

Baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for behandling af kronisk hepatitis C under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	27 januar 2016	Version: 3.1 Dok.nr: 219519 Offentliggjort: Februar 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	4
6 Metode	5
7 Effekt og bivirkninger	7
8 Adherence	18
9 Håndtering af lægemidlerne	18
10 Værdier og præferencer.....	18
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	19
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	21
13 Kriterier for igangsætning af behandling	22
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	24
15 Kriterier for skift af behandling	24
16 Kriterier for seponering af behandling.....	24
17 Algoritme.....	24
18 Monitorering af lægemiddelforbruget.....	25
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	25
20 Bilagsoversigt.....	25
21 Referencer	25
22 Fagudvalgets sammensætning.....	28
23 Ændringslog	28
Bilag 1 - litteratur flow	30
Bilag 2 – Lægemiddelhåndtering	32

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

RADS anbefaler:

Igangsætning af behandling i Q4 2015 og 2016 ved positiv HCV-RNA og leverbiopsi eller fibroskanning indikerende betydende fibrose (METAVIR \geq F2 eller fibroscan \geq 10 kPa) eller komplikationer og komorbiditet associeret til hepatitis C virus, der indikerer start af behandling.

Anvend til genotype 1 det rekommanderede af følgende 4 ligestillede regimer:

Sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og simeprevir (150 mg) 1 x dagligt eller sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt eller sofosbuvir (400 mg) coformuleret med ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt eller ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt og dasabuvir (250 mg) 2 x dagligt.

Anvend til genotype 2 Sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt.

Anvend til genotype 3 Sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt.

Anvend til genotype 4 det rekommanderede af følgende 4 ligestillede regimer:

Sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og simeprevir (150 mg) 1 x dagligt eller sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt eller sofosbuvir (400 mg) coformuleret med ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt eller ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt og ribavirin 2 x dagligt (vægtbaseret).

Som udgangspunkt 12 ugers behandling for alle regimer.

Grundet lighed i genotyper 1 og 4 kan behandlingsresultater for disse to genotyper for praktiske forhold vurderes samlet for de nævne regimer undtagen ombitasvir coformuleret med paritaprevir + ritonavir, hvor der i regimet til genotype 1 skal tillægges dasabuvir 2 gange dagligt.

Anbefalingen er baseret på den foreliggende evidens relateret til vedvarende tab af HCV-RNA 12 uger efter endt behandling (SVR12) samt bivirkningsprofil.

3 Forkortelser

AE	Adverse Event/bivirkninger
CHC	Kronisk hepatitis C
DAA	Direct Antiviral Agents

F(0-4)	Fibrose grad (MEDIVIR score (fra 0 til 4))
HCV	Hepatitis C Virus
HCV-RNA	Hepatitis C Virus - RNA
ITT	Intention to treat
LSM	Lever stivheds måling
NIH	National Institute of Health
NS3/4A	Non-strukturel protein 3/4A
NS5A	Non-strukturel protein 5A
NS5B	Non-strukturel protein 5B
PEG/R	Pegyleret Interferon/Ribavirin
PP	Per Protocol
SAE	Serious Adverse Event/alvorlige bivirkninger
SVR4	Sustained Virologic Response (4 uger)
SVR12	Sustained Virologic Response (12 uger)

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Hepatitis C skyldes infektion med hepatitis C-virus (HCV). Inkubationstiden for hepatitis C er fra to uger til flere måneder efter smitte. Kun en tredjedel får symptomer. Symptomerne er da feber, kvalme, smerter i maven og gulsot, og kan således ikke skelnes fra andre virus-betingede leverbetændelser. Ca. 80 % af de smittede får kronisk infektion, og ca. halvdelen vil efter 20-30 år udvikle kronisk leverbetændelse og nogle få procent leverkræft hvis sygdommen ikke behandles. Den kliniske bedømmelse af infektionens sværhedsgrad afhænger i det væsentlige af leverens forhold. Dette vurderes ved leverbiopsi, hvor fibrosegraden inddeles i 5 grupper (METAVIR F0-F4), hvor F4 svarer til cirrose og F2 til betydende (septal) fibrose. Lever stivheds måling (LSM) ved fibroscanning bruges i stigende grad til fibrosediagnostik som et non-invasivt alternativ til leverbiopsi. Metoden har høj sensitivitet og specificitet for cirrose med et cut-off på 17kPa, mens den er mindre sikker til at diagnosticere betydende fibrose (F2)(1,2).

Hepatitis C virus består af både strukturelle og non-strukturelle (dvs. funktionelle) proteiner. Der er udviklet lægemidler, som specifikt påvirker dele af de non-strukturelle proteins funktion.

I udviklingen af nye lægemidler har forskere inddraget resultater fra målinger af kandidat lægemidlers evne til at hæmme vækst af hepatitis C virus. Dette er blevet tiltagende nemmere med forbedringer i laboratorie analyser af HCV. Der er tydelige forskelle i koncentrationer af lægemidler som kræves for at hæmme de forskellige genotyper, med vanskeligste forhold ved genotype 3.

Denne gruppe af lægemidler benævnes Direct Acting Antivirals (DAA) og vil fremover udgøre basis for den antivirale behandling af hepatitis C virus infektionen.

Hovedindikationen for anvendelsen af de nye orale direkte antivirale (DAA) lægemidler er til behandling af kronisk hepatitis C. Det seneste år er der kommet nye og effektive lægemidler målrettet til behandling af kronisk hepatitis C og med dokumentation på genotype niveau. Behandlingen med de nye DAA er kortvarig og interferonfrit og har karakter af en kur, idet hovedparten af behandlinger kan gennemføres på 12 uger med høje responsrater og helbredelse til følge.

4.2 Patientgrundlag

Forekomsten af hepatitis C i Danmark er ukendt, men formodes at være lav. I Norge, Sverige og Tyskland er prævalensen af kronisk hepatitis C fundet at være ca. 0,5 % af den voksne

befolkning med højeste forekomst i gruppen 40-50 år. Overført til Danmark svarer dette til ca. 21.000 personer. Hepatitis C virus (HCV) smitter næsten udelukkende ved blodkontakt, og den altdominerende gruppe af smittede er stiknarkomaner. Blandt disse er forekomsten af antistoffer mod HCV 70 % og ca. 50 % har kronisk infektion. Ud over stofmisbrugere har dialyse- og hæmofili patienter, multitransfunderede og indvandrere fra højendemiske områder øget forekomst af kronisk hepatitis C. Et samlet skøn er derfor, at der i Danmark findes ca. 25.000 personer med kronisk hepatitis C og cirka 20 % er henvist til kontrol på specialafdeling. Man skelner mellem forskellige undertyper (genotyper) af hepatitis C viruset, genotyperne 1, 2, 3, 4, 5 og 6, hvoraf genotype 1 og 3 ud fra det datagrundlag, der haves for nærværende, udgør henholdsvis 46 % og 44 % (Den Danske Database for Hepatitis B og C, DanHep). Om året diagnosticeres 225 (175-275) nye patienter med kronisk hepatitis C, som opfylder de i baggrundsnotatet nævnte = nuværende kriterier for behandling.

5 Lægemidler

Der er registreret flere lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C. Lægemidler med virkning på NS3/4A (protease) har generiske navne med endelse på -previr (telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir), med virkning på NS5A har generiske navne med endelse på -asvir (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir) og lægemidler med virkning på NS5B har generiske navne med endelse på -buvir (sofosbuvir, dasabuvir). Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemidler (ATC koder):

Indholdsstof	ATC-kode	Indikation jvf. SPC
Ribavirin	J05AB04	Behandling af kronisk hepatitis i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C.
Sofosbuvir	J05AX15	Indiceret i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne patienter.
Sofosbuvir+ledipasvir	J05AX65	Indiceret til behandling af kronisk hepatitis C virusinfektion (HCV) hos voksne patienter.
Simeprevir	J05AE14	I kombination med andre lægemidler indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne patienter.
Daclatasvir	J05AX14	Indiceret i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C virusinfektion (HCV) hos voksne patienter.
Ombitasvir +paritaprevir + ritonavir	J05AX67	Indiceret i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne.
Dasabuvir	J05AX16	Indiceret i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne.

Pegyleret interferon, boceprevir og telaprevir vil ikke blive gennemgået i det aktuelle baggrundsnotat, idet de ikke længere vil blive benyttet på grund af bivirkningsprofil, mangel på virologisk effektivitet samt besværlig håndtering i forhold til de nye behandlingsregimer.

I en lang årrække har pegyleret interferon været grundstammen i HCV behandling, men alle studier har demonstreret en høj grad af bivirkninger. I visse tilfælde er bivirkninger permanente og med nedsat organfunktion til følge. En del patienter har kontraindikationer, herunder psykiatriske, som forhindrer anvendelse af interferon. Selv ved kortere behandlingstid i kombination med førstegenerations DAA (telaprevir og boceprevir) observeres mange bivirk-

ninger fra interferon. Et stort kohortestudie fra Frankrig hos >500 patienter med cirrose har beskrevet, at alle patienter udviste bivirkninger og 50 % havde Serious Adverse Events, (3).

10 % måtte afbryde behandlingen før tid grundet SAE og 2 % døde under behandlingen. Hidtil har der ikke eksisteret mulige alternativer til regimer baseret på pegyleret interferon, men der er et stort medicinsk behov for terapi uden interferon.

Førstegenerations DAA telaprevir og boceprevir kræver kombination med pegyleret interferon og grundet bivirkningstunge regimer (3) kan disse lægemidler ikke længere anbefales. Hertil kommer at effekt (målt som helbredelse SVR12) ikke er lige så høj, som ved anden generationsregimer (3).

Ribavirin er det mest bredspektrede antivirale stof, der kendes - dets eneste sikre kliniske plads er imidlertid ved behandling af hepatitis C.

En række undersøgelser har vist, at behandling af kronisk hepatitis C-virusinfektion med en kombination af ribavirin og DAA(s) i udvalgte patienter kan være mere effektiv end behandling uden ribavirin. Dette gælder både tidligere behandlede patienter med tilbagefald og ikke-tidligere behandlede patienter.

6 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

Kliniske spørgsmål:

- Hvad er den bedste behandlingskombination til behandlingskrævende kroniske hepatitis C patienter (patienter med leverbiopsi eller fibroseskanning indikerende betydende fibrose (METAVIR \geq F2 eller fibroscan \geq 10 kPa) med henholdsvis genotype 1, 2, 3 eller 4?
- Er der grund til ikke at ligestille lægemidlerne til behandlingskrævende (som ovenfor) patienter med kronisk hepatitis C patienter med henholdsvis genotype 1,2, 3 eller 4?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population:

Patienter med kronisk hepatitis C kan inddeles i følgende subpopulationer:

P₁:Behandlingskrævende patienter med genotype 1

P₂:Behandlingskrævende patienter med genotype 2

P₃:Behandlingskrævende patienter med genotype 3

P₄:Behandlingskrævende patienter med genotype 4

Der vurderes udelukkende patientens første behandling (kur).

Genotype 5 og 6 vil ikke blive beskrevet i denne vejledning, da denne genotype i Danmark er meget sjælden, og udgør <1 % af danske kohorte (5-6 patienter på landsplan), og der kun er data på meget få patienter.

De vurderede interventioner er:

I₁: Oral administreret sofosbuvir (tablet) ved dosis 400 mg 1 x dagligt indgivet sammen med mad og oral administreret simeprevir (kapsel) ved dosis på 150 mg 1 x dagligt indgivet med et måltid.

I₂: Oral administreret sofosbuvir (tablet) ved dosis 400 mg 1 x dagligt indgivet sammen med mad og oral administreret daclatasvir (tablet) ved dosis 60 mg 1 x dagligt med eller uden mad.

I₃: Oralt administreret sofosbuvir (tablet) ved dosis 400 mg 1 x dagligt indgivet sammen med mad og ribavirin tablet (vægtbaseret) 2 x dagligt.

I₄: Oral administreret sofosbuvir (tablet) ved dosis 400 mg 1 x dagligt + oral administreret ledipasvir 90 mg indgivet sammen med mad.

I₅: Oral administreret ombitasvir 12,5 mg + paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) (tablet) 2 tabletter 1 x dagligt sammen med mad.

I₆: I₅ + Oral administreret dasabuvir (tablet) ved dosis 250 mg 1 tablet 2 x daglig (morgen og aften).

Komparatorer:

De øvrige interventioner.

