

Medicinrådets  
behandlingsvejledning  
vedrørende lægemidler  
til kronisk hepatitis C

# Beh



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	27. oktober 2021
Dokumentnummer	127535
Versionsnummer	2.0

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 29. oktober 2021



# Medicinrådets opdaterede behandlingsvejledning

## vedrørende lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C

Nedenstående tabeller med den kliniske rækkefølge erstatter tilsvarende tabeller i Medicinrådets tidligere behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C (offentliggjort d. 28. juni 2018). Den kliniske rækkefølge er udarbejdet på baggrund af evidensgennemgangen, som er beskrevet i kapitel 2.

I Medicinrådets tidligere behandlingsvejledning blev lægemidlernes effekt i de kliniske studier vurderet ud fra, om patienterne havde modtaget tidligere behandling med lægemidler, der ikke var *Direct Acting Antiviral (nonDAA)*. I dansk klinisk praksis er næsten alle interferon-behandlingserfarne patienter nu helbredt, og i praksis er næsten alle nye patienter derfor behandlingsnaive. Medicinrådets anbefalinger for brug af lægemidlerne gælder således for behandlingsnaive patienter. I de sjældne tilfælde, hvor nyhenviste patienter er svigtet på tidligere interferonbehandling, henvises til produktresuméet for de enkelte lægemidler.

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidlerne angivet under "anvend" ikke er klinisk betydende forskelle. Medicinrådet betragter derfor de angivne lægemidler/behandlingsregimer som klinisk ligestillede, og de er dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af kronisk hepatitis C.

Medicinrådet vurderer, at lægemidlerne angivet under "overvej" ikke er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler, som er angivet under "anvend". Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidlerne angivet under "overvej", hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalgspræparater.



**Tabel 1 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandlingsnaive patienter med genotype 1a uden cirrose**

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til mindst 75 % af populationen*	elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	ledipasvir (90 mg) coformuleret med sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt	8 uger
	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	glecaprevir (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter 1 x dagligt	8 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	8 uger**

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. \*\* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingerferne patienter.

**Tabel 2 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandlingsnaive patienter med genotype 1b uden cirrose**

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til mindst 75 % af populationen*	elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	ledipasvir (90 mg) coformuleret med sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt	8 uger
	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	glecaprevir (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter 1 x dagligt	8 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	8 uger**

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. \*\* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingerferne patienter.



**Tabel 3 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandlingsnaive patienter med genotype 1a med cirrose Child-Pugh A**

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til mindst 75% af populationen*	elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	ledipasvir (90 mg) coformuleret med sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt	12 uger
	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	glecaprevir (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter 1 x dagligt	8 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger**

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. \*\* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

**Tabel 4 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandlingsnaive patienter med genotype 1b med cirrose Child-Pugh A**

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til mindst 75 % af populationen*	elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	ledipasvir (90 mg) coformuleret med sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt	12 uger
	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	glecaprevir (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter 1 x dagligt	8 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger**

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. \*\* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.



**Tabel 5 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandlingsnaive patienter med genotype 2 uden cirrose**

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til mindst 75 % af populationen*	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	glecaprevir (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter 1 x dagligt	8 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	8 uger**

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. \*\* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

**Tabel 6 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandlingsnaive patienter med genotype 2 med cirrose Child-Pugh A**

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til mindst 75 % af populationen*	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	glecaprevir (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter 1 x dagligt	8 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger**

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. \*\* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.



**Tabel 7 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandlingsnaive patienter med genotype 3 uden cirrose**

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til mindst 75 % af populationen*	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	glecaprevir (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter 1 x dagligt	8 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	8 uger**

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. \*\* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

**Tabel 8 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandlingsnaive patienter med genotype 3 med cirrose Child-Pugh A**

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til mindst 75 % af populationen*	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	glecaprevir (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter 1 x dagligt	8 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	8 uger**

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. \*\* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.



**Tabel 9 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandlingsnaive patienter med genotype 4 uden cirrose**

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til mindst 75% af populationen*	elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	glecaprevir (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter 1 x dagligt	8 uger
	ledipasvir (90 mg) coformuleret med sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt	8 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	8 uger**

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. \*\* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

**Tabel 10 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandlingsnaive patienter med genotype 4 med cirrose Child-Pugh A**

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til mindst 75% af populationen*	elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	glecaprevir (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter 1 x dagligt	8 uger
	ledipasvir (90 mg) coformuleret med sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt	12 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger**

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. \*\* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.





## Baggrunden for Medicinrådets opdaterede kliniske rækkefølge af lægemidler

Efter udarbejdelsen af [Medicinrådets fælles regionale behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation for kronisk hepatitis C](#) har Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) godkendt behandlingsinterventionen glecaprevir i kombination med pibrentasvir som 8-ugers pan-genotypisk behandling til genotype 1-6 med eller uden cirrose.

Formålet med denne opdatering af Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C har været at opdatere litteratursøgningen for at medtage glecaprevir/pibrentasvir som 8-ugers behandling til alle genotyper med og uden cirrose og vurdere, hvorvidt identificerede studier ændrer den kliniske rækkefølge af lægemidler i behandlingsvejledningen.

Det kliniske spørgsmål fra Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C er uændret i denne opdatering og lyder:

*”Er der klinisk betydende forskelle på de forskellige DAA-behandlingsregimer til behandling af patienter med kronisk hepatitis C inden for de forskellige genotyper?”.*

Medicinrådet vurderer, at der generelt set er god og sammenlignelig effekt og få bivirkninger forbundet med behandlingsinterventionerne for kronisk hepatitis C. Som følge af den opdaterede litteraturgennemgang er der sket følgende ændringer i behandlingsvejledningen:

- Behandlingsinterventionerne daclatasvir/simeprevir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir er ikke længere markedsført i Danmark til behandling af kronisk hepatitis C og indgår derfor ikke i vurderingen.
- Behandlingsinterventionen glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger ligestilles med de øvrige interventioner for alle patienter med cirrose for genotype 1-4.
- Behandlingsinterventionen ledipasvir/sofosbuvir til behandling af patienter med genotype 4 med og uden cirrose ligestilles med de øvrige interventioner. Ledipasvir/sofosbuvir anbefales i 8 uger til behandlingsnaive patienter uden cirrose og i 12 uger til øvrige patienter.

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidler til behandling af hepatitis C.

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne*

Medicinrådet vurderer, at der generelt set er god og sammenlignelig effekt af behandling med 2. generations DAA-regimer målt som ’vedvarende virologisk respons efter 12 uger’ (SVR12). Ligeledes ses der generelt få bivirkninger. Medicinrådet har på den baggrund valgt at ligestille flere af DAA-behandlingsregimerne, som fremgår af Medicinrådets opdaterede anbefaling vedr. den kliniske rækkefølge af lægemidler.



Ved behandling med regimer, hvor ribavirin tillægges, er der registreret hyppigere bivirkninger, såsom anæmi og træthed, hvorfor fagudvalget vurderer, at regimer, hvor ribavirin indgår, er inferiøre i forhold til "rene" DAA-regimer.

#### *Evidensens kvalitet*

Evidensens kvalitet vurderes samlet set at være meget lav.

Fagudvalget bemærker dog, at evidensen klassificeres som meget lav ud fra en teoretisk og formel betragtning, og at DAA i klinisk praksis har vist sig overordentlig effektive og uden betydende bivirkninger.

#### **Andre overvejelser**

Medicinerådet vurderer, at behandling af kronisk hepatitis C principielt bør omfatte færrest mulige stofgrupper. I de tilfælde, hvor samme effekt kan opnås med 2 stofgrupper, foretrækkes dette, frem for hvor behandling omfatter 3 eller flere stofgrupper. Dette er ud fra et princip om at udsætte patienter for færrest mulige stofgrupper, selv om der ikke foreligger dokumentation for yderligere bivirkninger ved 3 eller flere stoffer frem for 2.

#### **Patientværdier og præferencer**

Der er ikke udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer iht. præspecificerede kriterier i Medicinerådets protokol. Fagudvalget vurderer, at følgende forhold har betydning for den generelle patientpopulation:

- At behandlingen har den bedst mulige effekt med færrest mulige bivirkninger.

Desuden vurderer fagudvalget, at det for nogle patientgrupper, som for eksempel stofbrugere, er vigtigt, at behandlingen er så simpel og kort som muligt.

## Øvrige forhold

Fagudvalget bemærker, at kronisk hepatitis C-behandling i stigende omfang tilbydes uden for hospitalsambulatorierne som led i opfølgende arbejde. Her kan det af hensyn til adhærens for særligt sårbare patienter være nødvendigt at starte behandling uden at afvente genotypebestemmelse. I disse tilfælde kan pan-genotypisk behandling derfor være indiceret.

Fagudvalget finder, at den opdaterede litteratursøgning ikke giver anledning til ændringer i afsnittene vedr. behandlingskriterier, dosis og administration, interaktioner, kontraindikationer, behandlingssvigt, behandlingsskift, seponering, håndtering af lægemidlerne, adhærens, monitorering af effekt og patienters værdier og præferencer, som beskrevet i Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C.

Behandlingen af patienter med Child-Pugh B og C cirrose samt patienter med hepatocellulært karcinom (HCC) kræver særlig ekspertise. Behandlingen bør konfereres med en hepatolog med erfaring i DAA-behandling af disse patientgrupper (se i øvrigt afsnit 5.1). Patienter, der svigter på ovenstående DAA regimer, behandles individuelt ud fra foreliggende resistensundersøgelse.



# Medicinrådets evidensgennemgang



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>13</b>
<b>2.</b>	<b>Opdatering af behandlingsvejledning .....</b>	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>15</b>
3.1	Princip vedrørende valg mellem lægemidler med to eller flere stofgrupper.....	16
3.2	Protokolafvigelse .....	16
<b>4.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>16</b>
4.1	Identificeret litteratur .....	17
4.2	Studie- og populationskarakteristika.....	17
4.3	Evidensens kvalitet .....	17
4.4	Resultater pr. effektmål .....	18
4.4.1	SVR12 .....	18
4.4.1.1	Genotype 1.....	18
4.4.1.2	Genotype 2.....	29
4.4.1.3	Genotype 3.....	33
4.4.1.4	Genotype 4.....	36
4.4.1.5	SVR12-data på tværs af genotyper .....	42
4.4.2	Alvorlige bivirkninger.....	44
4.4.3	Livskvalitet.....	46
4.4.4	Hepatocellulært karcinom.....	46
4.5	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler .....	46
4.6	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler.....	46
<b>5.</b>	<b>Øvrige forhold .....</b>	<b>50</b>
5.1	Behandlingskriterier for særlige patientpopulationer .....	51
5.1.1	Behandling af patienter med cirrose Child-Pugh B og C.....	51
5.1.2	Behandling af patienter med hepatocellulært karcinom .....	51
<b>6.</b>	<b>Klinisk sammenligningsgrundlag.....</b>	<b>52</b>
<b>7.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>59</b>
<b>9.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>60</b>



<b>10. Bilag .....</b>	<b>61</b>
Bilag 1: Kliniske spørgsmål.....	61
Bilag 2: Søgestrengene .....	64
Bilag 3: Prismadiagram .....	73
Bilag 4: Liste over inkluderede artikler efter fuldtekstscrening.....	74
Bilag 5: Liste over ekskluderede artikler efter fuldtekstscrening .....	76
Bilag 6: Data for livskvalitet på studieniveau .....	81
Bilag 7: Data for hepatocellulært karcinom opgjort på studieniveau.....	84



# 1. Begreber og forkortelser

## Konfidensinterval

<b>CI</b>	Konfidensinterval
<b>DAA</b>	<i>Direct Acting Antiviral</i>
<b>EMA</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>GRADE</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>GT</b>	Genotype
<b>IFN</b>	Interferonbaserede behandling(er)
<b>PICO</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>RCT</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>SVR12</b>	Vedvarende virologisk respons efter 12 uger ( <i>sustained virological response</i> )



## 2. Opdatering af behandlingsvejledning

### vedrørende lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C

Efter udarbejdelsen af [Medicinrådets fælles regionale behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation for kronisk hepatitis C \(offentliggjort d. 28. juni 2018\)](#) har Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) godkendt behandlingsinterventionen glecaprevir i kombination med pibrentasvir som 8-ugers pan-genotypisk behandling til genotype 1-6 med eller uden cirrose.

Formålet med denne opdatering af Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C har været at opdatere litteratursøgningen for at indplacere glecaprevir/pibrentasvir som 8-ugers behandling til alle genotyper med og uden cirrose og vurdere, hvorvidt identificerede studier ændrer den kliniske rækkefølge af lægemidler i behandlingsvejledningen, som kan ses [her](#). Medicinrådet vil samtidig opdatere evidensgennemgangen for de øvrige behandlingsinterventioner, der indgår i behandlingsvejledningen, således at indplaceringen af glecaprevir/pibrentasvir foregår på et opdateret grundlag, som er lige for alle behandlingsinterventioner.

Denne opdatering indeholder følgende *Direct Acting Antiviral* (DAA) behandlingsinterventioner:

**Tabel 2-1 Oversigt over de inkluderede lægemidler**

Lægemiddel	Genotype
Glecaprevir/pibrentasvir	1, 2, 3 og 4
Elbasvir/grazoprevir	1 og 4
Ledipasvir/sofosbuvir	1 og 4
Sofosbuvir/velpatasvir	1, 2, 3 og 4
Sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir	1, 2, 3 og 4

Lægemidlerne daclatasvir/simeprevir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, som indgik i behandlingsvejledningen samt i protokollen til opdateringen, er ikke længere markedsført i Danmark til behandling af kronisk hepatitis C. Behandlingsinterventionerne er derfor ikke medtaget i vurderingen eller i det kliniske sammenligningsgrundlag.

Det opdaterede kliniske sammenligningsgrundlag erstatter den tilsvarende gennemgang i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C.



Der gøres opmærksom på, at idet dette er en opdatering af den tidligere behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C, er der ikke foretaget ændringer til de tidligere valgte kliniske spørgsmål, effektmål og klinisk relevante forskelle. Der vil i lighed med behandlingsvejledningen ikke blive udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag forud for udarbejdelsen af den kommende lægemiddelrekommandation, da fagudvalget vurderer, at omkostningerne til behandling (oral administreret tabletbehandling) drives af lægemiddelprisen.

Der henvises til Medicinrådets [behandlingsvejledning](#) og [protokollen for opdateringen](#) for baggrundsinformation omkring kronisk hepatitis C, behandlingsmuligheder og metode. I dette tillæg gøres der rede for den opdaterede litteratursøgning, resultaterne herfra samt eventuelle opdateringer i behandlingsvejledningen.

### 3. Metode

Den systematiske litteraturgennemgang, der ligger til grund for denne opdatering, er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder, version 1.1, og er baseret på [protokollen for opdateringen](#) godkendt af Medicinrådet den 22. juni 2020 samt [Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af hepatitis C](#)

Det kliniske spørgsmål fra Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C er uændret i denne opdatering og lyder:

*”Er der klinisk betydende forskelle på de forskellige DAA-behandlingsregimer til behandling af patienter med kronisk hepatitis C inden for de forskellige genotyper?”.*

Effektmålene, som ligger til grund for vurderingen af lægemidlerne, er:

- SVR12
- Bivirkninger
- Livskvalitet
- Hepatocellulært karcinom

Effektmålene er således uændrede i forhold til behandlingsvejledningen. SVR12, der er et mål for andelen af patienter, der er virusfri efter 12 uger, er et kritisk effektmål, mens bivirkninger, livskvalitet og hepatocellulært karcinom er vigtige effektmål.

Litteratursøgningen blev foretaget den 20. april 2020, og der blev søgt på studier publiceret fra oktober 2017 og frem. Søgestrengene kan ses i bilag 2. To personer screenede uafhængigt af hinanden artiklerne på titel- og abstractniveau. For de studier, som blev vurderet relevante, blev data ekstraheret uafhængigt af to personer fra Medicinrådets sekretariat. PRISMA-





flowdiagram for litteraturudvælgelsen samt publikationer in- og ekskluderet på baggrund af fuldtekstscrening kan ses i bilag 3.

Evidensen er gennemgået for det kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål. For effektmålet SVR12 er data opgjort per genotype og ift. cirrosestatus. For øvrige effektmål er data ikke opgjort per genotype men samlet for de individuelle behandlingsinterventioner. Der er ikke udarbejdet metaanalyser eller indirekte sammenligninger, da der fra studierne kun anvendes enkelte studiearme, og da patientpopulationerne af fagudvalget anses for at være for forskellige til at muliggøre en formel statistisk syntese af de tilgængelige data. Fagudvalget har derfor på baggrund af tilgængelige data foretaget en deskriptiv sammenligning.

Data for alvorlige bivirkninger for alle behandlingsregimer er ekstraheret fra de respektive EPARs samt angivet for de studier, som har rapporteret alvorlige bivirkninger. Da der er stor variation for hver intervention i, om alvorlige bivirkninger er rapporteret i de udvalgte artikler, har fagudvalget valgt primært at vurdere alvorlige bivirkninger ud fra data registreret i EMAs EPARs for de omhandlende behandlingsregimer.

### 3.1 Princip vedrørende valg mellem lægemidler med to eller flere stofgrupper

Ligesom i Medicinrådets behandlingsvejledning vurderer fagudvalget, at behandling af kronisk hepatitis C principielt bør omfatte kombination af færrest mulige lægemidler, så patienter ikke udsættes for flere potentielle bivirkninger eller evt. interaktioner. I de tilfælde, hvor samme effekt kan opnås med 2 stofgrupper, anbefales dette frem for behandling med 3 eller flere stofgrupper. Dette er ud fra et princip om at udsætte patienter for færrest mulige stofgrupper, selv om der ikke foreligger dokumentation for yderligere bivirkninger ved 3 eller flere stoffer frem for 2.

