[50].</p>
Intervention (n=)	<p>1)SOF/VEL 12 Week group (Group 1): SOF/VEL fixed-dose combination (FDC) (400/100 mg) tablet once daily for 12 weeks (n=277)</p> <p>2)SOF+RBV 24 Week group (Group 2): SOF (400 mg) tablet once daily + RBV (1000 or 1200 mg/day divided twice daily) tablets for 24 weeks (n=275) [50, 53]</p>
Comparison (n=) Komparator	Not applicable
Primary and secondary objectives primære og sekundære endepunkter	<p><b>The primary objectives:</b></p> <p>The primary objectives of this study are to compare the efficacy of treatment with sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) fixed-dose combination (FDC) for 12 weeks with that of sofosbuvir (SOF) + ribavirin (RBV) for 24 weeks and to evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen in participants with chronic genotype 3 hepatitis C virus (HCV) infection [54].</p> <p><b>The Secondary objectives:</b></p> <p>Not applicable</p>
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary Outcome Measures:</b></p> <p>Percentage of Participants With Sustained Virologic Response (SVR) 12 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR12) [ Time Frame: Posttreatment Week 12 ] SVR12 was defined as HCV RNA &lt; the lower limit of quantitation (LLOQ; ie, 15 IU/mL) at 12 weeks after stopping study treatment.</p> <p>Percentage of Participants Who Permanently Discontinued Any Study Drug Due to an Adverse Event [ Time Frame: Up to 24 weeks ]</p> <p><b>Secondary Outcome Measures:</b></p> <p>Percentage of Participants With SVR at 4 and 24 Weeks After</p>

Study	ASTRAL-3
	<p>Discontinuation of Therapy (SVR4 and SVR24) [ Time Frame: Posttreatment Weeks 4 and 24 ] SVR4 and SVR24 are defined as HCV RNA &lt; LLOQ at 4 and 24 weeks following the last dose of study drug.</p> <p>Percentage of Participants With HCV RNA &lt; LLOQ at Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, and 24 [ Time Frame: Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, and 24 ]</p> <p>Change From Baseline in HCV RNA at Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, and 24 [ Time Frame: Baseline; Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, and 24 ]</p> <p>Percentage of Participants With Virologic Failure [ Time Frame: Up to Posttreatment Week 24 ][50].</p>
Method of analysis analysemodel	Point estimates and two-sided 95% exact confidence intervals that are based on the Clopper–Pearson method are provided for rates of sustained virologic response for all treatment groups, as well as selected subgroups [44].
Subgroup analyses subgrupppeanalyser	Point estimates and two-sided 95% exact confidence intervals that are based on the Clopper–Pearson method are provided for rates of sustained virologic response for selected subgroups [44].

## 8.2.4 POLARIS 2

**Table 32:** Study characteristics for POLARIS-2

Study	POLARIS-2
NCT-number	<a href="#">NCT02607800</a>
Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	Ira M. Jacobson, Eric Lawitz, Edward J. Gane, Bernard E. Willems <i>et al.</i> <b>Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials.</b> <i>Gastroenterology</i> 2017 Jul;153(1):113-122 [45].
Design/study type Design/studietype	<p>A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Naïve Subjects With Chronic HCV Infection [55].</p> <p>Patients with genotypes 1, 2, 3, and 4 were randomized at a 1:1 ratio stratified by 3 factors (genotype, cirrhosis status, and treatment history), and a block size of 4 to receive sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for 8 weeks or sofosbuvir-velpatasvir for 12 weeks. All patients with other HCV genotypes, with or without cirrhosis, were enrolled</p>

Study	POLARIS-2
	in the sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir group [45].
Follow-up opfølgningstid	24 weeks after the end of treatment [45]
Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <p>Willing and able to provide written informed consent</p> <p>HCV RNA <math>\geq 10^4</math> IU/mL at screening</p> <p>Chronic HCV infection (<math>\geq 6</math> months)</p> <p>HCV treatment naive or treatment experienced with an interferon (IFN)-based regimen</p> <p>Use of protocol specified methods of contraception</p> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <p>Current or prior history of clinically significant illness that may interfere with participation in the study</p> <p>Screening ECG with clinically significant abnormalities</p> <p>Laboratory parameters outside the acceptable range at screening</p> <p>Pregnant or nursing female</p> <p>Chronic liver disease not caused by HCV</p> <p>Infection with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV) [55].</p>
Intervention (n=)	<p>1) SOF/VEL/VOX tablet administered orally once daily for 8 weeks (n=451)</p> <p>2) SOF/VEL tablet administered orally once daily for 12 weeks (n=431) [45]</p>
Comparison (n=) Komparator	Not applicable
Primary and secondary objectives primære og sekundære endepunkter	<p><b>The primary objective:</b></p> <p>The study evaluates the safety and efficacy of treatment with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) and SOF/VEL in adults with chronic HCV infection who have not previously received treatment with direct-acting antiviral therapy [55]</p> <p><b>The Secondary objectives:</b></p>

Study	POLARIS-2
	Not applicable
Primary and secondary endpoints	<p><b>The Primary endpoints:</b></p> <p>Proportion of Participants With Sustained Virologic Response (SVR) 12 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR12) [ Time Frame: Posttreatment Week 12 ]</p> <p>SVR12 is defined as HCV RNA &lt; the lower limit of quantitation (LLOQ) at 12 weeks after stopping study treatment.</p> <p>Proportion of Participants Who Permanently Discontinue Study Drug Due to an Adverse Event [ Time Frame: Up to 12 weeks ]</p> <p><b>The secondary endpoints:</b></p> <p>Proportion of Participants With SVR at 4 and 24 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR4 and SVR24) [ Time Frame: Posttreatment Weeks 4 and 24 ]</p> <p>SVR4 and SVR 24 are defined as HCV RNA &lt; LLOQ at 4 and 24 weeks after stopping study treatment, respectively.</p> <p>Proportion of Participants With HCV RNA &lt; LLOQ On Treatment [ Time Frame: Up to 12 weeks ]</p> <p>Change From Baseline in HCV RNA [ Time Frame: Up to 12 weeks ]</p> <p>Proportion of Participants With Virologic Failure [ Time Frame: Up to Posttreatment Week 24 ]</p> <p>Virologic failure is defined as:</p> <p>On-treatment virologic failure:</p> <p>Confirmed HCV RNA <math>\geq</math> LLOQ after having previously had HCV RNA &lt; LLOQ while on treatment, or</p> <p>Confirmed &gt; 1 log<sub>10</sub> IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment, or</p> <p>HCV RNA persistently <math>\geq</math> LLOQ through 8 weeks of treatment</p> <p>Viral relapse [55].</p>
Method of analysis analysemodel	A 2-sided 95% confidence interval (CI) was constructed for the difference in the rates of SVR between the 2 treatment groups using stratum-adjusted Mantel-Haenszel proportions [45]
Subgroup analyses subgruppeanalyser	Not applicable

## 8.2.5 POLARIS 3

**Table 33:** Study characteristics for POLARIS-3

Study	POLARIS-3
NCT-number	<a href="#">NCT02639338</a>
Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	Ira M. Jacobson, Eric Lawitz, Edward J. Gane, Bernard E. Willems <i>et al.</i> <b>Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials.</b> <i>Gastroenterology</i> 2017 Jul;153(1):113-122 [45]
Design/study type Design/studietype	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis [45]  Patients were randomized in a 1:1 ratio stratified by history of prior treatment with interferon with a block size of 4 to receive either sofosbuvir-velpatasvir-voxiclaprevir for 8 weeks or sofosbuvir-velpatasvir for 12 weeks [45].
Follow-up opfølgningsstid	24 weeks after the end of treatment [45].
Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	<b>Inclusion Criteria:</b> Willing and able to provide written informed consent HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL at screening Chronic genotype 3 HCV infection ( $\geq 6$ months) Presence of cirrhosis HCV treatment naive or treatment experienced with an interferon (IFN)-based regimen Use of protocol specified methods of contraception <b>Exclusion Criteria:</b> Current or prior history of clinically significant illness that may interfere with participation in the study Screening ECG with clinically significant abnormalities Laboratory parameters outside the acceptable range at screening Pregnant or nursing female Chronic liver disease not caused by HCV



Study	POLARIS-3
	Infection with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV).[56]
Intervention (n=)	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) FDC tablet administered orally once daily with food for 8 weeks (n=110)  SOF/VEL (400/100 mg) FDC tablet administered orally once daily without regard to food for 12 weeks (n=109) [45]
Comparison (n=) Komparator	-
Primary and secondary objectives	<b>The primary objective:</b>  Evaluate the efficacy, safety, and tolerability of treatment with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) fixed-dose combination (FDC) for 8 weeks and of treatment with sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) FDC for 12 weeks in adults with chronic genotype 3 hepatitis C virus (HCV) infection and cirrhosis who have not previously received treatment with direct-acting antiviral (DAA) therapy [56].  <b>The Secondary objectives:</b>  Not applicable
Primary and secondary endpoints	<b>The primary endpoints:</b>  Proportion of Participants With Sustained Virologic Response (SVR) 12 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR12) [ Time Frame: Posttreatment Week 12 ]  SVR12 is defined as HCV RNA < the lower limit of quantitation (LLOQ) at 12 weeks after stopping study treatment.  Proportion of Participants Who Permanently Discontinue Study Drug Due to an Adverse Event [ Time Frame: Up to 12 weeks ]  <b>The secondary endpoints:</b>  Proportion of Participants With SVR at 4 and 24 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR4 and SVR24) [ Time Frame: Posttreatment Weeks 4 and 24 ]  SVR4 and SVR24 are defined as HCV RNA < LLOQ at 4 and 24 weeks after stopping study treatment, respectively.  Proportion of Participants With HCV RNA < LLOQ On Treatment [ Time Frame: Up to 12 weeks ]  Change From Baseline in HCV RNA [ Time Frame: Baseline and up to 12 weeks ]  Proportion of Participants With Virologic Failure [ Time Frame: Up to Posttreatment Week 24 ]

Study	POLARIS-3
	<p>Virologic failure is defined as:</p> <p>Breakthrough (confirmed HCV RNA <math>\geq</math> LLOQ after having previously had HCV RNA <math>&lt;</math> LLOQ while on treatment), or</p> <p>Rebound (confirmed <math>&gt; 1 \log_{10}</math> IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or</p> <p>Non-response (HCV RNA persistently <math>\geq</math> LLOQ through 8 weeks of treatment), or</p> <p>Relapse (HCV RNA <math>\geq</math> LLOQ during the post-treatment period having achieved HCV RNA <math>&lt;</math> LLOQ at end of treatment, confirmed with 2 consecutive values or last available post-treatment measurement) [56].</p>
Method of analysis analysemodel	<p>The primary efficacy analysis assessed first the rate of SVR among patients in the sofosbuvir-velpatasvirvoxilaprevir</p> <p>group against a performance goal of 83% using a 2-sided exact 1-sample binomial test at the 0.05 significance level [45].</p>
Subgroup analyses subgruppeanalyser	Not applicable

### 8.2.6 POLARIS 4

**Table 34:** Study characteristics for POLARIS-4

Study	POLARIS-4
NCT-number	<a href="#">NCT02639247</a>
Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji <i>et al.</i> <b>Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection.</b> <i>N Engl J Med.</i> 2017 Jun 1;376(22):2134-2146 [46].
Design/study type Design/studietype	<p>A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Who Have Not Received an NS5A Inhibitor[57]</p> <p>Patients with HCV genotype 1, 2, or 3 infection who had previously received a DAA regimen but not an NS5A inhibitor were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir (163 patients) or sofosbuvir–velpatasvir (151 patients) for 12 weeks. An additional 19 patients with HCV genotype 4 infection were enrolled in the</p>

Study	POLARIS-4
	sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir group [46].
Follow-up Opfølgningstid	24 weeks after the end of treatment [46].
Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	<p><b>Key Inclusion Criteria:</b></p> <p>Willing and able to provide written informed consent</p> <p>HCV RNA <math>\geq 10^4</math> IU/mL at screening</p> <p>Chronic HCV infection (<math>\geq 6</math> months)</p> <p>Treatment experienced with a direct acting antiviral medication not including a NS5A Inhibitor for HCV</p> <p>Use of protocol specified methods of contraception</p> <p><b>Key Exclusion Criteria:</b></p> <p>Current or prior history of clinically significant illness that may interfere with participation in the study</p> <p>Screening ECG with clinically significant abnormalities</p> <p>Laboratory results outside of acceptable ranges at screening</p> <p>Pregnant or nursing female</p> <p>Chronic liver disease not caused by HCV</p> <p>Infection with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV) [57].</p>
Intervention (n=)	<p>SOF/VEL/VOX(400/100/100mg) FDC tablet administered orally once daily with food for 12 weeks(n=182)</p> <p>SOF/VEL(400/100 mg) FDC tablet administered orally once daily without regard to food for 12 weeks(n=151) [57] [46]</p>
Comparison (n=) Komparator	Not applicable
Primary and secondary objectives primære og sekundære endepunkter	<p><b>The primary objective:</b></p> <p>This study will evaluate the efficacy, safety, and tolerability of treatment with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) fixed-dose combination (FDC) for 12 weeks and of sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) FDC for 12 weeks in direct-acting antiviral (DAA)-experienced adults with</p>

