

## 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.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for behandling af kronisk hepatitis C under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	September 2016	Version: 3.2 Dok.nr: 261736 Offentliggjort: Oktober 2016

## Indholdsfortegnelse

1 Formål .....	2
2 RADS anbefalinger .....	2
3 Forkortelser .....	3
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	6
6 Metode .....	7
7 Effekt og bivirkninger .....	9
8 Kvaliteten af evidensen .....	15
9 Adhærens .....	15
10 Håndtering af lægemidlerne .....	15
11 Værdier og præferencer.....	16
12 Konklusion vedr. lægemidlerne .....	17
13 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation .....	22
14 Kriterier for igangsætning af behandling .....	25
15 Monitorering af effekt og bivirkninger .....	26
16 Kriterier for skift af behandling .....	26
17 Kriterier for seponering af behandling.....	27
18 Algoritme.....	27
19 Monitorering af lægemiddelforbruget .....	27
20 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet .....	28
21 Bilagsoversigt.....	28
22 Referencer .....	28
23 Fagudvalgets sammensætning.....	34
24 Ændringslog .....	35
Bilag 1 - Litteraturløb .....	36
Bilag 2 - Lægemiddelhåndtering .....	38
Bilag 3 - Studietabeller.....	43

## 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:

At behandle patienter, der har positiv HCV-RNA og en leverbiopsi eller leverstivhedsmåling, der indikerer betydende fibrose (METAVIR  $\geq$ F2 eller fibroscan  $\geq$ 10 kPa) - eller har komplikationer og komorbiditet associeret til hepatitis C virus, der indikerer behandlingsstart. Dette gælder fx patienter med ledsagende lymfom, porfyri, eller kryoglobuliæmi. Som udgangspunkt behandles i 12 uger for alle regimer. Anbefalingen for igangsætning er gældende fra sidste kvartal 2016.

### Anvend til genotype 1

- elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 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, eller
- 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
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt

### Anvend til genotype 2

- sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og ribavirin (vægtbaseret) 2 x daglig, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt

### Anvend til genotype 3

- sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt

### Anvend til genotype 4

- elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 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), eller
- 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
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt

Grundet lighed i genotyper 1 og 4 kan behandlingsresultater for disse to genotyper vurderes samlet for de nævnte regimer med undtagelse af ombitasvir coformuleret med paritaprevir + ritonavir, hvor der i regimet til genotype 1 skal tillægges dasabuvir 2 gange dagligt. For visse patientgrupper anbefales at supplere med ribavirin (se kapitel 13).

Anbefalingerne er baseret på evidensen for vedvarende tab af HCV-RNA 12 uger efter endt behandling (SVR 12) samt bivirkningsprofilerne for de forskellige behandlingskombinationer.

### 3 Forkortelser

AE	Adverse Events/bivirkninger
KHC	Kronisk hepatitis C
DAA	Direct-acting antiviral
F0-4	Fibrose grad (METAVIR score fra 0 til 4)
HCV	Hepatitis C Virus
HCV-RNA	Hepatitis C Virus - RNA
HIV	Human immundefekt virus
ITT	Intention to treat
INF	Interferon
LGV	Lymphogranuloma venereum
LSM	Leverstivhedsmåling
NIH	National Institute of Health
NS3/4A	Non-strukturel protein 3/4A
NS5A	Non-strukturel protein 5A
NS5B	Non-strukturel protein 5B
PEG/R	Pegylet Interferon/Ribavirin
PP	Per Protocol
RCT	Randomised Controlled Trial/Randomiseret kontrolleret studie
SAE	Serious Adverse Events/alvorlige bivirkninger
SVR4	Sustained Virologic Response/vedvarende virologisk respons (4 uger)
SVR12	Sustained Virologic Response/vedvarende virologisk respons (12 uger)

## 4 Baggrund

### 4.1 Introduktion

Hepatitis C skyldes infektion med hepatitis C virus (HCV). HCV virus overføres gennem blod og andre væsvæsker, og angriber celler i leveren. Den hyppigste smittevej er ved at dele sprøjte/kanyler i forbindelse med stofbrug, men sygdommen kan også smitte seksuelt. HCV virus inddeles i 6 genotyper, hvoraf genotype 1 og 3 er hyppigst i Danmark. Genotypen har betydning for valg af medicinsk behandling.

Inkubationstiden for hepatitis C er fra få uger til flere måneder, og kun ca. en tredjedel af de smittede udvikler egentlige symptomer. De almindeligste symptomer er feber, kvalme, smerter i maven og gulsot, og kan således ikke skelnes fra andre virusbetingede leverbetændelser. Ca. 50-80 % af de smittede vil udvikle en kronisk infektion. Kronisk leverbetændelse ses typisk først efter 20-30 år. Ca. 20 % af patienterne vil udvikle cirrose og nogle få procent udvikler leversvigt eller leverkræft, hvis sygdommen ikke behandles.

Den kliniske bedømmelse af infektionens sværhedsgrad afhænger primært af leverens forhold. Leverens forhold kan vurderes ved en leverbiopsi, hvor fibrose stadium vurderes på en fem-

trins skala svarende til alvorligheden af fibrose stadium (METAVIR F0-F4). F4 er den sværeste grad af fibrose, og svarer til cirrose (skrumpeliver). F2 indikerer betydende fibrose. Et non-invasivt diagnostisk alternativ til leverbiopsien er leverstivhedsmåling (LSM), der udføres ved en fibroscanning. Denne metode har høj sensitivitet og specificitet for cirrose (med et cut-off på 17kPa), mens den er mindre sikker til at diagnosticere de mildere fibrosegrader, herunder F2 (1,2). Patienter med gentagen fibroscan  $\geq 10$  kPa (målt fastende og gentaget efter 1-3 måneder) har øget leverrelateret morbiditet og mortalitet (1,2,27,28).

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, hvilket benævnes "sustained virologic response" (SVR). Patienter, der har umålelig virus i plasma 12 uger efter endt behandling (SVR 12), betragtes som helbredte for hepatitis C.

Pegyleret interferon har i en længere årrække dannet grundstammen i behandling af HCV. Denne behandling har en bred antiviral effekt, men er også associeret med en lang række bivirkninger. I enkelte tilfælde er bivirkningerne permanente, fx forhøjet eller nedsat stofskifte. Herudover har en del patienter kontraindikationer, der forhindrer anvendelse af interferon. Træthed og depressionssymptomer forekommer hyppigt hos behandlingsnaive patienter med HCV, og de symptomer kan forværres med interferonbehandling. Disse bivirkninger, sammenholdt med HCV patienten psykosociale profil, er ofte en barriere for behandlingskompliance. Selv ved kortere behandlingstid med interferon - i kombination med de lægemidler, der som gruppe benævnes 1. generations direct-acting antivirals (DAAs), blev der observeret betydelige bivirkninger. Et stort kohortestudie fra Frankrig med over 500 patienter med cirrose viste, at alle patienter udviste bivirkninger, og 50 % havde alvorlige bivirkninger. I samme studie afbrød 10 % af patienterne behandlingen før tid, og 2 % døde som følge af behandlingen (3).

1. generations DAAs, omfattede lægemidlerne telaprevir og boceprevir, som blev givet i kombination med pegyleret interferon, må betragtes som obsolet på grund af alvorlige bivirkninger (3). Pegyleret interferon, boceprevir og telaprevir vil derfor ikke blive gennemgået i det aktuelle baggrundsnotat.

Med introduktionen af de nye generationer af DAAs (2. generations DAAs) er behandlingen af hepatitis C forbedret væsentligt. Behandlingen med de nye DAAs er kortvarig og har karakter af en kur. Generelt har de nye kombinationsbehandlinger SVR rater, der ligger over 90 % ved 12 ugers behandling. En anden fordel er at de ikke indeholder pegyleret interferon, hvilket betyder, at tidligere svært behandlelige patienter nu kan tilbydes en effektiv behandling. Dette gælder også for mange af de patienter, som på grund af kontraindikationer ikke tidligere har haft mulighed for behandling.

Gruppen af 2. generations DAAs omfattede i 2015 lægemidlerne; sofosbuvir, ledipasvir, simeprevir, daclatasvir, dasabuvir og kombinationen af ombitasvir + paritaprevir + ritonavir. Gruppen af 2. generations DAAs omfatter en række enkeltstoffer, som enten kombineres på tværs af formuleringer, eller i faste coformulerede lægemidler.

I 2016 kom sofosbuvir + velpatasvir på markedet. Grazoprevir + elbasvir forventes også markedsført i 2016.

En oversigt over de lægemidler og kombinationer, der er vurderet i indeværende notat, kan ses i kapitel 5.

2. generations DAAs er et lægemiddelområde i hastig udvikling. Andre nye lægemidler forventes, at blive godkendt de kommende år.

De nye lægemidler vil fremover udgøre basis for den antivirale behandling af HCV infektion i Danmark.

## 4.2 Patientgrundlag

Forekomsten af HCV i Danmark er ukendt, men formodes at være relativt lav. I lande vi normalt sammenligner os med, herunder Norge, Sverige og Tyskland, er prævalensen af kronisk hepatitis C ca. 0,5 % af den voksne befolkning, og med højeste forekomst i gruppen af 40-50-årige. Overført til danske tal svarer dette tal til ca. 21.000 personer.

HCV smitter næsten udelukkende ved blodkontakt, og den altdominerende gruppe af smittede er stiknarkomaner. Blandt stiknarkomaner er forekomsten af antistoffer mod HCV 70 % og ca. 50 % har kronisk infektion. En anden risikogruppe er homoseksuelle mænd. For denne gruppe gælder, at HCV genotype 1 er observeret i patienter, der er coinficerede med klinisk syfilis og/eller sygdommen lymphogranuloma venereum. Ud over stofmisbrugere og homoseksuelle mænd har dialyse- og hæmofilipatienter, multitransfunderede og indvandrere fra højendemiske områder øget forekomst af kronisk hepatitis C. Cirka 30 % af de patienter er henvist til kontrol på specialafdeling.

Man skelner mellem forskellige undertyper af HCV virus. De benævnes genotyper. Der er seks undergrupper, der benævnes genotype 1-6. Genotype 1 og genotype 3 udgør henholdsvis 46 % og 43 % af de 7000 undersøgte patienter med HCV i Danmark (4). Herudover skelner man ofte mellem, hvorvidt patienterne modtager behandling for sygdommen for første gang eller hvorvidt de tidligere har fået behandling. De der modtager behandling for første gang benævnes "behandlingsnaive", og de der tidligere har været i behandling, kaldes "behandlingserfarne". I dette dokument dækker "behandlingsnaive" over de patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med 2. generations DAAs.

RADS har opsat igangsættelseskriterier for behandling af HCV. Det er RADS' vurdering, at der årligt vil være ca. 225 nye tilfælde af kronisk hepatitis C, som opfylder de nuværende kriterier. Genotype 5 og 6 vil ikke blive beskrevet i denne vejledning. De to genotyper er meget sjældne i Danmark, og udgør under 1 % af den danske kohorte.

## 5 Lægemedler

Lægemedler med virkning på det der kaldes NS3/4A proteinet, har generiske navne med endelse på -previr (simeprevir, paritaprevir, grazoprevir). Lægemedler med virkning på NS5A proteinet, har generiske navne med endelse på -asvir (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir) og lægemidler med virkning på NS5B proteinet har generiske navne med endelse på -buvir (sofosbuvir, dasabuvir).