### 3.2 Protokolafvigelse

Lægemidlerne daclatasvir, simeprevir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, som indgik i protokollen for opdateringen af behandlingsvejledningen, er ikke længere markedsført i Danmark til behandling af kronisk hepatitis C. Behandlingsinterventionerne indgår derfor ikke i vurderingen eller i det kliniske sammenligningsgrundlag.

## 4. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede kliniske rækkefølge af behandlingsinterventionerne for det kliniske spørgsmål beskrevet. Den



kliniske rækkefølge af behandlingsinterventionerne bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

## 4.1 Identificeret litteratur

Der er i alt inkluderet 23 studier. En oversigt over inkluderede artikler i litteraturgennemgangen kan ses i bilag 4.

## 4.2 Studie- og populationskarakteristika

Den nye behandling med glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger blev undersøgt i 2 studier.

Yderligere blev behandling med elbasvir/grazoprevir undersøgt i 8 studier, sofosbuvir/velpatasvir i 4 studier, ledipasvir/sofosbuvir i 5 studier samt sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i et enkelt studie.

Flest studier har undersøgt effekten af behandlingsinterventioner blandt genotype 1 eller 4.

Fagudvalget har vurderet, at patienterne i de inkluderede studier kan sammenlignes med den danske population af patienter med kronisk hepatitis C.

## 4.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes samlet set at være meget lav.

Ligesom i Medicinrådets behandlingsvejledning kan GRADE ikke bruges til at vurdere evidensens kvalitet, idet langt størstedelen af evidensen baserer sig på studier, der ikke er komparative, og derfor er sammenlignende effektestimater ikke tilgængelige. GRADE understøtter ikke sådanne omstændigheder, og evidensen vil derfor automatisk blive vurderet som havende meget lav kvalitet. GRADE er derfor ikke anvendt systematisk til vurdering af evidensens kvalitet..

Fagudvalget bemærker dog, at evidensen klassificeres som meget lav ud fra en teoretisk og formel betragtning, og at DAA i klinisk praksis har vist sig overordentlig effektive og uden betydende bivirkninger.

Cochranes risiko for bias værktøj kan benyttes til direkte sammenlignende studier, og for langt størstedelen af de inkluderede studier kan dette værktøj derfor kun benyttes delvist.

Medicinrådets sekretariat har vurderet, at det ikke er hensigtsmæssigt at benytte et værktøj delvist, og risiko for bias er derfor ikke evalueret på en systematisk måde.



## 4.4 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

### 4.4.1 SVR12

Vedvarende eliminering af HCV-RNA fra blodet betegnes "sustained virological response" (SVR). SVR efter 12 uger (SVR12) er det primære effektmål, da dette surrogatmål er tilstrækkeligt korreleret med kliniske effektmål såsom fibrose, mortalitet og leverkræft.

For alle interventionerne er studier, som indgår i den opdaterede litteraturgennemgang, gennemgået for rapportering af SVR12. Ud fra disse data har fagudvalget afvejet, om der er behov for justeringer i vurderingerne fra Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C.

#### 4.4.1.1 Genotype 1

##### **Glecaprevir/pibrentasvir**

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger for patienter uden cirrose på 99 %. Tilsvarende lå SVR12-raterne på 99-100 % for patienter med cirrose, og for denne patientpopulation var behandlingens længde 12 uger. Siden Medicinrådets behandlingsvejledning er glecaprevir/pibrentasvir blevet godkendt af EMA som 8-ugers behandling til genotype 1 til patienter med cirrose.

I den opdaterede litteraturgennemgang ligger SVR12-raterne ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger på 97,8 og 96 % for behandlingsnaive patienter henholdsvis med og uden cirrose. Den samlede evidens for behandling med glecaprevir/pibrentasvir er præsenteret i Tabel 4-1. I tabellen er data fra studier identificeret i den opdaterede litteraturgennemgang opgjort øverst, mens data fra studier, som indgik i behandlingsvejledningen, er angivet nederst.

Fagudvalget vurderer, at for patienter med cirrose er SVR12-raten for 8-ugers behandling ikke forskellig for en 12-ugers behandling, og derfor kan 8-ugers behandling ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner. For patienter uden cirrose finder fagudvalget, at 8-ugers behandlingen fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner, og der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge for behandlingsinterventioner til genotype 1 kan ses i afsnit 4.6.



**Tabel 4-1 SVR12-rater, som viser effekten af glecaprevir/pibrentasvir for genotype 1**

Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
EXPEDITION-8 [1]	8	1	231/226	97,8 %	-	100 %*	0 %*
NCT03212521 [2]	8	1	152/146	96 %	-	0 %*	0 %*
<b>Studier i oprindelig behandlingsvejledning</b>							
CERTAIN-1 substudy 1 [3]	8	1	129/128	99,2 %**	-	0 %	27 % IFN
ENDURANCE 1 [4]	8	1	335/332	99,1 %	98-100 %	0 %	38 % IFN
	12	1	332/331	99,7 %	99-100 %	0 %**	38 % IFN
CERTAIN-1 substudy 2 [5]	12	1	38/38	100 %**	-	100 %	32 % IFN
EXPEDITION-1 [6]	12	1	87/86	99 %	-	100 %	25 % IFN, Sof + RBV

CI=konfidensinterval. GT=genotype. IFN, SOF + RBV= patienter er behandlingserfarne med interferonbaserede behandlinger eller sofosbuvir + ribavirin.

Lysegrå felter markerer studier inkluderet i behandlingsvejledning.

Mørkegrå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet.

\*Procentandelen er baseret på den samlede population i studiet. \*\* 100 % japanere

### **Elbasvir/grazoprevir**

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 uger mellem 90,1-100 %, og på henholdsvis 97,1-100 % og 91,4-98,5 % for patienter med og uden cirrose.

I den opdaterede litteraturgennemgang ligger SVR12-raterne for patienter med elbasvir/grazoprevir i 12 uger mellem 88,5 og 100 % (Tabel 4-2). SVR12 blandt patienter uden cirrose er 100 %. For genotype 1a ligger SVR12 på 88,5 %, mens det for genotype 1b ligger mellem 98,6 % og 100 %.

Den samlede evidens for behandling med elbasvir/grazoprevir er præsenteret i Tabel 4-2.



Fagudvalget finder, at elbasvir/grazoprevir i 12 uger fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner for genotype 1, og der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge af behandlingsinterventioner til genotype 1 kan ses i afsnit 4.6.

**Tabel 4-2 SVR12-rater, som viser effekten af elbasvir/grazoprevir for genotype 1**

Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirroseeandel i population	Behandlingserfaring
STREAGER [7]	8	1b	112/109	97 %	92-99 %	0 %	0 %
DAHHS2 [8]	8	1	51/51	100 %	93-100 %	0 %	24 %*
C-CORAL-1 [9]	12	1a	26/23	88,5 %	74,4-100 %	19 %*	0 %
	12	1b	187/185	98,9 %	97,2-100 %	19 %*	0 %
EGALITE Study [10]	8	1b	41/36	87,8 %	-	-	0 %
	12	1b	41/41	100 %	-	-	0 %
C-SALT [11]	12	1a	27/24	88,9 %	70,8-97,6 %	100 % Child-Pugh B	40 %* IFN
	12	1b	3/3	100 %	29,3-100 %	100 % Child-Pugh B	40 %* IFN
	12	1a + 1b	10/10	100 %	-	0 %	40 % IFN
	12	1a + 1b	27/30	90 %	73,5-97,9 %	100 % Child-Pugh B	40 % IFN
	12	1a + 1b	19/17	89,5 %	66,9-98,7 %	100 % Child-Pugh B	0 %
	12	1a + 1b	11/10	90,9 %	58,7-99,8 %	100 % Child-Pugh B	100 % IFN
C-CORAL-2 [12]	12	1a	26/23	88,5 %	-	19 %*	0 %
	12	1b	293/289	98,6 %	-	19 %*	0 %
	12	1 other	5/5	100 %	-	19 %*	0 %
<b>Studier i oprindelig behandlingsvejledning</b>							



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirroseeandel i population	Behandlingserfaring
C-EDGE [13]	12	1 (91 %)	105/97	92,4 %	85,5-96,7 %	35 %	100 % IFN
C-EDGE (+RBV) [13]	16	1 (90 %) 4 (8 %) 6 (2 %)	106/104	98,1 %	92,0-99,4 %	35 %	100 % IFN
C-EDGE Head-2-Head [14]	12	1a	18/18	100 %	-	17,1 %	22,5 % IFN
	12	1b	105/104	99 %	-	17,1 %	22,5 % IFN
C-EDGE Treatment-Naïve [15]	12	1a	157/144	92 %	86-96 %	22 %*	0 %
C-EDGE Treatment-Naïve [15]	12	1b	131/129	99 %	95-100 %		0 %
C-EDGE CO-INFECTION [16]	12	1a	144/139	96,5 % \$	92,1-98,9 %	35 %*	0 %
	12	1b	44/42	95,5 % \$	84,5-99,4 %		0 %
C-Surfer [17]	12	1	215/212	98,6 % **	-	6 %	21 % IFN
	12	1	203/200	98,5 %	95,7-99,7 %	0 %	21 % IFN*
	12	1	12/12	100 %	73,5-100 %	100 %	21 % IFN*
C-EDGE CO-STAR [18]	12	1a	154/147	95,5 % ***	90,9-98,2 %	20,6 %*	0 %
	12	1b	30/28	93,3 % ***	77,9-99,2 %		0 %
C-EDGE CO-STAR [18]	12	1a	71/64	90,1 % ****	80,7-95,9 %		0 %
	12	1b	14/13	92,9 % ****	66,1-99,8 %		0 %



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
C-EDGE IBLD [19]	12	1a	47/43	91,5 % ¤	-	24,3 %	50,5 % IFN
	12	1b	46/44	95,7 % ¤	-	24,3 %	50,5 % IFN
	12	1	81/74	91,4 %	83,0-96,5 %	0 %	50,5 % IFN
	12	1	26/26	100 %	86,6-100 %	100 %	50,5 % IFN
NTC02203149 [20]	12	1	227/219	96,5 % +	93,2-98,5 %	0 %	34,4 % IFN
	12	1	35/34	97,1 % +	85,1-99,5 %	100 %	42,9 % IFN
C-EDGE [13]	16	1 (91 %)	105/97	92,4 %	85,5-96,7 %	36 %	100 % IFN
C-EDGE (+RBV) [13]	12	1 (86 %) 4 (14 %)	104/98	94,2 %	87,9-97,9 %	34 %	100 % IFN

CI=konfidensinterval. GT=genotype. IFN=patienter er behandlingserfarne med interferonbaserede behandlinger.

Lysegrå felter markerer studier inkluderet i behandlingsvejledning

Mørkegrå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet.

\*Procentandelen er baseret på den samlede population i studiet. \*\* CKD-stadie 4-5. Studiearmen, hvor patienter først behandles med placebo og derefter interventionen (Deferred), er slået sammen med studiearmen, der modtager interventionen fra studiestart (Immediate). Immediate treatment findes separat. mITT er opgjort. 9 patienter udgik af studiet. Regnes disse for ikke at have opnået SVR12, så er SVR12 94 %. \*\*\* Afvænningsbehandling. Reinfektion antaget som SVR12. \*\*\*\*Afvænningsbehandling. Reinfektion antaget som SVR12 – deferred treatment (patienter behandles først med placebo og derefter med intervention). ¤ 100 % havde seglcelleanæmi, b-thalassemi, hæmofili A/B eller von Willebrands sygdom. \$ 100 % havde HIV-infektion. + 100 % var japanere i studiepopulationen.

### Ledipasvir/sofosbuvir

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med ledipasvir/sofosbuvir til behandlingsnaive patienter uden cirrose på 94-100 % og 100 % ved hhv. 8- og 12-ugers behandling, mens den lå på 79 % for behandlingserfarne patienter uden cirrose (12-ugers behandling). For behandling på 12 uger til behandlingsnaive patienter med cirrose lå SVR12 på 96,9 -100 %.



I den opdaterede litteratursøgning ligger SVR12-raterne for behandling med ledipasvir/sofosbuvir på 100 % for både behandlingserfarne og naive patienter (Tabel 4-3). Der er ikke identificeret nogle nye studier, hvor effekten af behandling med ledipasvir/sofosbuvir er opgjort i forhold til cirrosestatus.

Fagudvalget vurderer, at behandling med ledipasvir/sofosbuvir fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner, og der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge for behandlingsinterventioner til genotype 1 kan ses i afsnit 4.6.

**Tabel 4-3 SVR12-rater, som viser effekten af ledipasvir/sofosbuvir for genotype 1**

Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
NCT02021656	12	1b	206/206	100 %	98-100 %	16 %	49,5 % IFN
[21]	12	1b	106/106	100 %	97-100 %	16 %	0 %
	12	1b	100/100	100 %	96-100 %	15 %	100 % IFN
Younossi 2018 [33]	12	1	384/-	99,2 %	-	15,1 %	49,5 %
<b>Studier i oprindelig behandlingsvejledning</b>							
ION-3 [22]	8	1	215/202	94 %	90-97 %	0 %	0 %
ION-3 (+RBV) [22]	8	1	216/201	93 %	89-96 %	0 %	0 %
ION-1 [23]	12	1	214/211	99 %	96-100 %	16 %	0 %
	12	1	179/179	100 %	98,0-100 %	0 %	0 %
	12	1	33/32	97 %	84,2-99,9 %	100 %	0 %
ION-1 (+RBV) [23]	12	1	217/211	97 %	94-99 %	15 %	0 %
	12	1	178/178	100 %	97,9-100 %	0 %	0 %
	12	1	33/33	100 %	89,4-100 %	100 %	0 %
ION-1 [23]	24	1	217/212	98 %	95-99 %	15 %	0 %
	24	1	182/181	99,5 %	97,0-100 %	0 %	0 %





Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseeandel i population	Behandlingserfaring
	24	1	32/31	96,9 %	83,8-99,9 %	100 %	0 %
ION-1(+RBV) [23]	24	1	217/215	99 %	97-100 %	17 %	0 %
	24	1	179/179	100 %	98,0-100 %	0 %	0 %
	24	1	36/36	100 %	90,3-100 %	100 %	0 %
ION-2 [24]	12	1	109/102	94 %	87-97 %	20 %	100 % IFN, PI
	12	1	87/83	95,4 %	88,6-98,7 %	0 %	100 % IFN, PI
	12	1	22/19	86,4	66,1-97,1 %	100 %	100 % IFN, PI
ION-2 (+RBV) [24]	12	1	111/107	96 %	91-99 %	20 %	100 % IFN, PI
	12	1	89/89	100 %	95,9-100 %	0 %	100 % IFN, PI
	12	1	22/18	81,8 %	59,7-94,8 %	100 %	100 % IFN, PI
ION-2 [24]	24	1	109/108	99 %	95-100 %	20 %	100 % IFN, PI
	24	1	87/86	98,9 %	93,8-100 %	0 %	100 % IFN, PI
	24	1	22/22	100 %	84,6-100 %	100 %	100 % IFN, PI
ION-2 (+RBV) [24]	24	1	111/110	99 %	95-100 %	20 %	100 % IFN, PI
	24	1	89/88	98,9 %	93,8-100 %	0 %	100 % IFN, PI
	24	1	22/22	100 %	84,6-100 %	100 %	100 % IFN, PI
ION-3 [22]	12	1	216/206	95 %	92-98 %	0 %	0 %
GS-US-337-0113 [25]	12	1	171/171	100 % +	98-100 %	24 %	51 %
GS-US-337-0113+ (RBV) [25]	12	1	170/167	98 % +	95-100 %	21 %	51 %
	12	1	60/60	100 %	94,0-100 %	0 %	51 %
	12	1	28/28	100 %	87,7-100 %	100 %	51 %



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseeandel i population	Behandlingserfaring
GS-US-337-0131 [26]	12	1	85/83	98 % *	92-100 %	11 %	51 %
	12	1	9/9	100 %	66-100 %	100 %	51 %
NCT02021656 [27]	12	1	93/92	99 %	94-100 %	18 %	47/93
	12	1	17/17	100 %	81-100 %	18 %	47/93
RESCUE [28]	12	1a	14/11	79 %	-	0 %	100 % SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + peg
	12	1b	1/1	100 %	-	0 %	
RESCUE (+RBV) [28]	12	1a	11/11	100 %	-	0 %	
	12	1b	4/4	100 %	-	0 %	
	12	1a	16/11	69 %	-	100 %	
	12	1b	5/5	100 %	-	100 %	
RESCUE [28]	24	1a	13/12	92 %	-	100 %	
	24	1b	7/6	86 %	-	100 %	
A5348 (+RBV) [28]	12	1	4/4	100 %	-	25 %	100 % (SOF + RBV, SOF + RBV + peg)
A5348 [28]	24	1a	3/3	100 %	29-100 %	0 %	

CI=konfidensinterval. GT=genotype. IFN, P=patienter er behandlingserfarne med interferon- eller proteaseinhibitor- (telaprevir eller boceprevir) baserede behandlinger. SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + peg=patienter er behandlet med en af de tre listede DAA-baserede behandlingsalternativer.

Lysegrå felter markerer studier inkluderet i behandlingsvejledning

Mørkegrå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet.

\* Taiwanesisk population. + kun japansk population.