Study	POLARIS-4
	<p>chronic hepatitis C virus (HCV) infection with or without cirrhosis who have not received prior treatment with a regimen containing an inhibitor of the HCV NS5A protein [57]</p> <p><b>The Secondary objectives:</b></p> <p>NOT APPLICABLE</p>
Primary and secondary endpoints	<p><b>The Primary endpoints:</b></p> <p>Proportion of Participants With Sustained Virologic Response (SVR) 12 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR12) [ Time Frame: Posttreatment Week 12 ] SVR12 is defined as HCV RNA &lt; the lower limit of quantitation (LLOQ) at 12 weeks after stopping study treatment.</p> <p>Proportion of Participants Who Permanently Discontinue Study Drug Due to an Adverse Event [ Time Frame: Up to 12 weeks ]</p> <p><b>The Secondary endpoints:</b></p> <p>Proportion of Participants With SVR at 4 and 24 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR4 and SVR24) [ Time Frame: Posttreatment Weeks 4 and 24 ] SVR4 and SVR24 are defined as HCV RNA &lt; LLOQ at 4 and 24 weeks after stopping study treatment, respectively.</p> <p>Proportion of Participants With HCV RNA &lt; LLOQ On Treatment [ Time Frame: Up to 12 weeks ]</p> <p>Change From Baseline in HCV RNA [ Time Frame: Baseline and up to 12 weeks ]</p> <p>Proportion of Participants With Virologic Failure [ Time Frame: Up to Posttreatment Week 24 ]</p> <p>Virologic failure is defined as:</p> <p>Breakthrough (confirmed HCV RNA <math>\geq</math> LLOQ after having previously had HCV RNA &lt; LLOQ while on treatment), or</p> <p>Rebound (confirmed &gt; 1 log<sub>10</sub> IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or</p> <p>Non-response (HCV RNA persistently <math>\geq</math> LLOQ through 8 weeks of treatment), or</p> <p>Relapse (HCV RNA <math>\geq</math> LLOQ during the post-treatment period having achieved HCV RNA &lt; LLOQ at end of treatment, confirmed with 2 consecutive values or last available post-treatment measurement [57]).</p>

Study	POLARIS-4
Method of analysis analysemodel	The primary efficacy analysis was designed to test for the superiority of the rate of sustained virologic response achieved among patients receiving sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir or sofosbuvir–velpatasvir over a performance goal of 85%, with the use of a two-sided exact one-sample binomial test at the 0.025 significance level for POLARIS-4, on the basis of the Bonferroni adjustment for two primary efficacy tests [46].
Subgroup analyses subgruppeanalyser	Not applicable

### 8.2.7 EVERSON ET AL.

**Table 35:** Study characteristics for Everson et al

Study	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection
NCT-number	<a href="#">NCT01858766</a>
Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, et al. <b>Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial.</b> <i>Ann Intern Med.</i> <i>United States; 2015 Dec;163(11):818–26</i> [47].
Design/study type Design/studietype	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + GS-5816 for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic HCV Infection [58].
Follow-up opfølgningsstid	Overall, among the 377 patients randomly assigned and treated, 337 (89%) had SVR12. Of these, 324 returned for the posttreatment week 24 visit, at which 323 (>99%) had SVR (the remaining patient is described in the next paragraph). Of the 13 remaining patients, 6 were lost to follow-up after posttreatment week 12 and 7 attended visits after posttreatment week 12 but outside the window for posttreatment week 24; all 7 had HCV RNA levels below the LLOQ at these visits [47].
Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	<b>Inclusion Criteria:</b> Chronic HCV infection Body mass index (BMI) $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ HCV RNA $\geq 10000 \text{ IU/mL}$ at screening Use of highly effective contraception methods if female of childbearing potential or sexually active male

Study	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection
	<p>Must not have cirrhosis</p> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <p>Current or prior history of clinically significant illness other than HCV</p> <p>Screening ECG with clinically significant abnormalities</p> <p>Prior exposure to HCV specific direct acting antiviral agent</p> <p>Prior treatment of HCV with interferon or ribavirin</p> <p>Pregnant or nursing female or male with pregnant female partner</p> <p>Chronic liver disease of non-HCV etiology</p> <p>Hepatitis B</p> <p>Active drug abuse</p> <p>Use of any prohibited concomitant medications [58].</p>
Intervention (n=)	<p>n=377 [47]</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg 12 Weeks (GT1)</p> <p>Participants with genotype 1 HCV infection will receive SOF+VEL 25 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg 12 Weeks (GT1)</p> <p>Participants with genotype 1 HCV infection will receive SOF+VEL 100 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg 12 Weeks (GT2/4/5/6)</p> <p>Participants with genotype 2, 4, 5, or 6 HCV infection will receive SOF+VEL 25 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg 12 Weeks (GT2/4/5/6)</p> <p>Participants with genotype 2, 4, 5, or 6 HCV infection will receive SOF+VEL 100 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg 12 Weeks (GT3)</p> <p>Participants with genotype 3 HCV infection will receive SOF+VEL 25 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg 12 Weeks (GT3)</p> <p>Participants with genotype 3 HCV infection will receive SOF+VEL 100 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg 8 Weeks (GT1)</p> <p>Participants with genotype 1 HCV infection will receive SOF+VEL 25 mg for 8 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg + RBV 8 Weeks (GT1)</p> <p>Participants with genotype 1 HCV infection will receive SOF+VEL 25 mg plus RBV for 8</p>

Study	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection
	<p>weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg 8 Weeks (GT1)</p> <p>Participants with genotype 1 HCV infection will receive SOF+VEL 100 mg for 8 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg + RBV 8 Weeks (GT1)</p> <p>Participants with genotype 1 HCV infection will receive SOF+VEL 100 mg plus RBV for 8 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg 8 Weeks (GT2)</p> <p>Participants with genotype 2 HCV infection will receive SOF+VEL 25 mg for 8 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg + RBV 8 Weeks (GT2)</p> <p>Participants with genotype 2 HCV infection will receive SOF+VEL 25 mg plus RBV for 8 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg 8 Weeks (GT2)</p> <p>Participants with genotype 2 HCV infection will receive SOF+VEL 100 mg for 8 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg + RBV 8 Weeks (GT2)</p> <p>Participants with genotype 2 HCV infection will receive SOF+VEL 100 mg plus RBV for 8 weeks [58].</p>
Comparison (n=) Komparator	Not applicable
Primary and secondary objectives primære og sekundære endepunkter	The primary objectives of this study are to evaluate the antiviral efficacy, safety, and tolerability of sofosbuvir (SOF) + velpatasvir (VEL; GS-5816) with or without ribavirin (RBV) in treatment-naive adults with chronic genotype (GT) 1, 2, 3, 4, 5, or 6 hepatitis C virus (HCV) infection [58]
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary outcome measure:</b></p> <p>Percentage of Participants With Sustained Virologic Response (SVR) 12 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR12) [ Time Frame: Posttreatment Week 12 ]</p> <p>SVR12 was defined as HCV RNA &lt; the lower limit of quantitation (LLOQ; ie, 15 IU/mL) at 12 weeks after stopping study treatment.</p> <p>Percentage of Participants Who Permanently Discontinued Any Study Drug Due to an Adverse Event [ Time Frame: Up to 12 weeks ]</p>

Study	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection
	<p><b>Secondary outcome measure:</b></p> <p>Percentage of Participants With SVR at 4 and 24 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR4 and SVR24) [ Time Frame: Posttreatment Weeks 4 and 24 ]</p> <p>SVR4 and SVR 24 were defined as HCV RNA &lt; LLOQ at 4 and 24 weeks after stopping study treatment, respectively.</p> <p>Percentage of Participants With Virologic Failure [ Time Frame: Up to Posttreatment Week 24 ]</p> <p>Virologic failure was defined as:</p> <p>On-treatment virologic failure:</p> <p>Breakthrough (confirmed HCV RNA <math>\geq</math> LLOQ after having previously had HCV RNA &lt; LLOQ while on treatment), or</p> <p>Rebound (confirmed &gt; 1 log<sub>10</sub> IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or</p> <p>Non-response (HCV RNA persistently <math>\geq</math> LLOQ through 8 weeks of treatment)</p> <p>Virologic relapse:</p> <p>Confirmed HCV RNA <math>\geq</math> LLOQ during the posttreatment period having achieved HCV RNA &lt; LLOQ at last on-treatment visit [58]</p>
Method of analysis analysemodel	A 2-sided 95% CI for the proportion of patients with SVR12 within treatment groups was calculated by using the Clopper–Pearson method, which provides the exact CI based on the binomial distribution rather than an approximation to the binomial distribution) [47].
Subgroup analyses subgruppeanalyser	Not applicable



### 8.2.8 PIANKO ET AL

**Table 36:** Study characteristics for Pianko et al

Study	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection
NCT-number	<a href="#">NCT01909804</a>
Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, et al. <b>Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial.</b> <i>Ann Intern Med. United States; 2015 Dec;163(11):809–17</i> [48].
Design/study type Design/studietype	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + GS-5816 for 12 Weeks in Treatment-Experienced Subjects With Chronic HCV Infection.  Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: None (Open Label) Primary Purpose: Treatment [59]
Follow-up Opfølgningstid	Not applicable
Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	<b>Inclusion Criteria:</b> Body mass index (BMI) $\geq 18$ kg/m <sup>2</sup> HCV RNA $\geq 10000$ IU/mL at screening Prior treatment failure to a regimen including interferon with or without RBV HCV genotype 1 or 3 Chronic HCV infection Cirrhosis determination Use of highly effective contraception methods if female of childbearing potential or sexually active male <b>Exclusion Criteria:</b> Current or prior history of clinically significant illness other than HCV Screening ECG with clinically significant abnormalities Prior exposure to HCV specific direct acting antiviral agent Pregnant or nursing female or male with pregnant female partner Chronic liver disease of non-HCV etiology

Study	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection
	<p>Hepatitis B</p> <p>Active drug abuse</p> <p>Use of any prohibited concomitant medications [59]</p>
Intervention (n=)	<p>n=321[48]</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg (GT3) without cirrhosis</p> <p>Participants with genotype 3 HCV infection without cirrhosis will receive SOF+VEL 25 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25mg+RBV (GT3) without cirrhosis</p> <p>Participants with genotype 3 HCV infection without cirrhosis will receive SOF+VEL 25 mg plus RBV for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg (GT3) without cirrhosis</p> <p>Participants with genotype 3 HCV infection without cirrhosis will receive SOF+VEL 100 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg+RBV (GT3) without cirrhosis</p> <p>Participants with genotype 3 HCV infection without cirrhosis will receive SOF+VEL 100 mg plus RBV for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg (GT3) with cirrhosis</p> <p>Participants with genotype 3 HCV infection with cirrhosis will receive SOF+VEL 25 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg+RBV (GT3) with cirrhosis</p> <p>Participants with genotype 3 HCV infection with cirrhosis will receive SOF+VEL 25 mg plus RBV for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg (GT3) with cirrhosis</p> <p>Participants with genotype 3 HCV infection with cirrhosis will receive SOF+VEL 100 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg+RBV (GT3) with cirrhosis</p> <p>Participants with genotype 3 HCV infection with cirrhosis will receive SOF+VEL 100 mg plus RBV for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg (GT1)</p> <p>Participants with genotype 1 HCV infection will receive SOF+VEL 25 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 25 mg+RBV (GT1)</p> <p>Participants with genotype 1 HCV infection will receive SOF+VEL 25 mg plus RBV for 12</p>

Study	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection
	<p>weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg (GT1)</p> <p>Participants with genotype 1 HCV infection will receive SOF+VEL 100 mg for 12 weeks.</p> <p>Experimental: SOF+VEL 100 mg+RBV (GT1)</p> <p>Participants with genotype 1 HCV infection will receive SOF+VEL 100 mg plus RBV for 12 weeks [59].</p>
Comparison (n=) Komparator	Not applicable
Primary and secondary objectives primære og sekundære endepunkter	The primary objectives of this study are to evaluate the antiviral efficacy, safety, and tolerability of sofosbuvir (SOF) + velpatasvir (VEL; GS-5816) with or without ribavirin (RBV) in treatment-naïve adults with chronic genotype (GT) 1 or 3 hepatitis C virus (HCV) infection [59].
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary outcome measure:</b></p> <p>Percentage of Participants With Sustained Virologic Response (SVR) 12 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR12) [ Time Frame: Posttreatment Week 12 ]</p> <p>SVR12 was defined as HCV RNA &lt; the lower limit of quantitation (LLOQ; ie, 15 IU/mL) at 12 weeks after stopping study treatment.</p> <p>Percentage of Participants Who Permanently Discontinued Any Study Drug Due to an Adverse Event [ Time Frame: Up to 12 weeks ]</p> <p><b>Secondary outcome measure:</b></p> <p>Percentage of Participants With SVR at 4 and 24 Weeks After Discontinuation of Therapy (SVR4 and SVR24) [ Time Frame: Posttreatment Weeks 4 and 24 ]</p> <p>SVR4 and SVR 24 were defined as HCV RNA &lt; LLOQ at 4 and 24 weeks after stopping study treatment, respectively.</p> <p>Percentage of Participants With Virologic Failure [ Time Frame: Up to Posttreatment Week 24 ]</p> <p>Virologic failure was defined as:</p> <p>On-treatment virologic failure:</p> <p>Breakthrough (confirmed HCV RNA <math>\geq</math> LLOQ after having previously had HCV RNA &lt; LLOQ while on treatment), or</p> <p>Rebound (confirmed &gt; 1 log<sub>10</sub> IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or</p>