Det kritiske effektmål:

O₁: Vedvarende tab af HCV-RNA 12 uger efter endt behandling (SVR12)

O₂: Bivirkninger (ophør af behandling, SAE)

Formålet med behandlingen af kronisk hepatitis C er at forhindre udvikling af cirrose og leverkræft ved at fjerne den tilgrundliggende virale årsag. En succesfuld behandling defineres som opnåelse af et vedvarende tab af HCV-RNA (*sustained virologic response* – SVR). Patienter, der fortsat har umålelig virus i plasma 12 uger efter endt behandling vil være betragtet som helbredte for hepatitis C.

6.3 Litteratursøgning og –udvælgelse

RADS vælger at tage udgangspunkt i publicerede og peer reviewed data på nye lægemidler simeprevir, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, ombitasvir+paritaprevir+ritonavir samt dasabuvir. Det er karakteristisk, at alle referencer er fra 2013, 2014 samt 2015 og de 4 lægemidler Sovaldi (sofosbuvir), Harvoni (sofosbuvir+ledipasvir), Olysio (simeprevir) og Daklinza (daclatasvir) er alle markedsført i 2014 og Viekirax (ombitasvir+ paritaprevir+ ritonavir) samt Exviera (dasabuvir) i 2015.

Terapiområdet er fortsat i udvikling og selekterede udvalgte nye abstract er fortsat inddraget som støttende til peer review'ede data.

Med udgangspunkt i opstillede søgeord blev der foretaget en litteratursøgninger i PubMed og i henholdsvis september 2014, januar 2015 samt september 2015.

1.søgning: Søgningen gav 57 referencer, hvoraf 5 referencer var fundet relevante.

Der blev ikke foretaget ny litteratursøgning for kombinationsproduktet sofosbuvir+ledipasvir eller ledipasvir, da flere af studierne var i søgningen jf. sofosbuvir.

Fagudvalget supplerede med 5 relevante studier på sofosbuvir+ ledipasvir samt udvalgte abstract fra AASLD mødet november 2014 (i alt 5 abstract). Herudover er suppleret med 1 relevant artikel vedr. interferon brug og bivirkninger, samt 1 retningslinje.

2. søgning: Søgningen gav 34 referencer. For lægemidlerne ombitasvir+paritaprevir+ritonavir samt dasabuvir blev der suppleret med 5 referencer efter søgning "ABT-450" og "dasabuvir" og "ABT-450 and dasabuvir" i Pubmed samt 1 udvalgt abstract fra AASLD mødet i november 2014.

3.søgning: Med udgangspunkt i ny litteratursøgning (se bilag 1) i Pubmed blev i alt 3 referencer fundet relevante ud af et søgeresultat på 28 referencer. Fagudvalget supplerede med yderligere 5 relevante referencer.

Der er medtaget alle de referencer, som kunne belyse effekt og sikkerhed af DAA,- også ikke-randomiserede studier. Næsten alle DAA undersøgelser er kohorter- som oftest bliver sammenlignet over for historisk kontrol defineret af FDA, som har været inde over alle studierne. Fagudvalget er bevidste om disse begrænsninger, og at DAA fortsat er under udvikling angående dokumentation. Der har ikke været krav fra myndigheder om at have randomisering med inklusion af en standardarm med allerede godkendt lægemiddel. Der er ikke søgt på systematiske reviews på nye DAA 's.

7 Effekt og bivirkninger

Med introduktionen af de nye generationer af DAA sofosbuvir, ledipasvir, simeprevir, daclatasvir, dasabuvir og kombinationen af ombitasvir+paritaprevir+ritonavir er behandlingen af hepatitis C forbedret væsentligt, idet der opnås markant bedre helbredelse (SVR). Generelt har de nye kombinationsbehandlinger SVR rater på omkring 90 % ved 12 ugers behandling. Med muligheden for disse nye potente regimer, der indeholder to forskellige DAA-midler uden pegyleret interferon samt med eller uden ribavirin kan svært behandlelige patienter samt patienter, som grundet kontraindikationer ikke tidligere har haft mulighed for behandling nu tilbydes interferonfrie behandlingsregimer med høje effektrater og yderst god tolerabilitet. De kliniske data, der støtter brug af de nye generationer DAA hos patienter inficeret med HCV-genotype 4, er begrænsede, men de respektive regimer forventes af RADS at resultere i den samme aktivitet for genotype 4, som er observeret for genotype 1. Af praktiske årsager vurderes behandlingsresultater for disse to genotyper derfor samlet. For kombination ombitasvir + paritaprevir+ritonavir foreligger kliniske data for genotype 4.

RADS har i gennemgangen af litteraturen valgt at lægge vægt på nedenstående studier:

Genotype 1 og 4

Studiet NEUTRINO (4) inkluderede 327 patienter med overvejende HCV genotype 1 til 12 ugers behandling med sofosbuvir 400 mg dagligt plus pegyleret interferon plus ribavirin. Studiet var ublindt og ikke randomiseret. Kun 17 % havde cirrose. Det primære endepunkt var SVR12 og blev opnået hos 90 % (95 % CI interval 87-93 %). Blandt cirrose patienter var SVR12 lavere, 80 % (95 % CI 70-89 %). SAE blev rapporteret hos 1 % og ophør grundet bivirkninger hos 2 %. Andelen af SAE er klart lavere end andre interferon-baserede studier, hvorfor der er uklarhed om selektion af patienter til studiet (fravalg af risiko patienter).

Konklusion: Ved genotype 1 påvises høj effekt af sofosbuvir i kombination med pegyleret interferon og ribavirin. Der er kun få patienter med cirrose i dette studie.

(Evidensen vurderes som lav).

Studiet COSMOS var et multicenter (23 sites) ublindt randomiseret studie (5), som inkluderede 167 patienter med HCV genotype 1, hvoraf 80 patienter havde beskeden leversygdom (F0-F2) og 87 patienter havde fremskreden leversygdom (F3-F4). Patienter blev randomiseret til 12 ugers behandling eller 24 ugers behandling, og derefter yderligere randomiseret til ribavirin eller placebo, alle patienter modtog simeprevir 150 mg og sofosbuvir 400 mg dagligt. De fleste patienter havde tidligere behandlingssvigt på traditionel pegyleret interferon + ribavirin. Det primære endepunkt var SVR12. Grundet studiets design med opdeling i fire randomiseringsgrupper er præcision i resultater lav. Hos patienter med F0-F2 var SVR12 høj (90 % (95 % CI 81-96)) og der var ingen forskel på 12 og 24 ugers varighed. Hos patienter med F3-F4 var SVR12 sammenlignelig høj (94 % (95 % CI 87-98)) efter 12 uger og 96 % efter 24 uger), hvilket støtter at cirrose behandles ligeså effektivt som ikke-cirrose. For alle grupper blev observeret, at SVR12 var upåvirket af ribavirin eller ikke-ribavirin. Betydningen af mutation Q80K hos patienter med genotype 1a subtypen var vanskelig at estimere grundet lavt antal (n=58), men SVR12 antydes ringere (84 % med Q80K versus 96 % uden Q80K). Regimerne var godt tolereret med 4 (2 %) SAE (alle i 24 ugers gruppen).

Konklusionen er, at dette studie er "proof of concept" for at interferon-fri kombinationsbehandling sofosbuvir og simeprevir +/-ribavirin har høj effekt. Studiet har ikke styrke til at sige noget sikkert om forskel i behandlingstid eller +/- ribavirin behandling, men den selvstændige effekt fra ribavirin er ikke stor og 12 ugers behandling vurderes at være acceptabel. Overordnet ses højere responsrater (SVR) sammenlignet med tidligere studier med pegyleret interferon + ribavirin (*Evidensen vurderes som lav*).

Studiet A1444040 (6) er et ublindt studie, hvor man inkluderede 44 tidligere behandlede patienter med genotype 1 til 24 ugers behandling med sofosbuvir 400 mg 1 x dagligt og daclatasvir 60 mg 1 x dagligt, hvorefter randomisering til ribavirin eller placebo. Grundet det lave antal patienter er præcision i effekt yderst lav. Det primære endepunkt SVR12 blev opnået hos 100 % uden ribavirin og 95 % med ribavirin. Selv om der inkluderes få patienter, er det meget høje effektmål, som opnås ved 24 ugers behandling af dette interferon-fri regime, hvor ribavirin ikke synes at bidrage til SVR12.

Studiet blev herefter udvidet til at inkludere 123 tidligere ubehandlede patienter med genotype 1 randomiseret til 12 uger eller 24 ugers behandling med sofosbuvir og daclatasvir +/- ribavirin. Kun 20 % havde cirrose. Effekt målt som SVR12 blev observeret hos 95 % efter 12 uger og 100 % efter 24 uger. En lille gruppe (n=41) modtog sofosbuvir og daclatasvir uden ribavirin i 12 uger og opnåede lige så høje SVR12 (98 %), hvorfor ribavirin næppe har betydning for genotype 1 ved denne kombination. Bivirkningerne var få og milde og ophør grundet bivirkninger var 1/167 (<1 %).

Konklusion er, at dette studie er "proof of concept" for interferon-frie kombination sofosbuvir og daclatasvir ved genotype 1 med meget høje SVR12 resultater, som er væsentligt over historiske kontrolstudier med interferon-baseret regime (*Evidensen vurderes som lav*).

ION -1 er et fase 3 ublindt multicenter studie, hvor der inkluderedes 865 behandlingsnaive patienter med HCV genotype 1 fra 99 centre (7). 41 % af patienter fra Europa og 12 % afroamerikanere. 67 % havde genotype 1 a og 16 % havde cirrose (defineret ved 4 forskellige metoder). Patienterne blev randomiseret i 4 grupper til sofosbuvir 400 mg + ledipasvir 90 mg 1 x dagligt i 12 eller 24 uger +/- vægtbaseret ribavirin x 2 dgl (1000 mg <75kg / 1200 mg ≥75kg) stratificeret for genotype og cirrose.

Samlet opnåede 98,1 % SVR 12 (849/865) (ITT) uden forskel mellem 12 og 24 ugers behandling eller +/- ribavirin. (99 % (95 % CI;96-100 i gruppen 12 uger ledipasvir+sofosbuvir; 97 % (95 % CI;94-99) i gruppen 12 uger ledipasvir+sofosbuvir og ribavirin; 98 % (95 % CI;95-99) i gruppen der fik 24 ugers ledipasvir+sofosbuvir og 99 %

(95 % CI; 97-100) i gruppen der fik 24 ugers ledipasvir+sofosbuvir og ribavirin).

Der var 3 virologisk svigt/relaps, og blandt 16 % (140/861 ptt) med NS5A resistens ved baseline, var SVR12 for denne gruppe 96 %. Ingen sofosbuvir resistens blev påvist og der var ingen baselinefaktorer associeret med behandlingssvigt, specielt var SVR12 for cirrose 98.5 % (132/134.) Med kun 32-36 patienter med cirrose i hver af de 4 behandlingsarme kan studiet ikke udelukke, at patienter med mere fremskreden cirrose kunne have effekt af længere behandling eller tillæg af ribavirin (kun 7 patienter havde trombocytter <100 og albumin <35 g/l, og af disse havde 6 SVR12). De hyppigste bivirkninger milde/moderate (træthed, hovedpine, søvnløshed og kvalme). Der var få alvorlige bivirkninger (4 %) og kun 1 % ophørte med behandling pga. bivirkninger.

Konklusion er, at 12 ugers sofosbuvir+ledipasvir behandling havde meget høj effekt blandt ubehandlede patienter med genotype 1, og der var ingen betydende effekt af længere varighed eller tillæg af ribavirin.

Der er ikke redegjort nøjere for fibrosefordelingen i populationen, men dette vil dog formentlig ikke kunne rykke ved konklusionen, idet der selv for patienter med cirrose, sås en meget høj responsrate (*Evidensen vurderes som moderat*).

ION-2 studiet er efter HCV forhold en stor fase 3 undersøgelse med 440 genotype 1 patienter, der tidligere er svigtet på peguleret interferon og ribavirin med eller uden første generations proteasehæmmer (8). Patienterne blev randomiseret til fire arme, der alle indeholder sofosbuvir+ledipasvir givet i 12 eller 24 uger. Der tillægges ribavirin efter randomisering. Studiet er ublindat og det primære effekt mål er SVR12. Randomiseringen stratificeredes for genotype, IL28b, cirrose, samt tidligere respons.