### Sofosbuvir/velpatasvir

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger mellem 89-99 %.



I den opdaterede litteraturgennemgang ligger SVR12-raterne for behandling med sofosbuvir/velpatasvir mellem 97-100 % (Tabel 4-4). For patienter med genotype 1a og 1b var SVR12 100% i begge grupper. SVR12 blandt genotype 1b med cirrose var 98 %.

Fagudvalget finder, at sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner for patienter med genotype 1 med og uden cirrose, og der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge af behandlingsinterventioner til genotype 1 kan ses i afsnit 4.6.

**Tabel 4-4 SVR12-rater, som viser effekten af sofosbuvir/velpatasvir for genotype 1**

Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
ASTRAL-1 <sup>§</sup> [29]	12	1	63/61	97 %	89-100 %	17 %*	28 %* pegIFN + RBV
NCT02722837 [30]	12	1a	8/8	100 %	-	18 %*	24 %* IFN
	12	1b	70/70	100 %	-	18 %*	24 %* IFN
Takehara 2019 [31]	12	1a	1/0	0 %	-	100 % Child-Pugh B	-
	12	1b	40/39	98 %	-	100 % Child-Pugh B	-
NCT02671500 [32]	12	1a	22/22	100 %	85-100 %	18 %*	18 %* DAA + pegIFN + RBV, IFN + RBV, pegIFN + RBV
	12	1b	107/107	100 %	97-100 %	18 %*	18%* DAA + pegIFN + RBV, IFN + RBV, pegIFN + RBV
<b>Studier i oprindelig behandlingsvejledning</b>							
ASTRAL-1 [34]	12	1a	210/206	98 %	95-99 %	19 %*	32 % IFN, PI – telaprevir
	12	1b	118/117	99 %	95-100 %	19 %*	32 % IFN, PI – telaprevir
	12	1	255/251	98,4 %	96,0-99,6 %	19 %*	32 % IFN, PI – telaprevir



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
	12	1	73/72	98,6 %	92,6-100 %	19 %*	32 % IFN, PI – telaprevir
POLARIS-2 [35]	12	1a	172/170	99 %	-	19 %*	23 % IFN
	12	1b	59/57	97 %	-	19 %*	23 % IFN
POLARIS-4 [35]	12	1a	44/39	89 %	-	46 %*	99 % NS5B- + NS3- inhibitor, NS5B- inhibitor el. NS5A- inhibitor
POLARIS-4 [35]	12	1b	22/21	95 %	-	46 %*	100 % NS5B + NS3-inhibitor, NS5B-inhibitor el. NS5A- inhibitor
ASTRAL-5 [36]	12	1a	66/63	95 % \$	87-99 %	18 %*	29 %*
	12	1b	12/11	92 %**	62-100 %	18 %*	29 %*
ASTRAL-4 (+RBV) [37]	12	1a	54/51	94 %	85-99 %	100 % Child-Pugh B	54 %*
	12	1b	14/14	100 %	77-100 %	100 % Child-Pugh B	54 %*
ASTRAL-4 [37]	12	1a	50/44	88 %	76-96 %	100 % Child-Pugh B	64 %*
	12	1b	18/16	89 %	65-99 %	100 % Child-Pugh B	64 %*
	24	1a	55/51	93 %	82-98 %	100 % Child-Pugh B	47 %*
	24	1b	16/14	88 %	62-98 %	100 % Child-Pugh B	47 %*

CI=konfidensinterval. GT=genotype. IFN, PI-telaprevir= patienter er behandlingserfarne med interferon- eller telaprevirbaserede behandlinger. NS5B- + NS3-inhibitor, NS5B-inhibitor el. NS5A-inhibitor=patienter behandlet med de listede DAA-behandlingsregimer.

Lysegrå felter markerer studier inkluderet i behandlingsvejledning



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
--------	---------------	----	-----	-------	--------	---------------------------	---------------------

Mørkegrå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet.

\*Procentandelen er baseret på den samlede population i studiet. \*\*100 % af patienterne havde hiv-infektion. § Sværhedsgraden af cirrose fremgår ikke i studiet.

### Sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mellem 92–100 %.

I den opdaterede litteraturgennemgang ligger SVR12-raterne mellem 97-100% ved behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Tabel 4-5). For genotype 1a var SVR12 97%, mens den var 100% for genotype 1b. Studiet baserer sig udelukkende på behandlingserfarne patienter [38].

Fagudvalget finder, at sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger til patienter uden cirrose og 12 uger til patienter med cirrose ikke kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner. Dette skyldes et princip, hvor behandling med 2 stofgrupper foretrækkes frem for behandling med 3 eller flere stofgrupper, selv hvis den samme kliniske effekt opnås. Dette princip er nærmere beskrevet i afsnit 3.1. Der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge af behandlingsinterventioner til genotype 1 kan ses i afsnit 4.6

**Tabel 4-5 SVR12-rater, som viser effekten af sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for genotype 1**

Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
POLARIS-1 follow-on	12	1	147/143	97 %	93-99 %	33 %	100 % NS5A-inhibitor
[38]	12	1	98/95	97 %	91-99 %	0 %	100 % NS5A-inhibitor
	12	1	49/48	98 %	89-100 %	100 %	100 % NS5A-inhibitor
	12	1a	113/109	97 %	-	33 %*	100 %* NS5A-inhibitor
	12	1b	30/30	100 %	-	33 %*	100 %* NS5A-inhibitor



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirroseeandel i population	Behandlingserfaring
	12	1 other	2/2	100 %	-	33 %*	100 %* NS5A-inhibitor
<b>Studier i oprindelig behandlingsvejledning</b>							
POLARIS-1 [39]	12	1a	101/97	96 %	90-99 %	46 %*	100 % NS5A-inhibitor +/- NS5B-inhibitor
	12	1b	45/45	100 %	92-100 %	46 %*	100 % NS5A-inhibitor +/- NS5B-inhibitor
POLARIS-2 [35]	8	1a	169/155	92 %	-	18 %*	24 % INF
	8	1b	63/61	97 %	-	18 %*	24 % INF
POLARIS-4 [39]	12	1a	54/53	98 %	-	46 %*	100 % DAA uden NS5A
	12	1b	24/23	96 %	-	46 %*	100 % DAA uden NS5A

CI=konfidensinterval. GT=genotype. INF=patienter er behandlingserfarne med interferonbaserede behandlinger. NS5A-inhibitor +/- NS5B-inhibitor=patienter behandlet med de listede DAA-behandlingsregimer. DAA uden NS5A=patienter behandlet med DAA-baserede regimer dog uden NS5A.

\*Procentandelen er baseret på den samlede population i studiet.

#### 4.4.1.2 Genotype 2

##### Glecaprevir/pibrentasvir

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger for patienter uden cirrose på 97-99 % og på 100 % for patienter med cirrose, hvor behandlingens længden var 12 uger. Siden offentliggørelsen af behandlingsvejledningen er glecaprevir/pibrentasvir blevet anbefalet som 8-ugers behandling til genotype 2 til patienter med cirrose.

I den opdaterede litteratursøgning ligger SVR12-raterne for 8-ugers behandling med glecaprevir/pibrentasvir på 100 % for behandlingsnaive patienter med genotype 2 med og uden cirrose (Tabel 4-6).



Fagudvalget vurderer, at for patienter med cirrose er SVR12-raten for 8-ugers behandling ikke forskellig fra en 12-ugers behandling, og derfor kan 8-ugers behandling ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner. For patienter uden cirrose finder fagudvalget, at 8-ugers behandling fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner, og der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge for behandlingsinterventioner til genotype 2 kan ses i afsnit 4.6.

### **Sofosbuvir/velpatasvir**

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger mellem 97-100 %. I den opdaterede litteraturgennemgang ligger SVR12-raterne for behandling med sofosbuvir/velpatasvir overordnet mellem 89-100 % (Tabel 4-6). Fagudvalget bemærker, at SVR12-raterne rapporteret i Takehara et al. 2019 [31] og Isakov et al. 2019 [30] er baseret på meget små studiepopulationer og dermed er behæftet med stor usikkerhed.

Fagudvalget finder, at sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner for patienter med genotype 2 med og uden cirrose, og der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge for behandlingsinterventioner til genotype 2 kan ses i afsnit 4.6.

### **Sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir**

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir imellem 97-100 %.

I den opdaterede litteratursøgning er der ikke identificeret nye studier for behandlingsinterventionen. Fagudvalget finder derfor fortsat, at sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger til patienter uden cirrose og 12 uger til patienter med cirrose ikke kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner. Dette skyldes princippet beskrevet i afsnit 3.1. Der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge for behandlingsinterventioner til genotype 2 kan ses i afsnit 4.6.

**Tabel 4-6. SVR12-rater, som viser effekten af godkendte behandlinger for genotype 2**

Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirrose	Behandlingserfaring
<b>Glecaprevir/pibrentasvir</b>							
EXPEDITION-8 [1]	8	2	26/26	100 %	-	100 %	0 %



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirrose	Behandlings- erfaring
NCT03212521 [2]	8	2	32/32	100 %	-	0 %	0 %
<b>Sofosbuvir/velpatasvir</b>							
ASTRAL-1 <sup>§</sup> [29]	12	2	20/20	100 %	83-100 %	17 %*	28 %* pegIFN + RBV
NCT02722837 [30]	12	2	7/7	100 %	-	18 %*	24 %* IFN
Takehara 2019 [31]	12	2	9/8	89 %	-	100 % Child-Pugh B	-
NCT02671500 [32]	12	2	64/64	100 %	94-100 %	18 %*	18 %* DAA + pegIFN + RBV, IFN + RBV, pegIFN + RBV
<b>Studier i oprindelig behandlingsvejledning</b>							
<b>Glecaprevir/pibrentasvir</b>							
SURVEYOR-II, Part 4 [40]	8	2	145/142	98 %	94,1-99,3 %	0 %	12 % IFN, sof + RBV
ENDURANCE-2 [40]	12	2	196/195	99 %	98,5-100 %	0 %	30 % IFN, sof + RBV
EXPEDITION-1 [6]	12	2	31/31	100 %	-	100 %	25 % IFN, sof + RBV
CERTAIN-2 [5]	8	2	90/88	97,8 % +	-	0 %	17 % IFN
CERTAIN-1 substudy-2 [5]	12	2	18/18	100 % +	-	100 %	39 % IFN
<b>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</b>							
POLARIS-1 [39]	12	2	5/5	100 %	48-100 %	46 %*	100 % (NS5A-inhibitor +/- NS5B-inhibitor)
POLARIS-2 [35]	8	2	63/61	97 %	-	18 %*	24 % INF





Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirrose	Behandlings-erfaring
POLARIS-4 [39]	12	2	31/31	100 %	-	46 %*	100 % DAA uden NS5A
<b>Sofosbuvir/velpatasvir</b>							
POLARIS-2 [35]	12	2	53/53	100 %	-	19 %*	23 % IFN
POLARIS-4 [39]	12	2	33/32	97 %	-	46 %	100 % NS5B-inhibitor + NS3-inhibitor, NS5B-inhibitor, NS5A-inhibitor
ASTRAL-1 [34]	12	2	104/104	100 %	96-100 %	19 %*	32 % IFN, Pi – telaprevir
ASTRAL-2 [41]	12	2	134/133	99 %	-	14 %	15 % IFN
ASTRAL-5 [36]	12	2	11/11	100 % §	40-100 %	18 % *	29 % (totale population)
ASTRAL-4 [37]	12	2	4/4	100 %	40-100 %	100 % Child-Pugh B	64 % (alle genotyper)
ASTRAL-4 + RBV [37]	12	2	4/4	100 %	19-99 %	100 % Child-Pugh B	54 % (alle genotyper)
ASTRAL-4 [37]	24	2	4/3	75 %	97-100 %	100 % Child-Pugh B	47 % (alle genotyper)

CI=konfidensinterval. GT=genotype. IFN, sof + RBV, Pi-telaprevir=patienter er behandlingserfarne med regimer baseret på et af de listede midler.

\*Procentandelen er baseret på den samlede population i studiet.

Lysegrå felter markerer studier inkluderet i behandlingsvejledning

Mørkegrå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet.



#### 4.4.1.3 Genotype 3

##### **Glecaprevir/pibrentasvir**

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger for patienter uden cirrose på 95 % og på 100 % for patienter med cirrose, hvor behandlingslængden var 12 uger. Siden offentliggørelsen af behandlingsvejledningen har EMA godkendt glecaprevir/pibrentasvir som 8-ugers behandling til genotype 3 til patienter med cirrose.

I den opdaterede litteraturgennemgang ligger SVR12-raterne ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger på 94-95,2 % patienter med genotype 3 med og uden cirrose (Tabel 4-7).

Fagudvalget vurderer, at for behandlingsnaive patienter med cirrose er SVR12-raten for 8-ugers behandling ikke forskellig fra en 12-ugers behandling, og derfor kan 8-ugers behandling ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner. For patienter uden cirrose finder fagudvalget, at 8-ugers behandling fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner, og der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge for behandlingsinterventioner til genotype 3 kan ses i afsnit 4.6.

##### **Sofosbuvir/velpatasvir**

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger mellem 85-97 %.

I den opdaterede litteraturgennemgang ligger SVR12-raterne for behandling med sofosbuvir/velpatasvir overordnet mellem 50-97 % (Tabel 4-7). Fagudvalget bemærker, at subgruppen med patienter med cirrose i Wei et al. 2019 [32] er baseret på en meget lille studiepopulation.

Fagudvalget finder, at sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner for patienter med genotype 3 med og uden cirrose, og der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge for behandlingsinterventioner til genotype 3 kan ses i afsnit 4.6.

##### **Sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir**

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir imellem 93–99 %.

I den opdaterede litteratursøgning er der ikke identificeret nye studier for behandlingsinterventionen. Fagudvalget finder derfor fortsat, at sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger til patienter med og uden cirrose ikke kan ligestilles



med de øvrige behandlingsinterventioner. Dette skyldes princippet beskrevet i afsnit 3.1. Der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge for behandlingsinterventioner til genotype 3 kan ses i afsnit 4.3.3.

**Table 4-7 SVR12-rater, som viser effekten af godkendte behandlinger for genotype 3**

Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
<b>Glecaprevir/pibrentasvir</b>							
EXPEDITION-8 [1]	8	3	63/60	95,2 %	86,9-98,4 %	100 %	0 %
NCT03212521 [2]	8	3	35/33	94 %	-	0 %	0 %
<b>Sofosbuvir/velpatasvir</b>							
NCT02722837 [30]	12	3	34/33	97 %	-	18 %*	24 %* IFN
Takehara 2019 [31]	12	3	1/0	0 %	-	100 % Child-Pugh B	-
NCT02671500 [32]	12	3	84/72	86 %	76-92 %	18 %*	18 %* DAA + pegIFN + RBV, IFN + RBV, pegIFN + RBV
	12	3b	14/7	50 %	23-77 %	100 %	18 %* DAA + pegIFN + RBV, IFN + RBV, pegIFN + RBV
	12	3b	28/25	89 %	72-98 %	0 %	18 %* DAA + pegIFN + RBV, IFN + RBV, pegIFN + RBV
<b>Studier i oprindelig behandlingsvejledning</b>							
<b>Glecaprevir/pibrentasvir</b>							
ENDURANCE 3 [4]	8	3	157/149	95 %	91-98 %	0 %	0 %
	12	3	233/222	95 %	93-98 %	0 %	0 %



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
CERTAIN-1 Substudy 2 [42]	12	3	12/10	83,3 % **	55,2-95,3 %	17 %	0 %
	12	3	10/8	80 %	-	0 %	0 %
	12	3	2/2	100 %	-	100 %	0 %
SURVEYOR-II, Part 3 [43]	16	3	22/21	95 %	78-99 %	0 %	100 %
	16	3	47/45	96 %	86-99 %	100 %	23 % IFN
	12	3	40/39	98 %	87-99 %	100 %	100 %
	12	3	22/20	91 %	72-97 %	0 %	100 %
<b>Sofosbuvir/velpatasvir</b>							
POLARIS-2 [35]	12	3	89/86	97 %	-	19 %*	23 % IFN
POLARIS-3 [35]	12	3	109/105	96 %	91-99 %	100 %	29 % IFN
POLARIS-4 [39]	12	3	52/44	85 %	-	46 %	100 % NS5B- +/- NS3- inhibitor
ASTRAL-5 [36]	12		12/11	92 %	62-100 %	18 %*	29 % (alle genotyper)
ASTRAL-3 [41]	12	3	277/264	95 %	92-98 %	29 %	26 % IFN
	12	3	-	97 %		0 %	26 % IFN
	12	3	-	91 %		100 %	26 % IFN
ASTRAL-4 [37]	12		14/7	50 %	23-77 %	100 % Child-Pugh B	64 % (alle genotyper)
ASTRAL-4+ RBV [37]	12		13/11	85 %	55-98 %	100 % Child-Pugh B	54 % (alle genotyper)
ASTRAL-4 [37]	24		12/6	50 %	21-79 %	100 % Child-Pugh B	47 % IFN



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95% CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
<b>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</b>							
POLARIS-1 [39]	12	3	78/74	95 %	87-99 %	46 %*	100 % NS5A inhibitor +/- NS5B inhibitor
	12	3	56/52	93 %	83-98 %	100 %	
POLARIS-2 [35]	8	3	92/91	99 %	-	18 %*	24 % IFN
POLARIS-3 [35]	8	3	110/106	96 %	91-99 %	100 %	32 % IFN
POLARIS-4 [39]	12	3	54/52	96 %	-	46 %*	100 % DAA uden NS5A

CI=konfidensinterval. GT=genotype. IFN, sof + RBV=behandlingserfarne patienter med interferonbaserede behandlinger eller sofosbuvir + ribavirin. SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + peg=patienter er behandlet med en af de tre listede DAA-baserede behandlingsalternativer.

