

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

0530.2014052084

Datum 23 mei 2014
Betreft GVS rapport 14/12 Sovaldi
Uw kenmerk Farma-3176776/1

Onze referentie
2014052084

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 13 februari 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel sofosbuvir (Sovaldi®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Sofosbuvir is een antiviraal middel, dat beschikbaar is in de vorm van (filmomhulde) tabletten 400 mg. Het is geregistreerd, in combinatie met andere geneesmiddelen, voor de behandeling van chronische hepatitis C (HCV) bij volwassen patiënten. Hepatitis C is een potentieel dodelijke infectieziekte.

Toetsing onderlinge vervangbaarheid

Sofosbuvir is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS op basis van een klinisch relevant verschil in eigenschappen en een verschil in toedieningsweg tussen sofosbuvir enerzijds en boceprevir, telaprevir, interferon β en ribavirine anderzijds bij de behandeling van chronische HCV genotype 1. Sofosbuvir komt daarmee in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

Voor plaatsing op bijlage 1B dient sprake te zijn van een therapeutische meerwaarde en een voldoende onderbouwde kosteneffectiviteit.

Toetsing therapeutische waarde

Sofosbuvir heeft bij de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassen patiënten een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de relevante bestaande standaardbehandelingen. De huidige behandelregimes bestaan afhankelijk van genotype van het virus, behandelverleden, interferon geschiktheid en/of een HIV co-infectie uit een combinatie van interferon, ribavirine en/of de protease remmers telepravir of boceprevir.

Op basis van indirecte vergelijking acht Zorginstituut Nederland, hierbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad, voldoende onderbouwd dat sofosbuvir tot consistent hogere virusklaring leidt dan de tot nu toe gebruikelijke behandelingen. Het beschikbare bewijs is overigens bij reeds behandelde patiënten, alsmede bij enkele meer zeldzame virustypes weliswaar beperkt, maar er bestaat voldoende vertrouwen in de gevonden effecten ook bij deze groepen. Dit hangt samen met de goed en objectief meetbare behandeluitkomst, waarbij de hoge virusrespons in alle onderzoeken consistent was en niet kon worden toegeschreven aan een verschil in prognostische factoren van de patiënten. Daarnaast zijn er geen aanwijzingen voor resistentievorming ten gevolge van eerdere behandeling, omdat het aangrijpingspunt van sofosbuvir verschilt van de nu gebruikelijke behandelingen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
23 mei 2014

Onze referentie
2014052084

Kosteneffectiviteitsanalyse

De kosteneffectiviteitsanalyse is van voldoende methodologische kwaliteit. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief, waarbij alle kosten en baten meegenomen worden. De ICER vertoont een grote spreiding van €4385 tot €104.263 per QALY. De spreiding berust op de onzekerheid, samenhangend met de beperkt beschikbare gegevens bij subgroepen van patiënten met de zeldzaam voorkomende genotypes van het virus.

De kans dat sofosbuvir kosteneffectief is ten opzichte van de verschillende vergelijkende behandelregimes bij een grens van €20.000/QALY varieert van 0% bij de zeldzame genotypes van het virus tot 91% bij de grootste groep met het meest voorkomende genotype.

Kostenconsequentie bij opname

Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot €57- €78 miljoen in 2014 en dalen naar een bedrag tussen €44 en €62 miljoen jaarlijks in 2015 en 2016. Hierbij is rekening gehouden met de verwachte marktpenetratie en besparingen ten aanzien van de geneesmiddelenkosten van de huidige standaardbehandelingen.

De meerkosten kunnen afwijken van deze schatting. Redenen daarvoor zijn dat een relatief groot aantal patiënten heeft gewacht met behandeling tot effectievere middelen met minder zware bijwerkingen beschikbaar zouden komen. Anderzijds zal het totale aantal patiënten met HCV afnemen, omdat door de komst van effectieve middelen zoals sofosbuvir, de kans op besmetting in de bevolking vermindert. Verder komen binnenkort nieuwe geneesmiddelen tegen HCV beschikbaar, waardoor de behandeling snel kan evolueren. Follow-on producten zullen waarschijnlijk een prijs hebben in dezelfde orde van grootte als sofosbuvir. De nieuwe middelen worden echter ook onderzocht en geregistreerd in combinatietherapie met sofosbuvir bij bepaalde subgroepen, waardoor de meerkosten aanzienlijk kunnen toenemen.

Conclusie

Sofosbuvir komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B, omdat het niet onderling vervangbaar is met enig middel in het GVS, het een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de relevante standaardbehandelingen en de kosteneffectiviteitsanalyse voldoende onderbouwd is.

Opname van sofosbuvir in het GVS gaat gepaard met aanzienlijke meerkosten voor het farmaciebudget.

Advies

Opname van sofosbuvir op bijlage 1B van het GVS gaat gepaard met grote meerkosten voor het farmaciebudget. Om de toegankelijkheid en betaalbaarheid van het basispakket te waarborgen adviseren wij u dan ook om voor sofosbuvir (naar analogie van de situatie die zich voordeed bij de nieuwe orale anti-coagulantia) een financieel arrangement af te sluiten.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
23 mei 2014

Onze referentie
2014052084

GVS-rapport 14/12 sofosbuvir (Sovaldi®)

Datum	20 mei 2014
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2014018133
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bijlage(n)	3
Auteurs	dr. M. van der Graaff

Inhoud

Colofon—1

1. Inleiding—5
 - 1.1 Voorstel fabrikant—5
2. Beoordeling—7
 - 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 3 Therapeutische waardebeoordeling—11
 - 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—11
- 4 Beoordeling kosteneffectiviteit—13
 - 4.1 Beoordeling kosteneffectiviteit—13
 - 4.2 Conclusie beoordeling kosteneffectiviteit—13
- 5 Kostenconsequentieraming—15
 - 5.1 Beoordeling kostenconsequentieraming—15
 - 5.2 Conclusie kostenconsequentieraming—15
- 6 Conclusie—17
- 7 Literatuurlijst—19

1. Inleiding

In de brief van 13 februari 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over sofosbuvir (Sovaldi®).

1.1 Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2. Beoordeling

Samenstelling geregistreerde indicatie

sofosbuvir, filmomhulde tabletten 400 mg

In combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C (HCV) bij volwassen patiënten.

Sofosbuvir wordt bij toepassing bij HCV genotype 1, 4, 5 of 6 toegevoegd aan de behandeling met gepegyleerd interferon- α 2a of 2b en ribavirine. Voor behandeling van genotype 2 wordt sofosbuvir toegepast in combinatie met ribavirine. Voor behandeling van genotype 3 wordt sofosbuvir ofwel toegepast in combinatie met ribavirine, ofwel in combinatie met gepegyleerd interferon- α 2a of 2b en ribavirine.

