



Sofosbuvir (Sovaldi)

vid kronisk hepatit C i kombination med ribavirin, med eller utan pegylerat interferon

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2013-12-03

Datum för leverans: 2014-01-24

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet. Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatör (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Regulatorisk information

Godkänd Europa/Sverige: 2014-01-16

Beviljad läkemedelsförmån via TLV: Ansökan om läkemedelsförmån är inskickad till TLV.

ATC-kod: J05A

Rapport

Allmänt om substansen

Sofosbuvir (GS-7977; Sovaldi) från Gilead Sciences (Foster City, CA, USA) är en nukleotidanalog som selektivt hämmar NS5B-polymerasberoende (directed) hepatit C-virus - RNA-replikation *in vitro*. Sofosbuvir är en prodrug, som omvandlas i leverceller (hepatocyter) till den aktiva uridintrifosfat-formen, som medför att replikationen av virusgenomet stannar upp.

Sofosbuvir hämmar hepatit C-virus (HCV) av de olika genotyperna 1 – 4 i liknande utsträckning *in vitro*. Det ges peroralt i doseringen 400 mg en gång om dagen. Klinisk effekt har visats vid genotyp 1, 2 och 3 [1]. Ansökan till FDA ska enligt företaget stödja sofosbuvir i kombination med ribavirin för patienter med HCV genotyp 2 och 3 samt sofosbuvir i kombination med ribavirin och peg-interferon för behandlingsnaiva patienter med HCV genotyp 1, 4, 5 och 6 [12].

Ribavirin och peg-interferon utgör grunden i behandlingen av HCV [2,3].

Vid HCV genotyp 1 är även proteashämmarna boceprevir och telaprevir godkända i kombination med ribavirin och peg-interferon. På grund av kontraindikationer är många patienter inte lämpade för behandling med peg-interferon.

Förväntat godkännande

Positiv opinion hos EMA 2013-11-21, vilket innebär ett sannolikt försäljningsgodkännande i slutet av januari 2014.

EMA har gett ett utlåtande för ”compassionate use” av sofosbuvir för patienter smittade med hepatit C. Bedömningsrapporten och villkoren för användning i detta sammanhang är ännu inte publicerade [15]. De gäller patienter med hepatit C:

- Som är uppsatt på väntelista för levertransplantation och behöver behandling för att undvika återinfektion av transplantatet
- Eller har transplanterats och återinsjuknat i aggressiv hepatit C-infektion resulterande i progressiv och försämrad leversjukdom med hög risk för död eller dekompenenserad leversvikt inom tolv månader utan behandling.

Kliniskt behov och patientpopulation

Hepatit C-prevalensen i världen uppskattas till cirka två procent, med stor variation mellan geografiska områden. I Sverige uppskattas prevalensen till mindre än 0,5 procent, vilket motsvarar cirka 45 000 personer. Intravenöst missbruk är den dominerande smittvägen i Sverige. Cirka 10 – 40 procent av alla smittade spontanläker sin infektion inom ett år, medan övriga blir kroniskt infekterade.

Det finns sex olika genotyper av HCV, varav 1 och 4 anses mildare, men är svårare att behandla, än 2 och 3 [3,13]. Genotyp 5 och 6 har man begränsad erfarenhet av i Sverige och behandlingsrekommendationerna är de samma som för genotyp 4.

Förskrivarkategori

Läkare som handlägger patienter med hepatit C, primärt infektionsläkare och gastroenterologer.

Rekommenderad behandling idag

Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) uppdaterade i samarbete med läkemedelsverket i 2011 behandlingsrekommendationerna för hepatit C [3]:

Behandling vid akut infektion

Hos patienter som fortfarande är HCV-RNA-positiva tre månader efter insjuknande:

- Peginterferon alfa-2a eller peginterferon alfa-2b i 24 veckor (monoterapi)

Behandling vid kronisk infektion

- Genotyp 1: Trippelbehandling med peginterferon alfa-2a + ribavirin och antingen telaprevir eller boceprevir i 24 – 48 veckor beroende på sjukdomsklassificering och läkemedel
- Genotyp 2 och 3: Peginterferon + ribavirin i (12) - 24 – 48 veckor
- Genotyp 4 – 6: Peginterferon + ribavirin i 24 – 48 veckor

Cirka 70 procent av alla patienter svarar adekvat med SVR (sustained viral response) med nuvarande behandling. Om ribavirin inte kan ges rekommenderas peginterferon i monoterapi i 48 veckor, oavsett genotyp.

