

## Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af kronisk hepatitis B

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 14. september 2017.

Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.

<b>Gældende fra</b>	1. december 2017	Version: 2.2 Offentliggjort: September 2017
---------------------	------------------	--



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 hepatitis B infektion under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

### Formål

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

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

### Konklusion vedr. lægemidlerne

#### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

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

	<b>Patienter, der er egnede til tidsbegrænset interferonbehandling</b>
<b>1. valg til opstart af 100% af populationen</b> (2% af hepatitis B populationen)	<b>Pegasys</b> <b>180 mikrogram</b> <b>Roche</b> (L03AB11 pegyleret interferon alfa-2a) subcutant 180 µg per uge i 48 uger
	<b>Patienter, der ikke er egnede til tidsbegrænset interferonbehandling</b>
<b>1. valg til opstart af 100 % af populationen</b> (90% af hepatitis B populationen)	<b>Viread 245 mg</b> <b>Orifarm</b> (J05AF07 tenofovirdisoproxil) tablet 245 mg dagligt  Vedvarende behandling
<b>2. valg (skift)</b> (primært ved nonrespons, partielt virologisk respons eller virologisk resistens udvikling)	<b>Entecavir "Teva" 0,5 mg</b> <b>Teva Danmark A/S</b> (J05AF10 entecavir) Tablet 0,5 mg dagligt  Vedvarende behandling

### Kriterier for igangsætning af behandling

Indikationerne for behandling er de samme for HBeAg positiv og anti-HBe positiv kronisk hepatitis B og baseres på kombinationen af 3 kriterier: HBV-DNA niveau, ALAT niveau og histologisk vurdering (inflammatorisk grad og fibrose stadie).

- Behandling skal overvejes, hvis en biopsi viser inflammationsgrad  $\geq A2$  og/eller fibrosestadium  $\geq F2$  og der er enten HBV DNA  $> 2000$  IU/ml eller ALAT over øvre normal grænse
- Behandling bør også overvejes, hvis patienten har en familieanamnese med HCC
- Behandling bør også overvejes, hvis patienten er gravid og har høj virusload

### Monitorering af effekten

Formålet med behandling er at forhindre cirroseudvikling, dekomensation og hepatocellulært carcinom (HCC). Disse mål kan i et vist omfang opnås ved at reducere serum HBV-DNA til  $< 10$ - $20$  IU/ml, hvilket medfører reduktion i histologisk aktivitet og normalisering af ALAT. Derimod synes fuldstændig eradikation af HBV endnu ikke mulig på grund af tilstedeværelsen af cccDNA i leveren.

Desuden betragtes patienternes prædiktorer for respons

- Faktorer, der før behandling er prædiktive for HBeAg serokonvertering, er lavt HBVDNA ( $\leq 10^7$  IU/ml), højt ALAT ( $\geq 3$  x øvre normalniveau) og høj inflammatorisk aktivitet i leverbiopsi ( $\geq A2$ ).

HBV genotype A og B responderer bedre på interferonbehandling sammenlignet med genotype C og D. HBV genotyper har ingen indflydelse på respons ved nukleosid-behandling.

### **Monitorering af behandlingen:**

Hos patienter i interferonbehandling kontrolleres hæmatologi, nyrefunktion, ALAT, bilirubin, basisk fosfatase, faktor II, VII og X /INR, albumin, TSH og HBV-DNA niveau. Hæmatologi, levertal og nyrefunktion kontrolleres efter 1, 2 og 4 uger, herefter hver 4. uge til behandlingsophør. TSH kontrolleres hver 3. måned, ligesom HBV-DNA niveauet kontrolleres hver 3. måned.

Hos patienter i nukleosid analog behandling kontrolleres hæmatologi, nyrefunktion, ALAT, bilirubin, basisk fosfatase, faktor II, VII og X /INR, albumin og HBV-DNA niveau. Hæmatologi, levertal og nyrefunktion kontrolleres 1 måned efter start og herefter hver 3. måned. HBV-DNA niveauet kontrolleres hver 3. måned.

