

Lægemedielrekommandation for behandling af kronisk hepatitis C infektion

Medicinrådet har anbefalet glecaprevir/pibrentasvir (Maviret) som mulig standardbehandling til kronisk hepatitis C genotype 1-4 (bilag 2). Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverbetændelse har vurderet, at glecaprevir/pibrentasvir er klinisk ligeværdig med øvrige ligestillede lægemidler jf. RADS baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion fra oktober 2016. (www.rads.dk/media/3830/bgn-hepatitis-vers-3-2-oktober-2016.pdf).

Med udgangspunkt i denne vurdering er der afholdt et nyt udbud for glecaprevir/pibrentasvir og de ligestillede lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C fra RADS' baggrundsnotat.

Medicinrådet har derudover ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS. RADS' behandlingsvejledning og baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion er derfor gældende, indtil Medicinrådet har udarbejdet en behandlingsvejledning for kronisk hepatitis C.

Denne lægemiddelrekommandation erstatter RADS' lægemiddelrekommandationen gældende fra januar 2017. RADS' behandlingsvejledning for behandling af kronisk hepatitis C infektion fra januar 2017 kan ses i bilag 1.

Medicinrådets lægemiddelrekommandation er udarbejdet på baggrund af RADS' behandlingsvejledning samt Medicinrådets anbefaling og viser en prioritering baseret alene på lægemiddelprijs og ikke totalomkostninger.

Godkendt af Medicinrådet	15. marts 2018	Version: 1.0 Dokumentnr.: 16498
Gældende fra	1. maj 2018	Offentliggjort: Marts 2018

	Genotype 1 uden cirrose
1. valg til minimum 70 % af populationen	Zepatier (elbasvir 50 mg + grazoprevir 100 mg) 1 x dagligt i 12 uger
2. valg*	Harvoni (ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg) 1 x dagligt i 12 uger
3. valg	Epclusa (sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg) 1 x dagligt i 12 uger

*Behandling i 8 uger kan overvejes hos tidligere ubehandlede genotype 1-inficerede patienter.

	Genotype 1 med cirrose
1. valg til minimum 70 % af populationen	Zepatier (elbasvir 50 mg + grazoprevir 100 mg) 1 x dagligt i 12 uger
2. valg	Harvoni (ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg) 1 x dagligt i 12 uger + ribavirin 2 x dagligt i 12 uger
3. valg	Epclusa (sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg) 1 x dagligt i 12 uger

	Genotype 2 uden cirrose
1. valg til minimum 90 % af populationen	Sovaldi (sofosbuvir 400 mg) 1 x dagligt i 12 uger + ribavirin 2 x dagligt i 12 uger
2. valg	Epclusa (sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg) 1 x dagligt i 12 uger
3. valg	Maviret (glecaprevir 100 mg + pibrentasvir 40 mg) 3 tabletter 1 x dagligt i 8 uger

	Genotype 2 med cirrose
1. valg til minimum 90 % af populationen	Sovaldi (sofosbuvir 400 mg) 1 x dagligt i 12 uger + ribavirin 2 x dagligt i 12 uger
2. valg	Epclusa (sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg) 1 x dagligt i 12 uger
3. valg	Maviret (glecaprevir 100 mg + pibrentasvir 40 mg) 3 tabletter 1 x dagligt i 12 uger

	Genotype 3 uden cirrose
1. valg til minimum 80 % af populationen	Epclusa (sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg) 1 x dagligt i 12 uger
2. valg	Maviret (glecaprevir 100 mg + pibrentasvir 40 mg) 3 tabletter 1 x dagligt i 8 uger
3. valg	Sovaldi (sofosbuvir 400 mg) 1 x dagligt + Daklinza (daclatasvir 60 mg) 1 x dagligt i 12 uger

	Genotype 3 med cirrose
1. valg til minimum 80 % af populationen*	Epclusa (sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg) 1 x dagligt i 12 uger
2. valg	Maviret (glecaprevir 100 mg + pibrentasvir 40 mg) 3 tabletter 1 x dagligt i 12 uger
3. valg	Sovaldi (sofosbuvir 400 mg) 1 x dagligt + Daklinza (daclatasvir 60 mg) 1 x dagligt ± ribavirin i 24 uger

*Tillæg af ribavirin kan overvejes hos genotype 3-inficerede patienter med kompenseret cirrose.