Cirka sex procent av patienter avbryter behandlingen på grund av biverkningar [14].

Vid kontraindikation för interferon saknas i dag godkända behandlingsalternativ (se tabell 4).

Kostnad

Priset är inte satt för sofosbuvir. Kostnad för nuvarande behandling:

48 veckor ribavirin – 65 till 79 Tkr

48 veckor peginterferon alfa – 82 till 101 Tkr

Observera att man för till exempel genotyp 1 behandlar med ribavirin + peginterferon + telaprevir eller boceprevir

Telaprevir (Incivo) kostar 235 Tkr för en kur. Boceprevir (Victrelis) kostar 188 Tkr till 251 Tkr. Nivå beror av dos och behandlingstid. Kostnad för ribavirin och peg-interferon tillkommer. Denna kostnad kan vara högre för behandling med boceprevir på grund av större chans till förkortad total behandlingstid (24 veckor) med telaprevir [3].

Klinisk effekt

Flera omfattande kliniska prövningar på sofosbuvir har publicerats [1]. Under pågående behandling svarar nästan alla patienter med att viruset inte längre kan detekteras med känslig PCR-metod. Redan efter fyra veckor kan man se en tydlig effekt. Behandlingen har getts tillsammans med ribavirin, men både med och utan peginterferon.

Det viktigaste effektmåttet i dessa studier har varit avsaknad av HCV 12 veckor efter avslutad behandling; så kallad sustained virological response (SVR). Några studier redovisar även SVR 24 veckor efter avslutad behandling – ett effektmått som en nyligen publicerad översiktsartikel anser vara en god prediktor för långtidseffekten [2].

I de flesta kliniska prövningarna på sofosbuvir har patienterna erhållit sofosbuvir i tolv veckor. I nästan alla studier har man kombinerat sofosbuvir med ribavirin med eller utan tillägget av peg-interferon. Patienter med HCV-genotyp 1,2,3,4,5 eller 6 har inkluderats i de olika studierna. Tillräckligt omfattande patientantal redovisas för genotyp 1, 2 och 3. Studierna har största fokus på genotyp 2 och 3 där behandlingsarsenalen är begränsad till ribavirin och interferon. Vid behandling av genotyp 1 används idag telaprevir eller boceprevir i kombination med ribavirin och interferon. Någon jämförande studie mellan sofosbuvir och dessa behandlingsalternativ har inte presenterats.

Genotyp 2 och 3

Mest omfattande data presenteras avseende genotyp 2 och 3. En tidig randomiserad studie (ELECTRON [4]) som beskriver effekten på 40 obehandlade patienter med genotyp 2 eller 3 redovisade ett 100-procentigt virussvar 24 veckor efter avslutad behandling med kombination av sofosbuvir och ribavirin under tolv veckor, hos patienter både med och utan tillägg av peg-interferon. Enbart sofosbuvir gavs till tio patienter, och medförde SVR hos 60 procent.

I en annan randomiserad placebokontrollerad studie på patienter med genotyp 2 eller 3 som av olika anledningar (kontraindikation för 43 – 46 procent av patienterna; patientens beslut för 42 – 49 procent) inte var lämpade för peg-interferonbehandling (POSITRON [5]) jämfördes kombinationen sofosbuvir och ribavirin mot placebo under tolv veckors behandlingstid. Direkt efter den tolfte behandlingsveckan hade samtliga patienter (207/207) som behandlades med sofosbuvir och ribavirin svarat med virologisk respons jämfört med ingen i gruppen som enbart erhöll ribavirin (0/71). Tolv veckor efter avslutad behandling var andelen patienter med SVR i sofosbuvir/ribavirin gruppen 78 procent (161/207). Av patienterna utan levercirrhos svarade 81 procent jämfört med 61 procent med levercirrhos.

Patienter med genotyp 2 eller 3 som tidigare hade behandlats med peg-interferon, men där interferonbehandlingen hade avslutats på grund av icke-respons (24 – 26 procent) eller återfall (74 – 76 procent) inkluderades i en tredje studie som jämförde 12 med 16 veckors behandling med sofosbuvir och ribavirin (FUSION [5]). Även i denna studie rapporteras virologisk respons hos samtliga patienter i båda behandlingsgrupper under pågående behandling (195/195), och hos nästan alla (97 – 98 procent) redan efter fyra veckor. Tolv veckor efter

avslutad behandling var SVR 50 procent i gruppen som behandlades 12 veckor och 73 procent i gruppen som behandlades under 16 veckor. Av patienterna utan levercirrhos svarade 61 – 76 procent jämfört med 31 – 66 procent med levercirrhos.