### **Kriterier for skift af behandling**

Ved behandlingssvigt vurderes altid patientens komplians. Forudsat patienterne er kompliant, skelnes der ved nukleosid/-tid analoger mellem 3 forskellige situationer:

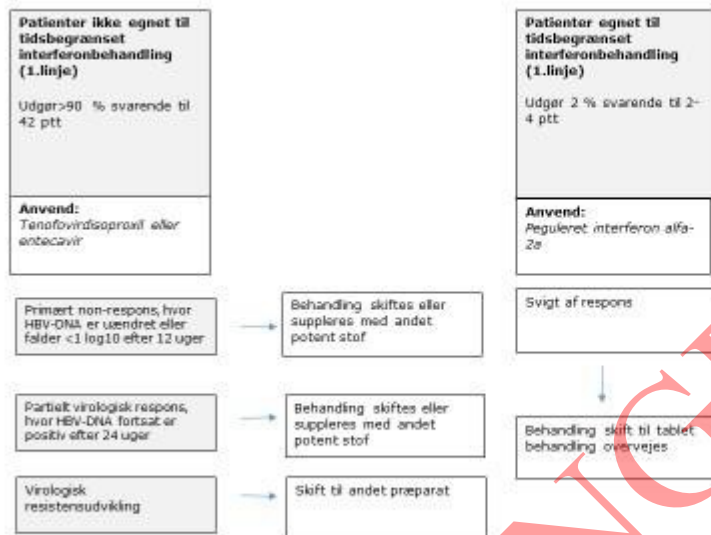
1. Primært non-respons, hvor HBV-DNA er uændret eller falder  $< 1 \log_{10}$  efter 12 ugers behandling. I dette tilfælde bør den givne behandling skiftes eller suppleres med et mere potent stof.
2. Partielt virologisk respons, hvor HBV-DNA fortsat er positiv efter 24 ugers behandling. For patienter i behandling med entecavir eller tenofovir med betydeligt fald i HBV-DNA efter 24 ugers behandling, kan behandlingen fortsættes uændret til 48 uger før behandlingen revurderes. Ved sammenligning af behandling med tenofovir mod tenofovir + entecavir fandtes ingen forskel i fald i virusmængde.

Virologisk resistensudvikling (*virological breakthrough*) under behandling ses som virologisk gennembrud med stigning i HBV-DNA med  $> 1 \log_{10}$  over nadir efter at have opnået initialt respons. Ved tæt monitorering kan resistensudvikling påvises før biokemisk gennembrud med vedvarende stigning i ALAT under behandling. Ved genotypisk resistens påvises i polymerasegenet mutation, som er vist at medføre nedsat følsomhed for behandlingen. Endelig taler man om fænotypisk resistens, hvis mutationen i polymerasegenet i en *in vitro* test er vist at nedsætte følsomheden for behandlingen. Ved virologisk resistensudvikling skal skiftes til andet præparat. Der er med 7 års opfølgning efter tenofovir behandling endnu ikke påvist udvikling af resistens.

### **Kriterier for seponering af behandling**

Behandling kan være tidsbegrænset eller vedvarende. Kun med interferon er der en endelig tidsbegrænsning, fx 48 uger. Behandling med nukleosid analoger kan gøres tidsbegrænset til fx 12 måneders behandling efter HBeAg serokonvertering, men der kan ikke sættes nogen tidsgrænse forud for behandlingen. Anti-HBe positive patienter med cirrose, der sættes i behandling med nukleosid analog, må forventes at skulle behandles livslangt, med mindre der opnås HBsAg serokonvertering

## Algoritme



## Fagudvalgets sammensætning

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand Henrik Nielsen</b>, professor, ledende overlæge, dr.med. udpeget af 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>, 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 Gerstoff</b>, professor, dr.med. Udpeget af formanden</p>
-----------------------------------	--

<b>Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe</b>	<b>Henrik Krarup</b> , overlæge, ph.d. Region Nordjylland <b>Poul Schlichting</b> , overlæge, dr.med. Region Hovedstaden
	<b>Mette Rye Clausen</b> , overlæge, dr.med. Dansk Hepatologisk Selskab <b>Camilla Munk Mikkelsen</b> , klinisk farmaceut Danske Selskab for Sygehusapoteksledelse

### Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Juni 2014	
1.1	Juni 2014	Ændring til aktuelle skabelon hvor rekommandation af kronisk hepatitis C er udtaget.
2.0	Juli 2014	2.vurdering: Nyt udbud baseret på Baggrundsnotat af april 2015.
2.1	Juni 2017	Opdateret lægemiddelrekommandation efter nyt udbud. Leverandør af Baraclude 0.5 mg ændret fra Orifarm til Paranova Danmark A/S.
2.2	September 2017	Opdateret lægemiddelrekommandation efter nyt udbud. Leverandør af entacavir 0.5 mg ændret fra Paranova Danmark A/S til Teva Denmark A/S.