	Genotype 4 uden cirrose
1. valg til minimum 70 % af populationen	Zepatier (elbasvir 50 mg + grazoprevir 100 mg) 1 x dagligt i 12 uger
2. valg	Viekirax (ombitasvir 12,5 mg + paritaprevir 75 mg + ritonavir 50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt i 12 uger + ribavirin 2 x dagligt i 12 uger
3. valg	Harvoni (ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg) 1 x dagligt i 12 uger

	Genotype 4 med cirrose
1. valg til minimum 70 % af populationen	Zepatier (elbasvir 50 mg + grazoprevir 100 mg) 1 x dagligt i 12 uger + ribavirin
2. valg	Viekirax (ombitasvir 12,5 mg + paritaprevir 75 mg + ritonavir 50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt i 12 uger + ribavirin 2 x dagligt i 12 uger
3. valg	Harvoni (ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg) 1 x dagligt i 12 uger + ribavirin 2 x dagligt i 12 uger

RADS behandlingsvejledning for behandling af kronisk hepatitis C infektion

Kriterier for igangsætning af behandling

Frem til sidste kvartal af 2015 var der en stor gruppe af patienter, som krævede umiddelbar behandling på grund af avanceret sygdomsstatus. Derfor valgte RADS ved introduktionen af de nye DAAs at fokusere på denne gruppe af patienter.

På baggrund af de gode resultater med behandling af denne første patientgruppe - og på baggrund af evidens fra kliniske studier på meget høj effekt ved betydende fibrose - *anbefales det fremadrettet at overveje start af behandling, såfremt patienten har:*

- Positiv HCV-RNA og
- Leverbiopsi eller gentagen leverstivhedsmåling (LSM) indikerende betydende fibrose (METAVIR \geq F2 eller fibroscan \geq 10 kPa) (<http://www.patobank.dk/Snomed/Hepatitisklassifikation.pdf>) eller
- Komplikationer og komorbiditet associeret til hepatitis C, der indicerer start af behandling (f.eks. lymfom, porfyri, kryoglobulinæmi).

Patienter med gentagen fibroscan \geq 10 kPa (målt fastende og gentaget efter 1-3 måneder) har øget leverrelateret morbiditet og mortalitet og bør tilbydes behandling (1,2,27,28). Patienter med klinisk/biokemisk oplagt cirrose kan dog behandles umiddelbart. Flertallet af patienter med let forhøjede fibroskanningsværdier (7-10 kPa) normaliseres over tid (2). Hvis målingen vedvarende ligger i dette interval, foreslås leverbiopsi for at afgøre, om der foreligger betydende fibrose (F2). Alternativt kan patienten følges med gentagne LSM.

Patienter med aktivt stofmisbrug vil ofte have betydelige problemer med adhærens, og intravenøse stofmisbrugere kan have en øget risiko for reinfektion. Det anbefales derfor, at misbrugsproblemerne håndteres først, og at man venter med hepatitis C behandling, til patienten er stabiliseret. For denne patientgruppe kan simple regimer med dosering x 1 dagligt være nødvendige.

Kontraindikationer mod behandling

sofosbuvir: Der foreligger ikke data vedrørende sikkerhed samt den passende dosis af sofosbuvir hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrations-hastighed [eGFR] $<$ 30 ml/min/1,73 m² eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD), der kræver dialysebehandling. Kontraindiceret sammen med amiodaron.

ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir: Behandlingen er kontraindiceret ved dekompenaseret cirrose (Child gruppe B og C).

elbasvir + grazoprevir: Behandlingen er kontraindiceret ved dekompenaseret cirrose (Child gruppe B og C).

sofosbuvir + velpatasvir: se info om sofosbuvir.

ribavirin: Ved nyreinsufficiens med kreatininclearance under 50 ml/min er ribavirin i princippet kontraindiceret. Behandling med lav dosis ribavirin, under tæt kontrol af hæmoglobin og evt. måling af plasma ribavirin, kan dog overvejes i enkelte tilfælde på afdelinger med særlig erfaring.

Ribavirin har medført fosterskade i dyreforsøg. Derfor er graviditet og utilstrækkelig antikonception før behandling med stoffet kontraindiceret, ligesom sikker antikonception skal anvendes indtil 6 måneder efter ophør af behandling for kvinder og indtil 7 måneder for mænd (<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30881>).

Overvejelser ved behandling

Interaktioner

Ritonavirkomponenten i den faste kombination af ombitasvir + paritaprevir interagerer med lægemidler, der omsættes over CYP450 3A4 enzymet, og behandlingen vil være kontraindiceret sammen med visse lægemidler. Antikonception med lægemidlet ethinylestradiol, som findes i de fleste kombinerede p-piller eller p-ringe, kan ikke anvendes sammen med ombitasvir + paritaprevir + ritonavir og dasabuvir.

For øvrige interaktioner henvises til www.interaktionsdatabasen.dk eller <http://www.hep-druginteractions.org/>

Komplians

Kombinationen ombitasvir + paritaprevir + ritonavir og dasabuvir kræver medicinindtagelse to gange dagligt. Det kan være problematisk ved behandling af visse patienter.