Lysegrå felter markerer studier inkluderet i behandlingsvejledning.

Mørkegrå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet.

\*Procentandelen er baseret på den samlede population i studiet. \*\* 100 % eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> og kun japansk population.

#### 4.4.1.4 Genotype 4

##### Glecaprevir/pibrentasvir

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger for patienter uden cirrose på 93 % og på 100 % for patienter med cirrose, hvor behandlingens længde var 12 uger. Siden offentliggørelsen af behandlingsvejledningen er glecaprevir/pibrentasvir blevet godkendt af EMA, som 8-ugers behandling til genotype 4 til patienter med cirrose.

I den opdaterede litteraturgennemgang ligger SVR12 for behandling med glecaprevir/pibrentasvir på 100 % for behandlingsnaive patienter med genotype 4 med og uden cirrose (Tabel 4-8).

Fagudvalget bemærker, at de rapporterede SVR12-rater er baseret på studier med få patienter, og at data derfor er behæftet med usikkerhed. Ud fra de tilgængelige data vurderer fagudvalget dog, at der for patienter med cirrose ikke ser ud til at være forskel i SVR12-raten for 8 ugers behandling sammenlignet med en 12-ugers behandling, og derfor kan 8-ugers behandling ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner. For patienter uden cirrose finder



fagudvalget, at 8-ugers behandling fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner, og der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge for behandlingsinterventioner til genotype 4 kan ses i afsnit 4.6.

#### **Elbasvir/grazoprevir**

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 uger mellem 95-100 %, og på 96 % for patienter uden cirrose.

I den opdaterede litteraturgennemgang ligger SVR12-raterne for patienter med elbasvir i kombination med grazoprevir i 12 uger mellem 95-100 % (Tabel 4-8). I et studie blev SVR12 blandt patienter uden cirrose undersøgt og viste en SVR12-rate på 96 % [44]. SVR12-raterne er primært målt i en population med behandlingsnaive patienter. Behandling med elbasvir/grazoprevir er ikke anbefalet i produktresuméet til 8 uger, hvorfor studier med 8-ugers behandlingsslængde ikke har indgået i ligestillingsgrundlaget.

Fagudvalget finder, at elbasvir/grazoprevir i 12 uger fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner for genotype 1 og der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge af behandlingsinterventioner til genotype 4 kan ses i afsnit 4.6.

#### **Ledipasvir/sofosbuvir**

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med ledipasvir/sofosbuvir i 8 uger til behandlingsnaive patienter uden cirrose på 100 %, mens den lå på 92 % for behandlingserfarne patienter uden cirrose (12-ugers behandling). For behandling i 12 uger til patienter med cirrose lå SVR12 på 86-100 %.

I den opdaterede litteratursøgning ligger SVR12 på 94-99 % ved behandling med ledipasvir/sofosbuvir til patienter med genotype 4 (Tabel 4-8). For patienter uden cirrose lå SVR12 på 92-100%, mens SVR12 lå på 86 -100 % for patienter med cirrose. Fagudvalget noterer, at der i studiet af Shiha et al. [45] ses god effekt ved behandling af naive patienter i både 8 og 12 uger.

Fagudvalget vurderer, at ledipasvir/sofosbuvir i 8 uger til behandlingsnaive uden cirrose fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner, og for denne patientgruppe er der således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger til patienter med cirrose var ikke ligestillet i Medicinrådets behandlingsvejledning grundet spinkelt datagrundlag. Fagudvalget vurderer, at data nu viser, at ledipasvir/sofosbuvir kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner. Den samlede kliniske rækkefølge af behandlingsinterventioner til genotype 4 kan ses i afsnit 4.6.



### Sofosbuvir/velpatasvir

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger mellem 98-100 %.

I den opdaterede litteraturgennemgang ligger SVR12-raten ved behandling med sofosbuvir/velpatasvir på 100 % (Tabel 4-8).

Fagudvalget finder, at sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger fortsat kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner for patienter med genotype 4 med og uden cirrose, og der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge af behandlingsinterventioner til genotype 4 kan ses i afsnit 4.6.

### Sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir

I Medicinrådets behandlingsvejledning lå SVR12-raterne for behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mellem 91–100 %.

I den opdaterede litteratursøgning er der ikke identificeret nye studier for behandlingsinterventionen. Fagudvalget finder derfor fortsat, at sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger til patienter uden cirrose og 12 uger til patienter med cirrose ikke kan ligestilles med de øvrige behandlingsinterventioner. Dette skyldes princippet beskrevet i afsnit 3.1. Der er således ingen ændring i vurderingen i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning. Den samlede kliniske rækkefølge af behandlingsinterventioner til genotype 4 kan ses i afsnit 4.6.

**Tabel 4-8 SVR12-rater, som viser effekten af interventioner for genotype 4**

Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
<b>Elbasvir/grazoprevir</b>							
NCT03111108 [44]	8	4	53/50	94 %	84,3-98,8 %	0 %	0 %
	12	4	27/26	96 %	81-99,9 %	0 %	0 %
	12	4	37/35	95 %	81,8-99,3 %	5 %	57 % IFN, pegIFN ± RBV ± SOF
DAHHS2 [8]	8	4	29/28	97 %	82-100 %	0 %*	24 %*
C-CORAL-1 [9]	12	4	2/2	100 %	100-100 %	19 % *	0 %



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
C-CORAL-2 [12]	12	4	2/2	100 %	-	19 %*	0 %
<b>Sofosbuvir + ledipasvir</b>							
Abdelaty 2020 [46]	12	4	50/49	98 %	-	0 %	0 %
NCT02992457 [47]	12	4	100/99	99 %	95-100 %	0 %	0 %
Shiha 2019 [45]	8	4	43/41	95 %	84-99 %	16 %	0 %
	8	4	34/34	100 %	-	0 %	0 %
	8	4	9/8	89 %	-	100 %	0 %
	12	4	43/42	98 %	87-100 %	21 %	0 %
	12	4	36/35	97 %	-	0 %	0 %
	12	4	7/6	86 %	-	100 %	0 %
	12	4	36/34	94 %	81-99 %	28 %	100 % IFN
	12	4	26/24	92 %	-	0 %	100 % IFN
12	4	10/10	100 %	-	100 %	100 % IFN	
<b>Sofosbuvir + velpatasvir</b>							
ASTRAL-1 <sup>s</sup> [29]	12	4	19/19	100 %	82-100 %	17 %*	28 %* pegIFN + RBV
<b>Glecaprevir + pibrentasvir</b>							
EXPEDITION-8 [1]	8	4	13/13	100 %	-	100 %	0 %
NCT03212521 [2]	8	4	9/9	100 %	-	0 %	0 %
<b>Studier i oprindelig behandlingsvejledning</b>							
<b>Elbasvir/grazoprevir</b>							





Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
C-EDGE CO-STAR [18] **	12	4	12/11	91,7 % **	61,5-99,8 %	20,6 %*	0 %
C-EDGE CO-STAR [18] ** - deferred	12	4	6/6	100 % **	54,1-100 %	20,6 %*	0 %
C-EDGE IBLD [19]	12	4	12/11	91,7 % †	-	24,3 % (F4)	50,5 % IFN
C-EDGE Head -2 -Head [14]	12	4	6/6	100 %	-	17,1 %	22,5 % IFN-baseret
C-EDGE Treatment-Naïve [15]	12	4	18/18	100 %	82-100 %	22 %*	0 %
C-EDGE CO-INFECTIOIN [16]	12	4	28/27	96,4 % §	81,7-99,9 %	35 %*	0 %
<b>Glecaprevir/pibrentasvir</b>							
SURVEYOR-II, Part 4 [40]	8	4	46/43	93 %	83,6-97,3 %	0 %	16 % IFN, sof + RBV
ENDURANCE-4 [40]	12	4	76/75	99%	-	0 %	32 % IFN, sof + RBV
EXPEDITION-1 [6]	12	4	16/16	100 %	-	100 %	25 % IFN, sof + RBV
<b>Sofosbuvir/velpatasvir</b>							
POLARIS-2 [35]	12	4	57/56	98 %	-	19 %*	23 % IFN
ASTRAL-5 [36]	12	4	5/5	100 %	48-100 %	18 %*	29 % (totale population)
ASTRAL-4 [37]	12	4	4/4	100 %	40-100 %	100 % Child-Pugh B	64 % (alle genotyper)
ASTRAL-4 (+RBV) [37]	12	4	2/2	100 %	16-100 %	100 % Child-Pugh B	54 % (alle genotyper)



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
ASTRAL-4 [37]	24	4	2/2	100 %	16-100 %	100 % Child-Pugh B	47 % (alle genotyper)
ASTRAL-1 [34]	12	4	116/116	100 %	97-100 %	19 %*	32 % IFN eller PI – telaprevir
<b>Ledipasvir/sofosbuvir</b>							
RESCUE [28]	12	4	1/1	100 %	-	0 %	100 % SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + pegIFN
RESCUE (+RBV) [28]	12	4	2/2	100 %	-	0 %	100% SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + pegIFN
RESCUE [28]	24	4	3/3	100 %	-	100 %	100% SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + pegIFN
RESCUE (+RBV) [28]	12	4	3/3	100 %	-	100 %	100% SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + pegIFN
<b>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</b>							
POLARIS-1 [39]	12	4	22/20	91 %	71-99 %	46 %*	100 % NS5A-inhibitor +/- NS5B-inhibitor
POLARIS-2 [35]	8	4	63/58	92 %	-	18 %*	24 % INF
POLARIS-4 [39]	12	4	19/19	100 %	-	46 %*	100 % DAA uden NS5A

CI=konfidensinterval. GT=genotype. IFN, sof + RBV=behandlingserfarne patienter med interferonbaserede behandlinger eller sofosbuvir + ribavirin. SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV +



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
--------	---------------	----	-----	-------	---------	---------------------------	---------------------

peg=patienter er behandlet med en af de tre listede DAA-baserede behandlingsalternativer.

Lysegrå felter markerer studier inkluderet i behandlingsvejledning.

Mørkegrå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet.

\*Procentandelen er baseret på den samlede population i studiet. \*\* afvænningsbehandling. † 100 % (seglcelleanæmi, b-thalassemi, hæmofili A/B, von Willebrands sygdom). § 100 % HIV-inficerede. + kun Egyptere. <sup>§</sup> Sværhedsgraden af cirrose fremgår ikke i studiet.

#### 4.4.1.5 SVR12-data på tværs af genotyper

I Tabel 4-9 ses SVR12-rater angivet på tværs af genotyper.

Fagudvalget finder, at data fra nedenstående studier er i overensstemmelse med SVR12-rater for de enkelte genotyper.

Tabel 4-9 SVR12-rater på tværs af genotyper

Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
<b>Elbasvir/grazoprevir</b>							
DAHHS2 [8] <sup>†</sup>	8	1+4	80/79	99 %	93-100 %	0 %	24 %
C-CORAL-1 [9]	12	1+4+6	250/232	92,8 %	89,1-96,5 %	19 %	0 %
	12	1+4+6	203/189	93,1 %	89,1-97,1 %	0 %	0 %
	12	1+4+6	47/43	91,5 %	82,4-100 %	100 %	-
C-CORAL-2 [12]	12	1+4+6	365/344	94,2 %	91,9-96,6 %	19 %	0 %
	12	1+4+6	298/282	94,6 %	-	0 %	0 %
	12	1+4+6	67/62	92,5 %	-	100 %	0 %
<b>Glecaprevir + pibrentasvir</b>							
EXPEDITION-8 [1]	8	1+2+3+4 +5+6	343/335	97,7 %	96,1-99,3 %	100 %	0 %



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
NCT03212521 [2]	8	1+2+3+4+5+6	230/222	96,5 %	94,2-98,9 %	0 %	0 %
<b>Sofosbuvir/velpatasvir</b>							
ASTRAL-1 <sup>§</sup> [29]	12	1+2+4+6	111/108	97 %	92-99 %	17 %	28 % pegIFN + RBV
	12	1+2+4+6	19/19	100 %	82-100 %	100 %	28 % pegIFN + RBV
NCT02722837 [30]	12	1+2+3	119/118	99 %	95-100 %	18 %	24 % IFN
	12	1+2+3	97/96	99 %		0 %	24 % IFN
	12	1+2+3	22/22	100 %		100 %	24 % IFN
Takehara 2019 [31]	12	1+2+3	51/47	92 %	81-98 %	100 % Child-Pugh B	-
NCT02671500 [32]	12	1+2+3+6	375/362	97 %	94-98 %	18 %	18 % DAA + pegIFN + RBV, IFN + RBV, pegIFN + RBV
	12	1+2+3+6	67/60	90 %	80-96 %	100 %	-
<b>Ledipasvir/sofosbuvir</b>							
Younossi 2018 [33]	12	1	384/NA	99,2 %	-	15,1 %	49,5 %
SHARED [48]	12	1+4	300/261	87 %	83-91 %	23 %	3 %
<b>Studier i oprindelig behandlingsvejledning</b>							
<b>Glecaprevir/pibrentasvir</b>							



Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirroseandel i population	Behandlingserfaring
EXPEDITION-4 [49]	12	1,2,3,4,5,6	104/102	98 % *	95-100 %	19 %	42 % IFN, sof + RBV
CERTAIN-1 Substudy 2 [42]	12	1 = 25 %, 2 = 75 %	12/12	100 % ** +	75,8-100 %	17 %	25 % IFN
CERTAIN-1 Substudy 2 [42]	12	1 = 97 %, 2 = 3 %	33/31	93,9 % +	80,4-98,3 %	12 %	100 % DAA
MAGELLAN-1 part 2 [50]	12	1 = 98 %, 4 = 2 %	44/39	89 %	76-95 %	34 %	100 % NS3/4A eller NS5A
MAGELLAN-1 part 2 [50]	16	1 = 94 %, 4 = 6 %	47/43	91 %	80-97 %	26 %	100 % NS3/4A eller NS5A
<b>Ledipasvir/sofosbuvir</b>							
ION-4 [51]	12	1 = 98 %, 4 = 2 %	335/322	96 % §	93-98 %	20 %	55 %

CI=konfidensinterval. GT=genotype. IFN, sof + RBV: behandlingserfarne patienter med interferonbaserede behandlinger eller sofosbuvir + ribavirin. SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + peg: patienter er behandlet med en af de tre listede DAA-baserede behandlingsalternativer.

Lysegrå felter markerer studier inkluderet i behandlingsvejledning.

Mørkegrå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet.

\* CKD-stadie 4-5. \*\* 92 % eGFR > 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. † I dette studie blev patienterne behandlet for akut hepatitis C infektion. § 100 % HIV-inficerede. + kun Japanere. § Sværhedsgraden af cirrose fremgår ikke i studiet.

#### 4.4.2 Alvorlige bivirkninger

For alle interventionerne er EPAR'en gennemgået for nye sikkerhedsdata, ligesom studier, som indgår i den opdaterede litteraturgennemgang, er gennemgået for rapportering af alvorlige bivirkninger. Ud fra disse data har fagudvalget afvejet, om der er behov for justeringer i vurderingerne fra Medicinrådets behandlingsvejledning.



### **Elbasvir/grazoprevir**

Der er ikke beskrevet nye sikkerhedsdata i EPAR'en. I de kliniske studier for elbasvir/grazoprevir [7–12,29] fremgår det, at der i alt blev registreret 1 alvorlig uønsket hændelse relateret til behandling blandt de 486 patienter, der indgik i C-CORAL-studiet ved behandling med elbasvir/grazoprevir [9].

### **Glecaprevir/pibrentasvir**

Der er ikke beskrevet nye sikkerhedsdata i EPAR'en. I de identificerede kliniske studier for glecaprevir/pibrentasvir [1,2] er der blandt 230 patienter i studiet af Fontana et al. [2] rapporteret to alvorlige uønskede hændelser, begge angioødem, som blev vurderet relateret til behandling med glecaprevir/pibrentasvir.

### **Ledipasvir/sofosbuvir**

Der er ikke beskrevet nye sikkerhedsdata i EPAR'en. I de identificerede kliniske studier [32,33,45–48] er der ikke rapporteret alvorlige uønskede hændelser, som var relaterede til behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

### **Sofosbuvir/velpatasvir**

Der er ikke beskrevet nye sikkerhedsdata i EPAR'en. Blandt de identificerede studier [29–31,52] er der i studiet af Takehara et al., 2019 [31] rapporteret fire alvorlige uønskede hændelser, hvoraf nogle muligvis var relateret til behandling med sofosbuvir/velpatasvir. Det fremgår dog ikke i artiklen, hvor mange eller hvilken type af alvorlige uønskede hændelser som det drejer sig om.

### **Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**

Der er ikke beskrevet nye sikkerhedsdata i EPAR'en. I de identificerede studier [38,52] er der ligeledes ikke rapporteret alvorlige uønskede hændelser, som var relaterede til behandling med sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir.

#### *Kvalitativ vurdering af bivirkninger*

Da der ikke er identificeret nye sikkerhedsdata i EPAR'erne for de undersøgte interventioner, finder fagudvalget, at der stadig ikke er klinisk betydende forskel mellem de enkelte behandlingsregimer i forhold til de registrerede bivirkninger med undtagelse af behandlingsregimer, som inkluderer samtidig administration af ribavirin.

