

Medicinrådets behandlingsvejledning
for **kronisk hepatitis C**
- valg af lægemidler

Formål

Formålet med behandlingsvejledningen for kronisk hepatitis C er at:

- undersøge hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der kan anses som ligestillede ift. klinisk effekt og sikkerhed ved anvendelse til samme patientpopulation.
- vurdere igangsættelseskriterier for behandling af kronisk hepatitis C. Dette indebærer en samfundsøkonomisk analyse, som udarbejdes af Amgros. Vurderingen af igangsættelseskriterier kan ses i rapporten "Samfundsøkonomisk analyse af hepatitis C behandling".

Medicinrådets anbefaling vedr. valg af lægemidler til kronisk hepatitis C og igangsættelseskriterier

Fagudvalget vurderer, at der for nedenstående behandlingsregimer ikke er klinisk betydende forskelle på de lægemidler, der er angivet under "anvend". Dette vil sige, at de angivne behandlingsregimer betragtes som ligestillede og dermed førstevalgspræparater til behandling af kronisk hepatitis C. Derimod vurderer fagudvalget, at behandlingsregimer angivet under "overvej", ikke kan betragtes som ligestillede sammenlignet med behandlingsregimer angivet under "anvend", da det vurderes, at der er klinisk betydende forskelle. Derved anbefales det kun at anvende behandlingsregimer angivet under "overvej", hvis det ikke er muligt at anvende nogen af de ligestillede førstevalgspræparater. Igangsættelseskriterier for behandling af kronisk hepatitis C kan ses på side 6.

Medicinrådets anbefaling vedr. valg af lægemidler til kronisk hepatitis C

Genotype 1a uden cirrose

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 75 % af populationen	elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt + sofosbuvir (400 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	ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt + dasabuvir (250 mg) 2 gange dagligt + ribavirin	12 uger
	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	8 uger**

*Fagudvalget anbefaler 12 uger til interferonbehandlingserfarne patienter.

** Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

Genotype 1b uden cirrose

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 75 % af populationen	elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt + sofosbuvir (400 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	ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt + dasabuvir (250 mg) 2 x dagligt*	8 uger**
	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	8 uger***

* Fagudvalget anbefaler 12 uger til interferonbehandlingserfarne patienter.

** Fagudvalget anbefaler 8 uger til behandlingsnaive (F0-F2), 12 uger til behandlingsnaive (F3) og 12 uger til interferonbehandlingserfarne.

*** Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

Genotype 1a med cirrose Child-Pugh A

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 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	12 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt + ribavirin	12 uger
	daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt + sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + ribavirin	12 uger

* Kun behandlingsnaive.

Genotype 1b med cirrose Child-Pugh A

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 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	12 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt + dasabuvir (250 mg) 2 x dagligt	12 uger
	daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt + sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + ribavirin	12 uger

* Kun behandlingsnaive.

Genotype 2 uden cirrose

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 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*

* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

Genotype 2 med cirrose Child-Pugh A

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 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	12 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger

Genotype 3 uden cirrose

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend 75 % af populationen	daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt + 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	8 uger**

* Fagudvalget anbefaler 12 uger til sofosbuvir + ribavirin samt interferonbehandlingserfarne patienter.

** Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

Genotype 3 med cirrose Child-Pugh A

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 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	12 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	8 uger*
	daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt + sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + ribavirin	12 uger

* Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

Genotype 4 uden cirrose

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 75 % af populationen	elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger*
	daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt + 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	8 uger**
	ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt + ribavirin	12 uger
	ledipasvir (90 mg) coformuleret med sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt	12 uger

* Kun behandlingsnaive.

** Fagudvalget anbefaler at overveje 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

Genotype 4 med cirrose Child-Pugh A

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 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	12 uger
Overvej	sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt	12 uger
	ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt + ribavirin	12 uger
	daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt + sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + ribavirin	12 uger
	ledipasvir (90 mg) coformuleret med sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt	12 uger

* Kun behandlingsnaive.

Medicinerådets anbefaling af igangsættelseskriterier til behandling af kronisk hepatitis C

Medicinerådet anbefaler at følge fagudvalgets indstilling, om at alle diagnosticerede patienter med kronisk hepatitis C (positiv HCV-RNA > 6 måneder) tilbydes behandling, såfremt der ikke foreligger kontraindikationer. Medicinerådets endelige anbefaling afventer Amgros' kommende udbud.

Fagudvalgets øvrige overvejelser

Kriterier for seponering af behandling

Da behandling med 2. generations-DAA har karakter af en kur, vil seponering af behandling ikke være aktuel, med mindre der er uacceptable bivirkninger (meget lidt sandsynligt) ved behandlingen, eller at behandlingen ikke kan følges og derfor stoppes.