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van sofosbuvir is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

De gebruikelijke behandelingen die nu in het GVS zijn opgenomen, zijn boceprevir en telaprevir voor HCV genotype 1, gepegyleerd interferon- α 2a of 2b en ribavirine voor genotypes 1 t/m 6. Omdat sofosbuvir in alle gevallen wordt toegevoegd aan ribavirine, is in het kader van beoordeling van onderlinge vervangbaarheid de vergelijking met ribavirine niet nodig.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De geregistreerde indicatie van boceprevir luidt:

“Chronische infectie met hepatitis C genotype 1, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere behandeling heeft gefaald”.¹

De geregistreerde indicatie van telaprevir luidt:

“Chronische hepatitis C genotype 1, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte (waaronder cirrose) die nooit eerder behandeld werden of die eerder behandeld werden met interferon alfa (gepegyleerd of niet gepegyleerd) als monotherapie of in combinatie met ribavirine, waaronder patiënten met een recidief, partiële responders en patiënten zonder respons (null responders)”.²

De geregistreerde indicatie van gepegyleerd interferon- α 2a luidt:

“Chronische hepatitis B”

“Chronische hepatitis C bij volwassen patiënten en pediatrie patiënten vanaf 5 jaar, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose en/of co-infectie met klinisch stabiele HIV. De optimale manier om Pegasys te gebruiken is in combinatie met ribavirine.”³

De geregistreerde indicatie van gepegyleerd interferon- α 2b luidt:

(...) "Chronische hepatitis C bij volwassen patiënten en pediatrische patiënten vanaf 3 jaar, met inbegrip van patiënten met gecompenseerde cirrose en/of co-infectie met klinisch stabiele HIV, in combinatie met ribavirine."⁴

Gepegyleerd interferon- α 2a of 2b en ribavirine worden toegepast bij behandeling van chronische hepatitis C (alle genotypen). Boceprevir en telaprevir worden alleen toegepast bij chronische HCV genotype 1. Sofosbuvir wordt toegepast bij chronische hepatitis C (alle genotypen). Gepegyleerd interferon- α 2a wordt ook toegepast bij de behandeling van hepatitis B.

De incidentie van acute hepatitis B in Nederland is 1,0 per 100.000 inwoners. De prevalentie was in 2012 een kleine 1500 patiënten. De prevalentie van hepatitis C is 15.000 tot 60.000.⁵

Van de verschillende subindicaties binnen hepatitis C is genotype 1 de meest prevalentie met ongeveer 50% van de totale Nederlandse hepatitis C patiëntenpopulatie. HCV genotype 2 komt voor bij ongeveer 10%, genotype 3 bij 30% en genotype 4 bij 10%. Genotypes 5 en 6 komen zelden voor.⁶

Geconcludeerd kan worden dat voor deze geneesmiddelen geldt dat behandeling van chronische hepatitis C genotype 1 de hoofdindicatie is.

Conclusie: Het indicatiegebied van deze geneesmiddelen is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Sofosbuvir, boceprevir, telaprevir, en ribavirine worden oraal toegediend, waarbij een systemisch effect wordt beoogd. Gepegyleerd interferon- α 2a of 2b worden door middel van een subcutane injectie toegediend, waarbij een systemisch effect wordt beoogd.

Conclusie: De toedieningsweg van sofosbuvir en gepegyleerd interferon- α 2a of 2b is derhalve niet gelijk; die van sofosbuvir, boceprevir, telaprevir en ribavirine daarentegen wel.^{1-4,7,8}

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Alle geneesmiddelen zijn bestemd voor volwassen patiënten. De combinatie ribavirine en gepegyleerd interferon- α 2a of 2b is ook geregistreerd voor toepassing bij kinderen (vanaf 3 tot 5 jaar).

Conclusie: In het algemeen zijn alle middelen bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.^{1-4,7,8}

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van sofosbuvir⁶ ten aanzien van de hoofdindicatie, genotype 1.

Gunstige effecten.

De kwaliteit van het merendeel van het beschikbare bewijs naar de effectiviteit van sofosbuvir vergeleken met de relevante standaardbehandelingen is laag vanwege indirecte vergelijkingen van prospectieve cohorten van verschillende studies van

uiteenlopende grootte en de noodzaak tot subgroepanalyses. Daartegenover staat dat het vertrouwen in de resultaten wordt vergroot omdat de gevonden uitkomsten op SVR consistent en responses veelal groter zijn, op basis van indirecte vergelijkingen met de huidige standaardbehandelingen. Ook zijn er geen concrete aanwijzingen dat het verschil in effect tussen de behandelingen met sofosbuvir en de standaardbehandelingen kunnen worden toegeschreven aan verschillen in prognostische factoren van de in de studies geïnccludeerde patiënten. Bij patiënten met genotype 1 leidt, met inachtneming van de methodologische beperkingen van de indirecte vergelijking, behandeling met sofosbuvir, pegIFNa en ribavirine tot hogere responspercentages dan behandeling met gepegyleerd interferon alfa 2a of 2b (pegIFNa), ribavirine en telaprevir/boceprevir.

Behalve bij de hoofdindicatie (genotype 1) zijn ook bij de additionele indicaties gunstige effecten van sofosbuvir vastgesteld op basis van direct bewijs en extrapolaties.

Ongunstige effecten. Ten opzichte van de bestaande behandelingen leidt sofosbuvir niet of nauwelijks tot meer of ernstigere ongunstige effecten. Gerapporteerde ongunstige effecten hangen veelal samen met de bekende bijwerkingenprofielen van pegIFNa en/of ribavirine. Omdat bestaande medicatie kan worden vervangen (boceprevir of telaprevir) en de behandelduur van sofosbuvir doorgaans korter is dan bestaande therapieën, kan de incidentie van bijwerkingen worden verkleind en/of kan er sprake zijn van een gunstiger bijwerkingenprofiel ten opzichte van bestaande behandelingen.

Conclusie: Er bestaat een klinisch relevant verschillen in eigenschappen tussen sofosbuvir enerzijds en boceprevir en telaprevir anderzijds bij de behandeling van chronische HCV genotype 1.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Sofosbuvir is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Daarom kan sofosbuvir niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of sofosbuvir in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde. Hierbij wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van sofosbuvir.

3 Therapeutische waardebepaling

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

De beoordeling therapeutische waarde is gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport sofosbuvir.⁶

Sofosbuvir leidt in indirecte vergelijkingen tot consistent hogere virusklaring dan de tot nu toe gebruikelijke behandelingen. Dit, en de constatering dat er geen concrete aanwijzingen zijn dat de verschillen in effecten kunnen worden toegeschreven aan verschillen in patiëntkarakteristieken in de klinische studies, maakt dat er ondanks de matige bewijsvoering toch voldoende vertrouwen kan worden uitgesproken in de gevonden effecten van sofosbuvir bij specifieke groepen.

Bij de groepen waarbij sofosbuvir boceprevir of telaprevir (HCV genotype 1) of interferon (HCV genotype 2 of 3) kan vervangen, leidt een behandeling tot een gunstiger bijwerkingenprofiel. Daarnaast kan doorgaans, vanwege de kortere behandelduur, de incidentie van bijwerkingen worden beperkt vergeleken met bestaande behandelingen. Tevens kunnen de beperkingen in toepasbaarheid van interferon bij interferonvrije behandelingen met sofosbuvir worden voorkomen.

