



Nye legemidler til behandling av  
kronisk hepatitt C.

**Oppdatering av refusjonsrapport  
av 27-03-2015 for genotype 3.**

22-12-2015

Statens legemiddelverk

## OPPSUMMERING

Legemiddelverket viser til refusjonsrapport av 27-03-2015 «Nye legemidler til behandling av kronisk hepatitt C» (1). Legemiddelverket har nå gjort en revurdering av behandlingsalternativene Harvoni + ribavirin og Daklinza + Sovaldi +/- ribavirin ved kronisk hepatitt C genotype 3. Revurderingen er basert på nye data fra klinisk bruk av disse legemidlene og endringer i behandlingsretningslinjer og preparatomtale for Daklinza.

For genotype 3 anbefaler Legemiddelverket at følgende behandlinger skal være foretrukket:

- pegylert interferon + ribavirin til pasienter < 40 år uten cirrhose
- Sovaldi + pegylert interferon + ribavirin til pasienter > 40 år og/eller med cirrhose.

*Legemiddelverket anbefaler ikke lenger Harvoni + ribavirin til pasienter med genotype 3 som kan bruke interferon.*

For pasienter med genotype 3 som ikke kan bruke interferon, vurderer Legemiddelverket at interferonfrie behandlinger er kostnadseffektive. Tilgjengelige kliniske data er imidlertid ikke tilstrekkelige for å vurdere hvilket av de interferonfrie alternativene som er mest kostnadseffektivt.

Eventuelle prisrabatter og nye studiedata kan påvirke disse anbefalingene.

## **INNHOLDSFORTEGNELSE**

<b>OPPSUMMERING .....</b>	<b>2</b>
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>4</b>
<b>2 NY DOKUMENTASJON OG ENDRINGER .....</b>	<b>5</b>
2.1 LEGEMIDDELKOSTNAD .....	7
2.2 KLINISKE DATA .....	7
2.3 BEHANDLINGSRETNINGSLINJER .....	9
2.4 PREPARATOMTALER .....	10
<b>3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING .....</b>	<b>10</b>
3.1 KONKLUSJON.....	12
<b>REFERANSER .....</b>	<b>13</b>

## 1 BAKGRUNN

Vi viser til refusjonsrapport av 27-03-2015 «Nye legemidler til behandling av kronisk hepatitt C» (1). Legemiddelverket gjorde en samlet utredning av kostnadseffektiviteten til de nye direktevirkende antivirale legemidlene (DAA) mot kronisk hepatitt C (HCV). Nye DAA ble sammenlignet med tradisjonell behandling – pegylert interferon (pegINF) og ribavirin (RBV) med/uten proteasehemmer – i kostnad-per-QALY analyser. Videre ble interferonfrie behandlingsalternativer med DAA sammenlignet med hverandre i kostnadsminimeringsanalyser. Legemiddelverket vurderte at det ikke var grunnlag for å si om effekten av den ene er bedre enn den andre med den dokumentasjonen som forelå da.

For genotype 3 (GT3) anbefalte Legemiddelverket at følgende behandlinger skulle være foretrukket ved stønad etter blåreseptforskriften § 4a:

- pegINF + RBV til pasienter < 40 år uten cirrhose
- Harvoni (ledipasvir og sofosbuvir, LDV/SOF) + RBV til pasienter > 40 år og/eller med cirrhose og/eller som er uegnet for interferon.
- Sovaldi (sofosbuvir, SOF) + pegINF + RBV til pasienter > 40 år og/eller med cirrhose

Daklinza (daklatasvir, DCV) har også godkjent indikasjon i kombinasjonsbehandling med SOF med eller uten RBV ved GT3. Legemiddelverket vurderte at DCV + SOF +/- RBV ikke var kostnadseffektiv på gruppenivå. Vi anbefalte unntaksvis stønad for DCV + SOF +/- RBV når individuelle forhold hos den enkelte pasient tilsa at foretrukket behandling ikke kunne velges.

På dette tidspunktet var Legemiddelverkets anbefaling for GT3 i tråd med anbefalingene i Legeforeningens faglige veileder for utredning og behandling av hepatitt C (2).

