

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk hepatitis C

Terapiområde	Kronisk hepatitis C
Godkendelsesdato	13. december 2017
Offentliggørelsesdato	13. december 2017
Dokumentnummer	11858
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se afsnit 8	

Indhold

1	Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning.....	4
1.1	Hepatitis C	4
1.2	Behandling af Hepatitis C	5
2	Kliniske spørgsmål	7
2.1	Er der klinisk betydende forskelle på de forskellige DAA behandlingsregimer til behandling af patienter med kronisk hepatitis C inden for de forskellige genotyper?.....	7
2.2	Valg af effektmål.....	9
2.2.1	Kritiske effektmål.....	9
2.2.2	Vigtige effektmål	9
3	Øvrige forhold.....	11
4	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	12
4.1	Søgning efter kliniske retningslinjer	12
4.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	12
4.3	Udvælgelse af litteratur.....	12
5	Kvalitetsvurdering.....	13
6	Databehandling og analyse	13
7	Sundhedsøkonomisk spørgsmål	14
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15
9	Referencer	16
	Bilag 1: Søgeprotokol – primærstudier	19
	MEDLINE	19
	Embase	21
	CENTRAL	22

Forkortelser

DAA:	Direct-acting Antivirals (Direkte virkende antivirale midler)
EMA:	European Medicines Agency (Europæiske Lægemiddel Agentur)
HCV:	Hepatitis C-virus
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System (system til vurdering af evidens)
NNPI	Non-nukleosid polymerase inhibitor
NPI	Nukleosid polymerase inhibitor
PICO:	Population, Intervention, Comparator (Komparator) og Outcome (effektmål)
SPC:	Summary of product characteristics (produktresumé)
SVR:	Sustained virologic response (vedvarende virologisk respons)

1 Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning

Formålet med denne fælles regionale behandlingsvejledning er at opnå konsensus på tværs af sygehuse og regioner om anvendelsen af lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C-infektion. Herunder har behandlingsvejledningen til formål 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.

1.1 Hepatitis C

Hepatitis C skyldes infektion med hepatitis C-virus (HCV), der er en enkeltstretet RNA-virus, som kan inficere cellerne i leveren og forårsage leverbetændelse (hepatitis). Hovedsmitekilden for HCV er inficeret blod. Den hyppigste smittevej er ved at dele sprøjte/kanyle i forbindelse med stofbrug, men virus kan også overføres seksuelt.

Kronisk HCV-infektion

Ca. 40-95 % af HCV-smittede udvikler en kronisk infektion [1]. Estimatet varierer og afhænger bl.a. af genotypen af den inficerende hepatitis C-virus [1–3]. Det anslås, at to tredjedele af den danske patientpopulation udvikler en kronisk infektion [4]. Kronisk hepatitis C er en langsomt progredierende sygdom karakteriseret ved vedvarende inflammation i leveren, som forårsager fibrose (dannelse af arvæv). Hastigheden hvormed fibrose progredierer er varierende og er ikke et lineært udviklingsforløb, men afhænger bl.a. af sygdomsvarighed og patientens alder [5]. Fibrose kan føre til udvikling af cirrose (skrumpelever), leverrelaterede komplikationer og mortalitet. Komplikationerne forekommer næsten udelukkende hos patienter med cirrose og drejer sig om portal hypertension og følgevirkninger heraf, hepatocellulært karcinom (HCV-relateret leverkræft) og dekomenseret cirrose (leversvigt) [6]. Fremskreden leversygdom kan opdeles efter Child-Pugh score A-C efter sværhedsgrad. Et systematisk review estimerer, at efter 20 og 30 år med kronisk HCV-infektion, vil hhv. 16 % og 41 % udvikle cirrose [5]. WHO rapporterer tilsvarende, at ca. 15-30 % af patienter med kronisk HCV udvikler cirrose inden for 20 år [3]. Det er ikke muligt på individniveau at forudsige, hvem der vil udvikle cirrose, men i Danmark ses cirroseudvikling hos ca. 1 % om året, blandt patienter der går til ambulans kontrol [7]. Når først cirrosen er etableret, har patienterne en betydelig overdødelighed (3-5 %) som følge af de førnævnte leverrelaterede komplikationer [1,2], og den årlige risiko for hepatocellulært karcinom er 1-5 %. Den årlige risiko for hepatisk dekomensation er estimeret til 3-6 %, når først cirrose er etableret [6]. Komplikationer og død kan delvist forebygges ved elimination af HCV-infektionen. I en række tilfælde er set histologisk regression af cirrose, men selv herefter har patienterne en overdødelighed først og fremmest betinget af hepatocellulært karcinom [8]. Det er således vigtigt, at patienter behandles, før cirrose udvikles. Kronisk HCV-infektion kan også medføre symptomer, der ikke er relateret til leveren såsom træthed, kryoglobulinæmi (komplekser af immunglobuliner, der kan medføre dannelse af små blodpropper, der kan forårsage kuldefænomener særligt i hænder og fødder), glomerulonefrit, non-Hodgkin lymfom, artrit og type II-diabetes [9-11]. Disse symptomer betegnes ekstrahepatiske manifestationer, og i modsætning til de leverrelaterede komplikationer forekommer de også hos patienter, der ikke har udviklet cirrose.

Der findes få estimater af den danske patientpopulation med kronisk HCV-infektion. Prævalensen af kronisk hepatitis C blev i 2007 estimeret til 0,49 %, svarende til ca. 21.000 personer ældre end 15 år [4]. Denne population inkluderede også de patienter, der endnu ikke var diagnosticeret med HCV-infektion. Af de ca.