Bij de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassen patiënten heeft sofosbuvir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de relevante bestaande behandelingen.

4 Beoordeling kosteneffectiviteit

4.1 Beoordeling kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteit van sofosbuvir in vergelijking met de standaardbehandelingen is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model met een levenslange tijdshorizon en vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten. Sofosbuvir is vergeleken met verschillende behandelcombinaties van interferon, ribavirine en/of een proteaseremmer. Dit is afhankelijk van het genotype, de behandelgeschiedenis, de interferongeschiktheid en of de patiënt HCV mono-geïnfecteerd is of een co-infectie heeft met HIV. Voor al deze verschillende subgroepen zijn kosteneffectiviteit resultaten zijn gerapporteerd, want met het model konden 37 verschillende scenario's doorgerekend worden.

De aanvrager rapporteert een totaal aantal QALYs per patiënt van 15,7 tot 22,2 na inzet van sofosbuvir. De gezondheidswinst varieert van -0,97 tot 3,9 QALY per patiënt ten opzichte van de verschillende vergelijkende behandelregimes.

In het model zijn directe medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bij behandeling met sofosbuvir variëren van €55.655 tot €111.741. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt variëren van €2.862 tot €93.389 ten opzichte van de kosten bij de verschillende vergelijkende behandelregimes.

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €5.770 tot €79.227 per LYG en van €4.385 tot €104.263 per QALY ten opzichte van de verschillende vergelijkende behandelregimes.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie in kosten van sofosbuvir, kosten van een patiënt zonder cirrose, toename utiliteit na behandeling en de overgangskans van geen cirrose naar cirrose.

De resultaten van de PSA laten zien dat de kans dat sofosbuvir kosteneffectief is ten opzichte van de verschillende vergelijkende behandelregimes bij een grens van €20.000/QALY varieert van 0% (GT2 TE HIV+) tot 91% (GT1 TN IFN+) afhankelijk van de subgroep. Bij een grens van € 80.000 per QALY varieert de kans dat sofosbuvir kosteneffectief is van 0,8% (GT3 TN HIV+) tot 100% (GT1 TN IFN+) afhankelijk van de subgroep.

4.2 Conclusie beoordeling kosteneffectiviteit

De aanvrager claimt dat behandeling met sofosbuvir in combinatie met ribavirine en/of interferon een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van chronische hepatitis C virus infectie.

De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van sofosbuvir bij de behandeling van chronische hepatitis C virus infectie van voldoende methodologische kwaliteit is. De kosteneffectiviteit varieert sterk per onderzochte subgroep. Bij de interpretatie van de resultaten moet wel rekening worden gehouden met de volgende algemene en meer specifieke kritiekpunten bij de analyse:

- Bij het vaststellen van de therapeutische waarde (zie Farmacotherapeutisch rapport) is al gebleken dat niet voor alle patiëntengroepen voldoende evidentie bestaat over de effectiviteit, maar dat gebruik gemaakt is van extrapolatie.

Omdat in de FE-analyse van dezelfde gegevens gebruik wordt gemaakt, dient hiermee rekening te worden gehouden bij de interpretatie. Tevens heeft dit ertoe geleid dat niet voor alle subgroepen de kosteneffectiviteit bepaald kon worden door het ontbreken van effectiviteitsdata.

- De beroepsgroep geeft aan dat er een sterk vermoeden bestaat dat sofosbuvir in patiënten met ernstige leverziekte (F3- F4) kosteneffectiever zal zijn dan in de patiënten met milde leverziekte (F0-F1). Dit onderscheid in groepen is niet onderzocht in deze FE-analyse.
- De beroepsgroep geeft aan dat er nog onvoldoende gegevens in Nederland beschikbaar zijn over zorggebruik, kosten en kwaliteit van leven, omdat er geen systematisch onderzoek naar is verricht. De aannames in de FE-analyse zijn volgens hen gebaseerd op rapportage en overleg met een aantal behandelaren in het veld en dat mag niet als hard bewijs worden opgevat. Het is daarom moeilijk in te schatten in hoeverre de resultaten de Nederlandse praktijk voldoende weerspiegelen.
- Op dit moment gebeurt veel op geneesmiddelengebied van HCV behandeling. In de nabije toekomst worden veel nieuwe middelen verwacht, waarmee in deze FE-analyse nog geen rekening gehouden kon worden.

Specifieke kritiekpunten:

- De studiepopulatie zoals gebruikt in het model is niet helemaal representatief voor de Nederlandse klinische praktijk.
- Een onderbouwing van de representativiteit van de gebruikte kwaliteit van leven gegevens voor de Nederlandse situatie ontbreekt
- Het is niet duidelijk of de utiliteiten onderling vergelijkbaar zijn omdat er gebruik gemaakt is van verschillende bronnen.
- De schatting van zorggebruik en kosten had systematischer moeten gebeuren.
- De indirecte kosten hadden bepaald moeten worden op basis van meer betrouwbare gegevens.
- De kosteninput in het model is niet op een transparante manier weergegeven.

5 Kostenconsequentieraming

5.1 Beoordeling kostenconsequentieraming

In de kostenconsequentieraming worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget die ontstaan als sofosbuvir (Sovaldi®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie. De aanvrager heeft een Excel sheet meegeleverd om de berekeningen inzichtelijk te maken.

Het potentieel aantal te behandelen patiënten in 2014, 2015 en 2016 is geschat op basis van de GIP data ribavirine in 2012 enerzijds en op basis van de GIP data telaprevir en boceprevir in 2012 anderzijds. Bij het gebruik van de proteaseremmers is ervan uitgegaan dat alle HCV patiënten met genotype 1 deze middelen gebruiken en dat 50% van alle Nederlandse HCV patiënten genotype 1 heeft. Het maximaal aantal te behandelen patiënten in 2014 wordt geschat op 1.404 tot 1.950 en in 2015 en 2016 op 1.080 tot 1.500. Het aantal patiënten in het eerste jaar is hoger vanwege een inhaalslag die gemaakt zal worden. Omdat sofosbuvir het virus klaart is het waarschijnlijk dat het aantal patiënten op den duur zal gaan afnemen. De gemiddelde kosten per patient die behandeld wordt met sofosbuvir, ribavirine en interferon worden geschat op circa € 51.000 (12 weken behandelduur), de combinatie sofosbuvir met ribavirine kosten € 98.000 per patient per jaar (24 weken behandelduur). De kosten per patient voor vergelijkende behandelcombinatie variëren tussen de € 6.000 (interferon+ribavirine 24 weken) en € 35.000 met combinatie proteaseremmer.