Study	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection
	<p>Non-response (HCV RNA persistently <math>\geq</math> LLOQ through 8 weeks of treatment)</p> <p>Virologic relapse:</p> <p>Confirmed HCV RNA <math>\geq</math> LLOQ during the posttreatment period having achieved HCV RNA <math>&lt;</math> LLOQ at last on-treatment visit [59]</p>
Method of analysis Analysemodel	No inferential statistics or statistical comparison was planned or conducted for efficacy or safety data. A 2-sided 95% CI for the proportion of patients with SVR12 in each treatment group was calculated by the Clopper–Pearson method (15). With a sample size of 25 patients in each treatment group, a 2-sided exact CI was calculated to extend, at most, 41% in length [48].
Subgroup analyses subgruppeanalyser	Not applicable

## 8.3 Baseline characteristics

### 8.3.1 ASTRAL 1

**Table 37:** Baseline characteristics for ASTRAL-1

Study	ASTRAL-1 [43]		
NCT-number	<a href="#">NCT02201940</a>		
Population		Group 1	Group 2
Baseline characteristics	Characteristics	SOF/VEL (400/100 mg) for 12 weeks, N = 624	Placebo for 12 weeks, N = 116
	Male, n (%)	374 (60)	68 (59)
	Age (years), mean (range)	54 (18–82)	53 (25–74)
	BMI, mean (range), (kg/m <sup>2</sup> )	27 (17–57)	26 (18–40)
	Race, n (%)		
	White	493 (79)	90 (78)
	Black	52 (8)	11 (9)
	Asian	62 (10)	11 (9)
	Other	14 (2)	4 (3)
	Missing data	3 (<1)	
	Region, n (%)		
	North America	289 (46)	52 (45)
	Europe	316 (51)	60 (52)
	Hong Kong	19 (3)	4 (3)
	HCV genotype, n (%)		
	1a	210 (34)	46 (40)
	1b	118 (19)	19 (16)
	2	104 (17)	21 (18)
	4	116 (19)	22 (19)
	5	35 (6)	0
	6	41 (7)	8 (7)
	HCV RNA		

Study	ASTRAL-1 [43]		
	Mean — log <sub>10</sub> IU/ml	6.3±0.66	6.3±0.58
	≥800,000 IU/ml, n (%)	461 (74)	87 (75)
	IL28B genotype , n (%)		
	CC	186 (30)	36 (31)
	CT	339 (54)	53 (46)
	TT	94 (15)	26 (22)
	Missing data	5 (1)	1 (1)
	Compensated cirrhosis, n (%)	121 (19)	21 (18)
	Previous treatment n/total (%)		
	Yes	201/624 (32)	33/116 (28)
	No	423/624 (68)	83/116 (72)
	Protease inhibitor, pegINF, and ribavirin. n/total (%)	56/201 (28)	6/33 (18)
	pegIFN and ribavirin. n/total (%)	122/201 (61)	24/33 (73)
	Non pegylated interferon with or without ribavirin. n/total (%)	23/201 (11)	3/33 (9)

### 8.3.2 ASTRAL 2

**Table 38:** Baseline characteristics for ASTRAL-2

Study	ASTRAL-2 [44, 52]		
NCT-number	<a href="#">NCT02220998</a>		
Population		Group 1	Group 2
Baseline characteristics	Characteristics	Sofosbuvir–Velpatasvir for 12 Wk, N = 134	Sofosbuvir–Ribavirin for 12 Wk, N = 132
	Male, n (%)	86 (64)	72 (55)

Study	ASTRAL-2 [44, 52]		
	Age (years), mean (range)	57 (26–81)	57 (23–76)
	BMI, mean (range), (kg/m <sup>2</sup> )	28 (17–45)	29 (19–61)
	Race, n (%)		
	White	124 (93)	111 (84)
	Black	6 (4)	12 (9)
	Asian	1 (1)	5 (4)
	Other	3 (2)	4 (3)
	HCV RNA		
	Mean — log <sub>10</sub> IU/ml	6.5±0.78	6.4±0.74
	≥800,000 IU/ml, n (%)	111 (83)	101 (77)
	HCV genotype, n (%)		
	2	134 (100)	132 (100)
	IL28B genotype, n (%)		
	CC	55 (41)	46 (35)
	CT	61 (46)	64 (48)
	TT	18 (13)	22 (17)
	Compensated cirrhosis, n (%)	19 (14)	19 (14)
	Previous treatment n, (%)		
	Yes	19 (14)	20 (15)
	No	115 (86)	112 (85)
	Response to previous HCV treatment — n/N (%)		
	No response	3/19 (16)	3/20 (15)
	Relapse or breakthrough	16/19 (84)	17/20 (85)

### 8.3.3 ASTRAL 3

**Table 39:** Baseline characteristics for ASTRAL-3

Study	ASTRAL-3 [44, 53]		
NCT-number	<a href="#">NCT02201953</a>		
Population		Group 1	Group 2
Baseline characteristics	Characteristics	SOF/VEL for 12 weeks, N = 277	SOF/VEL for 24 weeks, N = 275
	Male, n (%)	170 (61)	174 (63)
	Age (years), mean (range)	49 (21–76)	50 (19–74)
	BMI, mean (range), (kg/m <sup>2</sup> )	26 (17–48)	27 (17–56)
	Race, n (%)		
	White	250 (90)	239 (87)
	Black	3 (1)	1 (<1)
	Asian	23 (8)	29 (11)
	Other	1 (<1)	6 (2)
	HCV RNA		
	Mean — log <sub>10</sub> IU/ml	6.2±0.72	6.3±0.71
	≥800,000 IU/ml, n (%)	191 (69)	194 (71)
	IL28B genotype, n (%)		
	CC	105 (38)	111 (40)
	CT	148 (53)	133 (48)
	TT	24 (9)	31 (11)
	Cirrhosis Status n/total	80 (29)	83 (30)
	Previous treatment, n (%)		
	Yes	71 (26)	71 (26)
	No	206 (74)	204 (74)
	Response to previous HCV treatment,		



Study	ASTRAL-3 [44, 53]		
	n/total (%)		
	No-response n/total (%)	20/71 (28)	24/71 (34)
	Relapse or breakthrough, n/total (%)	51/71 (72)	47/71 (66)

### 8.3.4 POLARIS 2

**Table 40:** Baseline characteristics for POLARIS-2

Study	POLARIS-2 [45]		
NCT-number	<a href="#">NCT02607800</a>		
Population			
Baseline characteristics	Characteristics	SOF 400 mg, VEL 100 mg, VOX 100 mg, 8 wks, N = 501	SOF 400 mg, VEL 100 mg, 12 wks, N = 440
	Male, n (%)	255 (51)	237 (54)
	Age (years), mean (range)	53 (18–78)	55 (19–82)
	White race, n(%)	391 (78)	365 (83)
	BMI, (range), (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 (16.9–57.3)	27.1 (17.9–54.0)
	Race, n (%)		
	White	391 (78)	365 (83)
	Black	48 (10)	47 (11)
	Asian	51 (10)	22 (5)
	Other	11 (2)	6 (1)
	HCV genotype, n (%)		
	1a	169 (34)	172 (39)
	1b	63 (13)	59 (13)
	1 other	1 (<1)	1 (<1)
	2	63 (13)	53 (12)
	3	92 (18)	89 (20)

Study	POLARIS-2 [45]		
	4	63 (13)	57 (13)
	5	18 (4)	0
	6	30 (6)	9 (2)
	Unkown	2 (<1)	0
	IL28B genotype, n (%)		
	CC	166 (33)	136 (31)
	CT	253 (50)	245 (56)
	TT	82 (16)	59 (13)
	HCV RNA level (SD), mean log <sub>10</sub> IU/mL	6.1 (0.75)	6.2 (0.66)
	Mean platelets (range), * 10 <sup>3</sup> per µL	221 (48–518)	224 (48–813)
	Mean ALT level (SD), U/L	65 (57.4)	69 (54.2)
	BMI (range), kg/m <sup>2</sup>	26.9 (16.9–57.3)	27.1 (17.9–54.0)
	Prior HCV treatment experience		
	Treatment naïve	383 (76)	340 (77)
	Treatment experienced	118 (24)	100 (23)
	Pegylated interferon + RBV	93 (79)	81 (81)
	Other	25 (21)	19 (19)
	Cirrhosis, n (%)	90 (18)	84 (19)
	Platelet level < 100 * 10 <sup>3</sup> /µL, n (%)	16 (18)	20 (24)
	Mean Fibroscan (range), kPa	24 (13–63)	25 (13–72)
	Most recent treatment		
	Nonresponder	50 (42)	47 (47)
	Relapse	55 (47)	44 (44)
	Other	13 (11)	(9)

### 8.3.5 POLARIS 3

**Table 41:** Baseline characteristics for POLARIS-3

Study	POLARIS-3 [45]		
NCT-number	<a href="#">NCT02639338</a>		
Population			
Baseline characteristics	Characteristics	SOF 400 mg, VEL 100 mg, VOX 100 mg, 8 wks, N = 110	SOF 400 mg, VEL 100 mg, 12 wks, N = 109
	Male, n (%)	74 (67)	100 (92)
	Age (years), mean (range)	54 (25–75)	55 (31–69)
	BMI, (range), (kg/m <sup>2</sup> )	28.3 (19.6–50.4)	27.3 (17.8–45.5)
	Race, n (%)		
	White	100 (91)	97 (89)
	Black	0	1 (1)
	Asian	8 (7)	9 (8)
	Other	2 (2)	2 (2)
	HCV genotype, n (%)		
	1a	0	0
	1b	0	0
	1 other	0	0
	2	0	0
	3	110 (100)	109 (100)
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0
	Unkown	0	0
	IL28B genotype		
	CC	41 (37)	52 (48)
	CT	57 (52)	44 (40)

Study	POLARIS-3 [45]		
	TT	12 (11)	13 (12)
	HCV RNA level (SD), mean log <sub>10</sub> IU/mL	6.0 (0.80)	6.3 (0.63)
	Mean platelets (range), * 10 <sup>3</sup> per µL	140 (37–351)	150 (51–292)
	Mean ALT level (SD), U/L	111 (62.2)	132 (74.6)
	BMI (range), kg/m <sup>2</sup>	28.3 (19.6–50.4)	27.3 (17.8–45.5)
	Prior HCV treatment experience		
	Treatment naive	75 (68)	77 (71)
	Treatment experienced	35 (32)	32 (29)
	Pegylated interferon + RBV	31 (89)	30 (94)
	Other	4 (11)	2 (6)
	Cirrhosis, n (%)	110 (100)	109 (100)
	Platelet level < 100 * 10 <sup>3</sup> /µL, n (%)	30 (29)	21 (19)
	Mean Fibroscan (range), kPa	23 (13–75)	22 (13–75)
	Most recent treatment		
	Nonresponder	16 (46)	8 (25)
	Relapse	16 (46)	20 (63)
	Other	3 (9)	(13)

### 8.3.6 POLARIS-4

**Table 42:** Baseline characteristics for POLARIS-4

Study	POLARIS-4 [46]		
NCT-number	<a href="#">NCT02639247</a>		
Population			
Baseline characteristics	Characteristics	SOF 400 mg, VEL 100 mg, VOX 100 mg, 12 weeks, N = 182	SOF 400 mg, VEL 100 mg, 12 weeks, N = 151
	Male, n (%)	143 (79)	114 (75)
	Age (years), mean (range)	57 (24–85)	57 (24–80)
	BMI, median (range), (kg/m <sup>2</sup> )	-	-
	Race, n (%)		
	White	160 (88)	131 (87)
	Black	16 (9)	13 (9)
	Asian	2 (1)	4 (3)
	Other	4 (2)	3 (2)
	HCV genotype, n (%)		
	1	78 (43)	66 (44)
	1a	54 (30)	44 (29)
	1b	24 (13)	22 (15)
	1 other	0	0
	2	31 (17)	33 (22)
	3	54 (30)	52 (34)
	4	19 (10)	0
	5	0	0
	6	0	0
	IL28B non-CC genotype		
	CC	33 (18)	29 (19)