I analysen af studiet vurderes hver af armene op mod "historiske kontroller", som forventes at have en SVR på 25 % (P <0,001 for alle sammenligninger). Studiet havde ikke styrke til at sammenligne armene indbyrdes.

SVR12 var 94 % (95 % CI; 87 -97) hos dem der fik 12 uger sofosbuvir+ledipasvir uden ribavirin, mens 12 uger med sofosbuvir+ledipasvir og ribavirin gav 96 % (95 % CI; 91-99). Begge 24 ugers arme gav 99 % (95 % CI; 95-100).

Der var 20 % med cirrose (bedømt ud fra 4 forskellige kriterier). Disse patienter havde signifikant lavere SVR. Her syntes behandlingens længden af betydning med 84 % respons mod 97 % ved 12 versus 24 uger, denne forskel var signifikant (P=0,007). Der var ingen betydende bivirkninger.

Alle patienter, der ikke opnåede SVR havde resistens mod ledipasvir, ingen mod sofosbuvir.

Konklusionen er at studiet viser, at kombinationen sofosbuvir+ledipasvir er meget effektiv til at behandle selv svært behandlelige genotype 1 patienter. Det er en begrænsning, at det er svært at vurdere, hvor syge de cirrotiske patienter er, idet dette ikke er oplyst. Den bedre respons ved 24 ugers behandling af cirrotikere, vurderes ikke at opveje de øgede udgifter, da genbehandling synes mulig. (Se nedenfor) (*Evidensen vurderes som moderat*).

ION-3 er et ublindat randomiseret fase 3 studie (9) hvor 647 tidligere ubehandlede patienter uden cirrose i et multicenter studie blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af 3 arme: Sofosbuvir+ledipasvir i 12 uger eller samme kombination i 8 uger (noninferiority) med og uden vægtbaseret ribavirin. Patienterne blev stratificeret efter subtype 1a og 1b. De behandlede patienter var overvejende kaukasiere, mænd med CT eller TT IL28b genotype. Primært

endepunkt var effekt målt som andelen af patienter med HCV RNA under 25 IU pr. ml 12 uger efter afsluttet behandling (SVR12).

Respons i de 3 grupper blev sammenlignet med en beregnet historisk respons rate på 60 % ud fra tidligere studier med pegyleret interferon, ribavirin og telaprevir/boceprevir. NS5A og NS5B mutationer før behandling og hos patienter med relaps efter behandling, blev undersøgt og effekten på responsraten analyseret.

Resultater var, at SVR12 i 12 ugers behandlingsarmen var 94 % (95 % CI; 90-97); i 8 ugers armen ledipasvir+sofosbuvir med ribavirin 93 % (95 % CI; 89-96) og i 8 ugers armen ledipasvir+sofosbuvir uden ribavirin 95 % (95 % CI;92-98).

Der var således ikke forskel på SVR i de 3 arme og resultatet indikerer non inferiority for 8 ugers behandling. Faktorer, som tidligere er associeret med dårligere respons: IL28b CT/TT genotype, køn, alder, subtype og fibrose F0/F1 vs. F3 havde ingen effekt på responset. Dog indgik cirrose patienter ikke i studiet. Behandlingen var forbundet med relativ få bivirkninger, hvor træthed, hovedpine og kvalme dominerede. I den ribavirin behandlede gruppe var anæmi, hudkløe og udslæt hyppigere. Sekventering af virus ved baseline viste, at 18 % af patienterne havde mutationer forbundet med nedsat respons til ledipasvir. Tilstedeværelsen af disse mutationer var dog ikke forbundet med dårligere respons.

Konklusionen er, at behandling af behandlingsnaive non-cirrotikere med genotype 1a og 1b med kombinationen af sofosbuvir+ledipasvir i 8 uger gav samme respons (SVR12) som behandling i 12 uger. Kombination med ribavirin havde ingen effekt på SVR. Bivirkningerne var få og relativt milde; ribavirin øgede bivirkninger som anæmi, hudproblemer og kvalme. Mutationer ved baseline påvirkede ikke responsraten.

Kun 13 % havde F3 og ingen cirrose, hvorfor resultaterne kun er relevante for patienter med genotype 1a og 1b med LSM ≤ 12 kPa eller $\leq F2$ og samtidigt har HCVRNA ≤ 6 millioner IU/m. (*Evidensen vurderes som moderat*).

Studiet LONESTAR (10) inkluderede patienter med HCV genotype 1 til behandling med kombination af sofosbuvir+ledipasvir (400 mg/90 mg 1 x dagligt). Studiet var et ublindt, fase II studie med i alt 100 patienter.

Kohorte A randomiserede behandlingsnaive uden cirrose til sofosbuvir+ledipasvir i 8 uger (n=20), eller 12 uger (n=19) eller sofosbuvir+ledipasvir+ribavirin i 8 uger (n=21). Resultater var SVR12 på 95 % (95 % CI; 75-100) uden forskel mellem de tre grupper. Kohorte B randomiserede tidligere behandlede, hvoraf 55 % havde cirrose, til 12 ugers behandling med ribavirin (n=21) eller placebo (n=19), alle patienter fik sofosbuvir+ledipasvir. Resultater var SVR12 på 95 % (95 % CI;74-100) uden forskel mellem grupperne.

Af bivirkninger, der blev rapporteret var kvalme, anæmi, øvre luftvejsinfektion og hovedpine de hyppigste bivirkninger.

Konklusionen er, at resultaterne for kombinationsbehandling ledipasvir+sofosbuvir +/-Ribavirin har høj effekt. Der er kun få patienter i hver arm og studiet er ikke styrket til at sige noget sikkert om forskel i behandlingstid eller behandling med eller uden ribavirin. Sandsynligvis har ribavirin ved genotype 1 kun beskeden betydning. Kun få cirrose patienter er med i dette studie. Overordnet ses højere responsrater (SVR) sammenlignet med tidligere studier med PegInf og ribavirin (*Evidensen vurderes som lav*).

I et ublindt fase 2 studie (SYNERGY studiet) blev 14 patienter med HCV genotype 1, der har svigtet på 24 ugers sofosbuvir og ribavirin behandling, behandles med 12 ugers ledipasvir+sofosbuvir (11). SYNERGY studiet vurderede effekten og sikkerheden af kombinationen sofosbuvir og ledipasvir uden ribavirin hos patienter med genotype 4.

7 patienter havde fremskreden leversygdom og en 252 mutation, der giver sofosbuvir resistens. Alle patienter opnåede SVR 12 og alle patienter gennemførte behandlingen. Konklusion er, at dette er det første "proof-of-concept" studie af behandling af patienter, der har svigtet et interferon frit regime. Det er vigtig information, at genbehandling er mulig. Det meget lave antal patienter er en begrænsning (*Evidensen vurderes som lav*).

I TURQUOISE-II (12), et fase 3 studie, som var ublindt, randomiseret 1:1 i 12 uger versus 24 uger med ombitasvir+paritaprevir+ritonavir og dasabuvir+ribavirin efter vægt (1000/1200mg) inkluderede man behandlingsnaive og erfarne GT1 patienter med cirrose. Der var stratificeret efter GT1a/1b, IL28B og tidligere behandlingsresultat. Inklusionskriterierne var alder ≥ 18 år < 70 år; HCV-RNA > 10.000 IU/ml; Cirrose ved biopsi (F4) eller Fibroscanning $\geq 14,6$ HBV. Resultatet var, at der ingen forskel sås i SVR12 for de to grupper: 92 % (191/298) 12 uger, versus 96 % (165/172) 24 uger. Der sås ingen forskel i SVR for sub genotyper eller tidligere respons; der var dog et numerisk lavere SVR12 for GT1a tidligere null response ved 12 ugers behandling (80 %/93 %). I multivariat analyse var GT1a tidligere null response signifikant. De vigtigste bivirkninger var hovedpine og kvalme samt forventede ribavirin bivirkninger (træthed og anæmi) samt ukonjugeret hyperbiliurinæmi. Kun 6 % SAE og kun 2 % ophørte på grund af bivirkninger. Studiet viser høj SVR rate og få bivirkninger i en gruppe der tidligere har været vanskelig at behandle. (*Evidensen vurderes som moderat*).

I et ublindt, randomiseret studie inkluderedes patienter med hepatitis C infektion GT1 uden tegn på cirrose (13). Alle var behandlingsnaive patienter. I alt blev 419 patienter med GT1b (PEARL III) og 305 patienter med GT1a inkluderet (PEARL IV). Eksklusion af studiet var tegn på cirrose, HIV og Hepatitis B. Primært endepunkt var SVR 12, alle patienter fik 12 ugers behandling med paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir og ritonavir. Derudover fik de enten ribavirin eller placebo. Studieresultatet sammenlignes med en konstrueret historisk kontrol materiale for patienter behandlet med telaprevir + PegInf + RBV. GT1a med RBV fandt man 97,0 % (93,7-100 %) og uden RBV var resultatet 90,2 % (86,2-94,3 %), hvilket var både non-inferiort og superiort til de historiske kontroller, der lå på 72 %. GT1b med RBV fandt man 99,5 % (98,6-100 %) og uden RBV var resultatet 99,0 % (97,7-100 %) hvilket var både non-inferiort og superiort til de historiske kontroller, der lå på 80 %. Effekten af RBV var signifikant i GT1a men ikke signifikant i GT1b. Forekomst af virologisk svigt var signifikant højere hos pt GT1a der ikke modtog RBV. SAE for hele studiet var 3 % og generelt var der flere bivirkninger i de grupper, der fik RBV hvor en betydelig del af patienterne udviklede anæmi. To patienter, ud af det samlede antal patienter på 724, stoppede behandling pga. bivirkninger. Kombinationen givet i 12 uger til GT1 patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling og ikke har cirrose, viser høj effektivitet og få bivirkninger. Der er 7 % højere respons rate hos patienter GT1a, der samtidig modtager RBV. (*Evidensen vurderes som moderat*)

SAPPHIRE I (14) var et randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie. Der blev inkluderet 631 behandlingsnaive GT1 patienter. Kun patienter uden cirrose blev inkluderet. Stratifikation efter subtype 1a versus non 1a og IL28b genotype. Behandlingsvarigheden var 12 uger med paritaprevir+ritonavir, ombitasvir (coformuleret) x 1 dagligt plus dasabuvir x 2 dagligt sammen med ribavirin (vægtbaseret) – gruppe A (n=473) – eller matchet placebogruppe B (n=158). Efter 12 uger fik placebogruppen aktiv behandling. Primært endpoint var SVR12 og blev opnået hos 96,2 % (95 % CI 94.5-97.9) for gruppe A, n=473. SVR12 for genotype 1a var 95,3 % og 98,0 % for genotype 1b. Disse responsrater var signifikant højere sammenlignet med historiske kontroller (telaprevir, peginterferon, ribavirin), som lå på 72 % (GT1a) og 80 % (GT1b). I studiet var der 0,6 % som ophørte behandlingen i hver gruppe grundet bivirkninger. Bivirkningerne var beskedne med kvalme, kløe, søvnløshed,

diarre og asteni, som dog var signifikant højere hos behandlede versus placebo.

Konklusionen er at behandling med kombinationen af paritaprevir+ritonavir+ombitasvir og dasabuvir med ribavirin havde signifikant højere effekt end kombinationen telaprevir, peginterferon og ribavirin anvendt som historisk kontrolgruppe. Bivirkninger var meget beskedne. (*Evidensen vurderes som moderat*).

PEARL-II studiet (15) inkluderede 179 patienter med HCV genotype 1b som tidligere havde svigtet på pegyleret interferon og ribavirin. Studiet blev gennemført internationalt i 43 centre og var sponsoreret af AbbVie. Patienterne havde relativt mild leversygdom (70 % F0-F1) og ingen havde cirrose. Alle patienter fik 12 uger oral paritaprevir+ritonavir+ombitasvir og dasabuvir blev randomiseret til supplerende ribavirin (n=91) eller placebo (n=95).

Behandlingen var åben. Det primære endepunkt var SVR12 og blev analyseret efter intention-to-treat. Resultaterne viste overbevisende effekt med SVR12 hos 91/91 (100 %) uden ribavirin og 85/88 (97 %) med ribavirin. På grund af den høje effekt var der ingen mulighed for at stratificere effekt på demografiske og kliniske karakteristika. Bivirkninger var hyppige (træthed, hovedpine, diarre) men milde og for de fleste relateret til velkendte bivirkninger ved ribavirin. Kun 4/186 (2 %) patienter havde SAE. Biokemisk udvikledes anæmi hos 5 % uden ribavirin og 42 % med ribavirin.