5.2 Conclusie kostenconsequentieraming

Rekening houdend met verschillende aannames, een marktpenetratie van 80% bij IFN geschikte patiënten en 100% bij patiënten die niet voor IFN in aanmerking komen, geen rekening houdende met toekomstige nieuwe behandelingen voor HCV zal opname op lijst 1B van het GVS van sofosbuvir (Sovaldi®) bij de behandeling van alle chronische hepatitis C virusinfectie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de € 57 en € 79 miljoen in 2014, en tussen de € 44 en € 62 miljoen in 2015-2016

Hierbij bestaat onzekerheid over het werkelijke aantal patiënten dat voor behandeling met sofosbuvir in aanmerking zal komen, het percentage patiënten dat therapie naïef is en het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor interferonbehandeling. Het is zeer waarschijnlijk dat het aantal patiënten nog een onderschatting is omdat er een grote inhaalslag gemaakt zal worden van patiënten waar met behandeling gewacht is tot effectievere middelen beschikbaar komen. Dan zullen de meerkosten nog hoger zijn dan de schattingen in deze KCR. Echter zullen er in de nabije toekomst meerdere nieuwe HCV middelen op de markt komen waardoor het aantal met sofosbuvir te behandelen patiënten misschien weer afneemt. Het is waarschijnlijk dat het aantal patiënten op den duur zal gaan afnemen omdat sofosbuvir het virus klaart.

6 Conclusie

Sofosbuvir is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en komt in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B van het GVS. Opname gaat gepaard met meerkosten voor het farmaciebudget. De kosteneffectiviteit is voldoende onderbouwd.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

7 Literatuurlijst

1. EMA. SPC boceprevir (Victrelis). 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
2. EMA. SPC telaprevir (Incivo). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
3. EMA. SPC Pegasys. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
4. EMA. SPC PegIntron. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
5. Nationaal Kompas Volksgezondheid RIVM. Hepatitis B. 2013. via <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/infectieziekten-en-parasitaire-ziekten/soa/hepatitis-b/omvang/>.
6. CVZ. Farmacotherapeutisch Rapport sofosbuvir. 2014.
7. CBG. SPC Ribavirine. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h26746.pdf>.
8. EMA. Sofosbuvir (Sovaldi) Summary of product characteristics (SPC). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.

Farmacotherapeutisch rapport sofosbuvir (Sovaldi®) bij de indicatie chronische hepatitis C bij volwassen patiënten

De Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel sofosbuvir (Sovaldi®) filmomhulde tabletten. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met verschillende behandelregimes met interferon, ribavirine, boceprevir en telaprevir. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassen patiënten heeft sofosbuvir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de relevante bestaande standaardbehandelingen.

Geneesmiddel: sofosbuvir, filmomhulde tabletten 400 mg

Geregistreerde indicatie. "In combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C (HCV) bij volwassen patiënten" (zie tabel 1).

Dosering. 400 mg 1 dd gedurende een periode van 12 of 24 weken (zie tabel 1).

Werkingsmechanisme. Sofosbuvir is een pan-genotypische inhibitor van HCV NS5B RNA-afhankelijk RNA polymerase, een enzym dat essentieel is voor virale replicatie. Sofosbuvir is een nucleotide prodrug: na intracellulair metabolisme wordt het omgezet in het farmacologisch actieve uridine analoge trifosfaat (GS-461203). Dit kan worden geïncorporeerd in HCV RNA door NS5B polymerase waar het functioneert als een terminator. GS-461203 inhibeert menselijk DNA en RNA polymerase niet en is ook geen inhibitor van mitochondriaal RNA polymerase.

Bijzonderheden. Sofosbuvir is het eerste geneesmiddel van een nieuwe klasse antivirale geneesmiddelen tegen hepatitis C en tevens het eerste geneesmiddel dat een interferonvrije behandeling mogelijk maakt. Sofosbuvir is pan-genotypisch inzetbaar.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. De kwaliteit van het merendeel van het beschikbare bewijs naar de effectiviteit van sofosbuvir vergeleken met de relevante standaardbehandelingen is laag vanwege indirecte vergelijkingen van prospectieve cohorten van verschillende studies van uiteenlopende grootte en de noodzaak tot subgroepanalyses. Daartegenover staat dat het vertrouwen in de resultaten wordt vergroot omdat de gevonden uitkomsten op SVR consistent en responses veelal groter zijn, op basis van indirecte vergelijkingen met de huidige standaardbehandelingen. Ook zijn er geen concrete aanwijzingen dat het verschil in effect tussen de behandelingen met sofosbuvir en de standaardbehandelingen kunnen worden toegeschreven aan verschillen in prognostische factoren van de in de studies geïncorporeerde patiënten.

Bij patiënten met genotype 1 leidt, met inachtneming van de methodologische beperkingen van de indirecte vergelijking, behandeling met sofosbuvir, pegIFN α en ribavirine tot hogere responspercentages dan behandeling met gepegyleerd interferon alfa 2a of 2b (pegIFN α), ribavirine en telaprevir/boceprevir. De gevonden effecten kunnen worden geëxtrapoleerd naar de zeldzamere HCV genotypes 4 t/m 6 en naar de behandelervaren patiënten. Voor therapie-naïeve patiënten met HCV genotype 2 en 3 zijn de responspercentages met sofosbuvir en ribavirine ook hoger vergeleken met de standaardbehandeling, pegIFN α en ribavirine.

Patiënten die faalden na tenminste 12 weken interferonbaseerde therapie behaalden met sofosbuvir responspercentages die vergelijkbaar waren met de standaardbehandeling voor therapie-naïeve patiënten (pegIFNa en ribavirine) bij deze genotypes. De effectiviteit van sofosbuvir bij patiënten met co-infecties, of patiënten die in aanmerking komen voor levertransplantatie of een levertransplantatie hebben ondergaan kan niet op basis van onderzoek met voldoende bewijslast worden vastgesteld. Het betreft echter zeer kleine patiëntenaantallen met een bekend (zeer ongunstig) natuurlijk beloop. Voor deze patiëntengroepen kan worden aangenomen dat de evidentie van de effectiviteit zoals geconstateerd bij andere patiëntengroepen naar deze groepen kan worden geëxtrapoleerd.

Ongunstige effecten. Ten opzichte van de bestaande behandelingen leidt sofosbuvir niet of nauwelijks tot meer of ernstigere ongunstige effecten. Gerapporteerde ongunstige effecten hangen veelal samen met de bekende bijwerkingenprofielen van pegIFNa en/of ribavirine. Omdat bij een aantal groepen bestaande medicatie kan worden vervangen (boceprevir of telaprevir bij HCV genotype 1 en pegIFNa bij HCV genotype 2 of 3) en de behandelduur van sofosbuvir doorgaans korter is dan bestaande therapieën, kan de incidentie van bijwerkingen worden verkleind en/of kan er sprake zijn van een gunstiger bijwerkingenprofiel ten opzichte van bestaande behandelingen.

Ervaring. De ervaring met pegIFNa en ribavirine is ruim, die met sofosbuvir, boceprevir en telaprevir beperkt.

Toepasbaarheid. Een behandeling waaraan sofosbuvir is toegevoegd is breder toepasbaar dan diezelfde behandeling waaraan telaprevir of boceprevir is toegevoegd. Een behandeling met sofosbuvir is tevens breder toepasbaar dan een behandeling met pegIFNa. Omdat sofosbuvir altijd ten minste in combinatie met ribavirine dient te worden toegediend, zal de toepasbaarheid van ribavirine de meest beperkende factor zijn in de toepasbaarheid van de therapie als geheel.