Study	POLARIS-4 [46]		
	CT	107 (59)	95 (63)
	TT	42 (23)	27 (18)
	HCV RNA level - log <sub>10</sub> IU/mL	6.3±0.6	6.3±0.7
	Previous HCV DAA received, n (%)		
	N5SA inhibitor plus NS3 inhibitor with or without N5SB inhibitor	0	0
	N5SA inhibitor plus N5SB inhibitor	0	0
	N5SA inhibitor	0	0
	N5SB inhibitor plus NS3 inhibitor	46 (25)	38 (25)
	N5SB inhibitor	134 (74)	109 (72)
	N5SB inhibitor	2 (1)	3 (2)
	None	0	1 (<1
	Cirrhosis, n (%)	84 (46)	69 (46)
	HCV RNA level — log <sub>10</sub> IU/ml	6.3±0.6	6.3±0.7
	ALT level — U/liter	84±65	85±68
	No. of previous HCV treatment regimens, n (%)		
	1	111 (61)	91 (60)
	≥2	71 (39)	60 (40)
	Most recent HCV treatment response, n (%)		
	No response	7 (4)	12 (8)
	Relapse	171 (94)	131 (87)
	Other	4 (2)	8 (5)

8.3.7 EVERSON ET AL.

**Table 43:** Baseline characteristics for Everson et al

Study	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection [47, 58]													
NCT-number	<a href="#">NCT01858766</a>													
Population	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7	Group 8	Group 9	Group 10	Group 11	Group 12	Group 13	Group 14
Baseline characteristics	GT1, SOF + VEL, 25 mg, 12 wks	GT1, SOF + VEL, 25 mg, 12 wks	GT3, SOF + VEL, 25 mg, 12 wks	GT3, SOF + VEL, 100 mg, 12 wks	GT2,4,6, SOF + VEL, 25 mg, 12 wks	GT2,4,6, SOF + VEL, 100 mg, 12 wks	GT1, SOF + VEL, 25 mg, 8 wks	GT1, SOF + VEL, 25 mg, 8 wks	GT1, SOF + VEL, 100 mg, 8 wks	GT1, SOF + VEL, 100 mg + RBV, 8 wks	GT1, SOF + VEL, 25 mg, 8 wks	GT2, SOF + VEL, 25 mg + RBV, 8 wks	GT2, SOF + VEL, 100 mg, 8 wks	GT2, SOF + VEL, 100 mg + RBV, 8 wks
Male, n (%)	14 (52)	17 (61)	18 (67)	17 (63)	17 (74)	15 (68)	16 (53)	18 (60)	16 (55)	16 (52)	15 (58)	17 (68)	12 (46)	10 (38)
Age (years), mean (range)	49 (24–64)	49 (20–68)	52 (25–70)	50 (20–70)	48 (23–78)	54 (23–70)	50 (19–64)	53 (34–68)	55 (21–67)	52 (18–69)	52 (28–70)	54 (24–68)	54 (24–71)	51 (28–67)
Race, n (%)														
White race, n (%)	23 (85)	25 (89)	22 (81)	26 (96)	19 (83)	16 (73)	26 (87)	27 (90)	24 (83)	24 (77)	22 (85)	23 (92)	24 (92)	25 (96)
Black	4 (15)	1 (4)	4 (15)	0 (0)	2 (9)	1 (5)	4 (13)	3 (10)	5 (17)	5 (16)	2 (8)	2 (8)	2 (8)	0 (0)
Other	0 (0)	2 (7)	1 (4)	1 (4)	2 (9)	5 (23)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
BMI, median (range), (kg/m <sup>2</sup> )	28 (20–)	28 (19–)	28 (20–)	27 (20–)	29 (19–43)	27 (20–38)	26 (19–)	28 (21–)	28 (20–)	29 (21–)	27 (20–)	30 (18–)	29 (20–)	30 (22–)





### 8.3.8 PIANKO ET AL.

**Table 44:** Baseline characteristics for Pianko et al

Study	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection [48, 59]											
NCT-number	<a href="#">NCT01909804</a>											
Population	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7	Group 8	Group 9	Group 10	Group 11	Group 12
Baseline characteristics	GT3, NC, SOF 400 mg+VEL 25 mg	GT3, NC, SOF 400 mg+VEL 25 mg + RBV	GT3, NC, SOF 400 mg+VEL 100 mg	GT3, NC, SOF 400 mg+VEL 100 mg + RBV	GT3, CC, SOF 400 mg+VEL 25 mg	GT3,CC, SOF 400 mg+VEL 25 mg + RBV	GT3, CC, SOF 400 mg+VEL 100 mg	GT3, CC, SOF 400 mg+VEL 100 mg + RBV	GT1, SOF 400 mg+VEL 25 mg	GT1, SOF 400 mg+VEL 1.25 mg + RBV	GT1, SOF 400 mg+VEL 1.100 mg	GT1, SOF 400 mg+VEL 1.100 mg + RBV
Male, n (%)	18 (69)	22 (79)	18 (67)	17 (65)	21 (81)	15 (60)	20 (77)	20 (77)	15 (56)	22 (76)	15 (56)	18 (64)
Age (years), mean (range)	54 (22–69)	51 (25–67)	55 (32–68)	56 (42–72)	57 (40–68)	56 (38–65)	56 (45–68)	54 (44–65)	55 (25–67)	57 (47–67)	57 (46–67)	56 (41–66)
Race, n (%)												
White	25 (96)	26 (93)	25 (93)	24 (92)	25 (96)	23 (92)	25 (96)	24 (92)	20 (74)	27 (93)	23 (85)	21 (75)
Black	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (26)	2 (7)	4 (15)	4 (14)
BMI, median (range), (kg/m <sup>2</sup> )	27 (20–38)	28 (20–38)	27 (22–39)	28 (21–39)	27 (20–39)	28 (22–45)	29 (23–44)	28 (20–38)	28 (23–43)	30 (21–45)	30 (20–50)	29 (18–37)
Site location, n (%)												
Australia	9 (35)	10 (36)	7 (26)	6 (23)	5 (19)	5 (20)	7 (27)	5 (19)	5 (19)	2 (7)	2 (7)	4 (14)

Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection [48, 59]														
Study														
	New Zealand	1 (4)	2 (7)	3 (11)	3 (12)	5 (19)	2 (8)	4 (15)	4 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	United States	16 (62)	16 (57)	17 (63)	17 (65)	16 (62)	18 (72)	15 (58)	17 (65)	22 (81)	27 (93)	25 (93)	24 (86)	
	HCV genotype, (%)													
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	100	100
	3	100	100	100	100	100	100	100	100	-	-	-	-	-
	Non-CC IL-28B genotype, n (%)	18 (69)	18 (64)	19 (70)	15 (58)	14 (54)	20 (80)	14 (54)	13 (50)	27 (100)	28 (97)	25 (93)	25 (89)	
	HCV RNA level (SD), log <sub>10</sub> IU/mL	6.7 (0.8)	6.6 (0.7)	6.6 (0.6)	6.7 (0.5)	6.6 (0.5)	6.2 (0.7)	6.4 (0.8)	6.7 (0.5)	6.5 (0.6)	6.8 (0.4)	6.4 (0.5)	6.5 (0.4)	
	HCV RNA level ≥800 000 IU/mL, n (%)	21 (81)	22 (79)	25 (93)	24 (92)	23 (88)	18 (72)	19 (73)	24 (92)	21 (78)	29 (100)	24 (89)	25 (89)	
	Baseline ALT level >1.5 ULN, n (%)	16 (62)	17 (61)	18 (67)	15 (58)	22 (85)	17 (68)	21 (81)	23 (88)	11 (41)	17 (59)	12 (44)	12 (43)	
	Previous treatment													
	Non-response, n (%)	7 (27)	10 (36)	7 (26)	5 (19)	6 (23)	9 (36)	10 (38)	3 (12)	6 (22)	13 (45)	7 (26)	8 (29)	
	Relapse/breakthrough, n (%)	19 (73)	18 (64)	20 (74)	21 (81)	20 (77)	16 (64)	16 (62)	23 (88)	21 (78)	16 (55)	20 (74)	20 (71)	
	Cirrhosis, n (%)	0	0	0	0	26 (100)	25 (100)	26 (100)	26 (100)	8 (30)	10 (34)	7 (26)	10 (36)	

## 8.4 Efficacy results

**Table 45:** SOF/VEL for 12 weeks in GT1, 2, 4-6, treatment experienced/naive, non-cirrhotic patients

GT	Study	Treatment	Treatment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of patients (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/ Comments	Publication
1, 2, 4-6 (all genotypes)	ASTRAL-1 NCT02201940	Sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	618	624	99 (98- >99)	*19% CC, 32% TE (PI, PegIFN, RBV). Not specified for each GT.	Feld et al. [43]
1a	ASTRAL-1 NCT02201940	Sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	206	210	98 (95-99)	See *	Feld et al. [43]
1b	ASTRAL-1 NCT02201940	Sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	117	118	99 (95-100)	See *	Feld et al. [43]
2	ASTRAL-1 NCT02201940	Sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	104	104	100 (97-100)	See *	Feld et al. [43]
4	ASTRAL-1 NCT02201940	Sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	116	116	100 (97-100)	See *	Feld et al. [43]
1	NCT01858766	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	28	28	100 (88-100)	TN, NC.	Everson et al. Part A [47]
2, 4-6	NCT01858766	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	21	22	95 (77-100)	TN, NC.	Everson et al. Part A [47]
1	NCT01909804	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	27	27	100 (87-100)	TE (PI, IFN-based) 26% CC (table 1)	Pianko et al. [48]

GT	Study	Treatment	Treat- ment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of patients (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/ Comments	Publication
2	ASTRAL-2 NCT02220 998	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	133	134	99 (96- 100)	14% TE (IFN- based) (table 1) 14% CC (table 1)	Foster et al. [44]
1-3 (all GTs)	POLARIS-4 NCT02639 247	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	136	151	90 (84-94)	TE (DAA excl. NS5A) 46% Cirrhotic SVR -Table 2	Bourlière et al. [46]
1a (Sub group)	POLARIS-4 NCT02639 247	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	39	44	89 (NO CI)	SVR - Table 2. TE w. DAA (NS5B/NS3 – no NS5A). 46% w. CC for GT1-3, but not specified for each GT	Bourlière et al. [46]
1b (Sub group)	POLARIS-4 NCT02639 247	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	21	22	95 (NO CI)	SVR - Table 2. TE w. DAA (NS5B/NS3 – no NS5A). 46% w. CC for GT1-3, but not specified for each GT	Bourlière et al. [46]
2 (Sub group)	POLARIS-4 NCT02639 247	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	32	33	97 (NO CI)	SVR - Table 2. TE w. DAA (NS5B/NS3 – no NS5A). 46% w. CC for GT1-3, but not specified for each GT	Bourlière et al. [46]
1-4, 6 (all GTs)	POLARIS-2 NCT02607 800	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	432	440	98 (96-99)	** 23% TE (excl. DAA) 19% Cirrhosis	Jacobson et al. [45]

GT	Study	Treatment	Treat- ment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of patients (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/ Comments	Publication
1a (Sub group)	POLARIS-2 NCT02607 800	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	170	172	99 (NO CI)	23% TE (excl. DAA) and 19% Cirrhotic for GT1-4, 6. Not specified for each subgroup.	Jacobson et al. [45]
1b (Sub group)	POLARIS-2 NCT02607 800	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	57	59	97 (NO CI)	23% TE (excl. DAA) and 19% Cirrhotic for GT1-4, 6. Not specified for each subgroup.	Jacobson et al. [45]
1 other (Sub group)	POLARIS-2 NCT02607 800	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	1	1	100 (NO CI)	23% TE (excl. DAA) and 19% Cirrhotic for GT1-4, 6. Not specified for each subgroup.	Jacobson et al. [45]
2 (Sub group)	POLARIS-2 NCT02607 800	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	53	53	100 (NO CI)	23% TE (excl. DAA) and 19% Cirrhotic for GT1-4, 6. Not specified for each subgroup.	Jacobson et al. [45]
4 (Sub group)	POLARIS-2 NCT02607 800	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	56	57	98 (NO CI)	23% TE (excl. DAA) and 19% Cirrhotic for GT1-4, 6. Not specified for each subgroup.	Jacobson et al. [45]

**Table 46:** SOF/VEL RBV for 12 weeks in GT1, 2 or 4-6, treatment experienced/naïve, cirrhotic patients

GT	Study	Treatment	Treat-ment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of patients (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/ Comments	Publication
1, 2, 4-6 (subg roup)	ASTRAL-1 NCT02201940	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	120	121	99 (95->99)	100% CC. TE not specified (subgroup)	Feld et al. [43]

**Table 47:** SOF/VEL for 12 weeks in GT3, treatment naïve, non-cirrhotic patients

GT	Study	Treatment	Treat-ment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of patients (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/ Comments	Publication
3	NCT01858766	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	25	27	93 (76-99)	TN, NC	Everson et al. Part A [47]
3	ASTRAL-3 NCT02201953	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	264	277	95 (92-98)	29% CC 26% TE (excl. DAA).	Foster et al. [44]

**Table 48:** SOF/VEL for 12-24 weeks in GT3, treatment naïve, cirrhotic patients

GT	Study	Treatment	Treat-ment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of patients (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/ Comments	Publication
3	POLARIS-3 NCT02639338	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	105	109	96 (91-99)	100% CC. 29% TE (excl. DAA)	Jacobson et al. [45]

**Table 49: SOF/VEL for 12 weeks in GT3, treatment experienced, cirrhotic or non-cirrhotic patients**

GT	Study	Treatment	Treatment dur. (wks)	SVR12 (n)	# of patients (N)	SVR12 % (95% CI)	Source/ Comments	Publication
3	NCT01909804	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	27	27	100 (87-100)	TE (excl. DAA) NC	Pianko et al. [48]
3	NCT01909804	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	23	26	88 (70-98)	TE (excl. DAA) CC	Pianko et al. [48]
3 (Sub group)	POLARIS-4 NCT02639247	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	44	52	85 (NO CI)	TE w. DAA (NSSB/NS3 – no NSSA). 46% Cirrhotic for GT1-3, but not specified for each GT	Bourlière et al. [46]
3 (Sub group)	POLARIS-2 NCT02607800	Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg)	12	86	89	97 (NO CI)	23% TE (excl. DAA) and 19% Cirrhotic for GT1-4, 6. Not specified for each subgroup.	Jacobson et al. [45]

Note: Populations with more than 50% treatment experienced patients were placed in the “treatment experienced” category, whereas populations with less than 50% treatment experienced patients were categorized as “treatment naïve”. Similar approach was used when categorizing cirrhotic/non-cirrhotic populations.