Stønad for legemidler til behandling av HCV gis nå etter individuell søknad til Helseøkonomiforvaltningen (HELFO). Vilkårene for individuell stønad av er basert på Legemiddelverkets refusjonsrapport.

European Association for the Study of the Liver (EASL) kom 25-03-2015 med oppdaterte retningslinjer for behandling av kronisk hepatitt C (3). Ved GT3 anbefales SOF + pegINF + RBV i 12 uker, SOF + RBV i 24 uker eller DCV + SOF +/- RBV i 12 – 24 uker. LDV/SOF er ikke anbefalt ved GT3.

Legeforeningens faglige veileder ble oppdatert i september 2015 (4). Ved GT3 er LDV/SOF + RBV i 12-16 uker tatt ut av anbefalingen. For pasienter med kontraindikasjoner mot interferon er det nå DCV + SOF + RBV i 12 – 16 uker og SOF + RBV i 24 uker som er anbefalt. Det vises til et «compassionate use program» (CUP) fra National Health Service (NHS) England der pasienter med GT3 ble behandlet med LDV/SOF +/- RBV eller DCV + SOF +/- RBV og hhv 59 % og 70 % oppnådde SVR (5).

Legemiddelverkets anbefalinger for GT3 i rapport av 27-03-2015 er ikke lenger i samsvar med anbefalingene i Legeforeningens faglige veileder eller EASL guidelines. Det medisinske fagmiljøet og Bristol – Myers Squibb (markedsføringstillatelse for Daklinza) har bedt om at Legemiddelverket revurderer anbefalingene for GT3.

Revurderingen er avgrenset til de interferonfrie alternativene LDV/SOF + RBV og DCV + SOF +/- RBV ved GT3.

## **2 NY DOKUMENTASJON OG ENDRINGER**

Tabellen under oppsummerer ny dokumentasjon og endringer som har skjedd for LDV/SOF + RBV og DCV + SOF +/- RBV ved GT3 siden Legemiddelverkets refusjonsrapport av 27-03-2015. Punktene er utdypet under.

	<b>Mars 2015</b>	<b>Ny dokumentasjon/Endring</b>
<b>Legemiddelkostnad</b>		
Legemiddelkostnad per dag	LDV/SOF: 6 259 NOK/dag DCV + SOF: 9 128 NOK/dag	<i>uendret</i>
<b>Kliniske data</b>		
Daklinza	- Studie 040 (18 pasienter) - ALLY 3 (152 pasienter)	- ALLY-1 * - CUP England * - CUP EU - CUP Frankrike
Harvoni	- ELECTRON-2 (101 pasienter)	- CUP England * (samme som over)
<b>Behandlingsretningslinjer</b>		
Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C fra Legeforeningen	<p><u>Mars 2015 (2):</u></p> <p>GT3 &lt; 40 år uten cirrhose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pegINF + RBV i 4 uker.</li> <li>- Hvis HCV RNA ikke påvises i uke 4, behandles pasienten i totalt 12 uker.</li> <li>- Hvis HCV RNA påvises bør behandlingen avbrytes.</li> <li>- Hvis det foreligger betydelig leverfibrose rebehandles pasienten med regimet for de som er eldre enn 40 år.</li> </ul> <p>GT3 &gt; 40 år uten cirrhose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDV/SOF + RBV i 12 uker</li> </ul> <p>GT3 &gt; 40 år med cirrhose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDV/SOF + RBV i 16 uker</li> </ul>	<p><u>September 2015 (4):</u></p> <p>GT3 &lt; 40 år uten cirrhose: <i>uendret</i></p> <p>GT3 &gt; 40 år og/eller kompensert cirrhose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOF + pegINF + RBV i 12 uker</li> </ul> <p>Pasienter med kontraindikasjoner mot interferon kan behandles med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DCV + SOF + RBV i 12 uker (16 uker ved cirrhose).</li> <li>- SOF + RBV i 24 uker.</li> </ul>
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C	<p><u>April 2014 (6):</u></p> <p>Option 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOF + pegINF + RBV i 12 uker</li> </ul> <p>Option 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOF + RBV i 24 uker</li> </ul> <p>Option 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DCV + SOF +/- RBV i 12 – 24 uker</li> </ul> <p>LDV/SOF var ikke godkjent på dette tidspunktet og er ikke omtalt.</p>	<p><u>Fra 25-03-2015 (3):</u></p> <p>GT3 uten cirrhose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOF + pegINF + RBV i 12 uker</li> <li>- SOF + RBV i 24 uker</li> <li>- DCV + SOF i 12 uker</li> </ul> <p>GT3 med kompensert cirrhose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOF + pegINF + RBV i 12 uker</li> <li>- DCV + SOF + RBV i 24 uker</li> </ul> <p>LDV/SOF er ikke anbefalt</p>