Gebruiksgemak. Behandeling met sofosbuvir is aanmerkelijk korter dan de tot nu toe gebruikelijke behandelingen en maakt, ingeval van vervanging van een behandeling met pegIFNa, wekelijkse subcutane injectie overbodig. Gezien de noodzaak tot tweemaaldaagse inname van ribavirine kan gesteld worden dat toevoeging van sofosbuvir aan een behandeling met ribavirine tot nauwelijks extra beperkingen in het gebruiksgemak leidt. Het gebruiksgemak van een behandeling met sofosbuvir is daarmee groter dan het gebruiksgemak van een behandeling op basis van pegIFNa, ribavirine en, indien van toepassing, telaprevir en boceprevir.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Sofosbuvir leidt in indirecte vergelijkingen tot consistent hogere virusklaring dan de tot nu toe gebruikelijke behandelingen. Dit, en de constatering dat er geen concrete aanwijzingen zijn dat de verschillen in effecten kunnen worden toegeschreven aan verschillen in patiëntkarakteristieken in de klinische studies, maakt dat er ondanks de matige bewijsvoering toch voldoende vertrouwen kan worden uitgesproken in de gevonden effecten van sofosbuvir. Er zijn geen aanwijzingen dat er virale resistentie kan optreden tegen sofosbuvir door eerdere behandelingen met ofwel interferon ofwel boceprevir en telaprevir. Er kan worden aangenomen dat de evidentie over de effectiviteit van sofosbuvir bij therapie-naïeve patiënten kan worden geëxtrapoleerd naar behandelervaren patiënten.

De effectiviteit van sofosbuvir bij patiënten met co-infecties, of patiënten die in aanmerking komen voor levertransplantatie of een levertransplantatie hebben ondergaan kan niet op basis van onderzoek met voldoende bewijslast worden vastgesteld. Het betreft echter zeer kleine patiëntenaantallen met een bekend (zeer ongunstig) natuurlijk beloop. Voor deze patiëntengroepen kan worden aangenomen dat de evidentie van de effectiviteit zoals geconstateerd bij andere patiëntengroepen naar deze groepen kan worden geëxtrapoleerd.

Bij de groepen waarbij sofosbuvir boceprevir of telaprevir (HCV genotype 1) of interferon (HCV genotype 2 of 3) kan vervangen, leidt een behandeling tot een gunstiger bijwerkingenprofiel. Daarnaast kan doorgaans, vanwege de kortere behandelduur, de incidentie van bijwerkingen worden beperkt vergeleken met bestaande behandelingen. Tevens kunnen de beperkingen in toepasbaarheid van interferon bij interferonvrije behandelingen met sofosbuvir worden voorkomen.

Bij de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassen patiënten heeft sofosbuvir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de relevante bestaande standaardbehandelingen.

1. Aandoening

Ontstaanswijze.

Sinds 1989 is het hepatitis C virus vastgesteld als de meest voorkomende oorzaak van het type hepatitis dat daarvoor werd aangeduid als 'non-A, non-B hepatitis'. HCV is een lid van de *flaviviridae* virusfamilie net als onder andere de verwekkers van gele koorts en dengue. Het is een ribonucleïnezuur (RNA) virus. Van de diverse genotypen van het HCV worden het genotype 1 en 4 gekenmerkt door een slechtere respons op antivirale therapie met interferon en ribavirine. Genotypen 1, 2 en 3 komen vooral voor in Europa, de V.S. en Australië, genotype 4 vooral in het Midden-Oosten. Chronische hepatitis C virusinfectie ontstaat door parenterale transmissie, meestal door besmetting via intraveneus druggebruik of door transfusie met besmet bloed of bloedproducten.¹ Door toegenomen alertheid en bescherming is de transmissie in medische settings sterk afgenomen.²

Symptomen.

De incubatietijd van infectie met hepatitis C-virus (HCV) duurt ongeveer 7-8 weken waarin bij 20% van de patiënten icterus (gele huidverkleuring) optreedt. Na 1-2 weken wordt het HCV-RNA in serum detecteerbaar. Na 7-8 weken is het serumgehalte van het enzym alanine aminotransferase (ALAT) verhoogd tot ongeveer 15 maal de bovengrens van normaal. Ongeveer 85% van de patiënten met HCV infectie ontwikkelt chronische hepatitis met een doorgaans indolent beloop. Bij één op de drie patiënten wordt de diagnose per toeval gesteld in het kader van bloeddonatie of medisch onderzoek. Bepaling van anti-HCV antilichamen draagt bij aan de diagnose, naast bepaling van de virus RNA waarden en het virus genotype. Met leverbiopsie wordt het meest accuraat matige van ernstige chronische hepatitis onderscheiden. Extrahepatische verschijnselen zijn o.a. reumatische symptomen, huidwiltjingen, glomerulonefritis en depressieve symptomen.

Prevalentie/incidentie.

Het aantal mensen met chronische HCV-infectie in Nederland wordt geschat op 15.000 tot 60.000.³ De prevalentie is hoger bij hemodialysepatiënten, hemofiliepatiënten die stollingsconcentraat voor 1992 kregen, gedetineerden en intraveneuze druggebruikers. HCV maakt wereldwijd 20% uit van alle gevallen van acute hepatitis en 70% van chronische hepatitis. HCV is de meest frequente indicatie voor levertransplantatie. In de V.S. en Europa heeft ongeveer 30% van met HIV-geïnfecteerde patiënten co-infectie met HCV.⁴ Ongeveer de helft van de HCV populatie in Nederland is besmet met genotype 1; 10% genotype 2; 30% genotype 3 en 10% genotype 4. De prevalentie van genotype 5 en 6 is zeer klein.^{5,6}

Ernst.

Cohortonderzoeken laten zien dat na 25 tot 35 jaar bij 5-12% van de geïnfecteerde patiënten sprake is van cirrose met complicaties zoals ascites, encefalopathie, varicesbloedingen en hepatocellulair carcinoom. Van de HCV-geïnfecteerde patiënten is 25% in staat het virus spontaan te klaren en 75% ontwikkelt een chronische infectie. Genotype 1 hepatitis C is het moeilijkst te behandelen en komt in Nederland het meest voor. De gemiddelde *disability weight* van hepatitis C is geschat op 0,075.⁷

Behandeling.

Genotype 1

Voor patiënten met chronische HCV genotype 1 is de standaardbehandeling boceprevir of telaprevir, toegevoegd aan peginterferon- α 2a of 2b (pegIFN α) en ribavirine. Mede op basis van 'response-guided therapy' (RGT) voor non-cirrose, therapie-naïeve patiënten (zowel boceprevir als telaprevir) of relapsers (alleen telaprevir) en de status van de patiënt wordt de behandelstrategie en -duur bepaald. RGT wordt gebaseerd op de concentratie HCV RNA virusdeeltjes.