Nyreinsufficiens

Der foreligger generelt sparsomme data vedrørende behandling af patienter med svær nyreinsufficiens, inkl. dialysepatienter. Ud fra eksisterende data kan kun ombitasvir + paritaprevir + ritonavir og dasabuvir samt grazoprevir + elbasvir anvendes til behandling af denne patientgruppe.

Dosisjustering af grazoprevir + elbasvir er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (inklusive patienter, der får hæmodialyse eller peritonealdialyse).

Koncentrationerne af ledipasvir, sofosbuvir og simeprevir er øget, når simeprevir administreres samtidigt med kombinationen sofosbuvir + ledipasvir. Samtidig administration bør ikke anvendes.

Monitorering af effekten

Ved behandlingsstart og under behandlingen kontrolleres hæmatologi, nyrefunktion, ALAT (evt. ASAT), bilirubin, basisk fosfatase, faktor II, VII og X/INR, albumin og HCV-RNA niveau.

Ingen af produkterne skal dosisjusteres i løbet af behandlingen. Effekten måles 12 uger efter endt behandling.

Kriterier for skift af behandling

Der findes for nærværende ingen erfaring med skift af behandling, og eftersom behandlingen har karakter af en behandlingskur, vil skift af behandling normalt ikke være relevant.

Ved svigt af behandling er det af betydning, at virus ikke er muteret med deraf konsekvens for second-line behandling.

Kriterier for seponering af behandling

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

Algoritme

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

RADS har kun mulighed for at anbefale 1. behandling, da genbehandling efter svigt eller relaps endnu ikke kan understøttes med data. Der kan derfor på nuværende tidspunkt ikke redegøres for en genbehandlingsalgoritme for de respektive genotyper.

På grund af den pågældende populations co-medicering vil der på grund af mulige lægemiddelinteraktioner være en gruppe af patienter, som ikke vil kunne behandles med de respektive hepatitis C lægemidler (reference SPC'er), og dette er særligt hyppigt ved cirrose.

Kombinationer, som indeholder proteasehæmmerne paritaprevir eller simeprevir, bør ikke anvendes ved svigt på tidligere proteasehæmmer-behandling, og behandling med kombination, der indeholder dosering to gange dagligt, bør ikke anvendes i sjældne tilfælde, hvor man, af hensyn til at patienten kan gennemføre en behandling, skønner, at én gang daglig terapi er en nødvendighed.

RADS skønner, at ovenstående kriterier samlet gælder for 30 % af genotype 1 + 4 på landsplan. Der kan være regionale forskelle, da sammensætningen af patientpopulationen kan variere.

Fagudvalgets sammensætning

<p>Fagudvalgets sammensætning</p>	<p>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 Midt Peer Brehm Christensen, professor, 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, overlæge, dr.med. Udpeget af formanden</p>
<p>Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe</p>	

Ændringslog

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	9. september 2010	
1.1	8. maj 2012	
1.2	8. maj 2014	Indskrivning af nye DAA(s) sofosbuvir og simeprevir på kronisk hepatitis C. BGN er en foreløbig version.
2.0	19. januar 2015	Revurdering (2.vurdering) for terapiområdet kronisk hepatitis C, herunder opdatering til aktuelle skabelon samt indskrivning af nye lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C daclatasvir samt sofosbuvir + ledipasvir. Af aktuelle baggrundsnotat fremgår kun behandling af kronisk hepatitis C.
2.1	17. april 2015	Opdatering til aktuelle skabelon samt indskrivning af de nye lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C: ombitasvir + paritaprevir + ritonavir samt dasabuvir.
2.2	4. juni 2015	Afsnit 11: Opdatering af vægtningen på anbefalede lægemiddel side 18 og side 19 til min. 70 % for genotype 1 og 4. Afsnit 13: Kriterier for igangsætning af behandling: <i>Kontraindikationer mod behandling</i> : Ny tekst omkring comedicingering og lægemiddelinteraktioner. Afsnit 17: Algoritme side 23-24: Ny tekst omkring comedicingering og lægemiddelinteraktioner.
3.0	November 2015	Den nye revurdering indeholder primært: Ændring af behandlingskriterier (METAVIR \geq F2 eller fibroscan \geq 10 KPa), skærpelse af afsnit 13 omkring kontraindikationer og lægemiddelinteraktioner. Inklusion af nye studier. Afsnit 7: relateret til genotype 1 og 4: ION-3 studiet " Kun 13 % havde F3 og ingen cirrose, hvorfor resultaterne kun er relevante for patienter i dette baggrundsnotat med F2 eller fibroscan 10-12 kPa, hvor 8 ugers behandling kan overvejes". Afsnit 7: Afsnit om Coinficerede patienter (HCV patienter coinficerede med HIV-1). I afsnit 10: opdateret præference fra relevante patientforeninger. Afsnit 11: ingen ændringer i anbefalinger – dog er sofosbuvir (400 mg) + ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt og ribavirin (vægtbaseret) 2 x dagligt til genotype 3 flyttet til anvend ikke. Derudover sammenfatning af anbefaling på genotyper. Afsnit 13: Behandlingskriterier ændret samt præcisering af kontraindikationer mod behandling samt relevante interaktioner. Afsnit 18: Opdatering af patientpopulationer under nye behandlingskriterier (absolutte tal).
3.1	Februar 2016	Præcisering af 8 ugers behandling til genotype 1 patienter uden cirrose.
3.2	September 2016	Indskrivning af to nye lægemidler (elbasvir + grazoprevir og velpatasvir + sofosbuvir).
3.3	Januar 2017	Tilføjelse af ribavirin 2 x dagligt i 12 uger i tillæg til sofosbuvir til behandling af genotype 2 patienter.