Indeværende baggrundsnotat omfatter følgende ni lægemidler (ATC koder):

Indholdstof	ATC-kode	Indikation jvf. SPC	HCV genotyper
daclatasvir	J05AX14	Indiceret til behandling af kronisk hepatitis C virusinfektion (HCV) hos voksne patienter i kombination med andre lægemidler.	1, 3 og 4
dasabuvir	J05AX16	Indiceret i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne.	1
grazoprevir + elbasvir	J05A	Indiceret til behandling af kronisk hepatitis C virusinfektion (HCV) hos voksne patienter	1 og 4
ombitasvir + paritaprevir + ritonavir	J05AX67	Indiceret i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne.	1 og 4
ribavirin*	J05AB04	Indiceret til behandling af kronisk hepatitis C i kombination med andre lægemidler	1-6
simeprevir	J05AE14	Indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne patienter i kombination med andre lægemidler	1 og 4
sofosbuvir	J05AX15	Indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne patienter i kombination med andre lægemidler	1-6
sofosbuvir + ledipasvir	J05AX65	Indiceret til behandling af kronisk hepatitis C virusinfektion (HCV) hos voksne patienter	1, 3 og 4
sofosbuvir + velpatasvir	J05A	Indiceret til behandling af kronisk hepatitis C virusinfektion (HCV) hos voksne patienter	1-6

\*ribavirin er det mest bredspektrede antivirale stof, og bruges som tillægsstof til behandling af hepatitis C. En række undersøgelser har vist, at behandling af HCV med en kombination af ribavirin og DAA(s) i udvalgte patienter kan være mere effektiv end behandling uden ribavirin.

## 6 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden, som er beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

### 6.1 Kliniske spørgsmål

Kliniske spørgsmål:

- Hvad er den bedste behandlingskombination til behandlingskrævende kroniske hepatitis C patienter med genotype 1, 2, 3 eller 4 og leverbiopsi eller LSM indikerende betydende fibrose dvs. METAVIR  $\geq$ F2 eller fibroscan  $\geq$ 10 kPa?

### 6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

#### Population

Voksne  $\geq$  18 år med kronisk hepatitis C, kan inddeles i følgende subpopulationer:

- P<sub>1</sub>: patienter med genotype 1 med eller uden cirrose
- P<sub>2</sub>: patienter med genotype 2 med eller uden cirrose
- P<sub>3</sub>: patienter med genotype 3 med eller uden cirrose
- P<sub>4</sub>: patienter med genotype 4 med eller uden cirrose

**De vurderede (oralt administrerede) interventioner er:**

#### Genotype 1:

- I<sub>1</sub>: sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og simeprevir (150 mg) 1 x dagligt
- I<sub>2</sub>: sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt
- I<sub>3</sub>: sofosbuvir (400 mg) coformuleret med ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt
- I<sub>4</sub>: ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) og ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x daglig + dasabuvir (250 mg) 1 tablet 2 x daglig
- I<sub>5</sub>: sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt
- I<sub>4</sub>: elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt

#### Genotype 2:

- I<sub>1</sub>: sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og ribavirin (vægtbaseret) 2 x daglig
- I<sub>2</sub>: sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt

#### Genotype 3:

- I<sub>1</sub>: sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt
- I<sub>2</sub>: sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og ribavirin (vægtbaseret) 2 x daglig
- I<sub>3</sub>: sofosbuvir (400 mg) coformuleret med ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt
- I<sub>4</sub>: sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt

#### Genotype 4:

- I<sub>1</sub>: sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og simeprevir (150 mg) 1 x dagligt
- I<sub>2</sub>: sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt
- I<sub>3</sub>: sofosbuvir (400 mg) coformuleret med ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt



- I<sub>4</sub>: ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt og ribavirin 2 x dagligt (vægtbaseret)
- I<sub>5</sub>: sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt
- I<sub>6</sub>: elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt

### **Komparatorer:**

De øvrige interventioner, der er godkendt til samme genotype.

### **Kritiske effektmål:**

- O<sub>1</sub>: Vedvarende tab af HCV-RNA 12 uger efter endt behandling (SVR 12)
- O<sub>2</sub>: Bivirkninger, herunder især alvorlige bivirkninger (SAE) og behandlingsophør som følge af alvorlige bivirkninger

## **6.3 Litteratursøgning og –udvælgelse**

RADS har valgt tage udgangspunkt i publicerede og peer-reviewed data på 2. generations DAAs.

Lægemidlerne Sovaldi (sofosbuvir), Harvoni (sofosbuvir + ledipasvir), Olysio (simeprevir) og Daklinza (daclatasvir) er markedsført i 2014.

Viekirax (ombitasvir + paritaprevir + ritonavir) samt Exviera (dasabuvir) er markedsført i 2015.

Zepatier (grazoprevir + elbasvir) og Epclusa (sofosbuvir + velpatasvir) er markedsført i 2016.

RADS har besluttet at medtage alle referencer fra randomiserede kontrollerede studier, der kan belyse effekt og sikkerhed af 2. generations DAAs, inden for de valgte effektmål, herunder studier med INF behandling, hvis de også indeholder moderne DAAs. Der er ikke lavet søgninger på systematiske litteraturgennemgange, fordi området er så relativt nyt.

Litteratursøgninger i PubMed er udført i september 2014, og er opdaterede i januar 2015 og september 2015. Det er karakteristisk, at de fundne referencer alle er fra 2013-2015. En oversigt over study-flow forefindes i bilaget sidst i dokumentet.

På grund af den store mængde litteratur, er der i februar 2016 foretaget en opdatering af baggrundsnotatet, således at litteraturen syntetiseres fremfor som tidligere, hvor studierne var beskrevet enkeltvis. Der er i denne forbindelse foretaget et referencetjek (referencesammenligning) med den i januar 2016 publicerede EUnetHTA Joint Health Technology Assessment vedrørende kronisk hepatitis C behandling ([http://eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/New%20Pharmaceuticals%20for%20the%20treatment%20of%20chronic%20Hepatitis%20C\\_Rapid%20REA\\_Final\\_Dec%202015\\_1.pdf](http://eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/New%20Pharmaceuticals%20for%20the%20treatment%20of%20chronic%20Hepatitis%20C_Rapid%20REA_Final_Dec%202015_1.pdf)). Dette referencetjek resulterede i inklusion af yderligere to studier (5,6). Der er den 13. april 2016 foretaget en supplerende litteratursøgning i PubMed på de nye lægemidler grazoprevir + elbasvir og sofosbuvir + velpatasvir. Denne søgning resulterede i inklusion af yderligere 12 publicerede artikler (7–18). Herudover er der i september 2016 tilføjet et studie på kombinationen ombitasvir + paritaprevir + ritonavir med ribavirin hos genotype 4 patienter (19)



## 7 Effekt og bivirkninger

Det er en integreret del af GRADE processen at strukturere og syntetisere data fra litteraturen efter de udvalgte effektmål. RADS har for HCV behandling udvalgt, at SVR 12 rater, og alvorlige bivirkninger med evt. medfølgende behandlingsophør, er de effektmål anbefalingerne skal baseres på.

Litteraturen er herudover struktureret pr. genotype, fordi konklusionerne vedrørende behandlingsregimer afhænger af hvilken genotype, der undersøges. For genotype 1, hvor der foreligger en stor mængde studiedata, har RADS desuden opdelt evidensen efter hvorvidt patienterne havde cirrose eller ej.

### SVR 12

#### Genotype 1

##### SVR 12 rater – studier

###### *Patienter, der ikke har cirrose*

18 randomiserede kontrollerede studier (5,11,12,15–18,20–32) undersøger SVR 12 rater på IFN-fri kombinationer på genotype 1 patienter, der ikke har cirrose. Det er gældende for alle studierne, at patienter randomiseres til forskellige studiearme med samme DAA kombination med eller uden ribavirin - og til forskellige behandlingslængder (8-24 uger). Derfor er de nye studier de facto single-arm studier, og at betragte som observationelle og ikke-komparative data. Dette gælder generelt for de randomiserede studier på området (se i øvrigt afsnittet om kvaliteten af evidensen).

Seks af studierne omhandler udelukkende behandlingsnaive patienter (16,17,21,23,33,34), seks studier omhandler udelukkende behandlingserfarne (11,15,20,22,26,27), og de resterende seks studier inkluderer både behandlingsnaive og behandlingserfarne (5,12,16,18,30,31,35). Seks af studierne blander patienter med og uden cirrose (12,16,17,26,31,34) og flertallet af de studier præsenterer ikke SVR 12 resultater separat.

###### *Patienter med cirrose*

13 randomiserede kontrollerede studier undersøger SVR 12-rater på IFN-fri kombinationer på genotype 1 patienter, der har cirrose (5,8,10,13,20,21,30–32,34,36–38). Fem studier omhandler behandlingsnaive (13,20,26,30,32), fire studier omhandler behandlingserfarne (8,20,34,39), og fire studier omhandler både behandlingsnaive og behandlingserfarne med cirrose (5,10,28,37). Tre af studierne blander patienter med og uden cirrose og præsenterer ikke SVR 12 resultater separat (26,28,34). Studierne undersøger forskellige IFN-fri kombinationer, herunder elbasvir + grazoprevir, sofosbuvir + velpatasvir og sofosbuvir + ledipasvir alle med eller uden tillæg af ribavirin. Der er undersøgt behandlingslængder fra 12 til 24 uger.

##### SVR 12 rater – resultater

De behandlinger, der kombinerer mindst to 2. generations DAAs viser SVR 12 rater, der ligger over 95 % i næsten alle studiearme. I de behandlingserfarne patienter med cirrose er der en tendens til lidt lavere SVR-rater end i de studier, der undersøger behandlingsnaive uden cirrose, men studierne er for små til at vurdere, hvorvidt denne forskel statistisk er signifikant (studierne har ikke power til at påvise eller afvise en signifikant forskel).

Studier, der giver patienter den samme 2. generations DAA-behandling, men randomiserer deres grupper til at få behandlingen med eller uden ribavirin, viser ikke en statistisk signifikant forskel mellem patienterne for SVR 12 raterne. Der er dog en tendens til en højere SVR

12 rate i ribaviringruppen, typisk omkring de 5 %. Dette er særligt markant for gruppen af patienter med cirrose. Igen her gælder, at studierne ikke har tilstrækkelig styrke, dvs. ikke er tilstrækkelig store, da de kun har størrelse til at påvise forskelle på 15 %. Hvis de skulle have haft en størrelse til at påvise en 5 % forskel fra en 95 % baseline værdi, ville det have været nødvendigt at inkludere 431 patienter. De største studier på området inkluderede ca. 250 patienter. Det samme gør sig gældende for randomisering mellem behandlingstider (8 versus 12 versus 18 versus 24 uger).

RADS konkluderer, at en 12 ugers behandling med kombinationen af mindst to af de nye DAAs medfører SVR 12 rater omkring 95 % hos patienter med cirrose, og at det er usikkert, hvorvidt tillæg af ribavirin, eller en forøgelse af behandlingstiden (til fx 24 uger), vil medføre en forhøjet SVR 12 rate. RADS konkluderer, at for patienter uden cirrose kan der opnås høje SVR 12 rater med 8 ugers behandling med sofosbuvir/ledipasvir, der ikke adskiller sig fra resultaterne af 12 ugers behandling med samme eller alternative regimer. RADS gør dog opmærksom på, at der ikke foreligger et randomiseret studie, som direkte sammenligner effekt. Konklusionen understøttes af flere observationelle kohorter i mange lande med et stort antal patienter. Ligeledes vurderer RADS, at der ikke ser ud til at være forskelle i lægemidlernes effekt, uafhængig af hvorvidt patienterne var behandlingsnaive eller behandlingserfarne.