Kriterier ved svigt af behandling

Generelt ses meget få behandlingssvigt. For patienter, som svigter på behandling, anbefaler fagudvalget, at genbehandling så vidt muligt involverer så mange nye stofklasser som muligt, og at resistensundersøgelse gennemføres forud for genbehandling.

Interaktioner

Information om mulige lægemiddelinteraktioner med DAA-behandlingsregimer kan findes i Hep Drug Interactions databasen <https://www.hep-druginteractions.org/> eller i interaktionsdatabasen.dk <http://www.interaktionsdatabasen.dk/>. Det anbefales, at Hep Drug Interactions eller interaktionsdatabasen.dk altid konsulteres før opstart af behandling, og at der ageres derefter ift. monitorering af bivirkninger og dosisjustering.

Patienter, der tager naturlægemidler eller kosttilskud, og patienter med HIV-infektion, hjerteproblemer eller diabetes er patientgrupper, som er vigtige at være særlig opmærksom på forud for behandling med DAA-behandlingsregimer, da disse patientgrupper ofte tager anden medicin, hvor interaktioner med DAA-behandlingsregimer kan forekomme.

Fagudvalget noterer, at der er flere interaktioner forbundet med behandling af ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir sammenlignet med øvrige behandlingsregimer.

I forbindelse med interaktioner skal der tages højde for, at nogle lægemidler skal seponeres, andre skal dosisjusteres, og andre kan monitoreres ved tættere kontrol for udvikling af eventuelle bivirkninger.

Kontraindikationer

Forskellige kontraindikationer kan være forbundet med behandling af DAAs. Det anbefales altid at konsultere produktresumeeet for den givne DAA-behandling for mulige kontraindikationer.

Kriterier for behandling af særlige patientpopulationer

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 hepatolog med erfaring i DAA behandling af dekompenaseret cirrose.

I tabel 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 Child-Pugh B og C patienter, såfremt dette tolereres.

Tabel 1. Oversigt over hvilke lægemidler der kan anvendes til behandling af patienter med cirrose Child-Pugh B og C jf. EMAs produktresuméer, samt hvornår tillæg af ribavirin foreskrives

Lægemidler		Child-Pugh B	Child-Pugh C
Sofosbuvir/velpatasvir (Alle GT)		Ingen dosisjustering tillæg ribavirin (12 uger)*	Ingen dosisjustering tillæg ribavirin (12 uger)* (ikke undersøgt) **
Sofosbuvir/ledipasvir (GT1 og GT4)		Ingen dosisjustering tillæg ribavirin (12 uger)*#	Ingen dosisjustering tillæg ribavirin (12 uger)*#
Daclatasvir + sofosbuvir	GT1 og GT4	Ingen dosisjustering tillæg ribavirin (12 uger)#†	Ingen dosisjustering Behandling i 24 uger +/- ribavirin†
	GT3	Ingen dosisjustering Behandling i 24 uger +/- ribavirin†	Ingen dosisjustering Behandling i 24 uger +/- ribavirin†

* 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.

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

† Startdosis af ribavirin på 600 mg dagligt som kan titreres op til maksimalt 1000 mg dagligt for patienter < 75 kg og 1200 mg dagligt til patienter ≥ 75 kg, hvis dosis er veltoleret.

Nyreinsufficiente patienter

I EMAs produktresuméer fremgår det, at alle de undersøgte behandlingsregimer kan benyttes til at behandle patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. I tabel 2 ses en oversigt over hvilke lægemidler, der kan benyttes ved behandling af forskellige grader af nyreinsufficiens.

Glecaprevir/pibrentasvir, grazoprevir/elbasvir, ombitasvir/paritiprevir/ritonavir, dasabuvir og daclatasvir kan desuden benyttes til patienter med svært nedsat nyrefunktion uanset graden.

Tablet 2. Oversigt over hvilke lægemidler der kan anvendes til behandling af patienter med nedsat nyrefunktion ud fra EMAs produktresuméer

Lægemidler	Mild og moderat nedsat	Svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) og nyresygdom i slutstadiet (ESRD).
Glecaprevir/ pibrentasvir	Ingen dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion uanset grad, heller ikke hos dialysepatienter	
Elbasvir/ grazoprevir	Ingen dosisjustering med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (inklusive patienter, der får hæmodialyse eller peritonealdialyse)	
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir	Ingen dosisjustering hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller hos patienter i dialyse med nyresygdom i slutstadiet	
Dasabuvir	Ingen dosisjustering hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller hos patienter i dialyse med nyresygdom i slutstadiet	
Daclatasvir	Ingen dosisjustering hos patienter med hvilken som helst grad af nyreinsufficiens	
Ledipasvir/sofosbuvir	Ingen dosisjustering	Sikkerhed og virkning er ikke klarlagt*
Sofosbuvir	Ingen dosisjustering	Sikkerhed og virkning er ikke klarlagt*
Sofosbuvir/ velpatasvir	Ingen dosisjustering	Sikkerhed og virkning er ikke klarlagt*
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Ingen dosisjustering	Sikkerhed og virkning er ikke klarlagt*

* Sofosbuvir udskilles via nyrerne, hvorfor det teoretisk kan være et problem ved patienter med nedsat nyrefunktion.

