

Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for anvendelse af behandling af kronisk hepatitis B

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 8. november 2022.

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

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

Fagudvalgets sammensætning benævner det RADS-fagudvalg, som udarbejdede den behandlingsvejledning, der danner grundlag for lægemiddelrekommandationen. Fagudvalget har ikke været inddraget i Medicinrådets opdatering af lægemiddelrekommandationen.

GÆLDENDE FRA

1. april 2023

VERSION: 2.7

Dokumentnr. 156665

Offentliggjort: 9. november 2022

Versionslog

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

Versionslog

2.3	Januar 2018	Medicinrådet	Opdateret lægemiddelrekommandation efter nyt udbud. Leverandør af tenofovirdisoproxil 245 mg ændret fra Orifarm A/S til Teva Denmark A/S.
2.4	Juni 2019	Medicinrådet	Opdateret pga. nyt udbud. Rækkefølgen af valg af lægemidler er uændret. Der er skiftet leverandør af entecavir 0,5 mg.
2.5	December 2020	Medicinrådet	Opdateret lægemiddelrekommandation efter nyt udbud. Der er som konsekvens heraf ændringer i rekommandationerne for begge patientpopulationer.
2.6	Februar 2021	Medicinrådet	Opdateret på grund af ny information om udbud. Det betyder, at tenofovir disoproxil forbliver 1. valg til patienter, der ikke er egnede til tidsbegrænset interferonbehandling (som i version 2.4).
2.7	November 2022	Medicinrådet	Opdateret efter nyt udbud. Rækkefølgen af valg af lægemidler er uændret. Leverandør er ændret for alle 3 lægemidler: Pegasys er ændret fra Abacus Medicine A/S til GHN Pharma Nordic, tenofovir er ændret fra Glenmark Pharmaceutical Nordic AB til Zentiva Denmark og entecavir er ændret fra Medical Valley til Stada Nordic.

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

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter
Udarbejdet af	Fagudvalget for behandling af hepatitis B infektion under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

Formål

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

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

Konklusion vedr. lægemidlerne

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

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

	Patienter, der er egnede til tidsbegrænset interferonbehandling
1. valg til opstart af 100 % af populationen (2 % af hepatitis B populationen)	Pegasys 180 mikrogram GHN Pharma Nordic (L03AB11 pegyleret interferon alfa-2a) subkutan 180 µg per uge i 48 uger

	Patienter, der ikke er egnede til tidsbegrænset interferonbehandling
1. valg til opstart af 100 % af populationen (90 % af hepatitis B populationen)	Tenofovir disoproxil "Zentiva" 245 mg Zentiva Denmark (J05AF07 tenofovirdisoproxil) Tablet 245 mg dagligt Vedvarende behandling
2. valg (skift) (primært ved nonrespons, partielt virologisk respons eller virologisk resistens udvikling)	Entecavir "Stada" 0,5 mg STADA Nordic (J05AF10 entecavir) Tablet 0,5 mg dagligt Vedvarende behandling

Kriterier for igangsætning af behandling

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

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

Monitorering af effekten

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

Desuden betragtes patienternes prædiktorer for respons.

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

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

Monitorering af behandlingen:

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

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

Kriterier for skift af behandling

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

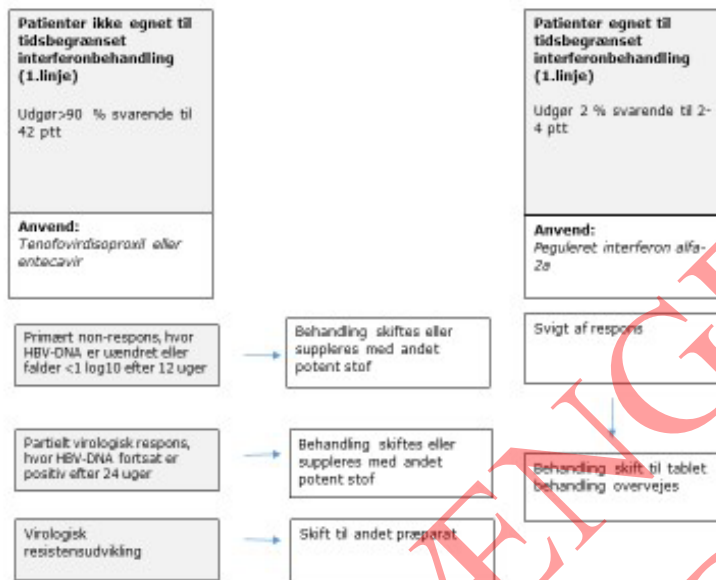
1. Primært non-respons, hvor HBV-DNA er uændret eller falder $<1 \log_{10}$ efter 12 ugers behandling. I dette tilfælde bør den givne behandling skiftes eller suppleres med et mere potent stof.
2. Partielt virologisk respons, hvor HBV-DNA fortsat er positiv efter 24 ugers behandling. For patienter i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

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

Kriterier for seponering af behandling

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

Algoritme



Fagudvalgets sammensætning

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