

Medicinrådets gennemgang af
terapiområdet **kronisk hepatitis C**
- valg af lægemidler

Medicinerådets anbefaling vedr. valg af lægemidler til kronisk hepatitis C

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.

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.

Fra evidens til anbefaling

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Der er generelt en god effekt af behandling med 2. generations-DAA-regimer målt ved SVR12-rater, der på tværs af genotyper og interventioner for de fleste regimer er høje og sammenlignelige. Dette indikerer et godt behandlingsrespons. Ligeledes er der generelt få bivirkninger forbundet ved behandling med 2. generations-DAA-regimer. Ud fra en faglig vurdering af effekt og bivirkninger har fagudvalget valgt at ligestille flere behandlingsregimer, som fremgår af Medicinrådets anbefaling. Til behandling af cirrotiske patienter med genotype 3, har fagudvalget vurderet, at daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin er inferiørt grundet lavere SVR12-rater sammenlignet med øvrige behandlingsregimer. Desuden finder fagudvalget, at datagrundlaget for effekten af sofosbuvir/ledipasvir for genotype 4 er spinkelt og dermed inferiørt. Ved behandling med regimer, hvor ribavirin tillægges, er der registreret hyppigere bivirkninger, såsom anæmi og træthed, hvorfor fagudvalget vurderer, at regimer, hvor ribavirin indgår, er inferiøre i forhold til "rene" DAA-regimer.</p>
Andre overvejelser vedr. valg af lægemidler	<p>Fagudvalget vurderer, at behandling af kronisk hepatitis C med 2. generations-DAA-regimer principielt bør omfatte færrest mulige stofgrupper. I de tilfælde hvor samme effekt kan opnås med 2 DAA stofgrupper, foretrækkes dette frem for behandling med tre eller flere stofgrupper. Fagudvalget vurderer derfor, at sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ikke bør være førstevalg til behandling af størstedelen af patienter med kronisk hepatitis C.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Der er ikke udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer iht. præspecificerede kriterier i Medicinrådets protokol for behandlingsvejledningen. Fagudvalget vurderer, at følgende forhold har betydning for den generelle patient population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • At behandlingen har den bedst mulige effekt med færrest mulige bivirkninger. • At patientens kontakt til den behandlende læge under behandlingen er væsentlig, for at patienten får det mest optimale behandlingsforløb. <p>Desuden vurderer fagudvalget, at det for nogle patientgrupper, som for eksempel stofbrugere, er vigtigt, at behandlingen er så simpel og kort som muligt.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Langt størstedelen af evidensen baserer sig på studier, der ikke er komparative, og derfor er sammenlignende effektestimater ikke tilgængelige. GRADE understøtter ikke sådanne omstændigheder, hvorfor evidensen automatisk vil blive vurderet som havende meget lav kvalitet. GRADE er derfor ikke anvendt systematisk til vurdering af evidensens kvalitet.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug vil efter godkendelse af denne behandlingsvejledning blive udarbejdet af Amgros og kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag.</p>

Proces

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger til specifikke terapiområder angående valg mellem lægemidler til regionerne. Vejledningerne skal danne grundlag for ensartet lægemiddelbehandling af 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.

For en kort version se Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk hepatitis C.

Udarbejdet af	Fagudvalget vedrørende leverbetændelse (se bilag 1 for fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe)
Godkendelsesdato	28. juni 2018
Offentliggørelsesdato	28. juni 2018
Dokumentnummer	21617
Versionsnummer	1.0
Indstilling godkendt af Medicinrådet	3. maj 2017
Projektprotokol godkendt af Medicinrådet	13. december 2017

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. juni 2018	

Indhold

1	Formål.....	10
1.1	Baggrund.....	10
1.2	Hepatitis C	10
1.3	Behandling af Hepatitis C	11
1.4	Lægemidlerne	12
2	Metoder.....	13
2.1	Klinisk spørgsmål	13
2.2	Litteratursøgning	15
2.3	Dataekstraktion	16
2.4	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering	16
2.4.1	Øvrige forhold.....	17
3	Resultater	17
3.1	Er der klinisk betydende forskelle på de forskellige DAA-behandlingsregimer til behandling af patienter med kronisk hepatitis C inden for de forskellige genotyper?.....	17
3.1.1	Udvælgelse af litteratur.....	17
3.1.2	Studie og populationskarakteristik.....	19
3.1.3	Resultater per effektmål.....	21
3.1.4	Evidensens kvalitet	48
3.1.5	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler	49
3.1.6	Øvrige forhold.....	49
3.1.7	Fra evidens til anbefaling.....	53
3.1.8	Medicinrådets anbefaling.....	54
3.1.9	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	58
3.1.10	Udvidet sammenligningsgrundlag	59
4	Forkortelser	60
5	Referencer	61
6	Bilag	69
6.1	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og sekretariatets arbejdsgruppe.....	69
6.2	Bilag 2: Søgeprotokoller - primærstudier	70
6.3	Bilag 3: Søgeprotokol – systematiske litteraturgennemgange.....	75
6.4	Bilag 4: PRISMA-flowdiagrammer	79
6.4.1	PRISMA-flowdiagram for primærartikler.....	79
6.4.2	PRISMA-flowdiagram for systematiske oversigtsartikler	80

6.5	Bilag 5: Screening på fuldtekstniveau – primære studier	81
6.5.1	Inkluderede studier	81
6.5.2	Ekskluderede studier	88
6.6	Bilag 6: Screening på fuldtekstniveau - systematiske litteraturgennemgange	93
6.6.1	Inkluderede studier	93
6.7	Ekskluderede studier	93

1 Formål

Formålet med gennemgang af terapiområdet 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".

1.1 Baggrund

1.2 Hepatitis C

Hepatitis C skyldes infektion med hepatitis C-virus (HCV), der er en enkeltstrengt 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 enten overføres seksuelt eller ved urene medicinske procedurer eller fra mor til barn.

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 2/3 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 dekompenseret cirrose (leversvigt) [6]. Fremskreden leversygdom kan opdeles efter sværhedsgrad i Child-Pugh score A-C.

WHO rapporterer, at ca. 15-30 % af patienter med kronisk HCV udvikler cirrose inden for 20 år [3]. Tilsvarende er det estimeret i en systematisk litteraturgennemgang, at efter 20 og 30 år med kronisk HCV-infektion vil hhv. 16 % og 41 % udvikle cirrose [5]. 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 ambulant 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 hepatiske 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, 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 behandlingskriterier defineret i RADS baggrundsnotat fra 2016, er 225 patienter årligt [12]. Ifølge data fra Statens Serum Institut er der i gennemsnit blevet anmeldt 275 nye tilfælde af kronisk hepatitis C om året siden 1994 [13]. Antallet har været faldende siden 2011, og i 2017 blev der anmeldt 180 tilfælde af kronisk hepatitis C [14]. Flertallet af disse er smittet for mange år siden og afspejler ikke den nuværende incidens, der antages at være lav. Der formodes dog at være underrapportering af kroniske hepatitis C-tilfælde, hvoraf fagudvalget estimerer, at 2/3 af kroniske tilfælde ikke anmeldes [4].

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 disse ikke være omfattet af behandlingsvejledningen og valg af lægemidler til behandling af disse genotyper vil 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 %

1.3 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 i en systematisk litteraturgennemgang estimeret, 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 den aktuelle gennemgang af terapiområdet kronisk hepatitis C.

I 2014 blev andengenerations-DAA (2. generations-DAA) introduceret. Behandlingen med de nye DAA er kortvarig (8 - 12 uger) og har karakter af en kur. 2. generations-DAA har få bivirkninger, og nogle regimer kan tilbydes til patienter med fremskreden leversygdom (Child-Pugh B eller C), der tidligere har været svære at behandle. I denne gennemgang af terapiområdet kronisk hepatitis C vurderes derfor kun 2. generations-DAA (tabel 2).

1.4 Lægemidlerne

2. generations-DAA hæmmer den virale replikation af HCV og derved infektionen. 2. generations-DAA kan opdeles i fire forskellige stofgrupper:

- 1) NS3/4A-proteaseinhibitorer
- 2) NS5A-inhibitorer
- 3) NS5B-nukleosid polymeraseinhibitorer (NPI)
- 4) NS5B-non-nukleosid polymeraseinhibitorer (NNPI).

Tabel 2. Oversigt over godkendte 2. generations-DAA samt indikation jf. EMAs produktresumé

Indholdsstof	ATC-kode	Indikation jf. EMAs produktresumé	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
Elbasvir/grazoprevir	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
Sofosbuvir	J05AX15	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler*	1-6
Ledipasvir/sofosbuvir	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	J05A [#]	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion	1-6
Glecaprevir/pibrentasvir	J05AP57	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion	1-6

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

** Kun anbefalet af EMA som 24 ugers kur.

ATC-kode endnu ikke tildelt af EMA.

Lægemidler med virkning på NS3/4A-proteinet har generiske navne med endelse på –previr (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 nucleosidanalogue med ukendt virkningsmekanisme.

Behandlingsregimerne indeholder flere antivirale midler, som enten tages separat eller er coformuleret. I tabel 2 ses de godkendte 2. generations-DAA-lægemidler.

2 Metoder

Denne behandlingsvejledning er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Rådet den 13. december 2017.

Problemstillingen omkring hvilke lægemidler, der kan anses for ligestillede, er formuleret i det kliniske spørgsmål. Uddybende er beskrivelser af population, interventioner, komparator og effektmål. For flere detaljer omkring valg af effektmål mm. se *protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk hepatitis C*.

I protokollen for Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk hepatitis C, er behandlingsregimet simeprevir (150 mg) 1 x dagligt + sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt anført som intervention. Simeprevir er dog siden 1. maj 2018 ikke længere autoriseret af den Europæiske kommission og markedsføres derfor ikke i Danmark. Simeprevir indgår derved ikke i den kliniske sammenligning af valg mellem lægemidler til kronisk hepatitis C, men indgår i litteratursøgningen og udvælgelse af litteratur, da dette er foretaget før 1. maj 2018. Der blev på fuldtekstniveau inkluderet tre referencer, der beskriver tre fase 3-studier omhandlende behandling med simeprevir/sofosbuvir.

2.1 Klinisk spørgsmål

Behandlingsvejledningen belyser følgende kliniske spørgsmål:

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

Det kliniske spørgsmål omfatter nedenstående populationer, interventioner, komparatorer og effektmål, som blev defineret i protokollen:

Population

Voksne ≥ 18 år med kronisk hepatitis C-infektion opdeles efter genotype:

- P₁: Patienter med HCV genotype 1
- P₂: Patienter med HCV genotype 2
- P₃: Patienter med HCV genotype 3
- P₄: Patienter med HCV genotype 4.

Derudover finder fagudvalget, det er nødvendigt at lave subgruppeanalyser jf. de præspecificerede subgruppeanalyser i protokollen på:

- Patienter med og uden cirrose.

Da der er meget få patienter med Child-Pugh B og C, indgår disse ikke i ligestillingsgrundlaget. Fagudvalget har derfor vurderet behandlingsregimerne til subgrupperne, patienter uden cirrose og patienter med cirrose Child-Pugh A.

Fagudvalget har desuden taget stilling til behandlingsvarighed for de enkelte behandlingsregimer. Hvor der er behandlingsregimer med behandlingsvarighed under 24 uger, har fagudvalget ikke taget stilling til 24 ugers behandlingsvarigheder.

Intervention

Genotype 1:

- 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 + dasabuvir (250 mg) 2 x dagligt* eller
- Daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt + sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt eller
- Ledipasvir (90 mg) coformuleret med sofosbuvir (400 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 (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 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 (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter i alt 1 x dagligt

Genotype 3:

- Daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt + sofosbuvir (400 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 (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 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
- Daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt + sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt eller
- Ledipasvir (90 mg) coformuleret med sofosbuvir (400 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 (100 mg) coformuleret med pibrentasvir (40 mg) tre tabletter i alt 1 x dagligt.

Komparator

De øvrige interventioner til samme genotype.

Effekt mål

Tabel 3 summerer de valgte effekt mål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel samt hændelsesrate.

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

Effekt mål*	Vigtighed (1-9)	Mindste klinisk relevante forskel	Hændelsesrate
Andel der er virusfri 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 effekt mål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

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

2.2 Litteratursøgning

Der er søgt efter retningslinjer og udført systematiske litteratursøgninger efter systematiske litteraturgennemgange og primærartikler.

Retningslinjer

Der blev søgt den 15. august 2017 i følgende:

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

Systematiske litteraturgennemgange

Der blev søgt samlet for alle interventioner og genotyper. Der blev søgt efter systematiske litteraturgennemgange i MEDLINE og Embase. Søgningen blev udført den 3. oktober 2017 uden datobegrænsning. Søgestrengen kan ses i bilag 3.

Primærartikler

Der blev udført en samlet søgning for alle interventioner og genotyper. Søgningen var desuden begrænset til kontrollerede studier, prospektive studier og single-arm studier i fase 2 eller 3. Der blev søgt efter primærartikler i MEDLINE, Embase og CENTRAL. Søgningene for de enkelte databaser kan ses i bilag 2. Søgningen blev udført den 22. november 2017 uden datobegrænsning.

Der er ikke udført en specifik litteratursøgning efter de aspekter, der er berørt i punkt 3.1.6 "Øvrige forhold" eller patientværdier og præferencer.

2.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret uafhængigt af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene SVR12, alvorlige bivirkninger (SAR), livskvalitet og hepatocellulært karcinom. For effektmålet SVR12 er data ekstraheret for hver studiearm. I de tilfælde, hvor studiearmene indeholder flere genotyper, er data hvis muligt ekstraheret for hver genotype. For effektmålene alvorlige bivirkninger, narrativ beskrivelse af bivirkninger samt hepatocellulært karcinom er desuden anvendt data fra EMAs EPARs for de omhandlede interventioner. EMAs EPARs er også benyttet til at udarbejde en oversigt vedrørende behandling af patienter med Child-Pugh B og C og patienter med nedsat nyrefunktion (punkt 3.1.6). Til anbefaling vedrørende behandling med elbasvir/grazoprevir af en subpopulation med resistenssubstitutioner har fagudvalget valgt at anvende nyeste viden på området ved at inddrage 3 abstracts [20–22]. Derudover er der ikke indhentet yderligere data fra andre kilder såsom kliniske retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler til besvarelse af det kliniske spørgsmål samt til vurdering af "Øvrige forhold". Hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering derfor baseret på klinisk ekspertise. Dette er gældende for de øvrige forhold.

2.4 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for det kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål. For effektmålet SVR12 er data opgjort per genotype og ift. cirrosestatus. For øvrige effektmål er data ikke opgjort per genotype men samlet for de individuelle behandlingsregimer. Data for øvrige effektmål er derfor opgjort per studie. Der er ikke udarbejdet metaanalyser eller indirekte sammenligninger, da der fra studierne kun anvendes enkelte studiearme, og da patientpopulationerne af fagudvalget anses for at være for forskellige til at muliggøre en formel statistisk syntese af de tilgængelige data. Fagudvalget har derfor på baggrund af tilgængelige data foretaget en narrativ syntese. Der er kun foretaget vurdering af behandlingslængder på 24 uger, hvis der ikke forelå data for andre behandlingsregimer kortere end 24 uger. For SVR12 er data angivet for intention to treat (ITT)-analyser, hvor dette var opgjort i de udvalgte artikler. Data for alvorlige bivirkninger for alle behandlingsregimer er ekstraheret fra de respektive EPARs samt angivet for de studier, som har rapporteret alvorlige bivirkninger. Da der er stor variation for hver intervention i, om alvorlige bivirkninger er rapporteret i de udvalgte artikler, har fagudvalget valgt primært at vurdere alvorlige bivirkninger ud fra data registreret i EMAs EPARs for de omhandlede behandlingsregimer.

2.4.1 Øvrige forhold

Fagudvalget har desuden taget stilling til øvrige forhold i punkt 3.1.6, herunder:

- kriterier for igangsættelse af behandling
- interaktioner
- kontraindikationer
- behandlingssvigt/vigt
- behandlingsskift
- behandlingskriterier for særlige patientpopulationer herunder patienter med leverstatus Child-Pugh B og C samt nyreinsufficente patienter
- seponering
- dosis og administration
- håndtering af lægemidler
- adhærens
- monitorering af effekt.

Der blev ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold, jf. protokollen. Derudover har fagudvalget taget stilling til patientværdier og præferencer.

3 Resultater

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

3.1.1 Udvalgelse af litteratur

Retningslinjer

Inklusionskriterierne var, at retningslinjen skulle omhandle voksne med kronisk hepatitis C-infektion, mere end en af de beskrevne interventioner, mindst et effektmål samt være på engelsk, dansk, norsk eller svensk.

Udvælgelsen blev foretaget af to uafhængige personer, og mindre uoverensstemmelser blev diskuteret efterfølgende.

Der blev fundet 173 resultater hvoraf én retningslinje opfyldte inklusions- og eksklusionskriterierne:

EUnetHTA. *Rapid Relative Effectiveness Assessment of New pharmaceuticals For The Treatment of Chronisk Hepatitis C*. Vol. 4. 2015. [23]

Retningslinjen blev vurderet ved AGREE-II. Der var flere effektmål og interventioner i Medicinrådets protokol, der ikke var adresseret i EUnetHTAs retningslinje. Derfor blev det vurderet, at en opdatering af EUnetHTAs retningslinje ville være for omfangsrig, og at en ny søgestreng for systematiske litteraturgennemgange og primærartikler skulle udarbejdes.

Systematiske litteraturgennemgange

Inklusionskriterierne for systematiske litteraturgennemgange var, at disse skulle omhandle voksne patienter med kronisk hepatitis C, mere end en af interventionerne og mindst et effektmål. For at undgå at

benytte mange forskelligartede systematiske litteraturgennemgange blev oversigter af mindre subpopulationer ekskluderet. Herunder oversigter hvor patienter med kun en enkelt genotype var medtaget.

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 4, og en liste med inkluderede og ekskluderede studier kan ses i bilag 6.

Fire systematiske litteraturgennemgange opfyldte in- og eksklusionskriterierne. Disse blev evalueret ud fra værktøjet AMSTAR 2. Litteraturoversigterne var af varierende kvalitet, og nogle manglede en litteratursøgestrategi/søgestreng [24], en liste over ekskluderede studier [25,26] eller havde andre in- og eksklusionskriterier end Medicinrådets protokol i form af manglende effektmål [25,27] eller genotype [26].

Da de systematiske litteraturgennemgange hverken hver for sig eller til sammen kunne dække hele det kliniske spørgsmål, blev det besluttet at anvende primærartikler til besvarelse af det kliniske spørgsmål.

Primærartikler

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterierne var:

- Artiklerne omhandlede patienter med kronisk hepatitis C
- Artiklerne omhandlede mindst én intervention
- Artiklerne omhandlede mindst ét effektmål
- Artiklerne omhandlede fase 3-studier (herunder både single-arm og multiarm studier), da fagudvalget vurderede, at fase-3 studier ville være sufficient til at besvare det kliniske spørgsmål
- Patientgrupper med ko-morbiditeter blev medtaget
- Generika blev medtaget.

Eksklusionskriterierne var:

- Alle studier der ikke var fase 3-studier.
- Poolede analyser hvor resultater for enkelte studier var opgjort samlet
- Hvis artiklen var skrevet på et andet sprog end engelsk, dansk, norsk eller svensk.

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af et medlem af fagudvalget og en person fra Medicinrådets sekretariat. Tvivlsspørgsmål blev besluttet af tredjepart. Hvis der var data fra samme studie i flere publikationer, blev kun den nyeste publikation medtaget.

Lægemedelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

Søgningen blev krydstjekket med RADS baggrundsnotat og guidelines udarbejdet af EASL (2016) og AASLD/IDSA (2017) [28,29].

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 4. Publikationer in- og ekskluderet på baggrund af fuldtekstscreening kan ses i bilag 5.

Der blev endeligt inkluderet 57 artikler fra litteratursøgningen og de tilføjede referencer. Desuden blev EMAs produktresuméer[28] samt EPARs konsulteret ved beskrivelsen af alvorlige bivirkninger og kendte bivirkninger.

3.1.2 Studie og populationskarakteristik

SVR12

Genotype 1

Til at vurdere SVR12-rater for genotype 1 blev der identificeret studier for 7 interventioner. Der blev inkluderet 8 fase 3-studier for elbasvir/grazoprevir, 11 fase 3-studier for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± RBV, 2 fase 3-studier for daclatasvir/sofosbuvir, 4 fase 3-studier for glecaprevir/pibrentasvir, 6 fase 3-studier for sofosbuvir/velpatasvir, 6 fase 3-studier for ledipasvir/sofosbuvir og 3 fase 3-studier for sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. I hver subpopulation indgik mellem 1 og 335 patienter. Patienter uden cirrose og patienter med cirrose samt behandlingsnaive og -erfarne indgik i studiepopulationerne. For yderligere studiekarakteristika se tabel 4 – 11.

Genotype 2

Til at vurdere SVR12-rater til genotype 2 for de identificerede interventioner glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir blev hhv. 5, 6 og 3 fase 3-studier inkluderet. I studierne indgik både patienter uden cirrose og patienter med cirrose samt behandlingsnaive og -erfarne patienter. I hver subpopulation indgik mellem 4 – 196 patienter. For yderligere studiekarakteristika se tabel 12.

Genotype 3

Til at vurdere SVR12-rater for genotype 3 blev der identificeret studier for 4 interventioner. Der blev inkluderet 4 fase 3-studier for daclatasvir/sofosbuvir ± ribavirin, 3 fase 3-studier for glecaprevir/pibrentasvir, 6 fase 3-studier for sofosbuvir/velpatasvir og 4 fase 3-studier for sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. I hver subpopulation indgik mellem 6 og 277 patienter. Patienter uden cirrose og patienter med cirrose samt behandlingsnaive og -erfarne patienter indgik i studiepopulationerne. For yderligere studiekarakteristika se tabel 13.

Genotype 4

For genotype 4 blev der identificeret studier for 7 interventioner til at vurdere SVR12. Der blev inkluderet 5 fase 3-studier for elbasvir/grazoprevir, 3 fase 3-studier for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin, 1 fase 3-studie for daclatasvir/sofosbuvir, 3 fase 3-studier for glecaprevir/pibrentasvir, 4 fase 3-studier for sofosbuvir/velpatasvir, 1 fase 3-studie for ledipasvir/sofosbuvir og 3 fase 3-studier for sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. I hver subpopulation indgik mellem 1 og 116 patienter. Patienter uden cirrose og patienter med cirrose samt behandlingsnaive og -erfarne indgik i studiepopulationerne. For yderligere studiekarakteristika se tabel 14.

Alvorlige bivirkninger og kvalitativ vurdering af bivirkninger

Fagudvalget har kvalitativt vurderet bivirkninger ved alle undersøgte behandlingsregimer. Vurderingen er foretaget på baggrund af de data, som fremgår af de respektive EPARs eller produktresuméerne. For effektmålet alvorlige bivirkninger er der, hvor dette var opgjort, også inddraget data fra studierne beskrevet under SVR12.

Elbasvir/grazoprevir

Bivirkninger ved elbasvir/grazoprevir er vurderet på baggrund af 2 analysesæt:

- 3 placebokontrollerede fase 3-studier, hvor 639 behandlingsnaive og -erfarne (pegylet interferon + ribavirin) patienter med kronisk HCV genotype 1, 4 og 6 indgik [30].
- 1033 patienter fra fase 2 og fase 3-studier, som modtog elbasvir (50 mg) og grazoprevir (100 mg) som enkelte enheder eller som fastdosis kombinationstablet [30].

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir

Bivirkninger ved ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sammenlignet med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin er opgjort i 3 randomiserede kontrollerede fase 3-studier (PEARL-II, III og IV), hvor data er opgjort for hhv. 509 (uden ribavirin) og 401 (med ribavirin) behandlingsnaive patienter uden cirrose og med HCV genotype 1a og 1b. Bivirkninger er desuden opgjort for 2 placebokontrollerede randomiserede fase 3-studier (SAPPHIRE-I og II), hvor data er opgjort for 770 behandlingsnaive og -erfarne patienter, uden cirrose med HCV genotype 1. [31,32].

Alvorlige bivirkninger er opgjort for det samlede sikkerhedsdatasæt på 2632 patienter, der modtog behandling i kliniske studier.

Daclatasvir/sofosbuvir

Bivirkninger ved daclatasvir/sofosbuvir er vurderet i 4 ublindede studier, hvor kombinationen er givet uden ribavirin, og hvor patienter med HCV genotype 1-6 med eller uden cirrose indgik. I AI444040-studiet indgik i alt 211 behandlingsnaive og -erfarne (boceprevir eller telaprevir) patienter. 121 patienter fra AI444040-studiet blev behandlet med daclatasvir/sofosbuvir, og 90 patienter blev behandlet med daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin. I ALLY-1-studiet indgik 113 patienter med Child-Pugh A, B eller C cirrose genotype 1-6, som blev behandlet med daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin. I ALLY-2 og -3 indgik hhv. 153 patienter med genotype 1-6 og 152 patienter med genotype 3, som blev behandlet med daclatasvir/sofosbuvir i 12 uger [33,34].

Glecaprevir/pibrentasvir

Vurdering af bivirkninger ved glecaprevir/pibrentasvir er baseret på 2 forskellige analysesæt:

- ENDURANCE-2 (placebokontrolleret studie) hvor 302 behandlingsnaive og behandlingserfarne (interferon eller pegylet interferon ± ribavirin eller sofosbuvir + ribavirin ± pegylet interferon) HCV genotype 1 patienter uden cirrose indgik [35,36].
- samlet analysesæt for alle fase 2 og 3-studier på glecaprevir/pibrentasvir, som omfatter 2.265 patienter, der har modtaget mindst én dosis af glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg en gang dagligt. Af de i alt 2.265 inkluderede patienter blev 850 patienter tildelt behandling i 8 uger (37,5 %), 1.295 patienter blev tildelt behandling i 12 uger (57,2 %), og 120 patienter blev tildelt behandling i 16 uger (5,3 %). I alt havde 288 patienter cirrose (Child-Pugh A). Patienter med kronisk nyresygdom stadie 4 og 5 med eller uden cirrose indgik ikke i det samlede analysesæt (inklusionskriterie for EXPEDITION-4-studiet) [35].