## **Genotype 2**

### **SVR 12 rater – studier**

Ti randomiserede kontrollerede studier undersøger SVR 12 rater på genotype 2 patienter (6,7,9,10,17,18,40–42). To studier omhandler behandlingsnaive (17,40,41), to studier behandlingserfarne(42), og de fleste studier blander behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter (6,7,9,10,18). Studierne omhandler kombinationen sofosbuvir + ribavirin eller sofosbuvir + velpatasvir med eller uden ribavirin. Studierne undersøger behandlingstider fra 8-24 uger. Det er karakteristisk for studierne på sofosbuvir + ribavirin at de blander patienter med forskellige grader af fibrose. Kun en enkelt studiearm i studiet af Omata (41) ser udelukkende på patienter med cirrose. For de nyere studier af sofosbuvir + velpatasvir med eller uden ribavirin, er der lavet studier på ikke-cirrose patienter, på cirrose patienter og i patientpopulationer med blandede fibrosegrader (7,10,17,18).

### **SVR 12 rater - resultater**

Generelt ligger SVR 12 raterne for kombinationen sofosbuvir + ribavirin højt for genotype 2 patienter, typisk omkring de 95 %. Undtagelsen er FUSION (42). I dette studie ligger resultaterne lavere. Det er vigtigt at understrege, at studierne generelt er små og derfor ofte har meget brede konfidensintervaller. En stor andel af studierne har konfidensintervaller, hvis nedre grænse ligger langt under 90 %. Studierne er generelt også for små til, at der bør konkluderes på dem enkeltvis. Samlet ser det ud til, at sofosbuvir + ribavirin giver høje SVR 12 rater for genotype 2. Studierne på sofosbuvir + velpatasvir er større end studierne på kombinationen sofosbuvir + ribavirin, og viser ved en 12 ugers behandling uden ribavirin ekstremt høje SVR 12 rater, fra 99,3 til 100 %. Dette gælder også for de studier, der blander patienter med forskellige sygdomsgrader. Studierne, der undersøger kortere eller længere behandlingstider, viser ikke samme høje SVR 12 rater.

RADS konkluderer derfor, at en 12 ugers behandling med sofosbuvir + velpatasvir og behandling med sofosbuvir + ribavirin, begge er effektive regimer til behandling af genotype 2. Der er for lidt data til at kunne konkludere på, hvorvidt kombinationen sofosbuvir + daclatasvir er anvendelig til genotype 2, og denne kombination er ikke godkendt til behandling af genotype 2 patienter af EMA.

## Genotype 3

### SVR 12 rater – studier

Ni randomiserede kontrollerede studier undersøger SVR 12 rater på genotype 3 patienter (6,7,9,10,15,17,40,42,43). To studier omhandler behandlingsnaive (17,40), to studier omhandler behandlingserfarne (15,42), og de fleste studier blander behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter (6,7,9,10,43). Fem af studierne omhandler behandling med sofosbuvir + ribavirin (6,9,40,42,43). Et enkelt studie undersøger kombinationen sofosbuvir + daclatasvir (43), og fire studier undersøger kombinationen sofosbuvir + velpatasvir (7,10,15,17). Der er ikke fundet publicerede studier på kombinationen sofosbuvir + ledipasvir og derfor vil kombinationen ikke blive vurderet yderligere. Behandlingslængden i studierne er 12-24 uger. Studierne er en blanding af studier på ikke-cirroser patienter, cirrose patienter, og studier foretaget på en patientpopulation, der har en blanding af forskellige fibrosegrader. Herudover er der to studier, der blander genotype 2 og 3 patienter uden at rapportere resultater separat per genotype (25,44). Et af de studier undersøger også kombinationen af sofosbuvir + daclatasvir (med eller uden ribavirin) i patienter uden cirrose (25).

### SVR 12 rater – resultater

Der er en tendens til, at der opnås bedre SVR 12 rater hos patienter uden cirrose end hos patienter med cirrose. Det ene studie ALLY-3 (43), der undersøger kombinationen sofosbuvir + daclatasvir, har højere SVR 12 rater på patienter uden cirrose end studierne, der kombinerer sofosbuvir + ribavirin. Studiet har dog generelt lidt lavere SVR 12 rater hos patienter med cirrose end de studier, der giver 24 ugers behandling med sofosbuvir + ribavirin (6). Konfidensintervallerne er brede i ALLY-3 studiet på grund af det begrænsede patientantal. Studierne på sofosbuvir + velpatasvir klarer sig generelt lidt bedre end de øvrige kombinationer. De fleste studier er også for denne kombination små, men et enkelt større studie, der blander patienter med forskellige grader af fibrose, og med en næsten lige fordeling mellem behandlingsnaive og behandlingserfarne (7), opnår en samlet SVR 12 rate på 95,3 % og med en nedre grænse på konfidensintervallet, der ligger på 92,1 %.

I BOSON studiet blev genotype 3 patienter behandlet med peginterferon-alfa og sofosbuvir og ribavirin i 12 uger, og der var relativt høj SVR rate. Den var dog lavere for patienter med cirrose. RADS anbefaler dog ikke interferonbaseret behandling til genotype 3 patienter, da der er mange bivirkninger og komplikationer til behandlingen. Den tåles desuden ikke af de patienter, der trænger aller mest, nemlig dem med sværere cirrose.

RADS bemærker, at der ved behandlingserfarne genotype 3 patienter med cirrose generelt ikke opnås lige så høje SVR rater, som ved de øvrige genotyper, og at et vist antal behandlingssvigt er forventeligt. RADS understreger, at genotype 3 patienter med cirrose hidtil har været vanskelige at behandle på grund af den relative kontraindikation overfor pegyleret interferon. Dette er dog ikke gældende for flere af studierne på sofosbuvir + velpatasvir. I det største studie på denne kombination, ASTRAL-3 studiet (7) modtog 80 genotype 3 patienter med cirrose en 12 ugers behandling med sofosbuvir + velpatasvir. Her opnåede 91,25 % succesfuld SVR 12 (73 ud af 80 patienter). Af de 80 patienter var de 43 behandlingsnaive og de 37 behandlingserfarne.

Samlet konkluderer RADS, at for den samlede population af behandlingsnaive og behandlingserfarne - både med og uden cirrose - repræsenterer kombinationerne sofosbuvir + daclatasvir i 12 uger, sofosbuvir + velpatasvir i 12 uger, og sofosbuvir + ribavirin i 24 uger de mest effektive regimer. Der er ikke publiceret randomiserede studier, som sammenligner de mulige regimer.

## Genotype 4

### SVR 12 rater – studier

Otte randomiserede kontrollerede studier undersøger SVR 12 rater på genotype 4 (10,16,18,19,32,45–47). PEARL-I studiet kombinerer tre DAAs (ombitasvir + paritaprevir + ritonavir) med eller uden ribavirin hos henholdsvis behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter uden cirrose (45). Et andet studie (46) kombinerer sofosbuvir + ribavirin hos behandlingserfarne og behandlingsnaive patienter med en blanding af fibrosegrader. Et tredje mindre studie af Kohli (47) kombinerer sofosbuvir + ledipasvir i en gruppe patienter, der er en blanding af behandlingserfarne og behandlingsnaive og også har en blanding af forskellige fibrosegrader. Herudover findes et studie på ombitasvir + paritaprevir + ritonavir på genotype 4 patienter med cirrose, der blev randomiseret til enten 12 eller 16 ugers behandling (46). Der findes to nyere studier på kombinationen sofosbuvir + velpatasvir. I det ene meget lille studie (hvad angår genotype 4), er der kun inkluderet patienter med cirrose, som randomiseres til en 12 eller 24 ugers behandling. 12 ugers behandlingen testes herudover med eller uden tillæg af ribavirin (10). I det andet større studie (18) på sofosbuvir + velpatasvir, er der inkluderet en blanding af patienter med eller uden cirrose.

Der findes også to nyere studier på kombinationen elbasvir + grazoprevir (16,32). Begge studier randomiserer til 12 ugers behandling med eller uden tillæg af ribavirin. Det ene studie inkluderer kun patienter uden cirrose, og det andet blander patienter med eller uden cirrose, og har som inklusionskriterie at patienterne var coinficerede med HIV.

### SVR 12 rater – resultater

For genotype 4 uden cirrose viser evidensen, at kombinationen ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + ribavirin (uden dasabuvir) giver en SVR 12 rate på 100 % og med et konfidensinterval, der ligger over de 90 % (45). Ligeledes ser det ud til, at både kombinationen sofosbuvir + velpatasvir og kombinationen elbasvir + grazoprevir opnår ekstremt høje SVR 12 rater (10,16,18,32). Tre af de fire studier opnår SVR 12 rater på 100 % (10,18,32). Det sidste af de fire studier, der tester elbasvir og grazoprevir på patienter, der er coinficerede med HIV, opnår også en meget høj samlet SVR 12 rate på 96,4 % (27 ud af 28 patienter). Det er angivet at der i sidstnævnte studie, var en SVR 12 rate på 100 % for patienter med cirrose (16). Herudover forefindes et nyere studie på kombinationen ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + ribavirin. I dette studie opnåede patienterne på 12 ugers behandling en SVR 12 rate på 97 %, og patienterne på 16 ugers behandling en SVR 12 rate på 98 % (19).

Der er inkonsistent evidens for de øvrige kombinationer, herunder for sofosbuvir + ribavirin, og det mindre studie, der omhandler sofosbuvir + ledipasvir. Studierne på sofosbuvir + ribavirin har generelt lavere SVR 12 værdier med den nedre grænse for konfidensintervallet under de 50 %. Det mindre studie, der omhandler sofosbuvir + ledipasvir opnår en SVR 12 rate på 95 %, men med den nedre grænse for konfidensintervallet under 75 %. Det er karakteristisk for de to sidstnævnte studier, at de har inkluderet patienter med blandede fibrosegrader.

Studierne på genotype 4 er generelt små og med lille styrke. Pga. den førnævnte lighed mellem genotype 1 og 4 vurderer RADS dog, at det er forsvarligt at ekstrapolere resultater fra genotype 1 til genotype 4 for de fleste regimer. Dog med undtagelse af ombitasvir coformuleret med paritaprevir + ritonavir, hvor der i regimet til genotype 1 skal tillægges dasabuvir 2 gange dagligt. RADS konkluderer derfor, at kombinationen af mindst to 2. generations DAAs i 12 uger er de mest effektive behandlinger til genotype 4, med eller uden cirrose.

### **Øvrige overvejelser**

Generelt for alle genotyper gælder, at det ikke ser ud til at have betydning for SVR 12 raten hvorvidt patienten er coinficeret med HIV eller ej (13,48–50).

De hidtidige danske og internationale erfaringer fra "real-life" anvendelse af DAA viser resultater, der er mindst sammenlignelige med de publicerede studier. Derfor er antallet af svigtpatienter i absolutte tal indtil videre lavt, og der kan ikke vejledes i evt. mulighed for genbehandling hos disse få patienter. Der foreligger kun sparsom litteratur på denne problemstilling, hvorfor valget ofte individuelt må tilpasses resultater af resistens undersøgelse.