In een eerdere beoordeling van het CVZ is een gelijke therapeutische waarde tussen boceprevir en telaprevir vastgesteld.^{8,9} De Nederlandse richtlijn geeft aan dat de afweging tussen boceprevir en telaprevir moet worden gemaakt op individuele overwegingen met inachtneming dat de twee middelen verschillen in ongunstige effecten, behandelduur, noodzaak voor *lead-in* therapie en selectie voor patiënten die in aanmerking komen voor RGT. Daarnaast geeft de richtlijn nog aan dat een telaprevir-bevattend schema de voorkeur heeft boven boceprevir bij patiënten die een relapse hadden op voorgaande therapie met pegIFN α en ribavirine.¹⁰

Patiënten kunnen worden gecategoriseerd als *therapie-naïef* (geen eerdere behandeling tegen HCV), *relapse* (geen detecteerbare HCV RNA deeltjes na afloop behandeling maar wel na 24 weken follow-up), *partiële responders* (> 2 log HCV RNA afname op week 12 maar detecteerbaar HCV RNA op week 24), *nulresponder* (< 2 log HCV RNA afname op week 12), *non-responder* (nulresponder of partiële responder) en "*viral breakthrough*": detecteerbaar HCV RNA op een moment nadat er geen detecteerbaar HCV RNA was tijdens antivirale therapie. Er kan nader onderscheid worden gemaakt tussen de 'rapid viral response' (RVR): ondetecteerbaar HCV RNA na 4 weken en de 'extended RVR' (eRVR): ondetecteerbaar HCV RNA na 4 en 12 weken behandeling. Ondetecteerbaar HCV RNA 24 weken na afloop van de therapie kwalificeert voor een 'sustained virological response' (SVR) en word in klinische onderzoeken als proxy

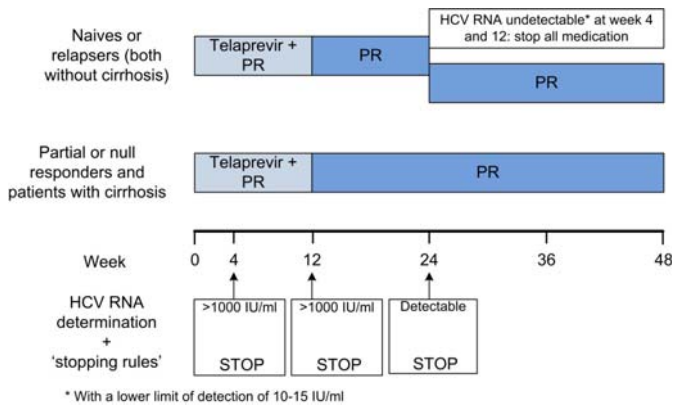
voor lange termijn genezing beschouwd.

Telaprevir wordt in combinatie met pegIFNa en ribavirine 12 weken toegediend, en bij therapie-naïeve patiënten of patiënten met een relapse, beide zonder levercirrose, kan de behandeling na 24 weken worden gestaakt bij ondetecteerbaar viraal HCV RNA op week 4 en 12. Alle andere patiënten (partiële of nulresponders, of patiënten met levercirrose) dienen in totaal 48 weken behandeld te worden met pegIFNa en ribavirine (figuur 1a).

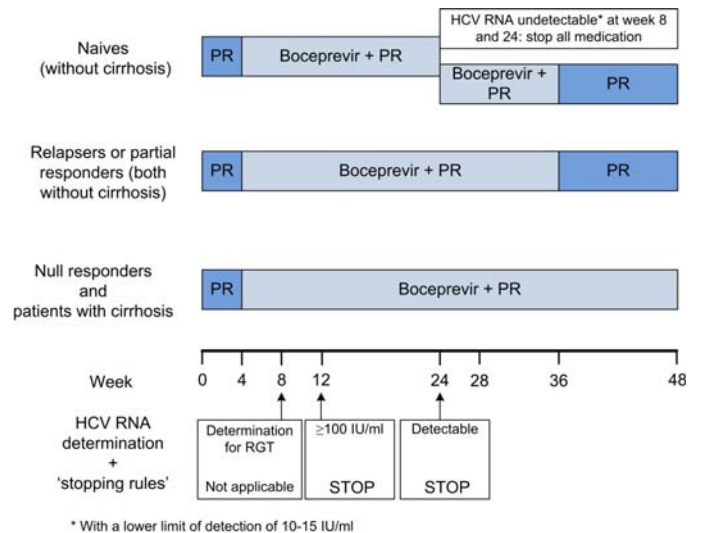
Therapie met boceprevir in combinatie met pegIFNa en ribavirine wordt gestart na een 4-weekse *lead-in* therapie met pegIFNa en ribavirine. Bij nulresponders of patiënten met levercirrose vindt additie van boceprevir vervolgens gedurende de gehele resterende behandelduur plaats (totale behandelduur 48 weken). De totale behandelduur bij therapie-naïeve patiënten zonder levercirrose en ondetecteerbaar HCV RNA op week 8 en 24 is 24 weken waarna medicatie kan worden gestopt; in alle andere gevallen (inclusief patiënten met een relapse of partiële responders, beide zonder cirrose) wordt na 36 weken totale behandeling de additie van boceprevir gestaakt en bestaat de resterende 12 weken behandeling plaats met alleen pegIFNa en ribavirine (figuur 1b).¹⁰

Genotype 2 of 3

Voor patiënten met chronische HCV genotype 2 of 3 is de aanbeveling van de Nederlandse richtlijn om een 24-weekse therapie met pegIFNa en ribavirine toe te passen. Bij patiënten met gevorderde fibrose of levercirrose, of eerdere nonresponders zonder een RVR wordt een totale behandelduur van deze middelen van 48 weken aanbevolen (figuur 2).¹⁰

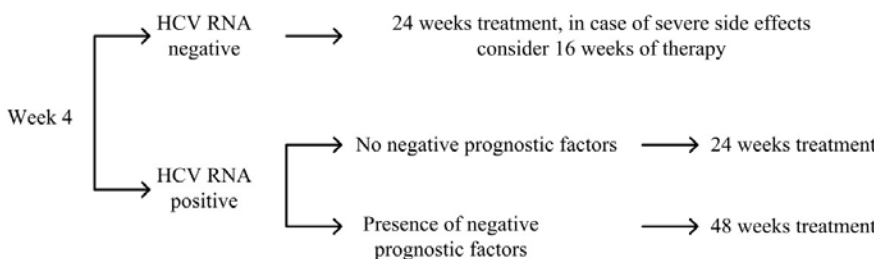


Figuur 1a: behandelingschema op basis van telaprevir



Figuur 1b: behandelingschema op basis van boceprevir

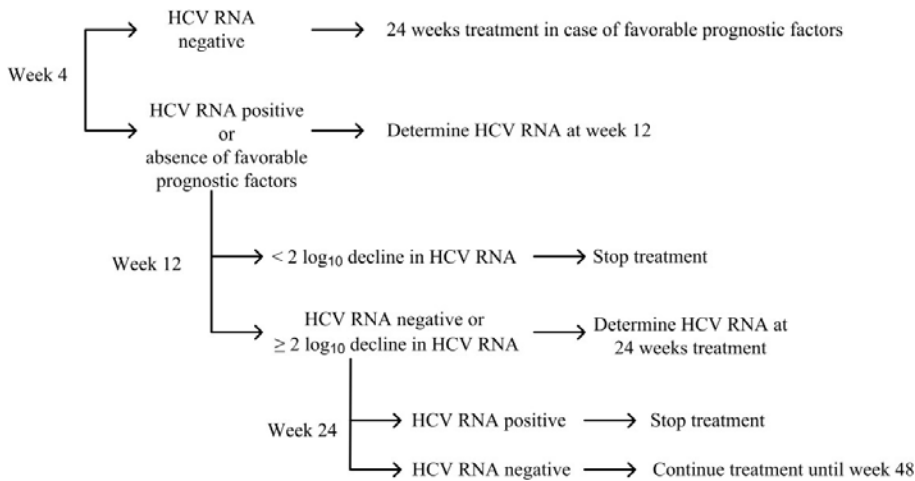
Afkortingen: PR: pegIFNa en ribavirine; RGT: response-guided therapy¹⁰