Ledipasvir/sofosbuvir

Bivirkninger ved ledipasvir/sofosbuvir er vurderet ud fra samlede data fra 3 kliniske fase 3-studier, ION-3, ION-1 og ION-2), der inkluderede 215, 539 og 326 behandlingsnaive og -erfarne (pegylet interferon + ribavirin, +/- boceprevir eller telaprevir) patienter med HCV genotype 1 med eller uden cirrose, som fik ledipasvir/sofosbuvir i hhv. 8, 12 og 24 uger. Ud fra de samme 3 studier blev bivirkninger ved ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin vurderet, hvor 216 patienter indgik i ION-3-studiet. I ION-1 og -2-studierne

indgik samlet 328 patienter, som fik behandling i 12 uger, og 328 patienter, som fik behandling i 24 uger. For patienter med dekomenseret cirrose blev bivirkninger vurderet i 2 ublindede studier (SOLAR-1 og SOLAR-2) [37,38].

Sofosbuvir/velpatasvir

Vurdering af bivirkninger ved sofosbuvir/velpatasvir er baseret på de samlede data fra kliniske fase 3-studier (ASTRAL-1, 2, og 3), som fremgår af EPAR'en. Disse studier inkluderer 1.035 patienter med genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-HCV-infektion (med eller uden kompenseret cirrose), der fik sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger. Af de 1035 patienter fik 277 patienter sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin i ASTRAL-3-studiet. I ASTRAL-4, som inkluderede patienter med dekomenseret cirrose, fik 87 patienter behandling med sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin [39].

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Bivirkninger ved sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir er opgjort for 1056 behandlingsnaive og -erfarne HCV genotype 1-6 patienter med og uden cirrose i 4 randomiserede fase 3-studier (POLARIS1-4) [40].

3.1.3 Resultater per effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor. Data for effektmålene tillader ikke en formel statistisk syntese, hvorfor relative værdier ikke er beregnet, og data er derfor beskrevet narrativt.

SVR12

Data for SVR12 er vurderet for de enkelte genotyper og individuelt for patienter uden cirrose og patienter med cirrose. Fagudvalget har desuden, hvor muligt, taget stilling til behandlingserfaring i vurderingen af SVR12. For patienter med cirrose er behandlingsregimer vurderet til patienter med Child-Pugh A. Behandling af patienter med Child-Pugh B eller C er beskrevet under særlige patientpopulationer i afsnit 3.1.6. Endelig er resultaterne vedr. forskellige behandlingsvarigheder vurderet. Fagudvalget har ikke taget stilling til behandlinger af 24 ugers varighed i tilfælde hvor der findes behandlingsalternativer af kortere varighed.

Vurdering af SVR12

Generelt er SVR12-rater på tværs af genotyper, interventioner og cirrostatus høje og sammenlignelige, hvilket indikerer, at DAA-behandlingsregimer giver et godt behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskel på SVR12-rater for alle interventioner under punkt 3.1 i det kliniske spørgsmål med undtagelse af følgende behandlingsregimer som betragtes inferiøre:

- ledipasvir/sofosbuvir til behandlingserfarne cirrotiske patienter med genotype 1, grundet lave SVR12-rater.
- daclatasvir/sofosbuvir ± ribavirin til cirrotiske patienter med genotype 3, grundet lave SVR12-rater mellem 58 – 89 %.
- ledipasvir/sofosbuvir til behandling af genotype 4 behandlingsnaive og -erfarne, grundet spinkelt datagrundlag. Da der findes flere andre behandlingsregimer (elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV, daclatasvir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) til behandling af genotype 4 med bedre datagrundlag, finder fagudvalget, at ledipasvir/sofosbuvir er inferiørt sammenlignet med de øvrige interventioner.

Genotype 1

Til behandling af genotype 1 er effekten af de 7 godkendte interventioner elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, daclatasvir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, ledipasvir/sofosbuvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir vurderet på baggrund af SVR12-rater i forhold til cirrosestatus (se tabel 4 - 11). Ved behandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir tillægges ribavirin til behandling af genotype 1a, hvorfor fagudvalget har valgt at vurdere behandling af genotype 1a og genotype 1b særskilt for alle interventioner, såfremt data var tilgængelige. I tabel 4 - 11 findes en oversigt over SVR12-rater for de enkelte interventioner til genotype 1a og 1b. Rækkefølgen, hvorved interventionerne er anført, er tilfældig og indikerer ingen prioritering i valg af behandlingsregimer.

Genotype 1a uden cirrose

Til genotype 1a uden cirrose vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel på SVR12 ved behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 uger, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin i 12 uger, daclatasvir/sofosbuvir i 12 uger, glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger, sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger, ledipasvir/sofosbuvir i 8 uger til behandlingsnaive og 12 uger til interferonbehandlingserfarne patienter samt med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger. Fagudvalget noterer, at det kan overvejes at behandle med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

Genotype 1b uden cirrose

Til genotype 1b uden cirrose vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel på SVR12 ved behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 uger, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir i 8 uger til behandlingsnaive og 12 uger til behandlingserfarne, daclatasvir/sofosbuvir i 12 uger, glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger, sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger, ledipasvir/sofosbuvir i 8 uger til behandlingsnaive og 12 uger til interferonbehandlingserfarne patienter og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger. Fagudvalget noterer, at det kan overvejes at behandle med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

Genotype 1a med cirrose

Til genotype 1a med cirrose vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel på SVR12 ved behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 uger, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin i 12 uger, daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uger, glecaprevir/pibrentasvir i 12 uger, sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger og ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger til behandlingsnaive patienter. Fagudvalget vurderer derimod, at der er klinisk betydende forskel ved behandling med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger til behandlingserfarne patienter med cirrose. På denne baggrund finder fagudvalget at ledipasvir/sofosbuvir er inferiørt til behandlingserfarne patienter med genotype 1a med cirrose.

Genotype 1b med cirrose

Til genotype 1b med cirrose vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel på SVR12 ved behandling med elbasvir/grazoprevir i 12 uger, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin i 12 uger, daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uger, glecaprevir/pibrentasvir i 12 uger, sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger og ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger til behandlingsnaive patienter. Fagudvalget vurderer derimod, at der er klinisk betydende forskel ved behandling med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger til behandlingserfarne patienter med cirrose. På denne baggrund finder fagudvalget at ledipasvir/sofosbuvir er inferiørt til behandlingserfarne patienter med genotype 1b med cirrose.

De enkelte SVR12-rater for de forskellige behandlingsregimer samt beskrivelser af disse er uddybet i nedenstående afsnit.

Elbasvir/grazoprevir

SVR12-raterne for patienter behandlet med elbasvir/grazoprevir var mellem 90,1 – 100 % og fremgår i tabel 4. I populationer, hvori der indgik patienter med nyresvigt, patienter på afvænningsbehandling eller med bløder- og hæmoglobinsygdomme, forekom generelt lidt lavere SVR12-rater på 90,1 – 95,7 %. For patienter uden cirrose var SVR12-raterne mellem 91,4 – 98,5 %, og for patienter med cirrose var SVR12-raterne mellem 97,1 - 100 % ved behandling i 12 uger. Fagudvalget har endvidere vurderet, hvorvidt patienter skal testes for NSA5-resistensassocierede substitutioner (RAS) inden behandling som angivet i produktresumeeet for Zepatier. Fagudvalget har vurderet, at hyppigheden af NS5A RAS i genotype 1 patientpopulationen er omkring 5 %, og anbefaler derfor ikke at resistensteste inden opstart af behandling. På baggrund af nye, upublicerede studier, som ikke er indgået i litteratursøgningen, vurderer fagudvalget, at SVR12-raterne er > 95 % også blandt patienter med > 800.000 IU/mL [20–22]. Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskel ved behandling med elbasvir/grazoprevir til genotype 1 patienter uden cirrose og patienter med cirrose i 12 uger sammenlignet med øvrige interventioner.

Tabel 4. SVR12-rater som viser effekten af elbasvir/grazoprevir for genotype 1

Elbasvir/grazoprevir									
Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	(N/n) SVR12 (CI) Uden cirrose	(N/n) SVR12 (CI) Cirrose	Cirrose andel i population	Behandlingserfaring
C-EDGE [41]	12	1 (91 %)	105/97	92,4 %	85,5-96,7 %	-	-	35 %	100 % IFN
C-EDGE (+RBV) [41]	16	1 (90 %) 4 (8 %) 6 (2 %)	106/104	98,1 %	92,0–99,4 %	-	-	35 %	100 % IFN
C-EDGE Head-2-Head [42]	12	1a	18/18	100 %	-	-	-	17,1 %	22,5 % IFN
C-EDGE Head-2-Head [42]	12	1b	105/104	99 %	-	-	-	17,1 %	22,5 % IFN
C-EDGE Treatment-Naïve [43]	12	1a	157/144	92 %	86–96 %	-	-	22 % (totale population)	0 %
C-EDGE Treatment-Naïve [43]	12	1b	131/129	99 %	95–100 %	-	-		0 %
C-EDGE CO-INFECTION [44]	12	1a	144/139	96,5 % \$	92,1–98,9 %	-	-	35 % (totale population)	0 %
C-EDGE CO-INFECTION [44]	12	1b	44/42	95,5 % \$	84,5–99,4 %	-	-		0 %
C-Surfer [45]	12	1	215/212	98,6 % *	-	(203/200) 98,5 (95,7–99,7 %)	(12/12) 100 % (73,5–100 %)	6 %	21 % IFN
C-EDGE CO-STAR [46]	12	1a	154/147	95,5 % **	90,9–98,2 %	-	-	20,6 % (totale population)	0 %
C-EDGE CO-STAR [46]	12	1b	30/28	93,3 % **	77,9–99,2 %	-	-		0 %
C-EDGE CO-STAR [46]	12	1a	71/64	90,1 % ***	80,7–95,9 %	-	-		0 %

C-EDGE CO-STAR [46]	12	1b	14/13	92,9 % ***	66,1–99,8 %	-	-		0 %
C-EDGE IBLD [47]	12	1a	47/43	91,5 % †	-	(81/74) 91,4	(26/26) 100 %	24,3 %	50,5 % IFN
C-EDGE IBLD [47]	12	1b	46/44	95,7 % †	-	(83,0– 96,5 %) GT1	(86,6– 100 %) GT1	24,3 %	50,5 % IFN
NTC02203149 [48]	12	1	227/219	96,5 % +	93.2–98.5 %			0 %	34,4 % IFN
NTC02203149 [48]	12	1	35/34	97,1 % +	85,1–99,5 %			100 %	42,9 % IFN
C-EDGE [41]	16	1 (91 %)	105/97	92,4 %	85,5–96,7 %	-	-	36 %	100 % IFN
C-EDGE (+RBV) [41]	12	1 (86 %) 4 (14 %)	104/98	94,2 %	87,9–97,9 %	-	-	34 %	100 % IFN

Grå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet. CI: konfidensinterval, IFN: patienter er behandlingserfarne med interferonbaserede behandlinger. Totale population: andelen af patienter er ikke opgjort pr. genotype men for den samlede studiearm/studiepopulation.

* CKD stadie 4-5. Studiearmen, hvor patienter først behandles med placebo og derefter interventionen (Deferred), er slået sammen med studiearmen, der modtager interventionen fra studiestart (Immediate). Immediate treatment findes separat. mITT er opgjort. 9 patienter udgik af studiet. Regnes disse for ikke at have opnået SVR12, så er SVR12 94 %.

** Afvænningsbehandling. Reinfektion antaget som SVR12.

*** Afvænningsbehandling. Reinfektion antaget som SVR12 – deferred treatment (patienter behandles først med placebo og derefter med intervention).

† 100 % havde seglcelleanæmi, b-thalassemi, hæmofili A/B eller von Willebrands sygdom.

‡ 100 % havde HIV-infektion.

+ 100 % var japanere i studiepopulationen.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± RBV

Patienter med genotype 1a uden cirrose behandlet med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin havde SVR12-rater mellem 95,3–99,5 %. For genotype 1a patienter uden cirrose behandlet med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (uden ribavirin) lå SVR12 i PEARL-IV-studiet på 90,2 %.

Genotype 1b-patienter uden cirrose havde SVR12-rater mellem 98 – 100 % ved behandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir. I GARNET-studiet [49], hvor behandlingens længde var 8 uger, var SVR12 98 % for behandlingsnaive patienter med genotype 1b uden cirrose. Fagudvalget bemærker, at studiet inkluderede patienter med F0-F3 fibrose hvoraf 91 % havde F0-F2, og F2 defineres som under 9,6 kPa ved fibroscanning. Fagudvalget anbefaler derfor kun behandling i 8 uger til patienter med minimal til moderat fibrosegrad. Der er ikke identificeret studier for 8 ugers behandling til behandlingserfarne patienter eller patienter med cirrose. Ved behandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir i 12 uger tillagt ribavirin til behandlingserfarne patienter uden cirrose lå SVR12-raterne mellem 96,6 – 99 %. For patienter med cirrose var SVR12-raten ved 12 ugers behandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin mellem 91,8 - 100 % i TURQUOISE-II- og III-studierne. For patienter med genotype 1b, med behandlingserfaring og cirrose, var SVR12 100 %. Studier, som belyser SVR12 rater for genotype 1a patienter med cirrose, er ikke identificeret. For den samlede genotype 1 population med cirrose var SVR12-raterne mellem 91 – 96,5 %. Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskel på SVR12 ved behandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin til patienter med genotype 1a uden/med cirrose i 12 uger, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir til behandlingsnaive patienter med genotype 1b uden cirrose i 8 uger og til patienter med genotype 1b med cirrose i 12 uger sammenlignet med øvrige interventioner.

Tabel 5. SVR12-rater som viser effekten af ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± RBV for genotype 1

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± RBV									
Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	(N/n) SVR12 (CI) Uden cirrose	(N/n) SVR12 (CI) Cirrose	Cirrose andel i population	Behandlings-erfaring
MALACHITE -II (+RBV) [50]	12	1	101/100	99 %	97,0–100 %			0 %	100 % IFN
RUBY-I (+RBV) [51]	12	1	20/18	90 % *	69,9–97,2 %			0 %	0 %
TURQUOISE -I part -2 (+RBV) [52]	12 og 24	1	200/194	97 %	93,6–98,6 %	(177/173) 98 % ()	(23/21) 91 % ()	12 %	33 % IFN, SOF+RBV
TURQUOISE -II (+RBV) [53]	12	1	208/191	91,8 %	97,5% CI: 87,5–96,1 %			100 %	59 % IFN
TURQUOISE -II (+RBV) [53]	24	1	172/166	96,5 %	97,5% CI: 92,6–99,3 %			100 %	57 % IFN
SAPPHIRE-I (+RBV) [54]	12	1a	322/397	95,3 %	93–97,6 %			0 %	0 %
SAPPHIRE-II (+RBV) [55]	12	1a	173/166	96 %	93–98,9 %			0 %	100 % IFN
PEARL-III (+ RBV) [56]	12	1a	210/209	99,5 %	98,6–100 %			0 %	0 %
PEARL-IV (+RBV) [56]	12	1a	100/97	97 %	93,7–100 %			0 %	0 %
MALACHITE -I (+ RBV) [50]	12	1a	69/67	97 %	93,0–100 %			0 %	0 %
PEARL-IV [56]	12	1a	205/185	90,2 %	86,2–94,3 %			0 %	0 %
GARNET [49]	8	1b	166/162	98 %	95,3–99,9 %			0 %	0 %
PEARL-III [56]	12	1b	209/207	99 %	97,7–100 %			0 %	0 %
MALACHITE -I [50]	12	1b	83/81	98 %	94–100 %			0 %	0 %
PEARL-II [57]	12	1b	91/91	100 % **	95,9–100 %			0 %	100 % IFN
TURQUOISE -III [58]	12	1b	60/60	100 %	94,0–100 %			100 %	55 % IFN
SAPPHIRE-I (+RBV) [54]	12	1b	151/148	98 %	95,8–100 %			0 %	0 %
SAPPHIRE-II (+RBV) [55]	12	1b	123/199	96,7 %	93,7–99,9 %			0 %	100 % IFN
PEARL-II (+RBV) [57]	12	1b	88/85	96,6 % **	92,8–100 %			0 %	100 % IFN
CERTAIN-1 substudy-1 [59]	12	1b	52/52	100 % +	-			0 %	29 % IFN

MALACHITE -I (+ RBV) [50]	12	1b	84/83	99 %	97–100 %			0 %	0 %
---------------------------------	----	----	-------	------	----------	--	--	-----	-----

Grå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresumeeet. CI: konfidensinterval, IFN, SOF + RBV: patienter er behandlingserfarne med interferonbaserede behandlinger eller sofosbuvir + ribavirin.

+ 100 % japanere ombitasvir/paritaprevir/ritonavir blev givet uden dasabuvir, hvilket er uden for indikation.

* CKD stadie 4-5.

** mITT. 3 udgår fra gruppen, der ikke modtager ribavirin. Antages det, at ingen af dem opnår SVR12, er SVR12 raten 93 %. 4 patienter udgår fra gruppen, der ikke modtager ribavirin. Antages det, at ingen af dem opnår SVR12, er SVR12 raten 97 %.

Daclatasvir/sofosbuvir ± RBV

Alle patienter, som indgik i studierne behandlet med daclatasvir/sofosbuvir (uden ribavirin), havde HIV-infektion. De overordnede SVR12-rater for populationer behandlet med daclatasvir/sofosbuvir, hvor både patienter uden cirrose og patienter med cirrose indgik, var mellem 75,6 – 100 %. Patienter behandlet i 12 uger havde SVR12-rater mellem 95 - 97,7 %, modsat patienter, der blev behandlet i 8 uger, hvor SVR12-raten var på 75,6 %. For patienter med cirrose behandlet med daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin var SVR12 76 – 100 %. For genotype 1a patienter med cirrose (Child-Pugh A-C) var SVR12 76 %. Tilsvarende var SVR12 for genotype 1b patienter med cirrose (Child-Pugh A-C) 100 %. Den relativt lave SVR12 for genotype 1a patienter med cirrose afspejler primært, at denne population inkluderer patienter med Child-Pugh A, B og C, hvoraf kun ca. 50 % af patienterne, der havde Child-Pugh C opnåede virologisk respons [60]). For patienter med genotype 1 Child-Pugh A var SVR12-raten 91 %. Fagudvalget vurderer ud fra data for det samlede patientgrundlag samt for patienter med Child-Pugh A, at der ikke er klinisk betydende forskelle på SVR12-rater for patienter uden cirrose behandlet med daclatasvir/sofosbuvir i 12 uger og patienter med cirrose behandlet med daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uger sammenlignet med øvrige interventioner.

Tabel 7. SVR12-rater som viser effekten af daclatasvir/sofosbuvir ± RBV for genotype 1

Daclatasvir/sofosbuvir ± RBV									
Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	(N/n) SVR12 (CI) Uden cirrose	(N/n) SVR12 (CI) Cirrose	Cirrose andel i population	Behandlingserfaring
ALLY-2 [61]	12	1	83/80	96,4 % \$	89,8-99,2 %	-	-	9 %	0 %
ALLY-2 [61]	12	1	44/43	97,7 % \$	88,0-99,9 %	-	-	29 %	100 % IFN
ALLY-1 (+RBV) [60]	12	1a	34/26	76 %	-	-	(11/10) 91 % ()	100% Child-Pugh A, B, C	-
ALLY-1 (+RBV) [60]	12	1b	11/11	100 %	-	-	Child-Pugh A	100 % Child-Pugh A, B, C	-
ALLY-1 (+RBV) [60]	12	1	41/39	95 % *	84-99 %	-	-	30 % (totale population)	-
ALLY-2 [61]	8	1	41/31	75,6 % \$	59,7-87,6 %	-	-	10 %	0 %

Grå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresumeeet. CI: konfidensinterval, IFN: interferonbaserede behandlinger. Totale population: andelen af patienter er ikke opgjort pr. genotype men for den samlede studiearm/studiepopulation.

* Posttransplantation.

\$ Hiv inficerede.

Glecaprevir/pibrentasvir

Ved behandling af patienter uden cirrose i 8 eller 12 uger med glecaprevir/pibrentasvir lå SVR12-raterne på 99 %. Patienter med cirrose behandlet i 12 uger opnåede SVR12-rater mellem 99-100 %. Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskel på 8 ugers behandling af patienter uden cirrose og 12 ugers behandling af patienter med cirrose, sammenlignet med øvrige interventioner til behandling af genotype 1 patienter uden cirrose eller patienter med cirrose.

Tablet 8. SVR12-rater som viser effekten af glecaprevir/pibrentasvir for genotype 1

Glecaprevir/pibrentasvir							
Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirrose andel i population	Behandlingserfaring
CERTAIN-1 substudy 1 [59]	8	1	129/128	99,2 % +	-	0 %	27 % IFN
ENDURANCE 1 [62]	8	1	335/332	99,1 %	98–100 %	0 %	38 % IFN
ENDURANCE 1 [62]	12	1	332/331	99,7 %	99–100 %	0 %	38 % IFN
CERTAIN-1 substudy 2 [63]	12	1	38/38	100 % +	-	100 %	32 % IFN
EXPEDITION-1 [64]	12	1	87/86	99 %	-	100 %	25 % IFN, Sof + RBV

Grå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresumet. CI: konfidensinterval, IFN, SOF + RBV: patienter er behandlingserfarne med interferonbaserede behandlinger eller sofosbuvir+ ribavirin.
+ 100 % japanere.

Sofosbuvir/velpatasvir

Ved behandling af patienter med genotype 1 med sofosbuvir/velpatasvir lå SVR12-raterne overordnet mellem 88 – 100 %. Patienter med Child-Pugh B havde SVR12-rater mellem 88 – 100 %. Som tidligere beskrevet indgår patienter med Child-Pugh B ikke i ligestillingsgrundlaget, hvorfor fagudvalget ikke har taget yderligere stilling til denne patientpopulation. I populationer, hvor både patienter uden cirrose og patienter med cirrose indgik, lå SVR12-raterne mellem 92 – 100 %, bortset fra et studie, POLARIS-4, hvor SVR12 for genotype 1a var på 89 % (39/44 patienter) [65]. I POLARIS-4-studiet var alle patienter DAA-behandlingserfarne, og af de fem patienter, der svigtede, havde tre patienter cirrose, tre patienter havde BMI > 30 og tre patienter havde flere resistensmutationer. Grundet det lille patientantal vurderer fagudvalget, at resultatet ikke er statistisk forskelligt fra de øvrige resultater (CI 75 -96 %), og at der kan være tale om tilfældig ophobning af negative risikofaktorer. I ASTRAL-1-studiet var SVR12 opgjort separat for patienter med genotype 1 uden cirrose og patienter med cirrose. For patienter med cirrose lå SVR12 rater på 98,6 % i ASTRAL-1-studiet. Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er klinisk betydende forskel på SVR12-raterne for patienter uden cirrose eller patienter med cirrose behandlet i 12 uger med sofosbuvir/velpatasvir sammenlignet med øvrige interventioner til genotype 1 patienter uden cirrose og patienter med cirrose.

Tabel 9. SVR12-rater som viser effekten af sofosbuvir/velpatasvir for genotype 1

Sofosbuvir/velpatasvir									
Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	(N/n) SVR12 (CI) Uden cirrose	(N/n) SVR12 (CI) Cirrose	Cirrose andel i population	Behandlings-erfaring
ASTRAL-1 [66]	12	1a	210/206	98 %	95–99 %	(255/251) 98,4 %	(73/72) 98,6 %	19 % (totale population)	32 % IFN, PI – telaprevir
ASTRAL-1 [66]	12	1b	118/117	99 %	95–100 %	(96,0 – 99,6 %)	(92,6 – 100 %)	19 % (totale population)	32 % IFN, PI – telaprevir
POLARIS-2 [65]	12	1a	172/170	99 %	-	-	-	19 % (totale population)	23 % IFN
POLARIS-2 [65]	12	1b	59/57	97 %	-	-	-	19 % (totale population)	23 % IFN
POLARIS-4 [65]	12	1a	44/39	89 %	-	-	-	46 % (totale population)	99 % NS5B + NS3 inhibitor, NS5B inhibitor el. NS5A inhibitor
POLARIS-4 [65]	12	1b	22/21	95 %	-	-	-	46 % (totale population)	100 % NS5B + NS3 inhibitor, NS5B inhibitor el. NS5A inhibitor
ASTRAL-5 [67]	12	1a	66/63	95 % \$	87–99 %	-	-	18 % (totale population)	29 % (totale population)
ASTRAL-5 [67]	12	1b	12/11	92 % \$	62–100 %	-	-	18 % (totale population)	29 % (totale population)
ASTRAL-4 (+RBV) [68]	12	1a	54/51	94 %	85–99 %			100 % Child-Pugh B	54 % (totale population)
ASTRAL-4 (+RBV) [68]	12	1b	14/14	100 %	77–100 %			100 % Child-Pugh B	54 % (totale population)
ASTRAL-4 [68]	12	1a	50/44	88 %	76–96 %			100 % Child-Pugh B	64 % (totale population)
ASTRAL-4 [68]	12	1b	18/16	89 %	65–99 %			100 % Child-Pugh B	64 % (totale population)
ASTRAL-4 [68]	24	1a	55/51	93 %	82–98 %			100 % Child-Pugh B	47 % (totale population)
ASTRAL-4 [68]	24	1b	16/14	88 %	62–98 %			100 % Child-Pugh B	47 % (totale population)

Grå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet. CI: konfidensinterval, IFN, PI-teleprevir: patienter er behandlingserfarne med interferon- eller teleprevirbaserede behandlinger. NS5B + NS3 inhibitor, NS5B inhibitor el. NS5A inhibitor: patienter behandlet med de listede DAA-behandlingsregimer. Totale population: andelen af patienter er ikke opgjort pr. genotype men for den samlede studiearm/studiepopulation.
\$ 100 % af patienterne havde hiv-infektion.

Ledipasvir/sofosbuvir

For behandlingsnaive eller -erfarne patienter med interferonbaserede regimer uden cirrose, som blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger, var SVR12-raterne 94 – 100 %. Ved behandling af behandlingsnaive patienter uden cirrose i 8 uger var SVR12 94 %. Behandlingserfarne patienter med sofosbuvirbaserede regimer uden cirrose behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger, havde SVR12-rater mellem 79 – 100 %.