#### *Vurdering af alvorlige bivirkninger*

Fagudvalget finder, at den opdaterede litteraturgennemgang og gennemgang af EPAR'en for hver af interventionerne ikke giver anledning til ændringer i vurderingen i Medicinrådets behandlingsvejledning, og at alle interventionerne derved er ligeværdige, hvad angår alvorlige bivirkninger.



#### 4.4.3 Livskvalitet

Oversigt over studier, som rapporterer livskvalitet samt data, kan ses i Bilag 6. Da der er forskel i, hvordan livskvalitetsdata er opgjort og hvilke data, som er rapporteret i studierne, kan data ikke sammenlignes direkte de forskellige studier imellem.

Fagudvalget finder, at de nye livskvalitetsdata ikke ændrer ved fagudvalgets vurdering som angivet i Medicinrådets behandlingsvejledning.

#### 4.4.4 Hepatocellulært karcinom

I litteratursøgningen er der ikke fundet kliniske fase 3-studier, der rapporterer data for hepatocellulært karcinom i forbindelse med DAA-behandling. I de identificerede kliniske studier er der dog rapporteret enkelte tilfælde af hepatocellulært karcinom. Data er beskrevet i bilag 6.

Da hepatocellulært karcinom er en følge af fremskreden leverbetændelse, finder fagudvalget, at der i den foreliggende litteratur ikke er holdepunkter for, at DAA-behandling skulle forårsage hepatocellulært karcinom. Fagudvalget noterer, at der fortsat skal være særlig opmærksomhed omkring udvikling af hepatocellulært karcinom også efter endt behandling med DAA-behandlingsregimer.

### 4.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Ligesom i Medicinrådets behandlingsvejledning vurderer fagudvalget, at behandling af kronisk hepatitis C principielt bør omfatte kombination af færrest mulige lægemidler, så patienter ikke udsættes for flere potentielle bivirkninger eller evt. interaktioner. I de tilfælde, hvor kombination af hhv. to og tre lægemidler giver samme effekt, foretrækker Medicinrådet derfor to-stof- fremfor tre-stofbehandling.

### 4.6 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

Medicinrådet vurderer, at der generelt set er god og sammenlignelig effekt og få bivirkninger forbundet med behandlingsinterventionerne for kronisk hepatitis C. Som følge af den opdaterede litteraturgennemgang er der sket følgende ændringer i behandlingsvejledningen:

- Behandlingsinterventionerne daclatasvir/simeprevir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir er ikke længere markedsført i Danmark til behandling af kronisk hepatitis C og indgår derfor ikke i vurderingen.
- Behandlingsinterventionen glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger ligestilles med de øvrige interventioner for alle patienter med cirrose for genotype 1-4.
- Behandlingsinterventionen ledipasvir/sofosbuvir til behandling af patienter med genotype 4 med og uden cirrose ligestilles med de øvrige interventioner.



Ledipasvir/sofosbuvir anbefales i 8 uger til behandlingsnaive patienter uden cirrose og i 12 uger til øvrige patienter.

Fagudvalgets vurdering af interventionerne er baseret på effekten og sikkerheden af interventionerne som rapporteret i kliniske fase 2- og 3-studier med selekterede studiepopulationer. Fagudvalget vurderer dog, at nationale og internationale real life data [53], understøtter, at de høje SVR-rater, som er vist i de kliniske studier, også ses i klinisk praksis.

I Medicinrådets behandlingsvejledning blev lægemidlernes effekt i de kliniske studier vurderet ud fra, om patienterne havde modtaget tidligere (nonDAA) behandling. I dansk klinisk praksis er næsten alle interferon-behandlingserfarne patienter nu helbredt, og i praksis er næsten alle nye patienter derfor behandlingsnaive. Medicinrådets anbefalinger for brug af lægemidlerne gælder således for behandlingsnaive patienter. I de sjældne tilfælde, hvor nyhenviste patienter er svigtet på tidligere interferonbehandling, henvises til produktresuméet for de enkelte lægemidler.

Medicinrådets anbefalinger til behandling af patienter med cirrose gælder kun for patienter med Child-Pugh A. Patienter med Child-Pugh B eller C anbefales som udgangspunkt ikke behandling, hvor NS3 proteasehæmmere indgår.

Nedenfor følger Medicinrådets samlede kliniske rækkefølge af lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C:

#### **Anvend**

Fagudvalget vurderer, at følgende behandlingsregimer kan ligestilles til behandling af kronisk hepatitis C hos behandlingsnaive patienter:

#### **Genotype 1a uden cirrose**

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i 12 uger
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i 8 uger
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i 8 uger

#### **Genotype 1b uden cirrose**

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i 12 uger
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i 8 uger
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i 8 uger





#### Genotype 1a med cirrose Child-Pugh A

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i 12 uger
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i 8 uger

#### Genotype 1b med cirrose Child-Pugh A

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i 12 uger
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i 8 uger

#### Genotype 2 uden cirrose

- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i 8 uger

#### Genotype 2 med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i 8 uger

#### Genotype 3 uden cirrose

- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i 8 uger

#### Genotype 3 med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i 8 uger

#### Genotype 4 uden cirrose

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i 12 uger
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i 8 uger
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i 8 uger



#### Genotype 4 med cirrose Child-Pugh A

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i 12 uger
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i 12 uger
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i 8 uger
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i 12 uger

#### Overvej

Fagudvalget vurderer, at følgende behandlingsregimer ikke er ligestillet med de øvrige behandlingsinterventioner og kun benyttes til behandling af kronisk hepatitis C, såfremt et af de ligestillede behandlingsregimer ikke kan benyttes, (f.eks. pga. interaktion med anden medicin eller komorbiditet).

#### Genotype 1a uden cirrose

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i 8 uger til behandlingsnaive patienter og 12 uger kan overvejes til DAA-behandlingserfarne patienter

#### Genotype 1b uden cirrose

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i 8 uger til behandlingsnaive og 12 uger kan overvejes til DAA-behandlingserfarne patienter

#### Genotype 1a med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i 12 uger

#### Genotype 1b med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i 12 uger

#### Genotype 2 uden cirrose

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i 8 uger til behandlingsnaive og 12 uger kan overvejes til DAA-behandlingserfarne patienter

#### Genotype 2 med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i 12 uger



#### Genotype 3 uden cirrose

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i 8 uger til behandlingsnaive og 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter i 12 uger

#### Genotype 3 med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i 8 uger til behandlingsnaive og 12 uger kan overvejes til DAA-behandlingserfarne patienter

#### Genotype 4 uden cirrose

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i 8 uger til behandlingsnaive og 12 uger kan overvejes til DAA behandlingserfarne patienter

#### Genotype 4 med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i 12 uger

## 5. Øvrige forhold

Fagudvalget bemærker, at hepatitis C-behandling i stigende omfang tilbydes uden for hospitalsambulatorierne som led i opsøgende arbejde. Her kan det af hensyn til adhærens for særligt sårbare patienter være nødvendigt at starte behandling uden at afvente genotypebestemmelse. I disse tilfælde kan pan-genotypisk behandling være indiceret. For samme gruppe kan det være relevant at vælge et 8-ugers frem for 12-ugers regime af hensyn til adhærens.

I Medicinrådets behandlingsvejledning blev lægemidlernes effekt i de kliniske studier vurderet ud fra, om patienterne havde modtaget tidligere (nonDAA) behandling. I dansk klinisk praksis er næsten alle interferon-behandlingserfarne patienter nu helbredt, og i praksis er næsten alle nye patienter derfor behandlingsnaive.

For (de få) patienter, der svigter under DAA-behandling som følge af manglende antiviral effekt, gælder uændret, at genbehandling så vidt muligt involverer så mange nye stofklasser som muligt, og at resistensundersøgelse gennemføres forud for genbehandling.

I øvrigt giver den opdaterede litteratursøgning ikke anledning til ændringer i afsnittene vedr. behandlingskriterier, interaktioner, kontraindikationer, behandlingssvigt, behandlingsskift, seponering, dosis og administration, håndtering af lægemidlerne, adhærens, monitorering af effekt og patienters værdier og præferencer, som beskrevet i Medicinrådets behandlingsvejledning.



## 5.1 Behandlingskriterier for særlige patientpopulationer

### 5.1.1 Behandling af patienter med cirrose Child-Pugh B og C

Behandlingen af patienter med Child-Pugh B og C cirrose kræver særlig ekspertise, og proteasehæmmere (voxilaprevir, pibrentasvir, grazoprevir og paritaprevir) frarådes generelt til disse patienter. HCV-behandlingen (og evt. transplantation) bør konfereres med en hepatolog med erfaring i DAA-behandling af dekomenseret cirrose. Patienter, der svigter på DAA-regimer, behandles individuelt ud fra foreliggende resistensundersøgelse.

I Tabel 5-1 findes en uddybning af, hvilke behandlingsregimer som kan benyttes til behandling ved forskellige grader af cirrose Child-Pugh B og C, og hvornår det ifølge produktresuméerne anbefales, at der tillægges dosisjusteret ribavirin. Fagudvalget vurderer, at ribavirin med fordel kan tillægges alle regimer til behandling af patienter med Child-Pugh B og C, såfremt dette tolereres.

**Tabel 5-1: Oversigt over hvilke lægemidler, der kan anvendes til behandling af patienter med cirrose Child-Pugh B og C jf. EMAs produktresuméer. Det er angivet, hvornår EMAs produktresuméer foreskriver tillæg af ribavirin**

Lægemidler	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Sofosbuvir/velpatasvir (Alle GT)	Ingen dosisjustering <b>tillæg ribavirin (12 uger)*</b>	Ingen dosisjustering <b>tillæg ribavirin (12 uger)*</b> (ikke undersøgt) **
Sofosbuvir/ledipasvir (GT1 og GT4)	Ingen dosisjustering <b>tillæg ribavirin (12 uger)*#</b>	Ingen dosisjustering <b>tillæg ribavirin (12 uger)*#</b>

\* Dosis af ribavirin er vægtbaseret: 1000 mg dagligt til patienter < 75 kg og 1200 mg dagligt til patienter ≥ 75 kg fordelt på to doser. Det anbefales at starte med 600 mg dagligt og titrere op efter 1-2 uger, såfremt behandlingen tåles.

\*\* Sikkerhed og virkning ved sofosbuvir/velpatasvir er ikke vurderet i patienter med Child-Pugh C-cirrose [54].

# Hvis ribavirin ikke tolereres, kan i stedet behandles i 24 uger uden ribavirin (overvejes for ledipasvir/sofosbuvir til patienter med dekomenseret cirrose. Fagudvalget vurderer, at det for sofosbuvir/velpatasvir i klinisk praksis også kan overvejes at behandle i 24 uger uden ribavirin).

### 5.1.2 Behandling af patienter med hepatocellulært karcinom

Timing af antiviral hepatitis C behandling til patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), hvor der tilbydes medicinsk onkologisk behandling, skal foregå i samarbejde med onkologisk afdeling for at undgå unødigt toksicitet med øget fokus på interaktioner og observation for udvikling af leversvigt.

Der henvises i øvrigt til de nationale og internationale videnskabelige selskabers guidelines for hepatitis C [55–57].



## 6. Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population i de kliniske spørgsmål.

Der ses generelt god og sammenlignelig effekt og sikkerhed ved interventionerne til behandling af hepatitis C. Flere af lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til patienter med henholdsvis genotype 1, 2, 3 og 4. Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af kontraindikationer, nedsat adhærens og interaktioner med anden medicin. Medicinrådet vurderer, at denne gruppe højst udgør 25 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 75 % af patienterne.

Medicinrådet vurderer, at ca. 500 patienter er kandidater til DAA-behandling om året i Danmark, og af disse vil næsten alle være nye, ubehandlede patienter. De kliniske afdelinger, der behandler hepatitis C, har stort set helbredt alle deres patienter ved udgangen af 2020. Det fremtidige behandlingsbehov er derfor afhængigt af, hvor mange nye patienter der diagnosticeres per år. Selv om den diagnostiske aktivitet er i stigning, må man forvente et faldende antal behandlede patienter pr. år fremover. Om 3-5 år vil antallet af nydiagnosticerede patienter derfor formentlig falde til ca. 100. Til gengæld vil der være stigende brug for pan-genotypisk behandling som led i et stigende antal behandlede uden for hospitalsambulatorierne.

Medicinrådet vurderer, at under 5% af de patienter, der påbegynder behandling, stopper denne behandling inden helbredelse.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til enten 8 eller 12 uger, afhængigt af den indicerede behandlingsvarighed for den enkelte behandling.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 6-1.

**Tabel 6-1 Klinisk sammenligningsgrundlag**

Intervention	Genotype	Cirrose	Uger	Sammenligningsdosis	Antal enheder til sammenligning
Glecaprevir/pibrentasvir	1, 2, 3, 4	+/-	8	300 mg/120 mg én gang dagligt	168 tabletter af 100 mg/40 mg
Elbasvir/grazoprevir	1, 4	+/-	12	50 mg/100 mg én gang daglig	84 tabletter af 50 mg/100 mg
Sofosbuvir/velpatasvir	1, 2, 3, 4	+/-	12	400 mg/100 mg én gang dagligt	84 tabletter af 400 mg/100 mg



Intervention	Genotype	Cirrose	Uger	Sammenligningsdosis	Antal enheder til sammenligning
Ledipasvir/sofosbuvir	1, 4	-	8	90 mg/ 400 mg én gang dagligt	56 tabletter af 90 mg /400 mg
Ledipasvir/sofosbuvir	1, 4	+	12	90 mg/ 400 mg én gang dagligt	84 tabletter af 400 mg/100 mg/100 mg

Ressourceforbruget ved DAA-behandling er beskrevet i Medicinrådets behandlingsvejledning. Fagudvalget vurderer fortsat, at omkostningerne ved behandlingsregimerne udover lægemiddeludgifterne er sammenlignelige. Der vil derfor heller ikke blive udarbejdet en omkostningsanalyse på baggrund af denne opdatering.



## 7. Referencer

1. Brown RS, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang WL, Aguilar H, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1–6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol.* 2020;72(3):441–9.
2. Fontana RJ, Lens S, McPherson S, Elkhatab M, Ankoma-Sey V, Bondin M, et al. Efficacy and Safety of 8 Weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir in Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients with APRI  $\leq 1$  in a Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study. *Adv Ther.* 2019;36(12):3458–70.
3. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2017;1–9.
4. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):354–69.
5. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2018;67(2):505–13.
6. Fornis X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): A single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1062–8.
7. Abergel A, Asselah T, Mallat A, Chanteranne B, Faure F, Larrey D, et al. Phase 3, Multicenter Open-Label study to investigate the efficacy of elbasvir and grazoprevir fixed-dose combination for 8 weeks in treatment-naïve, HCV GT1b-infected patients, with non-severe fibrosis. *Liver Int.* 2020;40(8):1853–9.
8. Boerekamps A, De Weggheleire A, van den Berk GE, Lauw FN, Claassen MAA, Posthouwer D, et al. Treatment of acute hepatitis C genotypes 1 and 4 with 8 weeks of grazoprevir plus elbasvir (DAHHS2): an open-label, multicentre, single-arm, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(4):269–77.
9. George J, Burnevich E, Sheen I, Heo J, Kinh N Van, Tanwandee T, et al. Elbasvir/grazoprevir in Asia-Pacific/Russian participants with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection. *Hepatol Commun.* 2018;2(5):595–606.
10. Huang CF, Hung CH, Cheng PN, Bair MJ, Huang YH, Kao JH, et al. An Open-Label, Randomized, Active-Controlled Trial of 8 Versus 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir for Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection and Mild Fibrosis (EGALITE Study): Impact of Baseline Viral Loads and NS5A Resistan. *J Infect Dis.* 2020;221(2):557–66.



11. Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson GT, Verna EC, Bhanja S, et al. Elbasvir/grazoprevir in people with hepatitis C genotype 1 infection and child-pugh class B cirrhosis: the C-salt study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(4):1–8.
12. Wei L, Jia JD, Wang FS, Niu JQ, Zhao XM, Mu S, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection from the Asia–Pacific region and Russia: Final results from the randomized C-CORAL study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(1):12–21.
13. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2017;152(1):164–175.e4.
14. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65(6):1112–9.
15. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari Z Ben, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1–13.
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*. 2015;2(8):e319–27.
17. Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londoño MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(8):585–94.
18. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):625–34.
19. Hézode C, Colombo M, Bourlière M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser SI, et al. Elbasvir/Grazoprevir for Patients With Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders: A Phase III Study. *Hepatology*. 2017;66(3):736–45.
20. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, Chayama K, Kawada N, Okanoue T, et al. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol*. 2017;52(4):520–33.
21. Wei L, Xie Q, Hou JL, Tang H, Ning Q, Cheng J, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for treatment-naive and treatment-experienced Chinese patients with genotype 1 HCV: an open-label, phase 3b study. *Hepatol Int*. 2018;12(2):126–32.





