

# 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 .....	13

## 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 relevante 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 ansøgningsskemaet 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.

<p><b>Lægemiddel</b></p> <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>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND.</i></p>	<p><b>Indikation</b></p> <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>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR.</i></p>		
<p><b>Komparatorer</b></p> <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	