9.000 patienter (54 %) der var diagnosticeret blev 33,5 %, svarende til 3.000 personer, fulgt af en specialafdeling [4]. Derudover har RADS fagudvalg vedrørende hepatitis C i baggrundsnotatet for behandling af kronisk hepatitis C estimeret, at der i 2016 var 7.000 diagnosticerede med HCV-infektion. Det blev endvidere estimeret, at ca. 5.500 patienter blev fulgt på de danske specialafdelinger [12]. Incidensen af hepatitis C i Danmark er ukendt, og alle estimater er behæftet med en betydelig usikkerhed. RADS fagudvalget estimerede, at den gennemsnitlige incidens af patienter, der falder ind under de nuværende behandlingskriterier, er 225 patienter årligt [12]. Ifølge data fra Statens Serum Institut er der i gennemsnit blevet anmeldt 275 nye tilfælde af hepatitis C om året siden 1994 [13]. I 2016 blev der anmeldt 234 tilfælde af kronisk hepatitis C [14]. Flertallet af disse er smittet for mange år siden og afspejler ikke den nuværende incidens.

HCV inddeles i 6 genotyper, som har betydning for valg af medicinsk behandling. Genotype 1-4 er de hyppigste i Danmark (tabel 1), mens genotype 5 og 6 tilsammen udgør under 1 % af den danske population [15]. Da genotype 5 og 6 på nuværende tidspunkt ikke udgør aktuelle HCV-populationer i Danmark, vil lægemidler indiceret til disse genotyper ikke indgå i vurderingen af, om lægemidlerne kan ligestilles.

Tabel 1. Kronisk hepatitis C-infektions hyppighed fordelt på genotype 1-4 i den danske patientpopulation.

Genotype*	Hyppighed [15]
1	46 %
2	8 %
3	43 %
4	3 %

* I den diagnosticerede ubehandlede population anslår fagudvalget, at genotype 1 udgør omkring 50 %, og genotype 3 udgør omkring 40 %.

1.2 Behandling af Hepatitis C

Formålet med behandlingen af kronisk hepatitis C er at forhindre udvikling af sværere fibrose, cirrose, leverkræft samt øvrige hepatiske og ekstrahepatiske manifestationer ved at fjerne den tilgrundliggende virale årsag. Ved behandling af kronisk hepatitis C ses fibroseregression oftere i de patienter, som opnår et vedvarende virologisk respons (SVR) i forhold til de patienter, som ikke opnår SVR [16]. Fibroseregression kan forekomme i alle patientgrupper og er set hos halvdelen af patienter med cirrose efter behandling med interferon terapi [17]. Ved behandling af kronisk hepatitis C ses også en markant reduktion i inflammation i de patienter, som opnår SVR [6]. Dette sammen med fibroseregression medfører en nedsat risiko for udvikling af hepatocellulært karcinom. I nogle patienter vil der dog fortsat forekomme fibroseprogression og vedblivende fibrose efter opnåelse af SVR. Det er estimeret i et systematisk review, at 1-13 % af patienter har progression eller vedblivende fibrose efter opnåelse af SVR ved interferon terapi. Dette er primært patienter, der har svær fibrose ($F > 2$) og cirrose før behandling [18].

Pegyleret interferon har i en længere årrække dannet grundstammen i behandling af HCV, men er nu obsolet. Denne behandling har en utilstrækkelig antiviral effekt, en lang behandlingstid (24-48 uger) og er associeret med en lang række alvorlige og for nogles vedkommende blivende bivirkninger [19].

I 2011 kom den første generation af direkte virkende antivirale midler (DAA), som omfattede lægemidlerne telaprevir og boceprevir. Disse kan kun bruges sammen med interferon, hvorfor de ikke vil blive gennemgået i det aktuelle baggrundsnotat.

I 2014 blev andengenerations-DAA (2. generations-DAA) introduceret. Behandlingen med de nye DAA er kortvarig og har karakter af en kur, der varer 8-12 uger. 2. generations-DAA er associerede med få bivirkninger, og nogle regimer kan tilbydes til patienter med fremskreden leversygdom (child B/C), der tidligere har været svære at behandle.

Andengenerations-DAA hæmmer den virale replikation af HCV og derved infektionen. Andengenerations-DAA kan opdeles i fire forskellige stofgrupper:

- 1) NS3/4A-proteaseinhibitorer
- 2) NS5Ainhibitorer
- 3) NS5B-nukleosid polymeraseinhibitorer (NPI)
- 4) NS5B-non-nukleosid polymeraseinhibitor (NNPI).

Lægemidler, med virkning på det der kaldes NS3/4A-proteinet, har generiske navne med endelse på –previr (simeprevir, paritaprevir, grazoprevir, voxilaprevir, glecaprevir). Lægemidler med virkning på NS5A-proteinet, har generiske navne med endelse på –asvir (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir), og lægemidler med virkning på NS5B-proteinet har generiske navne med endelse på –buvir (sofosbuvir, dasabuvir). Behandlingsregimer mod HCV-infektion indeholder mindst to 2. generations-DAA med forskellige virkningsmekanismer og kan desuden indeholde tillægsstoffet ribavirin, som er en nucleosid analog med ukendt virkningsmekanisme.