Preparatomtaler		
Preparatomtale Harvoni (7)	GT3 med cirrhose og/eller tidligere mislykket behandling: - LDV/SOF + RBV i 24 uker	<i>uendret</i>
Preparatomtale Daklinza (8)	GT3 med kompensert cirrhose og/eller tidligere behandling: - DCV + SOF + RBV 24 uker	Fra 08-09-2015: GT3 uten cirrhose: - DCV + SOF i 12 uker GT3 med cirrhose: - DCV + SOF +/- RBV i 24 uker

CUP = Compassionate use program

\*Legemiddelverket hadde tilgang på foreløpige, upubliserte data i sin utredning.

## 2.1 Legemiddelkostnad

Prisen for de nye DAA er ikke endret siden Legemiddelverket gjorde sin vurdering. Tabellen under viser de totale legemiddelkostnadene per behandling. Kostnaden for DCV + SOF er høyere enn for LDV/SOF.

Tabell 1 Totale legemiddelkostnader per behandling. AUP eks. mva.

Behandling	Behandlingsvarighet		
	12 uker	16 uker	24 uker
DCV + SOF	613 400	817 867	1 226 801
LDV/SOF	420 626	560 835	841 253

Kostnader for RBV kan komme i tillegg. Legemiddelkostnaden for 12 uker behandling med RBV er ca. 7 000 – 10 000 kroner avhengig av pasientens vekt.

## 2.2 Kliniske data

### DCV + SOF:

- **Studie 040** er en randomisert, åpen fase 2b studie som inkluderte 211 pasienter med GT1, 2 eller 3 uten cirrhose (9). Alle de 18 pasientene med GT3 var behandlingsnaive og fikk behandling med DCV + SOF +/- RBV i 24 uker.

Figur 1 Resultater fra studie 040. Behandlingsnaive pasienter uten cirrhose

	DCV + SOF 24 uker	DCV + SOF + RBV 24 uker	Alle
SVR12	11/13 (85 %)	5/5 (100 %)	16/18 (89 %)

- **ALLY-3** er en randomisert, åpen fase 3 studie av DCV + SOF (uten RBV) hos pasienter med GT3 (10). Studien inkluderte både behandlingsnaive (N=101) og behandlingserfarne (N=51) pasienter. Andelen med cirrhose var 21 %.

Tabell 2 Resultater fra ALLY-3.

	Behandlingsnaive DCV + SOF i 12 uker	Behandlingserfarne DCV + SOF i 12 uker
SVR12 alle	91/101 (90,1 %)	44/51 (86,3 %)
F0 – F3	73/75 (97,3 %)	32/34 (94,1 %)
F4	11/19 (57,9 %)	9/13 (69,2 %)

- **ALLY-1** er en pågående, åpen fase 3 studie som evaluerer effekten av DCV + SOF + RBV i 12 uker hos pasienter med GT1-6 som har cirrhose eller som har gjennomgått levertransplantasjon. Studien inkluderte 113 pasienter, herunder 17 pasienter med GT3.

Tabell 3 Resultater fra ALLY-1 for pasienter med GT3.

	Pasienter som er levertransplantert DCV + SOF + RBV i 12 uker	Pasienter med cirrhose DCV + SOF + RBV i 12 uker
SVR12	10/11 (90,9 %)	4/6 (66,7 %)

- **Europeisk CUP (AI444-237)** er et program i flere europeiske land (Tyskland, Østerrike, Nederland, Sverige og Norge) som tilbyr behandling med DCV + SOF +/- RBV i 24 uker til pasienter med høy risiko for dekompensert leversykdom eller død innen 12 måneder og som ikke har tilgjengelige behandlingsalternativer. Foreløpige resultater ble presentert ved EASL - The International Liver Congress 2015 (11). På dette tidspunktet var det 22 av 24 pasienter (92 %) med GT3 som hadde oppnådd SVR12.
- **CUP Frankrike.** Dette programmet har inkludert 601 pasienter med GT3. De fleste pasientene hadde cirrhose (77 %) og hadde fått tidligere behandling (73 %). Pasientene fikk DCV + SOF +/- RBV i 12 – 24 uker. En interimanalyse med SVR4 data ble presentert ved EASL - The International Liver Congress 2015 (12).