Konklusion: Proof-of-concept af paritaprevir+ritonavir+ombitasvir og dasabuvir kombination med meget høj effekt og beskeden forekomst af SAE. Ingen behov for ribavirin til denne patientgruppe med genotype 1b. Begrænsning i studiet er fravær af cirrose hos patienterne. (*Evidensen vurderes som moderat*).

SAPPHIRE II (16) er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, multicenter fase 3 studie, hvor der indgik 394 patienter med kronisk hepatitis C, GT1 uden cirrose. (58 % GT1A, 42 % GT1B, 32 % F2/3, 68 % F0/1). 49 % af patienter var tidligere null respondere, 22 % var tidligere partiel respondere og 29 % var patienter med tidligere relaps efter pegIFN/RBV behandling.

Behandlingsregimet var ombitasvir+paritaprevir+ritonavir og dasabuvir i kombination med ribavirin over for placebo. Randomiseret 3:1. Alle patienter fik 12 ugers behandling. Patienterne uden respons på tidligere triple-terapi blev primært ekskluderet. Primære endpoint var SVR12. Studieresultatet sammenlignes med historisk kontrolmateriale for patienter genbehandlet med telaprevir+PegInf+RBV. I gruppen med aktiv behandling opnåede 96,3 % (95 % CI: 94,2-98,4) SVR12. Dette var non-inferiort og superiort i forhold historiske kontroller.

Resultatet var 95,3 % hos patienter med tidligere relaps, 100 % hos patienter med tidligere partiel respons og 95,2 % hos patienter med tidligere null-respons. Ingen patienter med GT1B oplevede virologisk svigt under behandlingen og kun 2 patienter med GT1B fik recidiv. Bivirkningerne var få. Kløe var eneste bivirkning med højere frekvens end placebo (13,8 % versus 5,8 % p=0,03). Andre bivirkninger ikke signifikant forskellig fra frekvens ved placebo. SAE hos 6 patienter (2 %) ved aktiv behandling. Heraf stoppede 3 patienter behandlingen (1 %). En placebobehandlet patient med SAE, der ikke medførte behandlingsophør.

Konklusionen er, at der sås SVR12 rater >95 % ved 12 ugers behandling med ombitasvir+paritaprevir+ritonavir og dasabuvir og ribavirin hos patienter med HCV GT1 uden cirrose. (*Evidensen vurderes som moderat*).

PEARL-I er et åbent ublindt fase 2b multicenter studie, hvor 135 patienter med HCV genotype 4 (alle uden cirrose) blev inkluderet (17). Af disse var 86 behandlingsnaive og 49 behandlingserfarne. De behandlingsnaive patienter blev randomiseret til 12 ugers behandling med enten

ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir (n=44) *eller* ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir plus ribavirin (n=42). Alle behandlingserfarne patienter blev behandlet i 12 uger med ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir plus ribavirin. Blandt de behandlingsnaive patienter opnåede 100% SVR12 i gruppen *med* ribavirin og 90.9% (40/44 [95% CI 78.3-97.5]) i gruppen *uden* ribavirin. Forskellen var ikke statistisk signifikant (p=0.086).

Alle behandlings-erfarne patienter opnåede SVR12. Den hyppigste bivirkning var hovedpine (omkring 30 %). Kun 4 (4 %) af de i alt 91 patienter, der blev behandlet med ribavirin måtte reduceres i dosis grundet anæmi.

Konklusion: 12 ugers behandling med ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir med eller uden ribavirin medfører SVR rater på 90-100 % hos patienter med kronisk HVC genotype 4 uden cirrose. (*Evidensen vurderes som moderat*).

Ud over de ovennævnte publicerede studier foreligger flere væsentlige studier præsenteret på AASLD mødet november 2014, hvor data endnu kun foreligger i abstract form. Disse er medtaget, da de indgår i grundlaget for fagudvalgets anbefalinger:

TARGET studiet er et observationelt kohorte studie (18), hvor data for patienter behandlet for HCV blev udtrukket fra elektroniske journaler i 53 centre (hovedparten i USA). Blandt 303 genotype 1 behandlet med sofosbuvir og simeprevir ± RBV var SVR4 92 % (113/123) uden cirrose og 87 % (156/180) med cirrose.

TRIO studiet er et observationelt kohorte studie fra USA baseret på receptdatabase (19). 252 naive genotype 1 patienter på sofosbuvir og simeprevir ± RBV opnåede 90 % SVR12 (PP). Blandt 65 patienter med cirrose observeredes SVR hos 80 % (PP).

SYNERGY (20) er et NIH sponsoreret studie med 21 patienter med genotype 4 (7 patienter med cirrose). Patienterne blev behandlet 12 uger med sofosbuvir + ledipasvir, og der sås en SVR12 på 95 %.

Disse upublicerede fase 4 studier bekræfter, at de høje SVR rater fra kliniske studier også kan opnås i klinisk praksis.

Grundet lighed i genotyper 1 og 4 kan behandlingsresultater for disse to genotyper for praktiske forhold vurderes samlet.

Genotype 2

FISSION studiet var et ublindt non-inferiority studie (4) som inkluderede 137 patienter med genotype 2 til randomisering til 12 ugers behandling med sofosbuvir og ribavirin (n=70) eller 24 ugers behandling med pegyleret interferon og ribavirin (n=67). Kun 20 % havde cirrose. Det primære endepunkt var SVR12. For genotype 2 var SVR12 opnået hos 97 % med sofosbuvir og ribavirin mod kun 78 % med pegyleret interferon og ribavirin. Hos patienter med cirrose var der dårlige resultater med SVR12 på 47 % med sofosbuvir og ribavirin og 38 % med pegyleret interferon og ribavirin. Antallet af patienter med cirrose var dog beskedent, og der er dårlig præcision i måling af effekten. Resultaterne tyder dog på, at 12 ugers behandling er tilstrækkelig ved genotype 2 uden cirrose, mens cirrose muligvis har behov for mere end 12 uger.

Ophør af behandling grundet SAE var 1 % med sofosbuvir mod 11 % med pegyleret interferon. Samlet konklusion for genotype 2 er, at sofosbuvir og ribavirin har både bedre effekt og færre bivirkninger end pegyleret interferon og ribavirin, men at behandling af patienter med cirrose udgør en vanskeligere gruppe. (*Evidensen vurderes som lav*).

POSITRON studiet er et blindet fase 3 studie, som inkluderede 143 patienter med genotype 2 til randomisering til 12 ugers behandling med sofosbuvir og ribavirin (n=109) eller sofosbuvir og placebo (n=34) (21). Patienterne havde alle kontraindikationer mod pegyleret interferon. Alle fik sofosbuvir 400 mg 1 x dagligt. Ribavirin blev administreret 2 x dagligt vægtbaseret dosering. Kun 16 % havde cirrose. Det primære endepunkt SVR12 blev opnået hos 93 % af patienterne med GT2 ved kombination af sofosbuvir og ribavirin mod 0 % hos patienter kun behandlet med placebo. Patienter *med cirrose* havde samme høje effekt på sofosbuvir og ribavirin på SVR rate på 94 %.

Dette interferon-frie regime blev tålt godt, og man så kun 3 % SAE. Studiet støtter andre resultater ved genotype 2 med høj effekt af sofosbuvir og ribavirin både med og uden cirrose, men påviser også vigtigheden af kombination med ribavirin. Alvorlige bivirkninger er meget få, men indeholder velkendte bivirkninger til ribavirin. (*Evidensen vurderes som lav*).

FUSION studiet er et blindet fase 3 studie (21), der inkluderede 68 patienter med genotype 2 som tidligere havde oplevet behandlingssvigt på standard pegyleret interferon og ribavirin. 33 % af patienterne havde cirrose. Patienter blev randomiseret til 12 uger (n=36) eller 16 uger (n=32) med sofosbuvir 400 mg 1 x dagligt og ribavirin 2 x dagligt vægtbaseret dosering. Det primære endepunkt SVR12 blev opnået hos 86 % efter 12 uger og hos 94 % efter 16 uger. Antallet af cirrose patienter var for lille til særskilt analyse af effekt.

SAE blev rapporteret hos 5 % efter 12 uger og 3 % efter 16 uger. Kun få patienter i studiet, men studiet bekræfter andre studier i en god effekt af sofosbuvir+ribavirin ved genotype 2. (*Evidensen vurderes som lav*).

VALENCE studiet er et fase 3 multicenter studie, der inkluderede 91 patienter med genotype 2 (22). Patienterne blev randomiseret til 12 ugers behandling med ribavirin (n=73) eller placebo (n=18). Alle fik sofosbuvir 400 mg dagligt. Kun 20 % havde cirrose. Patienterne havde enten kontraindikation mod interferon eller tidligere behandlingssvigt. Det primære effektmål SVR12 blev opnået hos 93 % (95 % CI 85-98 %) uden cirrose og lidt lavere effekt (80 %) ved cirrose, men grundet lavt patientantal i denne undergruppe er der stor usikkerhed i præcisionen. Studiet rapporterer mærkeligt nok ikke resultater fra placebo gruppen. Patienterne havde få bivirkninger, 1 % ophørte og 0 % havde SAE.

Studiet bekræfter den gode effekt ved genotype 2 af sofosbuvir og ribavirin i 12 uger, men viser dog lavere effekt ved cirrosepatienter. (*Evidensen vurderes som lav*).

Studiet A1444040 er et åbent ublindt studie (6), der inkluderede 26 tidligere ubehandlede patienter med genotype 2 til 24 ugers behandling med sofosbuvir og daclatasvir, hvorefter der blev randomiseret til ribavirin eller placebo. Grundet det lave antal patienter er præcision i effekt yderst lav. Det primære endepunkt SVR12 blev opnået hos 92 %. Selv om der inkluderes få patienter, er det meget høje effektmål som opnås ved 24 ugers behandling af dette interferonfri regime. Bivirkninger var få og milde. Ophør grundet bivirkninger var 1/44 (2 %).

Konklusionen er, at dette studie er "proof of concept" for interferonfri kombinationen sofosbuvir og daclatasvir ved genotype 2 med høje SVR12 resultater, som ikke er væsentligt forskelligt fra sofosbuvir og ribavirin. (*Evidensen vurderes som lav*).

Ud over de ovennævnte publicerede studier foreligger flere væsentlige studier præsenteret på AASLD mødet november 2014, hvor data endnu kun foreligger i abstract form. Disse er medtaget, da de indgår i grundlaget for fagudvalgets anbefalinger:

TARGET studiet er et observationelt kohorte studie (18), hvor data for patienter behandlet for HCV blev udtrukket fra elektroniske journaler i 53 centre (hovedparten i USA). Blandt 187

patienter med genotype 2 behandlet med sofosbuvir og ribavirin var SVR12 91 % uden cirrose henholdsvis 88 % hos patienter med cirrose.

TRIO studiet er et observationelt kohorte studie fra USA, der inkluderede 178 patienter og er baseret på receptdatabase (19). For genotype 2 patienter uden cirrose behandlet 12 uger med sofosbuvir og ribavirin observeredes 93 % SVR12 uafhængigt af tidligere behandling (n=136), patienter med cirrose (n=43) havde 70 % SVR12.

Disse upublicerede fase 4 studier bekræfter, at de høje SVR rater fra kliniske studier også kan opnås i klinisk praksis.

Genotype 3

FISSION studiet var et ublindt noninferiority fase 3 studie (4), som inkluderede 359 patienter med genotype 3 til randomisering til 12 ugers behandling med sofosbuvir og ribavirin (n=183) eller 24 ugers behandling med pegyleret interferon og ribavirin (n=176). Kun 20 % havde cirrose. Det primære endepunkt var SVR12. For genotype 3 uden cirrose blev opnået SVR12 hos 56 % med sofosbuvir og ribavirin mod 63 % med pegyleret interferon og ribavirin.

Bivirkninger var få og milde med sofosbuvir og ribavirin. Der var i denne gruppe 3/256 (1 %) som ophørte grundet AE og øvrige AE overvejende udløst af velkendte ribavirin bivirkninger (anæmi). For pegyleret interferon og ribavirin ophørte 26/243 (11 %) grundet bivirkninger og hyppighed af øvrige bivirkninger var højere. For begge regimer var der en uacceptabel stor del af patienterne, som ikke opnåede effekt. Genotype 3 er derfor den mest problematiske undertype af HCV. (*Evidensen vurderes som moderat*).

