

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 (≥ 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 enkeltstrengt 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 behandlingslængde på 8 til 16 uger. Se tabel 2 for behandlingslængden for specificerede populationer.

Tabel 2. EMAs anbefalede behandlingsvarighed 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 placebogrunder 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 forsøgsdeltagerne 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 behandlingstidspunkter [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 behandlingstidspunkt.

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]	99 % (96-100% [†]) 348/351	NC 38 % TE (IFN/SOF)	ASTRAL-1 [25]	99 % (96-100 % [†]) 323/328	19 % CC* 32 % TE (ekskl. DAA)*
Expedition-1 (12 uger) [17]	99 % (94-100 % [†]) 89/90	100 % CC* 25 % TE (ekskl. DAA)*	POLARIS-2 [27]	98 % (96-100 % [†]) 228/232 #	19 % CC, 23 % TE (ekskl. DAA)*
SURVEYOR-I Part 2 (8 uger) [18]	97 % (85-99 %) 33/34	NC 15 % TE (ekskl. DAA)	POLARIS-4 [28] GT1a	89 % (75-96 % [†]) 39/44	46 % CC* 100 % TE
			GT1b	97 % (77-100 % [†]) 21/22	(DAA ÷ NS5A-inhibitor)*
			NCT01858766/ Everson [23]	100 % (88-100 %) 28/28	NC TN
			NCT01909804/ Pianko [24]	100 % (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 glecapevir/pibrentasvir varierede SVR12 fra 97 %-99 %. SVR12 er ikke opgjort separat for genotype 1a og genotype 1b for patienter, der modtog glecapevir/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: 97 %-99 % Sofosbuvir/velpatasvir: 97-100 %
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]	98 % (94,1-99,3%) 142/145	NC 12,4 % TE (IFN/SOF)	ASTRAL-1 [25]	100 % (97-100 %) 104/104	19 % CC* 32 % TE (ekskl. DAA)*
Expedition-1 (12 uger) [17]	100 % (89-100 %†) 31/31	100 % CC 25 % TE (IFN/SOF)*	ASTRAL-2 [26]	99 % (84-94 %) 133/134	14 % CC 14 % TE (IFN-baseret)
SURVEYOR-II part 2 (8 uger) [18]	98 % (90-100 %) 53/54	NC 13 % TE (ekskl. DAA)	POLARIS-2 [27]	100 % (93-100 % †) 53/53	19 % CC* 23 % TE (ekskl. DAA)*
			POLARIS-4 [28]	97 % (84-100 % †) 32/33	46 % CC* 100 % TE (DAA÷ NS5A inhibitor)*
			NCT0185876 6/Everson GT2, 4-6 [23]	95 % (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: 98-100 % Sofosbuvir/velpatasvir: 95-100 %
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, behandlingserfaring	Studie m. GT3 subgruppe	SVR12 (n/N patienter)	Cirrose status, behandlingserfaring
ENDURANCE-3 (8 uger) [16]	95 % (92-98 %) 149/157	NC TN	ASTRAL-3 [26]	95 % (76-99 %) 264/277	29 % CC, 26 % TE (ekskl. DAA)
SURVEYOR-II part 3 (12 uger) [19]	98 % (97-99 %) 39/40	100 % CC TN	POLARIS-2 [27]	97 % (90-99 % †) 86/89	19 % CC* 23 % TE (ekskl. DAA)*
SURVEYOR-II part 3 (16 uger) [19]	95 % (78-99) 21/22	NC 100 % TE (IFN/SOF)	POLARIS-3 [27]	96 % (91-99 %) 105/109	100 % CC, 29 % TE, ekskl. DAA
SURVEYOR-II part 3 (16 uger) [19]	96 % (86-99 %) 45/47	100 % CC 100 % TE (IFN/SOF)	POLARIS-4 [28]	85 % (72-93 % †) 44/52	46 % CC* 100 % TE (DAA÷ NS5A inhibitor)*
SURVEYOR-II part 2 (12 uger) [22] #	100 % (89-100 % †) 24/24	100 % CC TN	NCT01909804 /Pianko [24]	100 % (87-100 %) 27/27	NC 100 % TE (ekskl. DAA)
SURVEYOR-II part 2 (16 uger) [22] #	75 % (19-99 % †) 3/4	100 % CC 100 % TE (ekskl. DAA)	NCT01909804 /Pianko [24]	88 % (70-98 %) 23/26	100 % CC 100 % TE (ekskl. DAA)
SURVEYOR-II part 2 (8 uger) [18] #	97 % (83-99 %) 28/29	TN	NCT01858766/E verson [23]	93 % (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: 95-100 % Sofosbuvir/velpatasvir: 88-100 %
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]	93 % (83,6-97,3 %) 54/58	NC 16 % TE (ekskl. DAA)	ASTRAL-1 [25]	100 % (97-100 %) 116/116	19 % CC, 23 % TE (ekskl. DAA)*
SURVEYOR-II part 4 (8 uger) [15]	93 % (82-99 %†) 43/46	NC 16 % TE (ekskl. DAA)	POLARIS-2[27]	98 % (91-100 %†) 56/57	19 % CC, 23 % TE (ekskl. DAA)*
Expedition-1 (12 uger) [17]	100 % (79-100 %†) 16/16	100 % CC 16 % TE (ekskl. DAA)	NCT01858766 / Everson GT2. 4-6 [23]	95 % (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: 93-100 % Sofosbuvir/velpatasvir: 95-100 %
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 ≥ 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 ≥ 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	Medicinerådets 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