For behandlingsnaive patienter med cirrose behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger var SVR12-raterne mellem 96,9 - 100 %. Af ION-2-studiet fremgår det, at SVR12-raten for interferonerfarne patienter med cirrose behandlet med ledipasvir/sofosbuvir var 86,4 % og 81,8 % for patienter behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uger.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på SVR12-raterne ved 8 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir til behandlingsnaive genotype 1 patienter uden cirrose, 12 uger til interferonbehandlingserfarne genotype 1 patienter uden cirrose, samt til behandling af behandlingsnaive patienter med cirrose med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger sammenlignet med øvrige interventioner. Derimod finder fagudvalget, at der er klinisk betydende forskel ved behandling med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger til interferon og sofosbuvir behandlingserfarne patienter med cirrose sammenlignet med øvrige behandlingsregimer til behandling af behandlingserfarne patienter med genotype 1 med cirrose. Fagudvalget vurderer derfor, at ledipasvir/sofosbuvir er inferiørt til behandlingserfarne patienter med cirrose.

Table 10. SVR12-rater som viser effekten af ledipasvir/sofosbuvir for genotype 1

Ledipasvir/sofosbuvir									
Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	(N/n) SVR12 (CI) Uden cirrose	(N/n) SVR12 (CI) Cirrose	Cirrose andel i population	Behandlingserfaring
ION-3 [69]	8	1	215/202	94 %	90–97 %			0 %	0 %
ION-3 (+RBV) [69]	8	1	216/201	93 %	89–96 %			0 %	0 %
ION-1 [70]	12	1	214/211	99 %	96–100 %	(179/179) 100 % (98,0–100 %)	(33/32) 97 % (84,2–99,9 %)	16 %	0 %
ION-1 (+RBV) [70]	12	1	217/211	97 %	94–99 %	(178/178) 100 % (97,9 %–100 %)	(33/33) 100 % (89,4–100 %)	15 %	0 %
ION-1 [70]	24	1	217/212	98 %	95–99 %	(182/181) 99,5 % (97,0–100 %)	(32/31) 96,9 % (83,8–99,9 %)	15 %	0 %
ION-1(+RBV) [70]	24	1	217/215	99 %	97–100 %	(179/179) 100 % (98,0–100 %)	(36/36) 100 % (90,3–100 %)	17 %	0 %
ION-2 [71]	12	1	109/102	94 %	87–97 %	(87/83) 95,4 % (88,6–98,7 %)	(22/19) 86,4 % (66,1–97,1)	20 %	100 % IFN, PI
ION-2 (+RBV) [71]	12	1	111/107	96 %	91–99 %	(89/89) 100 % (95,9–100 %)	(22/18) 81,8 % (59,7–94,8 %)	20 %	100 % IFN, PI
ION-2 [71]	24	1	109/108	99 %	95–100 %	(87/86) 98,9 % (93,8–100 %)	(22/22) 100 % (84,6–100 %)	20 %	100 % IFN, PI
ION-2 (+RBV) [71]	24	1	111/110	99 %	95–100 %	(89/88) 98,9 % (93,8–100 %)	(22/22) 100 % (84,6–100 %)	20 %	100 % IFN, PI
ION-3 [69]	12	1	216/206	95 %	92–98 %			0 %	0 %
GS-US-337-0113 [72]	12	1	171/171	100 % +	98–100 %	-	-	24 %	51 %
GS-US-337-0113+ (RBV) [72]	12	1	170/167	98 % +	95–100 %	(60/60) 100 % (94,0–100 %)	(28/28) 100 % (87,7–100 %)	21 %	51 %

GS-US-337-0131 [73]	12	1	85/83	98 % *	92 – 100 %	-	(9/9) 100 % (66-100 %)	11 %	51 %
NCT02021656 [74]	12	1	93/92	99 %	94–100 %	-	(17/17) 100 % 81–100 %)	18 %	47/93
RESCUE [75]	12	1a	14/11	79 %	-			0 %	100 % SMV+SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + peg
RESCUE [75]	12	1b	1/1	100 %	-			0 %	
RESCUE (+RBV) [75]	12	1a	11/11	100 %	-			0 %	
RESCUE (+RBV) [75]	12	1b	4/4	100 %	-			0 %	
RESCUE (+RBV) [75]	12	1a	16/11	69 %	-			100 %	
RESCUE (+RBV) [75]	12	1b	5/5	100 %	-			100 %	
RESCUE [75]	24	1a	13/12	92 %	-			100 %	
RESCUE [75]	24	1b	7/6	86 %	-			100 %	
A5348 (+RBV) [75]	12	1	4/4	100 %	-	-	-	25 %	
A5348 [75]	24	1a	3/3	100 %	29–100 %			0 %	100 % (SOF + RBV, SOF + RBV + peg)

Grå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresumet. CI: konfidensinterval, IFN, PI: patienter er behandlingserfarne med interferon- eller proteaseinhibitor- (telaprevir eller boceprevir) baserede behandlinger. SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + peg: patienter er behandlet med en af de tre listede DAA-baserede behandlingsalternativer.

* Taiwanesisk population.

+ kun japansk population.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

De overordnede SVR12-rater var 92 - 100 % ved behandling af patienter med genotype 1 med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. I alle populationer indgik en andel cirrotiske patienter. Ved behandling af genotype 1a patienter i 8 uger var SVR12-raten 92 %, mens den tilsvarende var 97 % for patienter med genotype 1b. Fagudvalget noterer, at der var 8 %, som svigtede behandling af genotype 1a patienter uden cirrose, og 9 %, som svigtede behandling af genotype 1a patienter med cirrose ved behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger [65]). Derfor vurderer fagudvalget, at 12 uger kan overvejes til patienter med genotype 1a. For DAA-behandlingserfarne patienter lå SVR12-raterne mellem 96 – 100 % ved 12 ugers behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hvoraf 46 % af den samlede studiearm havde cirrose. Fagudvalget vurderer, at der for behandlingsnaive patienter uden cirrose ikke er klinisk betydende forskel ved behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger sammenlignet med øvrige interventioner. Fagudvalget fremhæver, at for DAA-behandlingserfarne patienter uden cirrose kan 12 ugers behandling overvejes. For patienter med cirrose vurderer fagudvalget, at der ved behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger ikke er klinisk betydende forskelle sammenlignet med de øvrige interventioner.

Tabel 11. SVR12-rater som viser effekten af sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for genotype 1

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir									
Studie	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	(N/n) SVR12 (CI) Uden cirrose	(N/n) SVR12 (CI) Cirrose	Cirrose andel i population	Behandlingserfaring
POLARIS-1 [76]	12	1a	101/97	96 %	90–99 %	-	-	46 % (totale population)	100 % NS5A inhibitor +/- NS5B inhibitor
POLARIS-1 [76]	12	1b	45/45	100 %	92–100 %	-	-	46 % (totale population)	100 % NS5A inhibitor +/- NS5B inhibitor
POLARIS-2 [65]	8	1a	169/155	92 %	-	-	-	18 % (totale population)	24 % INF
POLARIS-2 [65]	8	1b	63/61	97 %	-	-	-	18 % (totale population)	24 % INF
POLARIS-4 [76]	12	1a	54/53	98 %	-	-	-	46 % (totale population)	100 % DAA uden NS5A
POLARIS-4 [76]	12	1b	24/23	96 %	-	-	-	46 % (totale population)	100 % DAA uden NS5A

CI: konfidensinterval, INF: patienter er behandlingserfarne med interferonbaserede behandlinger. NS5A inhibitor +/- NS5B inhibitor: patienter behandlet med de listede DAA-behandlingsregimer. DAA uden NS5A patienter behandlet med DAA-baserede regimer dog uden NS5A. Totale population: andelen af patienter er ikke opgjort pr. genotype men for den samlede studiearm/studiepopulation.

Genotype 2

Til behandling af HCV genotype 2 er effekten af de 3 godkendte interventioner glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og sofosbuvir/velpatasvir vurderet på baggrund af SVR12-rater i forhold til cirrosestatus (tabel 12). Rækkefølgen, hvorved interventionerne er anført, er tilfældig og indikerer ingen prioritering i valg af behandlingsregimer.

Fagudvalget vurderer på baggrund af SVR12-rater for patienter med genotype 2 uden cirrose, at der ikke er klinisk betydende forskel ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger til behandlingsnaive patienter og sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger. Fagudvalget noterer, at det kan overvejes at behandle med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter. For patienter med cirrose vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel ved 12 ugers behandling med de indikerede behandlingsregimer glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og sofosbuvir/velpatasvir. På baggrund af den forholdsvist lille andel patienter med cirrose, som indgår i studiet for sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir [65], vurderer fagudvalget, at 8 ugers behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir til patienter med cirrose ikke kan ligestilles med øvrige behandlingsregimer til genotype 2, og anbefaler derfor 12 ugers behandling til patienter med cirrose ud fra data i POLARIS-1 og POLARIS-4-studierne.

SVR12-raterne lå mellem 97,8 – 98 % ved 8 ugers behandling med glecaprevir/pibrentasvir af behandlingsnaive og -erfarne genotype 2 patienter uden cirrose. For patienter behandlet i 12 uger lå SVR12-raten på 99 %. Behandlingsnaive og behandlingserfarne genotype 2 patienter med cirrose opnåede SVR12-rater på 100 % ved 12 ugers behandling. Ved behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir af behandlingsnaive og -erfarne genotype 2 patienter med og uden cirrose i 8 uger lå SVR12-raten på 97 %. Til sammenligning lå SVR12-raterne mellem 97 – 100 % ved behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger. Ved behandling af Child-Pugh B patienter (ikke en del af ligestillingsgrundlaget) med sofosbuvir/velpatasvir i

24 uger lå SVR12-raten på 75 % og 100 % ved 12 ugers behandling ± tillæg af ribavin, hvilket, fagudvalget vurderer, vil være forventeligt ved behandling af denne patientgruppe med dekomenseret cirrose.

Tabel 12. SVR12-rater som viser effekten af glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og sofosbuvir/velpatasvir for genotype 2

Studie	Længde (uger)	N/n	SVR12	95 % CI	Cirrose	Behandlingserfaring
Glecaprevir/pibrentasvir						
SURVEYOR-II, Part 4 [36]	8	145/142	98 %	94,1–99,3 %	0 %	12 % IFN, sof + RBV
ENDURANCE-2 [36]	12	196/195	99 %	98,5–100 %	0 %	30 % IFN, sof + RBV
EXPEDITION-1 [64]	12	31/31	100 %	-	100 %	25 % IFN, sof + RBV
CERTAIN-2 [63]	8	90/88	97,8 % +	-	0 %	17 % IFN
CERTAIN-1 substudy-2 [63]	12	18/18	100 % +	-	100 %	39 % IFN
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir						
POLARIS-1 [76]	12	5/5	100 %	48–100 %	46 % (totale population)	100 % (NS5A inhibitor +/- NS5B inhibitor)
POLARIS-2 [65]	8	63/61	97 %	-	18 % (totale population)	24 % INF
POLARIS-4 [76]	12	31/31	100 %	-	46 % (totale population)	100 % DAA uden NS5A
Sofosbuvir/velpatasvir						
POLARIS-2 [65]	12	53/53	100 %	-	19 % (totale population)	23 % IFN
POLARIS-4 [76]	12	33/32	97 %	-	46 %	100 % NS5B inhibitor + NS3 inhibitor, NS5B inhibitor, NS5A inhibitor
ASTRAL-1 [66]	12	104/104	100 %	96–100 %	19 % (totale population)	32 % IFN, PI – telaprevir
ASTRAL-2 [77]	12	134/133	99 %	-	14 %	15 % IFN
ASTRAL-5 [67]	12	11/11	100 % \$	40–100 %	18 % (totale population)	29 % (totale population)
ASTRAL-4 [68]	12	4/4	100 %	40–100 %	100 % Child-Pugh B	64 % (alle genotyper)
ASTRAL-4 + RBV [68]	12	4/4	100 %	19–99 %	100 % Child-Pugh B	54 % (alle genotyper)
ASTRAL-4 [68]	24	4/3	75 %	97–100 %	100 % Child-Pugh B	47 % (alle genotyper)

Grå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresumet. CI: konfidensinterval, IFN, sof + RBV, Pi-teleprevir: patienter er behandlingserfarne med regimer baseret på en af de listede midler. Totale population: andelen af patienter er ikke opgjort pr. genotype men for den samlede studiearm/studiepopulation.

Genotype 3

Til behandling af HCV-genotype 3 er effekten af de 4 godkendte interventioner daclatasvir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir vurderet på baggrund af SVR12-rater i forhold til cirrosestatus (tabel 13). Rækkefølgen, hvorved interventionerne er anført, er tilfældig og indikerer ingen prioritering i valg af behandlingsregimer.

Genotype 3 uden cirrose

På baggrund af data vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle på SVR12 ved behandling af patienter uden cirrose med genotype 3 med de angivne interventioner daclatasvir/sofosbuvir i 12 uger, glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger til behandlingsnaive og 12 uger til behandlingserfarne, sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger. Fagudvalget noterer, at det kan overvejes at behandle med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter.

Ved behandling af behandlingsnaive og -erfarne genotype 3 patienter uden cirrose med daclatasvir/sofosbuvir i 12 uger lå SVR12-raterne mellem 94 – 97 %. Ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir lå SVR12-raten på 95 % ved 8 ugers behandling, mellem 91 – 95 % ved 12 ugers behandling og på 95 % ved 16 ugers behandling. Ved behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger lå SVR12 raterne mellem 85 – 97 %. I studierne indgik andele af patienter med cirrose. I POLARIS-4-studiet, hvor SVR12 raten lå på 85 %, indgik 52 patienter. Af de 8, som ikke opnåede SVR12, vurderer fagudvalget på baggrund af de øvrige studier, at der i dette studie kan være tale om ophobning af negative risikofaktorer. Ved behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger lå SVR12-raten på 99 % i POLARIS-2-studiet, hvori en mindre andel af patienter havde cirrose (18 % opgjort på tværs af genotyper, som indgik i studiet). Ved 12 ugers behandling i populationer, hvori en større andel af patienterne havde cirrose, lå SVR12-raterne mellem 95 – 96 %.

Genotype 3 med cirrose

På baggrund af SVR12-data vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir i 12 uger, sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger til behandling af genotype 3 patienter med cirrose. Fagudvalget noterer, at det kan overvejes at behandle med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger til DAA-behandlingserfarne patienter. Fagudvalget vurderer, at der ved behandling med daclatasvir/sofosbuvir ± ribavirin er klinisk betydende forskel sammenlignet med de øvrige behandlingsregimer til behandling af genotype 3 patienter med cirrose. På denne baggrund vurderer fagudvalget at daclatasvir/sofosbuvir ± ribavirin er inferiørt til behandling af cirrotiske patienter med genotype 3.

SVR12-raterne var ved behandling af patienter med cirrose med daclatasvir/sofosbuvir mellem 53 – 63 %. Ved tillæg af ribavirin lå SVR12-raterne mellem 83 – 89 %. I et studie hvor post-transplanterede patienter indgik, og hvor en andel af disse havde cirrose, lå SVR12-raten på 91 %. Ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir i 12 uger lå SVR12 på 98 %. Ved 16 ugers behandling lå SVR12 på 95 %. I et studie (CERTAIN-1 substudy 2), hvori japanske nyreinsufficente (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) patienter indgik, og hvoraf en mindre andel havde cirrose (17 %), lå SVR12 på 83,3 %. Ved behandling i 8 uger med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir til patienter med cirrose lå SVR12 på 96 %. DAA-behandlingserfarne patienter, hvoraf 46 % af studiepopulationen havde cirrose blev behandlet med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger hvor SVR12 raterne var 95-96%.

Ved behandling af Child-Pugh B og C patienter med daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin lå SVR12-raten på 83 %. Ved behandling med sofosbuvir/velpatasvir til behandling af Child-Pugh B patienter lå SVR 12-raterne mellem 50 – 85 %. Fagudvalget vurderer, at disse SVR12-rater vil være forventelige ved behandling af patienter med dekompenaseret cirrose. Da der er meget få patienter med dekompenaseret cirrose, indgår Child-Pugh B og C populationerne ikke i ligestillingsgrundlaget. Behandling af disse populationer er vurderet af fagudvalget under øvrige forhold punkt 3.1.6.

Tabel 13. SVR12-rater som viser effekten af daclatasvir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og sofosbuvir/velpatasvir for genotype 3

Studie	Længde (uger)	N/n	SVR12	95 % CI	(N/n) SVR12 (CI) Uden cirrose	(N/n) SVR12 (CI) Cirrose	Cirrose andel i population	Behandlings-erfaring
Daclatasvir/sofosbuvir								
ALLY-3 [78]	12	101/91	90 %	83–95 %	(75/73) 97 % ()	(19/11) 58 % ()	19 %	0%
ALLY-3 [78]	12	51/44	86 %	74–94 %	(34/32) 94 % ()	(13/9) 63 % ()	25 %	100 % IFN, sof + RBV
ALLY-1 (+ RBV) [60]	12	11/10	91 % **	-			30 % (totale population)	41 % IFN
ENDURANCE 3 [62]	12	115/111	97 %	93–99,9 %			0 %	0 %
Ally-3+ [79]	12	24/21	87,5 %	67,5–97,3 %	(14/14) 100 % ()	(18/15) 83 % ()	75 %	75 % IFN, sof + RBV
Ally-3+ [79]	16	26/24	92,3 %	74,9–99,1 %		(18/16) 89 % ()	69,2 %	73,1 % IFN, sof + RBV
ALLY-1 (+RBV) [60]	12	6/5	83 %	-			Child-Pugh B, C	0 %
Glecaprevir/pibrentasvir								
ENDURANCE 3 [62]	8	157/149	95 %	91–98 %			0 %	0 %
ENDURANCE 3 [62]	12	233/222	95 %	93–98 %			0 %	0 %
CERTAIN-1 Substudy 2 [80]	12	12/10	83,3 % *	55,2–95,3 %	(10/8) 80 % ()	(2/2) 100 % ()	17 %	0 %
SURVEYOR-II, Part 3 [81]	16	22/21	95 %	78–99 %			0 %	100 %
SURVEYOR-II, Part 3 [81]	16	47/45	96 %	86–99 %			100 %	23 % IFN
SURVEYOR-II, Part 3 [81]	12	40/39	98 %	87–99 %			100 %	100 %
SURVEYOR-II, Part 3 [81]	12	22/20	91 %	72–97 %			0 %	100 %
Sofosbuvir/velpatasvir								
POLARIS-2 [65]	12	89/86	97 %	-	-	-	19 % (totale population)	23 % IFN
POLARIS-3 [65]	12	109/105	96 %	91–99 %	-	-	100 %	29 % IFN
POLARIS-4 [76]	12	52/44	85 %	-	-	-	46 %	100 % NS5B +/- NS3 inhibitor
ASTRAL-5 [67]	12	12/11	92 %	62–100 %	-	-	18 % (totale population)	29 % (alle genotyper)
ASTRAL-3 [77]	12	277/264	95 %	92–98 %	97 % ()	91 % ()	29 %	26 % IFN
ASTRAL-4 [68]	12	14/7	50 %	23–77 %			100 % Child-Pugh B	64 % (alle genotyper)
ASTRAL-4+ RBV [68]	12	13/11	85 %	55–98 %			100 % Child-Pugh B	54 % alle genotyper
ASTRAL-4 [68]	24	12/6	50 %	21–79 %			100 % Child-Pugh B	47 % IFN

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir								
POLARIS-1 [76]	12	78/74	95 %	87–99 %	-	(56/52) 93 % (83 – 98 %)	46 % (totale population)	100 % NS5A inhibitor +/- NS5B inhibitor
POLARIS-2 [65]	8	92/91	99 %	-	-	-	18 % (totale population)	24 % INF
POLARIS-3 [65]	8	110/106	96 %	91–99 %	-	-	100 %	32 % INF
POLARIS-4 [76]	12	54/52	96 %	-			46 % (totale population)	100 % DAA uden NS5A

Grå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet. CI: konfidensinterval, IFN, sof + RBV: behandlingserfarne patienter med interferonbaserede behandlinger eller sofosbuvir + ribavirin. SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + peg: patienter er behandlet med en af de tre listede DAA-baserede behandlingsalternativer.

Totale population: andelen af patienter er ikke opgjort pr. genotype men for den samlede studiearm/studiepopulation.

* 100 % eGFR < 30 mL/min/1,73 m² og kun japansk population.

** Post-transplantation.

Genotype 4

Til behandling af HCV-genotype 4 er effekten af de 7 godkendte interventioner elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin, daclatasvir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, ledipasvir/sofosbuvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir vurderet på baggrund af SVR12-rater i forhold til cirrostatus (tabel 14). Rækkefølgen, hvorved interventionerne er anført, er tilfældig og indikerer ingen prioritering i valg af behandlingsregimer.

Til patienter med genotype 4 uden cirrose vurderer fagudvalget, på baggrund af data, at der ikke er klinisk betydende forskel på SVR12 ved behandling med de angivne interventioner elbasvir/grazoprevir i 12 uger (kun behandlingsnaive), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin i 12 uger, daclatasvir/sofosbuvir i 12 uger, sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger (til DAA-behandlingsnaive) og glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger.

Ligeledes vurderer fagudvalget, at der, for patienter med genotype 4 med cirrose ikke er klinisk betydende forskel ved 12 ugers behandling med elbasvir/grazoprevir (behandlingsnaive), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin, daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin, sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger og glecaprevir/pibrentasvir i 12 uger. Fagudvalget vurderer derimod, at der ikke foreligger tilstrækkelige data til vurdering af effekten for ledipasvir/sofosbuvir til behandling af patienter med genotype 4 uafhængig af cirrostatus. Fagudvalget finder derved ikke, at ledipasvir/sofosbuvir kan ligestilles med de øvrige interventioner på baggrund af SVR12-raterne.

Ved behandling af genotype 4 patienter med elbasvir/grazoprevir i 12 uger lå SVR12-raterne mellem 91 – 100 %. I studierne indgik andele af patienter med cirrose. Meget få interferonbehandlingserfarne patienter indgik i studierne for elbasvir/grazoprevir, og fagudvalget finder derfor, at data er for sparsomme til at anbefale elbasvir/grazoprevir til behandlingserfarne patienter. SVR12-raten for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin var ved behandling af patienter uden cirrose i 12 uger på 96 % i TURQUISE-I part-2-studiet, og i AGATE-II-studiet, hvori der indgik en andel af patienter på 2 %, som havde cirrose, lå SVR12-raten på 94 %. For patienter med cirrose var SVR12-raterne mellem 93 – 98 % ved behandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin. SVR12-raten var ved behandling af genotype 4 patienter uden cirrose med daclatasvir/sofosbuvir i 12 uger på 96,7 %, og for patienter med cirrose var SVR12-raten 100 %. Ved behandling af patienter uden cirrose med glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger lå SVR12-raten på 93 % og på 99 % ved 12 ugers behandlingsvarighed. For patienter med cirrose var SVR12-raten 100 % ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir i 12 uger. Behandling af patienter med

sofosbuvir/velpatasvir gav SVR12-rater på mellem 98 - 100 % ved 12 ugers behandling i studier, hvori der indgik patienter med og uden cirrose. Ved behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger lå SVR 12-raten på 92 % i POLARIS-2-studiet, hvori en mindre andel af patienter havde cirrose (18 % opgjort på tværs af genotyper, som indgik i studiet). Ved 12 ugers behandling i populationer, hvor der indgik en større andel af patienterne med cirrose, lå SVR12-raterne mellem 91 – 100 %.

Tablet 14. SVR12-rater som viser effekten af grazoprevir/ elbasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin, daclatasvir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir ledipasvir/sofosbuvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for genotype 4

Studie	Længde (uger)	N/n	SVR12	95 % CI	Cirrose	Behandlingserfaring
Elbasvir/grazoprevir						
C-EDGE CO-STAR [46] **	12	12/11	91,7 % *	61,5–99,8 %	20,6 % (totale population)	0 %
C-EDGE CO-STAR [46] ** - deferred	12	6/6	100 % *	54,1–100 %	20,6 % (totale population)	0 %
C-EDGE IBLD [47]	12	12/11	91,7 % †	-	24,3 % (F4)	50,5 % IFN
C-EDGE Head -2 -Head [42]	12	6/6	100 %	-	17,1 %	22,5 % IFN-baseret
C-EDGE Treatment-Naïve [43]	12	18/18	100 %	82–100 %	22 % (totale population)	0 %
C-EDGE CO-INFECTION [44]	12	28/27	96,4 % \$	81,7–99,9 %	35 % (totale population)	0 %
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV						
AGATE-II [82]	12	100/94	94 % +	88–97 %	2 %	51 %
AGATE-II [82]	12	31/30	97 % +	84–99 %	97 %	52 %
AGATE-II [82]	24	29/27	93 % +	78–98 %	100 %	48 %
TURQUOISE-I part -2 [52]	12	28/27	96 %	82,3–99,4 %	0 %	39 % IFN, sof + RBV
AGATE-I [83]	12	59/57	97 %	86,7–99,2 %	100 %	49 % IFN
AGATE-I [83]	16	61/60	98 %	89,6–99,8 %	100 %	51 % IFN
Daclatasvir/sofosbuvir						
ALLY-1 (+RBV) [60]	12	4/4	100 %	-	Child-Pugh A, B, C	-
- (fase3/4) (generisk) [84]	12	60/58	96,67 % +	88,64–99 %	0 %	20 % IFN
Glecaprevir/pibrentasvir						
SURVEYOR-II, Part 4 [36]	8	46/43	93 %	83,6–97,3 %	0 %	16 % IFN, sof + RBV
ENDURANCE-4 [36]	12	76/75	99%	-	0 %	32 % IFN, sof + RBV
EXPEDITION-1 [64]	12	16/16	100 %	-	100 %	25 % IFN, sof + RBV
Sofosbuvir/velpatasvir						
POLARIS-2 [65]	12	57/56	98 %	-	19 % (totale population)	23 % IFN
ASTRAL-5 [67]	12	5/5	100 %	48 – 100 %	18 % (totale population)	29 % (totale population)
ASTRAL-4 [68]	12	4/4	100 %	40–100 %	100 % Child-Pugh B	64 % (alle genotyper)
ASTRAL-4 (+RBV) [68]	12	2/2	100 %	16–100 %	100 % Child-Pugh B	54 % (alle genotyper)
ASTRAL-4 [68]	24	2/2	100 %	16–100 %	100 % Child-Pugh B	47 % (alle genotyper)

ASTRAL-1 [66]	12	116/116	100 %	97–100 %	19 % (totale population)	32 % IFN eller PI – telaprevir
Ledipasvir/sofosbuvir						
RESCUE [75]	12	1/1	100 %	-	0 %	100 % SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + pegIFN
RESCUE (+RBV) [75]	12	2/2	100 %	-	0 %	100% SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + pegIFN
RESCUE [75]	24	3/3	100 %	-	100 %	100% SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + pegIFN
RESCUE (+RBV) [75]	12	3/3	100 %	-	100 %	100% SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + pegIFN
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir						
POLARIS-1 [76]	12	22/20	91 %	71 – 99 %	46 % (totale population)	100 % NS5A inhibitor +/- NS5B inhibitor
POLARIS-2 [65]	8	63/58	92 %	-	18 % (totale population)	24 % INF
POLARIS-4 [76]	12	19/19	100 %	-	46 % (totale population)	100 % DAA uden NS5A

Grå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresuméet. CI: konfidensinterval, IFN, sof + RBV: behandlingserfarne patienter med interferonbaserede behandlinger eller sofosbuvir + ribavirin. SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + peg: patienter er behandlet med en af de tre listede DAA-baserede behandlingsalternativer.