Dosis og administration

Tablet 3. Oversigt over dosis og administration jf. EMAs produktresuméer

Regime	GT	Dosis	Frekvens	Madindtag
Glecaprevir/ Pibrentasvir	1-6	3 tabletter á 100 mg/40 mg	1 gang dagligt	med mad
Sofosbuvir/velpatasvir	1-6	1 tablet á 400 mg/100 mg	1 gang dagligt	med eller uden mad
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	1-6	1 tablet á 400 mg/100 mg/100 mg	1 gang dagligt	med mad
Ledipasvir/sofosbuvir	1,3-6	1 tablet á 90 mg/400 mg	1 gang dagligt	med eller uden mad
Elbasvir/grazoprevir	1,4	1 tablet á 50 mg/100 mg	1 gang dagligt	med eller uden mad
Sofosbuvir/daclatasvir	1,3 og 4	2 tabletter	1 gang dagligt	med mad
Sofosbuvir		1 tablet á 400 mg	1 gang dagligt	med mad
Daclatasvir		1 tablet á 60 mg	1 gang dagligt	med eller uden mad
Ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	1	1 eller 3 tabletter	2 gange dagligt	med mad
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir		2 tabletter á 12,5 mg/75 mg/50 mg	1 gang dagligt	med mad
Dasabuvir		1 tablet á 250 mg	2 gange dagligt	med mad
Ribavirin		< 75 kg: 1000 mg (5 tabletter) > 75 kg: 1200 mg (6 tabletter)	2 gange dagligt	med mad

Sort skrift indikerer coformulerede behandlingsregimer. Grå skrift indikerer kombinationsbehandlinger.

Alle lægemidlerne har simple dosisregimer og administreres oralt dagligt. For alle behandlingsregimer gælder det, at patienten skal instrueres i at sluge tabletten/kapslen hel. Den må ikke tygges eller knuses. For de forskellige behandlingsregimer er der forskel i antallet af administrerede tabletter/kapsler, doseringsfrekvens og betydning af samtidig madindtag. En oversigt over administration kan ses i tabel 3.

Håndtering af lægemidlerne

Der er kun mindre forskelle på hvilke forholdsregler der skal tages i forbindelse med opbevaring af lægemidlerne. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir skal opbevares i original yderpakning for at beskytte mod fugt, og beholderen skal holdes tæt lukket. Elbasvir/grazoprevir skal ligeledes opbevares i original pakning indtil brug for at beskytte mod fugt. For de resterende behandlingsregimer er der ikke særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

En uddybning af forholdsregler vedrørende opbevaring af lægemidlerne kan ses i Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk hepatitis C.

Adhærens

Fagudvalget har vurderet, om adhærens af de forskellige behandlinger forventes at være forskellig i daglig klinisk praksis.

De anbefalede interventioner omfatter behandlinger, som varer fra 8 til 12 uger. Vurdering af lægemidler inkluderer ikke 24 ugers regimer, da andre regimer af kortere behandlingsvarighed er tilgængelige. Forskelle i behandlingsvarigheden på 8 til 12 uger vurderes ikke af fagudvalget at have betydning for adhærens. Tilsvarende vurderer fagudvalget, at doseringshyppighed (1 gang dagligt versus 2 gange dagligt) er af mindre betydning for patienten ved de meget korte behandlingsvarigheder (≤ 12 uger). For patienter med nedsat compliance (f.eks. stofbrugere) kan behandlingsvarigheden og doseringshyppighed dog have en betydning.

Monitorering af effekt

Effekten måles 12 uger efter endt behandling ved måling af HCV-RNA.

Om behandlingsvejledningen

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger til specifikke terapiområder angående valg mellem lægemidler til regionerne. Vejledningerne skal danne grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Baggrunden for en behandlingsvejledning er en systematisk gennemgang af videnskabelig litteratur samt en klinisk vurdering af lægemidlerne. Denne udarbejdes af det relevante fagudvalg og Medicinrådets sekretariat og offentliggøres som Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk hepatitis C.

Hvis et eller flere lægemidler ligestilles i behandlingsvejledningen, udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Læs mere i Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk hepatitis C.

Udarbejdet af	Fagudvalget vedrørende leverbetændelse
Godkendelsesdato	28. juni 2018
Offentliggørelsesdato	28. juni 2018
Dokumentnummer	21613
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe	Susanne Thiesen Gren (projekt- og metodeansvarlig), Thea Christensen (sundhedsvidenskabelig konsulent), Ilse Linde (koordinator), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)