## 8.5 Safety results

To address questions related to safety outcome (SAR's, AE's and HCC's), data from pooled safety analyses derived from the EPAR of Eplclusa were included. Considering that these analyses include a substantial number of treated subjects, the EPAR is considered the most optimal source to reflect the safety profile for the product [50]. Further, the SmPC is attached to the application, See Appendix in Section 12.2.

### 8.5.1 Patient exposure

A total of 2603 patients received at least 1 dose of SOF/VEL (fixed dose) or SOF+VEL (separate forms), including 1302 patients in the phase 3 studies (ASTRAL 1 to 4), 802 patients in phase 2 studies, and 499 as part of phase 1. SOF 400 mg + VEL 100 mg (separate or as fixed dose) administered for at least 12 weeks was given to 1539 patients, including 90 who received SOF/VEL for 24 weeks (ASTRAL 4), and 167 patients who received SOF/VEL+RBV for 12 weeks (ASTRAL-4 plus the phase 2 study GS US 342 0109).

The ASTRAL 1-3 studies compared SOF/VEL 400/100 mg (without RBV) to control regimens (placebo and SOF + RBV) in patients without cirrhosis and in patients with compensated cirrhosis.

### 8.5.2 Adverse events

There was no relevant difference in the frequency of reported AEs (all reported, or possibly related) in patients treated with SOF/VEL as compared to those treated with placebo in the ASTRAL 1-3 studies (Table 50).

In ASTRAL 1-3, AEs of grade 3 were reported for a total of 3% of patients treated with SOF/VEL (n=1035). It concerned headache (0.5%), anxiety 0.3%, acute myocardial infarction 0.2%, and common AEs at a frequency of <0.1% each.

Two patients (0.2%) in the SOF/VEL group had Grade 4 AEs (1 lung cancer, 1 who died on posttreatment Day 8); both events were assessed as unrelated to study drug.

**Table 50:** AEs reported for ≥5% of patient for any treatment regimen\*, ASTRAL 1-3.

Preferred Term	All reported		Possibly related	
	SOF/VEL 12 Week (N = 1035)	Placebo 12 Week (N = 116)	SOF/VEL 12 Week (N = 1035)	Placebo 12 Week (N = 116)
Numbers, (%) with Any AE	822 (79.4%)	89 (76.7%)	520 (50.2%)	52 (44.8%)
Headache	296 (28.6%)	33 (28.4%)	218 (21.1%)	25 (21.6%)
Fatigue	217 (21.0%)	23 (19.8%)	163 (15.7%)	18 (15.5%)
Nausea	135 (13.0%)	13 (11.2%)	98 (9.5%)	10 (8.6%)
Insomnia	87 (8.4%)	11 (9.5%)	56 (5.4%)	7 (6.0%)
Nasopharyngitis	121 (11.7%)	12 (10.3%)		
Diarrhoea	73 (7.1%)	8 (6.9%)		
Cough	57 (5.5%)	4 (3.4%)	4 (0.4%)	0



Preferred Term	All reported		Possibly related	
	SOF/VEL 12 Week (N = 1035)	Placebo 12 Week (N = 116)	SOF/VEL 12 Week (N = 1035)	Placebo 12 Week (N = 116)
Irritability	49 (4.7%)	4 (3.4%)	36 (3.5%)	3 (2.6%)
Arthralgia	56 (5.4%)	9 (7.8%)		
Back pain	56 (5.4%)	11 (9.5%)		
Asthenia	58 (5.6%)	9 (7.8%)	41 (4.0%)	4 (3.4%)
Pruritus	33 (3.2%)	5 (4.3%)	23 (2.2%)	3 (2.6%)
Dizziness	44 (4.3%)	5 (4.3%)	31 (3.0%)	2 (1.7%)
Constipation	47 (4.5%)	3 (2.6%)		
Dyspepsia	33 (3.2%)	4 (3.4%)		
Abdominal pain	41 (4.0%)	2 (1.7%)		
Myalgia	38 (3.7%)	6 (5.2%)		
Vomiting	34 (3.3%)	1 (0.9%)		
Rash	33 (3.2%)	1 (0.9%)		
Anxiety	23 (2.2%)	1 (0.9%)		
Muscle spasms	29 (2.8%)	4 (3.4%)		
Decreased appetite	28 (2.7%)	5 (4.3%)		
Dyspnoea	20 (1.9%)	2 (1.7%)	12 (1.2%)	1 (0.9%)
Pyrexia	28 (2.7%)	2 (1.7%)		
Sleep disorder	16 (1.5%)	5 (4.3%)		
Dry skin	12 (1.2%)	0	5 (0.5%)	0
Disturbance in attention	19 (1.8%)	2 (1.7%)		
Anaemia	1 (<0.1%)	0	1 (< 0.1%)	0
Dyspnoea exertional	6 (0.6%)	2 (1.7%)		

### 8.5.3 Serious adverse events and deaths

In ASTRAL 1-3, SAEs were reported in 2.2% (23 patients) in the SOF/VEL 12 week group, none of which were assessed as related to study drug. The only SAEs reported for >1 patient treated with SOF/VEL concerned acute myocardial infarction in two patients, at day 10, and 24 days post treatment. Both patients had cardiovascular risk factors.

**Table 51:** Serious adverse events and deaths

Serious AEs and deaths	ASTRAL 1-3
	SOF / VEL (N=1035)
Deaths	0.6% (n=6), see below for explanation
Patients experiencing at least one SAE	2.2% (n=23)

In ASTRAL 1-3, three treatment-emergent and 3 non-treatment emergent deaths were reported, none considered related to therapy by the investigator. Two cases of treatment emergent deaths had no clear causative events; autopsies were not performed. Having the overall safety profile in mind, it is not likely that these deaths were related to therapy.

In ASTRAL 1-3, 2/1035 patients prematurely discontinued SOF/VEL for reasons of AEs.

## 9 Comparative analysis

Many of the G/P studies were designed with a historical control group, a standard in the HCV disease area, rather than being randomized controlled studies. This limits the possibility to form network meta-analyses (NMA's).

One G/P study included an active, non-G/P comparator. This study was conducted in GT3 treatment naïve, non-cirrhotic patients comparing G/P to SOF/DCV (the ENDURANCE-3 study) [36]. As SOF/DCV is one of the comparators to G/P in this subgroup, this study provides relevant direct head-to-head evidence. Further, one study comparing G/P to a placebo comparator was identified – the ENDURANCE-2 study in GT2 patients [31]. However, in this study patients in the placebo arm were switched to open-label G/P after 12 weeks, and therefore, this study cannot provide a true comparison of SVR12 rates (efficacy outcome) for G/P versus placebo.

There are no other studies comparing G/P directly to any other comparators, and therefore an indirect treatment comparison via the SOF/DCV arm of the ENDURANCE-3 study would have been necessary to derive relative treatment effects for G/P versus other comparators. However, none of the studies identified by the systematic literature review on SOF/VEL contained a SOF/DCV arm, rendering it infeasible to form a network beyond that of G/P and SOF/DCV.

In conclusion, it is not feasible to form any network between G/P and comparator, and therefore the efficacy outcome (SVR12) of G/P and comparator is presented in the tables in previous sections of the application and not in relative terms. The infeasibility of forming a network for comparison is not specifically a feature of the G/P evidence base, as lack of control groups is a very common feature of clinical studies in HCV across DAA's. This approach is in line with the most recent NICE appraisal of a DAA, that of SOF/VEL, as part of TA430 [60]. In the TA430 application it was acknowledged that network meta-analysis was feasible only in two subgroups. For these two subgroups, even though it was technically possible to form a network, this network was associated with such limitations as a result of study heterogeneity that the NICE Committee agreed that it would be inappropriate for the outputs of the indirect treatment comparison to inform the cost-effectiveness model. The approach taken in this application for G/P, although associated with limitations, is therefore consistent with the approach frequently seen in appraisals of therapies for the treatment of chronic hepatitis C.

### 9.1 Narrative analysis

Because of the high degree of heterogeneity between study populations documented in Section 7.4 and 8.4, and in agreement with the Secretariat of the Medicines Council, this application does not perform direct or indirect comparison of the study results.

It should, however, be noted that Maviret achieved an SVR12 rate of more than 92% across all populations outlined in the protocol of 4<sup>th</sup> October. Also Maviret achieved an overall SVR12 of 97.6% across the study arms included in this application.

In the Phase 2 and 3 analysis set including more than 2,200 patients exposed to Maviret, <0.1% reported any SAR (DAA related SAE). In the ASTRAL 1-3 analysis set including more than 1,000 exposed to SOF/VEL no SAR (DAA related SAE) was reported.

In the Phase 2 and 3 analysis set for Maviret, 67.5% reported any AE, whereas in the ASTRAL 1-3 analysis set 79.4% experienced any AE. The rate of SAEs in the Phase 2 and 3 analysis set was 2.1% while the rate was 2.2% in the ASTRAL 1-3 analysis set.

In the Phase 2 and 3 analysis set for Maviret, 6 cases of de novo HCC was observed (0.3%), whereas no cases of HCC was reported from the ASTRAL 1-3 analysis set.

As publication of health related quality of life outcomes is pending for Maviret, no data is presented for either Maviret or SOF/VEL for health related quality of life outcomes.

## 10 Conclusion

In conclusion, the clinical questions posed in the Medicines Council protocol of 4<sup>th</sup> October are answered below.

**What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 1 compared to standard of care?**

- G/P is a once daily, ribavirin-free, highly efficacious and well tolerated pan-genotypic therapy option for chronic hepatitis C
- G/P achieved SVR12 rates at or above 97% in 8 weeks therapy for NC, GT1 patients and SVR12 rate of 99% in 12 weeks therapy for CC, GT1 patients
- Across all genotypes the clinical development program for G/P has demonstrated a favorable safety profile
- No other therapy option has a therapy duration as low as 8 weeks for chronic hepatitis C, NC, GT1 patients

*In conclusion Maviret offers added clinical value in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 1 compared to standard of care.*

**What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 2 compared to standard of care?**

- G/P is a once daily, ribavirin-free, highly efficacious and well tolerated pan-genotypic therapy option for chronic hepatitis C
- G/P achieved SVR12 rates at 98% in 8 weeks therapy for NC, GT2 patients and SVR12 rate at 100% in 12 weeks therapy for CC, GT2 patients
- Across all genotypes the clinical development program for G/P has demonstrated a favorable safety profile
- No other therapy option can be used in patients with GT2 and severe renal impairment
- No other therapy option has a therapy duration as low as 8 weeks for chronic hepatitis C, NC, GT2 patients

*In conclusion Maviret offers added clinical value in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 2 compared to standard of care.*

**What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 3 compared to standard of care?**

- G/P is a once daily, ribavirin-free, highly efficacious and well tolerated pan-genotypic therapy option for chronic hepatitis C

- G/P achieved SVR12 rates at 95% in 8 weeks therapy for TN, NC, GT3 patients and SVR12 rate of 98% in 12 weeks therapy for TN, CC, GT3 patients, SVR12 rate at or above 95% in 16 weeks therapy for TE, CC or NC GT3 patients
- Across all genotypes the clinical development program for G/P has demonstrated a favorable safety profile
- No other therapy option can be used in patients with GT3 and severe renal impairment
- No other therapy option has a therapy duration as low as 8 weeks for chronic hepatitis C, TN, NC, GT3 patients

*In conclusion Maviret offers added clinical value in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 3 compared to standard of care.*

**What is the added clinical value of glecaprevir/pibrentasvir in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 4 compared to standard of care?**

- G/P is a once daily, ribavirin-free, highly efficacious and well tolerated pan-genotypic therapy option for chronic hepatitis C
- G/P achieved SVR12 rates at 93% in 8 weeks therapy for NC, GT4 patients and SVR12 rate of 100% in 12 weeks therapy for CC, GT2 patients
- Across all genotypes the clinical development program for G/P has demonstrated a favorable safety profile
- No other therapy option has a therapy duration as low as 8 weeks for chronic hepatitis C, NC, GT4 patients

*In conclusion Maviret offers added clinical value in the treatment of chronic hepatitis C in genotype 4 compared to standard of care.*

In conclusion, unlike existing DAA options, Maviret can offer treatment durations as short as 8 weeks in treatment naïve, non-cirrhotic patients across all major genotypes. Thus, Maviret has the potential to simplify the clinical pathway of care in HCV by providing a pan-genotypic, well-tolerated, once-daily, oral treatment with an 8-week treatment duration in the majority of patients (i.e., treatment naïve, non-cirrhotic patients), including patients with severe renal impairment [1].