Medicinerådet 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
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: medicinraadet@medicinraadet.dk
<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
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ^{2,3}
Missing data	Lav	Alle patienter, der modtog behandling, indgik i efficacy og safety-sæt.
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.
HCC	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
Selection of reported results	Lav	Primært endepunkt er beskrevet i conferenceabstract.
Overall bias	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias.

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

² [16]

³ [13]

ENDURANCE-1

Bias	Risk of bias	Forklaring
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹

Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ^{2,3}
Missing data	Ingen information	Resultater er endnu ikke publiceret separat.
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.
HCC	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
Selection of reported results	Lav	Resultater er publiceret i konference poster. ⁴
Overall bias	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias.

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

² [14]

³ [13]

⁴ http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_32.htm

EXPEDITION-1

Bias	Risk of bias	Forklaring
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ^{2,3}
Missing data	Lav	Der er data for hele ITT populationen. ²
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.
HCC	Lav	Selvom studiet var open-label, vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
Selection of reported results	Lav	Primære og sekundære effektmål er rapporteret. ²

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

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

² [17]

³ [13]

SURVEYOR I

Bias	Risk of bias	Forklaring
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ^{2,3}
Missing data	Lav	Der er data for hele ITT populationen. ²
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.
HCC	Lav	Selvom studiet var open-label, vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
Selection of reported results	Lav	Det primære effektmål er rapporteret. ²
Overall bias	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias.

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

² [20]

³[13]

SURVEYOR-II

Bias	Risk of bias	Forklaring
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ^{2,3}
Missing data	Lav	Der er data for hele ITT populationen.
Measured outcomes		

SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.
HCC	Lav	Selvom studiet var open-label, vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
Selection of reported results	Lav	Primært effektmål er rapporteret ² .
Overall bias	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias

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

²[22][18]16]

³ [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
Random sequence generation	Uklar	Det fremgår ikke, hvordan randomiseringen er foregået. Kun at randomiseringen var en 2:1 ratio og stratificeret efter behandlingserfaring.
Allocation concealment	Uklar	Det fremgår ikke, hvordan allokeringen er foregået.
Blinding of participants and personnel	Uklar	Det fremgår, at studiet var dobbelt-blindet, men ikke hvordan blindingen er sikret ¹ . De patienter, der modtog placebo, fik G/P efter endt placebobehandling. ²
Blinding of assessment	Uklar	Det fremgår, at studiet var dobbelt-blindet, men ikke hvordan blindingen er sikret. ¹
Incomplete outcome data	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.
Selective reporting	Lav	Det primære effektmål er beskrevet.
Other sources of bias	Lav	Ingen.
Over-all risk of bias	Lav/uklar	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias,

¹[15]

²Fra 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
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ²
Missing data	Lav	En patient ud af 741, som indgik i forsøget, droppede ud før administration af første dosis. Der er data på de resterende forsøgsdeltagere. ²
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.
HCC	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
Selection of reported results	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.
Overall bias	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias.

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

² [25]

ASTRAL-2

Bias	Risk of bias	Forklaring
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ²
Missing data	Lav	I sof/vel-armen udeblev 1 ud af 135 fra behandlingen efter randomisering. ²
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.
HCC	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
Selection of reported results	Lav	Der er rapporteret på studiets primære effektmål ² .
Overall bias	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias,

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

² [26]

ASTRAL-3

Bias	Risk of bias	Forklaring
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ^{2,3}
Missing data	lav	I sof/vel-armen udeblev 1 ud af 278 fra behandlingen efter randomisering. 2 ud af 278 var lost-to-follow up. ²
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.