### **Alvorlige bivirkninger (SAE) og behandlingsophør**

#### **Genotype 1**

##### **Alvorlige bivirkninger og behandlingsophør på grund af bivirkninger - studier**

27 studier (5,10–13,15–18,20,22,23,25,26,28,32–34,37,39,44,47,51–54) rapporterer frekvensen af alvorlige bivirkninger og/eller behandlingsophør, som følge af bivirkninger hos genotype 1 patienter. Studierne anvender varierede 2. generations DAA behandlingsregimer.

##### **Alvorlige bivirkninger og behandlingsophør på grund af bivirkninger – resultater**

Intervalleret for frekvensen af alvorlige bivirkninger rapporteret i studierne for genotype 1 ligger mellem 0 og 10 %. Langt de fleste studier har en frekvens for alvorlige bivirkninger, der ligger under 5 %. Ingen studier rapporterer om dødsfald som følge af hepatitis C behandlingen.

Intervalleret for frekvensen af behandlingsophør på grund af bivirkninger af enhver type ligger hos genotype 1 mellem 0 og 3 %. De fleste studier på genotype 1 rapporterer, at ingen (0 % af patienterne) ophørte behandlingen på grund af bivirkninger. Et enkelt studie (28) undlader at rapportere behandlingsophør. RADS vurderer at graden af behandlingsophør og bivirkninger ikke er forskellig i de forskellige behandlingsregimer.

#### **Genotype 2**

##### **Alvorlige bivirkninger og behandlingsophør på grund af bivirkninger - studier**

To studier med udelukkende genotype 2 patienter (41,42) og fire studier med et mix af genotype 2 og andre genotyper (9,17,20,42) rapporterer frekvensen af alvorlige bivirkninger og/eller behandlingsophør som følge af bivirkninger. Studierne på genotype 2 anvender sofosbuvir + ribavirin, eller sofosbuvir + velpatasvir med eller uden ribavirin.

##### **Alvorlige bivirkninger og behandlingsophør på grund af bivirkninger – resultater**

Intervalleret for frekvensen af alvorlige bivirkninger rapporteret i studierne på sofosbuvir og ribavirin for genotype 2 ligger mellem 1 og 5 %. De studier der blander genotype 2 med andre genotyper for denne lægemiddelkombination har lignende frekvenser (1-6 %). Frekvensen for alvorlige bivirkninger i studierne, der undersøger sofosbuvir + velpatasvir, med eller uden ribavirin, har højere frekvenser og er i flere tilfælde oppe på 16-18 %. Dette skyldes muligvis at studierne rapporterer på en meget lang række patient-oplevede hændelser og tæller dem med som "alvorlige" bivirkninger, herunder kvalme, opkast og cellulitis. Ingen studier rapporterer om dødsfald under studiet.

Intervalleret for frekvensen af behandlingsophør på grund af bivirkninger i genotype 2 studierne ligger mellem 0 og 2 %. De studier der blander genotype 2 patienter med andre genotyper, og rapporterer på behandlingsophør, har en behandlingsophørsfrekvens mellem 0 og 4 %, men de fleste studier har et behandlingsophør på 0 %. Dette er gældende både for kombinationen



sofosbuvir + ribavirin og kombinationen sofosbuvir + velpatasvir med eller uden tillæg af ribavirin. RADS vurderer derfor, at der ikke er væsentlig forskel på bivirkningerne mellem de forskellige regimer.

### **Genotype 3**

#### **Alvorlige bivirkninger og behandlingsophør på grund af bivirkninger - studier**

Tre studier med udelukkende genotype 3 patienter (6,7,43), og seks studier med en blanding af genotype 3 og andre genotyper (9,10,15,17,42,44), rapporterer frekvensen af alvorlige bivirkninger og/eller behandlingsophør som følge af bivirkninger. De tre studier, der kun inkluderer genotype 3 patienter, anvender forskellige behandlingsregimer; i et studie anvendes sofosbuvir + ribavirin, i det andet sofosbuvir + daclatasvir og i det tredje sofosbuvir + velpatasvir.

#### **Alvorlige bivirkninger og behandlingsophør på grund af bivirkninger – resultater**

Intervallerne for frekvensen af alvorlige bivirkninger rapporteret i studierne for genotype 3 ligger mellem 1 og 5 %. De studier der blander genotype 3 med andre genotyper har lignende frekvenser (1-6 %). Undtagelsen er ASTRAL-4 studiet (sofosbuvir + velpatasvir), der rapporterer en højere andel af SAEs end de øvrige studier, der dog ikke er behandlingsrelaterede. ASTRAL-4 rapporterer også om tre dødsfald. Dette skyldes muligvis at patienterne i udgangspunktet er meget mere syge end i de øvrige studier, herunder har dekomenseret cirrose som inklusionskriterie. De øvrige studier rapporterer ikke om dødsfald under studiet.

Intervallerne for frekvensen af behandlingsophør på grund af bivirkninger i genotype 3 studierne ligger mellem 0 og 2 %. De studier der blander genotype 3 patienter med andre genotyper og rapporterer på behandlingsophør, har også en lav behandlingsophørsfrekvens på mellem 0 og 4 %. ASTRAL-4 studiet adskiller sig dog en smule fra de øvrige studier ved at have en lidt højere andel af behandlingsophør på grund af SAEs. Det bør bemærkes at de rapporterede behandlingsophør kun i et enkelt tilfælde var behandlingsrelateret (10).

Samlet vurderer RADS, at der ikke ser ud til at være reel forskel mellem regimerne, og at de mindre forskelle i høj grad er relateret til det enkelte studiedesign herunder definitionen på fx SAEs.

### **Genotype 4**

#### **Alvorlige bivirkninger og behandlingsophør på grund af bivirkninger - studier**

Otte studier ser på alvorlige bivirkninger og behandlingsophør hos genotype 4 patienter (3,10,16,18,32,46,47). Studierne anvender forskellige behandlingsregimer, to studier undersøger sofosbuvir + velpatasvir (10,18), to studier undersøger elbasvir + grazoprevir (16,32), to studier undersøger ombitasvir + paritaprevir + ritonavir (3,19), et studie undersøger sofosbuvir + ribavirin (46), og det sidste studie undersøger sofosbuvir + ledipasvir (47).

#### **Alvorlige bivirkninger og behandlingsophør på grund af bivirkninger – resultater**

Der er meget få alvorlige bivirkninger rapporteret i de studier, hvor genotype 4 patienter er rapporteret separat (3,19,46,47). Frekvensen af SAE ligger fra 0-4 %. Der er ikke rapporteret dødsfald som følge af behandlingen. Ingen patienter i de tre studier, hvor genotype 4 patienter rapporteres separat, oplevede behandlingsophør pga. bivirkninger.

Frekvensen af SAEs og behandlingsophør pga. SAEs er lidt højere i de fire studier, der omhandler sofosbuvir + velpatasvir samt elbasvir + grazoprevir. Data i de studier er dog ikke angivet pr. genotype, og det er derfor ikke sikkert de relaterer sig til genotype 4 patienter.

Også på bivirkningssiden vurderer RADS, at resultaterne fra genotype 1 kan lægges til grund, og konkluderer derfor også her, at der formentlig ikke er væsentlig forskel på bivirkningerne mellem de forskellige regimer.

## **8 Kvaliteten af evidensen**

### **GRADE kvalitetsevaluering pr. effektmål**

RADS har i studie gennemgangen inkluderet randomiserede kontrollerede studier (RCTs), hvilket er en studieform, der normalt egner sig godt til at blive evalueret efter GRADE-metoden i forhold til evidenskvalitet. Problemet med de RCTs RADS har inkluderet er, at de primært randomiserer patienter til forskellige studiearme med den samme DAA kombination - med eller uden ribavirin - og til forskellige behandlingslængder (uger). Derfor er de nye studier de facto single-arm studier, og data kan betragtes som observationelle og som ikke-komparative. En systematisk GRADE evaluering vil derfor medføre at kvaliteten af evidensen konsekvent vil ende som et "lavt til meget lavt evidensniveau", og derfor ikke vil medføre mulighed for at prioritere de forskellige behandlinger. GRADE-metoden er derfor kun anvendt i forhold til at strukturere PICO spørgsmål og syntetisere litteratur, men fravalgt i forhold til at lave en systematisk evaluering af studiekvalitet inden for de valgte effektmål.

## **9 Adhærens**

Fagudvalget vurderer, at doseringshyppighed (1 gang dagligt versus 2 gange dagligt) er af mindre betydning for patienten ved de meget korte behandlingsvarigheder ( $\leq 12$  uger).

De anbefalede regimer kan derfor betragtes som ligeværdige for den overvejende del af patienterne i forhold til adhærens og bekvemmelighed. Et lille antal patienter har af særlige grunde risiko for lav adhærens. Dette gælder fx patienter på misbrugscentre. For de patienter kan simple regimer med dosering én gang dagligt være at foretrække.

## **10 Håndtering af lægemidlerne**

RADS har foretaget en struktureret gennemgang af de håndteringsmæssige aspekter, der knytter sig til 2. generations DAAs.

Alle præparater er orale 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 glemt/mistet dosis (se i øvrigt Bilag 2).

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

Alle præparater er underlagt reglerne om vederlagsfri udlevering til ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling. De skal derfor udleveres vederlagsfrit til patienterne i den behandlende afdeling.



## 11 Værdier og præferencer

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

- 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 end udelukkende F3/F4, herunder alle coinficerede bløderpatienter.

RADS vægter højt:

- den bedst mulige behandlingseffekt, behandlingsvarighed på 12 uger eller derunder samt færrest bivirkninger
- at kronisk hepatitis C patienter, som opfylder behandlingskriterierne, fremover behandles med interferonfri regimer pga. de hyppige og alvorlige bivirkninger, der er associeret til interferon.

## 12 Konklusion vedr. lægemidlerne

### Genotype 1 uden cirrose

De seks regimer ligestilles, og vurderes at have SVR 12 rater og bivirkninger / behandlingsophør af samme størrelsesorden. Desuden er der hverken aspekter vedrørende adhærens eller håndtering, der synes at hindre ligestilling.

	Genotype 1 uden cirrose
<b>Anvend som 1. valg til min. 70 % af populationen (Genotype 1)</b> (Stærk anbefaling for)	sofosbuvir (400 mg) + ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt i 8-12 uger*  eller  sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) og simeprevir 1 x dagligt (150 mg) i 12 uger  eller  sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) og daclatasvir 1 x dagligt (60 mg) i 12 uger  eller  ombitasvir (12,5 mg) + paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt og dasabuvir (250 mg) 2 x dagligt i 12 uger**  eller  sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt i 12 uger  eller  elbasvir (50 mg) + grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt***
<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	-
<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b> (Svag anbefaling imod)	-
<b>Anvend ikke</b> (Stærk anbefaling imod)	-

\*For kombination sofosbuvir/ledipasvir kan behandlingsvarigheden afkortes til 8 uger hos den undergruppe, der har HCVRNA  $\leq$  6 millioner IU/ml. For patienter, der ikke opfylder dette kriterium skal en 12 ugers behandling anvendes.

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

\*\*\*Det kan overvejes at forlænge behandlingstiden til 16 uger og tillægge vægtbaseret ribavirin for patienter med genotype 1a og baseline HCV RNA niveauer  $>800,000$  IU/ml og/eller tilstedeværelse af specifikke NS5A resistensmutationer.

## Genotype 1 med cirrose

De seks regimer ligestilles, og vurderes at have SVR 12 rater og bivirkninger / behandlingsophør af samme størrelsesorden. Desuden er der hverken aspekter vedrørende adhærens eller håndtering, der synes at hindre ligestilling.