POSITRON studiet er et blindet fase 3 studie, som inkluderede 135 patienter med genotype 3 til randomisering til 12 ugers behandling med ribavirin (n=98) eller placebo (n=37) (21). Studiet er et blindet studie.

Alle fik sofosbuvir 400 mg dagligt. Patienterne havde alle kontraindikationer mod pegyleret interferon. Kun 15 % af patienterne havde cirrose. Det primære endepunkt SVR12 blev opnået hos 61 % ved kombination af sofosbuvir og ribavirin mod 0 % hos patienter kun behandlet med sofosbuvir. Patienter med cirrose havde yderst ringe effekt på sofosbuvir og ribavirin, idet blot 21 % opnåede SVR. Dette interferonfri regime blev tålt godt og man så kun 3 % SAE.

Studiet støtter andre resultater ved genotype 3 med lav effekt af sofosbuvir og ribavirin hos patienter uden cirrose og yderst ringe effekt hos patienter med cirrose. Studiet bekræfter at genotype 3 er vanskelig at behandle. (*Evidensen vurderes som lav*).

FUSION studiet, et blindet fase 3 studie, som inkluderede 127 patienter med genotype 3 som tidligere havde oplevet behandlingssvigt på standard pegyleret interferon og ribavirin (21). Der var 33 % af patienter som havde cirrose. Patienter blev randomiseret til 12 uger (n=64) eller 16 uger (n=63) med sofosbuvir og ribavirin. Det primære endepunkt SVR12 blev opnået hos kun 30 % efter 12 uger og hos 62 % efter 16 uger. Antallet af cirrose patienter var for lille til særskilt analyse af effekt.

SAE blev rapporteret hos 5 % efter 12 uger og 3 % efter 16 uger. Studiet har lav styrke grundet lille patientantal, men bekræfter andre studier i uacceptabel effekt af sofosbuvir og ribavirin ved genotype 3 (*Evidensen vurderes som lav*).

Fase 3 studiet VALENCE var oprindeligt et multicenter blindet studie, som inkluderede 261 patienter med genotype 3. Patienterne blev randomiseret til behandling med sofosbuvir og ribavirin i 12 uger (n=11) eller 24 uger (n=250) (22).

Kun 24 % af patienterne havde cirrose. Patienterne havde enten kontraindikation mod interferon eller tidligere behandlingssvigt. Efter start af studiet blev resultater fra andre studier offentliggjort, og det blev vurderet uetisk kun at give 12 ugers behandling. Derfor blev studiet ændret til ublindt observationelt studie i 24 uger ved genotype 3. Det primære effektmål SVR12 blev efter 24 ugers behandling opnået hos 85 % (95 % CI 80-89 %) uden cirrose og lavere effekt, blot 62 % ved cirrose. På grund af lavt patientantal i denne undergruppe er der stor usikkerhed i præcisionen. Patienter havde få bivirkninger, 1 % ophørte og 0 % havde SAE.

Studiet bekræfter den moderate effekt ved genotype 3 af sofosbuvir og ribavirin i 24 uger og den ringere effekt ved cirrose patienter. (*Evidensen vurderes som lav*).

Fase 3 studiet A1444040 inkluderede 18 tidligere ubehandlede patienter med genotype 3 til 24 ugers behandling med sofosbuvir og daclatasvir, hvorefter patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til ribavirin eller placebo (6). Grundet det lave antal patienter er præcision i effekt yderst lav.

Det primære endepunkt SVR12 blev opnået hos 89 %. Selv om der inkluderes få patienter, er det meget høje effektmål, som opnås ved 24 ugers behandling af dette interferonfri regime. Bivirkninger var få og milde. Ophør grundet bivirkninger var 1/44 (2 %).

Konklusionen af studiet er, at dette studie er "proof of concept" for den interferonfri kombination sofosbuvir og daclatasvir ved genotype 3. Der ses høje SVR12 resultater, som er højere end sofosbuvir og ribavirin kombinationen. Dog kan betydningen af cirrose ikke vurderes i dette studie, da oplysningen ikke foreligger. (*Evidensen vurderes som lav*).

Studiet ALLY 3 (23) er et åbent ublindt, to-kohorte fase III studie, som, inkluderede 152 patienter herunder 101 behandlingsnaive patienter og 51 tidligere behandlede patienter med genotype 3. Der blev inkluderet 109 patienter uden cirrose og 32 med cirrose. Patienterne blev behandlet med sofosbuvir og daclatasvir i 12 uger. Tidligere behandling var uden betydning for SVR raten. Hos patienter uden cirrose opnåede 96 % (105/109) SVR12 mens 63 % (20/32) af cirrose patienterne opnåede SVR.

Der var få bivirkninger og ingen medførte stop af studiemedicin. Der var en SAE som ikke blev fundet relateret til studiemedicinen. De mest almindelige bivirkninger (over 10 %) var hovedpine, træthed og kvalme.

Konklusionen er at der kan opnås høj SVR med få bivirkninger hos genotype 3 patienten uden cirrose uanset tidligere behandling ved 12 ugers behandling med sofosbuvir og daclatasvir. Patienter med cirrose tåler behandlingen godt men har væsentligt lavere SVR med dette regime. (*Evidensen vurderes som moderat*).

Ud over de ovennævnte publicerede studier foreligger flere væsentlige studier præsenteret på AASLD mødet november 2014, hvor data endnu kun foreligger i abstract form. Disse er medtaget, da de indgår i grundlaget for fagudvalgets anbefalinger:

I et observationelt kohorte studie, hvor patienter med genotype 3 behandles 12 uger med sofosbuvir+ledipasvir og ribavirin (24) havde 89 % (25/28) SVR12 (uden cirrose) og 73 % (16/22) (med cirrose). Tilsvarende for genotype 6 patienter 96 % SVR12 (24/25) (samlet resultat).

Samlet konklusion for interferonfri regimer ved genotype 3 er, at datagrundlaget er meget begrænset, og at der ved cirrose ikke opnås lige så høje SVR rater, som ved de øvrige genotyper. Der kan derfor forventes et vist antal behandlingssvigt, men det bør betænkes, at denne patientgruppe med cirrose hidtil har været meget vanskelig at gennemføre behandling på grundet intolerabilitet af pegyleret interferon.

Ved svigt af behandling er det af betydning, at virus ikke er muteret med deraf konsekvens for second-line behandling. Ud fra *in vitro* data om følsomhed af HCV genotype 3 overfor sofosbuvir, daclatasvir og ledipasvir er der betydelige forskelle, hvilket vurderes at kunne have indflydelse på risiko for svigt og for virus følsomhed ved svigt. Kun fremtidige kliniske resultater på et større patientantal kan afklare, om dette har betydning for SVR.

Ribavirin

En række undersøgelser har vist, at behandling af kronisk hepatitis C-virusinfektion med en kombination af ribavirin og DAA(s) i udvalgte patienter kan være mere effektiv end behandling uden ribavirin. Dette gælder både tidligere behandlede patienter med tilbagefald og ikke-tidligere behandlede patienter.

Co-inficerede patienter (HCV patienter co-inficerede med HIV-1)

I et studie sammenlignes 12 og 8 ugers behandling af HCV patienter co-inficerede med HIV-1(25). Patienterne var overvejende inficeret med HCV genotype 1. Studiet var et USA baseret åbent multicenter studie. Behandlingsnaive patienter blev randomiseret 2:1 til behandling i 12 og 8 uger. Alle tidligere behandlede patienter blev behandlet i 12 uger.

238 patienter blev screenet og 203 blev indrulleret, heraf havde 53 patienter gennemgået interferon baseret behandling tidligere. Patienter med genotype 1 og 4 kunne deltage. 83 % af patienterne var inficerede med genotype 1, 14 % havde cirrose, 87 % var mænd og 98 % var i antiretroviral behandling.

Behandlingsregimet omfattede sofosbuvir 400 mg daglig og daclatasvir 60 mg med dosis reduktion hos patienter med samtidig ritonavir boostet proteasehæmmerbehandling til 30 mg daglig og dosisøgning af daclatasvir til 90 mg ved samtidig behandling med efavirenz eller nevirapin. Randomiseringen blev stratificeret efter cirrostatus og genotype.

Primær endpoint var SVR efter 12 uger hos patienter behandlet i 12 uger sammenlignet med historiske kontroller (SVR 29 % hos behandlingsnaive patienter med lignende sammensætning behandlet med pegyleret interferon og ribavirin, 5 % hos patienter med behandlingssvigt). Resultaterne blev opgivet som per protokol SVR12 og ikke intention to treat. Der var dog kun 2 patienter, som ikke gennemførte behandlingen.

Hos behandlingsnaive patienter med genotype 1 der gennemførte 12 ugers behandling var SVR 96,4 % (CI 89,8-99,2 %). Behandlingsnaive patienter med genotype 1 som gennemførte 8 ugers behandling havde et SVR12 på 75,6 % (CI 59,7-87,6 %). SVR12 hos tidligere behandlede genotype 1 patienter var 97,7 % (CI:88,0-99,9). Behandlingsrespons målt som SVR 12 hos 26 non-genotype 1 patienter var 100 %. Sammenlignet med historiske kontroller var effekten af kombinationen sofosbuvir og daclatasvir signifikant bedre end pegyleret interferon og ribavirin, såvel for behandlingsnaive som tidligere behandlede HIV co-inficerede patienter med genotype 1. Behandlingseffekten ved 8 ugers behandling var dårligere end ved 12 ugers behandling. Direkte sammenligning blev ikke foretaget men konfidensintervallerne var ikke overlappende.

Det konkluderes, at kombinationen sofosbuvir og daclatasvir var signifikant bedre hos HIV co-inficerede patienter med genotype 1 sammenlignet med historiske kontroller behandlet med pegyleret interferon og ribavirin.

Responset ved 8 ugers behandling var betydelig ringere og kan ikke anbefales til denne patientgruppe. Der var relativ få cirrose patienter og vurdering af behandlingsrespons hos disse patienter er usikkert. (*Evidensniveau vurderes som moderat med hensyn til genotype 1 HIV co-inficerede og lavt for øvrige genotyper og cirrose patienter*).

Studiet TURQUOISE-1 (26) inkluderede 63 patienter med HCV genotype 1 og samtidig infektion med HIV. Studiet var åbent med randomisering til enten 12 uger eller 24 uger behandling med paritaprevir-ritonavir+ombitasvir og dasabuvir plus ribavirin.

Behandlingsnaive patienter udgjorde hovedparten (44/63). De fleste havde mild fibrose (F0-F2: 46/63), mens 17/63 havde svær fibrose (F3-F4). Langt hovedparten (89%) havde HCV subtype 1a. Baggrundsbehandlingen for HIV-infektion fordelte sig ligeligt på atazanavir og raltegravir. Der var ingen forskel i SVR12 mellem de to grupper (12 uger: 94% og 24 uger: 91%). Artiklen opdeler ikke SVR12 i forhold til fibrosegrad og studiet er også for lille til at kunne stratificere. Der var ingen SAE. Væsentligste bivirkning var træthed (48%) men også søvnbesvær, kvalme og hovedpine var hyppig.

Konklusion: Resultater hos patienter ko-inficeret med HIV sammen med HCV var fuldt på højde med HCV mono-inficerede og der er ikke grundlag for at tillægge HIV selvstændig prognostisk betydning. Varighed 12 uger var lige så god som 24 uger ved genotype 1. (Evidensen vurderes som lav).

8 Adherence

Fagudvalget lægger vægt på helbredelse (SVR12) samt at undgå alvorlige bivirkninger. Der kan være forskelle i effekt mellem genotyper, mens bivirkninger er uafhængigt af dette. Regimer baseret på pegyleret interferon er alle associeret til hyppige og alvorlige bivirkninger, som i lyset af alternativer med meget få bivirkninger, således ikke længere kan anbefales. Ved oral behandling i kort tid (12-24 ugers varighed) vurderes, at doseringshyppighed (1 gang dagligt eller flere gange dagligt) er af mindre betydning for patienten. De anbefalede regimer er således at betragte som ligeværdige hvad angår compliance og bekvemmelighed for de fleste patienter. For enkelte patienter, der af særlige grunde har lav compliance kan simple regimer med dosering én gang dagligt være nødvendigt.