## 11 References

1. *Maviret SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS July 26, 2017*. 2017.
2. Statens Seruminstitut, *EPI-NYT uge 11 2017*. 2017.
3. Danmarks Statistik, *Særkørsel på Landspatientregistret 2013-2015, Data on file 2017*.
4. Christensen, P.B., et al., *Hepatitis C prevalence in Denmark -an estimate based on multiple national registers*. BMC Infectious Diseases, 2012. **12**: p. 178.
5. Bruggmann, P., et al., *Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries*. Journal of Viral Hepatitis, 2014. **21**(s1): p. 5-33.
6. *Summary of opinion for Maviret*. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/004430/WC500229790.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004430/WC500229790.pdf).
7. *Baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion version 3.2 oktober 2016*
8. *EPI-NYT 2013-2017 annual reports on new cases of HCV, available at:*  
<http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT.aspx>
9. Ansaldi, F., et al., *Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(29): p. 9633-52.
10. Chen, S.L. and T.R. Morgan, *The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection*. Int J Med Sci, 2006. **3**(2): p. 47-52.
11. *WHO Hepatitis 2017\_ factsheets*. Available from:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
12. Hézode, C., *Pan-genotypic treatment regimens for hepatitis C virus: Advantages and disadvantages in high- and low-income regions*. Journal of Viral Hepatitis, 2017. **24**(2): p. 92-101.
13. Suda, G., et al., *Novel Treatment of Hepatitis C Virus Infection for Patients with Renal Impairment*. Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2016. **4**(4): p. 320-327.
14. *Cochrane Handbook, version 5.1.0: Section 6.2.1.1 Bibliographic databases – general introduction*. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Accessed on 19th October 2017.
15. Zeuzem, S., et al., *ENDURANCE-1: Efficacy and Safety of 8-versus 12-week Treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection*. Hepatology, 2016. **64**(1): p. 132A-133A.
16. Asselah, T., et al., *Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients with HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology.
17. Graham R Foster, E.G., Armen Asatryan, Tarik Asselah, Peter J Ruane, Stanislas Pol, Fred Poordad, Catherine A Stedman, Gregory Dore, Stuart K Roberts, Kelly Kaita, John Vierling, Hugo E Vargas, Jens Kort, Chih-Wei Lin, Ran Liu, Teresa I Ng, Federico J Mensa, *GS-007: ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis*. Journal of Hepatology, 2017. **Volume 66**(1 Supplement): p. s33.
18. Wyles, D., et al., *Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial*. Hepatology (Baltimore, Md.), 2017.
19. Hassanein, S.W., Paul Y. Kwo, Mitchell L. Shiffman et al., *LB-15:Glecaprevir/Pibrentasvir Demonstrates High SVR Rates in Patients with HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection without Cirrhosis Following an 8-Week Treatment Duration (SURVEYOR-II, Part 4)*. [http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD\\_52.htm](http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_52.htm), in AASLD, *The Liver Meeting*, . 2016, Hepatology: Boston MA. p. 1128A.
20. Kwo, P.Y., et al., *Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis*. Journal of hepatology, 2017. **67**(2): p. 263-271.
21. Forns, X., et al., *Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial*. The Lancet. Infectious diseases, 2017.
22. Gane, E., et al. *High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis*. Gastroenterology, 2016. **151**, 651-659.e1 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.020.



23. Kosloski, M., et al., *No Clinically Relevant Drug-Drug Interactions Between Methadone or Buprenorphine/Naloxone and Anti-Viral Combination Glecaprevir and Pibrentasvir*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2017.
24. Lawitz, E.J., et al., *Potent Antiviral Activities of the Direct-Acting Antivirals ABT-493 and ABT-530 with Three-Day Monotherapy for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2015. **60**(3): p. 1546-55.
25. Lin, C.-W., et al., *Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Glecaprevir and Pibrentasvir in Healthy White, Chinese, and Japanese Adult Subjects*. Journal of clinical pharmacology, 2017.
26. Lin, C.-W., et al., *Pharmacokinetic Interactions and Safety of Coadministration of Glecaprevir and Pibrentasvir in Healthy Volunteers*. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics, 2017.
27. Poordad, F., et al., *Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment*. Hepatology, 2017. **66**(2): p. 389-397.
28. Toyoda, H., et al., *Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese Patients with Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection*. Hepatology (Baltimore, Md.), 2017.
29. *Assessment report, Maviret. 2017: European Medicines Agency*. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004430/WC500233679.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004430/WC500233679.pdf).
30. *Clinicaltrials.gov NCT02604017*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604017?term=NCT02604017&rank=1>.
31. Kowdley, K.V., et al., *ENDURANCE-2: Safety and efficacy of ABT-493/ABT-530 in hepatitis C virus genotype 2-infected patients without cirrhosis, a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Hepatology, 2016. **64**(1): p. 39A.
32. *clinicaltrials.gov NCT02640482*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640482?term=endurance-2&rank=2>.
33. *clinicaltrials.gov NCT02640157*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640157?term=Endurance-3&rank=1>.
34. *clinicaltrials.gov NCT02642432*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02642432?term=NCT02642432&rank=1>.
35. *clinicaltrials.gov NCT02243293*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243293?term=NCT02243293&rank=1>.
36. Foster, G.R., et al., *ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis*. Journal of Hepatology. **66**(1): p. S33.
37. Xavier Fornis SL, J.V., Sabela Lens, Reem Ghalib, Humberto Aguilar, Franco Felizarta, Tarek Hassanein, Holger Hinrichsen, Diego Rincon, Rosa Morillas, Stefan Zeuzem, Yves Horsmans,, David Nelson YY, Preeethi Krishnan, Chih-Wei Lin, Federico Mensa, *GS-006: EXPEDITION-I: efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5 or 6 infection and compensated cirrhosis*, in *Journal of Hepatology* 2017. p. s3-s4.
38. Kwo, P.Y., et al., *Safety of ABT-493 and ABT-530 co-administered in patients with HCV genotype 1-6 infection: Results from the SURVEYOR-I and SURVEYOR-II studies*. Gastroenterology, 2016. **150**(4): p. S1093.
39. Rockstroh, J., et al., *Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: the EXPEDITION-2 Study*. Journal of Hepatology. **66**(1): p. S102-S103.
40. Gane, E., et al., *Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment*. N Engl J Med, 2017. **377**(15): p. 1448-1455.
41. Poordad, F., et al., *Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment*. Hepatology, 2017. **66**(2): p. 389-397.
42. Reau, N., et al., *LBO-03 - MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1-6 infection*. Journal of Hepatology, 2017. **66**(1, Supplement): p. S90-S91.
43. Feld, J.J., et al., *Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection*. N Engl J Med, 2015. **373**(27): p. 2599-607.
44. Foster, G.R., et al., *Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection*. N Engl J Med, 2015. **373**(27): p. 2608-17.
45. Jacobson, I.M., et al. *Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials*. Gastroenterology, 2017. **153**, 113-122 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.047.



46. Bourliere, M., et al., *Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(22): p. 2134-2146.
47. Everson, G.T., et al., *Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial*. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(11): p. 818-26.
48. Pianko, S., et al., *Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial*. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(11): p. 809-17.
49. Charlton, M., et al. *Sofosbuvir/Velpatasvir for the treatment of HCV in patients with decompensated liver disease: the ASTRAL-4 study*. *Transplantation*. Conference: 22nd annual international congress of the international liver transplantation society, ILTS 2016. South Korea. Conference start: 20160504. Conference end: 20160507, 2016. **100**, S102-s103 DOI: 10.1097/01.tp.0000483259.57907.d4.
50. *Assessment report, Eplusa*. 2016: European Medicines Agency.
51. *clinicaltrials.gov NCT02201940*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201940?term=NCT02201940&rank=1>.
52. *clinicaltrials.gov NCT02220998*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220998?term=NCT02220998&rank=1>.
53. *clinicaltrials.gov NCT02201953*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201953?term=NCT02201953&rank=1>.
54. Soriano, V., et al., *Treatment of hepatitis C with new fixed dose combinations*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2017. **18**(12): p. 1235-1242.
55. *clinicaltrials.gov NCT02607800*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607800?term=NCT02607800&rank=1>.
56. *clinicaltrials.gov NCT02639338*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639338?term=NCT02639338&rank=1>.
57. *clinicaltrials.gov NCT02639247*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639247?term=NCT02639247&rank=1>.
58. *clinicaltrials.gov NCT01858766*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01858766?term=NCT01858766&rank=1>.
59. *clinicaltrials.gov NCT01909804*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01909804?term=NCT01909804&rank=1>.
60. *NICE Technology appraisal guidance [TA430] published 25 January 2017*. 2017; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA430/evidence>.

## 12 Appendices

### 12.1 Appendix 1, SmPC Maviret®

← Click

### 12.2 Appendix 2, SmPC Eplusa®

← Click

## 13 List of Tables

1. Chronic Hepatitis C by genotype
2. Prevalence of selected complications among patients registered in the Danish National Patient Registry with chronic hepatitis C
3. Outcomes specified in the protocol of 4<sup>th</sup> October 2017
4. Search strategy: MEDLINE<sup>®</sup> and EMBASE<sup>®</sup> Date: September 25, 2017
5. Search strategy: CENTRAL<sup>®</sup> Date: September 25, 2017
6. Excluded studies for glecaprevir/pibrentasvir
7. Study characteristics for ENDURANCE-1
8. Study characteristics for ENDURANCE-2
9. Study characteristics for ENDURANCE-3
10. Study characteristics for EXPEDITION-1
11. Study characteristics for SURVEYOR-II
12. Baseline characteristics for ENDURANCE-1
13. Baseline characteristics for ENDURANCE-2
14. Baseline characteristics for ENDURANCE-3
15. Baseline characteristics for EXPEDITION-1
16. Baseline characteristics for SURVEYOR-II
17. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir QD for 8 weeks in GT1, 2, 4-6, treatment experienced/naïve, non-cirrhotic patients
18. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir once daily for 12 weeks in GT1, 2 or 4-6, treatment experienced/naïve, cirrhotic patients
19. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir once daily for 8 weeks in GT3, treatment naïve, non-cirrhotic patients
20. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir once daily for 12 weeks in GT3, treatment naïve, cirrhotic patients
21. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir once daily for 16 weeks in GT3, treatment experienced, cirrhotic or non-cirrhotic patients
22. Overview of adverse events for glecaprevir/pibrentasvir
23. Adverse events by type for glecaprevir/pibrentasvir
24. Drug related AEs by type for glecaprevir/pibrentasvir
25. Serious adverse events and deaths for glecaprevir/pibrentasvir
26. Search strategy: MEDLINE<sup>®</sup> and EMBASE<sup>®</sup> Date: September 25, 2017

27. Search strategy: CENTRAL® Date: September 25, 2017
28. Reasons for full text exclusion
29. Study characteristics for ASTRAL-1
30. Study characteristics for ASTRAL-2
31. Study characteristics for ASTRAL-3
32. Study characteristics for POLARIS-2
33. Study characteristics for POLARIS-3
34. Study characteristics for POLARIS-4
35. Study characteristics for Everson et al
36. Study characteristics for Pianko et al
37. Baseline characteristics for ASTRAL-1
38. Baseline characteristics for ASTRAL-2
39. Baseline characteristics for ASTRAL-3
40. Baseline characteristics for POLARIS-2
41. Baseline characteristics for POLARIS-3
42. Baseline characteristics for POLARIS-4
43. Baseline characteristics for Everson et al
44. Baseline characteristics for Pianko et al
45. SOF/VEL for 12 weeks in GT1, 2, 4-6, treatment experienced/naive, non-cirrhotic patients
46. SOF/VEL RBV for 12 weeks in GT1, 2 or 4-6, treatment experienced/naive, cirrhotic patients
47. SOF/VEL for 12 weeks in GT3, treatment naïve, non-cirrhotic patients
48. SOF/VEL for 12-24 weeks in GT3, treatment naïve, cirrhotic patients
49. SOF/VEL for 12 weeks in GT3, treatment experienced, cirrhotic or non-cirrhotic patients
50. AEs reported for ≥5% of patient for any treatment regimen\*, ASTRAL 1-3
51. Serious adverse events and deaths for sofosbuvir/velpatasvir

