

## Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af kronisk hepatitis C infektion

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

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for Hepatitis C infektion under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Gældende fra</b>	Februar 2017	Version: 3.2 Dok.nr: 262717 Offentliggjort: Januar 2017

### Formål

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

### Konklusion vedr. lægemidlerne

#### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

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

	<b>Genotype 1 uden cirrose</b>
<b>1. valg til min. 70 % af populationen</b>	Viekirax® (ombitasvir 12,5 mg + paritaprevir 75 mg + ritonavir 50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt i 12 uger + Exviera® (dasabuvir 250 mg) 2 x dagligt i 12 uger*

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

	<b>Genotype 1 med cirrose</b>
<b>1. valg til min. 70 % af populationen</b>	Viekirax® (ombitasvir 12,5 mg + paritaprevir 75 mg + ritonavir 50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt i 12 uger + Exviera® (dasabuvir 250 mg) 2 x dagligt i 12 uger + ribavirin 2 x dagligt i 12 uger

	<b>Genotype 2</b>
<b>1. valg til min. 90 % af populationen</b>	Sovaldi® (sofosbuvir 400 mg) 1 x dagligt i 12 uger

	<b>Genotype 3</b>
<b>1. valg til min. 80 % af populationen</b>	Epclusa® (sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg) 1 x dagligt i 12 uger*

\*Til dette regime kan tillægges ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt ved patienter med cirrose.

	<b>Genotype 4</b>
<b>1. valg til min. 70 % af populationen</b>	Viekirax® (ombitasvir 12,5 mg + paritaprevir 75 mg + ritonavir 50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt i 12 uger + ribavirin 2 x dagligt i 12 uger

### 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/Hepatitis-klassifikation.pdf>) eller
- Komplikationer og komorbiditet associeret til hepatitis C, der indikerer start af behandling (f.eks. 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 reinfektion. Det anbefales derfor, at misbrugsproblemerne håndteres først, og at man venter med hepatitis C behandling, til patienten er stabiliseret. For denne patientgruppe kan simple regimer med dosering x 1 dagligt være 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 dekomenseret cirrose (Child gruppe B og C).

elbasvir + grazoprevir: Behandlingen er kontraindiceret ved dekomenseret 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 enzymet, 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 vedrørende behandling af patienter med svær nyreinsufficiens, inkl. 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.

## **Monitorering af effekten**

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.

## **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.

## **Kriterier for seponering af behandling**

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

## Algoritme

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

RADS har kun mulighed for at anbefale 1. behandling, da 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 co-medicinering vil der på grund af mulige lægemiddelinteraktioner være en gruppe af patienter, som ikke vil kunne behandles med de respektive hepatitis C lægemidler (reference 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.

## 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>	

## 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)