22. 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*. 2014;370(20):1879–88.
23. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889–98.
24. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1483–93.
25. 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*. 2015;15(6):645–53.
26. Chuang W-L, Chien R-N, Peng C-Y, Chang T-T, Lo G-H, Sheen I-S, et al. Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in Taiwanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(7):1323–9.
27. Lim YS, Ahn SH, Lee KS, Paik SW, Lee YJ, Jeong SH, et al. A phase IIIb study of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in treatment-naïve and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatol Int*. 2016;10(6):947–55.
28. Tam E, Luetkemeyer AF, Mantry PS, Satapathy SK, Ghali P, Kang M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for treatment of hepatitis C virus in sofosbuvir-experienced, NS5A treatment-naïve patients: Findings from two randomized trials. *Liver Int*. 2017;02600351(August):1–12.
29. Asselah T, Shafran SD, Bourgeois S, Lai CL, Mathurin P, Willems B, et al. Deferred treatment with a fixed-dose combination of sofosbuvir-velpatasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4 and 6 infection. *J Viral Hepat*. 2019;26(10):1229–32.
30. Isakov V, Chulanov V, Abdurakhmanov D, Burnevich E, Nurmukhametova E, Kozhevnikova G, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of HCV: excellent results from a phase-3, open-label study in Russia and Sweden. *Infect Dis (Auckl)*. 2019;51(2):131–9.
31. Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, Ikeda F, Tatsumi T, Ueno Y, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir–velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol*. 2019;54(1):87–95.
32. Wei L, Lim SG, Xie Q, Vãn KN, Piratvisuth T, Huang Y, et al. Sofosbuvir–velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(2):127–34.
33. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Han KH, Ahn SH, Lim YS, et al. Sofosbuvir and



ledipasvir are associated with high sustained virologic response and improvement of health-related quality of life in East Asian patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2018;25(12):1429–37.

34. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode 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.* 2015;373(27):2599–607.
35. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2017;153(1):113–22.
36. Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(1):6–12.
37. 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.* 2015;373(27):2618–28.
38. Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS, et al. Deferred treatment with sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(8):559–65.
39. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2134–46.
40. Asselah T, Kowdley K V., Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients with HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;
41. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608–17.
42. Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, Toyoda H, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol.* 2017;1.
43. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial. *Hepatology.* 2017;
44. Asselah T, Pol S, Hezode C, Loustaud-Ratti V, Leroy V, Ahmed SNS, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for 8 or 12 weeks for hepatitis C virus genotype 4 infection: A randomized study. *Liver Int.* 2020;40(5):1042–51.
45. Shiha G, Esmat G, Hassany M, Soliman R, Elbasiony M, Fouad R, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of



- HCV genotype 4 infection: Results from a randomised phase III study in Egypt. *Gut*. 2019;68(4):721–8.
46. Abdelaty LN, Elnaggar AA, Said AA, Hussein RRS. Ledipasvir/Sofosbuvir versus Daclatasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4 Patients. *Curr Drug Saf*. 2019;15(1):53–60.
  47. Ahmed OA, Kaiser HH, Badawi R, Hawash N, Samir H, Shabana SST, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-ledipasvir for treatment of a cohort of Egyptian patients with chronic hepatitis C genotype 4 infection. *Infect Drug Resist*. 2018;11:295–8.
  48. Gupta N, Mbituyumuremyi A, Kabahizi J, Ntaganda F, Muvunyi CM, Shumbusho F, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Rwanda with ledipasvir–sofosbuvir (SHARED): a single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(2):119–26.
  49. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1448–55.
  50. Poordad F, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, Felizarta F, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 and 4 and prior direct acting antiviral treatment failure. *Hepatology*. 2017;(5):1–36.
  51. 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;373(8):705–13.
  52. Younossi ZM, Stepanova M, Jacobson IM, Asselah T, Gane EJ, Lawitz E, et al. Sofosbuvir and velpatasvir with or without voxilaprevir in direct-acting antiviral-naïve chronic hepatitis C: patient-reported outcomes from POLARIS 2 and 3. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):259–67.
  53. Mössner BHJØANACP. Report of patients with Viral hepatitis in the West of Denmark 2016 from the clinical database Inficare Hepatitis . (In Danish). 2017.
  54. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Eplclusa. London; 2017.
  55. DSI. Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion. 2018.
  56. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–218.
  57. The American Association for the Study of Liver Diseases. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection [internet]. *HEPATOLOGY*. 2020 [citeret 11. oktober 2021]. s. 686–721. Tilgængelig fra: <https://www.hcvguidelines.org/>
  58. Ng X, Nwankwo C, Arduino JM, Corman S, Lasch KE, Lustrino JM, et al. Patient-reported outcomes in individuals with hepatitis C virus infection treated with elbasvir/grazoprevir. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:2631–8.



## 8. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinerådets fagudvalg vedrørende leverbetændelse

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Peer Brehm Christensen Professor, overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Syddanmark
Medlemmer	Udpeget af
Lone Hagens Mygind Overlæge	Region Nordjylland
Rajesh Mohey Overlæge	Region Midtjylland
Toke Barfod Overlæge, lektor	Region Sjælland
Jan Gerstoft Professor, speciallæge	Region Hovedstaden
Lone McColaugh Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Kim Peder Professor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Stine Trolle Poulsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapotekledelse
Lone Galmstrup Madsen Overlæge	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Mette Rye Clausen Overlæge	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Nina Weis Professor, overlæge	Inviteret af formanden



## 9. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. juni 2018	Godkendt af Medicinrådet
2.0	27. oktober 2021	Medicinrådet har foretaget en ny evidensgennemgang og opdateret den kliniske rækkefølge af lægemidler for kronisk hepatitis C.  Der henvises til den oprindelige behandlingsvejledning version 1.0 vedrørende øvrige forhold om behandling (behandlingskriterier, skift, seponering mv.)



# 10. Bilag

## Bilag 1: Kliniske spørgsmål

- Er der klinisk betydende forskelle på de forskellige DAA-behandlingsregimer til behandling af patienter med kronisk hepatitis C inden for de forskellige genotyper?

### Population:

Voksne  $\geq 18$  år med kronisk hepatitis C-infektion opdeles efter genotype:

- P<sub>1</sub>: Patienter med hepatitis C-virus genotype 1
- P<sub>2</sub>: Patienter med hepatitis C-virus genotype 2
- P<sub>3</sub>: Patienter med hepatitis C-virus genotype 3
- P<sub>4</sub>: Patienter med hepatitis C-virus genotype 4

Der vil fortsat være mulighed for at foretage subgruppeanalyse ud fra følgende kriterier, såfremt fagudvalget finder det relevant:

- Patienter med og uden cirrose

### Intervention:

#### Genotype 1:

- elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 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, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- glecaprevir (300 mg) coformuleret med pibrentasvir (120 mg) tre tabletter i alt 1 x dagligt

#### Genotype 2:

- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- glecaprevir (300 mg) coformuleret med pibrentasvir (120 mg) tre tabletter i alt 1 x dagligt

**Genotype 3:**

- sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- glecaprevir (300 mg) coformuleret med pibrentasvir (120 mg) tre tabletter i alt 1 x dagligt

**Genotype 4:**

- elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + simeprevir (150 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + 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, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- glecaprevir (300 mg) coformuleret med pibrentasvir (120 mg i alt) tre tabletter i alt 1 x dagligt

**Komparator :**

De øvrige interventioner til samme genotype.

**Effektmål:**

Se Tabel 10-1.



**Tabel 10-1: Liste over effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer samt bivirkninger)**

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Andel, der er virusfri 12 uger efter endt behandling (SVR12)	Kritisk	Overlevelse	5 procentpoint	Klinisk faglig vurdering
Andel med alvorlige bivirkninger Serious Adverse Reaction (SAR)	Vigtigt	Alvorlige bivirkninger	3 procentpoint	Klinisk faglig vurdering
Hepatocellulært karcinom**	Vigtigt	Alvorlig bivirkning	1 procentpoint	Klinisk faglig vurdering
Bivirkninger	Vigtigt		Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens beskrives narrativt og vurderes kvalitativt af fagudvalget	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet	Vigtigt		-	Klinisk faglig vurdering

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid  
\*\*Forudsætter sammenligneligt antal patienter med cirrose ved sammenligning mellem studier.





## Bilag 2: Søgestreng

**Tabel 10-2: Søgestreng fra databasen Ovid MEDLINE(R). Søgningen er foretaget for studier publiceret fra den 22. november 2017 til den 20. april 2020.**

### # Søgetermer (resultater)

- 1 exp "Hepatitis C"/ (63209)
  - 2 exp Hepacivirus/ (32721)
  - 3 (hepatit\$ c or hep-c or hepc or hepacivir\$ or hcv).ti,ab,kf. (87482)
  - 4 or/1-3 (96657)
  - 5 (((direct\$ acting\$ or direct-acting\$ or directacting\$) adj3 (agent\$ or anti-viral\$ or antiviral\$)) or daa\$ or ((peg\$ or ifn\$ or interferon\$) adj free)).ti,ab,kf. (9109)
  - 6 (elbasvir\$ or mk-8742\$ or mk8742\$).ti,ab,kf. (281)
  - 7 mk-5172.nm. or (grazoprevir\$ or mk-5172\$ or mk5172\$).ti,ab,kf. (311)
  - 8 6 and 7 (250)
  - 9 "elbasvir-grazoprevir drug combination".nm. (41)
  - 10 zepatier\$.ti,ab,kf. (17)
  - 11 or/8-10 (260)
  - 12 abt-267.nm. (226)
  - 13 (ombitasvir\$ or abt-267\$ or abt267\$).ti,ab,kf. (531)
  - 14 12 or 13 (562)
  - 15 Ritonavir/ (4162)
  - 16 (ritonavir\$ or abt-538\$ or abt538\$ or novir\$).ti,ab,kf. (6348)
  - 17 abt-450.nm. (239)
  - 18 (paritaprevir\$ or abt-450\$ or abt450\$ or veruprevir\$).ti,ab,kf. (554)
  - 19 abt-333.nm. (180)
  - 20 (dasabuvir\$ or abt-333\$ or abt333\$ or exviera\$).ti,ab,kf. (460)
  - 21 or/15-20 (7161)
-



## # Søgetermer (resultater)

- 22 14 and 21 (548)
  - 23 (viekirax\$ or technivie\$).ti,ab,kf. (10)
  - 24 (viekira\$ or cokiera\$).ti,ab,kf. (35)
  - 25 or/22-24 (563)
  - 26 Sofosbuvir/ (1345)
  - 27 (sofosbuvir\$ or psi-7977\$ or psi7977\$ or gs-7977\$ or gs7977\$ or psi-7851\$ or psi7851\$ or psi-7976\$ or psi7976\$ or sovaldi\$).ti,ab,kf. (2498)
  - 28 26 or 27 (2726)
  - 29 Simeprevir/ (396)
  - 30 (simeprevir\$ or tmc-435\$ or tmc435\$ or olysio\$).ti,ab,kf. (762)
  - 31 daclatasvir.nm. (581)
  - 32 (da#latas?vir\$ or bms-790052\$ or bms790052\$ or daklinza\$ or dataclasvir\$).ti,ab,kf. (1070)
  - 33 ledipasvir.nm. (511)
  - 34 (ledipasvir\$ or gs-5885\$ or gs5885\$).ti,ab,kf. (975)
  - 35 velpatasvir.nm. (141)
  - 36 (velpatasvir\$ or gs-5816\$ or gs5816\$).ti,ab,kf. (278)
  - 37 voxilaprevir.nm. (35)
  - 38 (voxilaprevir\$ or gs-9857\$ or gs9857\$).ti,ab,kf. (84)
  - 39 Ribavirin/ (11322)
  - 40 (rib#v#rin\$ or copegus\$ or cotronak\$ or desiken\$ or nsc-163039\$ or nsc163039\$ or icn-1229\$ or icn1229\$ or rebetol\$ or ribamid\$ or ribasphere\$ or vilona\$ or viramid\$ or virazi\$ or virazol\$ or tribavirin\$).ti,ab,kf. (14491)
  - 41 or/29-40 (18243)
  - 42 28 and 41 (2279)
  - 43 "sofosbuvir-velpatasvir drug combination".nm. (36)
  - 44 eplusa\$.ti,ab,kf. (16)
-



## # Søgetermer (resultater)

- 45 "ledipasvir, sofosbuvir drug combination".nm. (227)
  - 46 harvoni\$.ti,ab,kf. (70)
  - 47 or/42-46 (2315)
  - 48 abt-493.nm. (67)
  - 49 (glecaprevir\$ or abt-493\$ or abt493\$ or a-1282576\$ or a1282576\$).ti,ab,kf. (213)
  - 50 48 or 49 (222)
  - 51 pibrentasvir.nm. (75)
  - 52 (pibrentasvir\$ or abt-530\$ or abt530\$ or a-1325912\$ or a1325912\$).ti,ab,kf. (214)
  - 53 51 or 52 (224)
  - 54 50 and 53 (212)
  - 55 mavyret\$.ti,ab,kf. (9)
  - 56 54 or 55 (213)
  - 57 5 or 11 or 25 or 47 or 56 (10277)
  - 58 4 and 57 (7450)
  - 59 exp Animals/ not Humans/ (4691007)
  - 60 58 not 59 (7417)
  - 61 "Randomized Controlled Trial".pt. (504018)
  - 62 "Controlled Clinical Trial".pt. (93621)
  - 63 randomi#ed.ab. (569815)
  - 64 placebo.ab. (206875)
  - 65 "Clinical Trials as Topic".sh. (190790)
  - 66 randomly.ab. (331227)
  - 67 trial?.ti,ab,kf. (1015868)
  - 68 or/61-67 (1744081)
  - 69 ((phase\$ adj3 ("2" or ii or two or "3" or iii or three)) or single-arm\$ or singlearm\$ or prospective\$).ti,ab,kf. (875120)
-



#### # Søgetermer (resultater)

- 70 68 or 69 (2354480)
  - 71 60 and 70 (2106)
  - 72 (Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or Meta-Analysis or News or Practice Guideline or Review or Systematic Review).pt. (6467375)
  - 73 (case report or review or meta-analys\* or metaanalys\*).ti. (709492)
  - 74 71 not (72 or 73) (1465)
  - 75 remove duplicates from 74 (1454)
  - 76 limit 75 to (danish or english or norwegian or swedish) (1427)
  - 77 ("20171122" or "20171123" or "20171124" or "20171125" or "20171126" or "20171127" or "20171128" or "20171129" or 2017113\* or 201712\* or 2018\* or 2019\* or 2020\*).dt. (3131412)
  - 78 76 and 77
- 

**Tabel 10-3: Søgstreng fra databasen Embase. Søgningen er foretaget for studier publiceret fra den 22. november 2017 til den 20. april 2020.**

#### # Søgetermer (resultater)

- 1 exp "hepatitis c"/ (114629)
  - 2 exp hepacivirus/ (65339)
  - 3 (hepatit\$ c or hep-c or hepc or hepacivir\$ or hcv).ti,ab,kw. (140334)
  - 4 1 or 2 or 3 (167752)
  - 5 (((direct\$ acting\$ or direct-acting\$ or directacting\$) adj3 (agent\$ or anti-viral\$ or antiviral\$)) or daa\$ or ((peg\$ or ifn\$ or interferon\$) adj free)).ti,ab,kw. (16374)
  - 6 elbasvir/ and grazoprevir/ (431)
  - 7 ((elbasvir\$ or mk-8742\$ or mk8742\$) and (grazoprevir\$ or mk-5172\$ or mk5172\$)).ti,ab,kw. (718)
  - 8 elbasvir plus grazoprevir/ (873)
  - 9 zepatier\$.ti,ab,kw. (38)
  - 10 or/6-9 (1300)
  - 11 ombitasvir/ (1136)
-



## # Søgetermer (resultater)

- 12 (ombitasvir\$ or abt-267\$ or abt267\$).ti,ab,kw. (1494)
  - 13 11 or 12 (2041)
  - 14 ritonavir/ (19315)
  - 15 (ritonavir\$ or abt-538\$ or abt538\$ or novir\$).ti,ab,kw. (9388)
  - 16 paritaprevir/ (1132)
  - 17 (paritaprevir\$ or abt-450\$ or abt450\$ or veruprevir\$).ti,ab,kw. (1507)
  - 18 dasabuvir/ (1432)
  - 19 (dasabuvir\$ or abt-333\$ or abt333\$ or exviera\$).ti,ab,kw. (1334)
  - 20 or/14-19 (23412)
  - 21 13 and 20 (1967)
  - 22 ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir/ (742)
  - 23 (viekirax\$ or technivie\$).ti,ab,kw. (64)
  - 24 dasabuvir plus ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir/ (798)
  - 25 (viekira\$ or cokiera\$).ti,ab,kw. (118)
  - 26 or/21-25 (2586)
  - 27 sofosbuvir/ (7057)
  - 28 (sofosbuvir\$ or psi-7977\$ or psi7977\$ or gs-7977\$ or gs7977\$ or psi-7851\$ or psi7851\$ or psi-7976\$ or psi7976\$ or sovaldi\$).ti,ab,kw. (6438)
  - 29 27 or 28 (8724)
  - 30 simeprevir/ (3067)
  - 31 (simeprevir\$ or tmc-435\$ or tmc435\$ or ollysio\$).ti,ab,kw. (1899)
  - 32 daclatasvir/ (3902)
  - 33 (da#latas?vir\$ or bms-790052\$ or bms790052\$ or daklinza\$ or dataclasvir\$).ti,ab,kw. (2624)
  - 34 ledipasvir/ (2119)
  - 35 (ledipasvir\$ or gs-5885\$ or gs5885\$).ti,ab,kw. (2869)
  - 36 velpatasvir/ (545)
-