## 14 List of Figures

1. PRISMA flow diagram for G/P
2. PRISMA flow diagram for SOF/VEL

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af kronisk hepatitis C

Handelsnavn	Maviret
Generisk navn	Glecaprevir/pibrentasvir
Firma	AbbVie Ltd
ATC-kode	J05AX
Virkningsmekanisme	Kombinationspræparat af to pan-genotypiske, direkte virkende antivirale midler, NS3/4A-proteasehæmmer (glecaprevir) og NS5A-hæmmer (pibrentasvir)
Administration/dosis	300 mg/120 mg glecaprevir/pibrentasvir én gang dagligt (tre tabletter á 100 mg/40 mg glecaprevir/pibrentasvir)
EMA Indikation	Kronisk hepatitis C hos voksne
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter ( $\geq 18$ år) med kronisk hepatitis C, virus genotype 1-4
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og Medicinrådets sekretariats arbejdsgruppe se bilag 1))	4. oktober 2017 4. oktober 2017 6322 1.0

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Glecaprevir/pibrentasvir .....	6
3	Kliniske spørgsmål .....	6
3.1	PICO .....	6
3.2	Valg af effektmål.....	8
3.2.1	Kritiske effektmål.....	8
3.2.2	Vigtige effektmål .....	9
3.2.3	Andre effektmål.....	10
4	Litteratursøgning .....	10
5	Databehandling/analyse.....	12
6	Referencer .....	14

## Forkortelser

CHMP:	Committee for Medicinal Products for Human Use
DAA:	Direct-acting Antivirals (Direkte virkende antivirale midler)
EMA:	European Medicines Agency
HCC:	Hepatocellulært karcinom
HCV:	Hepatitis C virus
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System (system til vurdering af evidens)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
SVR:	Sustained virologic response (Vedvarende virologisk respons)



## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere, hvilke kliniske spørgsmål der ønskes belyst i vurderingen af glecaprevir/pibrentasvir med henblik på generel ibrugtagning til patienter med kronisk hepatitis C virusinfektion. I protokollen angives definitioner af de populationer, komparatorer og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende glecaprevir/pibrentasvir modtaget den 29. juni 2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem glecaprevir/pibrentasvir og de valgte komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 6). Litteratursøgning og databehandling udføres, som beskrevet i protokollen.

## 2 Baggrund

Hepatitis C skyldes infektion med hepatitis C virus (HCV), der er en enkeltstretet RNA virus, som kan inficere cellerne i leveren og forårsage leverbetændelse (hepatitis). Hovedsmitekilden for HCV er inficeret blod. Den hyppigste smittevej er ved at dele sprøjte/kanyle i forbindelse med stofbrug, men virus kan også overføres seksuelt.

Ca. 40-95 % af HCV smittede udvikler en kronisk infektion [1]. Estimatet varierer og afhænger bl.a. af genotypen af den inficerende hepatitis C virus [1–3]. Det anslås, at to tredjedele af den danske patientpopulation udvikler en kronisk infektion [4]. En systematisk litteraturgennemgang fra 2008 estimerer, at efter 20 og 30 år vil hhv. 16 % og 41 % af patienter, der er inficeret med HCV, udvikle skrumpelever (cirrose) [5]. WHO rapporterer tilsvarende, at ca. 15-30 % af patienter med kronisk HCV udvikler cirrose inden for 20 år [3]. Derudover vil få procent af patienterne udvikle HCV relateret leverkræft, hvis infektionen ikke behandles [1,2]. Kronisk HCV infektion kan også medføre symptomer, der ikke er relateret til leveren såsom træthed, kryoglobulinæmi, non-Hodgkin lymfom, glomerulonefrit, artrit og type II diabetes [6–8]. Disse symptomer betegnes ekstrahepatiske manifestationer.

Der findes få estimater for størrelsen af den danske patientpopulation med kronisk HCV-infektion. Prævalensen af kronisk hepatitis C blev i 2007 estimeret til 0,49 %, svarende til ca. 21.000 personer ældre end 15 år [4]. Denne population inkluderede også de patienter, der endnu ikke var diagnosticeret med HCV-infektion. Af de ca. 9.000 patienter (54 %), der var diagnosticerede, blev 33,5 %, svarende til 3.000 personer, fulgt af en specialafdeling [4]. Derudover har RADS' fagudvalg for hepatitis C i baggrundsnotatet for behandling af kronisk hepatitis C estimeret, at ca. 7.000 var diagnosticeret. Det blev endvidere estimeret, at ca. 5.500 patienter blev fulgt på de danske specialafdelinger. Incidensen af hepatitis C i Danmark er ukendt, og alle estimater er behæftet med en betydelig usikkerhed. RADS-fagudvalget estimerede, at den gennemsnitlige incidens af patienter, der falder ind under de nuværende behandlingskriterier, er 225 patienter årligt [9]. Ifølge data fra Statens Serum Institut er der i gennemsnit blevet anmeldt 275 nye tilfælde af hepatitis C om året [10]. I 2016 blev der anmeldt 234 tilfælde af kronisk hepatitis C og seks tilfælde af akut hepatitis C [11]. Flertallet af disse er smittet for mange år siden og afspejler ikke den nuværende incidens.

HCV virus inddeles i seks genotyper, som har betydning for valg af medicinsk behandling. Genotype 1-4 er de hyppigste i Danmark (tabel 1), mens genotype 5 og 6 tilsammen udgør under 1 % af den danske

population [12]. Da genotype 5 og 6 på nuværende tidspunkt ikke udgør aktuelle HCV populationer i Danmark, vil disse genotyper ikke indgå i vurderingen om generel ibrugtagning af lægemidlet.

**Tabel 1. Kronisk hepatitis C infektionshyppighed fordelt på genotype 1-4 i den danske patientpopulation**

Genotype	Hyppighed [12]
1	46 %
2	8 %
3	43 %
4	3 %

\* I den nuværende ubehandlede population anslår fagudvalget, at genotype 1 udgør omkring 50 %, og genotype 3 udgør omkring 40 %.

## 2.1 Nuværende behandling

Kronisk hepatitis C virusinfektion behandles med forskellige direkte virkende antivirale midler (DAA) afhængig af virus genotype (se tabel 2–4). DAA virker ved at hæmme den virale livscyklus i flere forskellige faser [9], og formålet med behandlingen er derfor at fjerne den tilgrundliggende virale årsag og derved forhindre udvikling af cirrose og leverkræft. Aktuelt behandles kronisk hepatitis C virusinfektion med 2. generations DAA iht. den gældende RADS-vejledning og lægemiddelrekommandation gældende fra februar 2017 [13]. Det fremgår i RADS-vejledningen, at 2. generations DAA-midlerne til de forskellige genotyper er sidestillede. Gruppen af 2. generations DAA omfatter en række enkeltstoffer, som enten kombineres på tværs af formuleringer eller i faste kombinationspræparater. Den kortvarige behandling på 8-12 uger har karakter af en kur [9].

**Tabel 2. RADS anbefaling for behandling af hepatitis C genotype 1 [9]**

Lægemiddel og dosis	Kurlængde
elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur
Ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) 1 x dagligt + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt + dasabuvir (250 mg) 2 x dagligt*	12 uger = 1 kur
sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + simeprevir (150 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir (400 mg) coformuleret med ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt	8 eller 12 uger = 1 kur**
sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur

\* Ribavirin tillægges 2 x dagligt (vægtbaseret) i behandlingsperioden ved genotype 1a.

\*\* Kan afkortes til 8 uger i undergruppen uden cirrose og HCV-RNA ≤ 6 mio. IU/ml.

**Tabel 3. RADS anbefaling for behandling af hepatitis C genotype 2 [9]**

Lægemiddel og dosis	Kurlængde
sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt*	12 uger = 1 kur
sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur

\*Vurderes ikke længere at være et ligeværdigt behandlingsregime.

**Tabel 4. RADS anbefaling for behandling af hepatitis C genotype 3 [9]**

Lægemiddel og dosis	Kurlængde
sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur

**Tabel 5. RADS anbefaling for behandling af hepatitis C genotype 4 [9]**

Lægemiddel og dosis	Kurlængde
elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur
ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt og ribavirin 2 x dagligt (vægtbaseret)	12 uger = 1 kur
sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + simeprevir (150 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir (400 mg) coformuleret med ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger = 1 kur

Behandling af hepatitis C indledes efter igangsættelseskriterier defineret i RADS behandlingsvejledning [13]. Behandlingskriterierne omfatter, at patienter skal have positiv HCV-RNA og leverbiopsi eller gentagen leverstivhedsmåling (LSM) indikerende betydende fibrose (måles ved hhv. METAVIR  $\geq$  F2 eller fibroscan  $\geq$  10 kPa), eller at patienter skal have komplikationer og komorbiditet associeret til hepatitis C, der indicerer start af behandling (f.eks. lymfom, porfyri, kryoglobulinæmi, artrit). Patienter med klinisk/biokemisk oplagt cirrose kan behandles umiddelbart [13].

## 2.2 Glecaprevir/pibrentasvir

Glecaprevir/pibrentasvir er en kombinationstablet, der administreres oralt én gang dagligt á 3 tabletter. Tabletten indeholder den pangenotypiske NS3/4A proteasehæmmer, glecaprevir (100 mg) og den pangenotypiske NS5A serine proteasehæmmer (40 mg).

## 3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål indeholder specifikationer af patientgruppen, interventionen, komparator(er) (alternativet/-erne til interventionen) og effektmål.

### 3.1 PICO

1. *Hvad er den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C genotype 1 infektion i forhold til standardbehandling?*

#### *Population*

2. generations DAA behandlingserfarne og -naive patienter ( $\geq$  18 år) med kronisk hepatitis C genotype 1 infektion med eller uden cirrose.

#### *Intervention*

Glecaprevir/pibrentasvir (jf. punkt 2.2).

#### *Komparator*

Fra gældende RADS baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion [9] skal én af de ligestillede komparatorer til behandling af genotype 1 med eller uden cirrose jf. tabel 2 anvendes.

#### *Effektmål*

Se skema 6 under punkt 3.2.

2. *Hvad er den kliniske merværdi glecaprevir/pibrentasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C genotype 2 infektion i forhold til standardbehandling?*

*Population*

2. generations DAA behandlingserfarne og -naive patienter ( $\geq 18$  år) med kronisk hepatitis C genotype 2 infektion med eller uden cirrose.

*Intervention*

Glecaprevir/pibrentasvir (jf. punkt 2.2).

*Komparator*

Sofosbuvir (400 mg) koformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt jf. tabel 3. Fagudvalget vurderer, at i dansk klinisk praksis er dette den eneste standardbehandling til genotype 2, da sofosbuvir + ribavirin er inferiørt ift. sofosbuvir/velpatasvir.

*Effektmål*

Se skema 6 under punkt 3.2.

3. *Hvad er den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C genotype 3 infektion i forhold til standardbehandling?*

*Population*

2. generations DAA behandlingserfarne og -naive patienter ( $\geq 18$  år) med kronisk hepatitis C genotype 3 infektion med eller uden cirrose.

*Intervention*

Glecaprevir/pibrentasvir (jf. punkt 2.2).

*Komparator*

Fra gældende RADS baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion [9] skal én af de ligestillede komparatorer til behandling af genotype 3 med eller uden cirrose jf. tabel 4 anvendes.

*Effektmål*

Se skema 6 under punkt 3.2.

4. *Hvad er den kliniske merværdi af glecaprevir/pibrentasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C genotype 4 infektion i forhold til standardbehandling?*

*Population*

2. generations DAA behandlingserfarne og -naive patienter ( $\geq 18$  år) med kronisk hepatitis C genotype 4 infektion med eller uden cirrose.

*Intervention*

Glecaprevir/pibrentasvir (jf. punkt 2.2).

*Komparator*

Fra gældende RADS baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion [9] skal én af de ligestillede komparatorer til behandling af genotype 4 med eller uden cirrose jf. tabel 5 anvendes.

*Effektmål*

Se skema 6 under punkt 3.2.