I den fælles regionale behandlingsvejledning af kronisk hepatitis C-infektion inkluderes kun andengenerations-DAA, evt. i kombination med ribavirin, se tabel 2. Behandlingsregimerne indeholder flere antivirale midler, som enten tages separat eller er coformuleret.

Tabel 2. Oversigt over godkendte 2. generations-DAA og deres godkendte indikation jf. EMAs produktresumé (SPC)

Indholdsstof	ATC-kode	Indikation jf. EMAs SPC	HCV genotyper
daclatasvir	J05AX14	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1,3 og 4
dasabuvir	J05AX16	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1
grazoprevir + elbasvir	J05AX68	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion.	1 og 4
ombitasvir + paritaprevir + ritonavir	J05AX67	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1 og 4
simeprevir	J05AE14	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1 og 4
sofosbuvir	J05AX15	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1-6
sofosbuvir + ledipasvir	J05AX65	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion.	1,3* og 4
sofosbuvir + velpatasvir	J05AX69	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion.	1-6

sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir	J05AX	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion.	1-6
glecaprevir + pibrentasvir	J05AX	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion.	1-6
ribavirin**	J05AB04	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1-6

***Kun anbefalet af EMA som 24 ugers kur.**

** Ribavirin kan anvendes som tillægsstof i behandling af hepatitis C-virusinfektioner.

Behandling af hepatitis C indledes i øjeblikket efter følgende igangsættelseskriterier defineret i RADS behandlingsvejledning [20]:

- positiv HCV-RNA og
- leverbiopsi eller gentagen leverstivhedsmåling (LSM), indikerende betydende fibrose (METAVIR \geq F2 eller fibroscan \geq 10 kPa) eller
- komplikationer og komorbiditet associeret til hepatitis C, der indicerer start af behandling (f. eks. lymfom, porfyri, kryoglobulinæmi og artrit) [20].

Patienter med klinisk/biokemisk oplagt cirrose kan behandles umiddelbart [20].

Siden introduktionen af de nye direkte virkende antivirale midler har indstillingen til behandling af hepatitis C løbende ændret sig, bl.a. på grund af en øget sikkerhed for at de nye lægemidler har høj effekt og få bivirkninger. WHO har på baggrund af dette udarbejdet en strategi, som stiler mod, at 90 % af alle hepatitis C-patienter skal være diagnosticeret, og 80 % af tilgængelige patienter skal være behandlet i 2030 [21]. Denne strategi er vedtaget af WHO's Regionale Komite for Europa med deltagelse af Danmark, september 2016 [22].

2 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i behandlingsvejledningen. Til det kliniske spørgsmål knytter sig en definition af PICO dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

2.1 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:

- P₁: Patienter med hepatitis C-virus genotype 1
- P₂: Patienter med hepatitis C-virus genotype 2
- P₃: Patienter med hepatitis C-virus genotype 3
- P₄: Patienter med hepatitis C-virus genotype 4

Derudover vil det være muligt, hvis fagudvalget finder det nødvendigt, at lave subgruppeanalyser ud fra følgende kriterier, som vil indgå i de statistiske analyser, se også afsnit 6 Databehandling og analyse.

- Patienter med og uden cirrose

Intervention

Genotype 1:

- elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) 1 x dagligt + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt + dasabuvir (250 mg) 2 x dagligt*
- 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) tre tabletter i alt 1 x dagligt

* Ribavirin tillægges 2 x dagligt (vægtbaseret) i behandlingsperioden ved genotype 1a.

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
- ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt og ribavirin 2 x dagligt (vægtbaseret), 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) tre tabletter i alt 1 x dagligt

Komparator

De øvrige interventioner til samme genotype.

Effektmål

Tabel 3 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel samt hændelsesrater. Begrundelse for valg af effektmål, fastsættelse af mindste klinisk relevante forskel og hændelsesrater er uddybet i afsnit 2.2

Tabel 3. Liste over effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål*	Vigtighed (1-9)	Mindste klinisk relevante forskel	Hændelsesrate
Andel der er virus fri efter 12 uger (SVR12)	Kritisk	5 procentpoint	92 %
Andel med alvorlige bivirkninger (SAR)	Vigtigt	3 procentpoint	1 %
Bivirkninger	Vigtigt	Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens beskrives narrativt og vurderes kvalitativt af fagudvalget	-
Livskvalitet	Vigtigt	-	-
Hepatocellulært karcinom	Vigtigt	1 procentpoint **	1 %

*For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

**Forudsætter sammenligneligt antal patienter med cirrose ved sammenligning mellem studier.

2.2 Valg af effektmål

2.2.1 Kritiske effektmål

SVR12

Vedvarende eliminering af HCV-RNA fra blodet betegnes "sustained virological response" (SVR). SVR vurderet 12 eller 24 uger efter endt behandling kaldes hhv. SVR12 og SVR24. FDA og EMA anbefaler i deres guidelines til klinisk evaluering af DAA at anvende SVR12 som primært effektmål, da de vurderer, at dette surrogatmål er tilstrækkeligt korreleret med kliniske effektmål såsom fibrose, mortalitet og leverkræft [23–25]. SVR12 benyttes derfor også her som surrogatmål for helbredelse af hepatitis C-infektion.

Fagudvalget har vurderet en hændelsesrate på 92 %, som skal danne grundlag for den statistiske analyse jf. punkt 6. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel på SVR12-raten er 5 procentpoint.

