

Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation 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	
Gældende fra	1.december 2015	Version: 3.1 Dok.nr: 224658 Offentliggjort: Februar 2016

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

Konklusion vedr. lægemidlerne

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne er implementeret i lægemiddelrekommandationen efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter er placeret i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

	Genotype 1
1. valg til min. 70 % af populationen (genotype 1)	<p>Viekirax Ombitasvir (12,5 mg) + paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) AbbVie 2 tabletter 1 x daglig i 12 uger*** Og</p> <p>Exviera Dasabuvir (250 mg) AbbVie 1 tablet 2 x daglig (morgen og aften) i 12 uger *** +/- ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt i 12 uger*** tillægges ved patienter med cirrose og ved genotype 1a</p>

<p>2. valg</p>	<p>Harvoni Sofosbuvir (400 mg) + ledipasvir (90 mg) Gilead Sciences Inc. 1 tablet daglig i 12 uger***</p> <p>+/- ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt i 12 uger*** Kan tillægges ved patienter med cirrose</p> <p>***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.</p>
<p>3. valg</p>	<p>Sovaldi Sofosbuvir (400 mg) Gilead Sciences Inc. 1 tablet daglig i 12 uger***</p> <p>Og Daklinza Daclatasvir (60 mg) Bristol Myers Squibb 1 tablet daglig i 12 uger***</p> <p>+/- ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt i 12 uger*** Kan tillægges ved patienter med cirrose</p>
<p>4. valg</p>	<p>Sovaldi Sofosbuvir (400 mg) Gilead Sciences Inc. 1 tablet daglig i 12 uger***</p> <p>Og Olysio Simeprevir (150 mg) Medivir 1 tablet daglig i 12 uger***</p> <p>+/- ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt i 12 uger*** Kan tillægges ved patienter med cirrose</p>

***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.

	Genotype 2
1. valg til min. 90 % af populationen (genotype 2)	Sovaldi Sofosbuvir (400 mg) Gilead Sciences Inc. 1 tablet daglig i 12 uger* Og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt i 12 uger*
2. valg	-
3. valg	-

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

	Genotype 3
1. valg til min. 80 % af populationen (genotype 3)	Sovaldi Sofosbuvir (400 mg) Gilead Sciences Inc. 1 tablet daglig i 12 uger*** Og Daklinza Daclatasvir (60 mg) Bristol Myers Squibb 1 tablet daglig i 12 uger*** +/- ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt i 12 uger***
2. valg	-
3. valg	-

*** 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 >40år, høj BMI, lav ALAT, lavt trombocytal.

	Genotype 4
1. valg til min. 70 % af populationen (genotype 4)	Viekirax Ombitasvir (12,5 mg) + paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) AbbVie 2 tabletter 1 x daglig i 12 uger*** Og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt i 12 uger***

2. valg	<p>Harvoni Sofosbuvir (400 mg) + ledipasvir (90 mg) Gilead Sciences Inc. 1 tablet daglig i 12 uger***</p> <p>+/- ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt i 12 uger*** Kan tillægges ved patienter med cirrose</p>
3. valg	<p>Sovaldi Sofosbuvir (400 mg) Gilead Sciences Inc. 1 tablet daglig i 12 uger***</p> <p>Og Daklinza Daclatasvir (60 mg) Bristol Myers Squibb 1 tablet daglig i 12 uger***</p> <p>+/- ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt i 12 uger*** Kan tillægges ved patienter med cirrose</p>
4. valg	<p>Sovaldi Sofosbuvir (400 mg) Gilead Sciences Inc. 1 tablet daglig i 12 uger***</p> <p>Og Olysio Simeprevir (150 mg) Medivir 1 tablet daglig i 12 uger***</p> <p>+/- ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt i 12 uger*** Kan tillægges ved patienter med cirrose</p>

***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.

Kriterier for igangsætning af behandling

Det anbefales i Q4 2015 og 2016 at overveje start af behandling såfremt:

- Positiv HCV-RNA og
- Leverbiopsi eller gentagen fibroseskanning indikerende betydende fibrose (METAVIR \geq F2 eller fibroscan \geq 10 kPa) (<http://www.patobank.dk/Snomed/Hepatitisklassifikation.pdf>) eller
- Komplikationer og ko-morbiditet 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. Patienter med klinisk /biokemisk oplagt cirrose kan dog behandles umiddelbart. Flertallet af patienter med let forhøjede fibroskanningsværdier (7-10 kPa) normaliseres over tid. 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.

Monitorering af effekten

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.

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.

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.

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 ko-medicinering vil der på grund af mulige lægemiddelinteraktioner være en gruppe af patienter, som ikke vil kunne behandles med de respektive hepatitis C lægemidler (reference SPCér) 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.

Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Henrik Nielsen, professor, ledende overlæge, dr. med, Dansk Selskab for Infektionsmedicin</p> <p>Mette Skalshøj Kjær, overlæge, PhD Dansk Gastroenterologisk Selskab</p> <p>Henrik Krarup, overlæge, PhD 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, PhD 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	

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
2.2	Oktober 2015	Dette er den 1. lægemiddelrekommandation efter udbud med de nye lægemidler til behandling af hepatitis C. Da der har været flere revurderinger på hepatitis C området (indskrivning af nye lægemidler) vælger RADS at versionsnummeret følger BGN.
3.0	November 2015	Efter revurdering: nye kriterier for igangsætning af behandling
3.1	Februar 2016	Præcisering af kriterier for 8 ugers behandling med Harvoni