## # Søgetermer (resultater)

- 37 (velpatasvir\$ or gs-5816\$ or gs5816\$).ti,ab,kw. (814)
- 38 voxilaprevir/ (194)
- 39 (voxilaprevir\$ or gs-9857\$ or gs9857\$).ti,ab,kw. (210)
- 40 ribavirin/ (38033)
- 41 (rib#v#rin\$ or copegus\$ or cotronak\$ or desiken\$ or nsc-163039\$ or nsc163039\$ or icn-1229\$ or icn1229\$ or rebetol\$ or ribamid\$ or ribasphere\$ or vilona\$ or viramid\$ or virazi\$ or virazol\$ or tribavirin\$).ti,ab,kw. (25913)
- 42 or/30-41 (44281)
- 43 29 and 42 (7767)
- 44 sofosbuvir plus velpatasvir/ (843)
- 45 eplusa\$.ti,ab,kw. (37)
- 46 ledipasvir plus sofosbuvir/ (2739)
- 47 harvoni\$.ti,ab,kw. (190)
- 48 or/43-47 (8251)
- 49 glecaprevir/ (292)
- 50 (glecaprevir\$ or abt-493\$ or abt493\$ or a-1282576\$ or a1282576\$).ti,ab,kw. (534)
- 51 49 or 50 (656)
- 52 pibrentasvir/ (301)
- 53 (pibrentasvir\$ or abt-530\$ or abt530\$ or a-1325912\$ or a1325912\$).ti,ab,kw. (540)
- 54 52 or 53 (658)
- 55 51 and 54 (624)
- 56 mavyret\$.ti,ab,kw. (23)
- 57 55 or 56 (629)
- 58 5 or 10 or 26 or 48 or 57 (20443)
- 59 4 and 58 (16729)
-



## # Søgetermer (resultater)

- 60 (exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/) (6445972)
- 61 59 not 60 (16459)
- 62 crossover procedure/ (62835)
- 63 double blind procedure/ (171505)
- 64 randomized controlled trial/ (599221)
- 65 single blind procedure/ (38589)
- 66 (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$ or trial?).ti,ab,kw. (2950676)
- 67 or/62-66 (3033006)
- 68 ((phase\$ adj3 ("2" or ii or two or "3" or iii or three)) or single-arm\$ or singlearm\$ or prospective\$).ti,ab,kw. (1348384)
- 69 67 or 68 (3918640)
- 70 61 and 69 (5805)
- 71 (books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or letter or note or review).pt,st. (9653710)
- 72 case report/ or case report.ti. (2485979)
- 73 70 not (71 or 72) (1748)
- 74 limit 73 to exclude medline journals (196)
- 75 remove duplicates from 74 (196)
- 76 limit 75 to (danish or english or norwegian or swedish) (182)
- 77 ("20171122" or "20171123" or "20171124" or "20171125" or "20171126" or "20171127" or "20171128" or "20171129" or 2017113\* or 201712\* or 2018\* or 2019\* or 2020\*).dc. (4400017)
- 78 76 and 77 (115)
-



**Tabel 10-4: Søgestring fra databasen CENTRAL. Søgningen er foretaget for studier publiceret fra oktober 2017 til april 2020**

#	Søgetermer (resultater)
1	[mh "Hepatitis C"] (3262)
2	[mh Hepacivirus] (1211)
3	(hepatit* c or hep-c or hepc or hepacivir* or hcv):ti,ab,kw (10959)
4	{or #1-#3} (10959)
5	((direct* acting* or direct-acting* or directacting*) near/3 (agent* or anti-viral* or antiviral*)) or daa* or ((peg* or ifn* or interferon*) next free):ti,ab,kw (2117)
6	(elbasvir* or mk-8742* or mk8742*):ti,ab,kw (167)
7	(grazoprevir* or mk-5172* or mk5172*):ti,ab,kw (194)
8	#6 and #7 (163)
9	(elbasvir* and grazoprevir*):ti,ab,kw (148)
10	zepatier*:ti,ab,kw (3)
11	{or #8-#10} (165)
12	(ombitasvir* or abt-267* or abt267*):ti,ab,kw (250)
13	[mh Ritonavir] (1231)
14	(ritonavir* or abt-538* or abt538* or novir*):ti,ab,kw (2773)
15	(paritaprevir* or abt-450* or abt450* or veruprevir*):ti,ab,kw (257)
16	(dasabuvir* or abt-333* or abt333* or exviera*):ti,ab,kw (201)
17	{or #13-#16} (2790)
18	#12 and #17 (246)
19	(viekirax* or technivie*):ti,ab,kw (7)
20	(viekira* or cokiera*):ti,ab,kw (16)
21	{or #18-#20} (248)
22	[mh Sofosbuvir] (217)
23	(sofosbuvir* or psi-7977* or psi7977* or gs-7977* or gs7977* or psi-7851* or psi7851* or psi-7976* or psi7976* or sovaldi*):ti,ab,kw (860)



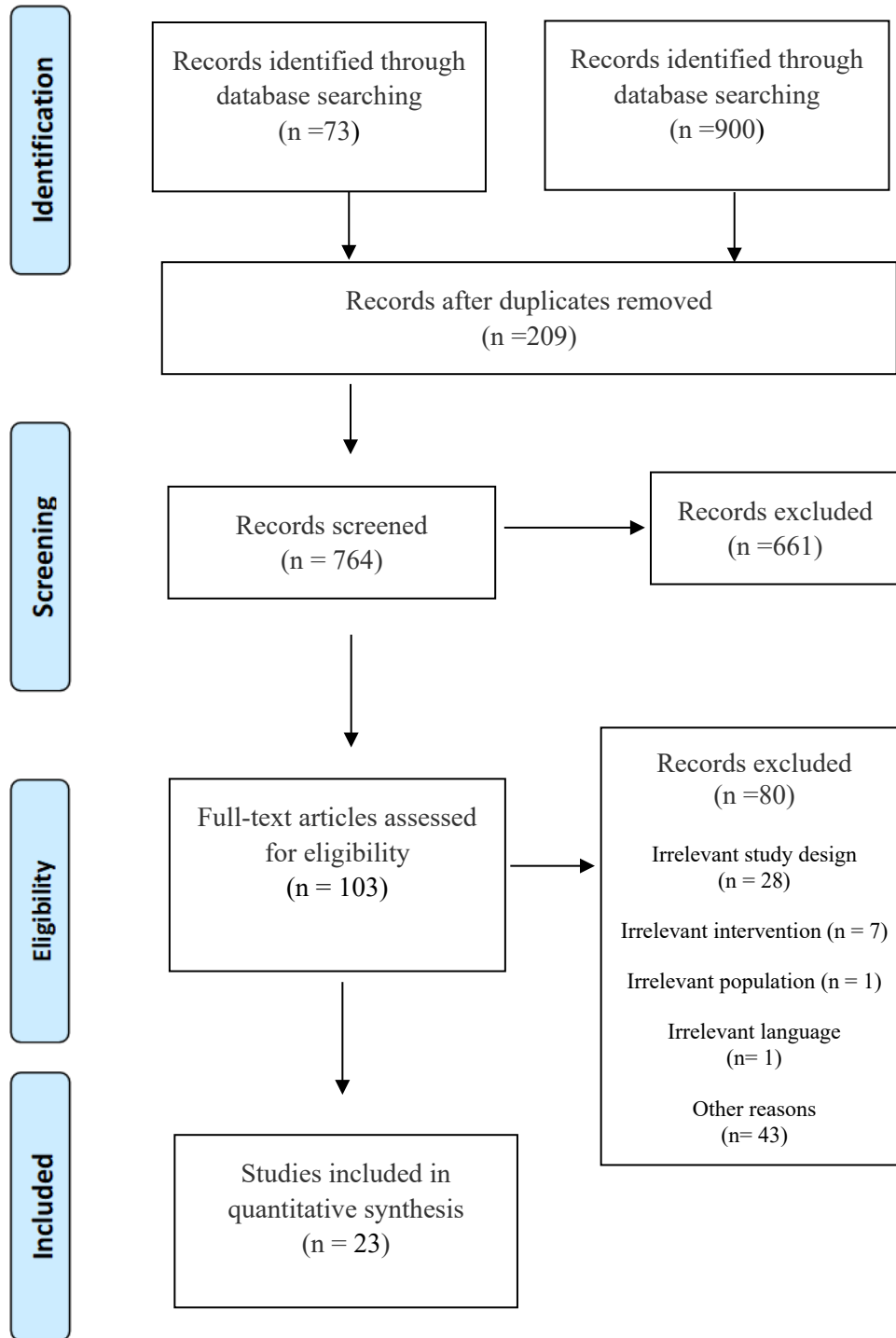


#	Søgetermer (resultater)
24	#22 or #23 (860)
25	[mh Simeprevir] (90)
26	(simeprevir* or tmc-435* or tmc435* or olysio*):ti,ab,kw (259)
27	(da*latas*vir* or bms-790052* or bms790052* or daklinza* or dataclasvir*):ti,ab,kw (346)
28	(ledipasvir* or gs-5885* or gs5885*):ti,ab,kw (367)
29	(velpatasvir* or gs-5816* or gs5816*):ti,ab,kw (148)
30	(voxilaprevir* or gs-9857* or gs9857*):ti,ab,kw (46)
31	[mh Ribavirin] (1612)
32	(rib*v*rin* or copegus* or cotronak* or desiken* or nsc-163039* or nsc163039* or icn-1229* or icn1229* or rebetol* or ribamid* or ribasphere* or vilona* or viramid* or virazi* or virazol* or tribavirin*):ti,ab,kw (4623)
33	{or #25-#32} (4981)
34	#24 and #33 (806)
35	(harvoni* or eplclusa*):ti,ab,kw (29)
36	#34 or #35 (807)
37	(glecaprevir* or abt-493* or abt493* or a-1282576* or a1282576*):ti,ab,kw (88)
38	(pibrentasvir* or abt-530* or abt530* or a-1325912* or a1325912*):ti,ab,kw (88)
39	#37 and #38 (87)
40	mavyret*:ti,ab,kw (0)
41	#39 or #40 (87)
42	#5 or #11 or #21 or #36 or #41 (2806)
43	#4 and #42 (1552)
44	"conference abstract":pt or (clinicaltrials.gov or trialsearch):so (477968)
45	#43 not #44 in Trials with Cochrane Library publication date Between Oct 2017 and Apr 2020 (170)

---



### Bilag 3: Prismadiagram





## Bilag 4: Liste over inkluderede artikler efter fuldtjeksscreening

### Reference

Abdelaty et al. 2020. "Ledipasvir/Sofosbuvir versus Daclatasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4 Patients.". *Current drug safety* 15(1):53-60.

Abergel et al.; 2020. "Phase 3, Multicenter Open-Label study to investigate the efficacy of elbasvir and grazoprevir fixed-dose combination for 8 weeks in treatment-naïve, HCV GT1b-infected patients, with non-severe fibrosis". *Liver Int.* 2020;40(8):1853–9.

Ahmed et al.; 2018 "Efficacy and safety of sofosbuvir-ledipasvir for treatment of a cohort of Egyptian patients with chronic hepatitis C genotype 4 infection". *Infection and Drug Resistance* 11:295-298.

Asselah et al.; 2019 "Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for 8 or 12 weeks for hepatitis C virus genotype 4 infection: A randomized study.". *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* :1042-51.

Asselah et al.; 2019. "Deferred treatment with a fixed-dose combination of sofosbuvir-velpatasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4 and 6 infection.". *Journal of viral hepatitis* 26(10):1229-1232.

Boerekamps et al.; 2019. "Treatment of acute hepatitis C genotypes 1 and 4 with 8 weeks of grazoprevir plus elbasvir (DAHHS2): an open-label, multicentre, single-arm, phase 3b trial.". *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 4(4):269-277.

Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS, et al. Deferred treatment with sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(8):559–65.

Brown et al.; 2020. "Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial.". *Journal of hepatology* 72(3):441-449.

Fontana et al.; 2019. "Efficacy and Safety of 8 Weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir in Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients with APRI <= 1 in a Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study.". *Advances in therapy* 36(12):3458-3470.

George et al.; C-CORAL Study Investigators;. 2018. "Elbasvir/grazoprevir in Asia-Pacific/Russian participants with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection.". *Hepatology communications* 2(5):595-606.

Gupta et al.; 2019. "Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Rwanda with ledipasvir-sofosbuvir (SHARED): a single-arm trial.". *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 4(2):119-126.



## Reference

Huang et al.; 2019. "An Open-Label, Randomized, Active-Controlled Trial of 8 Versus 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir for Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection and Mild Fibrosis (EGALITE Study): Impact of Baseline Viral Loads and NS5A Resistance-Associated Substitutions." *The Journal of infectious diseases* 220(4):557-566.

---

Ibrahim Mohammed et al.; 2019. "Safety, efficacy and cost of two direct-acting antiviral regimens: A comparative study in chronic hepatitis C Egyptian patients." *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* .

---

Isakov et al.; 2019. "Sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of HCV: excellent results from a phase-3, open-label study in Russia and Sweden." *Infectious diseases (London, England)* 51(2):131-139.

---

Jacobson et al.; 2019. "Elbasvir/Grazoprevir in People With Hepatitis C Genotype 1 Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis: The C-SALT Study." *Clinical and translational gastroenterology* 10(4):e00007.

---

Ng et al.; 2018. "Patient-reported outcomes in individuals with hepatitis C virus infection treated with elbasvir/ grazoprevir". *Patient Preference and Adherence* 12:2631-2638.

---

Shiha et al.; 2019. "Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of HCV genotype 4 infection: results from a randomised phase III study in Egypt." *Gut* 68(4):721-728.

---

Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, Ikeda F, Tatsumi T, Ueno Y, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir–velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol.* 2019;54(1):87–95.

---

Wei et al. (a); 2018. "Ledipasvir/sofosbuvir for treatment-naïve and treatment-experienced Chinese patients with genotype 1 HCV: an open-label, phase 3b study." *Hepatology international* 12(2):126-132.

---

Wei et al. (b); C-CORAL Investigators ;. 2019. "Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection from the Asia-Pacific region and Russia: Final results from the randomized C-CORAL study." *Journal of gastroenterology and hepatology* 34(1):12-21.

---

Wei et al. (c); 2019. "Sofosbuvir-velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial." *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 4(2):127-134.

---

Younossi et al. (a); 2018. "Sofosbuvir and ledipasvir are associated with high sustained virologic response and improvement of health-related quality of life in East Asian patients with hepatitis C virus infection." *Journal of viral hepatitis* 25(12):1429-1437.

---

Younossi ZM, Stepanova M, Jacobson IM, Asselah T, Gane EJ, Lawitz E, et al. Sofosbuvir and velpatasvir with or without voxilaprevir in direct-acting antiviral-naïve chronic hepatitis C: patient-reported outcomes from POLARIS 2 and 3. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):259–67.

---



## Bilag 5: Liste over ekskluderede artikler efter fuldtekstscrening

### Reference

- Abdulla et al.; 2019. "Efficacy of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection. Real-life experience in Bahrain". *Hepatic medicine : evidence and research* 11:69-78.
- Ahmed et al.; 2018. "Outcomes of Treatment and Predictors of Response to Sofosbuvir plus Simeprevir in Hepatitis C Virus with Genotype-4 Infection.". *Infectious disorders drug targets* 20(3):389-395.
- Ahmed et al.; 2018. "Study of Adverse Drug Effects of Direct-Acting Antivirals for Chronic HCV Infection at Fayoum Governorate, Egypt - A Pharmacovigilance Study.". *Current drug safety* 13(3):187-195.
- Ahmed et al.; 2018. "Outcomes and predictors of treatment response with sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin in Egyptian patients with genotype 4 hepatitis C virus infection.". *Infection and drug resistance* 11:441-445.
- Ali et al.; 2019. "Response rates to sofosbuvir and daclatasvir in chronic hepatitis C patients". *Journal of Medical Sciences (Peshawar)* 27(2):85-89.
- Asahina et al.; 2018. "Ledipasvir-sofosbuvir for treating Japanese patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 infection.". *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 38(9):1552-1561.
- Aslam et al.; 2018. "Examine the effect sofosbuvir, daclatasvir and ribavirin in treatment of hepatitis c infected patients also examine the complications associated with antiviral therapy". *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 12(4):1386-1388.
- Asselah et al. "Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial". *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 1(1):25-35.
- Asselah et al.; 2018. "Efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: A pooled analysis.". *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 38(9):1583-1591.
- Asselah et al.; 2018. "Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis". *Clinical gastroenterology and hepatology* 16(3):417-426.
- Babatin et al.; 2019. "Treatment efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for 8 weeks in non-cirrhotic chronic hepatitis C genotype 4 patients.". *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association* 25(1):55-60.
- Berg et al.; 2019. "Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C-Registry.". *Alimentary pharmacology & therapeutics* 49(8):1052-1059.
- Boyd et al. 2018. "HCV genotype 4, 5 and 6: Distribution of viral subtypes and sustained virologic response rates in clinical trials of approved direct-acting antiviral regimens.". *Journal of viral hepatitis* 25(8):969-975.
- Boyle et al.; 2020. "Eight weeks of sofosbuvir/velpatasvir for genotype 3 hepatitis C in previously untreated patients with significant (F2/3) fibrosis.". *Journal of viral hepatitis* 27(4):371-375.
- Brown et al.; 2018. "Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Chronic Hepatitis C Virus Treatment With Ledipasvir/Sofosbuvir.". *Hepatology communications* 2(10):1172-1178.
- Buonomo et al.; 2020. "Direct acting antivirals treatment for hepatitis C virus infection does not increase the incidence of de novo hepatocellular carcinoma occurrence: Results from an Italian real-life cohort (LINA cohort)". *Medicine* 99(6):e18948.