Tidigare obehandlade patienter med HCV med genotyp 2 och 3 har även studerats i en non-inferiority studie som jämförde 12 veckor med sofosbuvir och ribavirin med peg-interferon och ribavirin under 24 veckor (FISSION [6]). Vid genotyp 2 gav sofosbuvir/ribavirin en statistiskt signifikant bättre effekt (97 %) på SVR 12 än peg-interferon/ribavirin (78 %). Hos patienter med genotyp 3 gav såväl sofosbuvir/ribavirin som peg-interferon/ribavirin SVR 12 på cirka 60 procent (Tabell 1).

I POSITRON, FUSION och FISSION svarade patienterna med genotyp 2 bättre på behandlingen jämfört med genotyp 3 (Tabell 1). Utfallet 24 veckor efter avslutad behandling rapporteras ej.

Andra genotyper inklusive genotyp 1

Effekten av sofosbuvir har även studerats på patienter med HCV genotyp 1, i kombination med ribavirin med eller utan tillägg av peginterferon (Tabell 2). I många studier inkluderades patienter med inte enbart genotyp 1, men även 4, 5 och 6 [6, 7, 8, 9] men den absoluta majoriteten utgjordes av patienter med genotyp 1. I den så kallade NEUTRINO-studien [6] hade nästan 90 procent av de 327 patienterna genotyp 1 och 9 procent genotyp 4. Endast några enstaka patienter (n=7) hade genotyp 5 eller 6. SVR 12 låg på 90 procent för alla genotyperna. Det förefaller som om genotyp 1a svarar något bättre på behandlingen jämfört med 1b (tabell 2). På grund av det låga antalet patienter med genotyp 5 eller 6 är denna studie underdimensionerad för att visa effekt på patienter med dessa genotyper. SVR 24 veckor efter avslutad behandling på patienter med genotyp 1 redovisas i en tidig studie (ATOMIC (Tabell 3)).

Kliniska observanda

Sofosbuvir tolereras väl och i de stora studierna rapporteras endast ett fåtal studieavbrott på grund av biverkningar. Jämfört med peg-interferon förefaller biverkningsmönstret för sofosbuvir vara lindrigare. En översiktsartikel om interaktioner för antivirala läkemedel [10] påpekar att sofosbuvir genomgår fosforylering till den aktiva metaboliten GS-331007. Således är CYP-enzym inte involverade, varför man inte förväntar sig samma läkemedelsinteraktionsproblematik som vid proteashämmarna som används i HCV-behandling i dagsläget. Studier avseende läkemedelsinteraktion för sofosbuvir fokuserar på modersubstansen och inte på den antiviralt aktiva metaboliten GS-331007, och har inte kunnat visa några interaktioner än.

Läkemedlet utsöndras renalt och dosen skall justeras efter njurfunktion. Vid leversvikt av Child–Pugh klass B och C ökar halten av sofosbuvir, medan metabolitkoncentrationen är oförändrad. Den antivirala effekten är sämre vid levercirrhos vilket har föreslagits kunna bero på försämrade fosforyleringsförmåga.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Sofosbuvir är ett per oralt läkemedel som kommer att receptförskrivas.

Idag används telaprevir eller boseprevir som tilläggsbehandling för patienter med genotyp 1. Sofosbuvir har bättre effekt, medför kortare behandlingstider, har färre biverkningar, samt har färre interaktioner med andra läkemedel, jämfört med dagens standardbehandlingar. Om

sofosbuvir registreras blir det sannolikt under den närmaste tiden första linjens terapi, i kombination med ribavirin och i vissa fall interferon och ribavirin, vid behandling av hepatit C oberoende av genotyp. Ytterligare antivirala läkemedel är dock i ”pipeline” och behandlingskartan kommer sannolikt åter ritas om inom de närmaste åren. Läkemedlet kan användas till patienter som inte kan använda peg-interferon.

Ofta är det de som är i störst behov av behandlingen, det vill säga de som är svårast sjuka, som idag svarar sämst och har flest och allvarligast biverkningar. En kronisk hepatit C-infektion kan leda till skrumplever, levercancer och en förtida död. För dessa patienter har sofosbuvir ett mycket stort potentiellt värde.