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

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

² [26]

POLARIS-2

Bias	Risk of bias	Forklaring
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ^{2,3}
Missing data	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. ²
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.
HCC	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
Selection of reported results	Lav	Der er rapporteret på studies primære effektmål ² .
Overall bias	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias

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

² [27]

PORALIS-3

Bias	Risk of bias	Forklaring
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ^{2,3}
Missing data	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. ²
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.
HCC	Lav	Selvom studiet var open-label, vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
Selection of reported results	Lav	Der er rapporteret på studies primære effektmål ² .
Overall bias	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias

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

² [27]

POLARIS-4

Bias	Risk of bias	Forklaring
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Ingen information	Dosis og frekvens er ikke beskrevet i publikationen. ²
Missing data	Lav	2 ud af 151 randomiserede patienter var lost-to-follow up.
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.

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

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

² [28]

EVERSON et al

Bias	Risk of bias	Forklaring
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.
Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ^{2,3}
Missing data	Lav	Alle randomiserede forsøgsdeltagere indgik i analysen.
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.
HCC	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
Selection of reported results	Lav	Der er rapporteret på studiets primære effektmål ² .
Overall bias	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias

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

² [23]

PIANKO et al

Bias	Risk of bias	Forklaring
Confounding	Lav	Ingen tydelig tegn på at der kan være skævvridning af resultaterne pga. en confounding-faktor.
Selection of participants into the study	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.

Classification of intervention	Lav	Interventionen er klart beskrevet. ¹
Deviations from intended interventions	Lav	Intervention afveg ikke fra det planlagte. ²
Missing data	Lav	Alle randomiserede forsøgsdeltagere indgik i analysen.
Measured outcomes		
SVR12	Lav	Da SVR12 er en laboratorieværdi, vurderes det ikke, at resultatet bliver påvirket af, at studiet er open-label.
SAR	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.
Bivirkninger	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.
HCC	Lav	Selvom studiet var open-label vurderes det, at der er ringe sandsynlighed for, at det vil påvirke hændelsesraten af hepatocellulært karcinom.
Selection of reported results	Lav	Der er rapporteret på studies primære effektmål ² .
Overall bias	Lav	Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er anledning til at tro, at der er risiko for bias

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

² [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 ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint blev ikke nået: G/P (3 studier): 97-99 % S/V (5 studier): 97-100 %	⊕○○○ VERY LOW	KRITISK
Alvorlige Bivirkninger									
9 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint blev ikke nået: G/P (6 studier): 1/2265, 0,04 % S/V (3 studier): 0/1035, 0 % (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG
HCC									
10 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 1 procentpoint blev ikke nået: G/P (7 studier): 6/2369, 0,3 % S/V (3 studier): 0/1035, 0 % (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG

CI: Confidence interval

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

² Sammenligningen er indirekte, da der ikke findes direkte sammenlignende studier.

³ 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 ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint blev ikke nået: G/P (2 studier): 98-100 % S/V (5 studier): 95-100 %	⊕○○○ VERY LOW	KRITISK
Alvorlige Bivirkninger									
9 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint blev ikke nået: G/P (6 studier): 1/2265, 0,04 % S/V (3 studier): 0/1035, 0 % (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG
HCC									
10 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 1 procentpoint blev ikke nået: G/P (7 studier): 6/2369, 0,3 % S/V (3 studier): 0/1035, 0 % (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG

CI: Confidence interval

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

² Sammenligningen er indirekte, da der ikke findes direkte sammenlignende studier.

³ 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 ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint blev ikke nået: G/P (2 studier): 95-100 % S/V (6 studier): 88-100 %	⊕○○○ VERY LOW	KRITISK
Alvorlige Bivirkninger									
9 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint blev ikke nået: G/P (6 studier): 1/2265, 0,04 % S/V (3 studier): 0/1035, 0 % (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG
HCC									
10 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 1 procentpoint blev ikke nået: G/P (7 studier): 6/2369, 0,3 % S/V (3 studier): 0/1035, 0 % (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG

CI: Confidence interval

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

² Sammenligningen er indirekte, da der ikke findes direkte sammenlignende studier.

³ 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 ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint blev ikke nået: G/P (2 studier): 93-100 % S/V (3 studier): 95-100 %	⊕○○○ VERY LOW	KRITISK
Alvorlige Bivirkninger									
9 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint blev ikke nået: G/P (6 studier): 1/2265, 0,04 % S/V (3 studier): 0/1035, 0 % (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG
HCC									
10 (EPAR)	De facto observationelle + 1 randomised trials ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	Serious ³	none	Den mindste klinisk relevante forskel på 1 procentpoint blev ikke nået: G/P (7 studier): 6/2369, 0,3 % S/V (3 studier): 0/1035, 0 % (data samlet for alle genotyper)	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIG

CI: Confidence interval

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

²Sammenligningen er indirekte, da der ikke findes direkte sammenlignende studier.

³Der 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 ₁₀ 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 ₁₀ 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 %)