Tabell 4 Resultater fra CUP Frankrike. SVR4-data.

SVR4	DCV + SOF +/- RBV i 12 uker	DCV + SOF +/- RBV i 24 uker
uten cirrhose	11/12 (92 %)	5/6 (83 %)
med cirrhose	22/29 (76 %)	52/59 (88 %)



LDV/SOF:

- **ELECTRON-2** er en åpen fase 2-studie av LDV/SOF med eller uten RBV hos 51 behandlingsnaive pasienter og 50 behandlingserfarne pasienter med GT 3, med eller uten cirrhose (13). Resultatene viser at effekten var god hos behandlingsnaive pasienter som fikk tillegg av RBV, men betydelig dårligere hos pasientene som bare fikk LDV/SOF. Det finnes ikke data for behandling i mer enn 12 uker.

Tabell 5: Resultater ELECTRON 2

	Behandlingsnaive		Behandlingserfarne
	LDV/SOF 12 uker	LDV/SOF + RBV 12 uker	LDV/SOF + RBV 12 uker
SVR12 alle	16/25 (64 %)	26/26 (100 %)	41/50 (82 %)
F0 – F3	15/22	21/21	25/28 (89 %)
F4	1/3	5/5	16/22 (73 %)

DCV + SOF og LDV/SOF:

- **CUP ved National Health Service (NHS) England.** I dette programmet betalte NHS for 12 uker behandling med SOF og RBV. Legene kunne selv velge om enten LDV eller DCV skulle legges til SOF +/- RBV. Kostnadene for LDV og DCV ble dekket av hhv Gilead og BMS. Pasienter med dekompensert cirrhose ble inkludert. Det var 189 pasienter med GT3, og ved denne genotype valgte legene DCV (N=121) i flere tilfeller enn LDV (N=68).

Tabell 6 Resultater fra CUP ved NHS England

	LDV/SOF + RBV i 12 uker	LDV/SOF i 12 uker	DCV + SOF + RBV i 12 uker	DCV + SOF i 12 uker
SVR12	36/61 (59 %)	3/7 (43 %)	80/114 (70 %)	5/7 (71 %)

## 2.3 Behandlingsretningslinjer

EASL kom med oppdaterte retningslinjer for behandling av kronisk hepatitt C 25-03-2015 (3). Ved GT3 anbefales SOF + pegINF + RBV i 12 uker, SOF + RBV i 24 uker eller DCV + SOF +/- RBV i 12 – 24 uker. Om LDV/SOF står det: “*Ledipasvir is considerably less potent against genotype 3 than daclatasvir in vitro; in clinical trials with ledipasvir, the respective roles of ledipasvir and ribavirin in combination with sofosbuvir cannot be determined in the absence of control arms with sofosbuvir and ribavirin alone. Thus, although this combination has been used, pending further studies in larger populations including appropriate control arms, the combination of sofosbuvir plus ledipasvir is not recommended in patients infected with HCV genotype 3.*”

Legeforeningens faglige veileder ble oppdatert i september 2015 (4). Ved GT3 er LDV/SOF tatt ut av anbefalingen (LDV/SOF + RBV i 12 – 16 uker). For pasienter med kontraindikasjoner mot interferon er det nå DCV + SOF + RBV i 12 – 16 uker og SOF + RBV i 24 uker som er anbefalt.

Legeforeningens veileder og EASL guidelines tar ikke hensyn til kostnadseffektivitet i sine anbefalinger.