Totale population: andelen af patienter er ikke opgjort pr. genotype men for den samlede studiearm/studiepopulation.

* afvænningsbehandling.

⌘ 100 % (seglcelleanæmi, b-thalassemi, hæmofili A/B, von Willebrands sygdom).

§ 100 % HIV-inficerede.

+ kun Egyptere.

SVR12-data på tværs af genotyper

I tabel 15 ses SVR12-data fra studier, hvori andele af patienter med forskellige genotyper indgik for interventionerne daclatasvir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir og ledipasvir/sofosbuvir. Fagudvalget har diskuteret data fra nedenstående studier og finder, at disse er i overensstemmelse med øvrige SVR12-data for de individuelle behandlingsregimer og genotyper, men studierne har ikke indgået i ligestillingsgrundlaget for de enkelte genotyper.

Nedenstående data i tabel 15 viser, at SVR12-raterne for patienter med HIV-infektion, behandlet med daclatasvir/sofosbuvir og ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger, var hhv. 97 - 98 % og 96 %. For interferonbehandlingserfarne patienter, hvor en andel var nyreinsufficente behandlet med glecaprevir/pibrentasvir i 12 uger, lå SVR12-raterne mellem 98 – 100 %. Ved behandling af DAA-behandlingserfarne patienter med glecaprevir/pibrentasvir i 12 eller 16 uger lå SVR12 på hhv. 89 % og 91 %. I et studie (CERTAIN-1 substudy 2), som kun omfattede japanske patienter, var SVR12-raten 94 %.

Tabel 15. Oversigt over studier omfattende patienter med forskellige genotyper.

Studie	Længde (uger)	Genotype	N/n	SVR12	95 % CI	Cirrose	Behandlingserfaring
Daclatasvir/sofosbuvir							
ALLY-2 [61]	12	1,2,3,4 (82 % GT1)	101/98	97,0 % \$	91,6–99,4 %	9 %	0 %
ALLY-2 [61]	12	1,2,3,4 (85 % GT1)	52/51	98,1 % \$	98,7–100 %	29 %	100 % IFN, sof + RBV
ALLY-2 [61]	8	1,2,3,4 (82 % GT1)	50/38	76 % \$	61,8–86,9 %	10 %	0 %
Glecaprevir/pibrentasvir							
EXPEDITION-4 [85]	12	1,2,3,4,5,6	104/102	98 % *	95–100 %	19 %	42 % IFN, sof + RBV
CERTAIN-1 Substudy 2 [80]	12	1 = 25 %, 2 = 75 %	12/12	100 % ** +	75,8–100 %	17 %	25 % IFN
CERTAIN-1 Substudy 2 [80]	12	1 = 97 %, 2 = 3 %	33/31	93,9 % +	80,4–98,3 %	12 %	100 % DAA
MAGELLAN-1 part 2 [86]	12	1 = 98 % 4 = 2 %	44/39	89 %	76–95 %	34 %	100 % NS3/4A eller NSSA
MAGELLAN-1 part 2 [86]	16	1 = 94 % 4 = 6 %	47/43	91 %	80–97 %	26 %	100 % NS3/4A eller NSSA
Ledipasvir/sofosbuvir							
ION-4 [87]	12	1 = 98 %, 4 = 2 %	335/322	96 % \$	93–98 %	20 %	55 %

Grå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresumet. CI: konfidensinterval, IFN, sof + RBV: behandlingserfarne patienter med interferonbaserede behandlinger eller sofosbuvir + ribavirin. SMV + SOF ± RBV, SOF + RBV, SOF + RBV + peg: patienter er behandlet med en af de tre listede DAA-baserede behandlingsalternativer.

Totale population: andelen af patienter er ikke opgjort pr. genotype men for den samlede studiearm/studiepopulation.

\$ 100 % HIV-inficerede.

* CKD-stadie 4-5.

** 92 % eGFR > 30 mL/min/1.73 m².

+ kun Japanere.

Sammenlignede studier

Ud fra litteratursøgningen er der identificeret få direkte sammenlignede studier. Tabel 16 viser hvilke studier, som har foretaget direkte sammenligninger mellem forskellige behandlingsregimer samt data for disse studier. SVR12-data, som er angivet for individuelle genotyper, fremgår også under hver enkelt genotype i ovenstående tabeller for de forskellige behandlingsregimer. I studier, hvor patienter med forskellige genotyper indgik, viste en sammenlignende analyse fra POLARIS-2-studiet, at behandling af DAA-behandlingsnaive patienter i 8 uger med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir giver en SVR12-rate, der er 3,2 procentpoint lavere end ved behandling i 12 uger med sofosbuvir/velpatasvir. For DAA-behandlingsnaive genotype 3 patienter var SVR12 95 % både for patienter behandlet med sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger. I CERTAIN-1-studiet, som omhandlede en japansk population, blev glecaprevir/pibrentasvir sammenlignet med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir til behandling af patienter med genotype 1. Selvom dasabuvir ikke er tillagt ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, som det foreskrives til behandling af genotype 1 patienter jf. produktresumet for Viekirax [88], opnås SVR12 på 99 %. Til sammenligning opnås en SVR12-rate på 100 % for patienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir i 8 uger, hvilket giver en absolut forskel på 0,9 procentpoint i favør af glecaprevir/pibrentasvir. Til behandling af patienter uden cirrose med genotype 3 opnås en SVR12-rate, der er 1,2 procentpoint lavere ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir sammenlignet med daclatasvir/sofosbuvir. Fagudvalget vurderer på baggrund af data fra de sammenlignende studier, at disse er i overensstemmelse med øvrige SVR12-

rater for de individuelle behandlingsregimer og genotyper, og at der ikke er klinisk betydende forskel mellem behandlingsregimerne, hvorfor dette ikke påvirker ligestillingsgrundlaget. Fagudvalget noterer dog, at sofosbuvir/velpatasvir giver lavere SVR12-rater end sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for DAA-behandlingserfarne patienter med genotype 1a på hhv. 89 % og 98 % og med genotype 3 på hhv. 85 % og 96 %. For patienter, der svigter på 2. generations-DAA-behandling, foreligger endnu ikke tilstrækkelige data til en rekommandation. Der er tale om få patienter, og behandlingen af hver enkelt må tilpasses ud fra tidligere regimer og forekomst af resistensmutationer.

Tablet 16: Oversigt over sammenlignede studier

Studie	Intervention Komparator	Længde (uger)	GT	N/n	SVR12	95 % CI	Cirrose	Behandlings- erfaring	Sammenlig- nende analyse
POLARIS-4 [76]	Sof/vel/vox	12	1a	53/53	98 %	-	46 % (totale population)	100 % DAA uden NS5A	-
	Sof/vel	12	1a	44/39	89 %	-			
	Sof/vel/vox	12	1b	24/23	96 %	-			
	Sof/vel	12	1b	22/21	95 %	-			
	Sof/vel/vox	12	2	31/31	100 %	-			
	Sof/vel	12	2	33/32	97 %	-			
	Sof/vel/vox	12	3	54/52	96 %	-			
	Sof/vel	12	3	52/44	85 %	-			
POLARIS-3 [65]	Sof/vel/vox	8	3	110/106	96 %	91–99 %	100 %	32 % IFN	
	Sof/vel	12	3	109/105	96 %	91–99 %	100 %	29 % IFN	
POLARIS-2 [65]	Sof/vel/vox	8	1-6	501/477	95 %	93–97 %	18 %	24 % IFN	-3,2 procentpoint (-6,0 – (- 0,4))
	Sof/vel	12	1-6	440/432	98 %	96–99 %	19 %	23 % IFN	
CERTAIN-1 substudie 1 [59]	Gle/pib*	8	1	106/105	99 % +	-	0 %	27 %	0,9 procentpoint (-2,8 – 0,9 %)
	ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	12	1	52/52	100 % +	-	0 %	29 % IFN	
Endurance - 3 [62]	Gle/pib	12	3	233/222	95 %	93–98 %	0 %	0 %	- 1,2 procentpoint (-5,6 – 3,1)
	Dac/sof	12	3	115/111	97 %	93–99,9 %	0 %	0 %	

Grå felter markerer, hvor behandlingsregimet ikke er anbefalet i produktresumeeet. CI: konfidensinterval, IFN: behandlingserfarne patienter med interferonbaserede behandlinger. DAA uden NS5A patienter er behandlet med DAA-behandlingsregimer dog uden NS5A.

+ Kun Japanere.

* Kun randomiserede indgår i analyse.

Alvorlige bivirkninger (SAR)

Vurdering af alvorlige bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint ikke er opnået (se tabel 17), og lægemidlerne vurderes derfor at være ligeværdige, hvad angår alvorlige bivirkninger. Generelt er der få alvorlige bivirkninger registreret for de enkelte behandlingsregimer [30–32,34,35,37,39,40].

Fagudvalget vurderer dog, at behandling uden ribavirin er at foretrække for at mindske potentielle alvorlige bivirkninger, såsom anæmi.

Tabel 17. Oversigt over alvorlige bivirkninger for de enkelte interventioner

Intervention	Alvorlige bivirkninger registreret i EPAR (N = Antal patienter inkluderet i analysesæt)	Absolut risiko
Elbasvir/grazoprevir	2 (1033)	0,2 %
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	1 (588)	0,2 %
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin	10 (2044)	0,5 %
Glecaprevir/pibrentasvir	1 (2265)	0,04 %
Ledipasvir/sofosbuvir	4 (1080)	0,4 %
Daclatasvir/sofosbuvir	0	0
Sofosbuvir/velpatasvir	0	0
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	0	0

Elbasvir/grazoprevir

Af EPAR'en for Zepatier fremgår det, at der er blevet rapporteret 2 alvorlige bivirkninger for elbasvir/grazoprevir i det samlede integrerede datasæt for de kliniske forsøg på 1033 patienter. Den absolutte risiko er udregnet til 0,2 % for elbasvir/grazoprevir. I de kliniske studier for elbasvir/grazoprevir (Bruchfeldt 2017, Dore 2016, Hezode 2017, Kumada 2017) fremgår det, at der i alt blev registreret 1 alvorlig uønsket hændelse relateret til behandling (serious adverse reaction) i de 102 patienter, som indgik i C-Surfer studiet, 1 alvorlig uønsket hændelse relateret til behandling (serious adverse reactions) i de 201 patienter, som indgik i C-EDGE-CO STAR-studiet, 1 alvorlig uønsket hændelse relateret til behandling (serious adverse reaction) i de 107 patienter, som indgik i C-EDGE IBLD-studiet og 2 alvorlige uønskede hændelser relateret til behandling (serious adverse reactions) i de 227 patienter, som indgik i et studie (NCT02203149) ved behandling med elbasvir/grazoprevir.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin

Af EPAR'en for Exviera fremgår det, at 1 alvorlig bivirkning blev rapporteret for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, og 10 alvorlige bivirkninger blev rapporteret for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin i det samlede analysesæt på hhv. 588 og 2044 patienter [31,32]. De absolutte risikoer er udregnet til 0,2 % og 0,5 % for hhv. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin. I de kliniske studier fremgår det, at 2 alvorlige uønskede hændelser (serious adverse reactions) forekom i det kliniske studie TURQUOISE-I part 2, i de 200 patienter som indgik, hvoraf den ene var relateret til ribavirin. De resterende alvorlige uønskede hændelser relateret til ribavirin er ikke beskrevet i de udvalgte artikler.

Glecaprevir/pibrentasvir

For glecaprevir/pibrentasvir blev der registreret 1 alvorlig bivirkning, transitorisk cerebral iskæmi, i ENDURANCE-2-studiet, hvori 202 patienter indgik [36]. I overensstemmelse hermed fremgår det af EPAR'en for Maviret, at der i det samlede analysesæt på 2265 patienter forekom 1 alvorlig bivirkning [35], hvorfor den absolutte risiko er udregnet til 0,04 %.

Ledipasvir/sofosbuvir

Der blev registreret 4 alvorlige bivirkninger, akut mesenterisk venetrombose, hæmning af faktor VIII i en patient med kendt hæmofili, salpingitis og hovedpine, i de kliniske studier for ledipasvir/sofosbuvir. Den absolutte risiko er udregnet til 0,4 % (4/1080) [37]. For ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin er det opgjort i en

publiceret artikel, at der forekom 2 alvorlige uønskede hændelser relateret til behandlingen ud af de 170 patienter, som indgik i studiet [72].

Daclatasvir/sofosbuvir

Der er ikke registreret alvorlige bivirkninger i de kliniske studier for daclatasvir/sofosbuvir [34].

Sofosbuvir/velpatasvir

Der er ikke registreret alvorlige bivirkninger i de kliniske studier for sofosbuvir/velpatasvir [39].

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Der er ikke registreret alvorlige bivirkninger i de kliniske studier for sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir [40].

Kvalitativ vurdering af bivirkninger

Kvalitativ vurdering af bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem de enkelte behandlingsregimer i forhold til de registrerede bivirkninger med undtagelse af behandlingsregimer, som inkluderer samtidig administration af ribavirin. Vurderingen vanskeliggøres dog af, at der kun foreligger få head-to-head-studier og studier, hvor der indgår en placeboarm. Med disse forbehold vurderer fagudvalget, at bivirkninger forbundet med 2. generations-DAA-behandling generelt er milde i sværhedsgrad og af sammenlignelig karakter de forskellige behandlingsregimer imellem. Bivirkningerne er ikke opgjort for de enkelte genotyper, men er vurderet samlet inden for de enkelte behandlingsregimer. De hyppigst forekommende bivirkninger er hovedpine, træthed, kvalme og diarre, hvor frekvensen varierer lidt afhængig af behandlingsregime. Fagudvalget vurderer, at der for behandlingsregimer, hvori der indgår ribavirin, er højere forekomst af bivirkninger, specielt anæmi og træthed, hvorfor regimer uden ribavirin foretrækkes, såfremt effekten kan ligestilles.

Elbasvir/grazoprevir

Som det ses af tabel 18, var de hyppigst (forekommer ved > 10 %) rapporterede bivirkninger for elbasvir/grazoprevir i de kliniske studier træthed og hovedpine. Dernæst forekommer bivirkninger som kvalme, asteni og søvnløshed med almindelig hyppighed. Det fremgår yderligere af EPAR'en, at størstedelen af bivirkninger var milde eller moderate i sværhedsgrad [30]. Den procentvise fordeling i tabel 18 er opgjort for registrerede bivirkninger i fase 3-studierne samt det samlede analysesæt for elbasvir/grazoprevir (fase 2 og fase 3-studier). Det fremgår af tabellen, at der ikke er nogen nævneværdig forskel på den procentvise fordeling af bivirkninger i elbasvir/grazoprevirgruppen sammenlignet med placebogruppen, og at denne fordeling også er sammenlignelig med bivirkninger registreret i fase 2 og 3-analysesættet [30].

Tabel 18. Meget almindelige og almindelige bivirkninger ved elbasvir/grazoprevir registreret i C-EDGE-studierne samt bivirkninger registreret i det samlede analysesæt for fase 2 og fase 3-studier [30]

Bivirkninger	C-EDGE, C-EDGE CO-INFECTON og C-EDGE – behandlingserfarne		Fase 2 og fase 3 analyseset
	Elbasvir/grazoprevir N = 639	Placebo N = 105	Elbasvir/grazoprevir N = 1033
Træthed	10,6 %	9,5 %	12,0 %
Hovedpine	9,5 %	8,6 %	11,5 %
Kvalme	4,9 %	4,8 %	4,9 %
Asteni	2,7 %	1,9 %	4,6 %
Søvnløshed	2,2 %	2,9 %	2,5 %
Svimmelhed	1,7 %	3,8 %	N/A
Nedsat appetit	1,6 %	0,0 %	N/A
Pruritus	1,1 %	6,7 %	1,4 %

N/A = Not available, der findes ingen data for dette.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin

Den procentvise fordeling af bivirkninger registreret i de kliniske studier for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin kan ses i tabel 19. I de placebokontrollerede studier (SAPPHIRE-I og II) var der en numerisk større andel af patienter i den aktive behandlingsgruppe (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin), der fik bivirkninger som træthed, kvalme, pruritus, søvnløshed, asteni og anæmi (se tabel 19) [31,32]. De samme bivirkninger forekom også hyppigere i de kliniske fase 3-studier (PEARL-II, III og IV) i patienter behandlet med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin sammenlignet med patienter behandlet med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir uden ribavirin. Fagudvalget vurderer, at den numerisk øgede hyppighed af disse bivirkninger sandsynligvis skyldes ribavirin. Desuden var serum bilirubin forhøjet hos patienter, der blev behandlet med ribavirin (5,2 % af patienterne versus 0,4 % uden ribavirin).

Specielt bemærker fagudvalget, at behandling med ribavirin øger antal tilfælde af anæmi.

Tabel 19. Meget almindelige og almindelige bivirkninger ved ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin registreret i SAPPHIRE-I og II-studierne samt bivirkninger registreret i det samlede analysesæt for fase 3-studierne PEARL-II, III og IV

Bivirkninger	SAPPHIRE-I og II		PEARL-II, III og IV - fase 3 analyseset	
	Ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + dasabuvir+ ribavirin N = 770	Placebo N = 225	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin N = 401	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir N = 509
Træthed	34,2 %	26,3 %	29,9 %	26,5 %
Kvalme	22,3 %	14,9 %	15,7 %	8,4 %
Pruritus	15,7 %	4,3 %	12,0 %	6,1 %
Søvnløshed	14,0 %	7,5 %	12,2 %	5,1 %
Asteni	13,5 %	6,7 %	9,0 %	3,9 %
Anæmi	5,3 %	0	7,5 %	0,2 %

Daclatasvir/sofosbuvir

De hyppigste bivirkninger (forekommer i $\geq 1\%$) rapporteret i de kliniske studier for daclatasvir/sofosbuvir var hovedpine og træthed, som forekom i $\geq 1/10$ af patienterne og søvnløshed, svimmelhed, migræne, kvalme, diarre, led og muskelsmerter, som forekom i $\geq 1/100$ til $< 1/10$ af patienterne. Størstedelen af bivirkninger, som blev registreret i de kliniske forsøg med daclatasvir/sofosbuvir, var milde ($< \text{grad } 3$) [33]. De hyppigste bivirkninger rapporteret i de kliniske studier for daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin var anæmi, hovedpine, kvalme og træthed ($\geq 1/10$). Desuden var almindelige bivirkninger som nedsat appetit, søvnløshed, irritabilitet, svimmelhed, migræne, hedeture, dyspnø, hoste, tilstoppet næse, mave-tarm gener som diarre, opkastning, abdominalsmerter, gastroøsofageal refluks sygdom, obstipation, mundtørhed og flatulens, som forekom i $\geq 1/100$ til $< 1/10$. Yderligere almindelige bivirkninger var hudpåvirkninger som udslæt, alopeci, pruritus og tør hud samt muskelsmerter.

Glecaprevir/pibrentasvir

Den procentvise fordeling af bivirkninger registreret i ENDURANCE-2-studiet samt fordelingen af bivirkninger registreret i det samlede analysesæt af fase 2 og fase 3-studier kan ses i tabel 20. Det fremgår af tabellen, at der ikke er nogen nævneværdig forskel på den procentvise fordeling af bivirkninger i glecaprevir/pibrentasvirgruppen sammenlignet med placebogrupperne, og at denne fordeling også er sammenlignelig med bivirkninger registreret i det samlede analysesæt [35].

Tabel 20. Meget almindelige og almindelige bivirkninger ved glecaprevir/pibrentasvir registreret i ENDURANCE-2-studiet samt bivirkninger registreret i det samlede analysesæt for fase 2 og fase 3-studier

Bivirkninger	ENDURANCE-2		Fase 2 og fase 3 analysesæt
	Glecaprevir/pibrentasvir N = 202	Placebo N = 100	Glecaprevir/pibrentasvir N = 2265
Hovedpine	8,9 %	6 %	13,2 %
Træthed	8,4 %	8 %	11,4 %
Kvalme	6,4 %	3 %	7,6 %
Diarre	5 %	2 %	3,8 %
Abdominal distension	3,5 %	1 %	1,0 %
Søvnløshed	3 %	1 %	2,4 %
Kløe	2,5 %	2 %	3,3 %
Abdominal smerte	0,5 %	0 %	1,3 %

De hyppigste bivirkninger rapporteret i de kliniske studier for patienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir var hovedpine og træthed (incidens $\geq 10\%$ patienter). Derudover er diarre, kvalme og asteni fremhævet i produktresuméet som almindelige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) forbundet med behandling af glecaprevir/pibrentasvir. Det fremgår yderligere, at bivirkningerne overordnet set er af samme art og sværhedsgrad hos patienter med cirrose som hos patienter uden cirrose.

Ledipasvir/sofosbuvir

For ledipasvir/sofosbuvir var de hyppigste bivirkninger, som forekom i de kliniske studier, hovedpine og træthed. Disse forekom i $\geq 10\%$ patienter. Almindelige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) registreret hos patienter i behandling med ledipasvir/sofosbuvir er udslæt [38]. Ved tillæg af ribavirin var de hyppigste bivirkninger i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for ribavirin. For patienter med

dekompen­seret cirrose blev der ikke detek­teret nogen nye bivirkninger, selvom bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger, opstod hyppigere end i studier, hvor dekompen­serede patienter var ekskluderet.

Sofosbuvir/velpatasvir

Bivirkninger ved sofosbuvir/velpatasvir blev opgjort sammen­lignet med placebo i et placebo-kontrolleret studie ASTRAL 1 [89], som ses i tabel 21. EMA har desuden lavet en samlet opgørelse over bivirkninger registreret i fase 3-studier for sofosbuvir/velpastavir. Som det ses af tabel 22, var de hyppigst rapporterede bivirkninger, som opstod hos patienter, der blev behandlet med sofosbuvir/velpatasvir hovedpine og træthed (incidens $\geq 10\%$). Disse og andre bivirkninger blev rapporteret med sammen­lignelige hyppigheder hos patienter i placebo­gruppen og hos sofosbuvir/velpatasvir behandlede patienter. Fagudvalget vurderer ud fra tabel 22, at der ikke er nogen nævneværdig forskel på den procentvise fordeling af bivirkninger i sofosbuvir/velpatasvir­gruppen sammen­lignet med placebo­gruppen [39].

Tabel 21. Bivirkninger ved sofosbuvir/velpatasvir registreret i ASTRAL 1-studiet [89]

Bivirkninger	ASTRAL 1	
	Sofosbuvir/velpatasvir N = 624	Placebo N = 116
Nervesystemet	25,8 %	25,9 %
Træthed eller asteni	19,9 %	19,0 %
Mave-tarm systemet	19,9 %	15,5 %
Psykiske forstyrrelser	11,4 %	12,1 %
Knogler og muskler	6,7 %	8,6 %
Hudrelaterede	5,8 %	4,3 %
Forkølelseslignende symptomer	1,6 %	0,0 %

Tabel 22. Meget almindelige og almindelige bivirkninger (forekommer i $> 1\%$) ved sofosbuvir/velpatasvir registreret i ASTRAL 1-3-studierne [39,89]

Bivirkninger	ASTRAL 1-3	
	Sofosbuvir/velpatasvir N = 1035	Placebo N = 116
Hovedpine	21,1 %	21,6 %
Træthed	15,7 %	15,5 %
Kvalme	9,5 %	8,6 %
Søvnløshed	5,4 %	6,0 %
Asteni	4,0 %	3,4 %
Irritabilitet	3,5 %	2,6 %
Svimmelhed	3,0 %	1,7 %
Kløe	2,2 %	2,6 %

Bivirkninger for patienter med dekompen­seret cirrose er opgjort ud fra ASTRAL-4-studiet, hvor det fremgår, at anæmi forekom hyppigere for patienter behandlet med sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin sammen­lignet med patienter behandlet med sofosbuvir/velpatasvir uden tillæg af ribavirin [68]. I produktresumeeet for sofosbuvir/velpatasvir er angivet, at grad 3 og 4 bivirkninger er mere almindelige hos patienter med dekompen­seret cirrose, samt at de observerede bivirkninger var konsistente med de forventede kliniske følgevirkninger af dekompen­seret leversygdom eller ribavirins kendte bivirkningsprofil [39].

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

De hyppigste bivirkninger for sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir var hovedpine, træthed, diarre og kvalme. Det fremgår af tabel 23, at der ikke er nævneværdig forskel på frekvensen af hovedpine og træthed registreret for sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og sofosbuvir/velpatasvir, der indgik som komparator i studierne. Hos patienter behandlet med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ses en øget forekomst af diarre og kvalme sammenlignet med sofosbuvir/velpatasvir, hvilket stemmer overens med velkendte gastrointestinale bivirkninger af proteasehæmmere (her voxilaprevir). Der ses desuden en øget forekomst af hovedpine hos patienter behandlet med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og sofosbuvir/velpatasvir sammenlignet med placebo. Der er derimod ingen nævneværdig forskel på forekomsten af diarre hos patienter behandlet med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sammenlignet med placebogruppen.