9 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne indenfor DAA. Alle præparater er underlagt reglerne om vederlagsfri udlevering til ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehus behandling, og skal derfor udleveres vederlagsfrit til patienterne i den behandlende afdeling.

Alle præparater er peroral behandling og skal for hovedparten af patienterne tages i kombination med andre orale præparater (anden DAA +/- ribavirin). Sofosbuvir+ledipasvir samt ombitasvir+paritaprevir+ritonavir findes som kombinationstabletter. De forskellige præparater afviger primært fra hinanden med hensyn til, om de skal gives med eller uden mad og hvordan man skal forholde sig med hensyn til glemte/mistede doser. (Se yderligere "Bilag 2, Lægemiddelhåndtering").

RADS finder ikke, at der er forskelle omkring det lægemiddelhåndteringsmæssige og finder ikke, at der er væsentlige forskelle i administreringen af lægemidlerne.

10 Værdier og præferencer

Dansk Hepatitis Forening, HIV-Danmark, AIDS -fondet og Bløderforeningen lægger vægt på:

- Bedst mulige behandlingseffekt og dermed mulighed for helbredelse
- Interferonfrit regime pga. de mange bivirkninger ved interferon
- Peroral behandling
- Sikre og prioritere behandling af andre patientpopulationer, herunder co-inficerede, bløderpatienter samt andre end F3/F4.

RADS vægter højt:

- Den bedst mulige behandlingseffekt, den kortest mulige behandlingsvarighed, færrest mulige bivirkninger samt en høj resistensbarriere.
- At kronisk hepatitis C patienter, som opfylder behandlingskriterier, fremover behandles med interferonfri regimer pga. de hyppige og alvorlige bivirkninger, der er associeret til interferon.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Genotype 1

De fire regimer ligestilles, da de vurderes at have effekt og bivirkninger af samme størrelsesorden. Desuden er der hverken aspekter vedrørende adherence eller håndtering, der synes at hindre ligestilling.

	Genotype 1
Anvend som 1. valg til min. 70 % af populationen (Genotype 1) (Stærk anbefaling for)	sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) og simeprevir 1 x dagligt (150 mg)* eller sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) og daclatasvir 1 x dagligt (60 mg)* eller sofosbuvir (400 mg) + ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt* eller ombitasvir (12,5 mg) + paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt og dasabuvir (250 mg) 2 x dagligt morgen og aften** Alle fire regimer i 12 uger ***
Overvej (Svag anbefaling for)	-
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	-
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	-

*Til disse tre regimer kan tillægges ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt ved patienter med cirrose

**Dette regime med tillæg af ribavirin 2 x dagligt (vægtbaseret) ved cirrose og ved genotype 1a

***Det kan overvejes at forlænge behandlingsvarigheden op til 24 uger for de undergrupper, der har flere prædiktive prognostiske faktorer f.eks. cirrose, tidligere behandlingssvigt, høje virale koncentrationer ved baseline, alder >40 år, høj BMI, lav ALAT, lavt trombocytaltal.

***Det kan overvejes at afkorte behandlingsvarigheden til 8 uger hos de undergrupper, der har LSM ≥ 10 og ≤ 12 kPa eller F2 og samtidigt har HCVRNA ≤ 6 millioner IU/ml. Hos patienter, som har komplikationer eller komorbiditet, associeret til hepatitis C virus, kan det overvejes, at afkorte behandlingsvarigheden til 8 ugers behandling med sofosbuvir (400 mg) coformuleret med ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt ifald patienten er genotype 1 med LSM ≤ 12 kPa eller $\leq F2$ og samtidigt har HCVRNA ≤ 6 millioner IU/mL.

Genotype 2:

Det anbefalede regime vurderes at have bedst dokumenteret og højest effekt (SVR12).

	Genotype 2
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen (Stærk anbefaling for)	sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt Behandling i 12 uger*
Overvej (Svag anbefaling for)	-
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	-
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	-

* Det kan overvejes at forlænge behandlingsvarigheden til 16 eller 20 uger for patienter med cirrose, specielt de som er behandlingserfarne.

Genotype 3

Det anbefalede regime vurderes at have bedst dokumenteret og højest effekt (SVR12) og mindst risiko for relaps.

In-vitro data for ledipasvir (monoterapi) til genotype 3 vurderes dårligere end for daclatasvir i replicon assays, hvorfor regimet med ledipasvir ikke anbefales.

	Genotype 3
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) og daclatasvir 1 x dagligt (60 mg)* Behandling i 12 uger**
Overvej (Svag anbefaling for)	
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	-
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	sofosbuvir (400 mg) + ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt Behandling i 12 uger

*Til disse tre regimer kan tillægges ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt ved patienter med cirrose

**Det kan overvejes at forlænge behandlingsvarigheden op til 24 uger for de undergrupper, der har flere prædiktive prognostiske faktorer f.eks. cirrose, tidligere behandlingssvigt, høje virale koncentrationer ved baseline, alder >40 år, høj BMI, lav ALAT, lavt trombocytal.

Genotype 4

De fire regimer ligestilles, da de vurderes at have effekt og bivirkninger af samme størrelsesorden. Desuden er der hverken aspekter vedrørende adherence eller håndtering, der synes at hindre ligestilling.

Dasabuvir anvendes kun i kombination med andre antivirale lægemidler ombitasvir+paritaprevir+ritonavir til behandling af kronisk hepatitis C genotype 1a og genotype 1b hos voksne jvf. godkendt SPC.

	Genotype 4
Anvend som 1. valg til min. 70 % af populationen (Stærk anbefaling for)	sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) og simeprevir 1 x dagligt (150 mg)* eller sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) og daclatasvir 1 x dagligt (60 mg)* eller sofosbuvir (400 mg) +ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt* eller ombitasvir (12,5 mg) + paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt Alle fire regimer i 12 uger **
Overvej (Svag anbefaling for)	-
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	-
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	-

*Til disse tre regimer kan tillægges ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt ved patienter med cirrose

**Det kan overvejes at forlænge behandlingsvarigheden op til 24 uger for de undergrupper, der har flere prædiktive prognostiske faktorer f.eks. cirrose, tidligere behandlingssvigt, høje virale koncentrationer ved baseline, alder >40 år, høj BMI, lav ALAT, lavt trombocytal.

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

RADS har valgt 1 ekvivalent kur som 12 ugers behandlingsperiode og dermed 12 ugers sammenligningsperiode for alle behandlingsregimer for både GT1 og GT4.

Ribavirin er ikke medtaget i sammenligningen.

Genotype 1 udgør cirka 46 %

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode
sofosbuvir og daclatasvir	400 mg x 1 og 60 mg x 1	12 uger = 1 kur
sofosbuvir og simeprevir	400 mg x 1 og 150 mg x 1	12 uger = 1 kur
sofosbuvir+ ledipasvir	400 mg x 1 + 90 mg x 1	12 uger = 1 kur
ombitasvir +paritaprevir + ritonavir og dasabuvir	12,5 mg x 2 + 75 mg x 2 + 50 mg x 2 og 250 mg x 2	12 uger = 1 kur

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, placeres konkrete lægemidler og produkter i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

Kontrakter om køb af lægemidler forventes indgået på grundlag af et udbud afholdt af Amgros. Hvis Amgros indgår kontrakter med en omsætningsbaseret rabatstruktur vil udarbejdelsen af lægemiddelrekommandationen ske på grundlag af lægemiddelpriserne til behandling af det antal patienter, der skønnes at opfylde behandlingskriterierne inden for den forventede rekommandationsperiode.

Ribavirin medtages ikke i sammenligningen.

Grundet lighed i genotype 1 og 4 vælges samme behandlingsregime for disse to genotyper. Dette sker på grundlag af en beregning af den behandling, der medfører de laveste omkostninger til de af behandlingen for genotype 1 omfattede lægemidler, idet antallet af patienter med genotype 4 er marginalt i forhold hertil.

Bemærk, at dette afsnit ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Frem til Q4 2015 har der været en stor gruppe af patienter, som krævede umiddelbar behandling på grund af avanceret sygdomsstatus, og derfor valgte RADS ved introduktionen af de nye DAA's, at fokusere på denne gruppe af patienter. På baggrund af de gode resultater med behandling af denne første patientgruppe og på baggrund af tydelig evidens fra kliniske studier på meget høj effekt ved betydelige fibrose *anbefales det i Q4 2015 og 2016 at overveje start af behandling såfremt:*

- Positiv HCV-RNA og
- Leverbiopsi eller gentagen fibroseskanning indikerende betydelige fibrose (METAVIR \geq F2 eller fibroscan \geq 10 kPa) (<http://www.patobank.dk/Snomed/Hepatitisklassifikation.pdf>) eller

- Komplikationer og komorbiditet associeret til hepatitis C der indicerer start af behandling

Patienter med gentagen fibroscan ≥ 10 kPa (målt fastende og gentaget efter 1-3 måneder) har øget leverrelateret morbiditet og mortalitet og bør tilbydes behandling (1,2,27,28). Patienter med klinisk /biokemisk oplagt cirrose kan dog behandles umiddelbart. Flertallet af patienter med let forhøjede fibroskanningsværdier (7-10 kPa) normaliseres over tid (2). Hvis målingen vedvarende ligger i dette interval foreslås leverbiopsi for at afgøre om der foreligger betydende fibrose (F2). Alternativt kan patienten følges med gentagne fibroskanninger.

Patienter med betydende alkoholforbrug og/eller aktivt stofmisbrug vil ofte have betydelige problemer med compliance. Alkohol vil desuden i sig selv i betydende omfang være medvirkende til forværring af leversygdommen og intravenøse stofmisbrugere kan have en øget risiko for reinfektion. Det anbefales derfor, at misbrugsproblemerne håndteres først, og at man venter med hepatitis C behandling, til patienten er stabiliseret. For denne patientgruppe kan simple regimer med dosering x 1 dagligt være nødvendigt.

Kontraindikationer mod behandling

Sofosbuvir: Der foreligger ikke data vedrørende sikkerhed samt den passende dosis af sofosbuvir hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrations-hastighed [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m² eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD), der kræver dialysebehandling.

Ombitasvir+paritaprevir+ritonavir+dasabuvir: Behandlingen er kontraindiceret ved dekomenseret cirrose. (Child gruppe C).

Ribavirin: Ved nyreinsufficiens med kreatininclearance under 50 ml/min er ribavirin i princippet kontraindiceret. Behandling med lav dosis ribavirin under tæt kontrol af hæmoglobin og evt. måling af plasma ribavirin kan dog overvejes i enkelte tilfælde på afdelinger med særlig erfaring.

Da ribavirin har medført fosterskade i dyreforsøg er graviditet og utilstrækkelig antikonception for behandling med stoffet, ligesom sikker antikonception skal anvendes indtil 6 måneder efter ophør af behandling for kvinder og indtil 7 måneder for mænd.

Overvejelser ved behandling

Generelt har de nye kombinationsbehandlinger SVR rater på omkring 90 % ved 12 ugers behandling i klinisk praksis, og det er usikkert hvilke faktorer, der nødvendiggør 24 ugers behandling. Derfor anbefales, at der primært anvendes 12 ugers behandling, og at man hos de patienter, der får recidiv, herefter gentager behandlingen i en forlænget periode, og hvis muligt vælger et nyt regime.

Interaktioner:

Ritonavir komponenten i den faste kombination af ombitasvir+paritaprevir interagerer med lægemidler der omsættes over CYP450 3A4 enzymsystemet, og behandlingen vil være kontraindiceret sammen med visse lægemidler (<http://www.hep-druginteractions.org/>). Antikonception med lægemidlet ethinylestradiol (de fleste kombinerede p-piller eller p-ringe) kan ikke anvendes sammen med ombitasvir +paritaprevir+ritonavir og dasabuvir.

Compliance:

Kombinationen ombitasvir+paritaprevir+ritonavir og dasabuvir kræver medicinindtagelse to gange dagligt. Det kan være problematisk ved behandling af visse patienter.

Nyreinsufficiens

Der foreligger sparsomme data vedr. behandling af patienter med svær nedsat nyreinsufficiens incl. dialysepatienter. Ud fra eksisterende data kan kun ombitasvir+paritaprevir+ritonavir og dasabuvir anvendes til behandling af denne patientgruppe.

Koncentrationerne af ledipasvir, sofosbuvir og simeprevir er øget, når simeprevir administreres samtidigt med kombinationen sofosbuvir+ledipasvir. Samtidig administration bør ikke anvendes.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Ved behandlingsstart kontrolleres hæmatologi, nyrefunktion, ALAT (evt. ASAT), bilirubin, basisk fosfatase, faktor II, VII og X/INR, albumin, og HCV-RNA niveau.