	Genotype 1 med cirrose
<b>Anvend som 1. valg til min. 70 % af populationen (Genotype 1)</b> (Stærk anbefaling for)	sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) + simeprevir 1 x dagligt (150 mg) og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt  eller  sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) + daclatasvir 1 x dagligt (60 mg) og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt  eller  sofosbuvir (400 mg) + ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt  eller  ombitasvir (12,5 mg) + paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt + dasabuvir (250 mg) 2 x dagligt og ribavirin 2 x dagligt  eller  sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt  eller  elbasvir (50 mg) + grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt*  Alle regimer i 12 uger **
<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	-
<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b> (Svag anbefaling imod)	-
<b>Anvend ikke</b> (Stærk anbefaling imod)	-

\*Det kan overvejes at forlænge behandlingstiden til 16 uger og tillægge vægtbaseret ribavirin for patienter med genotype 1a og baseline HCV RNA niveauer >800,000 IU/ml og/eller tilstedeværelse af specifikke NS5A resistensmutationer.

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

## Genotype 2:

De to regimer ligestilles, og vurderes at have SVR 12 rater og bivirkninger / behandlingsophør af samme størrelsesorden. Desuden er der hverken aspekter vedrørende adhærens eller håndtering, der synes at hindre ligestilling.

	<b>Genotype 2</b>
<b>Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen</b> (Stærk anbefaling for)	sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt i 12 uger*  eller  sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt i 12 uger
<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	-
<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b> (Svag anbefaling imod)	-
<b>Anvend ikke</b> (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

De to anbefalede regimer vurderes at have den mest fordelagtige kombination af høje SVR 12 rater og behandlingsvarighed af de tre mulige. Når sofosbuvir og ribavirin ikke anbefales som 1. valg, skyldes det primært den lange behandlingsvarighed.

	<b>Genotype 3</b>
<b>Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen</b> (Stærk anbefaling for)	sofosbuvir 1 x dagligt (400 mg) og daclatasvir 1 x dagligt (60 mg)*  eller  sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt*  Behandling i 12 uger**
<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt og ribavirin (vægtbaseret) 2 x daglig  Behandling i 24 uger
<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b> (Svag anbefaling imod)	-
<b>Anvend ikke</b> (Stærk anbefaling imod)	

\*Til dette regime 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 for dårligt behandlingsrespons f.eks. cirrose, tidligere behandlingssvigt, høje virale koncentrationer ved baseline, alder >40 år, høj BMI, lav ALAT, lavt trombocytal.

## Genotype 4

De seks regimer ligestilles, og vurderes at have SVR 12 rater og bivirkninger / behandlingsophør af samme størrelsesorden. Desuden er der hverken aspekter vedrørende adhærens eller håndtering, der synes at hindre ligestilling.

	Genotype 4
<b>Anvend som 1. valg til min. 70 % af populationen</b> (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  eller  sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt  eller  elbasvir (50 mg) + grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt**  Alle regimer i 12 uger ***
<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	-
<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b> (Svag anbefaling imod)	-
<b>Anvend ikke</b> (Stærk anbefaling imod)	-

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

\*\*Det kan overvejes at forlænge behandlingstiden til 16 uger og tillægge vægtbaseret ribavirin for patienter med genotype 1a og baseline HCV RNA niveauer >800,000 IU/ml og/eller tilstedeværelse af specifikke NS5A resistensmutationer.

\*\*\*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.

### 13 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

RADS har til nedenstående populationer ligestillet følgende regimer:

#### Genotype 1 uden cirrose og HCVRNA ≤ 6 millioner IU/ml.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode
sofosbuvir og daclatasvir	1 tablet af 400 mg x 1 dagligt og 1 tablet af 60 mg x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir og simeprevir	1 tablet af 400 mg x 1 dagligt og 1 tablet af 150 mg x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir + ledipasvir	1 tablet (400 mg + 90 mg) x 1 dagligt	8 uger = 1 kur
ombitasvir + paritaprevir + ritonavir og dasabuvir	1 tablet (12,5 mg + 75 mg + 50 mg) x 2 dagligt og 1 tablet af 250 mg x 2 dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir + velpatasvir	1 tablet (400 mg + 100 mg) x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
elbasvir + grazoprevir	1 tablet (50 mg + 100 mg) x 1 dagligt	12 uger = 1 kur



**Genotype 1 uden cirrose og HCVRNA  $\geq$  6 millioner IU/ml, og genotype 1 med cirrose**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode
sofosbuvir og daclatasvir	1 tablet af 400 mg x 1 dagligt og 1 tablet af 60 mg x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir og simeprevir	1 tablet af 400 mg x 1 dagligt og 1 tablet af 150 mg x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir + ledipasvir	1 tablet (400 mg + 90 mg) x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
ombitasvir + paritaprevir + ritonavir og dasabuvir	1 tablet (12,5 mg + 75 mg + 50 mg) x 2 dagligt og 1 tablet af 250 mg x 2 dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir + velpatasvir	1 tablet (400 mg + 100 mg) x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
elbasvir + grazoprevir	1 tablet (50 mg + 100 mg) x 1 dagligt	12 uger = 1 kur

**Genotype 2**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode
sofosbuvir	1 tablet af 400 mg x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir + velpatasvir	1 tablet (400 mg + 100 mg) x 1 dagligt	12 uger = 1 kur

**Genotype 3**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode
sofosbuvir og daclatasvir	1 tablet af 400 mg x 1 dagligt og 1 tablet af 60 mg x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir + velpatasvir	1 tablet (400 mg + 100 mg) x 1 dagligt	12 uger = 1 kur

## Genotype 4

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode
sofosbuvir og daclatasvir	1 tablet af 400 mg x 1 dagligt og 1 tablet af 60 mg x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir og simeprevir	1 tablet af 400 mg x 1 dagligt og 1 tablet af 150 mg x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir + ledipasvir	1 tablet (400 mg + 90 mg) x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
ombitasvir + paritaprevir + ritonavir	1 tablet (12,5 mg + 75 mg + 50 mg) x 2 dagligt	12 uger = 1 kur
sofosbuvir + velpatasvir	1 tablet (400 mg + 100 mg) x 1 dagligt	12 uger = 1 kur
elbasvir + grazoprevir	1 tablet (50 mg + 100 mg) x 1 dagligt	12 uger = 1 kur

ribavirin er ikke medtaget i sammenligningen.

### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

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

Kontrakter om køb af lægemidler indgås 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.

## 14 Kriterier for igangsætning af behandling

Frem til sidste kvartal af 2015 var der en stor gruppe af patienter, som krævede umiddelbar behandling på grund af avanceret sygdomsstatus. Derfor valgte RADS ved introduktionen af de nye DAAs, at fokusere på denne gruppe af patienter.

På baggrund af de gode resultater med behandling af denne første patientgruppe - og på baggrund af evidens fra kliniske studier på meget høj effekt ved betydende fibrose - *anbefales det fremadrettet at overveje start af behandling såfremt patienten har:*

- Positiv HCV-RNA og
- Leverbiopsi eller gentagen leverstivhedsmåling (LSM) indikerende betydende fibrose (METAVIR  $\geq$ F2 eller fibroscan  $\geq$ 10 kPa) (<http://www.patobank.dk/Snomed/Hepatitisclassification.pdf>) eller
- Komplikationer og komorbiditet associeret til hepatitis C der indikerer start af behandling (f ex lymfom, porfyri, kryoglobulinæmi)

Patienter med gentagen fibroscan  $\geq$ 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 LSM.

Patienter med aktivt stofmisbrug vil ofte have betydelige problemer med adhærens, og intravenøse stofmisbrugere kan have en øget risiko for re-infektion. 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 nødvendige.

### 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 m<sup>2</sup> eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD), der kræver dialysebehandling. Kontraindiceret sammen med amiodaron.

ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir: Behandlingen er kontraindiceret ved dekompenaseret cirrose (Child gruppe B og C).

elbasvir + grazoprevir: Behandlingen er kontraindiceret ved dekompenaseret cirrose (Child gruppe B og C).

sofosbuvir + velpatasvir: se info om sofosbuvir.

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.

ribavirin har medført fosterskade i dyreforsøg. Derfor er graviditet og utilstrækkelig antikonception før behandling med stoffet kontraindiceret, ligesom sikker antikonception skal anvendes indtil 6 måneder efter ophør af behandling for kvinder, og indtil 7 måneder for mænd (<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30881>).

## **Overvejelser ved behandling**

### **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. Antikonception med lægemidlet ethinylestradiol, som findes i de fleste kombinerede p-piller eller p-ringe, kan ikke anvendes sammen med ombitasvir + paritaprevir + ritonavir og dasabuvir.

For øvrige interaktioner henvises til [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk) eller <http://www.hep-druginteractions.org/>

### **Komplians**

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

### **Nyreinsufficiens**

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

Dosisjustering af grazoprevir + elbasvir er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (inklusive patienter, der får hæmodialyse eller peritonealdialyse).

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

## **15 Monitorering af effekt og bivirkninger**

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

Ingen af produkterne skal dosisjusteres i løbet af behandlingen. Effekten måles 12 uger efter endt behandling.

## **16 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 normalt ikke være relevant.

Ved svigt af behandling er det af betydning, at virus ikke er muteret med deraf konsekvens for second-line behandling.

## 17 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.

## 18 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 genbehandling efter svigt eller relaps endnu ikke kan understøttes med data. Der kan derfor på nuværende tidspunkt ikke redegøres for en genbehandlingsalgoritme for de respektive genotyper.

På grund af den pågældende populations comedicinering 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'er), og dette er særligt hyppigt ved cirrose. Kombinationer som indeholder proteasehæmmerne paritaprevir eller simeprevir bør ikke anvendes ved svigt på tidligere proteasehæmmer behandling, og behandling med kombination, der indeholder dosering to gange dagligt bør ikke anvendes i sjældne tilfælde, hvor man af hensyn til at patienten kan gennemføre en behandling skønner, at én gang daglig terapi er en nødvendighed.

RADS skønner at ovenstående kriterier samlet gælder for 30 % af genotype 1 + 4 på landsplan. Der kan være regionale forskelle, da sammensætningen af patientpopulationen kan variere.

## 19 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.

I alt er der med udgangen af 2015 færdigbehandlet 800 patienter. Disse patienter opfyldte behandlingskriterierne fibroscanning (transient Elastografi) >12kPa, F3 eller F4 på leverbiopsi. Der resterer endnu cirka 300 i denne population, som endnu ikke er behandlet grundet kontraindikationer, komorbiditet eller manglende fremmøde.

Det samlede antal patienter, der forventes behandlet i 2016 udgør omkring 500 patienter på landsplan. Det forventes, at der i 2017 vil blive behandlet et lignende antal 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.

## 20 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS forventer at revidere baggrundsnotatet indenfor tre år. Nye lægemidler, eller en ændring af behandlingsindikationen i henhold til nationale og internationale retningslinjer, vil blive vurderet tidligere.