Tabel 23. Bivirkninger ved sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir registreret i fase 3-studierne POLARIS 1-4, som forekommer i > 5 % af patienterne [40]

Bivirkninger	POLARIS 1-4			
	Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir 8 uger N = 611	Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir 12 uger N = 445	Sofosbuvir/ velpatasvir N = 700	Placebo N = 152
Hovedpine	19,3 %	21,8 %	19,1 %	13,8 %
Træthed	16,7 %	18,2 %	15,1 %	15,1 %
Diarre	13,3 %	13,5 %	3,3 %	9,2 %
Kvalme	13,3 %	11,7 %	6,3 %	6,6 %

Livskvalitet

Livskvalitet er ikke opgjort for alle behandlingsregimer, da der ikke findes studier herfor. Desuden er der stor forskel i, hvordan data er opgjort og hvilke data, som er rapporteret. Data kan således ikke sammenlignes direkte de forskellige studier imellem. Data for livskvalitet er fundet i den udvalgte litteratur for elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og ledipasvir/sofosbuvir. Generelt ses en numerisk stigning i livskvalitet fra baseline for de patienter, som modtager behandling, og som opnår SVR12. Ligeledes ses en stigning i livskvalitet efter endt behandling (SVR0) sammenlignet med placebo. Det er fagudvalgets kliniske erfaring, at det vil være afgørende for patienternes livskvalitet, at de modtager behandling, og i mindre grad hvilken behandling som gives, da alle 2. generations DAA-behandlinger er kurative. I tiden efter behandling vil livskvaliteten afhænge af, om SVR blev opnået, men det er sandsynligvis mindre relevant, hvilken behandling der blev brugt til at opnå SVR. Oversigt over studier, som rapporterer livskvalitet samt data, kan ses i tabel 24.

Table 24. Data for livskvalitet opgjort på studieniveau

Intervention	Studie	Værktøj	Livskvalitetsdata
Elbasvir/grazoprevir [45]	C-SURFER Immediate behandlingsarm (blindet)	SF36	Ved endt behandling sammenlignet med baseline: SF36: signifikant stigning i et domæne (general health; 4,6 point, 95 % CI:1,4-7,9), ikkesignifikant numerisk stigning i yderligere 4 livskvalitetsdomæner ved endt behandling (SVRO).
	C-SURFER placebo behandlingsarm (blindet)	SF36	Ved endt placebobehandling sammenlignet med baseline: SF36: ikkesignifikant numerisk fald i alle undtagen 2 livskvalitets domæner. Ingen signifikant forskel mellem grupperne. Efter placebobehandlingen fik patienterne aktiv behandling, hvor livskvalitetsdata var sammenligneligt med "immediate treatment"-armen.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- RBV [50]	MALACHITE-I MALACHITE-II	SF36	Ved endt behandling sammenlignet med baseline blev livskvalitet målt på SF36 og opgjort som en samlet analyse af 2 studier. Hhv. 46 % og 58 % af patienter, som modtog behandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- RBV, viste numerisk forbedring på mental komponentscore og fysisk komponentscore.
Sofosbuvir/velpatasvir [90]	ASTRAL 2 ASTRAL 3	SF36, FACIT-F, CLDQ-HCV, WPAI:SHP	Ved 12 uger efter behandling: Gennemsnitlig stigning i livskvalitetsmåleredskaberne SF36, FACIT-F, CLDQ-HCV, WPAI:SHP ved endt behandling (SVRO): +4,5 på alle patientrelaterede outcomes (PROs) fra baseline. Gennemsnitlig stigning ved SVR12: 5,8 på alle PROs fra baseline. Gennemsnitlig stigning ved SVR24: 6,9 på alle PROs fra baseline.
Sofosbuvir/velpatasvir [89]	ASTRAL 1	SF36, FACIT-F, CLDQ-HCV, WPAI:SHP	Ved 12 uger efter behandling: Gennemsnitlig stigning i livskvalitetsmåleredskaberne SF36, FACIT-F, CLDQ-HCV, WPAI:SHP: +3,7 (for patienter der opnåede SVR12) vs. -2,6 for placebo. Signifikant stigning fra baseline i alle domæner undtagen 4. Gennemsnitlig stigning fra baseline 24 uger efter endt behandling: +5,4 (for patienter der opnåede SVR12).
Sofosbuvir/velpatasvir [91]	ASTRAL 4 (12 og 24 ugers behandling)	SF36 FACIT-F, CLDQ-HCV, WPAI:SHP	Gennemsnitlig stigning ved endt behandling mellem +5·3 til +16·0 points, p<0·005 (undtagen for følgende PROs: "role emotional", mental komponent score, socialt velbefindende, og alle komponenter af arbejdsproduktivitet).

			Efter behandling vedblev scoren, eller blev yderligere forbedret.
Sofosbuvir/velpatasvir + RBV [91]	ASTRAL 4	SF36, FACIT-F, CLDQ-HCV, WPAI:SHP	Kun 2 PROs var statistisk signifikante gennem studiet. Ved opnåelse af SVR12 steg PROs yderligere ved endt behandling (SVRO).
Sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og placebo [92]	POLARIS 1 POLARIS 4	SF36 FACIT-F, CLDQ-HCV, WPAI:SHP	Der blev lavet en samlet analyse for to studier. Livskvalitet målt på SF36, FACIT-F, CLDQ-HCV, WPAI:SHP. Der var ingen forskel mellem grupperne med aktiv behandling ved endt behandling. 6 PRO domæner viste signifikant forbedring i patienter behandlet med både SOF/VEL eller SOF/VEL/VOX ($p < 0.05$ for General Health of SF-36, Emotional Well-Being of FACIT-F, og alle domæner undtagen et, CLDQ-HCV (Dvs. 4 ud af 5); Den gennemsnitlige størrelse af forbedring spændte fra +1.5 til +9.1 points). For patienter, der blev behandlet med placebo, forblev livskvalitetsscoren som ved baseline ved endt behandling.
Sofosbuvir/ledipasvir, 12 uger, HIV-koinficerede [93]	ION-4	SF36, FACIT-F, CLDQ-HCV WPAI:SHP SF-6D utility	Livskvalitet blev målt ved SF36, FACIT-F, CLDQ-HCV og WPAI:SHP og SF-6D utility. Ved endt behandling var alle domæner i gennemsnit steget 4,4 %. 4 uger efter endt behandling var den gennemsnitlige stigning 5,1 %. Alle domæner undtagen 3 i WPAI:SHP var signifikant ($p < 0,001$) ved endt behandling og 4 uger efter endt behandling ift. baseline.
Sofosbuvir/ledipasvir ± RBV, 12 uger [94]	GS-US-337-0113	SF-6D	Livskvalitet blev målt ved SF-6D. For patienter, der modtog sofosbuvir/ledipasvir, var scoren signifikant bedre ved endt behandling og ved 12 uger efter endt behandling sammenlignet med baseline. For patienter, der modtog sofosbuvir/ledipasvir + RBV, var scoren signifikant bedre ved endt behandling sammenlignet med baseline. Den var dog ikke signifikant forbedret ved 4 eller 12 uger efter endt behandling.

Hepatocellulært karcinom

Der er ikke fundet artikler i den udvalgte litteratur på kliniske fase 3-studier, der indeholder data for hepatocellulært karcinom i forbindelse med DAA-behandling. Da hepatocellulært karcinom er en følge af fremskreden leverbetændelse, kan fagudvalget ikke ud fra nuværende information belyse, om der er forskel på forekomsten af hepatocellulært karcinom mellem de forskellige 2. generations - behandlingsregimer. Fagudvalget noterer, at der fortsat skal være særlig opmærksomhed omkring udvikling af hepatocellulært karcinom også efter endt behandling med DAA-behandlingsregimer.

3.1.4 Evidensens kvalitet

Jævnfør Medicinrådets metodehåndbog skal GRADE værktøjet benyttes til at evaluere evidensens kvalitet, og beskrive tiltroen til effektestimater. Grundet evidensens karakter i denne behandlingsvejledning har Medicinrådet adapteret EUnetHTAs fremgangsmåde og valgt ikke at benytte GRADE til at vurdere kvaliteten af den samlede evidens [23]. De fleste studier var enten single-arm-studier eller studier, der sammenlignede behandlingen med og uden ribavirin, eller sammenlignede forskellige behandlingstider.

Data for de enkelte studiearme eller subgrupper af studiearme er præsenteret i punkt 3.1.3, og datagrundlaget tillader således ikke en kvantitativ sammenligning mellem interventionerne. GRADE rammeværket indeholder ikke en vejledning til, hvordan man systematisk kan vurdere evidensens kvalitet i sådanne tilfælde, men ud fra GRADE-metodikken vil evidensens kvalitet i en sådan naiv indirekte sammenligning automatisk være meget lav. Af disse grunde vil GRADE ikke blive brugt til at vurdere evidensens kvalitet.

På baggrund af fagudvalgets kliniske erfaring med de behandlingsregimer, der har været markedsført i en længere periode, og data fra adskillige store "real-life" kohorter, vurderer fagudvalget, at der ikke er grund til at tro, at effekterne sammenfattet i denne behandlingsvejledning vil være anderledes, hvis der udføres flere større kliniske forsøg.

I denne behandlingsvejledning kan Cochranes risiko for bias værktøj benyttes på 5 af de 51 studier, hvorfra SVR12-data er ekstraheret, fordi de er direkte sammenlignende studier. For de resterende 46 studier kan kun dele af Cochranes risiko for bias værktøj benyttes. Medicinrådets sekretariat har vurderet, at det ikke er hensigtsmæssigt at benytte et værktøj delvist, på baggrund af at værktøjet ikke er designet til at vurdere den type studier, som skal evalueres. Cochrane har desuden et værktøj til at vurdere risiko for bias for observationelle studier. Da dette værktøj også er baseret på sammenlignende studier, imødekommer det heller ikke størstedelen af den evidens, som indgår i denne behandlingsvejledning. Derfor har Medicinrådets sekretariat valgt ikke at evaluere risiko for bias på en systematisk måde.

Fagudvalget har dog i deres anbefalinger været opmærksom på, at enkelte studier er udført på populationer kun bestående af enten japanere, spaniere, egyptere eller taiwanere, og at nogle studier kun er udført på ét studiecenter. Desuden vurderer fagudvalget, at den diagnostiske grænse mellem fibrose og cirrose ved non-invasiv undersøgelse generelt er lavere i studierne end i dansk klinisk praksis. For disse studier er det sandsynligvis mere usikkert, om sammenlignelige resultater også kan forventes i den danske population. Fagudvalget har desuden i deres anbefaling taget højde for fibrosegraden hos patienter i studiet, der undersøger behandling af patienter med genotype 1b med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir i 8 uger [49]. Fagudvalget har desuden været opmærksom på, om resultater kunne være skævvredet i studier, der inkluderede patienter med nedsat nyrefunktion, patienter med bløder- eller hæmoglobinsygdomme, posttransplanterede patienter og patienter i opioidbehandling/afvænningsbehandling. I forhold til om der var klinisk betydningsfulde forskelle på

interventionerne, var der dog ikke nogen af disse faktorer, fagudvalget vurderede kunne skævvride resultatet substantielt. Dette er bl.a. fordi fagudvalget i klinisk praksis ser meget få patienter, der tilhører disse grupper, hvilket derfor ikke påvirker behandlingen af størstedelen af patienterne. En eneste faktor, som fagudvalget vurderede, at det var relevant at tage højde for, var cirrose, som der jf. protokollen derfor er lavet subgruppeanalyser af.

3.1.5 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget vurderer, at behandling af kronisk hepatitis C principielt bør omfatte færrest mulige stofgrupper. I de tilfælde hvor samme effekt kan opnås med 2 stofgrupper, foretrækkes dette, frem for hvor behandling omfatter 3 (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) eller flere stofgrupper (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir). Dette er ud fra et forsigtighedsprincip om at udsætte patienter for færrest mulige stofgrupper, selv om der ikke foreligger dokumentation for yderligere bivirkninger ved 3 eller flere stoffer frem for 2. Fagudvalget bemærker dog, at der for nogen patienter vil være en fordel at behandle i 8 uger med 3 lægemidler frem for 12 uger med 2 lægemidler.

3.1.6 Øvrige forhold

Behandlingskriterier

Ud fra en faglig vurdering anbefaler fagudvalget, at alle diagnosticerede patienter med kronisk hepatitis C (positiv HCV-RNA > 6 måneder) tilbydes behandling, såfremt der ikke foreligger kontraindikationer.

De økonomiske konsekvenser af dette behandlingskriterie for behandling er uddybet i en samfundsøkonomiske analyse foretaget af Amgro på vegne af Medicinrådet.

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 [95]. Denne strategi er vedtaget af WHO's Regionale Komite for Europa med deltagelse af Danmark, september 2016 [96].

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.

Behandlingssvigt

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

Behandlingsskift

Skift af patienter i behandling med DAA-behandlingsregimer er normalt ikke relevant, da behandlingen er kort og generelt velaccepteret af patienterne. Samme forhold er gældende vedrørende skift af behandling som ved svigt af behandling og kan ses under punktet "svigt".

Behandlingskriterier for 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 en hepatolog med erfaring i DAA behandling af dekomenseret cirrose.

I tabel 25 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 produktresumeerne 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 25. Oversigt over hvilke lægemidler der kan anvendes til behandling af patienter med cirrose Child-Pugh B og C jf. EMAs produktresuméer. Det er angivet, hvornår EMAs produktresuméer foreskriver tillæg af ribavirin

Lægemidler		Child-Pugh B	Child-Pugh C
Sofosbuvir/velpatasvir (Alle GT)		Ingen dosisjustering 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 [97].

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

† 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.

Nyreinsufficente patienter

I EMAs produktresuméer fremgår det, at alle de undersøgte behandlingsregimer kan benyttes til at behandle patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion [33,38,88,97–102]. I tabel 26 ses en oversigt over hvilke lægemidler, der kan benyttes ved behandling af forskellige grader af nyreinsufficiens.

Glecaprevir/pibrentasvir, elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir og daclatasvir kan desuden benyttes til patienter med svært nedsat nyrefunktion uanset graden [88,98,99,102].

Tabel 26. 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.

Seponering

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.

Dosis og administration

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 27.

Tabel 27. 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.

Håndtering af lægemidlerne

I tabel 28 ses en oversigt over hvilke forholdsregler, der skal tages ift. opbevaring af lægemidlerne. Der er kun mindre forskelle på opbevaringen af lægemidlerne.

Tabel 28. Oversigt over håndteringsmæssige forholdsregler

Regime	Formulering	Særlige opbevaringsforhold (pkt. 6.4 i SmPC)
Glecaprevir/ pibrentasvir	filmovertrukken tablet	Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Sofosbuvir/ velpatasvir	filmovertrukken tablet	Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	filmovertrukken tablet	Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.
Ledipasvir/sofosbu vir	filmovertrukken tablet	Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Elbasvir/ grazoprevir	filmovertrukken tablet	Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning indtil brug for at beskytte mod fugt.
Sofosbuvir	filmovertrukken tablet	Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Daclatasvir	filmovertrukken tablet	Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.
Ombitasvir/paritap revir/ritonavir	filmovertrukken tablet	Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Dasabuvir	filmovertrukken tablet	Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Ribavirin	hård kapsel	Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. For blisterpakning Ribavirin Mylan kræves ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.
	filmovertrukken tablet	Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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.

Patienters værdier og præferencer

Der er i litteratursøgningen ikke identificeret publiceret litteratur, som kunne bidrage med beskrivelse af patientværdier og præferencer.

Fagudvalget vurderer, at det er væsentligt for patienterne, at behandlingen har den bedst mulige behandlingseffekt med færrest mulige bivirkninger. For nogle patientgrupper, som stofbrugere, er det vigtigt, at behandlingen er så simpel og så kort som mulig. Dvs. det kan være væsentligt, at behandlingen varer 8 uger og kun skal administreres 1 gang dagligt for denne patientgruppe. Desuden noterer fagudvalget, at patientens kontakt til den behandlende læge er væsentlig, for at patienten får det bedst mulige behandlingsforløb.

3.1.7 Fra evidens til anbefaling

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne

Der er generelt en god effekt af behandling med 2. generations-DAA-regimer målt ved SVR12-rater, der på tværs af genotyper og interventioner for de fleste regimer er høje og sammenlignelige. Dette indikerer et godt behandlingsrespons. Ligeledes er der generelt også få bivirkninger forbundet ved behandling med 2. generations-DAA-regimer. Ud fra en faglig vurdering af effekt og bivirkninger har fagudvalget valgt at ligestille flere behandlingsregimer, som fremgår af Medicinrådets anbefaling. Til behandling af cirrotiske patienter med genotype 3, har fagudvalget vurderet, at daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin er inferiørt grundet lavere SVR12-rater sammenlignet med øvrige behandlingsregimer. Desuden finder fagudvalget, at datagrundlaget for effekten af ledipasvir/sofosbuvir for genotype 4 er spinkelt og dermed inferiørt. Ved behandling med regimer, hvor ribavirin tillægges, er der registreret hyppigere bivirkninger såsom anæmi og

træthed, hvorfor fagudvalget vurderer, at regimer, hvor ribavirin indgår, er inferiøre i forhold til "rene" DAA-regimer.

Andre overvejelser vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget vurderer, at behandling af kronisk hepatitis C med 2. generations-DAA-regimer principielt bør omfatte færrest mulige stoffer. I de tilfælde hvor samme effekt kan opnås med 2 stoffer, foretrækkes dette frem for behandling med tre eller flere stoffer. Fagudvalget vurderer derfor, at behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ikke bør være første valg til behandling af størstedelen af patienter med kronisk hepatitis C.

Patientværdier og præferencer

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

- At behandlingen har den bedst mulige effekt med færrest mulige bivirkninger.
- At patientens kontakt til den behandlende læge under behandlingen er væsentlig, for at patienten får det mest optimale behandlingsforløb.

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

Ressourceforbrug ved anvendelse

Ressourceforbrug vil efter godkendelse af denne behandlingsvejledning blive udarbejdet af Amgros og kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag.

Evidensens kvalitet

Langt størstedelen af evidensen baserer sig på studier, der ikke er komparative, og derfor er sammenlignende effektestimater ikke tilgængelige. GRADE understøtter ikke sådanne omstændigheder, hvorfor evidensen automatisk vil blive vurderet som havende meget lav kvalitet. GRADE er derfor ikke anvendt systematisk til vurdering af evidensens kvalitet.

3.1.8 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefaling bygger på ovenstående evidensgennemgang samt fagudvalgets kliniske vurdering. For de behandlingsregimer hvor fagudvalget har vurderet at der er klinisk betydende forskelle sammenlignet med øvrige interventioner er årsagerne skematiseret i tabel 29.

Tabel 29. Oversigt over parametre, der af fagudvalget er vurderet at give klinisk betydende forskelle for de angivne behandlingsregimer sammenlignet med øvrige behandlingsregimer

Behandlingsregime, behandlingslængde	Genotype	Cirrose status	SVR12	Bivirkninger ved ribavirin	Antal DAA-stoffer
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin, 12 uger	Genotype 1a	±		x	x
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, 12 uger	Genotype 1b	-			x
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin, 12 uger	Genotype 1b	+		x	x
Daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin, 12 uger	Genotype 1a + 1b	+		x	
Daclatasvir/sofosbuvir 12 uger	Genotype 3	+	x		
Daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin, 12 uger		+	x	x	
Daclatasvir/sofosbuvir + ribavirin, 12 uger	Genotype 4	+		x	
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin, 12 uger	Genotype 4	+		x	x
Ledipasvir/sofosbuvir, 12 uger	Genotype 4	±	x		
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, 8-12 uger	Genotype 1, 2, 3 og 4	±			x

Anvend

Fagudvalget anbefaler, at følgende behandlingsregimer i de angivne behandlingslængder kan anvendes som førstevalg til behandling af kronisk hepatitis C.

Genotype 1a uden cirrose

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter
- Daclatasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i **8 uger kun** til behandlingsnaive patienter og 12 uger til interferonbehandlingserfarne patienter
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i **8 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

Genotype 1b uden cirrose:

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter
- Daclatasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i **8 uger** til behandlingsnaive og **12 uger** til interferonbehandlingserfarne patienter eller
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i **8 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

Genotype 1a med cirrose Child-Pugh A

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i **12 uger kun** til behandlingsnaive patienter eller
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

Genotype 1b med cirrose Child-Pugh A

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i **12 uger kun** til behandlingsnaive patienter, 24 uger til interferonbehandlingserfarne patienter eller
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

Genotype 2 uden cirrose

- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i **8 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

Genotype 2 med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

Genotype 3 uden cirrose

- Daclatasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i **8 uger** til behandlingsnaive og 12 uger til sofosbuvir + ribavirin behandlingserfarne patienter i 12 uger

Genotype 3 med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og sofosbuvir + ribavirin behandlingserfarne patienter

Genotype 4 uden cirrose

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive patienter og anbefales ikke til behandlingserfarne eller
- Daclatasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i **8 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

Genotype 4 med cirrose Child-Pugh A

- Elbasvir/grazoprevir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og anbefales ikke til behandlingserfarne patienter, eller
- Sofosbuvir/velpatasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Glecaprevir/pibrentasvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter.

Overvej

Fagudvalget anbefaler, at følgende nedenstående behandlingsregimer ikke er førstevalg og kun benyttes til behandling af kronisk hepatitis C, såfremt en af ovenstående førstevalg ikke kan benyttes.

Genotype 1a uden cirrose

- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 1 gang dagligt + dasabuvir 2 gange dagligt + ribavirin i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter
- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i **8 uger** til behandlingsnaive patienter og **12 uger** kan overvejes til DAA-behandlingserfarne patienter

Genotype 1b uden cirrose

- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 1 gang dagligt + dasabuvir 2 gange dagligt i **8 uger** til behandlingsnaive (F0-F2), i **12 uger** til behandlingsnaive (F3) og **12 uger** til behandlingserfarne eller
- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i **8 uger** til behandlingsnaive og **12 uger** kan overvejes til DAA-behandlingserfarne patienter.

Genotype 1a med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 1 gang dagligt + dasabuvir 2 gange dagligt + ribavirin i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter
- Daclatasvir/sofosbuvir 1 gang + ribavirin dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

Genotype 1b med cirrose Child-Pugh A

- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 1 gang dagligt + dasabuvir 2 gange dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter eller
- Daclatasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt + ribavirin i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

Genotype 2 uden cirrose

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

Genotype 2 med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og DAA-erfarne patienter eller

Genotype 3 uden cirrose

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

Genotype 3 med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i **8 uger** til behandlingsnaive og **12 uger** kan overvejes til DAA-behandlingserfarne patienter eller
- Daclatasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt + ribavirin i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

Genotype 4 uden cirrose

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i **8 uger** til behandlingsnaive og **12 uger** kan overvejes til DAA behandlingserfarne patienter eller
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 1 gang dagligt + ribavirin i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

Genotype 4 med cirrose Child-Pugh A

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og DAA -erfarne patienter eller
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 1 gang dagligt + ribavirin i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter

- Daclatasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt + ribavirin i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter
- Ledipasvir/sofosbuvir 1 gang dagligt i **12 uger** til behandlingsnaive og -erfarne patienter.

3.1.9 Klinisk sammenligningsgrundlag

I tabel 30 nedenfor fremgår intervention, behandlingens længde, dosis og antal enheder til sammenligning, som skal gives til 75 % af patienterne.

Tabel 30. Klinisk sammenligningsgrundlag ved behandling af hepatitis C ved varighed fra 8 - 12 uger for patienter med genotype 1, 2, 3, og 4

Intervention	Genotype	Cirrose	Uger	Dosis	Antal enheder til sammenligning
Glecaprevir/pibrentasvir	1, 2, 3, 4	-	8	300 mg/120 mg én gang dagligt	168 tabletter af 100 mg/40 mg
Glecaprevir/pibrentasvir	1, 2, 3, 4	+	12	300 mg/120 mg én gang dagligt	252 tabletter af 100 mg/40 mg
Elbasvir/grazoprevir	1, 4	+/-	12	50 mg/100 mg én gang daglig	84 tabletter af 50 mg/100 mg
Sofosbuvir/velpatasvir	1, 2, 3, 4	+/-	12	400 mg/100 mg én gang dagligt	84 tabletter af 400 mg/100 mg
Ledipasvir/Sofosbuvir	1	-	8	90 mg/ 400 mg én gang dagligt	56 tabletter af 90 mg /400 mg
Ledipasvir/Sofosbuvir	1	+	12	90 mg/ 400 mg én gang dagligt	84 tabletter af 400 mg/100 mg/100 mg
Daclatasvir/sofosbuvir	1, 3, 4	-	12	60 mg daclatasvir én gang dagligt + 400 mg sofosbuvir én gang dagligt	84 tabletter af 60 mg daclatasvir 84 tabletter af 400 mg sofosbuvir

Fagudvalget vurderer, at ca. 2/3 af patienter med genotype 1 har genotype 1a. Baseret på regionale udtræk fra Region Nordjylland, Midtjylland og Syddanmark havde ca. 21 % af patienterne, som gik til kontrol, cirrose i 2016. Fagudvalget vurderer, at andelen af patienter med cirrose på landsplan er 15-17 % fordelt ligeligt mellem genotyperne i 2018.

Ressourceforbrug

I forbindelse med behandling vil der – udover lægemiddelprisen – være ressourceforbrug knyttet til nedenstående elementer.

Undersøgelser, analyser og monitorering

Følgende undersøgelser skal udføres før, under og efter behandlingsforløb.

- Undersøgelser før behandling:

De diagnostiske undersøgelser er de samme, uanset hvilket behandlingsregime patienten modtager. Diagnostiske tests omfatter ALAT (evt. ASAT), bilirubin, basisk fosfatase, koagulationsfaktor II, VII og X/INR og albumin samt alfa-føtoprotein (AFP). Der bør desuden ske en vurdering af hæmatologiske forhold med hæmoglobin, trombocytter og leukocytter med fordeling (neutrofilocytter, lymfocytter, monocytter, basofilocytter og eosinofilocytter). Kvantificeret HCV-RNA og HCV genotype bestemmes ved første kontakt.

- Undersøgelser under behandlingen

- Hæmatologiske forhold med hæmoglobin, trombocytter og leukocytter med fordeling (neutrofilocytter, lymfocytter, monocytter, basofilocytter og eosinofilocytter), væsketal (albumin, kalium, kreatinin, natrium), levertal (ALAT, evt. ASAT, basisk fosfatase, bilirubin, gamma-Glutamyltransferase, LDH), HCV-RNA kvantitativt ved hvert fremmøde (Dvs. ved uge 2, 4, 8 og 12). De diagnostiske undersøgelser er de samme, uanset hvilket behandlingsregime patienten modtager. Der er kun forskel i antal diagnostiske undersøgelser ift. om behandlingsvarigheden er 8 eller 12 uger.
- Undersøgelser efter behandling er ens for de forskellige behandlingsregimer
 - HCV-RNA 12 uger efter endt behandling. Undersøgelser efter behandling er det samme, uanset hvilket behandlingsregime patienten har modtaget.