Hæmatologi, levertal og nyrefunktion kontrolleres efter 1, 2 og 4 uger, herefter hver 4. uge til behandlingsophør. HCV-RNA niveauet kontrolleres hver 4. uge og ved behandlingsophør. Efter behandling anbefales kontrol af HCV-RNA efter 4, 12 og 24 uger.

Dosisreduktion af ribavirin sker sædvanligvis i trin á 200 mg og anbefales ved hæmoglobin på 6,5 mmol/l og pausering anbefales ved 5,5 mmol/l.

Dosis af sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir, simeprevir, dasabuvir samt kombinationen ombitasvir+paritaprevir+ritonavir justeres ikke.

For sofosbuvir bør nyrefunktion kontrolleres jævnligt under behandling.

15 Kriterier for skift af behandling

Der findes for nærværende ingen erfaring med skift af behandling og eftersom behandlingen har karakter af en behandlingskur vil skift af behandling ikke være relevant. Der er på nuværende tidspunkt utilstrækkelig viden om behandlingsmuligheder ved svigt af et anbefalet regime.

Ved svigt af behandling er det af betydning, at virus ikke er muteret med deraf konsekvens for second-line behandling. Ud fra *in vitro* data om følsomhed af HCV genotype 3 overfor sofosbuvir, daclatasvir og ledipasvir er der betydelige forskelle, hvilket vurderes at kunne have indflydelse på risiko for svigt og for virus følsomhed ved svigt.

16 Kriterier for seponering af behandling

Eftersom behandlingen har karakter af kurbehandling vil seponering af behandling ikke være aktuelt med mindre der er uacceptable bivirkninger (meget lidt sandsynligt) eller behandlingen ikke kan følges og man derfor stopper behandlingen.

17 Algoritme

Foreløbige danske erfaringer tyder på, at antallet af patienter, der svigter på 12 ugers behandling er meget lille.

RADS har kun mulighed for at anbefale 1. behandling, da skift ved svigt eller relaps endnu ikke kan understøttes med data. Der kan derfor på nuværende tidspunkt ikke redegøres for en skifte algoritme for de respektive genotyper.

På grund af den pågældende populations komedicinering vil der på grund af mulige lægemiddelinteraktioner være en gruppe af patienter, som ikke vil kunne behandles med de respektive hepatitis C lægemidler (reference SPC ér) og dette er særligt hyppigt ved cirrose. Kombinationen bør heller ikke anvendes ved svigt på tidligere proteasehæmmer behandling eller i sjældnere tilfælde, hvor man af hensyn til at patienten kan gennemføre en behandling skønner, at én gang daglig terapi er en nødvendighed. Fagudvalget skønner dette til samlet 30 % på landsplan.

Der kan være regionale forskelle, da sammensætningen af patientpopulationen kan variere.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der diagnosticeres årligt ca. 225 (175-275) nye patienter med kronisk hepatitis C, som opfylder de i baggrundsnotatet nævnte kriterier, og dermed indikationen for behandling.

Der følges i alt cirka 5.500 patienter på danske specialafdelinger, hvoraf langt hovedparten er HCA RNA positive.

I alt er med udgangen af 2015 færdigbehandlet 800 patienter. Disse patienter opfyldte behandlingskriterierne fibroscanning (transient elastografi) >12kPa, F3 eller F4 på leverbiopsi. Der resterer endnu cirka 350 i denne population, som endnu ikke er behandlet grundet kontraindikationer, komorbiditet eller manglende fremmøde).

Det forventes at patienter, som opfylder de nye behandlingskriterier, leverbiopsi eller gentagen fibroseskanning indikerende betydende fibrose (METAVIR ≥F2 eller fibroscan ≥10 kPa), vil udgøre cirka 400 patienter. Det samlede antal patienter, der forventes behandlet i 2016 udgør således omkring 750 patienter.

På baggrund af dette notats opdeling af patientgrupper, anbefalede lægemiddelvalg, estimerede patientantal, typiske doser samt efterlevelselsesmål udarbejdes pejlemærker til monitoreringen.

Et pejlemærke defineres som forventet forbrug af et eller flere lægemidler inden for en eller flere patientgrupper som følge af denne behandlingsvejledning. Pejlemærket kan udtrykke at forbruget enten skal fastholdes, stige eller falde. De udvalgte pejlemærker indarbejdes i den kvartalsvise monitorering på RADS behandlingsvejledninger. Pejlemærkerne for Hepatitis C opgøres på regionsniveau.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS forventer at revidere baggrundsnotatet indenfor 1 år. Nye lægemidler vil blive inkluderet tidligere jvf. notat.

20 Bilagsoversigt

Bilag 1: Litteratur flow

Bilag 2: Lægemiddelhåndtering

21 Referencer

- (1) Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013-21

- (2) Christiansen KM, Mossner BK, Hansen JF, Jarnbjer EF, Pedersen C, Christensen PB. Liver stiffness measurement among patients with chronic hepatitis B and C: results from a 5-year prospective study. *PLoS One* 2014;9:e111912
- (3) Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology* 2014 7; 147(1):132-142.e4.
- (4) Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon C.G et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection, *The N Engl J Med* 2013 May; 368;20: 1878-1887.
- (5) Lawitz W, Sulkowski M, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomized study *The Lancet* 2014 Nov;384: 1756-1765
- (6) Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobsen I et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2014 Jan; 370(3): 211-221.
- (7) Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889-98
- (8) Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483 – 1493
- (9) Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879-88
- (10) Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase II trial. 2014; *Lancet* 383: 515-23
- (11) Osinusi A, Kohli A, Marti MM, Nelson A, Zhang X, Meissner EG et al. Re-treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Relapse: An Open-Label Pilot Study, 2014 *Ann Intern Med*.; 161(9):634-638
- (12) Poordad F, Herzode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1973-82
- (13) Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014 May 22; 370(21) 1983-92
- (14) Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 370; (17): 1594-603

- (15) Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359-365
- (16) Zeusem S, Jacobasen IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N.Engl.J Med* 2014; 370:1604-14
- (17) Hézode C, Asselah J, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment- Experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-1) : a randomized , open label trial. *Lancet*, 2015;385: 2502-9
- (18) Jensen D, O`Leary J G, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-containing Regimens for hepatitis C: Real World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. *Hepatology* Vol. 60 (1) Oct 2014, Abstract #45, AASLD
- (19) Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N et al. Evaluation of Sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: Academic and community treatment of a real –world, heterogeneous population. *Hepatology* Vol. 60 (1) Oct 2014, Abstract #46, AASLD
- (20) A Kohli, Z Sims, A Nelson, et al. Combination Oral Hepatitis C Antiviral Therapy for 6 or 12 Weeks: Final Results of the SYNERGY Trial. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6, 2014. Abstract 27LB
- (21) Jacobsen IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodrigues-Torres M, Sulkowski MS et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *The N Engl. J Med* 2013 May; 368(29): 1867-1877
- (22) Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland EH et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001
- (23) Nelson DR, Cooper JN, Lalezan JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N et al. All –oral 12-week Combination Treatment with Daclatasvir (DCV) and Sofosbuvir (SOF) in Patients Infected with HCV Genotype (GT) 3: ALLY -3 Phase 3 Study. *Hepatology* 2015 (61):1127-1135
- (24) Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskala ES, Pang PS, Symonds WT et al. High Efficacy of LDV/SOF Regimens for 12-weeks for Patients with HCV Genotype 3 or 6. *Hepatology* Vol. 60 (1) Oct 2014, Late breaking Abstract # LB-11, AASLD
- (25) Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowsky MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714-25
- (26) Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized Trial. *JAMA* 2015, 313,12: 1223-1231
- (27) Vergniol J, Foucher J, Terrebbonne E, Bernard PH, Le BB, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970-9, 1979

- (28) Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014 ;60:65-76
- (29) Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion. En guideline udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Infektionsmedicin, Dansk Gastroenterologisk Selskab og Dansk Hepatologisk Selskab. 5. udgave November 2015
- (30-36) Godkendte og opdaterede produktresuméer fra <http://www.ema.europa.eu> på sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir+sofosbuvir, ombitasvir+paritaprevir+ritonavir samt dasabuvir og ribavirin.

22 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Henrik Nielsen, professor, ledende overlæge, dr. med. Dansk Selskab for Infektionsmedicin</p> <p>Mette Skalshøj Kjær, overlæge, Ph. d. Dansk Gastroenterologisk Selskab</p> <p>Henrik Krarup, overlæge, Ph.d. Region Nordjylland</p> <p>Mette Rye Clausen, overlæge, dr. med. Dansk Hepatologisk Selskab</p> <p>Søren Martin Madsen, overlæge Region Sjælland</p> <p>Alex Lund Laursen, overlæge, dr. med. Region Midt</p> <p>Peer Brehm Christensen, overlæge, Ph. d. Region Syddanmark</p> <p>Poul Schlichting, overlæge, dr. med. Region Hovedstaden</p> <p>Marianne Kjettrup Jensen, klinisk farmaceut Danske Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Camilla Munk Mikkelsen, klinisk farmaceut Danske Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Kim Dalhoff, professor, overlæge, dr. med. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Jan Gerstoft, professor, dr. med. Udpeget af formanden</p>
Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe	

23 Ændringslog

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	9. september 2010	
1.1	8. maj 2012	
1.2	8. maj 2014	Indskrivning af nye DAA(s) sofosbuvir og simeprevir på kronisk hepatitis C. BGN er en foreløbig version.
2.0	19. januar 2015	Revurdering (2.vurdering) for terapiområdet kronisk

		hepatitis C, herunder opdatering til aktuelle skabelon samt indskrivning af nye lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C daclatasvir samt sofosbuvir+ledipasvir. Af aktuelle baggrundsnotat fremgår kun behandling af kronisk hepatitis C.
2.1	17. april 2015	Opdatering til aktuelle skabelon samt indskrivning af de nye lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C: ombitasvir+paritaprevir+ritonavir samt dasabuvir.
2.2	4. juni 2015	Afsnit 11: Opdatering af vægtningen på anbefalede lægemiddel side 18 og side 19 til min. 70 % for genotype 1 og 4. Afsnit 13 Kriterier for igangsætning af behandling: <i>Kontraindikationer mod behandling</i> : Ny tekst omkring komedicinering og lægemiddelinteraktioner. Afsnit 17 Algoritme side 23-24: Ny tekst omkring komedicinering og lægemiddelinteraktioner.
3.0	November 2015	Den nye revurdering indeholder primært: Ændring af behandlingskriterier (METAVIR \geq F2 eller fibroscan \geq 10 KPa), skærpelse af afsnit 13 omkring kontraindikationer og lægemiddelinteraktioner. Inklusion af nye studier. Afsnit 7: relateret til genotype 1 og 4: ION-3 studiet "Kun 13% havde F3 og ingen cirrose, hvorfor resultaterne kun er relevante for patienter i dette baggrundsnotat med F2 eller LSM 10-12, hvor 8 ugers behandling kan overvejes". Afsnit 7: Afsnit om Co-inficerede patienter (HCV patienter co-inficerede med HIV-1). I afsnit 10: opdateret præference fra relevante patientforeninger. Afsnit 11: ingen ændringer i anbefalinger – dog er sofosbuvir (400 mg) + ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt til genotype 3 flyttet til anvend ikke. Derudover sammenfatning af anbefaling på genotyper. Afsnit 13: Behandlingskriterier ændret samt præcisering af kontraindikationer mod behandling samt relevante interaktioner. Afsnit 18: Opdatering af patientpopulationer under

		nye behandlingskriterier (absolutte tal).
3.1	Februar 2016	Præcisering af 8 ugers behandling til genotype 1 patienter uden cirrose.

Bilag 1 - litteratur flow

Søgestreng (((("Hepatitis C"[Mesh]) OR "Hepacivirus"[Mesh])) AND (((("sofosbuvir") OR "2-((5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl) -4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-ylmethoxy) phenoxyphosphorylamino) propionic acid isopropyl ester" [Supplementary Concept])) OR (((("daclatasvir" OR "daclatasvir 10 mg" OR "daclatasvir 60 mg")))) OR "bms 790052"[Supplementary Concept])) OR "simeprevir")

(226 refs) – 57 refs

1. søgning: Søgningen gav 57 referencer hvoraf 5 referencer er fundet relevante. Der blev ikke foretaget ny litteratur søgning for kombinationsproduktet sofosbuvir+ledipasvir eller ledipasvir, da flere af studierne var i søgningen jf. sofosbuvir. Fagudvalget supplerede med 5 relevante studier på sofosbuvir+ledipasvir samt udvalgte abstract fra AASLD mødet november 2014 (i alt 5 abstract). Herudover er suppleret med 1 relevant artikel vedr. interferon brug og bivirkninger samt 1 retningslinje.