Många patienter med hepatit C har en asymtomatisk och väsentligen godartad sjukdom med endast långsam fibrosprogression. Kostnaden för sofosbuvir är inte fastställd men kan bli hög. När fler patienter än idag blir tillgängliga för behandling på grund av färre biverkningar, färre kontraindikationer och bättre effekt kan kostnaden för sjukvården bli hög. Det är viktigt att behandlingsindikationerna blir tydliga i kommande uppdaterade vårdprogram.

Samtidigt kan vissa kostnader minska vid sofosbuvirbehandling. Kostnaderna för interferon och ribavirin blir lägre på grund av kortare behandlingstider. Kringkostnader för återbesök, personal och laboratorieundersökningar torde också minska jämfört med dagens behandlingar eftersom sofosbuvir medför kortare behandlingstid, har färre biverkningar, kräver mindre monitorering och färre återbesök. Antalet sjukskrivningar under behandling (vanligt idag p.g.a. biverkningar) torde också minska. Slutligen kan en ökad utläkningsfrekvens minska långtidskonsekvenserna och därmed kostnaderna för sjukvården på sikt

Andra avslutade och pågående studier

Utöver de studierna som berörs här föreligger även en studie av Osinusi på patienter med HCV genotyp 1 där man undersöker vilken dos av ribavirin i kombination med sofosbuvir som ger det bästa svaret [9]. Patienter som fick ribavirin baserad på kroppsvikt (1000 mg/dag om <75 kg, 1200 mg/dag om \geq 75 kg) hade bättre SVR24 (68%) jämfört med patienter som fick lågdos (600 mg/dag) ribavirin (48%).

Vid sökning i www.clinicaltrials.gov framkommer 30 studier med sofosbuvir, varav fyra är avslutade (”completed”), åtta fortfarande rekryterar patienter, och de övriga är aktiva men nya patienter rekryteras ej (”active not recruiting”).

En av dessa, fas III-studien ION-3 (NCT01851330), undersöker effekten av ledipasvir i kombination med sofosbuvir, med eller utan tillägg av ribavirin, för patienter med HCV genotyp 1. Vid positivt resultat skulle det kunna bli möjligt att utesluta interferon i behandlingen av denna patientgrupp. Studien beräknas klar till december 2014.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Genom horizon scanning-arbetet har vi kännedom om ytterligare 15 nya substanser i pipeline för behandling av kronisk hepatit C. Möjligt godkännande för dessa ligger från och med början av 2014 fram till och med 2017. De är NS5A-hämmare, polymerashämmare, proteashämmare och icke-nukleosidhämmare. Vissa av dem är avsedda för användning i kombination med varandra.

Ytterligare fyra nukleotidanaloger för behandling av hepatit C befinner sig under utveckling: Mericitabine, IDX-184, ALS-2200, ALS-2158 [11].

För simeprevir, en NS3/4A-proteashämmare för behandling av HCV, ligger registreringsansökan inne hos EMA.

Uppföljningsmöjligheter

Läkemedlet kan följas upp med sedvanlig läkemedelsstatistik och patientdatabasen InfCare Hepatit.

Andra marknader

Registreringsansökan är även inlämnad till FDA i USA.

Företagets marknadsföring

I pressmeddelande säger Gilead att det kvarstår angelägna medicinska behov för individer diagnostiserade med kronisk hepatit C-infektion. Studie har visat, säger man, hög grad av effekt i kliniska prövningar och gynnsam säkerhetsprofil för sofosbuvir samtidigt som behovet av interferoninjektioner minskats till tolv veckor, eller helt kunnat tas bort från regimen [12].

Författare

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Jaran Eriksen
Med dr. ST-läkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Olle Reichard
Docent, överläkare
VO hud-reumatologi och infektion
Danderyds sjukhus

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga redovisade

Tabell 1**SVR 12 veckor efter avslutad behandling vid genotyp 2 eller 3**

	Genotyp 2	Genotyp 3
Tidigare obehandlade patienter		
12 v sofosbuvir + ribavirin FISSION [6]	97 % (90-100) n=70	56 % (48-63) n=183
24 v ribavirin + peg-IFN FISSION [6]	78 % (66 -87) n=67	63 % (55-70) n=176
Olämplig för PEG-IFN		
12 v sofosbuvir + ribavirin POSITRON [5]	93 % (86-97) n=109	61 % (51-71) n=98
12 v Placebo POSITRON [5]	0 n=34	0 n=37
Tidigare behandling med PEG-IFN		
12 v sofosbuvir + ribavirin FUSION [5]	86 % (71-95) n=36	30 % (19-42) n=64
16 v sofosbuvir + ribavirin FUSION [5]	94 % (79-99) n=32	62 % (49-74) n=63

Sofosbuvir i doseringen 400mg/dygn; Medelvärde och 95 % konfidensintervall.