## 21 Bilagsoversigt

Bilag 1: Litteraturløse  
Bilag 2: Lægemiddelhåndtering  
Bilag 3: Studietabeller

## 22 Referencer

1. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J. 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. Title. *J Hepatol* Voitot H, 531013-21.
2. Christiansen KM, Mossner BK, Hansen JF, Jarnbjer EF, Pedersen C CP. Liver stiffness measurement among patients with chronic hepatitis B and C: results from a 5-year prospective study. *PLoS One* 2014;9:e111912.
3. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. 2014;0730th ed. 2015;64(6):948-56.
4. Bruggmann P et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 21 suppl1:
5. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: An open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L603627499>
6. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-alfa in Patients With HCV

Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients with Cirrhosis and HCV Genotype 2 Infection. *Gastroenterology*. 2015/08/08 ed. 2015;

7. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. United States; 2015 Dec;373(27):2608–17.
8. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J Hepatol*. Netherlands; 2015 Sep;63(3):564–72.
9. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 20140504th ed. 2014;370(21):1993–2001.
10. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. United States; 2015 Dec;373(27):2618–28.
11. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clin Infect Dis*. United States; 2016 Jan;62(1):32–6.
12. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour HJ, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet (London, England)*. England; 2015 Oct;386(10003):1537–45.
13. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous . *Lancet (London, England)*. England; 2015 Mar;385(9973):1075–86.
14. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a rando. *Lancet (London, England)*. England; 2015 Mar;385(9973):1087–97.
15. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, et al. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. United States;



2015 Dec;163(11):809–17.

16. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *lancet HIV*. Netherlands; 2015 Aug;2(8):e319–27.
17. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, et al. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. United States; 2015 Dec;163(11):818–26.
18. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. United States; 2015 Dec;373(27):2599–607.
19. Asselah T et. al. Co-Formulated Ombitasvir and Paritaprevir/ritonavir with Ribavirin in Adults with Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection and Cirrhosis (AGATE-I): a Randomised, Open-Label Trial. 2016;
20. 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*. 20140411th ed. 2014;370(16):1483–93.
21. 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* [Internet]. 2014;370(20):1889–98. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/510/CN-00993510/frame.html>
22. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 20140410th ed. 2014;370(17):1604–14.
23. Feld JJ, Kowdley K V, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 20140410th ed. 2014;370(17):1594–603.
24. Kowdley K V, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med*. 2014;370(3):222–32.
25. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(3):211–21. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/139/CN-00979139/frame.html>

26. 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. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):634–8.
27. Punzalan CS, Barry C, Zacharias I, Rodrigues J, Mehta S, Bozorgzadeh A, et al. Sofosbuvir plus Simprevir Treatment of Recurrent Genotype 1 Hepatitis C after Liver Transplant. *Clin Transpl.* 2015/09/12 ed. 2015;
28. 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 2 trial. *Lancet [Internet].* 2014;383(9916):515–23. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/401/CN-00978401/frame.html>
29. Cure S, Bianic F, Gavart S, Curtis S, Lee S, Dusheiko G. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in treatment-experienced chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Med Econ.* 20131121st ed. 2014;17(1):77–87.
30. Gane EJ, Stedman C a, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med [Internet].* 2013;368(1):34–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23281974>
31. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simprevir 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 randomised study. *Lancet [Internet].* 2014;384(9956):1756–65. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/794/CN-01048794/frame.html>
32. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* United States; 2015 Jul;163(1):1–13.
33. Kowdley K V, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 20140410th ed. 2014;370(20):1879–88.
34. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with

HCV genotype 1 and HIV co-infection. JAMA. 2015;313(12):1232–9.

35. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. JAMA. 2014/07/20 ed. 2014;312(4):353–61.
36. Bourliere M, Benali S, Analdi C, Le Folgoc G, Riso A, Lecomte L. Optimal therapy of genotype-2 chronic hepatitis C: what's new? Liver Int. United States; 2015 Jan;35 Suppl 1:21–6.
37. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K V, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med [Internet]. 2014;370(21):1973–82. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/187/CN-00994187/frame.html>
38. Yoshida E.M, Sulkowski M.S, Gane E.J, Herring R.W, Ma J, McNally J, et al. The Concordance between SVR4, SVR12, and SVR24 in patients with chronic HCV infection who received treatment with sofosbuvir in phase 3 clinical trials. Hepatology [Internet]. 2013;58(4):734A. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71237088>
39. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). Lancet Infect Dis. 20150313th ed. 2015;15(4):397–404.
40. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 20130423rd ed. 2013;368(20):1878–87.
41. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. J Viral Hepat. 20140908th ed. 2014;21(11):762–8.
42. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 20130423rd ed. 2013;368(20):1867–77.
43. Nelson D, Cooper J, Lalezari J, Lawitz E.J, Pockros P, Freilich B, et al. All oral 12 week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 3 infection ally 3 phase 3 study. Hepatol Int [Internet]. 2015;9(1):S56. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L7180>

6220

44. Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Pang PS, McHutchison JG, Gane EJ. Once daily ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination with ribavirin in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C genotype 1 infection. *Haemophilia*. 2015/09/01 ed. 2015;
45. Hezode C, Asselah T, Reddy K.R, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. *Lancet* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L603498783>
46. Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol*. 20141105th ed. 2015;62(5):1040–6.
47. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015/07/19 ed. 2015;15(9):1049–54.
48. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): A multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9973 // \*Gilead Sciences\*):1098–106. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/853/CN-01068853/frame.html>
49. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015/07/22 ed. 2015;373(8):705–13.
50. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015/07/22 ed. 2015;373(8):714–25.
51. Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The combination of simprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related child's class A cirrhosis. *Gastroenterology*. 20141231st ed. 2015;148(4):762.
52. Modi AA, Nazario H, Trotter JF, Gautam M, Weinstein J, Mantry P, et al. Safety and efficacy of Simprevirplus Sofosbuvir with or without Ribavirin in patients with decompensated genotype 1 hepatitis C cirrhosis. *Liver Transpl*. 2015/09/04 ed. 2015;

53. Andreone P, Colombo MG, Enejosa J V, 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*. 2014/05/14 ed. 2014;147(2):359–65 e1.
54. 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*. 20140504th ed. 2014;370(21):1983–92.

### 23 Fagudvalgets sammensætning

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

## 24 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 comedicingering og lægemiddelinteraktioner. Afsnit 17: Algoritme side 23-24: Ny tekst omkring comedicingering 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 fibroscan 10-12 kPa, hvor 8 ugers behandling kan overvejes". Afsnit 7: Afsnit om Coinficerede patienter (HCV patienter coinficerede 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
3.2	September 2016	Indskrivning af to nye lægemidler (elbasvir + grazoprevir og velpatasvir + sofosbuvir)

## Bilag 1 - Litteraturflow

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 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.

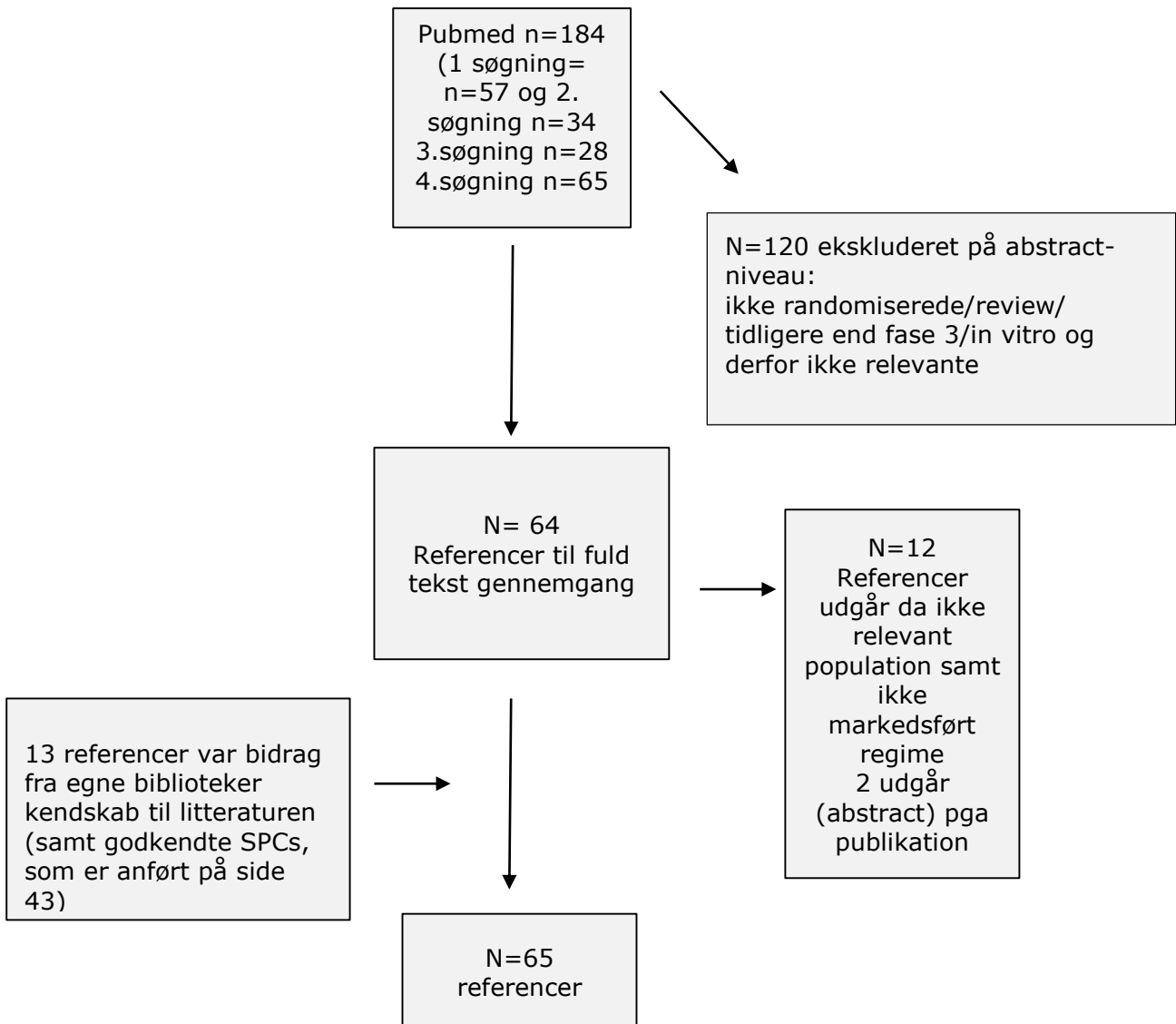
2.søgning: For lægemidlerne ombitasvir + paritaprevir + ritonavir samt dasabuvir blev der suppleret med 5 referencer efter søgning "ABT-450" og "dasabuvir" og "ABT-450 and dasabuvir" i Pubmed (i alt 34 referencer) samt 1 udvalgt abstract fra AASLD mødet i november 2014.

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.

4. søgning for de nye lægemidler sofosbuvir/velpatasvir og grazoprevir/elbasvir, blev foretaget i pubmed 13. april 2015. Denne søgning gav 65 hits, hvoraf 14 blev udvalgt på ti/ab niveau til gennemlæsning af hele artiklen, og hvor 12 af de 14 artikler vurderet på full text niveau blev fundet relevante. To uafhængige personer (JG og KHH) udvalgte litteraturen, og eventuelle uenigheder blev diskuteret med formanden (HN). Der er derfor ekstraheret data fra 12 artikler, alle vedrørende sofosbuvir/velpatasvir og grazoprevir/elbasvir til indeværende baggrundsnotat. Herudover er der i september 2016 tilføjet data fra en artikel på kombinationen ombitasvir + paritaprevir + ritonavir med ribavirin hos genotype 4 patienter.