Arbejdstid

- Arbejdstid for læger
- Arbejdstid for sygeplejersker
- Arbejdstid for sekretærer
- Arbejdstid for apoteker, DAA bestilles i nogle regioner særskilt for hver patient.

Patientomkostninger

- Patient- og pårørendetid
- Transport.

Co-medicinering

I et ressourcemæssigt perspektiv er det ikke relevant at tage højde for co-medicinering.

Bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at der ikke er ressourcemæssige forskelle af betydning forbundet med de vurderede bivirkninger for de ligestillede behandlingsregimer, der er beskrevet i det kliniske sammenligningsgrundlag. For patienter, der behandles med ribavirin, skal foretages ekstra kontroller i forbindelse med monitorering af anæmi. Under ribavirinbehandling kontrolleres 2 uger efter behandlingsstart, og hos anslået 10 % udvikles så betydende anæmi, at hyppigere kontrol er nødvendig, typisk 1, 2 og 4 uger efter udvikling af anæmi, samt hvis patienter har anæmi ved behandlingsafslutning, er der kontrol 4 uger efter ophør.

Evt. spild

Der er meget lidt eller ingen spild forbundet med behandlingen, da tabletter udleveres til patienterne med 4 ugers intervaller, og pakker kan deles op mellem patienter om nødvendigt.

Andet

Der skal ikke tages højde for brug af specielle utensilier eller lokaler.

3.1.10 Udvidet sammenligningsgrundlag

Fagudvalget vurderer, at omkostningerne ved behandlingsregimerne udover lægemiddeludgifterne er sammenlignelige, hvorfor der ikke laves et udvidet sammenligningsgrundlag.

4 Forkortelser

AASLD:	American Association for the Study of Liver Diseases
AE:	Adverse Event (uønskede hændelser)
AR:	Adverse Reaction (bivirkning)
CI:	Konfidensinterval
CKD:	Chronic kidney disease (kronisk nyresygdom)
DAA:	Direct acting antiviral
DAC:	Daclatasvir
EASL:	European Association for the Study of the Liver
EMA:	European Medicines Agency
GLE:	Glecaprevir
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System (System til vurdering af evidens)
GT:	Genotype
HR:	Hazard Ratio
IFN:	Interferon
ISDA:	Infectious Diseases Society of America
OR:	Odds Ratio
PegIFN:	Pegyleret interferon
PICO:	Population, Intervention, Comparator (sammenligning) og Outcome (effekt mål)
PIB:	Pibrentasvir
PRO:	Patient Related Outcome (livskvalitetsmål)
RAS:	Resistens associerede substitutioner
RR:	Relativ Risiko
RBV:	Ribavirin
Sof:	Sofosbuvir
SAR:	Serious Adverse Reaction (alvorlig bivirkning)
SVR:	Sustained Virological Response (vedvarende virologisk respons)
Vel:	Velpatasvir
VOX:	Voxilaprevir

5 Referencer

1. Kalafateli M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Pharmacological interventions for acute hepatitis C infection. In: Gurusamy KS, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. p. CD011644.
2. Hepatitis C - Statens Serum Institut.
3. WHO | Hepatitis C. WHO. 2017;
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 Aug;48(2):418–31.
6. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* [Internet]. 2014;61(1):S58–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>
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, editor. *PLoS One*. 2014 Nov;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 Dec;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 Mar;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 Feb;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.
14. Wessman M, Cowan S. *EPI-NYT UGE 12 - 2018*. København; 2018.
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 Jan;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* [Internet]. 2002 May;122(5):1303–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11984517>

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 Mar;32(3):548–57.
19. Det Europæiske Lægemiddelagentur. Produktresumé Pegasys.
20. Marra F, Boyle A, Gunson R, Bradley A, Thomson E, Barclay S. Grazoprevir/elbasvir dosing according to viral load and NS5A resistance: real world confirmation of the efficacy of EASL guidance. *J Hepatol*. 2018;68, Supple:S287–8.
21. Flamm S, Bacon B, Curry M, Milligan S, Nwankwo C, Tsai N, et al. Impact of HCV viral load on elbasvir/grazoprevir effectiveness in Chronic Hepatitis C: Updated retrospective data analyses from the Trio network. *J Hepatol*. 2018;68, Supple:S288.
22. Puenpatom A, Kramer J, Cao Y, Smith D, El-Serag H, Kanwal F. Effectiveness and utilization of Grazoprevir and Elbasvir in HCV genotype 1 and 4 infection in the veterans affairs healthcare system in the US. *J Hepatol*. 2018;68, Supple:S270.
23. Eunetha. Rapid Relative Effectiveness Assessment of New pharmaceuticals For The Treatment of Chronisk Hepatitis C. Vol. 4. 2015.
24. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017 May 2;166(9):637–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28319996>
25. Ferreira VL, Tonin FS, Assis Jarek NA, Ramires Y, Pontarolo R. Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2017 Jul;37(7):635–46. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem&NEWS=N&AN=28409482>
26. Gimeno-Ballester V, Buti M, San Miguel R, Riveiro M, Esteban R. Interferon-free therapies for Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 3 Infection: A Systematic Review. *J Viral Hepat* [Internet]. 2016 Dec 7;(October 2016):1–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27925386>
27. Jakobsen JJC, Nielsen EEE, Feinberg J, Katakam KKK, Fobian K, Hauser G, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C (Review). *Cochrane Libr* [Internet]. 2017 Sep 18;9(6):DOI: 10.1002/14651858.CD012143.pub2. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=28585310>
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66:153–94.
29. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [Internet]. 2017. Available from: <http://hcvguidelines.org/>
30. European Medicines Agency. Zepatier: EPAR - Public assessment report. London: European Medicines Agency; 2016.
31. European Medicines Agency. Viekirax: EPAR - Public assessment report. London: European Medicines Agency; 2015.
32. European Medicines Agency. Exviera: EPAR - Public assessment report. London: European Medicines Agency; 2015.
33. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Daklinza. London; 2017.

34. European Medicines Agency. Daklinza: EPAR - Public assessment report. London: European Medicines Agency; 2014.
35. European Medicines Agency. Maviret: EPAR - Public Assessment Report. London: European Medicines Agency; 2017.
36. Asselah T, Kowdley K V., Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients with HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154235651731162X>
37. European Medicines Agency. Harvoni: EPAR - Public assessment report. London: European Medicines Agency; 2014.
38. European Medicines Agency. Produktresumé Harvoni. London: European Medicines Agency; 2017.
39. European Medicines Agency. Epclusa: EPAR - Public Assessment Report. London: European Medicines Agency; 2013.
40. European Medicines Agency. Vosevi: EPAR - Public Assessment Report. London: European Medicines Agency; 2006.
41. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* [Internet]. 2017;152(1):164–175.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.045>
42. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol* [Internet]. 2016;65(6):1112–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.050>
43. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari Z Ben, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1–13.
44. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): A non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2(8):e319–27.
45. Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londoño MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(8):585–94.
46. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):625–34.
47. Hézode C, Colombo M, Bourlière M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser SI, et al. Elbasvir/Grazoprevir for Patients With Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders: A Phase III Study. *Hepatology*. 2017;66(3):736–45.
48. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, Chayama K, Kawada N, Okanou T, et al. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized

phase II/III study. *J Gastroenterol*. 2017;52(4):520–33.

49. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, Zeuzem S, Shaw D, Hazzan R, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;2(7):494–500. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30071-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30071-7)
50. Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol*. 2016;64(1):19–28.
51. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1590–8.
52. Rockstroh JK, Orkin C, Viani RM, Wyles D, Luetkemeyer AF, Lazzarin A, et al. Safety and Efficacy of Ombitasvir, Paritaprevir With Ritonavir ± Dasabuvir With or Without Ribavirin in Patients With Human Immunodeficiency Virus-1 and Hepatitis C Virus Genotype 1 or Genotype 4 Coinfection: TURQUOISE-I Part 2. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2017;4(3):1–7. Available from: <http://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofx154/4004817/Safety-and-Efficacy-of-Ombitasvir-Paritaprevir>
53. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K V., Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(21):1973–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402869>
54. Feld jordan j., Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(17):1604–14. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1401561>
55. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(17):1604–14. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1401561>
56. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(21):1983–92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402338>
57. Andreone P, Colombo MG, Enejosa J V., Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;147(2):359–365.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.045>
58. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64(2):301–7.
59. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2017;1–9.
60. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation

recurrence. *Hepatology*. 2016;63(5):1493–505.

61. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(8):714–25. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503153>
62. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(4):354–69. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1702417>
63. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2018;67(2):505–13.
64. Fornis X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): A single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017;17(10):1062–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30496-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30496-6)
65. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* [Internet]. 2017;153(1):113–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.047>
66. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599–607.
67. Wyles D, Bräu N, Kottlilil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017;65(1):6–12. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cix260>
68. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(27):2618–28. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1512614>
69. Kowdley K V., Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(20):1879–88. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402355>
70. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(20):1889–98. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402454>
71. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(16):1483–93. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1316366>
72. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: An open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015;15(6):645–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70099-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70099-X)
73. Chuang W-L, Chien R-N, Peng C-Y, Chang T-T, Lo G-H, Sheen I-S, et al. Ledipasvir/sofosbuvir fixed-

dose combination tablet in Taiwanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;31(7):1323–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.13305>

74. Lim YS, Ahn SH, Lee KS, Paik SW, Lee YJ, Jeong SH, et al. A phase IIIb study of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in treatment-naïve and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatol Int*. 2016;10(6):947–55.
75. Tam E, Luetkemeyer AF, Mantry PS, Satapathy SK, Ghali P, Kang M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for treatment of hepatitis C virus in sofosbuvir-experienced, NS5A treatment-naïve patients: Findings from two randomized trials. *Liver Int*. 2017;02600351(August):1–12.
76. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(22):2134–46. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613512>
77. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(27):2608–17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1512612>
78. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127–35.
79. Leroy V, Angus P, Bronowicki J-P, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* [Internet]. 2016;63(5):1430–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.28473>
80. Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, Toyoda H, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol* [Internet]. 2017;1. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503153>
81. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial. *Hepatology* [Internet]. 2017 Sep 19; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28926120>
82. Waked I, Shiha G, Qaqish RB, Esmat G, Yosry A, Hassany M, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;1(1):36–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30002-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30002-4)
83. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, ElKhashab M, Hassanein T, Papatheodoridis G, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):25–35.
84. Yakoot M, Abdo AM, Abdel-Rehim S, Helmy S. Response Tailored Protocol Versus the Fixed 12 Weeks Course of Dual Sofosbuvir/Daclatasvir Treatment in Egyptian Patients With Chronic Hepatitis C Genotype-4 Infection: A Randomized, Open-label, Non-inferiority Trial. *EBioMedicine* [Internet]. 2017;21:182–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.011>

85. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(15):1448–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704053>
86. Poordad F, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, Felizarta F, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 and 4 and prior direct acting antiviral treatment failure. *Hepatology*. 2017;(5):1–36.
87. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(8):705–13. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1501315>
88. EMA- European Medicines Agency. Produktresumé Viekirax. London;
89. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K, et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Jul;65(1):33–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816300083>
90. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Foster GR, Reau N, Mangia A, et al. Ribavirin-Free Regimen with Sofosbuvir and Velpatasvir Is Associated with High Efficacy and Improvement of Patient-Reported Outcomes in Patients with Genotypes 2 and 3 Chronic Hepatitis C: Results from Astral-2 and -3 Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2016;63(8):1042–8.
91. Younossi ZM, Stepanova M, Charlton M, Curry MP, O’Leary JG, Brown RS, et al. Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;1(2):122–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30009-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30009-7)
92. Younossi ZM, Stepanova M, Gordon S, Zeuzem S, Mann MP, Jacobson I, et al. Patient-Reported Outcomes Following Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and Velpatasvir, With or Without Voxilaprevir. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;16(4):567–574.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.023>
93. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Naggie S, Henry L, Hunt S. Sofosbuvir and ledipasvir improve patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *J Viral Hepat* [Internet]. 2016 Nov;23(11):857–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jvh.12554>
94. Younossi Z, Stepanova M, Omata M, Mizokami M, Walters M, Hunt S. Health utilities using SF-6D scores in Japanese patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir-based regimens in clinical trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):11–5.
95. World Health Organization. Global hepatitis report. 2017.
96. 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.
97. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Eplclusa. London; 2017.
98. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Exviera. London; 2017.
99. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Maviret. London; 2017.
100. EMA- European Medicines Agency. Produktresumé Sovaldi. London;

101. EMA- European Medicines Agency. Produktresumé Vosevi. London;
102. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Zepatier. London; 2017.

6 Bilag

6.1 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og sekretariatets arbejdsgruppe

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverbetændelse

<i>Navn</i>	<i>Udpeget af</i>
Peer Brehm Christensen <i>Professor, overlæge, ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Syddanmark
Henrik Bygum Krarup <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Rajesh Mohey <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Toke Seierøe Barfod <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Region Sjælland
Jan Gerstoft <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Lone McColaugh <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Thomas Loof Hedegård <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Kim Peder Dalhoff <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Mette Skalshøj Kjær <i>Overlæge, klinisk lektor, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Lone Galmstrup Madsen <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø Mail: medicinraadet@medicinraadet.dk Tlf: 70 10 36 00
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Susanne Thiesen Gren (projekt og metodeansvarlig), Thea Christensen (sundhedsvidenskabelig konsulent), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Ole Nørgaard (informationsspecialist), Ilse Linde (koordinator) og Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

6.2 Bilag 2: Søgeprotokoller - 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-indeksret, 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 søgelinje 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 hepc 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 ollysio\$).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 dataclasvir*):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 eplusa*):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

6.3 Bilag 3: Søgningens protokol – systematiske litteraturgennemgange

MEDLINE

Inkluderet periode: 1946 til den 10. oktober 2017

Søgning gennemført den 10. oktober 2017

1	exp "Hepatitis C"/	(58619)
2	exp Hepacivirus/	(30176)
3	("hepatitis c" or hepacivir\$ or hcv).tw,kf.	(79858)
4	1 or 2 or 3	(88836)
5	(elbasvir\$ and grazoprevir\$).tw,kf.	(116)
6	zepatier\$.tw,kf.	(12)
7	5 or 6	(118)
8	(ombitasvir\$ or abt-267\$ or abt267\$).tw,kf.	(370)
9	Ritonavir/	(3951)
10	(paritaprevir\$ or abt-450\$ or abt450\$ or ritonavir\$ or abt-538\$ or abt538\$ or novir\$ or dasabuvir\$ or abt-333\$ or abt333\$).tw,kf.	(6002)
11	9 or 10	(6674)
12	8 and 11	(363)
13	Sofosbuvir/	(784)
14	(sofosbuvir\$ or psi-7977\$ or psi7977\$ or gs-7977\$ or gs7977\$ or sovaldi\$).tw,kf.	(1620)
15	13 or 14	(1775)
16	Simeprevir/	(314)
17	(simeprevir\$ or tmc-435350\$ or tmc435350\$ or tmc-435\$ or tmc435\$ or ollysio\$).tw,kf.	(693)
18	16 or 17	(747)
19	(daclatasvir\$ or bms-790052\$ or bms790052\$ or daklinza\$).tw,kf.	(724)
20	(ledipasvir\$ or gs-5885\$ or gs5885\$).tw,kf.	(630)
21	(velpatasvir\$ or gs-5816\$ or gs5816\$).tw,kf.	(93)
22	(voxilaprevir\$ or gs-9857\$ or gs9857\$).tw,kf.	(18)
23	Ribavirin/	(10922)
24	(ribavirin\$ or ribovirin\$ or tribavirin\$ or rebetoI\$ or virazole\$ or vilona\$ or ribasphere\$ or viramide\$ or virazide\$ or icn-1229\$ or icn1229\$ or ribamide\$ or ribamidil\$ or ribamidyl\$).tw,kf.	(13724)
25	23 or 24	(16091)

26	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 25	(16866)
27	15 and 26	(1456)
28	(harvoni\$ or epclusa\$).tw,kf.	(61)
29	27 or 28	(1462)
30	(glecaprevir\$ or abt-493\$ or abt493\$).tw,kf.	(20)
31	(pibrentasvir\$ or abt-530\$ or abt530\$).tw,kf.	(22)
32	30 and 31	(18)
33	mavyret\$.tw,kf.	(1)
34	32 or 33	(18)
35	((("direct\$ acting\$" adj3 (agent\$ or anti?viral\$)) or daa).tw,kf.	(4473)
36	7 or 12 or 29 or 34 or 35	(5371)
37	4 and 36	(4215)
38	exp Animals/ not Humans/	(4591296)
39	37 not 38	(4192)
40	exp Guideline/	(31047)
41	(guideline\$ or cpg\$ or recommendat\$ or ((position or policy) adj3 statement\$) or practice parameter\$ or best practice\$).ti.	(109355)
42	40 or 41	(122479)
43	(treatment\$ or therap\$).tw,kf,fs.	(6930918)
44	4 and 42 and 43	(455)
45	44 not 38	(455)
46	limit 45 to yr="2014 - 2018"	(154)
47	limit 46 to (danish or english or norwegian or swedish)	(128)
48	limit 39 to systematic reviews	(221)
49	limit 48 to (danish or english or norwegian or swedish)	(209)

Embase

Inkluderet periode: 1974 til den 10. oktober 2017

Søgning gennemført den 10. oktober 2017

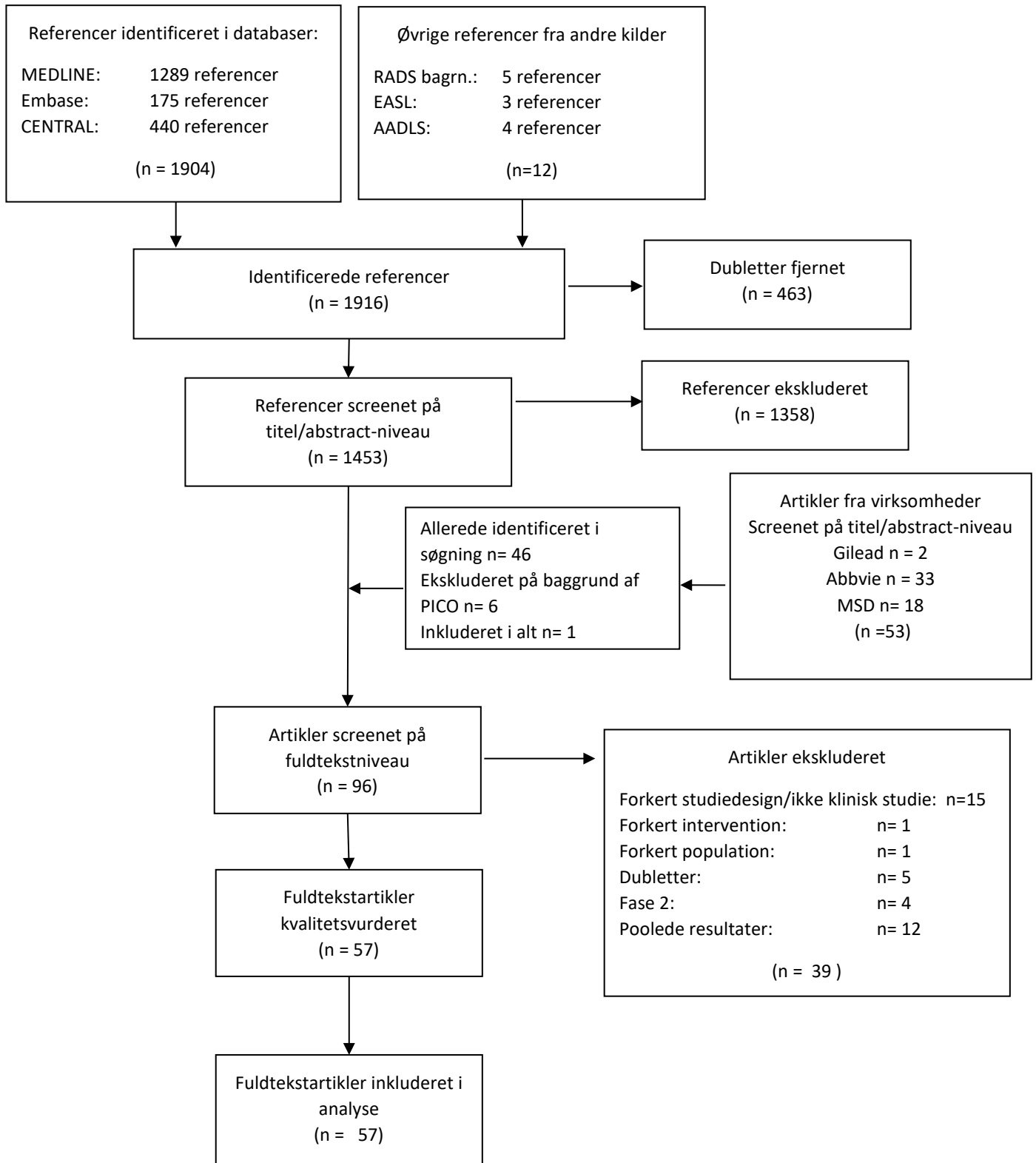
1	exp "hepatitis c"/	(97902)
2	exp hepacivirus/	(57140)
3	("hepatitis c" or hepacivir\$ or hcv).tw,kw.	(119028)

4	1 or 2 or 3	(143398)
5	(elbasvir\$ and grazoprevir\$).tw,kw.	(227)
6	zepatier\$.tw,kw.	(43)
7	5 or 6	(255)
8	(ombitasvir\$ or abt-267\$ or abt267\$).tw,kw.	(972)
9	ritonavir/	(17955)
10	(paritaprevir\$ or abt-450\$ or abt450\$ or ritonavir\$ or abt-538\$ or abt538\$ or novir\$ or dasabuvir\$ or abt-333\$ or abt333\$).tw,kw.	(8483)
11	9 or 10	(20982)
12	8 and 11	(931)
13	sofosbuvir/	(4387)
14	(sofosbuvir\$ or psi-7977\$ or psi7977\$ or gs-7977\$ or gs7977\$ or sovaldi\$).tw,kw.	(4000)
15	13 or 14	(5242)
16	simeprevir/	(2391)
17	(simeprevir\$ or tmc-435350\$ or tmc435350\$ or tmc-435\$ or tmc435\$ or olysio\$).tw,kw. (1879)	
18	16 or 17	(2684)
19	(daclatasvir\$ or bms-790052\$ or bms790052\$ or daklinza\$).tw,kw.	(1822)
20	(ledipasvir\$ or gs-5885\$ or gs5885\$).tw,kw.	(1668)
21	(velpatasvir\$ or gs-5816\$ or gs5816\$).tw,kw.	(239)
22	(voxilaprevir\$ or gs-9857\$ or gs9857\$).tw,kw.	(61)
23	Ribavirin/	(34268)
24	(ribavirin\$ or ribovirin\$ or tribavirin\$ or rebetol\$ or virazole\$ or vilona\$ or ribasphere\$ or viramide\$ or virazide\$ or icn-1229\$ or icn1229\$ or ribamide\$ or ribamidil\$ or ribamidyl\$).tw,kw.	(23460)
25	23 or 24	(36846)
26	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 25	(38519)
27	15 and 26	(4569)
28	(harvoni\$ or epclusa\$).tw,kw.	(295)
29	27 or 28	(4657)
30	(glecaprevir\$ or abt-493\$ or abt493\$).tw,kw.	(88)
31	(pibrentasvir\$ or abt-530\$ or abt530\$).tw,kw.	(92)
32	30 and 31	(80)

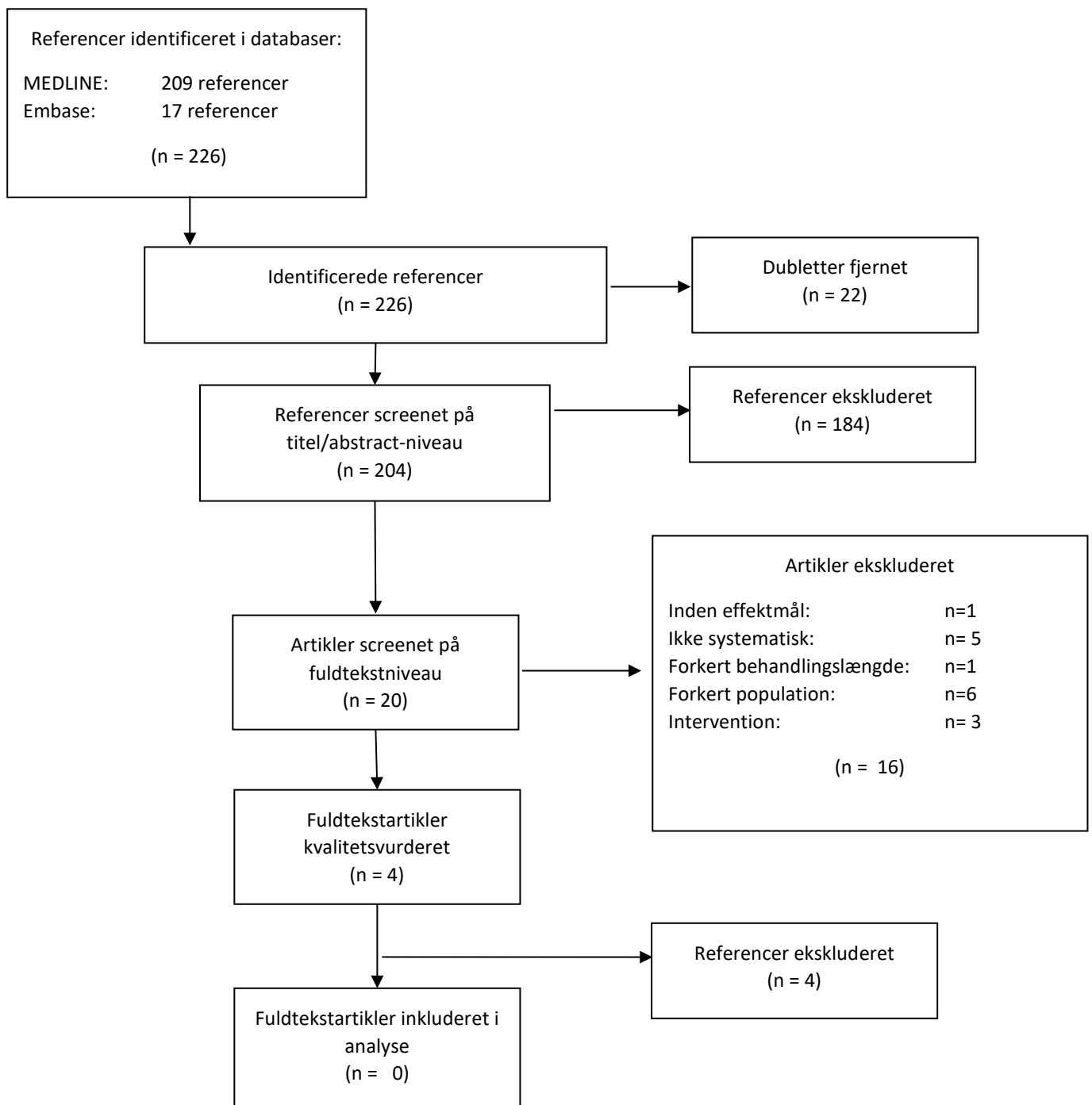
33	mavyret\$.tw,kw.	(1)
34	32 or 33	(80)
35	((("direct\$ acting\$" adj3 (agent\$ or anti?viral\$)) or daa).tw,kw.	(7133)
36	7 or 12 or 29 or 34 or 35	(10054)
37	4 and 36	(8581)
38	(exp animal/ or nonhuman/) not exp human/	(6217663)
39	37 not 38	(8427)
40	exp practice guideline/	(429590)
41	(guideline\$ or cpg\$ or recommendat\$ or ((position or policy) adj3 statement\$) or practice parameter\$ or best practice\$).ti.	(136825)
42	40 or 41	(494756)
43	(treatment\$ or therap\$).tw,kw,fs.	(7630023)
44	4 and 42 and 43	(2318)
45	44 not 38	(2313)
46	limit 45 to yr="2014 - 2018"	(807)
47	limit 46 to (danish or english or norwegian or swedish)	(764)
48	limit 47 to exclude medline journals	(120)
49	("abstract report" or books or "book review" or "book series" or chapter or "conference abstract" or "conference paper" or "conference review" or editorial or letter or note or patent or reports or "short survey").pt.	(6064441)
50	(article or "article in press" or erratum or review or "tombstone (retraction information)").pt.	(24150274)
51	49 not 50	(6056111)
52	48 not 51	(83)
53	"conference abstract".st.	(2724317)
54	52 not 53	(83)
55	limit 39 to "systematic review"	(139)
56	limit 55 to (danish or english or norwegian or swedish)	(139)
57	limit 56 to exclude medline journals	(23)
58	57 not 51	(17)
59	58 not 53	(17)