## 2.4 Preparatomtaler

Preparatomtalen for Daklinza ble endret i september 2015 (8). Anbefalt behandlingsregime og behandlingsvarighet med DCV + SOF ved GT3 ble endret basert på resultater fra ALLY-3 (8). Data fra denne studien støtter 12-ukers behandling med DCV + SOF hos pasienter med GT3 uten cirrhose. Hos pasienter med cirrhose ble det observert lavere SVR i ALLY-3. Til å støtte 24-ukers bruk av DCV + SOF hos disse pasientene, viser preparatomtalen til data fra en pågående CUP som inkluderer pasienter med GT3 og cirrhose. Betydningen av å legge til RBV til dette behandlingsregimet er uklar.

For Harvoni er preparatomtalen uendret når det gjelder anbefalinger ved GT3.

## 3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

I Legemiddelverkets refusjonsrapport av 27-03-2015 er LDV/SOF + RBV anbefalt som interferonfritt alternativ ved GT3, framfor DCV + SOF +/- RBV. Det ble vurdert at det ikke var grunnlag for å si om effekten av den ene var bedre enn den andre med den dokumentasjonen som forelå da. Videre er legemiddelkostnaden betydelig lavere for LDV/SOF enn for DCV + SOF.

LDV/SOF + RBV har godkjent indikasjon for GT3. Kliniske data som støtter bruk av LDV/SOF hos pasienter med GT3 er imidlertid begrenset. Videre er effekten av LDV in vitro vesentlig lavere ved GT3 enn ved GT1. Legemiddelkonsentrasjonen som gir 50 % hemming av virusreplikasjon (EC50) er 168 nM for GT3 og 0,004 – 0,031 nM for GT1. I vurderingen av markedsføringstillatelse sammenlignet EMA SVR-rater fra ELECTRON-2 med SVR-rater for SOF og SOF + RBV fra andre studier for å vurdere betydningen av å legge til LDV (13). Behandling med SOF + RBV i 12 uker hos behandlingsnaive pasienter med GT3 ga SVR om lag 60 % i en fase 3 studie, altså noe lavere SVR enn for LDV/SOF + RBV i 12 uker i ELECTRON-2. Disse dataene indikerer at LDV bidrar med klinisk relevant antiviralaktivitet i kombinasjon med SOF + RBV ved GT3. EMA gir følgende anbefaling for LDV/SOF ved GT3: *“The only conclusion on appropriate use that can be drawn is that the addition of LDV to a regimen of SOF+RBV most likely increases the chance for SVR in those patients where SOF+RBV alone is not an optimal treatment regimen. On this basis, the use of SOF/LDV + RBV (rather than SOF + RBV) for 24 weeks*

*may be recommended in treatment experienced and/or cirrhotic patients with genotype 3-infection".* Anbefalingen i preparatomtalen ved GT3 er derfor begrenset til pasienter med cirrhose og/eller tidligere mislykket behandling og behandling i 24 uker med LDV/SOF + RBV.

LDV/SOF er ikke anbefalt ved GT3 i retningslinjene fra EASL. Fra september er LDV/SOF også tatt ut av Legeforeningens faglige veileder ved GT3. Legemiddelverket ser at det er uheldig at vår anbefaling av 27-03-2015 – som danner grunnlag for vilkår om individuell stønad – nå avviker fra behandlingsretningslinjer.

*Fordi det er usikkerhet om klinisk effekt og hvilken rolle LDV/SOF + RBV har i behandlingen av GT3, vil Legemiddelverket ikke lenger anbefale LDV/SOF + RBV som en av de foretrukne behandlingene ved GT3.*

For DCV + SOF +/- RBV er preparatomtalen endret basert på data fra ALLY-3 og CUP. Godkjent bruk er utvidet til 12-ukers behandling av pasienter uten cirrhose. DCV + SOF +/- RBV er en av de anbefalte behandlingene ved GT3 i retningslinjene fra EASL, og nå også i Legeforeningens faglige veileder til pasienter som ikke kan bruke interferon.

Legemiddelverket har tidligere vurdert at DCV + SOF i 12 uker ikke er kostnadseffektiv sammenlignet med SOF + pegINF + RBV i 12 uker, se refusjonsrapport av 27-03-2015 (1). Dette var også konklusjonen til søker (BMS, innehaver av markedsføringstillatelse for Daklinza). Vurderingen var basert på SVR-data fra ALLY-3 for DCV + SOF.