### 3.2 Valg af effektmål

Tabel 6 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR) hvis muligt. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

#### Tabel 6. Oversigt over valgte effektmål

Vigtigheden er angivet for hvert effektmål. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i en af fire mulige kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed (1-9)	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel	Hændelsesrate
SVR12 rater	Kritisk	Alvorlige symptomer	5 procentpoint	92 %
Alvorlige bivirkninger (SAR)*	Vigtigt	Alvorlige bivirkninger	3 procentpoint	1 %
Bivirkninger	Vigtigt	Alvorlige bivirkninger	Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens beskrives narrativt og vurderes kvalitativt af fagudvalget	-
Livskvalitet	Vigtigt*	Helbredsrelateret livskvalitet	-	-
Hepatocellulært karcinom	Vigtigt	Alvorlige symptomer eller bivirkninger	1 procentpoint **	1 %

\*For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Det antages, at den kliniske merværdi vil blive estimeret på en gennemsnitsperiode på ca. 24 uger (12 uger efter endt behandling med 8 eller 12 ugers behandling).

\*\*Forudsætter sammenligneligt antal patienter med cirrose ved sammenligning mellem studier.

#### 3.2.1 Kritiske effektmål

##### SVR12

Vedvarende eliminering af HCV-RNA fra blodet betegnes "sustained virological response" (SVR). SVR vurderet 12 eller 24 uger efter endt behandling kaldes hhv. SVR12 og SVR24. I et udkast til FDAs guidelines for klinisk evaluering af DAA fremgår det, at flere kohortestudier viser en korrelation mellem SVR24 og kliniske effektmål såsom fibrose, mortalitet og leverkræft [14,15]. Der er yderligere fundet en korrelation mellem SVR12 og SVR24 [16]. På denne baggrund anbefaler FDA i et udkast til klinisk evaluering af DAA, at SVR12 benyttes som primært effektmål [14]. Tilsvarende anbefalinger findes i EMAs udkast til guideline for design af kliniske studier til evaluering af DAA [17]. SVR12 rater er desuden benyttet som effektmål i RADS

baggrundsnotat fra 2016 til at vurdere ligestilling af 2. generations DAA. SVR12 benyttes derfor også her som surrogatmål for helbredelse af hepatitis C infektion.

Fagudvalget har vurderet en hændelsesrate på 92 %, som skal danne grundlag for den statistiske analyse jf. punkt 5. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel på SVR12-raten er 5 procentpoint.

### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### *Alvorlige bivirkninger (SAR)*

En alvorlig bivirkning (serious adverse reaction, SAR) er en alvorlig skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel, hvor det er vurderet, at der er en kausal sammenhæng mellem lægemidlet og den uønskede reaktion. Bivirkningen skal opfylde en eller flere af følgende alvorlighedskriterier: resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af aktuelt hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som medfører en medfødt anomali eller misdannelse.

Da der findes meget få direkte sammenlignende studier på dette sygdomsområde, finder fagudvalget, at det er vigtigt at få opgjort alvorlige bivirkninger og ikke blot alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events, SAE), som ikke nødvendigvis er forårsaget af lægemidler.

Ved de eksisterende behandlinger findes meget få bivirkninger. Antaget at effekten af lægemidlerne er den samme, vil fagudvalget acceptere en forskel i SAR på op til 3 procentpoint, hvorfor dette er valgt som den mindste klinisk relevante forskel.

#### *Bivirkninger*

Der ønskes en liste over kendte bivirkninger til glecaprevir/pibrentasvir i form af udkast til produktresumé som godkendt af CHMP. Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens beskrives narrativt og vurderes af fagudvalget. Bivirkninger er et vigtigt mål for, hvordan lægemidlet tolereres, og hvilken uønsket virkning af både mild og alvorlig karakter patienter kan risikere at opleve i forbindelse med behandling.

#### *Livskvalitet*

Fagudvalget finder, at det er vigtigt at være opmærksom på den stigning i livskvalitet, der kan være som konsekvens af at blive behandlet. Da alle behandlingsregimer af kronisk hepatitis C er kurative, vil en potentiel forskel i livskvalitet mellem de forskellige behandlingsregimer kun være gældende i 12 uger. Taget de høje effekter og få bivirkninger ved eksisterende 2. generationsbehandlinger i betragtning vurderer fagudvalget, at forskellen på livskvalitet mellem to behandlingsregimer i 12 uger ikke skal være afgørende for, hvilken behandling der vælges. Da alle 2. generations DAA behandlinger er kurative, vil det være afgørende for patienter, om de modtager behandling, og ikke hvilken behandling som gives. I tiden efter behandling vil livskvaliteten afhænge af, om SVR blev opnået, og det er ikke relevant, hvilken behandling der blev brugt til at opnå SVR12.

Desuden vurderer fagudvalget, at de eksisterende redskaber til at måle livskvalitet er uhensigtsmæssige til at vurdere, hvilken forskel i livskvalitet to forskellige lægemidler kan give. Måleredskaberne er generiske og relaterer sig ikke specifikt til patienter med kronisk hepatitis C. Populationen, der behandles for hepatitis C, inkluderer ofte stofbrugere, som kan have store kortvarige udsving på baselinescoren. Da der på området findes meget få direkte sammenlignende studier, vil livskvalitetsdata derfor være behæftet med stor

usikkerhed afhængig af hvilke grupper af patienter der er inkluderet. Fagudvalget vurderer, at en evt. forskel i livskvalitet mellem to behandlinger vil være maskeret i de store udsving, der kan være for populationen generelt. Den mindste klinisk relevant forskel vil være behæftet med stor usikkerhed og fastsættes derfor ikke.

Endelig inkluderer de eksisterende måleinstrumenter ikke livskvaliteten vurderet af de pårørende, hvilket ofte vil være væsentligt at tage højde for.

#### *Hepatocellulært karcinom*

Flere medlemmer af fagudvalget har set tilfælde af hepatocellulært karcinom (HCC) umiddelbart efter behandlingen med 2. generations DAA. Hvis det viser sig, at der er en kausal sammenhæng mellem HCC og 2. generations DAA behandlinger, vurderer fagudvalget, at dette vil være en vigtig parameter for valget mellem behandlingerne. Fagudvalget finder, at det er relevant at belyse, om der er forskel på incidensen af HCC mellem de forskellige 2. generations DAA behandlingsregimer.

Fagudvalget har sat den mindste klinisk relevante forskel til 1-2 procentpoint. Da HCC er en konsekvens af cirrose, vil den mindste klinisk relevante forskel være højere (2 procentpoint), hvis en stor del af studiepopulationen har levercirrose. Derimod vil en lavere klinisk relevant forskel være gældende for en population udelukkende bestående af ikke-cirrotiske patienter, hvor incidensen af HCC forventes af være tæt på 0 %. Fagudvalget vurderer, at der gennemsnitligt er en hændelsesrate på 1 % i den population, der i øjeblikket bliver behandlet i Danmark.

### 3.2.3 Andre effektmål

#### *Mortalitet*

Globalt er det estimeret at omkring 700.000 personer årligt dør af HCV relaterede komplikationer, som cirrose, hepatocellulært carcinom (HCC) og leversvigt. Disse komplikationer er dog langsomt progredierende og forventes først at finde sted mange år efter initial infektion med HCV, som beskrevet i afsnit 2 [18]. I kliniske studier med korte opfølgningstider vil mortalitetsraten derfor sandsynligvis ikke afspejle lægemidlets effekt, men derimod forsøgsdeltagernes grad af leverskade ved baseline. Mortalitet er derfor ikke medtaget som effektmål.

## 4 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede studier (fuldtekstartikler) og data fra EMAs European public assessment report (EPAR). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser og kunne besvare de kliniske spørgsmål. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en reel sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, som hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i vurderingsrapporten vedrørende klinisk merværdi.

#### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs EPAR konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

<b>Lægemiddel</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Glecapreccir</li><li>• Pibrentasvir</li></ul> <p><i>Udover termer for det generiske navn skal handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved kombinationsformuleringer.</i></p>	<b>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND.</b>	<b>Indikation</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronisk hepatitis C</li></ul> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<b>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR.</b>		
<b>Komparatorer</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Termer for komparatorer jf. punkt 3.1</li></ul> <p><i>Udover termer for de(t) generiske navn(e) skal handelsnavn(e) og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx. ved kombinationsformuleringer.</i></p>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

### Udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal artiklens fuldtekst vurderes.



### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Studier ekskluderes på baggrund af de PICO-beskrivelser, der er angivet under hvert klinisk spørgsmål. Studierne skal rapportere mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål. Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, som kan besvare de kliniske spørgsmål, inkluderes data fra disse. Hvis der ikke findes randomiserede kontrollerede studier, kan data fra ukontrollerede kliniske studier inddrages.

Data kan også ekstraheres fra EMAs EPAR, selvom denne ikke identificeres i litteratursøgningen.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare de enkelte kliniske spørgsmål.

Alle relevante data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevante data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (fx. intention-to-treat (ITT) og per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal om muligt angives, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR. Hvis der findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. den præspecificerede population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (SVR12, behandlingsophør på grund af bivirkninger og SAE), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, skal den relative forskel være basis for de statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes baseret på den estimerede relative forskel for det antagne niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen, som er defineret af fagudvalget jf. punkt 3.2. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$  %-point). For SVR12 skal der laves en sensitivitetsanalyse, hvor den absolutte forskel er basis for den statistiske analyse.

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode [19]). Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Referencer

1. Kalafateli M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Pharmacological interventions for acute hepatitis C infection. In: Gurusamy KS, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. p. CD011644.
2. Hepatitis C - Statens Serum Institut.
3. WHO | Hepatitis C. WHO. 2017;
4. Christensen P, Hay G, Jepsen P, Omland L, Just S, Krarup H, Weis N, Obel N, Cowan S. Hepatitis C prevalence in Denmark -an estimate based on multiple national registers. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012;12(1):178. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/178>
5. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):418–31.
6. Zobair Younossi, Haesuk Park, Linda Henry, Ayoade Adeyemi and MS. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden- *ClinicalKey. Gastr*. 2016;150:1599–608.
7. Negro F, Esmat G. Extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Adv Res*. 2017 Mar;8(2):85–7.
8. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016 Feb;3(1):3–14.
9. RADS. Baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion. København; 2016.
10. Statens Serum Institut. Hepatitis C, individuelle anmeldelsespligtige sygdomme.
11. Statens Serum Institut. EPI-NYT Akut og kronisk Hepatitis C, 2016, Mæslinger i Aarhus, Ny gonorré-anmeldelsesformular. Vol. Uge 11. København; 2017.
12. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, Marinho RT, Sherman M, Ryder SD, Sperl J, Akarca U, Balik I, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Buti M, Calinas F, Calleja JL, Cheinquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HSM, Cornberg M, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, Duberg AS, El-Sayed MH, Ergör G, Esmat G, Estes C, Falconer K, Félix J, Ferraz MLG, Ferreira PR, Frankova S, García-Samaniego J, Gerstoft J, Gira JA, Goncales FL, Gower E, Gschwantler M, Guimarães Pessôa M, Hézode C, Hofer H, Husa P, Idilman R, Kåberg M, Kaita KDE, Kautz A, Kaymakoglu S, Krajden M, Krarup H, Laleman W, Lavanchy D, Lázaro P, Marotta P, Mauss S, Mendes Correa MC, Müllhaupt B, Myers RP, Negro F, Nemecek V, Örmeci N, Parkes J, Peltekian KM, Ramji A, Razavi H, Reis N, Roberts SK, Rosenberg WM, Sarmiento-Castro R, Sarrazin C, Semela D, Shiha GE, Sievert W, Stärkel P, Stauber RE, Thompson AJ, Urbanek P, van Thiel I, Van Vlierberghe H, Vandijck D, Vogel W, Waked I, Wedemeyer H, Weis N, Wiegand J, Yosry A, Zekry A, Van Damme P, Aleman S, Hindman SJ. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014;21:5–33.
13. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af kronisk hepatitis B Formål. 2016;1–5.
14. Administration USD of H and HSF and D. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection : Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection : Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment Draft. 2016.

15. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis*. 2015 Sep;61(5):730–40.
16. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, Zeng W, Murray J, Birnkrant D. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1450–1455.e2.
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for the treatment of chronic hepatitis C draft. Vol. 44. 2016.
18. World Health Organization. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection [Internet]. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. 2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227200>
19. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jun;50(6):683–91.

## Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og sekretariatets arbejdsgruppe

### *Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverbetændelse*

<i>Navn:</i>	<i>Udpeget a:f</i>
Peer Brehm Christensen Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Syddanmark
Henrik Bygum Krarup Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
Jan Gerstoft Professor, overlæge	Region Hovedstaden
2 patienter	Danske Patienter
Thomas Loof Hedegård Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Kim Peder Dalhoff Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Mette Skalshøj Kjær Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

### *Medicinrådets sekretariat*

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Susanne Thiesen Gren Mail: <a href="mailto:sge@medicinraadet.dk">sge@medicinraadet.dk</a> Mobil: 21 34 00 19	Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø
<i>Fagudvalgs koordinator:</i> Ilse Linde Mail: <a href="mailto:ili@medicinraadet.dk">ili@medicinraadet.dk</a> Mobil: 21 34 24 90	
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Susanne Thiesen Gren, Thea Christensen, Ilse Linde, Jan Odgaard-Jensen, Ole Nørgaard og Kirsten Holdt Henningsen	