## Reference

- Butt et al.; 2020. "Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Velpatasvir combination in Hepatitis C Virus-infected Pakistani Patients without Cirrhosis or with Compensated Cirrhosis: A Prospective, Open-label Interventional Trial.". *Cureus* 12(1):e6537.
- Cacoub . 2018. "French Patients with Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antiviral Combinations: the Effect on Patient-Reported Outcomes". *Value in health* 2018 Oct;21(10):1218-1225.
- Calvaruso et al.; 2018. "Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents.". *Gastroenterology* 155(2):411-421.e4.
- Carrat et al.; 2019. "Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study.". [Comment in: *Lancet*. 2019 Apr 6;393(10179):1392-1394; PMID: 30765125 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30765125]] 393(10179):1453-1464.
- Chamorro-de-Vega et al.; 2018. "Twelve weeks of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir without ribavirin is effective and safe in the treatment of patients with HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis: results from a real-world cohort study.". *Expert opinion on drug safety* 17(3):235-241.
- Charatcharoenwitthaya et al.; 2020. "Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and nonstructural protein 5A inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1, 2, 3, 4, or 6: a multicentre cohort study.". *BMC gastroenterology* 20(1):47.
- Chayama et al.; 2018. "Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis". *Journal of gastroenterology* 53(4):557-565.
- Cheng et al.; 2020. "Elbasvir/grazoprevir is effective and tolerable for the treatment of HCV GT1-infected patients: A real world multicenter observatory study in Taiwan". *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2021 Aug;54(4):588-595.
- D'Ambrosio et al. "Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C.". *Journal of hepatology* 70(3):379-387.
- Egmond et al.; 2020. "Incidence of depression in patients with hepatitis C treated with direct-acting antivirals.". *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* 42(1):72-76.
- Fan et al.; 2018. "Efficacy and safety of sofosbuvir-containing regimens in chronic hepatitis C patients with genotype 2 and 3: a comprehensive analysis of 18 randomized controlled trials". *Journal of gastrointestinal and liver diseases* 27(2):159-168.
- Flamm et al.; 2019. "Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with chronic HCV genotype 3 infection: An integrated phase 2/3 analysis.". *Journal of viral hepatitis* 26(3):337-349.
- Flisiak et al.; 2018. "Durability of virologic response, risk of de novo hepatocellular carcinoma, liver function and stiffness 2 years after treatment with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+/-dasabuvir+/-ribavirin in the AMBER, real-world experience study.". *Journal of viral hepatitis* 25(11):1298-1305.
- Fofiu et al.; 2019. "Interferon-Free Regimen: Equally Effective in Treatment Naive and Experienced HCV Patients.". *Annals of hepatology* 18(1):137-143.
- Foster et al.; 2018. "Elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C virus genotype 3 infection with compensated cirrhosis: A randomized trial.". *Hepatology (Baltimore, Md.)* 67(6):2113-2126.
- Gane et al.; 2019. "Safety and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Genotype 1-6 Hepatitis C Virus Infections and Compensated Liver Disease.". *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 69(10):1657-1664.
- Goni et al.; 2019. "Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents.". *Revista espanola de*



## Reference

*enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 111(6):445-452.

Gschwantler et al.; 2019. "Burden of disease in patients with chronic hepatitis C in the Austrian REAL study." *Wiener klinische Wochenschrift* 131(1-2):8-16.

Hernandez-Conde et al.; 2019. "Effectiveness and safety of elbasvir/grazoprevir therapy in patients with chronic HCV infection: Results from the Spanish HEPA-C real-world cohort." *Journal of viral hepatitis* 26(1):55-64.

Honrubia Lopez et al.; 2019. "Quality of life study in asymptomatic patients with hepatitis C." *Rev Esp Enferm Dig* 2020 Jul;112(7):520-524

Hsieh et al.; 2020. "Real-world experience of elbasvir/grazoprevir in Taiwan: This study was focused on liver and renal adverse effects." *Journal of Viral Hepatitis* 27(5):505-513.

Ide et al.; 2019. "Direct-acting antiviral agents do not increase the incidence of hepatocellular carcinoma development: a prospective, multicenter study." *Hepatology international* 13(3):293-301.

Idrees et al.; 2018. "Comparison of sustained viral response with sofosbuvir plus ribavirin and sofosbuvir plus daclatasvir." *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 12(3):1120-1122.

Ikeda et al.; 2019. "Evaluation of 8-week glecaprevir/pibrentasvir treatment in direct-acting antiviral-naive noncirrhotic HCV genotype 1 and 2 infected patients in a real-world setting in Japan." *Journal of viral hepatitis* 26(11):1266-1275.

Ji et al.; 2016. "Twelve-week ribavirin-free direct-acting antivirals for treatment-experienced Chinese with HCV genotype 1b infection including cirrhotic patients." *Hepatology international* 10(5):789-798.

Juanbeltz et al.; 2018. "Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients." *PloS one* 13(10):e0205277.

Kao et al.; 2016. "A phase 3b study of sofosbuvir plus ribavirin in Taiwanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection." *Liver international* 36(8):1101-1107.

Kracht et al.; 2018. "The Impact of Hepatitis C Virus Direct-Acting Antivirals on Patient-Reported Outcomes: A Dutch Prospective Cohort Study." *Infectious diseases and therapy* 7(3):373-385.

Krishnan et al.; 2018. "Integrated Resistance Analysis of CERTAIN-1 and CERTAIN-2 Studies in Hepatitis C Virus-Infected Patients Receiving Glecaprevir and Pibrentasvir in Japan." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 62(2):e02217-17

Kwon et al.; 2019. "Clinical outcomes after the introduction of direct antiviral agents for patients infected with genotype 1b hepatitis C virus depending on the regimens: A multicenter study in Korea." *Journal of medical virology* 91(6):1104-1111.

Lobato et al.; 2019. "Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: A real-world study from Brazil." *Annals of hepatology* 18(6):849-854.

Loo et al.; 2019. "Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin in real world hepatitis C patients." *World journal of gastroenterology* 25(18):2229-2239.

Margusino-Framinan et al.; 2020. "Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir +/- ribavirin vs glecaprevir/pibrentasvir in genotype 3 hepatitis C virus infected patients." *European journal of hospital pharmacy : science and practice* 27(e1):e41-e47.

Martinello et al.; 2018. "Shortened therapy of eight weeks with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir is highly effective in people with recent HCV genotype 1 infection." *Journal of viral hepatitis* 25(10):1180-1188.

Naganuma et al.; 2019. "Integrated analysis of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in Japanese and overseas patients without cirrhosis and with hepatitis C virus genotype 1 or 2 infection." *Journal of gastroenterology* 54(8):752-761.



## Reference

Nozaki et al. 2020. "The effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with refractory factors in the real world: a comprehensive analysis of a prospective multicenter study." *Hepatology international* 14(2):225-238.

Ohashi et al.; 2018. "Health-related quality of life on the clinical course of patients with chronic hepatitis C receiving daclatasvir/asunaprevir therapy: A prospective observational study comparing younger (<70) and elderly (>=70) patients." *Experimental and therapeutic medicine* 15(1):970-976.

Ooka et al.; 2018. "Prediction of the very early occurrence of HCC right after DAA therapy for HCV infection." *Hepatology international* 12(6):523-530.

Pariente et al.; 2019. "Hepatitis C treatment with all-oral direct-acting antivirals: Effectiveness and tolerance in a multicenter, prospective, observational study from French general hospitals (APROVVIE, ANGH)." *Presse medicale (Paris, France : 1983)* 48(3 Pt 1):e101-e110.

Pessoa et al.; 2018. "Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir +/- Ribavirin for HCV in Brazilian Adults with Advanced Fibrosis." *Annals of hepatology* 17(6):959-968.

Poordad et al.; 2020. "Long-term safety and efficacy results in hepatitis C virus genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin in the TOPAZ-I and TOPAZ-II trials." *Journal of viral hepatitis* 27(5):497-504.

Poordad et al.; 2019. "Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with low-dose ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1a infection without cirrhosis." *Journal of viral hepatitis* 26(8):1027-1030.

Pott-Junior et al.; 2019. "Sofosbuvir in combination with daclatasvir or simeprevir for 12 weeks in noncirrhotic subjects chronically infected with hepatitis C virus genotype 1: a randomized clinical trial." *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 25(3):365-371.

Puoti et al.; 2018. "High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis." *Journal of hepatology* 69(2):293-300.

Rinaldiet al.; 2019. "Incidence and risk factors of early HCC occurrence in HCV patients treated with direct acting antivirals: a prospective multicentre study." *Journal of translational medicine* 17(1):292.

Romano et al.; 2018. "Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study." *Journal of hepatology* 69(2):345-352.

Sangiovanni et al.; 2020. "Undefined/non-malignant hepatic nodules are associated with early occurrence of HCC in DAA-treated patients with HCV-related cirrhosis." *Journal of hepatology* 73(3):593-602.

Shiha et al.; 2020. "Incidence of HCC in chronic hepatitis C patients with advanced hepatic fibrosis who achieved SVR following DAAs: A prospective study." *Journal of viral hepatitis* 27(7):671-67

Saab et al.; 2018. "Effect of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir regimen on health-related quality of life for patients with hepatitis C." *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 38(8):1377-1394.

Sølund et al.; 2018. "Outcome and adverse events in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals: a clinical randomized study." *European journal of gastroenterology & hepatology* 30(10):1177-1186.

Takeda et al.; 2018. "Efficacy and tolerability of interferon-free regimen for patients with genotype-1 HCV infection." *Experimental and therapeutic medicine* 16(3):2743-2750.





## Reference

- Tayyab et al.; 2020. "Hepatocellular carcinoma occurs frequently and early after treatment in HCV genotype 3 infected persons treated with DAA regimens." *BMC gastroenterology* 20(1):93.
- Toyoda et al.; 2018. "Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection". *Hepatology (Baltimore, Md.)* 67(2):505-513.
- Tsai et al.; 2020. "The efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir treatment in HCV genotype 1 patients in Taiwan". *Journal of Medical Virology* 92(2):219-226.
- Waked et al.; 2016. "Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial". *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 1(1):36-44.
- Wei et al.; 2018. "Efficacy and safety of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir combined with dasabuvir in non-cirrhotic Asian adult patients with newly diagnosed and treated chronic HCV genotype 1b infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study - China data". *Zhonghua gan zang bing za zhi [Chinese journal of hepatology]* 26(5):359-364.
- Wei et al.; 2019. "Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in Asian participants with hepatitis C virus genotypes 1 and 4 infection." *Journal of gastroenterology and hepatology* 34(9):1597-1603.
- Wyles et al.; 2018. "Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial". *Hepatology (Baltimore, Md.)* 67(2):514-523.
- Younossi et al.; 2016. "Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial". *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 1(2):122-132.
- Younossi et al.; 2018. "Hepatitis C in Patients With Minimal or No Hepatic Fibrosis: The Impact of Treatment and Sustained Virologic Response on Patient-Reported Outcomes." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 66(11):1742-1750.
- Zobair et al.; 2018. "Patient-Reported Outcomes Following Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and Velpatasvir, With or Without Voxilaprevir". *Clinical gastroenterology and hepatology* 16(4):567-574.e6.
- Zeuzem et al.; 2018. "Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection." *The New England journal of medicine* 378(4):354-369.
- Zeuzem et al.; 2018. "The safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1b infection." *Journal of gastroenterology* 53(5):679-688.
- Zorattii et al.; 2020. "Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis". *EClinicalMedicine* 18:100237.



## Bilag 6: Data for livskvalitet på studieniveau

Intervention	Studie	Værktøj	Livskvalitetsdata
Elbasvir/ grazoprevir	C-EDGE Head-2-Head <sup>9</sup> [58]  Elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) og sofosbuvir/pegylet interferon/ribavirin (SOF/PR) behandlingsarm	SF-36v2	Efter 4 ugers behandling:  For EBR/GZR kunne der ses et nonsignifikant fald i SF-36v2 scorer sammenlignet med baseline. For SOF/PR var der et fald i SF-36v2 scorer sammenlignet med baseline.  Efter 12 ugers behandling:  For EBR/GZR var der større positive ændringer for de fleste domæner (General Health og Mental Health samt i Mental Component Summary score sammenlignet med SOF/PR. Forskellene i den gennemsnitlige ændring i PRO scores fra baseline mellem behandlingsarmene var for alle domæner mindst 4,80, med den største forskel i domænerne Role-Limitations-Physical (21,62) og Vitality (20,48).  12 uger efter endt behandling:  For begge behandlingsarme var der overordnet forbedring i SF-36v2 scorer, men der var ingen signifikant forskel mellem behandlingsarmene.
Sofosbuvir/ ledipasvir	Younossi 2018 [33]  Sofosbuvir/pegylet interferon/ribavirin (SOF/PR)	SF-36v2	Efter 2 ugers behandling:  LDV/SOF var forbundet med svag forbedring i MH og SF-6D scores (gennemsnitligt op til +1,8 points). Derimod var SOF/PR forbundet med hurtigt og signifikant fald i 6 ud af 8 HRQL-domæner, begge summary



Intervention	Studie	Værktøj	Livskvalitetsdata
	sofosbuvir/ ribavirin (SOF/RBV) og sofosbuvir/ ledipasvir (SOF/LDV) behandlingsarme		<p>scores og health utility score. SOF/RBV var forbundet med mildere men stadig signifikant fald blandt 6 ud af 8 domæner.</p> <p>Efter 4 ugers behandling:</p> <p>LDV/SOF var forbundet med en forbedring på op til +3,7 point (i mental health). Derimod var både SOF/PR og SOF/RBV forbundet med fald på hhv. op til -13,7 (BP) og -4,9 point (RP).</p> <p>Efter 12 ugers behandling:</p> <p>Patienter behandlet med SOF/LDV oplevede ikke fald i HRQL men forbedring i general health, vitality, mental health, Mental Component Summary score og SF-6D (gennemsnitligt +4,1 til +4,3 point; <math>P &lt; 0.05</math>). SOF/PR var forbundet med kraftigt fald i alle HQRL scores (gennemsnitligt -3,2 til -12,0 point), mens SOF/RBV var forbundet med fald (gennemsnitligt -2,8 til -5,8 point) i en lang række domæner.</p> <p>12 uger efter behandling:</p> <p>Behandling med SFO/LDV var forbundet med yderligere forbedring i HRQL scorer. For SOF/PR og SOF/RBV var alle HRQL scorer tilbage til værdier som ved baseline. For SOF/RBV desuden signifikant forbedring blandt nogle domæner.</p>
sofosbuvir/ velpatasvir med og uden voxilaprevir	POLARIS-2 og POLARIS-3 Younossi 2018 [52] Sofosbuvir/velpata svir (SOF/VEL) og	SF-36v2, FACIT-F, CLDQ-HCV og WPAI:SHP	<p>Efter 4 ugers behandling:</p> <p>Begge behandlingsarme viste signifikant forbedring ift. baseline i 20 ud af 26 PRO-domæner. Gennemsnitlig ændring var 1,7 til 12,5 point forbedring på en universel 100-trins PRO-skala. Forbedringerne blev bibeholdt eller øget undervejs i behandlingen. Blandt patienter med cirrose (n=193</p>



Intervention	Studie	Værktøj	Livskvalitetsdata
	sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) behandlingsarme		for SOF/VEL; n=200 for SOF/VEL/VOX) var PRO-ændringer sammenlignelige eller øget ift. hos patienter uden cirrose.  12 uger efter behandling:  Begge behandlingsarme viste signifikant forbedring i 25 ud af 26 PRO-domæner. Gennemsnitlig ændring var +2,7 til 16,7 point. Blandt patienter med cirrose sås sammenlignelige eller øgede forbedringer sammenlignet med patienter uden cirrose.

EBR/GZR: Elbasvir/grazoprevir; SOF/LDV: sofosbuvir/ledipasvir; SOF/PR: sofosbuvir/pegylet interferon/ribavirin; SOF/RBV: sofosbuvir/ribavirin; SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir; SOF/VEL/VOX: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. <sup>5</sup> Sværhedsgraden af cirrose fremgår ikke i studiet.



## Bilag 7: Data for hepatocellulært karcinom opgjort på studieniveau

Intervention	Studie	
Sofosbuvir/ velpatasvir	ASTRAL-1 [29] NCT02346721	Af de 111 patienter, der modtog behandling, blev én patient diagnosticeret med hepatocellulært karcinom under behandlingen. Forekomsten af karcinomet blev ikke vurderet relateret til behandlingen. Der var ingen tilfælde blandt de 116 patienter, der modtog placebobehandling.
Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg) + evt. ribavirin	Takehara 2019 [31]	Tre ud af i alt 102 patienter blev efter endt behandling diagnosticeret med hepatocellulært karcinom (posttreatment dag 1, 70 og 124). To af disse patienter havde CPT class B ved baseline, mens den tredje havde class C. Forekomsten af karcinomer blev ikke vurderet relateret til behandlingen. Det er uklart, hvorvidt patienter diagnosticeret med hepatocellulært karcinom modtog tillæg med ribavirin eller ej.
Sofosbuvir (400 mg) + velpatasvir (100 mg) + voxilaprevir (100 mg)	POLARIS-1 follow-on [38] NCT02607735	Én ud af 147 patienter i studiet blev diagnosticeret med hepatocellulært karcinom. Patienten havde ved inklusion i studiet kompenseret cirrose. Forekomsten af karcinomet blev ikke vurderet relateret til behandlingen.
Elbasvir (50 mg) + grazoprevir (100 mg)	C-SALT [11] NCT02115321	Ca. 12 uger efter endt behandling blev én ud af 40 patienter diagnosticeret med hepatocellulært karcinom. Det er uklart, hvorvidt denne patient modtog behandling med elbasvir/grazoprevir eller placebo. I artiklen angives det, at der ikke optrådte alvorlige uønskede hændelser relateret til behandlingen.

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)