2.2.2 Vigtige effektmål

Alvorlige bivirkninger (SAR)

En alvorlig bivirkning (serious adverse reaction, SAR) er en alvorlig skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel, hvor det er vurderet, at der er en kausal sammenhæng mellem lægemidlet og den uønskede reaktion. Bivirkningen skal opfylde en eller flere af følgende alvorlighedskriterier: resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af aktuelt hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som medfører en medfødt anomali eller misdannelse.

Da der findes meget få direkte sammenlignende studier på dette sygdomsområde, finder fagudvalget, at det er vigtigt at få opgjort alvorlige bivirkninger og ikke blot alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events, SAE), som ikke nødvendigvis er forårsaget af lægemidler.

Ved de eksisterende behandlinger findes meget få bivirkninger. Antaget at effekten af lægemidlerne er den samme, vil fagudvalget acceptere en forskel i SAR på op til 3 procentpoint, hvorfor dette er valgt som den mindste klinisk relevante forskel.

Bivirkninger

Der ønskes en gennemgang af kendte bivirkninger til 2. generations-DAA i form af udkast til produktresumé som godkendt af CHMP. Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens beskrives narrativt og vurderes af fagudvalget. Bivirkninger er et vigtigt mål for, hvordan lægemidlet tolereres, og hvilken uønsket virkning af både mild og alvorlig karakter patienter kan risikere at opleve i forbindelse med behandling.

Livskvalitet

Fagudvalget finder, at det er vigtigt at være opmærksom på den stigning i livskvalitet, der kan være som konsekvens af at blive behandlet. Da alle behandlingsregimer af kronisk hepatitis C er kurative, vil en potentiel forskel i livskvalitet mellem de forskellige behandlingsregimer kun være gældende i 12 uger. Da alle 2. generations-DAA-behandlinger er kurative, vil det være afgørende for patienter, at de modtager behandling, og i mindre grad hvilken behandling som gives. I tiden efter behandling vil livskvaliteten afhænge af, om SVR blev opnået, og det er ikke relevant, hvilken behandling der blev brugt til at opnå SVR12.

Desuden vurderer fagudvalget, at de eksisterende redskaber til at måle livskvalitet er uhensigtsmæssige til at vurdere, hvilken forskel i livskvalitet to forskellige lægemidler kan give. Måleredskaberne er generiske og relaterer sig ikke specifikt til patienter med kronisk hepatitis C. Populationen, der behandles for hepatitis C, inkluderer ofte stofbrugere, som kan have store kortvarige udsving på baselinescoren. Da der på området findes meget få direkte sammenlignende studier, vil livskvalitetsdata derfor være behæftet med stor usikkerhed afhængig af hvilke grupper af patienter, der er inkluderet. Fagudvalget vurderer, at en evt. forskel i livskvalitet mellem to behandlinger vil være maskeret i de store udsving, der kan være for populationen generelt. Den mindste klinisk relevante forskel vil være behæftet med stor usikkerhed og fastsættes derfor ikke.

Endelig inkluderer de eksisterende måleinstrumenter ikke livskvaliteten vurderet af de pårørende, hvilket fagudvalget noterer, ofte vil være væsentligt at tage højde for.

Hepatocellulært karcinom

En risikoevaluering foretaget af det Europæiske Lægemiddel Agentur (EMA) har haft til formål at undersøge, om hepatocellulært karcinom er en potentiel bivirkning til 2. generations-DAA-behandling. Rapporten konkluderer, at yderligere studier er nødvendige for at vurdere risikoen for de novo og tilbagevendende hepatocellulært karcinom ved behandling med 2. generations-DAA [26]. Incidensraten for enten de novo opståen eller tidlig tilbagevenden af hepatocellulært karcinom er i et nyligt systematisk review beregnet til hhv. 2,96 per 100 patient år og 12,16 per 100 patient år efter behandling med 2. generations-DAA [27]. Studiet har ikke vist en stigning i forekomst eller tidlig tilbagevenden af hepatocellulært karcinom sammenlignet med interferonbaseret behandling, men ifølge fagudvalget er der set en numerisk stigning i incidensen af hepatocellulært karcinom umiddelbart efter behandling med 2. generations-DAA, som muligvis er relateret til, at de behandlede patienter havde mere fremskreden

sygdom. Forekomsten af hepatocellulært karcinom vil derfor være en vigtig parameter for valget mellem behandlingerne. Desuden finder fagudvalget, at det er relevant at belyse, om der er forskel på incidensen af hepatocellulært karcinom mellem de forskellige 2. generations DAA-behandlingsregimer, når man korrigerer for andre parametre som alder og grad af leversygdom.

Fagudvalget har sat den mindste klinisk relevante forskel til 1 procentpoint. Da hepatocellulært karcinom er en konsekvens af cirrose, vil den mindste klinisk relevante forskel være højere (2 procentpoint), hvis en stor del af studiepopulationen har levercirrose. Derimod vil en lavere klinisk relevant forskel være gældende for en population udelukkende bestående af ikke-cirrotiske patienter, hvor incidensen af hepatocellulært karcinom forventes af være tæt på 0 %. Fagudvalget vurderer, at der gennemsnitligt er en hændelsesrate på 1 % i den population, der i øjeblikket bliver behandlet i Danmark.