*Legemiddelverket mener derfor at DCV + SOF +/- RBV ikke er et kostnadseffektivt alternativ til pasienter som kan bruke interferon.*

Resultater fra CUP NHS England viser bedre effekt av DCV enn LDV ved GT3. Det er imidlertid knyttet usikkerhet til dette resultatet. Legemiddelverket har foreløpig ikke tilgang på informasjon om demografiske og prognostiske faktorer for pasientene som fikk LDV/SOF. Vi vet derfor ikke om det var forskjeller mellom pasientene som fikk LDV vs. DCV. Noen karakteristika som har prognostisk betydning er eksempelvis alder, BMI, virusmengde (HCV RNA) og fibrosegrad. I dette programmet var det behandlende lege som selv valgte om enten LDV eller DCV skulle legges til SOF +/- RBV. Det kan tenkes at legen tok hensyn til karakteristika ved pasienten i dette valget. Dette er til forskjell fra randomiserte, kontrollerte studier der en god randomiseringsprosedyre vil sørge for at behandlingsgruppene er like ved oppstart av studien.

Legemiddelkostnaden for DCV + SOF +/- RBV er høyere enn for LDV/SOF + RBV. Legemiddelverket mener at det ikke er tilstrekkelige kliniske data til å vurdere om denne merkostnaden kan veies opp av en eventuell mereffekt av DCV sammenlignet med LDV.

### 3.1 Konklusjon

Legemiddelverket mener at pegINF + RBV og SOF + pegINF + RBV er de mest kostnadseffektive behandlingsalternativene for pasienter med GT3.

Legemiddelverket anbefaler ikke lenger LDV/SOF + RBV på linje med disse behandlingsalternativene.

For pasienter med GT3 som ikke kan bruke interferon, vurderer Legemiddelverket at interferonfrie behandlinger er kostnadseffektive. Tilgjengelige kliniske data er imidlertid ikke tilstrekkelige for å vurdere hvilket av de interferonfrie alternativene som er mest kostnadseffektivt.

Eventuelle prisrabatter og nye studiedata kan påvirke disse anbefalingene.

*Dokumentet er godkjent elektronisk*

Statens legemiddelverk, 22-12-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)  
fung. avdelingsdirektør

Kirsti Hjelme  
saksutreder

## REFERANSER

1. Refusjonsrapport: Nye legemidler til behandling av kronisk hepatitt C: Statens legemiddelverk; 27-03-2015. Available from: [http://www.legemiddelverket.no/Blaa\\_resept\\_og\\_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2016-2015/Hepatitt%20C\\_2015.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2016-2015/Hepatitt%20C_2015.pdf).
2. Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C: Norsk Forening for Infeksjonsmedisin, Norsk Forening for Medisinsk Mikrobiologi og Norsk Gastroenterologisk Forening i Den norske Legeforening; Mars 2015. Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/45368/HCV%20veileder.%20Revisjon%20mars%202015-2.pdf>.
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology.63(1):199-236.
4. Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C: Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi og Norsk gastroenterologisk forening i Den norske legeforening; September 2015. Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/45368/Veileder-Behandling%20hepatitt%20C%20versjon%206%20sept%202015.pdf>.
5. GR Foster JM, W. Irving, M. Cheung, B. Hudson, S. Verma, K. Agarwal, HCV Research UK EAP Group Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV Genotypes 1 and 3. EASL - The International Liver Congress 2015 Vienna, austria april 22-26.
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. APRIL 2014. Available from: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
7. Preparatomtale Harvoni: Statens legemiddelverk. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf).
8. Preparatomtale Daklinza: Statens legemiddelverk; 2015. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf).
9. Daklinza: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency; 26-06-2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003768/WC500172849.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003768/WC500172849.pdf).
10. 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.
11. Welzel T. Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients With Severe Liver Disease: Interim Results of a Multicenter Compassionate Use Program EASL - The International Liver Congress 2015 Vienna, austria april 22-26.
12. Hezode C. DACLATASVIR PLUS SOFOSBUVIR WITH OR WITHOUT RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HCV GENOTYPE 3 INFECTION: INTERIM ANALYSIS OF A FRENCH MULTICENTER COMPASSIONATE USE PROGRAM EASL - The International Liver Congress 2015 Vienna, austria april 22-26.
13. Harvoni: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency; 04-12-2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003850/WC500177996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003850/WC500177996.pdf).