Figuur 2: Behandeling van hepatitis C genotype 2 en 3¹⁰

Genotype 4, 5 of 6

Patiënten met genotype 4, 5 of 6 is de aanbevolen standaardbehandeling 48 weken pegIFNa in combinatie met ribavirine. Alleen patiënten met genotype 4 en een baseline virale belasting van < 600000 IU/mL en RVR is een kortere therapie van 24 weken geïndiceerd (figuur 3).¹⁰ HCV genotypes 5 en 6 komen zeer zelden voor en er is weinig tot geen systematisch onderzoek verricht in eerdere HCV studies naar deze subtypes.¹¹



Figuur 3: Behandeling van hepatitis C genotype 4, 5 en 6¹⁰

Speciale populaties

Relevante speciale populaties omvatten patiënten met gedecompenseerde levercirrose (deze patiënten komen in aanmerking voor levertransplantatie) en co-infecties (in het bijzonder HIV of hepatitis B).

Wanneer er sprake is van levertransplantatie, is er een grote kans dat de donorlever ook met HCV wordt geïnfecteerd. De behandeling van HCV bij levertransplantatie wordt verder bemoeilijkt door de interactie tussen antivirale middelen en immunosuppressiva. Indicatie voor levertransplantatie is gedecompenseerde leverziekte.

Sofosbuvir

Sofosbuvir is een NS5B-polymeraseremmer en het eerst geregistreerde geneesmiddel in deze nieuwe klasse. In tegenstelling tot de eerdere 'direct-acting antiviral agents' (boceprevir en telaprevir), is sofosbuvir pangenotypisch geregistreerd. Ook zijn behandelingschema's zonder interferon mogelijk.^{11,12} De geregistreerde combinaties voor de verschillende genotypes en behandelduur zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Sofosbuvir: geregistreerde indicaties, behandelcombinaties en -duur¹²

<i>Indicatie</i>	<i>Combinatie</i>	<i>Behandelduur</i>
Chronische HCV genotype 1, 4, 5 of 6	Sofosbuvir + pegIFNa + ribavirine	12 weken
	Sofosbuvir + ribavirine (alleen bij patiënten die niet in aanmerking komen voor pegIFNa of dit niet verdragen)	24 weken
Chronische HCV genotype 2	Sofosbuvir + ribavirine	12 weken
Chronische HCV genotype 3	Sofosbuvir + pegIFNa + ribavirine	12 of 24 weken
	Sofosbuvir + ribavirine	24 weken
Chronische HCV in afwachting van levertransplantatie	Sofosbuvir + ribavirine	Tot levertransplantatie

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Bij chronische HCV infectie met genotype 1 is de huidige standaardbehandeling volgens de Nederlandse richtlijn pegIFNa en ribavirine voor 24 of 48 weken in combinatie met telaprevir of boceprevir. Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor antivirale therapie geeft de richtlijn aan dat er geen behandelaanbevelingen kunnen worden gegeven vanwege lage kans op respons. Dit geldt met name voor patiënten met een eerdere nulrespons met cirrose. Voor patiënten met genotype 2, 3 of 4 is de standaardbehandeling een therapie van 24 of 48 weken met pegIFNa en ribavirine. Bij genotype 5 of 6 is een behandeling van 48 weken met pegIFNa en ribavirine aangewezen.

De richtlijn van de Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren geeft aan dat er bij de behandeling van chronische HCV genotype 1, bij co-infectie met HIV, afhankelijk van de antivirale behandeling van HIV, gekozen kan worden voor boceprevir of telaprevir in combinatie met pegIFNa + ribavirine. Dezelfde schema's als bij HCV genotype 1 monoïnfectie kunnen worden aangehouden.¹³ Patiënten met HIV co-infectie die niet in aanmerking komen voor boceprevir of telaprevir kunnen 24, 48 of 72 weken worden behandeld met pegIFNa + ribavirine.^{13,14}

De richtlijn geeft geen specifieke aanwijzingen voor het behandelen van patiënten die in aanmerking komen voor levertransplantatie. PegIFNa en ribavirine zijn bovendien gecontra-indiceerd bij ernstige leverstoornissen of gedecompenseerde levercirrose.^{15,16} Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor pegIFNa en ribavirine is de relevante behandeling waarmee moet worden vergeleken dientengevolge 'best supportive care'.

2b. Relevante uitkomstmaten

De EMA richtlijn voor chronische hepatitis C beveelt de 'sustained virological response' na 24 weken (SVR24) aan als belangrijkste eindpunt in klinisch onderzoek. De SVR24 is gedefinieerd als ondetecteerbaar HCV RNA 24 weken na afloop van de therapie en is een surrogaatmarker voor lange termijn genezing.⁴ De CHMP geeft echter aan dat er een 98% tot 99% correlatie is tussen de SVR na 12 weken follow-up (SVR12) en de SVR24 en accepteert daarom de SVR12 ook als primaire uitkomstmaat.¹¹

Voor patiënten die een levertransplantatie ondergaan, moet de behandeling een klinisch relevant effect hebben op de post-transplantatie uitkomst met voldoende follow-up. Bij deze patiëntengroep is daarom de virologische status na transplantatie de belangrijkste uitkomstmaat.

Naast de uitkomsten op virologische respons zijn ook gegevens omtrent kwaliteit van leven van belang na de behandeling. Mede gelet op de lange duur van sommige behandelingen is ook kwaliteit van leven tijdens de behandeling relevant.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 20 januari 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: sofosbuvir, telaprevir, boceprevir, interferon, peginterferon, ribavirine en hepatitis c.