3 Øvrige forhold

Kriterier for igangsættelse, skift og seponering af behandling samt monitorering af behandling

Fagudvalget vurderer indikation for behandling af hepatitis C og udarbejder anbefalinger for kriterier for start af behandling, dosis, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Fagudvalget tager desuden stilling til håndteringsmæssige forskelligheder af lægemidlerne. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den litteratur, der er identificeret til at besvare det kliniske spørgsmål. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil anbefalingerne basere sig på fagudvalgets vurdering. Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Dette vil primært blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget. For særlige patientgrupper, som patienter med nyreinsufficiens og meget dårlig leverfunktion, Child-Pugh B og C, vurderer fagudvalget på baggrund af den identificerede litteratur og behandlingserfaring, om der skal tages højde for specifikke behandlingskriterier. Fagudvalget skal desuden vurdere, om det er vigtigt, at behandlingen er kort, og at behandlingsregimet er mindre kompliceret for stofbrugere.

Adhærens

De inkluderede interventioner omfatter behandlinger, som varer 8 til 16 uger. Vurdering af lægemidler inkluderer ikke 24 ugers regimer, da flere behandlingsregimer af kortere behandlingstid er tilgængelige. Fagudvalget vil i behandlingsvejledningen overveje forskelle i behandlingsvarigheden på 8-16 uger og om doseringshyppighed har betydning for adhærens. Ligeledes vil fagudvalget i arbejdet med udarbejdelse af behandlingsvejledningen vurdere, om behandlingsregimet kan have en betydning for stofbrugere.

Re-infektion

Fagudvalget vurderer, at 1-2 procent/år af patienterne bliver reinficeret, men dette ses næsten kun hos stofbrugere og mænd, som har sex med mænd. Fagudvalget vurderer dog, at der ikke skal tages specielle behandlingsmæssige hensyn til denne population, og de vil derfor ikke blive behandlet som en subgruppe i behandlingsvejledningen.

4 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

4.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der søges først efter guidelines på engelsk og nordiske sprog. Der søges i:

- National Guidelines Clearinghouse
- Guidelines International Network
- NICE
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Scotland)
- EUNetHTA
- Statens Bedredning för Medicinsk och Social Utvärdering (Sverige)
- Helsedirektoratet (Norge)
- Kunnskapscenteret/FHI - Folkehelseinstituttet (Norge).

Hvis der findes en guideline, som er udført metodemæssigt forsvarligt, indeholder de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benyttes denne/disse som udgangspunkt.

4.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Søgestrengen kan ses i bilag 1. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings (MeSH)), inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

4.3 Udvalgelse af litteratur

To personer fra sekretariatet screener uafhængigt af hinanden de fundne guidelines og vurderer, om de er relevante for besvarelsen af det kliniske spørgsmål.

To personer fra sekretariatet screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstract niveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Ved uoverensstemmelse afgør en tredjepart, om studiet skal inkluderes.

Inklusionskriterierne er angivet i PICO-beskrivelserne. Således er inklusionskriterierne:

- Patienter med kronisk hepatitis C-infektion. Der ekskluderes ikke på baggrund af komorbiditet eller fibrosegrad.
- Artiklerne skal omhandle en af de beskrevne interventioner. Kun hvis den omhandler godkendt indikation af EMA, medtages artiklen.
- Hvis artiklen omhandler et af de beskrevne effektmål, medtages de.
- Til klinisk spørgsmål 2.1 medtages som 1. prioritet randomiserede kontrollerede studier, men dernæst ikke-randomiserede kontrollerede studier og ukontrollerede eksperimentelle studier.

5 Kvalitetsvurdering

Udvalgte guidelines vurderes uafhængigt af to personer på deres kvalitet vha. AGREE II. To personer fra sekretariatet vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR.

For primærlitteratur vurderes risikoen for systematiske skævheder for hvert enkelt studie ved hjælp af Cochranes Risk of Bias tool. Den samlede evidenskvalitet vurderes vha. GRADE.

6 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (fx intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metoden. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende skal baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (som for eksempel SVR12, SAR og hepatocellært karcinom) hvor det er naturligt at beregne både absolutte og relative forskelle, skal den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen, som er defineret af fagudvalget jf. tabel 3 og punkt 2.2. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point). For SVR12 skal der laves en sensitivitetanalyse, hvor den absolutte forskel er basis for den statistiske analyse.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For klinisk spørgsmål 2.1 vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. ved brug af Buchers metode [28]).

Hvis muligt udføres for hver genotype følgende subgruppeanalyse:

- Patienter med og uden cirrose.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den fortrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede eksperimentelle studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntese metode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

7 Sundhedsøkonomisk spørgsmål

Beskrivelsen af den økonomiske analyse følger.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverbetændelse

<i>Navn</i>	<i>Indstillet eller udpeget af</i>
Peer Brehm Christensen Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Syddanmark
Henrik Bygum Krarup Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Udpegning i gang	Region Sjælland
Jan Gerstoft Professor, overlæge	Region Hovedstaden
2 patienter eller patientrepræsentanter	Danske Patienter
Thomas Loof Hedegård Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Kim Peder Dalhoff Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Mette Skalshøj Kjær Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Udpegning kommer til foråret 2018	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Susanne Thiesen Gren	Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø
<i>Fagudvalgs koordinator:</i> Ilse Linde	Mail: medicinraadet@medicinraadet.dk +45 70 10 36 00
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Susanne Thiesen Gren, Thea Christensen, Jan Odgaard-Jensen, Ole Nørgaard, Ilse Linde og Kirsten Holdt Henningsen.	