6.4 Bilag 4: PRISMA-flowdiagrammer

6.4.1 PRISMA-flowdiagram for primærartikler



6.4.2 PRISMA-flowdiagram for systematiske oversigtsartikler



6.5 Bilag 5: Screening på fuldtekstniveau – primære studier

6.5.1 Inkluderede studier

- 1) Afdhal Nezam, Zeuzem Stefan, Kwo Paul, Chojkier Mario, Gitlin Norman, Puoti Massimo, Romero-Gomez Manuel, Zarski Jean-Pierre, Agarwal Kosh, Buggisch Peter, Foster Graham R, Brau Norbert, Buti Maria, Jacobson Ira M, Subramanian G Mani, Ding Xiao, Mo Hongmei, Yang Jenny C, Pang Phillip S, Symonds William T, McHutchison John G, Muir Andrew J, Mangia Alessandra, Marcellin Patrick, and ION-1 Investigators (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection.. The New England journal of medicine 370(20), 1889-98
- 2) Afdhal Nezam, Reddy K Rajender, Nelson David R, Lawitz Eric, Gordon Stuart C, Schiff Eugene, Nahass Ronald, Ghalib Reem, Gitlin Norman, Herring Robert, Lalezari Jacob, Younes Ziad H, Pockros Paul J, Di Bisceglie , Adrian M, Arora Sanjeev, Subramanian G Mani, Zhu Gianni, Dvory-Sobol Hadas, Yang Jenny C, Pang Phillip S, Symonds William T, McHutchison John G, Muir Andrew J, Sulkowski Mark, Kwo Paul, and ION-2 Investigators (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection.. The New England journal of medicine 370(16), 1483-93
- 3) Andreone Pietro, Colombo Massimo G, Enejosa Jeffrey V, Koxsal Ifthihar, Ferenci Peter, Maieron Andreas, Mullhaupt Beat, Horsmans Yves, Weiland Ola, Reesink Henk W, Rodrigues Lino Jr, Hu Yiran B, Podsadecki Thomas, and Bernstein Barry (2014) ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection.. Gastroenterology 147(2), 359-365.e1
- 4) Asselah Tarik, Hezode Christophe, Qaqish Roula B, ElKhashab Magdy, Hassanein Tarek, Papatheodoridis George, Feld Jordan J, Moreno Christophe, Zeuzem Stefan, Ferenci Peter, Yu Yao, Redman Rebecca, Pilot-Matias Tami, and Mobashery Niloufar (2016) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial.. The lancet. Gastroenterology & hepatology 1(1), 25-35
- 5) Asselah Tarik, Kowdley Kris V, Zadeikis Neddie, Wang Stanley, Hassanein Tarek, Horsmans Yves, Colombo Massimo, Calinas Filipe, Aguilar Humberto, de Ledinghen , Victor , Mantry Parvez S, Hezode Christophe, Marinho Rui Tato, Agarwal Kosh, Nevens Frederik, ElKhashab Magdy, Kort Jens, Liu Ran, Ng Teresa I, Krishnan Preethi, Lin Chih-Wei, and Mensa Federico J (2017) Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis.. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association ,
- 6) Chuang Wan-Long, Chien Rong-Nan, Peng Cheng-Yuan, Chang Ting-Tsung, Lo Gin-Ho, and SheenI-Shyan (2016) Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in Taiwanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus. Journal of gastroenterology and hepatology (australia) 31(7), 1323-1329
- 7) Bourliere Marc, Gordon Stuart C, Flamm Steven L, Cooper Curtis L, Ramji Alnoor, Tong Myron, Ravendhran Natarajan, Vierling John M, Tran Tram T, Pianko Stephen, Bansal Meena B, de Ledinghen , Victor , Hyl , Robert H, Stamm Luisa M, Dvory-Sobol Hadas, Svarovskaia Evguenia, Zhang Jie, Huang K C, Subramanian G Mani, Brainard Diana M, McHutchison John G, Verna Elizabeth C, Buggisch Peter, L , is Charles S, Younes Ziad H, Curry Michael P, Strasser Simone I, Schiff Eugene R, Reddy K Rajender, Manns Michael P, Kowdley Kris V, Zeuzem Stefan, POLARIS-1 , and POLARIS-4 Investigators (2017) Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection.. The New England journal of medicine 376(22), 2134-2146

- 8) Bruchfeld Annette, Roth David, Martin Paul, Nelson David R, Pol Stanislas, Londono Maria-Carlota, Monsour Howard Jr, Silva Marcelo, Hwang Peggy, Arduino Jean-Marie, Robertson Michael, Nguyen Bach-Yen, Wahl Janice, Barr Eliav, and Greaves Wayne (2017) Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 2(8), 585-594
- 9) Buti M, Calleja J L, Lens S, Diago M, Ortega E, Crespo J, Planas R, Romero-Gomez M, Rodriguez F G, Pascasio J M, Fevery B, Kurland D, Corbett C, Kalmeijer R, and Jessner W (2017) Simeprevir in combination with sofosbuvir in treatment-naive and -experienced patients with hepatitis C virus genotype 4 infection: a Phase III, open-label, single-arm study (PLUTO).. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 45(3), 468-475
- 10) Chayama Kazuaki, Suzuki Fumitaka, Karino Yoshiyasu, Kawakami Yoshiiku, Sato Ken, Atarashi Tomofumi, Naganuma Atsushi, Watanabe Tsunamasa, Eguchi Yuichiro, Yoshiji Hitoshi, Seike Masataka, Takei Yoshiyuki, Kato Koji, Alves Katia, Burroughs Margaret, Redman Rebecca, Pugatch David L, Pilot-Matias Tami J, Krishnan Preethi, Oberoi Rajneet K, Xie Wangang, and Kumada Hiromitsu (2017) Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis.. *Journal of gastroenterology*,
- 11) Curry Michael P, O'Leary Jacqueline G, Bzowej Natalie, Muir Andrew J, Korenblat Kevin M, Fenkel Jonathan M, Reddy K Rajender, Lawitz Eric, Flamm Steven L, Schiano Thomas, Teperman Lewis, Fontana Robert, Schiff Eugene, Fried Michael, Doehle Brian, An Di, McNally John, Osinusi Anu, Brainard Diana M, McHutchison John G, Brown Robert S Jr, Charlton Michael, and ASTRAL-4 Investigators (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England journal of medicine* 373(27), 2618-28
- 12) Dore Gregory J, Conway Brian, Luo Yan, Janczewska Ewa, Knysz Brygida, Liu Yan, Streinu-Cercel Adrian, Caruntu Florin Alexandru, Curescu Manuela, Skoien Richard, Ghesquiere Wayne, Mazur Wlodzimierz, Soza Alejandro, Fuster Francisco, Greenbloom Susan, Motoc Adriana, Arama Victoria, Shaw David, Tornai Istvan, Sasadeusz Joseph, Dalgard Olav, Sullivan Danielle, Liu Xuan, Kapoor Mudra, Campbell Andrew, and Podsadecki Thomas (2016) Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials.. *Journal of hepatology* 64(1), 19-28
- 13) Dore Gregory J, Altice Frederick, Litwin Alain H, Dalgard Olav, Gane Edward J, Shibolet Oren, Luetkemeyer Anne, Nahass Ronald, Peng Cheng-Yuan, Conway Brian, Grebely Jason, Howe Anita Y M, Gendrano Isaias N, Chen Erluo, Huang Hsueh-Cheng, Dutko Frank J, Nickle David C, Nguyen Bach-Yen, Wahl Janice, Barr Eliav, Robertson Michael N, Platt Heather L, and C-EDGE CO-STAR Study Group (2016) Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial.. *Annals of internal medicine* 165(9), 625-634
- 14) Feld Jordan J, Kowdley Kris V, Coakley Eoin, Sigal Samuel, Nelson David R, Crawford Darrell, Weiland Ola, Aguilar Humberto, Xiong Junyuan, Pilot-Matias Tami, DaSilva-Tillmann Barbara, Larsen Lois, Podsadecki Thomas, and Bernstein Barry (2014) Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine* 370(17), 1594-603
- 15) Feld Jordan J, Jacobson Ira M, Hezode Christophe, Asselah Tarik, Ruane Peter J, Gruener Norbert, Abergel Armand, Mangia Alessandra, Lai Ching-Lung, Chan Henry L Y, Mazzotta Francesco, Moreno Christophe, Yoshida Eric, Shafran Stephen D, Towner William J, Tran Tram T, McNally John, Osinusi Anu, Svarovskaia Evguenia, Zhu Yanni, Brainard Diana M, McHutchison John G, Agarwal Kosh, Zeuzem Stefan, and ASTRAL-1

Investigators (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection.. The New England journal of medicine 373(27), 2599-607

- 16) Feld Jordan J, Moreno Christophe, Trinh Roger, Tam Edward, Bourgeois Stefan, Horsmans Yves, Elkhashab Magdy, Bernstein David E, Younes Ziad, Reindollar Robert W, Larsen Lois, Fu Bo, Howieson Kevin, Polepally Akshanth R, Pangerl Andreas, Shulman Nancy S, and Poordad Fred (2016) Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *Journal of Hepatology* 64(2), 301-307
- 17) Ferenci Peter, Bernstein David, Lalezari Jacob, Cohen Daniel, Luo Yan, Cooper Curtis, Tam Edward, Marinho Rui T, Tsai Naoky, Nyberg Anders, Box Terry D, Younes Ziad, Enayati Pedram, Green Sinikka, Baruch Yaacov, Bhandari Bal Raj, Caruntu Florin Alexandru, Sepe Thomas, Chulanov Vladimir, Janczewska Ewa, Rizzardini Giuliano, Gervain Judit, Planas Ramon, Moreno Christophe, Hassanein Tarek, Xie Wangang, King Martin, Podsadecki Thomas, Reddy K Rajender, PEARL-III Study, and PEARL-IV Study (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV.. *The New England journal of medicine* 370(21), 1983-92
- 18) Forns Xavier, Lee Samuel S, Valdes Joaquin, Lens Sabela, Ghalib Reem, Aguilar Humberto, Felizarta Franco, Hassanein Tarek, Hinrichsen Holger, Rincon Diego, Morillas Rosa, Zeuzem Stefan, Horsmans Yves, Nelson David R, Yu Yao, Krishnan Preethi, Lin Chih-Wei, Kort Jens J, and Mensa Federico J (2017) Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial.. *The Lancet. Infectious diseases* 17(10), 1062-1068
- 19) Foster Graham R, Afdhal Nezam, Roberts Stuart K, Brau Norbert, Gane Edward J, Pianko Stephen, Lawitz Eric, Thompson Alex, Shiffman Mitchell L, Cooper Curtis, Towner William J, Conway Brian, Ruane Peter, Bourliere Marc, Asselah Tarik, Berg Thomas, Zeuzem Stefan, Rosenberg William, Agarwal Kosh, Stedman Catherine A M, Mo Hongmei, Dvory-Sobol Hadas, Han Lingling, Wang Jing, McNally John, Osinusi Anu, Brainard Diana M, McHutchison John G, Mazzotta Francesco, Tran Tram T, Gordon Stuart C, Patel Keyur, Reau Nancy, Mangia Alessandra, Sulkowski Mark, ASTRAL-2 Investigators, and ASTRAL-3 Investigators (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection.. *The New England journal of medicine* 373(27), 2608-17
- 20) Gane Edward, Lawitz Eric, Pugatch David, Papatheodoridis Georgios, Brau Norbert, Brown Ashley, Pol Stanislas, Leroy Vincent, Persico Marcello, Moreno Christophe, Colombo Massimo, Yoshida Eric M, Nelson David R, Collins Christine, Lei Yang, Kosloski Matthew, and Mensa Federico J (2017) Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *The New England journal of medicine* 377(15), 1448-1455
- 21) Hezode Christophe, Colombo Massimo, Bourliere Marc, Spengler Ulrich, Ben-Ari Ziv, Strasser Simone I, Lee William M, Morgan Leslie, Qiu Jingjun, Hwang Peggy, Robertson Michael, Nguyen Bach-Yen, Barr Eliav, Wahl Janice, Haber Barbara, Chase Robert, Talwani Rohit, Marco Vito Di, and C-EDGE IBLD Study Investigators (2017) Elbasvir/Grazoprevir for Patients With Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders: A Phase III Study. *Hepatology (Baltimore, and Md.)* 66(3), 736-745
- 22) Jacobson Ira M, Lawitz Eric, Gane Edward J, Willems Bernard E, Ruane Peter J, Nahass Ronald G, Borgia Sergio M, Shafran Stephen D, Workowski Kimberly A, Pearlman Brian, Hyland Robert H, Stamm Luisa M, Svarovskaia Evguenia, Dvory-Sobol Hadas, Zhu Yanni, Subramanian G Mani, Brainard Diana M, McHutchison John G, Brau Norbert, Berg Thomas, Agarwal Kosh, Bhandari Bal Raj, Davis Mitchell, Feld Jordan J, Dore Gregory J, Stedman Catherine A M, Thompson Alexander J, Asselah Tarik, Roberts Stuart K, and Foster Graham R (2017) Efficacy

of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials.. *Gastroenterology* 153(1), 113-122

- 23) Kowdley Kris V, Gordon Stuart C, Reddy K Rajender, Rossaro Lorenzo, Bernstein David E, Lawitz Eric, Shiffman Mitchell L, Schiff Eugene, Ghalib Reem, Ryan Michael, Rustgi Vinod, Chojkier Mario, Herring Robert, Di Bisceglie , Adrian M, Pockros Paul J, Subramanian G Mani, An Di, Svarovskaia Evguenia, Hyland Robert H, Pang Phillip S, Symonds William T, McHutchison John G, Muir Andrew J, Pound David, Fried Michael W, and ION-3 Investigators (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *The New England journal of medicine* 370(20), 1879-88
- 24) Kumada Hiromitsu, Suzuki Yoshiyuki, Karino Yoshiyasu, Chayama Kazuaki, Kawada Norifumi, Okanoue Takeshi, Itoh Yoshito, Mochida Satoshi, Toyoda Hidenori, Yoshiji Hitoshi, Takaki Shintaro, Yatsuzuka Naoyoshi, Yodoya Etsuo, Iwasa Takashi, Fujimoto Go, Robertson Michael N, Black Stuart, Caro Luzelena, and Wahl Janice (2017) The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *Journal of gastroenterology* 52(4), 520-533
- 25) Kumada Hiromitsu, Watanabe Tsunamasa, Suzuki Fumitaka, Ikeda Kenji, Sato Ken, Toyoda Hidenori, Atsukawa Masanori, Ido Akio, Takaki Akinobu, Enomoto Nobuyuki, Kato Koji, Alves Katia, Burroughs Margaret, Redman Rebecca, Pugatch David, Pilot-Matias Tami J, Krishnan Preethi, Oberoi Rajneet K, Xie Wangang, and Chayama Kazuaki (2017) Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. [Erratum appears in *J Gastroenterol.* 2017 Nov 13,; and PMID: 29134328] ,
- 26) Kwo Paul, Gitlin Norman, Nahass Ronald, Bernstein David, Etkorn Kyle, Rojter Sergio, Schiff Eugene, Davis Mitchell, Ruane Peter, Younes Ziad, Kalmeijer Ronald, Sinha Rekha, Peeters Monika, Lenz Oliver, Fevery Bart, De La Rosa, Guy , Scott Jane, and Witek James (2016) Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study.. *Hepatology (Baltimore, and Md.)* 64(2), 370-80
- 27) Kwo Paul, Gane Edward J, Peng Cheng-Yuan, Pearlman Brian, Vierling John M, Serfaty Lawrence, Buti Maria, Shafran Stephen, Stryszak Paul, Lin Li, Gress Jacqueline, Black Stuart, Dutko Frank J, Robertson Michael, Wahl Janice, Lupinacci Lisa, Barr Eliav, and Haber Barbara (2017) Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 152(1), 164-175.e4
- 28) Lawitz Eric, Matusow Gary, DeJesus Edwin, Yoshida Eric M, Felizarta Franco, Ghalib Reem, Godofsky Eliot, Herring Robert W, Poleynard Gary, Sheikh Aasim, Tobias Hillel, Kugelmas Marcelo, Kalmeijer Ronald, Peeters Monika, Lenz Oliver, Fevery Bart, De La Rosa, Guy , Scott Jane, Sinha Rekha, and Witek James (2016) Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2).. *Hepatology (Baltimore, and Md.)* 64(2), 360-9
- 29) Leroy Vincent, Angus Peter, Bronowicki Jean-Pierre, Dore Gregory J, Hezode Christophe, Pianko Stephen, Pol Stanislas, Stuart Katherine, Tse Edmund, McPhee Fiona, Bhore Rafia, Jimenez-Exposito Maria Jesus, and Thompson Alexander J (2016) Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+).. *Hepatology (Baltimore, and Md.)* 63(5), 1430-41
- 30) Lim Young-Suk, Ahn Sang Hoon, Lee Kwan Sik, Paik Seung Woon, Lee Youn-Jae, Jeong Sook-Hyang, Kim Ju-Hyun, Yoon Seung Kew, Yim Hyung Joon, Tak Won Young, Han Sang-Young, Yang Jenny C, Mo Hongmei,

- Garrison Kimberly L, Gao Bing, Knox Steven J, Pang Phillip S, Kim Yoon Jun, Byun Kwan-Soo, Kim Young Seok, Heo Jeong, and Han Kwang-Hyub (2016) A phase IIIb study of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in treatment-naive and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 1 hepatitis C virus.. *Hepatology international* 10(6), 947-955
- 31) Mizokami Masashi, Yokosuka Osamu, Takehara Tetsuo, Sakamoto Naoya, Korenaga Masaaki, Mochizuki Hitoshi, Nakane Kunio, Enomoto Hirayuki, Ikeda Fusao, Yanase Mikio, Toyoda Hidenori, Genda Takuya, Umemura Takeji, Yatsushashi Hiroshi, Ide Tatsuya, Toda Nobuo, Nirei Kazushige, Ueno Yoshiyuki, Nishigaki Yoichi, Betular Juan, Gao Bing, Ishizaki Akinobu, Omote Masa, Mo Hongmei, Garrison Kim, Pang Phillip S, Knox Steven J, Symonds William T, McHutchison John G, Izumi Namiki, and Omata Masao (2015) Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial.. *The Lancet. Infectious diseases* 15(6), 645-53
- 32) Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, Marks K, Luetkemeyer A, Baden RP, Sax PE, Gane E, Santana-Bagur J, Stamm LM, Yang JC, German P, Dvory-Sobol H, Ni L, Pang PS, McHutchison JG, Stedman CA, Morales-Ramirez JO, Brau N, Jayaweera D, Colson AE, Tebas P, Wong DK, Dieterich D, and Sulkowski M (2015) Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1.. *The New England journal of medicine* 373(8), 705-13
- 33) Nelson David R, Cooper James N, Lalezari Jacob P, Lawitz Eric, Pockros Paul J, Gitlin Norman, Freilich Bradley F, Younes Ziad H, Harlan William, Ghalib Reem, Oguchi Godson, Thuluvath Paul J, Ortiz-Lasanta Grisell, Rabinovitz Mordechai, Bernstein David, Bennett Michael, Hawkins Trevor, Ravendhran Natarajan, Sheikh Aasim M, Varunok Peter, Kowdley Kris V, Hennicken Delphine, McPhee Fiona, Rana Khurram, Hughes Eric A, and ALLY-3 Study Team (2015) All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study.. *Hepatology (Baltimore, and Md.)* 61(4), 1127-35
- 34) Pockros Paul J, Reddy K Rajender, Mantry Parvez S, Cohen Eric, Bennett Michael, Sulkowski Mark S, Bernstein David E, Cohen Daniel E, Shulman Nancy S, Wang Deli, Khatri Amit, Abunimeh Manal, Podsadecki Thomas, and Lawitz Eric (2016) Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology* 150(7), 1590-8
- 35) Poordad Fred, Hezode Christophe, Trinh Roger, Kowdley Kris V, Zeuzem Stefan, Agarwal Kosh, Shiffman Mitchell L, Wedemeyer Heiner, Berg Thomas, Yoshida Eric M, Fornis Xavier, Lovell Sandra S, Da Silva-Tillmann, Barbara , Collins Christine A, Campbell Andrew L, Podsadecki Thomas, and Bernstein Barry (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis.. *The New England journal of medicine* 370(21), 1973-82
- 36) Poordad Fred, Schiff Eugene R, Vierling John M, Landis Charles, Fontana Robert J, Yang Rong, Mcphee Fiona, Hughes Eric A, Noviello Stephanie, and Swenson Eugene S (2016) Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 63(5), 1493-1505
- 37) Poordad Fred, Pol Stanislas, Asatryan Armen, Buti Maria, Shaw David, Hezode Christophe, Felizarta Franco, Reindollar Robert W, Gordon Stuart C, Pianko Stephen, Fried Michael W, Bernstein David E, Gallant Joel, Lin Chih-Wei, Lei Yang, Ng Teresa I, Krishnan Preethi, Kopecky-Bromberg Sarah, Kort Jens, and Mensa Federico

- (2017) Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients with HCV Genotype 1 or 4 and Prior Direct-acting Antiviral Treatment Failure. *Hepatology* (Baltimore, and Md.),
- 38) Rockstroh Jurgen K, Nelson Mark, Katlama Christine, Lalezari Jay, Mallolas Josep, Bloch Mark, Matthews Gail V, Saag Michael S, Zamor Philippe J, Orkin Chloe, Gress Jacqueline, Klopfer Stephanie, Shaughnessy Melissa, Wahl Janice, Nguyen Bach-Yen T, Barr Eliav, Platt Heather L, Robertson Michael N, and Sulkowski Mark (2015) Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial.. [Erratum appears in *Lancet HIV*. 2015 Aug,2(8):e316], [Erratum appears in *Lancet HIV*. 2015 Oct, and2(10):e416] 2(8), e319-27
 - 39) Rockstroh Jurgen K, Orkin Chloe, Viani Rolando M, Wyles David, Luetkemeyer Anne F, Lazzarin Adriano, Soto-Malave Ruth, Nelson Mark R, Bhagani Sanjay R, Klinker Hartwig H F, Rizzardini Giuliano, Girard Pierre-Marie, Tural Cristina, Shulman Nancy S, Mobashery Niloufar, Hu Yiran B, Fredrick Linda M, Pilot-Matias Tami, Trinh Roger, and Gane Edward (2017) Safety and Efficacy of Ombitasvir, Paritaprevir With Ritonavir +/- Dasabuvir With or Without Ribavirin in Patients With Human Immunodeficiency Virus-1 and Hepatitis C Virus Genotype 1 or Genotype 4 Coinfection: TURQUOISE-I Part 2.. *Open forum infectious diseases* 4(3), ofx154
 - 40) Sperl Jan, Horvath Gabor, Halota Waldemar, Ruiz-Tapiador Juan Arenas, Streinu-Cercel Anca, Jancoriene Ligita, Werling Klara, Kileng Hege, Koklu Seyfettin, Gerstoft Jan, Urbanek Petr, Flisiak Robert, Leiva Rafael, Kazenaite Edita, Prinzing Renate, Patel Sushma, Qiu Jingjun, Asante-Appiah Ernest, Wahl Janice, Nguyen Bach-Yen, Barr Eliav, and Platt Heather L (2016) Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial.. *Journal of hepatology* 65(6), 1112-1119
 - 41) Tam Edward, Luetkemeyer Anne F, Mantry Parvez S, Satapathy Sanjaya K, Ghali Peter, Kang Minhee, Haubrich Richard, Shen Xianlin, Ni Liyun, Camus Gregory, Copans Am, a , Rossaro Lorenzo, Guyer Bill, Brown Robert S Jr, RESCUE , and ACTG A5348 study investigators (2017) Ledipasvir/sofosbuvir for treatment of hepatitis C virus in sofosbuvir-experienced, NS5A treatment-naive patients: findings from two randomized trials.. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* ,
 - 42) Toyoda Hidenori, Chayama Kazuaki, Suzuki Fumitaka, Sato Ken, Atarashi Tomofumi, Watanabe Tsunamasa, Atsukawa Masanori, Naganuma Atsushi, Notsumata Kazuo, Osaki Yukio, Nakamuta Makoto, Takaguchi Koichi, Saito Satoru, Kato Koji, Pugatch David, Burroughs Margaret, Redman Rebecca, Alves Katia, Pilot-Matias Tami J, Oberoi Rajneet K, Fu Bo, and Kumada Hiromitsu (2017) Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese Patients with Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection.. *Hepatology* (Baltimore, and Md.) ,
 - 43) Waked Imam, Shiha Gamal, Qaqish Roula B, Esmat Gamal, Yosry Ayman, Hassany Mohamed, Soliman Reham, Mohey Mohammad A, Allam Naglaa, Zayed Naglaa, Asselah Tarik, Hall Coleen, Redman Rebecca, Mobashery Niloufar, and Doss Wahid (2016) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 1(1), 36-44
 - 44) Welzel Tania M, Asselah Tarik, Dumas Emily O, Zeuzem Stefan, Shaw David, Hazzan Rawi, Fornis Xavier, Pilot-Matias Tami, Lu Wenjing, Cohen Daniel E, and Feld Jordan J (2017) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 2(7), 494-500