2. søgning: For lægemidlerne ombitasvir+paritaprevir+ritonavir samt dasabuvir blev der suppleret med 5 referencer efter søgning "ABT-450" og "dasabuvir" og "ABT-450 and dasabuvir" i Pubmed (i alt 34 referencer) samt 1 udvalgt abstract fra AASLD mødet i november 2014.

3. søgning: fra 30/10 2014 og frem til 14/9 2015

Søgestreng (((("Hepatitis C"[Mesh] OR "Hepatitis C, Chronic"[Mesh])) OR "Hepacivirus"[Mesh]) OR (("Hepatitis C"[Mesh] AND "HIV"[Mesh]))) AND (((((((("sofosbuvir") OR ((("daclatasvir" OR "daclatasvir 10 mg" OR "daclatasvir 60 mg")))) OR "simeprevir") OR (((("paritaprevir" OR "paritaprevir/ombitasvir" OR "paritaprevir/r" OR "paritaprevir/r/ombitasvir/dasabuvir")))) OR (((("ombitasvir" OR "ombitasvir//dasabuvir")))) OR "dasabuvir") OR ((("abt 450") AND "dasabuvir")) OR (((("abt 450" OR "abt 450/ombitasvir/dasabuvir/ribavirin" OR "abt 450/r")))) OR (((("grazoprevir" OR "grazoprevir elbasvir")))) OR "elbasvir")

Filter RCT

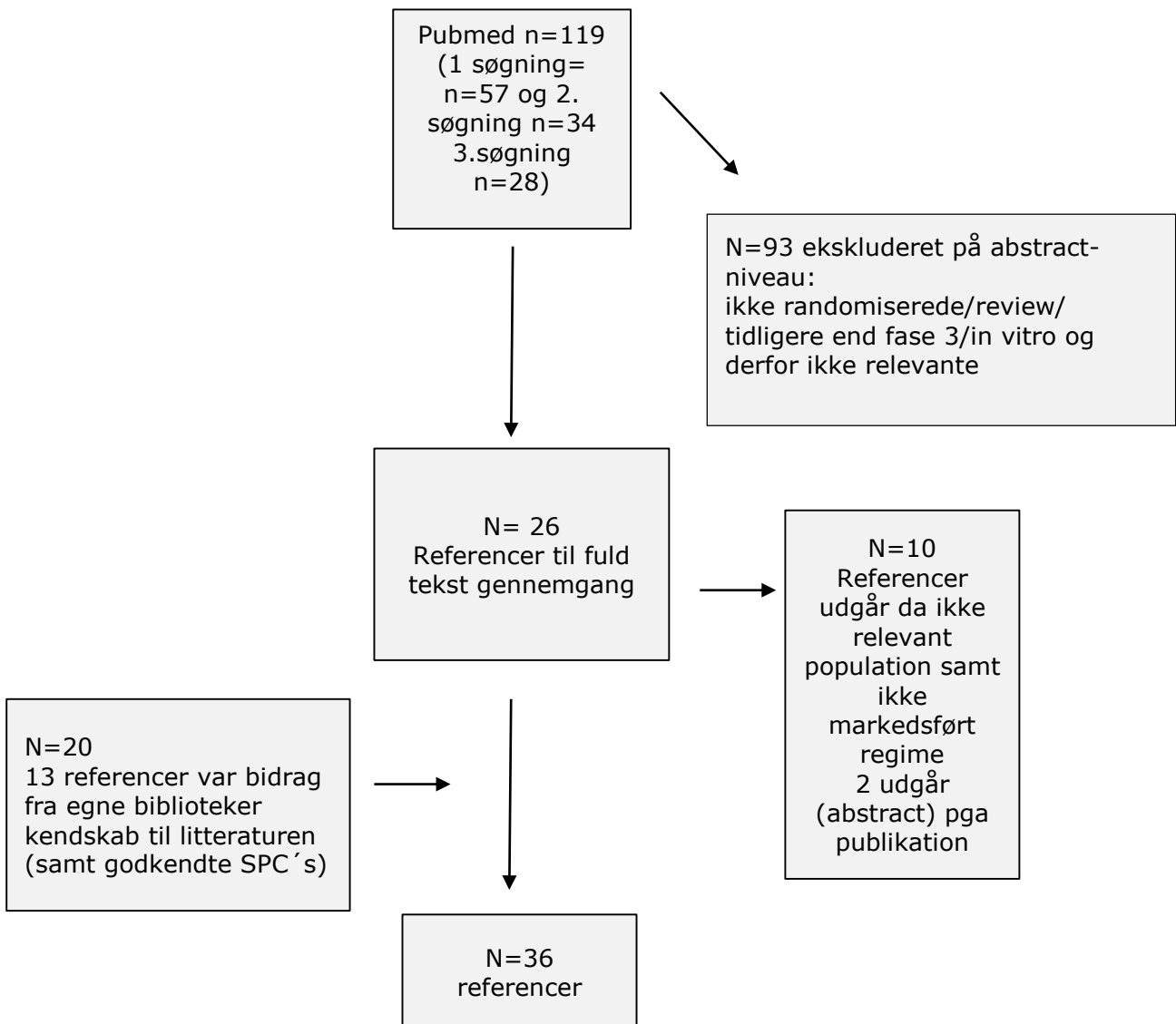
Filters: Publication date from 2014/10/30 to 2015/12/31

(148 refs) – 28 refs.

Søgningen gav 28 referencer, hvoraf 3 referencer er fundet relevante.

Fagudvalget supplerede med 5 relevante referencer.

Der var i søgningen medtaget grazoprevir, elbasvir, men da dette regime endnu ikke er godkendt, blev referencerne ikke medtaget.



Bilag 2 – Lægemiddelhåndtering

Til behandling af kronisk viral hepatitis anvendes lægemidler fra ATC gruppe J05A. Disse er underlagt reglerne om vederlagsfri udlevering til ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehus behandling, og skal derfor udleveres vederlagsfrit til patienterne i den behandlende afdeling.

Lægemidler til Hepatitis C

Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering og administration

Lægemiddel-gruppe	Handelsnavn, producent, lægemiddelstof	Administrationsvej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering og administration
Ribavirin	Rebetol MSD (ribavirin) J05AB04	Hårde kapsler	Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Rebetol kapsler skal indtages oralt hver dag fordelt på to doser (morgen og aften) i forbindelse med et måltid.
	Copegus Roche (ribavirin) J05AB04	Filmovertrukne tabletter	Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring. Skal indtages oralt, samtidig med et måltid. På grund af risikoen for den teratogene effekt, må tabletterne ikke deles eller knuses.
Nukleosid-polymerase-hæmmer	Sovaldi Gilead * (sofosbuvir) J05AX15	Filmovertrukne tabletter	Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Tabletten er til oral anvendelse og skal synkes hel (da det aktive stof har en bitter smag). Tabletten bør tages sammen med mad.
Non-nukleosid NS5B polymerase hæmmer	Exviera Abbvie * (dasabuvir) J05AX16	Filmovertrukne tabletter	Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Skal indtages oralt sammen med mad. Tabletterne skal synkes hele dvs. må ikke tygges, deles eller opløses. Må ikke gives som enkeltstofbehandling.
Protease-hæmmer	Olysio Medivir * (simeprevir) J05AE14	Hårde kapsler	Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys. Kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Dosen skal tages sammen med mad. Kapslen skal sluges hel.
NS5A-hæmmer	Daklinza BMS * (daclatasvir) J05AX14	Filmovertrukne tabletter	Kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser. Skal indtages oralt med eller uden et måltid.

Kombinationer			
Nukleosid-polymerase-hæmmer + NS5A-hæmmer	Harvoni Gilead * (sofosbuvir + ledipasvir) J05AX65	Filmovertrukne tabletter	Skal indtages oralt med eller uden mad. Grundet den bitre smag anbefales det, at den filmovertrukne tablet ikke tygges eller knuses.
NS5A-hæmmer + NS3/4A-proteasehæmmer + CYP3A-hæmmer	Viekirax Abbvie * (ombitasvir + paritaprevir + ritonavir) J05AX67	Filmovertrukne tabletter	Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring. Skal indtages oralt sammen med mad. Tabletterne skal synkes hele, dvs. må ikke tygges, deles eller opløses. Skal anvendes i kombination med andre lægemidler til behandling af HCV.

*Lægemidlerne er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

Forholdsregler ved glemt/mistet dosis

Sovaldi Gilead	Ved opkast inden for 2 timer efter dosering tages en ekstra tablet. Ved opkast mere end 2 timer efter dosering, er der ikke behov for en yderligere dosis. Hvis en dosis glemmes, og det er inden for 18 timer fra det normale tidspunkt, skal dosis tages så snart som muligt, og den næste dosis indtages på den sædvanlige tid. Er der gået over 18 timer, springes glemt dosis over, og den næste dosis tages til sædvanlig tid. Patienterne skal ikke tage en dobbelt dosis.
Olysio Medivir	Ved glemt dosis inden for 12 timer efter det sædvanlige doseringstidspunkt, skal dosis snarest muligt indtages sammen med mad og derefter tage den næste dosis på det sædvanlige, planlagte tidspunkt. Ved glemt dosis hvor der er gået mere end 12 timer efter det sædvanlige doseringstidspunkt, må den manglende dosis ikke indtages, men skal genoptage doseringen sammen med mad på det sædvanlige, planlagte tidspunkt.
Daklinza BMS	Ved glemt dosis skal den indtages så snart som muligt hvis det er inden for 20 timer fra det planlagte tidspunkt. Hvis der er gået mere end 20 timer efter det planlagte tidspunkt, skal dosis springes over og tage den næste dosis på det planlagte tidspunkt.

Fortsætter...

Harvoni Gilead	Ved opkast, indenfor 5 timer efter dosering, skal patienten tage en ekstra tablet. Hvis der er gået mere end 5 timer efter dosering, er der ikke behov for en yderligere dosis. Hvis en dosis glemmes, og det er inden for 18 timer fra det normale tidspunkt, skal patienterne instrueres i at tage tabletten, så snart som muligt, og patienterne skal så tage den næste dosis på den sædvanlige tid. Hvis der er gået over 18 timer, skal patienterne instrueres i at vente, og tage den næste dosis til sædvanlig tid. Patienterne skal instrueres i ikke at tage en dobbelt dosis.
Exviera Abbvie	Hvis en patient glemmer at tage en dosis Exviera, kan den ordinerede dosis tages op til 6 timer senere. Hvis der er gået mere end 6 timer siden det tidspunkt, hvor patienten normalt tager sin dosis Exviera, må den manglende dosis IKKE tages. Patienten skal vente til den efterfølgende dosis i henhold til doseringsplanen. Patienterne skal have at vide, at de ikke må tage en dobbeltdosis.
Viekirax Abbvie	Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viekirax, kan den ordinerede dosis tages op til 12 timer senere. Hvis der er gået mere end 12 timer siden det tidspunkt, hvor patienten normalt tager sin dosis Viekirax, må den manglende dosis IKKE tages. Patienten skal vente til den efterfølgende dosis i henhold til doseringsplanen. Patienterne skal have at vide, at de ikke må tage en dobbeltdosis.

1. Promedicin.dk
2. EMA produktresumé: Rebetol hårde kapsler, senest opdateret 10. juni 2014
3. SPC: Copegus filmovertrukne tabletter, senest opdateret 21. december 2012
4. EMA produktresumé: Sovaldi filmovertrukne tabletter, senest opdateret 26. august 2014
5. EMA produktresumé: OLYSIO hårde kapsler, senest opdateret 4. juni 2014
6. EMA produktresumé: Daklinza filmovertrukne tabletter, senest opdateret 15. september 2014
7. EMA produktresumé: Harvoni filmovertrukne tabletter, oprettet 4. december 2014
8. EMA produktresumé: Exviera filmovertrukne tabletter, oprettet 15. januar 2015
9. EMA produktresumé: Viekirax filmovertrukne tabletter, oprettet 15. januar 2015