9 Referencer

1. Kalafateli M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Pharmacological interventions for acute hepatitis C infection. I: Gurusamy KS, red. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. s. CD011644.
2. Hepatitis C - Statens Serum Institut [internet]. [citeret 7. juni 2017]. Tilgængelig fra: http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/H/Hepatitis_C.aspx
3. World Health Organization (WHO). WHO | Hepatitis C [internet]. WHO. World Health Organization; 2017. Tilgængelig fra: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
4. Christensen P, Hay G, Jepsen P, Omland L, Just S, Krarup H, et al. Hepatitis C prevalence in Denmark - an estimate based on multiple national registers. *BMC Infect Dis.* 2012;12(1):178.
5. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418–31.
6. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1):S58–68.
7. Christiansen KM, Mössner BK, Hansen JF, Jarnbjer EF, Pedersen C, Christensen PB. Liver Stiffness Measurement among Patients with Chronic Hepatitis B and C: Results from a 5-Year Prospective Study. George J, red. *PLoS One.* 2014;9(11):e111912.
8. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA.* 2012;308(24):2584.
9. Zobair Younossi, Haesuk Park, Linda Henry, Ayoade Adeyemi and MS. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden- *ClinicalKey. Gastr.* 2016;150:1599–608.
10. Negro F, Esmat G. Extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Adv Res.* 2017;8(2):85–7.
11. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):3–14.
12. RADS. Baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis C infektion. København; 2016.
13. Statens Serum Institut. Hepatitis C, individuelle anmeldelsespligtige sygdomme [internet]. [citeret 12. juli 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Sygdomsovervaagning/Sygdomsdata.aspx?sygdomskode=HEPC&xaxis=Aar&show=&datatype=Individual&extendedfilters=False#HeaderText>

14. Statens Serum Institut. EPI-NYT Akut og kronisk Hepatitis C, 2016, Mæslinger i Aarhus, Ny gonorré-anmeldelsesformular [internet]. Bd. Uge 11. København; 2017 [citeret 12. juli 2017]. Tilgængelig fra: http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge_11_-_2017.aspx
15. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014;21:5–33.
16. Andersen ES, Moessner BK, Christensen PB, Kjær M, Krarup H, Lillevang S, et al. Lower liver stiffness in patients with sustained virological response 4 years after treatment for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(1):41–4.
17. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1303–13.
18. Liu Z, Wei X, Chen T, Huang C, Liu H, Wang Y. Characterization of fibrosis changes in chronic hepatitis C patients after virological cure: A systematic review with meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(3):548–57.
19. European Medicines Agency. Produktresumé Pegasys. London;
20. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af kronisk hepatitis C infektion. København; 2016.
21. World Health Organization. Global hepatitis report. 2017.
22. World Health Organization Regional Committee for Europe. EUR/RC66/R10: Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region. Copenhagen; 2016.
23. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection : Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection : Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment Draft. 2016.
24. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: A systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis.* 2015;61(5):730–40.
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for the treatment of chronic hepatitis C draft. Bd. 44. 2016.
26. European Medicines Agency - Pharmacovigilance Risk assessment Committee (PARC). Assessment report - Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. London; 2016.
27. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Danta M, George J, Dore GJ, et al. Hepatocellular carcinoma risk

following direct-acting antiviral HCV therapy : A systematic review ,. J Hepatol. 2017;

28. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683–91.

Bilag 1: Søgeprotokol – primærstudier

Søgeprofil Der er søgt efter *hepatitis C* generelt, da det blev vurderet, at indikationen *kronisk hepatitis C* ikke kan forventes at være velbeskrevet i titler og abstracts. Termer for hepatitis C er kombineret med generiske navne og handelsnavne for de i protokollen angivne interventioner og komparatorer. Dertil er anvendt filtre til identifikation af fase 2 og 3 kliniske studier.

Søgestrategi Der er søgt i databaserne MEDLINE, Embase samt Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). For MEDLINEs vedkommende er alle tilgængelige deldatabaser søgt, således at også referencer, som endnu ikke er MEDLINE-indeksert, er blevet identificeret.

Ved søgning i MEDLINE og Embase er tilføjet filtre til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg (RCT), som anbefales til de enkelte databaser i Cochrane Handbook [1]. Det forventes, at hovedparten af de relevante fase 3-studier bliver identificeret ved brug af RCT-filtre, men for også at inkludere ukontrollerede eksperimentelle studier (single-arm) og fase 2-studier i søgningen, er der tilføjet en søgeline indeholdende relevante termer for denne type kliniske studier [2].

I MEDLINE og Embase er resultaterne afgrænset til referencer på engelsk, dansk, norsk og svensk. I Embase og CENTRAL er referencer indekseret som konferenceabstracts desuden fjernet fra det endelige søgeresultat.

Søgeproces Søgningerne i alle tre databaser er gennemført den 22. november 2017.

Informationskilder Der er gennemført søgninger i følgende bibliografiske databaser:

- MEDLINE via Ovid (inkl. deldatabaserne Epub Ahead of Print, In-Process, Other Non-Indexed Citations og Daily Update)
- Embase via Ovid
- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) via Cochrane Library

Referencer

- 1 Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [opdateret marts 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgængelig fra: <http://www.handbook.cochrane.org>
- 2 O'Rourke J, Ward K, Thompson J. Single-Arm Trials in Systematic Reviews: Are They Adequately Captured by Existing Search Filters? I: Value in Health. 2016. s. A358.