Tabell 2**SVR 12 veckor efter avslutad behandling vid genotyp 1,4,5 och 6.**

	Genotype 1	Genotyp 1a	Genotype 1b	Genotyp 4 5,6
Tidigare obehandlade patienter				
12 v sofosbuvir + ribavirin + peg-IFN NEUTRINO [6]	89 % (85-93) n=291	92 % (87-95) n=225	82 % (70-90) n=66	97% (85-99) n=35
12 v sofosbuvir + ribavirin + peg-IFN ATOMIC [7]	90 % (79-97) n=52			
12 v sofosbuvir + ribavirin + peg-IFN [8]	91 % (80-98) n=47			
Ribavirin + peg-IFN [8]	58 % (40-77) n=26			
12 v sofosbuvir + ribavirin ELECTRON [4]	84 % (64-96) n=25			
Patienter som inte svarat på tidigare behandling				
12 v sofosbuvir + ribavirin ELECTRON [4]	10 % (0-45) n=10			

Sofosbuvir i doseringen 400mg/dygn; Medelvärde och 95 % konfidensintervall

Tabell 3**SVR 24 veckor efter avslutad behandling vid genotyp 1**

	Genotype 1
Tidigare obehandlade patienter	
12 v sofosbuvir + ribavirin + peg-IFN ATOMIC [7]	89 (77-96 %) n=52
24 v sofosbuvir + ribavirin + peg-IFN ATOMIC [7]	89 (82-94 %) n=109

Sofosbuvir i doseringen 400mg/dygn; Medelvärde och 95 % konfidensintervall

Tabell 4:**Kontraindikationer för pegINF och ribavirin (ref Läkemedelsverket 6:2011):**

Absoluta kontraindikationer	Relativa kontraindikationer
<i>PegINF och ribavirin:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Graviditet eller icke-optimal kontraception - Överkänslighet mot aktuellt läkemedel 	<ul style="list-style-type: none"> - Depression/annan allvarlig psykisk sjukdom (pågående el tidigare) - CNS-dysfunktion/instabil epilepsi - Hjärtsjukdom - Anemi <100 g/L - Neutropeni (poly<0,75*10⁹/L) - Trombocytopeni <50*10⁹/L - Njurinsufficiens (Kreacl <50 ml/min) - Ej välinställd thyroideasjukdom - En välinställd diabetes mellitus - Annan manifest autoimmun sjukdom - Svår psoriasis - Svår sarkoidos - Pågående el nyligen avslutad missbruk
<i>PegINF:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Dekompenserad leversjukdom - Autoimmun hepatit - Organtransplanterade - Barn under 3 år (bara pegINF alfa-2a) 	
<i>Ribavirin:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Obehandlad svår anemi 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobinopatier

Referenser

1. Herbst DA Jr and Reddy KR. Sofosbuvir, a nucleotide polymerase inhibitor, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013 Apr;22(4):527-36.
2. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1907-17
3. http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/rav/REV-HCV-rek_RAV.pdf
4. Gane EJ, Stedman CA et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):34-44.
5. Jacobson IM, Gordon SC et al. POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1867-77.
6. Lawitz E, Mangia A et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1878-87
7. Kowdley KV, Lawitz E et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013 Jun 15;381(9883):2100-7.
8. Lawitz E, Lalezari JP et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 May;13(5):401-8.
9. Osinusi A, Meissner EG et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Aug 28;310(8):804-11.
10. Kiser JJ, Burton JR Jr and Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul 2.
11. Soriano V, Vispo E et al. Hepatitis C therapy with HCV NS5B polymerase inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jun;14(9):1161-70.
12. . Data from Phase 3 Studies of Gilead's Sofosbuvir for Hepatitis C To Be Presented at 48th Annual EASL Meetin; Findings Published Online Today in The New England Journal of Medicine.[www] Gilead. Pressmeddelande 2013-04-23. Hämtat 2013-10-15. www.gilead.com
13. <http://www.smittskyddsinstitutet.se/temaar-2009/artiklar/hepatiter-ror-sig-over-granserna/>
14. Produktresumé Pegasys, Roche, 13-03-2013

15. EMA. European Medicines Agency advises on compassionate use of sofosbuvir. Conditions of use defined for patients with chronic hepatitis C infection before or after liver transplantation. Pressmeddelande 2013-10-25. Hämtad 2013-11-27. Hämtad från http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001932.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1