- 45) Wyles David L, Ruane Peter J, Sulkowski Mark S, Dieterich Douglas, Luetkemeyer Anne, Morgan Timothy R, Sherman Kenneth E, Dretler Robin, Fishbein Dawn, Gathe Joseph C Jr, Henn Sarah, Hinestrosa Federico, Huynh Charles, McDonald Cheryl, Mills Anthony, Overton Edgar Turner, Ramgopal Moti, Rashbaum Bruce, Ray Graham, Scarsella Anthony, Yozviak Joseph, McPhee Fiona, Liu Zhaohui, Hughes Eric, Yin Philip D, Noviello Stephanie, Ackerman Peter, and ALLY-2 Investigators (2015) Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1.. *The New England journal of medicine* 373(8), 714-25

- 46) Wyles David, Brau Norbert, Kottlil Shyam, Daar Eric S, Ruane Peter, Workowski Kimberly, Luetkemeyer Anne, Adeyemi Oluwatoyin, Kim Arthur Y, Doehle Brian, Huang K C, Mogalian Erik, Osinusi Anu, McNally John, Brainard Diana M, McHutchison John G, Naggie Susanna, Sulkowski Mark, and ASTRAL-5 Investigators (2017) Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 65(1), 6-12

- 47) Wyles David, Poordad Fred, Wang Stanley, Alric Laurent, Felizarta Franco, Kwo Paul Y, Maliakkal Benedict, Agarwal Kosh, Hassanein Tarek, Weilert Frank, Lee Samuel S, Kort Jens, Lovell Sandra S, Liu Ran, Lin Chih-Wei, Pilot-Matias Tami, Krishnan Preethi, and Mensa Federico J (2017) Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial.. *Hepatology (Baltimore, and Md.)* ,

- 48) Yakoot Mostafa, Abdo Alaa M, Abdel-Rehim Siham, and Helmy Sherine (2017) Response Tailored Protocol Versus the Fixed 12Weeks Course of Dual Sofosbuvir/Daclatasvir Treatment in Egyptian Patients With Chronic Hepatitis C Genotype-4 Infection: A Randomized, Open-label, Non-inferiority Trial.. *EBioMedicine* 21, 182-187

- 49) Younossi Zobair M, Stepanova Maria, Sulkowski Mark, Foster Graham R, Reau Nancy, Mangia Alessandra, Patel Keyur, Brau Norbert, Roberts Stuart K, Afdhal Nezam, Nader Fatema, Henry Linda, and Hunt Sharon (2016) Ribavirin-Free Regimen With Sofosbuvir and Velpatasvir Is Associated With High Efficacy and Improvement of Patient-Reported Outcomes in Patients With Genotypes 2 and 3 Chronic Hepatitis C: Results From Astral-2 and -3 Clinical Trials.. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 63(8), 1042-1048

- 50) Younossi Zobair M, Stepanova Maria, Feld Jordan, Zeuzem Stefan, Jacobson Ira, Agarwal Kosh, Hezode Christophe, Nader Fatema, Henry Linda, and Hunt Sharon (2016) Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial.. *Journal of hepatology* 65(1), 33-39

- 51) Younossi Z M, Stepanova M, Sulkowski M, Naggie S, Henry L, and Hunt S (2016) Sofosbuvir and ledipasvir improve patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C and human immunodeficiency virus.. *Journal of viral hepatitis* 23(11), 857-865

- 52) Younossi Zobair M, Stepanova Maria, Charlton Michael, Curry Michael P, O'Leary Jacqueline G, Brown Robert S, and Hunt Sharon (2016) Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial.. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 1(2), 122-132

- 53) Younossi Zobair M, Stepanova Maria, Gordon Stuart, Zeuzem Stefan, Mann Michael P, Jacobson Ira, Bourliere Marc, Cooper Curtis, Flamm Steven, Reddy K Rajender, Kowdley Kris, Younossi Issah, and Hunt Sharon (2017) Patient-Reported Outcomes Following Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and

Velpatasvir, With or Without Voxilaprevir.. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association ,

- 54) Younossi Zobair, Stepanova Maria, Omata Masao, Mizokami Masashi, Walters Mercedes, and Hunt Sharon (2017) Health utilities using SF-6D scores in Japanese patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir-based regimens in clinical trials.. Health and quality of life outcomes 15(1), 25
- 55) Zeuzem Stefan, Jacobson Ira M, Baykal Tolga, Marinho Rui T, Poordad Fred, Bourliere Marc, Sulkowski Mark S, Wedemeyer Heiner, Tam Edward, Desmond Paul, Jensen Donald M, Di Bisceglie , Adrian M, Varunok Peter, Hassanein Tarek, Xiong Junyuan, Pilot-Matias Tami, DaSilva-Tillmann Barbara, Larsen Lois, Podsadecki Thomas, and Bernstein Barry (2014) Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin.. The New England journal of medicine 370(17), 1604-14
- 56) Zeuzem Stefan, Ghalib Reem, Reddy K Rajender, Pockros Paul J, Ben Ari, Ziv , Zhao Yue, Brown Deborah D, Wan Shuyan, DiNubile Mark J, Nguyen Bach-Yen, Robertson Michael N, Wahl Janice, Barr Eliav, and Buttertton Joan R (2015) Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial.. Annals of internal medicine 163(1), 1-13
- 57) Zeuzem Stefan, Foster Graham R, Wang Stanley, Asatryan Armen, Gane Edward, Feld Jordan J, Asselah Tarik, Bourlière Marc, Ruane Peter J, Wedemeyer Heiner, Pol Stanislas, Flisiak Robert, Poordad Fred, Chuang Wan-Long, Stedman Catherine A, Flamm Steven, Kwo Paul, Dore Gregory J, Sepulveda-Arzola Gladys, Roberts Stuart K, Soto-Malave Ruth, Kaita Kelly, Puoti Massimo, Vierling John, Tam Edward, Vargas Hugo E, Bruck Rafi, Fuster Francisco, Paik Seung-Woon, Felizarta Franco, Kort Jens, Fu Bo, Liu Ran, Ng Teresa I, Pilot-Matias Tami, Lin Chih-Wei, Trinh Roger, and Mensa Federico J (2018) Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. New England Journal of Medicine 378(4), 354-369

6.5.2 Ekskluderede studier

- 1) Abad S, Vega A, Hernandez E, Merida E, Sequera P, Albalate M, Maclas N, Milla M, and Lopez-Gomez JM (2017) Universal Sustained Viral Response to the Combination of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with/without Ribavirin in Patients on Hemodialysis Infected with Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 4. American journal of nephrology 45(3), 267-272
- 2) Alqahtani Saleh A, Afdhal Nezam, Zeuzem Stefan, Gordon Stuart C, Mangia Alessandra, Kwo Paul, Fried Michael, Yang Jenny C, Ding Xiao, Pang Phillip S, McHutchison John G, Pound David, Reddy K Rajender, Marcellin Patrick, Kowdley Kris V, and Sulkowski Mark (2015) Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials.. Hepatology (Baltimore, and Md.) 62(1), 25-30
- 3) Beinhardt Sandra, Al Zoairy, Ramona , Ferenci Peter, Kozbial Karin, Freissmuth Clarissa, Stern Rafael, Stattemayer Albert Friedrich, Stauber Rudolf, Strasser Michael, Zoller Heinz, Watschinger Bruno, Schmidt Alice, Trauner Michael, Hofer Harald, and Maieron Andreas (2016) DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and postkidney transplantation setting.. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 29(9), 999-1007
- 4) Carrieri Maria Patrizia, Protopopescu Camelia, Younossi Zobair, Vilotitch Antoine, Fontaine Helene, Petrov-Sanchez Ventzislava, Marcellin Fabienne, Carrat Fabrice, Hezode Christophe, Bourliere Marc, and CUPIC Study

- Group (2017) Health-Related Quality of Life in Chronic HCV-Infected Patients Switching to Pegylated-Interferon-Free Regimens (ANRS CO20 CUPIC Cohort Study and SIRIUS Trial).. *The patient* 10(5), 605-614
- 5) Choudhary Narendra S, Kumar Amit, Bodh Vijay, Bansal Shyam Bihari, Sharma Reetesh, Jain Manish, Saigal Sanjiv, and Saraf Neeraj (2017) Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens in chronic hepatitis C patients on dialysis.. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 36(2), 113-116
 - 6) Forns Xavier, Poordad Fred, Pedrosa Marcos, Berenguer Marina, Wedemeyer Heiner, Ferenci Peter, Shiffman Mitchell L, Fried Michael W, Lovell Sandra, Trinh Roger, Lopez-Talavera Juan Carlos, and Everson Gregory (2015) Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir and ribavirin for cirrhotic HCV patients with thrombocytopenia and hypoalbuminaemia.. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 35(11), 2358-62
 - 7) Gane Edward J, Stedman Catherine A, Hyland Robert H, Ding Xiao, Svarovskaia Evguenia, Subramanian G Mani, Symonds William T, McHutchison John G, and Pang Phillip S (2014) Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection.. *Gastroenterology* 146(3), 736-743.e1
 - 8) Gentile I, and Borgia G (2014) Randomised controlled trial: ledipasvir/Sofosbuvir administration achieves very high rate of viral clearance in patients with HCV genotype 1 infection without cirrhosis, regardless of ribavirin co-administration or length of treatment. *Evidence-based medicine* 19(6), 223-224
 - 9) Gerber Lynn, Estep Michael, Stepanova Maria, Escheik Carey, Weinstein Ali, and Younossi Zobair M (2016) Effects of Viral Eradication With Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, on Measures of Fatigue in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 14(1), 156-164.e3
 - 10) Grebely Jason, Dore Gregory J, Zeuzem Stefan, Aspinall Richard J, Fox Raymond, Han Lingling, McNally John, Osinusi Anu, Brainard Diana M, Subramanian G Mani, Natha Macky, Foster Graham R, Mangia Alessandra, Sulkowski Mark, and Feld Jordan J (2016) Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials.. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 63(11), 1479-1481
 - 11) Grebely Jason, Mauss Stefan, Brown Ashley, Bronowicki Jean-Pierre, Puoti Massimo, Wyles David, Natha Macky, Zhu Yanni, Yang Junming, Kreter Bruce, Brainard Diana M, Yun Chohee, Carr Val, and Dore Gregory J (2016) Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ION Trials.. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 63(11), 1405-1411
 - 12) Hagiwara Satoru, Nishida Naoshi, Watanabe Tomohiro, Sakurai Toshiharu, Ida Hiroshi, Minami Yasunori, Takita Masahiro, Minami Tomohiro, Iwanishi Mina, Chishina Hirokazu, Ueshima Kazuomi, Komeda Yoriaki, Arizumi Tadaaki, and Kudo Masatoshi (2017) Outcome of Combination Therapy with Sofosbuvir and Ledipasvir for Chronic Type C Liver Disease.. *Oncology* 92 Suppl 1, 3-9

- 13) Ho Samuel B, Brau Norbert, Cheung Ramsey, Liu Lin, Sanchez Courtney, Sklar Marisa, Phelps Tyler E, Marcus Sonja G, Wasil Michelene M, Tisi Amelia, Huynh Lia, Robinson Shannon K, Gifford Allen L, Asch Steven M, and Groessl Erik J (2015) Integrated Care Increases Treatment and Improves Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Psychiatric Illness or Substance Abuse.. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 13(11), 2005-3
- 14) Johnson Tamara M, Sison Raymund, Fallon James P, Shukla Prerak P, Bhattarai Sristi, Galang Herbert, Habeeb Richard, and Slim Jihad (2016) Clinical experience with dolutegravir/abacavir/lamivudine in HIV-HCV co-infected patients treated with a sofosbuvir-based regimen-safety and efficacy.. *HIV clinical trials* 17(6), 242-245
- 15) Keating G M (2015) Ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C: a guide to its use in the EU. *Drugs and Therapy Perspectives* 31(9), 289-295
- 16) Kowdley Kris V, An Di, Pang Phillip S, and Wyles David (2015) Analysis of Subgroup Differences in the ION-3 Trial of Ledipasvir-Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C Infection.. *Open forum infectious diseases* 2(2), ofv056
- 17) Lauletta Gianfranco, Russi Sabino, Pavone Fabio, Vacca Angelo, and Dammacco Franco (2017) Direct-acting antiviral agents in the therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia: a single-centre experience.. *Arthritis research & therapy* 19(1), 74
- 18) Luetkemeyer Anne F, McDonald Cheryl, Ramgopal Moti, Noviello Stephanie, Bhoire Rafia, and Ackerman Peter (2016) 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens.. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 62(12), 1489-96
- 19) Mangia A, Sarli R, Gamberini R, Piga A, Cenderello G, Piazzolla V, Santoro R, Caruso V, Quarta A, Ganga R, Copetti M, and Forni G (2017) Randomised clinical trial: sofosbuvir and ledipasvir in patients with transfusion-dependent thalassaemia and HCV genotype 1 or 4 infection.. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 46(4), 424-431
- 20) Mizokami M, Dvory-Sobol H, Izumi N, Nishiguchi S, Doehle B, Svarovskaia E S, De-Oertel S, Knox S, Brainard D M, Miller M D, Mo H, Sakamoto N, Takehara T, and Omata M (2016) Resistance Analyses of Japanese Hepatitis C-Infected Patients Receiving Sofosbuvir or Ledipasvir/Sofosbuvir Containing Regimens in Phase 3 Studies.. *Journal of viral hepatitis* 23(10), 780-8
- 21) Modi Apurva A, Nazario Hector, Trotter James F, Gautam Manjushree, Weinstein Jeffrey, Mantry Parvez, Barnes Maisha, Habib Adil, McAfee Jean, Teachenor Olga, Tujague Lauren, and Gonzalez Stevan (2016) Safety and efficacy of simeprevir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with decompensated genotype 1 hepatitis C cirrhosis. *Liver Transplantation* 22(3), 281-286
- 22) O'Brien Thomas R, Lang Kuhs, Krystle A, and Pfeiffer Ruth M (2014) Subgroup differences in response to 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir for chronic hepatitis C.. *Open forum infectious diseases* 1(3), ofu110
- 23) Poordad Fred, Hezode Christophe, Trinh Roger, Kowdley Kris V, Zeuzem Stefan, Agarwal Kosh, Shiffman Mitchell L, Wedemeyer Heiner, Berg Thomas, Yoshida Eric M, Fornis Xavier, Lovell Sandra S, Da Silva-Tillmann ,

- Barbara , Collins Christine A, Campbell Andrew L, Podsadecki Thomas, and Bernstein Barry (2015) aBT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin eliminates viraemia in most patients with HCV infection with cirrhosis. *Evidence-based medicine* 20(1), 6
- 24) Pungpapong Surakit, Aqel Bashar, Leise Michael, Werner K Tuesday, Murphy Jennifer L, Henry Tanisha M, Ryland Kristen, Chervenak Amy E, Watt Kymberly D, Vargas Hugo E, and Keaveny Andrew P (2015) Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* 61(6), 1880-1886
 - 25) Saadi Tarek, and Khoury Johad (2017) Is There a Relationship Between Treatment With Direct Antiviral Agents for HCV Infection and the Development of Malignancies?.. *Journal of clinical gastroenterology* ,
 - 26) Saadoun David, Pol Stanislas, Ferfar Yasmina, Alric Laurent, Hezode Christophe, Si Ahmed, Si Nafa, de Saint Martin, Luc , Comarmond Cloe, Bouyer Anne Sophie, Musset Lucile, Poynard Thierry, Resche Rigon, Matthieu , and Cacoub Patrice (2017) Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis.. *Gastroenterology* 153(1), 49-52.e5
 - 27) Sulkowski Mark S, Eron Joseph J, Wyles David, Trinh Roger, Lalezari Jay, Wang Chia, Slim Jihad, Bhatti Laveeza, Gathe Joseph, Ruane Peter J, Elion Richard, Bredeek Fritz, Brennan Robert, Blick Gary, Khatri Amit, Gibbons Krystal, Hu Yiran B, Fredrick Linda, Schnell Gretja, Pilot-Matias Tami, Tripathi Rakesh, Da Silva-Tillmann , Barbara , McGovern Barbara, Campbell Andrew L, and Podsadecki Thomas (2015) Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial.. *JAMA* 313(12), 1223-31
 - 28) Wilder Julius M, Jeffers Lennox J, Ravendhran Natarajan, Shiffman Mitchell L, Poulos John, Sulkowski Mark S, Gitlin Norman, Workowski Kimberly, Zhu Yanni, Yang Jenny C, Pang Phillip S, McHutchison John G, Muir Andrew J, Howell Charles, Kowdley Kris, Afdhal Nezam, and Reddy K Rajender (2016) Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir in black patients with hepatitis C virus infection: A retrospective analysis of phase 3 data.. *Hepatology (Baltimore, and Md.)* 63(2), 437-44
 - 29) Wyles David, Saag Michael, Viani Rolando M, Lalezari Jacob, Adeyemi Oluwatoyin, Bhatti Laveeza, Khatri Amit, King Jennifer R, Hu Yiran B, Trinh Roger, Shulman Nancy S, and Ruane Peter (2017) TURQUOISE-I Part 1b: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection in HIV-1 Coinfected Patients on Darunavir.. *The Journal of infectious diseases* 215(4), 599-605
 - 30) Yao Yinan, Yue Ming, Wang Jie, Chen Hongbo, Liu Mei, Zang Feng, Li Jun, Zhang Yun, Huang Peng, and Yu Rongbin (2017) Grazoprevir and Elbasvir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection: A Comprehensive Efficacy and Safety Analysis.. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology* 2017, 8186275
 - 31) Younossi Zobair M, Stepanova Maria, Marcellin Patrick, Afdhal Nezam, Kowdley Kris V, Zeuzem Stefan, and Hunt Sharon L (2015) Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials.. *Hepatology (Baltimore, and Md.)* 61(6), 1798-808
 - 32) Younossi Zobair M, Stepanova Maria, Afdhal Nezam, Kowdley Kris V, Zeuzem Stefan, Henry Linda, Hunt Sharon L, and Marcellin Patrick (2015) Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir.. *Journal of hepatology* 63(2), 337-45
 - 33) Younossi Z M, Stepanova M, Nader F, Lam B, and Hunt S (2015) The patient's journey with chronic hepatitis C from interferon plus ribavirin to interferon- and ribavirin-free regimens: a study of health-related quality of life.. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 42(3), 286-95

- 34) Younossi Zobair M, Stepanova Maria, Henry Linda, Nader Fatema, Younossi Youssef, and Hunt Sharon (2016) Adherence to treatment of chronic hepatitis C: from interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens.. *Medicine* 95(28), e4151
- 35) Younossi Zobair M, Stepanova Maria, Nader Fatema, and Henry Linda (2016) Patient-Reported Outcomes of Elderly Adults with Chronic Hepatitis C Treated with Interferon- and Ribavirin-Free Regimens.. *Journal of the American Geriatrics Society* 64(2), 386-93
- 36) Younossi Zobair M, Stepanova Maria, Omata Masao, Mizokami Masashi, Walters Mercedes, and Hunt Sharon (2016) Quality of life of Japanese patients with chronic hepatitis C treated with ledipasvir and sofosbuvir.. *Medicine* 95(33), e4243
- 37) Younossi Zobair M, Stepanova Maria, Pol Stanislas, Bronowicki Jean-Pierre, Carrieri Maria Patrizia, and Bourliere Marc (2016) The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study.. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 36(1), 42-8
- 38) Younossi Zobair M, Stepanova Maria, Feld Jordan, Zeuzem Stefan, Sulkowski Mark, Foster Graham R, Mangia Alessandra, Charlton Michael, O'Leary Jacqueline G, Curry Michael P, Nader Fatema, Henry Linda, and Hunt Sharon (2017) Sofosbuvir and Velpatasvir Combination Improves Patient-reported Outcomes for Patients With HCV Infection, Without or With Compensated or Decompensated Cirrhosis.. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 15(3), 421-430.e6
- 39) Zeuzem Stefan, Ghalib Reem, Reddy K Rajender, Pockros Paul J, Ari Ziv Ben, Zhao Yue, Brown Deborah D, Wan Shuyan, DiNubile Mark J, and Nguyen Bach-Yen (2015) Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 InfectionA Randomized TrialC-EDGE Treatment-Naive Trial of Grazoprevir–Elbasvir. *Annals of internal medicine* 163(1), 1-13

6.6 Bilag 6: Screening på fuldtekstniveau - systematiske litteraturgennemgange

6.6.1 Inkluderede studier

- 1) Falade-Nwulia Oluwaseun, Suarez-Cuervo Catalina, Nelson David R, Fried Michael W, Segal Jodi B, and Sulkowski Mark S (2017) Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review.. *Annals of internal medicine* 166(9), 637-648
- 2) Ferreira Vinicius L, Tonin Fernanda S, Assis Jarek, Nayara A, Ramires Yohanna, and Pontarolo Roberto (2017) Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials.. *Clinical drug investigation* 37(7), 635-646
- 3) Gimeno-Ballester V, Buti M, San Miguel, R , Riveiro M, and Esteban R (2016) Interferon-free therapies for patients with chronic hepatitis C genotype 3 infection: A systematic review.. *Journal of viral hepatitis*
- 4) Jakobsen Janus C, Nielsen Emil Eik, Feinberg Joshua, Katakam Kiran Kumar, Fobian Kristina, Hauser Goran, Poropat Goran, Djuricic Snezana, Weiss Karl Heinz, Bjelakovic Milica, Bjelakovic Goran, Klingenberg Sarah Louise, Liu Jian Ping, Nikolova Dimitrinka, Koretz Ronald L, and Gluud Christian (2017) Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C.. *The Cochrane database of systematic reviews* 9, CD012143

6.7 Ekskluderede studier

- 1) Alavian Seyed Moayed, Hajarizadeh Behzad, Bagheri Lankarani, Kamran , Sharafi Heidar, Ebrahimi Daryani, Nasser , Merat Shahin, Mohraz Minoos, Mardani Masoud, Fattahi Mohamad Reza, Poustchi Hossein, Nikbin Mehri, Nabavi Mahmood, Adibi Peyman, Ziaee Masood, Behnava Bitaa, Rezaee-Zavareh Mohammad Saeid, Colombo Massimo, Massoumi Hatef, Bizri Abdul Rahman, Eghtesad Bijan, Amiri Majid, Namvar Ali, Hesamizadeh Khashayar, and Malekzadeh Reza (2016) Recommendations for the Clinical Management of Hepatitis C in Iran: A Consensus-Based National Guideline.. *Hepatitis monthly* 16(8), e40959
- 2) Ampuero Javier, Reddy K Rajender, and Romero-Gomez Manuel (2016) Hepatitis C virus genotype 3: Meta-analysis on sustained virologic response rates with currently available treatment options.. *World journal of gastroenterology* 22(22), 5285-92
- 3) Berden Floor A C, Aaldering Bryan R R Z, Groenewoud Hans, IntHout Joanna, Kievit Wietske, and Drenth Joost P H (2017) Identification of the Best Direct-Acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis.. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 15(3), 349-359
- 4) Dusheiko Geoffrey (2017) The impact of antiviral therapy for hepatitis C on the quality of life: a perspective.. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 37 Suppl 1, 7-12
- 5) European Association for Study of Liver (2014) EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection.. [Erratum appears in *J Hepatol.* 2014 Jul, and 61(1):183-4] 60(2), 392-420
- 6) Fakhri Ravari Alireza, Malakouti Mazyar, and Brady Rebecca (2016) Interferon-Free Treatments for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection.. *Journal of clinical and translational hepatology* 4(2), 97-112
- 7) Ferreira V L, Assis Jarek, N A, Tonin F S, Borba H H L, Wiens A, and Pontarolo R (2016) Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis.. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*

41(5), 478-85

- 8) Guarino M, Morisco F, Valvano M R, Ippolito A M, Librandi M, Andriulli N, Greco M, Amoruso A, Iacobellis A, Niro G, Caporaso N, and Andriulli A (2017) Systematic review: interferon-free regimens for patients with HCV-related Child C cirrhosis.. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 45(9), 1193-1200
- 9) Jhaveri Manan, Procaccini Nicholas, and Kowdley Kris V (2017) Update on hepatitis C treatment: systematic review of clinical trials.. *Minerva gastroenterologica e dietologica* 63(1), 62-73
- 10) Majumdar A, Kitson M T, and Roberts S K (2016) Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis.. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 43(12), 1276-92
- 11) Martin Michelle T, and Deming Paulina (2017) Closing the Gap: The Challenges of Treating Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection.. *Pharmacotherapy* 37(6), 735-747
- 12) Suwanthawornkul Thanthima, Anothaisintawee Thunyarat, Sobhonslidsuk Abhasnee, Thakkestian Ammarin, and Teerawattananon Yot (2015) Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naive Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.. *PloS one* 10(12), e0145953
- 13) Waziry Reem, Hajarizadeh Behzad, Grebely Jason, Amin Janaki, Law Matthew, Danta Mark, George Jacob, and Dore Gregory J (2017) Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression.. *Journal of hepatology* ,
- 14) Yang Y M, and Choi E J (2017) Efficacy and safety outcomes of sofosbuvir-based treatment regimens for hepatitis C virus-infected patients with or without cirrhosis from phase III clinical trials. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 13, 477-497
- 15) Yau Alan Hoi Lun, Marquez-Azalgara Vladimir, and Yoshida Eric M (2015) Hepatitis C (chronic).. *BMJ clinical evidence* 2015,
- 16) Younossi Z, and Henry L (2015) Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C--the impact of liver disease and new treatment regimens.. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 41(6), 497-520