Medicinrådets anbefaling vedrørende glecaprevir/pibrentasvir som standardbehandling til kronisk hepatitis C

Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet anbefaler glecaprevir/pibrentasvir som mulig standardbehandling til kronisk hepatitis C.

Anbefalingen er i forhold til komparator (sofosbuvir/velpatasvir) baseret på et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi (ingen merværdi) og omkostningerne ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir.

Sygdom og behandling

Kronisk hepatitis C skyldes infektion med hepatitis C virus. Hepatitis C virus inficerer cellerne i leveren og forårsager leverbetændelse. Der findes 6 forskellige genotyper af virus, hvoraf genotype 1-4 er de hyppigst forekomne i Danmark. Det anslås, at ca. 21.000 personer ældre end 15 år har kronisk hepatitis C. Antallet af nye årlige tilfælde af kronisk hepatitis C i Danmark er ukendt, og alle estimater er behæftet med en betydelig usikkerhed. Patienter med kronisk hepatitis C behandles i dag med forskellige direkte antivirale midler. Valg af medicinsk behandling er afhængig af genotype.

Om lægemidlet

Glecaprevir/pibrentasvir er godkendt til behandling af kronisk hepatitis C hos voksne og kan anvendes til behandling af alle genotyper. Lægemidlet består af to forskellige direkte antivirale midler: glecaprevir (NS3/4A-proteasehæmmer) og pibrentasvir (NS5A-hæmmer), som hæmmer hepatitis C virus livscyklus i flere faser. Glecaprevir/pibrentasvir gives som 3 tabletter en gang dagligt. En tablet indeholder 100 mg glecaprevir og 40 mg pibrentasvir. Behandlingslængden varierer fra 8 uger (behandlingsnaive uden cirrose) til 16 uger (behandlingserfarne genotype 3), som det fremgår af produktresumeeet for Maviret.

Sundhedsfaglig vurdering

Medicinrådet vurderer, at glecaprevir/pibrentasvir giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 1** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 2** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 3** virusinfektion
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af patienter med kronisk hepatitis C **genotype 4** virusinfektion.

Medicinrådets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse i forhold til klinisk merværdi

Medicinrådet konkluderer, at der for kronisk hepatitis C virus genotype 1-4 er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne ved at behandle med glecaprevir/pibrentasvir og lægemidlets kliniske merværdi i forhold til komparator (sofosbuvir/velpatasvir).

Overvejelser om alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Glecaprevir/pibrentasvir betragtes som klinisk ligeværdig med øvrige ligestillede lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C hhv. genotype 1, 2, 3, og 4 ud fra nuværende ligestillingsgrundlag jf. RADS baggrundsnotat og RADS behandlingsvejledning for kronisk hepatitis C (september 2016). Medicinrådet anbefaler, at regionerne, under hensyntagen til de godkendte indikationer og de undersøgte patientpopulationer, vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Om Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefaling bygger på en faglig vurdering af, om ny medicin giver merværdi for patienterne i forhold til eksisterende behandling samt en vurdering af omkostningerne ved at anvende medicinen. Regionernes indkøbsorganisation Amgros indhenter en pris for medicinen med ansøgeren. På baggrund af den aftalte pris vurderer Medicinrådet, om medicinens merværdi står mål med prisen, og om medicinen derfor kan anbefales som standardbehandling.

Anbefaling til standardbehandling betyder, at medicinen bliver et alment tilbud til en patientgruppe, og at medicinen er tilgængelig på sygehusene.