MEDLINE

Inkluderet periode: 1946 til den 22. november 2017

Søgning gennemført den 22. november 2017

#	Søgestreng	Antal
1	exp "Hepatitis C"/	60850
2	exp Hepacivirus/	31339
3	(hepatit\$ c or hep-c or hepc or hepacivir\$ or hcv).ti,ab,kf.	82958
4	or/1-3	92142
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.	6564
6	(elbasvir\$ or mk-8742\$ or mk8742\$).ti,ab,kf.	154
7	mk-5172.nm. or (grazoprevir\$ or mk-5172\$ or mk5172\$).ti,ab,kf.	176
8	6 and 7	128
9	"elbasvir-grazoprevir drug combination".nm.	12
10	zepatier\$.ti,ab,kf.	11
11	or/8-10	132
12	abt-267.nm.	141
13	(ombitasvir\$ or abt-267\$ or abt267\$).ti,ab,kf.	390

14	12 or 13	408
15	Ritonavir/	4064
16	(ritonavir\$ or abt-538\$ or abt538\$ or novir\$).ti,ab,kf.	6106
17	abt-450.nm.	157
18	(paritaprevir\$ or abt-450\$ or abt450\$ or veruprevir\$).ti,ab,kf.	417
19	abt-333.nm.	115
20	(dasabuvir\$ or abt-333\$ or abt333\$ or exviera\$).ti,ab,kf.	356
21	or/15-20	6889
22	14 and 21	399
23	(viekirax\$ or technivie\$).ti,ab,kf.	9
24	(viekira\$ or cokiera\$).ti,ab,kf.	28
25	or/22-24	408
26	Sofosbuvir/	836
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.	1698
28	26 or 27	1855
29	Simeprevir/	334
30	(simeprevir\$ or tmc-435\$ or tmc435\$ or olysio\$).ti,ab,kf.	711
31	bms-790052.nm.	352
32	(da#latas?vir\$ or bms-790052\$ or bms790052\$ or daklinza\$ or dataclasvir\$).ti,ab,kf.	756
33	ledipasvir.nm.	255
34	(ledipasvir\$ or gs-5885\$ or gs5885\$).ti,ab,kf.	665
35	velpatasvir.nm.	47
36	(velpatasvir\$ or gs-5816\$ or gs5816\$).ti,ab,kf.	103
37	voxilaprevir.nm.	8
38	(voxilaprevir\$ or gs-9857\$ or gs9857\$).ti,ab,kf.	24
39	Ribavirin/	11266
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.	14201
41	or/29-40	17465
42	28 and 41	1544
43	"sofosbuvir-velpatasvir drug combination".nm.	14
44	epclusa\$.ti,ab,kf.	11
45	"ledipasvir, sofosbuvir drug combination".nm.	73
46	harvoni\$.ti,ab,kf.	51
47	or/42-46	1557
48	abt-493.nm.	6
49	(glecaprevir\$ or abt-493\$ or abt493\$ or a-1282576\$ or a1282576\$).ti,ab,kf.	28
50	48 or 49	28
51	pibrentasvir.nm.	3
52	(pibrentasvir\$ or abt-530\$ or abt530\$ or a-1325912\$ or a1325912\$).ti,ab,kf.	29
53	51 or 52	29
54	50 and 53	25
55	mavyret\$.ti,ab,kf.	3
56	54 or 55	26
57	5 or 11 or 25 or 47 or 56	7361
58	4 and 57	4887
59	exp Animals/ not Humans/	4743082
60	58 not 59	4860
61	"Randomized Controlled Trial".pt.	505454
62	"Controlled Clinical Trial".pt.	100423
63	randomi#ed.ab.	529366
64	placebo.ab.	205451
65	"Clinical Trials as Topic".sh.	197043
66	randomly.ab.	305176
67	trial?.ti,ab,kf.	936505
68	or/61-67	1652914
69	((phase\$ adj3 ("2" or ii or two or "3" or iii or three)) or single-arm\$ or singlearm\$ or prospective\$).ti,ab,kf.	820796

70	68 or 69	2219607
71	60 and 70	1539
72	remove duplicates from 71	1321
73	limit 72 to (danish or english or norwegian or swedish)	1289

Embase

Inkluderet periode: 1974 til den 21. november 2017

Søgning gennemført den 22. november 2017

#	Søgestreng	Antal
1	exp "hepatitis c"/	99843
2	exp hepacivirus/	58263
3	(hepatit\$ c or hep-c or hepcc or hepacivir\$ or hcv).ti,ab,kw.	122207
4	1 or 2 or 3	146778
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.	10685
6	elbasvir/ and grazoprevir/	256
7	((elbasvir\$ or mk-8742\$ or mk8742\$) and (grazoprevir\$ or mk-5172\$ or mk5172\$)).ti,ab,kw.	319
8	elbasvir plus grazoprevir/	320
9	zepatier\$.ti,ab,kw.	14
10	or/6-9	587
11	ombitasvir/	818
12	(ombitasvir\$ or abt-267\$ or abt267\$).ti,ab,kw.	1038
13	11 or 12	1419
14	ritonavir/	18114
15	(ritonavir\$ or abt-538\$ or abt538\$ or novir\$).ti,ab,kw.	8182
16	paritaprevir/	782
17	(paritaprevir\$ or abt-450\$ or abt450\$ or veruprevir\$).ti,ab,kw.	1055
18	dasabuvir/	1008
19	(dasabuvir\$ or abt-333\$ or abt333\$ or exviera\$).ti,ab,kw.	935
20	or/14-19	21385
21	13 and 20	1357
22	ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir/	393
23	(viekirax\$ or technivie\$).ti,ab,kw.	41
24	dasabuvir plus ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir/	463
25	(viekira\$ or cokiera\$).ti,ab,kw.	83
26	or/21-25	1674
27	sofosbuvir/	4785
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.	4258
29	27 or 28	5760
30	simeprevir/	2535
31	(simeprevir\$ or tmc-435\$ or tmc435\$ or olysio\$).ti,ab,kw.	1704
32	daclatasvir/	2637
33	(da#latas?vir\$ or bms-790052\$ or bms790052\$ or daklinza\$ or dataclasvir\$).ti,ab,kw.	1840
34	ledipasvir/	1477
35	(ledipasvir\$ or gs-5885\$ or gs5885\$).ti,ab,kw.	1911
36	velpatasvir.sh.	228
37	(velpatasvir\$ or gs-5816\$ or gs5816\$).ti,ab,kw.	270
38	voxilaprevir.sh.	59
39	(voxilaprevir\$ or gs-9857\$ or gs9857\$).ti,ab,kw.	57
40	ribavirin/	34889
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.	23729
42	or/30-41	39659
43	29 and 42	5144
44	sofosbuvir plus velpatasvir/	266