## 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 sygehusbehandling, 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	<b>Rebetol MSD</b> (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.
	<b>Copegus Roche</b> (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	<b>Sovaldi Gilead</b> * (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	<b>Exviera Abbvie</b> * (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	<b>Olysio Medivir</b> * (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	<b>Daklinza BMS</b> * (daclatasvir) J05AX14	Filmovertrukne tabletter	Kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser. Skal indtages oralt med eller uden et måltid. Tabletten skal synkes hel pga. ubehagelig smag.

## Lægemidler til Hepatitis C

### Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering og administration

Kombinationer			
Lægemiddel-gruppe	Handelsnavn, producent, lægemiddelstof	Administrationsvej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering og administration
nukleosid-polymerase-hæmmer + NS5A-hæmmer	<b>Harvoni Gilead</b> * (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	<b>Viekirax Abbvie</b> * (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.
NS5A hæmmer + NS3/4A-proteasehæmmer	<b>Zepatier MSD*</b> (elbasvir + grazoprevir)	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse. De filmovertrukne tabletter skal sluges hele og kan tages med eller uden mad. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning indtil brug for at beskytte mod fugt.
NS5B-hæmmer + NS5A-hæmmer	<b>Epclusa Gilead</b> (sofosbuvir + velpatasvir)	Filmovertrukne tabletter	Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Til oral anvendelse. De filmovertrukne tabletter skal sluges hele og kan tages med eller uden mad. Grundet den bitre smag anbefales det, at den filmovertrukne tablet ikke tygges eller knuses.

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

## Lægemidler til Hepatitis C

### Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering og administration

<b>Forholdsregler ved glemt/mistet dosis</b>	
<b>Sovaldi Gilead</b>	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.
<b>Olysio Medivir</b>	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.
<b>Daklinza BMS</b>	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.
<b>Rebetol</b>	Ingen informationer.
<b>Copegus</b>	Ingen informationer.
<b>Harvoni Gilead</b>	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.

<b>Forholdsregler ved glemt/mistet dosis</b>	
<b>Exviera Abbvie</b>	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.
<b>Viekirax Abbvie</b>	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.
<b>Zepatier MSD</b>	Hvis opkastning forekommer inden for 4 timer efter indtagelse af en tablet kan en ekstra tablet tages op til 8 timer før næste dosis. Hvis opkastning forekommer mere end 4 timer efter tabletindtagelse er dette ikke nødvendigt. Hvis en patient glemmer at tage en Zepatier tablet, og dette forekommer inden for 16 timer efter det tidspunkt Zepatier sædvanligvis tages, skal patienten tage Zepatier så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis af Zepatier til sædvanlig tid. Hvis der er gået mere end 16 timer skal den glemte dosis IKKE tages, og næste dosis tages efter den sædvanlige doseringsplan. Patienterne skal informeres om ikke at tage en dobbelt dosis Zepatier.
<b>Epclusa Gilead</b>	Patienterne skal informeres om at tage en ekstra tablet Epclusa, hvis de kaster op inden for 3 timer efter doseringen. Hvis de kaster op senere end 3 timer efter dosering af Epclusa, er en yderligere dosis ikke nødvendig. Hvis de glemmer at tage en dosis Epclusa, og der er gået mindre end 18 timer fra det normale tidspunkt, skal de tage tabletten så hurtigt som muligt, hvorefter de skal tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis der er gået mere end 18 timer, skal de vente og tage den næste dosis Epclusa til sædvanlig tid. Patienterne skal informeres om ikke at tage en dobbelt dosis Epclusa.

**Informationerne for bilag 2 er taget fra:**

- Promedicin.dk, EMA produktresumeeer og DK SPC
- EMA produktresume: Rebetol hårde kapsler, senest opdateret 9. december 2015
- SPC: Copegus filmovertrukne tabletter, senest opdateret 11. april 2015
- EMA produktresume: Sovaldi filmovertrukne tabletter, senest opdateret 15. marts 2016
- EMA produktresume: OLYSIO hårde kapsler, senest opdateret 10. august 2016
- EMA produktresume: Daklinza filmovertrukne tabletter, senest opdateret 12. juli 2016
- EMA produktresume: Harvoni filmovertrukne tabletter, oprettet 28. juli 2016
- EMA produktresume: Exviera filmovertrukne tabletter, oprettet 24. maj 2016
- EMA produktresume: Viekirax filmovertrukne tabletter, oprettet 25. august 2016
- EMA produktresume: Zepatier filmovertrukne tabletter, oprettet 28. juli 2016
- EMA produktresume: Epclusa filmovertrukne tabletter, oprettet 28. juli 2016

### Bilag 3 - Studietabeller

#### SVR12 hos HCV genotype 1 behandlingsnaive patienter uden cirrose

Studie	Behandlingskombination	Behandlingslængde (weeks)	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
ION-1 (20)	ledipasvir + sofosbuvir	12	179	179	100 (98-100)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	178	178	100 (97,9-100)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir	24	181	182	99,5 (97-100)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	24	179	179	100 (98-100)
Mizokami (5)	ledipasvir + sofosbuvir	12	70	70	100 (94,9-100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	69	71	97,2 (90,2-99,7)
ION-3 (33)	ledipasvir + sofosbuvir	8	202	215	94 (89,9-96,7)
ION-3	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	8	201	216	93,1 (88,8-96,1)
ION-3	ledipasvir + sofosbuvir	12	206	216	95,4 (91,7-97,8)
SAPPHIRE-1 (23)	3DAA + ribavirin	12	456	473	96,2 (94,1-97,7)
ELECTRON(44)	ledipasvir + ribavirin(NE)	12	21	25	84 (63,9-95,5)
ELECTRON	simeprevir+ paritaprevir	12	21	25	84 (63,9-95,5)



Studie	Behandlingskombination	Behandlingslængde (weeks)	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
ELECTRON	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin (NE)	12	25	25	100 (86,3-100)
ELECTRON	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	6	17	25	68 (46,5-85,1)
Sulkowski (25)	sofosbuvir + daclatasvir	24	14	14	100 (76,8-100)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin(NE)	24	15	15	100 (76,8-100)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir	12	41	41	100 (91,4-100)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin(NE)	12	39	41	95,1 (83,5-99,4)
OPTIMIST- 1 (31)	sofosbuvir + simeprevir	12	112	115	97,4 (92,6-99,5)
OPTIMIST- 1	sofosbuvir + simeprevir(NE)	8	88	103	85,4 (77,1-91,6)
ASTRAL-1*(18)	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	323	328	98,5 (96,5-99,5)
Everson et al. (PART B)**(17)	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg)	8	26	30	87 (69,3-96,2)
Everson et al. (PART B)***	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	8	26	29	90 (72,6-97,8)
Everson et al. (PART B)***	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) + ribavirin	8	25	30	83 (65,3-94,4)
Everson et al. (PART B)***	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) + ribavirin	8	25	31	81 (62,5-92,5)
Everson et al. (PART A)***	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg)	12	26	27	96 (81-100)
Everson et al. (PART A)***	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	28	28	100 (88-100)

Studie	Behandlingskombination	Behandlings- længde (weeks)	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI)  (%)
C-SURFER(chronic kidney disease)****(12)	elbasvir + grazoprevir	12	96	96	100 (96,2-100)
C-WORTHY (Part B, HIV Co-infection)(13)	elbasvir + grazoprevir	12	26	30	87 (69-96)
C-WORTHY (Part B, HIV Co-infection)	elbasvir + grazoprevir + ribavirin	12	28	29	97 (82-100)
C-WORTHY (Part B)	elbasvir + grazoprevir + ribavirin	8	24	30	80 (61-92)
C-WORTHY (Part B)	elbasvir + grazoprevir	12	43	44	98 (88-100)
C-EDGE TN (32)	elbasvir + grazoprevir	12	231	246	93,9 (90,1-96-5)
C-EDGE CO-INFECTION***** (16)	elbasvir + grazoprevir	12	178	188	94,7 (90,4-97,4)

\*19 % havde cirrose og 32 % havde tidligere modtaget behandling for HCV, men uklart hvordan disse % dele fordeler sig mellem genotypegrupperne

\*\* Ca. 1/5 af patienterne havde cirrose, men data er ikke rapporteret separat

\*\*\* Ca. 1/4 del af patienterne var NS5A resistente

\*\*\*\* En del af patienterne (<10 %) havde cirrose, men data er ikke rapporteret separat for cirrose vs. ikke- cirrose

\*\*\*\*\* 16 % af patienterne havde cirrose, men det er uklart hvordan de er fordelt mellem genotype 1 og 4. Det er angivet at der var en 100 % SVR 12 rate for cirrose patienterne

**SVR12 hos HCV genotype 1 behandlingserfarne patienter uden cirrose**

Studie	Behandlingskombination	Behandlingslængde (weeks)	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
ION - 2 (20)	ledipasvir + sofosbuvir	12	83	87	95,4 (88,6-98,7)
ION - 2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	89	89	100 (95,9-100)
ION - 2	ledipasvir + sofosbuvir	24	86	87	98,9 (93,8-100)
ION - 2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	24	88	89	98,9 (93,8-100)
Mizokami (5)	ledipasvir + sofosbuvir	12	60	60	100 (94-100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	64	64	100 (94-100)
SAPPHIRE-II (22)	3DAA + ribavirin	12	286	297	96,3 (93,5-98,1)
COSMOS (31)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin	24	19	24	79,2 (57,8-92,9)
COSMOS	simeprevir + sofosbuvir	24	14	15	93,3 (68,1-99,8)
COSMOS	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin	12	26	27	96,3 (81-99,9)
COSMOS	simeprevir + sofosbuvir	12	13	14	92,9 (66,1-99,8)
ELECTRON	sofosbuvir + ribavirin	12	1	10	10 (0,3-44,5)
Sulkowski (25)	sofosbuvir + daclatasvir	24	21	21	100 (83,9-100)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin (NE)	24	19	20	95 (75,1-99,9)

Studie	Behandlingskombination	Behandlings- længde (weeks)	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
OPTIMIST-1 (31)	simeprevir + sofosbuvir	12	38	40	95 (83,1-99,4)
OPTIMIST-1	simeprevir + sofosbuvir (NE)	8	40	52	76,3 (63,2-87,5 )
Pianko* (15)	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) + ribavirin	12	27	28	96 (82-100)
Pianko*	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	27	27	100 (87-100)
Pianko*	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg)	12	27	27	100 (87-100)
Pianko*	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) + ribavirin	12	28	29	97 (82-100)
C-SALVAGE (11)	elbasvir + grazoprevir	12	44	45	97,8 (88,2-99,9)
C-SURFER (chronic kidney disease) (12)	elbasvir + grazoprevir	12	19	20	95 (75,1-99,9)

\*Studiet blandede patienter med og uden cirrose

**SVR12 hos HCV genotype 1 patienter med cirrose (behandlingsnaive og behandlingserfarne)**

Studie	Behandlingskombination	Behandlingslængde (weeks)	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
ION-1 (21)	ledipasvir + sofosbuvir	12	32	33	97 (84,2-99,9)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	33	33	100 (89,4-100)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir	24	31	32	96,9 (83,8-99,9)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	24	36	36	100 (90,3-100)
Mizokami (5)	ledipasvir + sofosbuvir	12	13	13	100 (75,3-100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	11	12	91,7 (61,5-99,8)
TURQUOISE-II (37)	3DAA + ribavirin	12	81	86	94,2 (87-98,1)
TURQUOISE-II	3DAA + ribavirin (NE)	24	70	74	94,6 (86,7-98,5)
ELECTRON (44)	ledipasvir + sofosbuvir	12	7	10	70 (34,8-93,3)
ELECTRON	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	9	9	100 (66,4-100)
OPTIMIST-2 (31)	sofosbuvir + simeprevir	12	44	50	88 (75,7-95,5)
C-WORTHY (Part A)(13)	Elbasvir + grazoprevir +/- ribavirin	12	28	29	97 (82-100)
C-WORTHY (Part A)	Elbasvir + grazoprevir + /- ribavirin	18	29	31	94 (79-99)
C-EDGE TN (32)	Elbasvir + grazoprevir	12	68	70	97,1 (94,5-99,7)

Studie	Behandlingskombination	Behandlingslængde (weeks)	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
ION-2 (20)	ledipasvir + sofosbuvir	12	19	22	86,4 (65,1-97,1)
ION-2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	18	22	81,8 (59,7-94,8)
ION-2	ledipasvir + sofosbuvir	24	22	22	100 (84,6-100)
ION-2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	24	22	22	100 (84,6-100)
Mizokami (5)	ledipasvir + sofosbuvir	12	28	28	100 (87,7-100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	23	23	100 (85,2-100)
SIRIUS (39)	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	74	77	97,4 (90,9-99,7)
SIRIUS	ledipasvir + sofosbuvir	12	75	77	97,4 (90,9-99,7)
TURQUOISE-II (37)	3DAA + ribavirin	12	110	122	90,2 (83,4-94,8)
TURQUOISE-II	3DAA + ribavirin(NE)	24	95	98	96,9 (91,3-99,4)
OPTIMIST-2	sofosbuvir + simeprevir	12	42	53	79,2 (65,9-89,2)
ASTRAL-4 (10)	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	24	66	71	93,0 (84,3-97,7)
ASTRAL-4	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	60	78	76,9 (66-85,7)
ASTRAL-4	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) + ribavirin	12	65	68	95,6 (87,6-99,0)
C-SALVAGE (11)	elbasvir + grazoprevir	12	32	34	94,1 (80,3-99,9)

**SVR12 resultater hos HCV Genotype 2 patienter**

Studie	Behandlingskombination	Behandlingslængde (weeks)	Fibrose	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
POSITRON (42)	sofosbuvir + ribavirin	12	Mix	101	109	92,7 (86-96,8)
FUSION (42)	sofosbuvir + ribavirin	12	Mix	31	36	86,1 (70,5-95,3)
FUSION	sofosbuvir + ribavirin	16	Mix	30	32	93,8 (79,2-99,2)
Omata (41)	sofosbuvir + ribavirin	12	Mix	148	153	96,7 (92,5-98,9)
Omata	sofosbuvir + ribavirin	12	Mix	88	90	97,8 (92,2-99,7)
Omata	sofosbuvir + ribavirin	12	Mix	60	63	95,2 (86,7-99,0)
Omata	sofosbuvir + ribavirin	12	Cirroze	16	17	94,1 (71,3-99,9)
VALENCE (9)	sofosbuvir + ribavirin	12	Mix	68	73	93,2 (84,7-97,7)
BOSON (6)	sofosbuvir + ribavirin	16	Mix	13	15	86,7 (59,5-98,3)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin	24	Mix	17	17	100 (80,5-100)
FISSION (40)	sofosbuvir + ribavirin	12	Mix	68	70	97,1 (90,1-99,7)
ASTRAL-4 (10)	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	24	Cirroze	3	4	75 (19,4-99,4)
ASTRAL-4	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	Cirroze	4	4	100 (39,8-100)



Studie	Behandlingskombination	Behandlingslængde (weeks)	Fibrose	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
ASTRAL-4	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) + ribavirin	12	Cirrose	4	4	100(39,8-100)
ASTRAL-1 (18)	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	Mix	104	104	100 (97-100)
Everson et al, (PART B)*(17)	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg)	8	Ikke-cirrose	20	26	77 (56,4-91,0)
Everson et al. (PART B) *	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	8	Ikke-cirrose	23	26	88(69,8-97,5)
Everson et al, (PART B) *	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) + ribavirin	8	Ikke-cirrose	22	25	88 (68,8-97,4)
Everson et al. (PART B) *	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) + ribavirin	8	Ikke-cirrose	23	26	88 (69,8-97,5)
ASTRAL-2 (7)	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	Mix	133	134	99,3 (95,9-100)

**SVR12 resultater hos HCV Genotype 3 patienter**

Studie	Behandlingskombination	Behandlings-Længde (weeks)	Fibrosis	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
POSITRON	sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	Mix	60	98	61,2 (50,8-70,9)
FUSION (42)	sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	Mix	19	64	29,7 (18,9-42,4)
FUSION	sofosbuvir + ribavirin(NE)	16	Mix	39	63	61,9 (48,8-73,9)
VALENCE (9)	sofosbuvir + ribavirin (NE)	12	Mix	3	11	27,3 (6-61)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirin	24	Mix	213	250	85,2 (80,2-89,4)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirin	24	Ikke-cirroze	87	92	94,6 (87,8-98,2)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirin	24	Cirroze	12	13	92,3 (64-99,8)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirin	24	Ikke-cirroze	85	98	86,7 (78,4-92,7)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirin	24	Cirroze	29	47	61,7 (46,4-75,5)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirin	24	Ikke-cirroze	173	190	91,1 (86,1-94,7)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirin	24	Cirroze	41	60	68,3 (55-79,7)
BOSON (6)	sofosbuvir + ribavirin(NE)	16	Mix	128	181	70,7 (63,5-77,2)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin	24	Mix	153	182	84,1 (77,9-89,1)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin(NE)	16	Mix	70	91	76,9 (66,9-85,1)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin	24	Mix	83	94	88,3 (80-94)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin(NE)	16	Ikke-cirroze	58	70	82,9 (72-90,8)

Studie	Behandlingskombination	Behandlings- Længde (weeks)	Fibrosis	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin	24	Ikke-cirroze	65	72	90,3 (81-96)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin(NE)	16	Cirroze	12	21	57,1 (34-78,2)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin	24	Cirroze	18	22	81,8 (59,7-94,8)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin(NE)	16	Mix	58	90	64,4 (53,7-74,3)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin	24	Mix	70	88	79,5 (69,6-87,4)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin(NE)	16	Ikke-cirroze	41	54	75,9 (62,4-86,5)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin	24	Ikke-cirroze	44	54	81,5 (68,6-90,7)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin(NE)	16	Cirroze	17	36	47,2 (30,4-64,5)
BOSON	sofosbuvir + ribavirin	24	Cirroze	26	34	76,5 (58,8-89,3)
FISSION (40)	sofosbuvir + ribavirin(NE)	12	Mix	102	183	55,7 (48,2-63,1)
ALLY-3 (43)	sofosbuvir + daclatasvir(NE)	12	Mix	91	101	90,1 (82,5-95,1)
ALLY-3	sofosbuvir + daclatasvir(NE)	12	Mix	44	51	86,3 (73,7-94,3)
ALLY-3	sofosbuvir + daclatasvir(NE)	12	Ikke-cirroze	73	75	97,3 (90,7-99,7)
ALLY-3	sofosbuvir + daclatasvir(NE)	12	Cirroze	11	19	57,9 (33,5-79,7)
ALLY-3	sofosbuvir + daclatasvir(NE)	12	Ikke-cirroze	32	34	94,1 (80,3-99,3)
ALLY-3	sofosbuvir + daclatasvir(NE)	12	Cirroze	9	13	69,2 (38,6-90,9)
Pianko (15)	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) + ribavirin	12	Ikke-cirroze	26	26	100 (87-100)

Studie	Behandlingskombination	Behandlings- Længde (weeks)	Fibrosis	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
Pianko	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	Ikke-cirroze	27	27	100 (87-100)
Pianko	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg)	12	Ikke-cirroze	22	26	85 (65-96)
Pianko	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) + ribavirin	12	Ikke-cirroze	27	28	96 (82-100)
Pianko	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) + ribavirin	12	Cirroze	25	26	96 (80-100)
Pianko	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	Cirroze	23	26	88 (70-98)
Pianko	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg)	12	Cirroze	15	26	58 (37-77)
Pianko	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) + ribavirin	12	Cirroze	21	25	84 (64-96)
ASTRAL-4 (10)	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	24	Cirroze	6	12	50 (21-79)
ASTRAL-4	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	Cirroze	7	14	50 (23 -77)
ASTRAL-4	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) + ribavirin	12	Cirroze	11	13	85 (55-98)
Everson et al. (PART A) (17)	sofosbuvir + velpatasvir (25 mg)	12	Ikke-cirroze	25	27	93 (76-99)
Everson et al. (PART A)*	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	Ikke-cirroze	25	27	93 (76-99)
ASTRAL-3 (7)	sofosbuvir + velpatasvir	12	Mix	264	277	95,3 (92,1- 97,5)

\*Ca. ¼ del af patienterne var NS5A resistente

**SVR12 resultater hos HCV Genotype 4 patienter**

Studie	Behandlingskombination	Behandlingslængde (weeks)	Fibrosis	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
PEARL-I	3DAA (NE)	12	Ikke-cirroze	40	44	90,9 (78,3-97,5)
PEARL-I	3DAA + ribavirin	12	Ikke-cirroze	42	42	100 (91,6-100)
PEARL-I	3DAA + ribavirin	12	Ikke-cirroze	49	49	100 (92,7-100)
Ruane (46)	sofosbuvir + ribavirin	12	Mix	21	31	67,7 (48,6-83,3)
Ruane	sofosbuvir + ribavirin	12	Mix	11	14	78,6 (49,2-95,3)
Ruane	sofosbuvir + ribavirin	12	Mix	10	17	58,8 (32,9-81,6)
Ruane	sofosbuvir + ribavirin	24	Mix	27	29	93,1 (77,2-99,2)
Ruane	sofosbuvir + ribavirin	24	Mix	14	14	100 (76,8-100)
Ruane	sofosbuvir + ribavirin	24	Mix	13	15	86,7 (59,5-98,3)
Kohli (47)	ledipasvir + sofosbuvir	12	Mix	20	21	95,2 (76,2-99,9)
ASTRAL-4 (10)	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	24	Cirroze	2	2	100 (40-100)
ASTRAL-4	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	Cirroze	4	4	100 (40-100)
ASTRAL-4	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) + ribavirin	12	Cirroze	2	2	100
ASTRAL-1	sofosbuvir + velpatasvir (100 mg)	12	Mix	116	116	100 (97-100)

Studie	Behandlingskombination	Behandlingslængde (weeks)	Fibrosis	Patienter med SVR12 (N)	Antal (N)	SVR12 (95 % CI) (%)
C-EDGE COINFECTION* (16)	Elbasvir + grazoprevir	12	Mix	27	28	96,4 (81,7-99,9)
C-EDGE TN (32)	Elbasvir + grazoprevir	12	Ikke-cirrose	18	18	100 (82-100)
AGATE-I	3DAA + ribavirin	12	Cirrose	57	59	97 (86,7-99,2)
AGATE-I	3DAA + ribavirin	16	Cirrose	60	61	98 (89,6-99,8)

\* 16 % af patienterne havde cirrose, men det er uklart hvordan de er fordelt mellem genotype 1 og 4. Det er angivet at der var en 100 % SVR 12 rate for cirrose patienterne

NE betyder at denne behandlingslængde ikke var som anbefalet i European public assessment reports (EPAR)