45	epclusa\$.ti,ab,kw.	12
46	ledipasvir plus sofosbuvir/	1584
47	harvoni\$.ti,ab,kw.	127
48	or/43-47	5366
49	glecaprevir/	104
50	(glecaprevir\$ or abt-493\$ or abt493\$ or a-1282576\$ or a1282576\$).ti,ab,kw.	97
51	49 or 50	147
52	pibrentasvir/	101
53	(pibrentasvir\$ or abt-530\$ or abt530\$ or a-1325912\$ or a1325912\$).ti,ab,kw.	100
54	52 or 53	145
55	51 and 54	137
56	mavyret\$.ti,ab,kw.	2
57	55 or 56	137
58	5 or 10 or 26 or 48 or 57	13468
59	4 and 58	10557
60	exp animal/ not exp human/	4771785
61	59 not 60	10502
62	crossover procedure/	54226
63	double blind procedure/	145576
64	randomized controlled trial/	483583
65	single blind procedure/	30288
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.	2485474
67	or/62-66	2563913
68	((phase\$ adj3 ("2" or ii or two or "3" or iii or three)) or single-arm\$ or singlearm\$ or prospective\$).ti,ab,kw.	1108442
69	67 or 68	3295632
70	61 and 69	3996
71	"conference abstract".st.	2789780
72	70 not 71	1597
73	limit 72 to exclude medline journals	211
74	remove duplicates from 73	193
75	limit 74 to (danish or english or norwegian or swedish)	175

CENTRAL

Søgning gennemført den 22. november 2017

#	Søgestreng	Antal
#1	[mh "Hepatitis C"]	2695
#2	[mh Hepacivirus]	1277
#3	(hepatit* c or hep-c or hepc or hepacivir* or hcv):ti,ab,kw	8091
#4	{or #1-#3}	8091
#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	711
#6	(elbasvir* or mk-8742* or mk8742*):ti,ab,kw	80
#7	(grazoprevir* or mk-5172* or mk5172*):ti,ab,kw	92
#8	#6 and #7	78
#9	(elbasvir* and grazoprevir*):ti,ab,kw	72
#10	zepatier*:ti,ab,kw	2
#11	{or #8-#10}	78
#12	(ombitasvir* or abt-267* or abt267*):ti,ab,kw	177
#13	[mh Ritonavir]	707
#14	(ritonavir* or abt-538* or abt538* or novir*):ti,ab,kw	1833
#15	(paritaprevir* or abt-450* or abt450* or veruprevir*):ti,ab,kw	183
#16	(dasabuvir* or abt-333* or abt333* or exviera*):ti,ab,kw	154
#17	{or #13-#16}	1848
#18	#12 and #17	174
#19	(viekirax* or technivie*):ti,ab,kw	2

#20	(viekira* or cokiera*):ti,ab,kw	6
#21	{or #18-#20}	174
#22	[mh Sofosbuvir]	54
#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	497
#24	#22 or #23	497
#25	[mh Simeprevir]	26
#26	(simeprevir* or tmc-435* or tmc435* or olysio*):ti,ab,kw	181
#27	(da*latas*vir* or bms-790052* or bms790052* or daklinza* or dataclavir*):ti,ab,kw	210
#28	(ledipasvir* or gs-5885* or gs5885*):ti,ab,kw	216
#29	(velpatasvir* or gs-5816* or gs5816*):ti,ab,kw	69
#30	(voxilaprevir* or gs-9857* or gs9857*):ti,ab,kw	24
#31	[mh Ribavirin]	1232
#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	3598
#33	{or #25-#32}	3771
#34	#24 and #33	462
#35	(harvoni* or eclusa*):ti,ab,kw	5
#36	#34 or #35	462
#37	(glecaprevir* or abt-493* or abt493* or a-1282576* or a1282576*):ti,ab,kw	22
#38	(pibrentasvir* or abt-530* or abt530* or a-1325912* or a1325912*):ti,ab,kw	20
#39	#37 and #38	20
#40	mavyret*:ti,ab,kw	0
#41	#39 or #40	20
#42	{or #5, #11, #21, #36, #41}	1047
#43	#4 and #42	946
#44	"conference abstract":pt	92394
#45	#43 not #44 in Trials	440