Er werden zeven relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.¹⁷⁻²³ Tabellen 2-4 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>aantal</i>	<i>patiënten kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>Belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>Kans op bias</i>
Sofosbuvir							
Lawitz, 2013 'NEUTRINO' ²⁴	Fase III multicenter, open-label prospectief cohortonderzoek (C)	327 GT1: 291 (89%) GT4: 28 (9%) GT5: 1 (<1%) GT6: 6 (2%)	Volwassen patiënten met HCV GT 1, 4, 5 of 6 Niet eerder behandeld met pegIFNa of ribavirine; geen hepatitis B en/of HIV co-infectie. Cirrose toegestaan.	Sofosbuvir + pegIFNa-2a + ribavirine, 12 weken	12 weken	SVR-12	
Lawitz, 2013 'FISSION' ²⁴	Noninferioriteit, gerandomiseerd open-label fase III (A2)	499 GT2: 137 (28%) GT3: 359 (72%)	Volwassen patiënten met chronische HCV genotype 2 of 3 Niet eerder behandeld voor HCV; geen hepatitis B en/of HIV co-infectie. Cirrose toegestaan.	Sofosbuvir + ribavirine, 12 weken Vs pegIFNa-2a + ribavirine, 24 weken	12 weken	SVR-12	
Jacobson, 2013 'POSITRON' ²⁵	Placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd geblindeerd, fase III (A2)	278 GT2: 143 (51%) GT3: 135 (49%)	Volwassen patiënten met chronische HCV genotype 2 of 3 Geen hepatitis B en/of HIV co-infectie. Cirrose toegestaan. Discontinuatie op IFN vanwege intolerantie; contra-indicatie voor IFN; wens geen IFN te willen gebruiken	Sofosbuvir + ribavirine, 12 weken Vs Placebo	12 weken	SVR-12	
Jacobson, 2013 'FUSION' ²⁵	Gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd geblindeerd fase III (A2)	201 GT2: 68 (34%) GT3: 127 (63%) GT1: 6 (3%; geëxcl.)	Volwassen patiënten met chronische HCV genotype 2 of 3 Geen hepatitis B en/of HIV co-infectie. Cirrose toegestaan. Non-response, relapse of virale break-through na tenminste 12 weken IFN behandeling.	Sofosbuvir + ribavirine, 12 weken, + 4 weken placebo Vs Sofosbuvir + ribavirine, 16 weken	12 weken	SVR-12	
Interim CSR, 2013 'VALENCE' * ²⁶	Gerandomiseerd, dubbelblind fase III	334 GT2: 73 GT3: 261	Volwassen patiënten met chronische HCV genotype 2 of 3 Therapie-naïef (zowel geschikt als ongeschikt voor IFN) en eerder behandeld	GT2, naïef + eerder behandeld, sofosbuvir + ribavirine 12 weken Vs GT3, naïef + eerder	12 weken	SVR-12	

				behandeld, sofosbuvir + ribavirine 24 weken**		
Interim CSR, 2013, 'PHOTON-1' ²⁷	Fase III, open label, prospectieve cohorten (niet gerandomiseerd) (C)	223 GT1: 114 GT2: 50 GT3: 59	Volwassen patiënten met chronische HCV genotype 1 (therapie naïef) of genotype 2 of 3 (zowel therapie naïef als eerder behandeld) Met HIV-1 co- infectie	GT1 naïef 24 wk Vs GT2/3 naïef 12 wk Vs GT2/3 eerder behandeld 24 wk	12 weken	SVR-12
Interim CSR, 2013, 'TRANSPLA NT' ²⁸	Fase II, open label, prospectief cohortonderzoek (C) [PP]	61	Volwassen patiënten met chronische HCV in aanmerking komend voor levertransplan- tatie vanwege hepatocellulair carcinoom (Milan criteria)	Sofosbuvir + ribavirine tot aan lever- transplantatie (max behandelduur 24 weken)	48 weken na transp.	pTVR (RNA < LLOQ 12 wk na transpla nta-tie)
Telaprevir						
Jacobson, 2011 'ADVANCE' ²⁹	Dubbelblind, placebo- gecontroleerd, gerandomiseerd fase III (A2)	1.088	Niet eerder behandelde chronische HCV infectie genotype 1	Relevante arm: Telaprevir + PR 12 wk, gevolgd door 12 of 36 wk PR o.b.v. RGT	24 weken	SVR-24
Sherman, 2011 'ILLUMINAT E' ¹⁷	Open-label, fase III, non- inferioriteit (A2)	540	Niet eerder behandelde chronische HCV	12 wk telaprevir daarna ge- randomiseerd Ptn met eRVR: 24 vs 48 wk PR Ptn zonder eRVR 48 wk PR (geen rand.)	48 wk	SVR-24
Sulkowski, 2013a ¹⁹	Dubbelblind, multicenter, gerandomiseerd, fase IIa	62	Niet eerder behandelde chronische HCV genotype 1 Co-infectie met HIV- 1	12 weken PR + telaprevir Vs 12 weken PR + placebo In beide groepen gevolgd door 36 wk PR	24 weken	SVR-24
Boceprevir						
Poordad, 2011 'SPRINT- 2' ³⁰	Dubbelblind, placebo- gecontroleerd, gerandomiseerd, fase III (A2)	1.097	Niet eerder behandelde chronische HCV infectie genotype 1	Relevante armen: 4 weken lead- in PR gevolgd door	72 wk	SVR-24

				44 wk PR i.c.m. 20 vs 44 wk boceprevir		
Sulkowski, 2013b ¹⁸	Dubbelblind, multicenter gerandomiseerd fase II	98	Niet eerder behandelde chronische HCV genotype 1 Co-infectie met HIV- 1	PR 48 wk+ Boceprevir (vanaf week 5) Vs Placebo + PR 48 wk	24 weken	SVR-24
pegIFNa + ribavirine						
Shiffman, 2007 'ACCELERATE' ³¹	Dubbelblind (tot week 16), gerandomiseerd non-inferioriteit (A2)	1.469	Niet eerder behandelde chronische HCV infectie genotype 2 of 3. Geen hepatitis B en/of HIV co- infectie. Cirrose toegestaan (Child- Pugh < 7).	16 weken PR vs 24 weken PR	24 wk	SVR-24
Torriani, 2004 'APRICOT' ²⁰	Dubbelblind, gerandomiseerd multicenter (A2)	860	Niet eerder behandelde chronische HCV infectie Co-infectie met HIV	pegIFNa-2a + ribavirine vs pegIFNa2-a + placebo vs interferon a-2a 48 weken	24 wk	SVR-24
Carrat, 2004 'RIBAVIC' ²¹	Open label, gerandomiseerd multicenter (Frankrijk) (B)	412	Niet eerder behandelde chronische HCV infectie Co-infectie met HIV	pegIFNa-2b + ribavirine vs interferon a-2b + ribavirine 48 weken	24 wk	SVR-24
Laguno, 2009 ²²	Open label, gerandomiseerd multicenter (B)	182	Niet eerder behandelde chronische HCV infectie Co-infectie met HIV	pegIFNa-2a + ribavirine vs pegIFNa-2b + ribavirine 48 weken	24 wk	SVR-24
Everson, 2013 'A2ALL' ²³	Open label, gerandomiseerd, multicenter (B) [ITT]	79	Chronische HCV op wachtlIJst voor levertrans-plantatie	pegIFNa + ribavirine (low accelerating dose regime [LADR]) vs observatie (controle)	12 wk	pTVR- 12

Overig							
Gilead Sciences GmbH, 2013 ³²	Systematische review/meta-analyses	n.b.	n.b.	Sofosbuvir	n.b.	SVR	Hoog (zie tekst)
				Vs			
				Historische controles			

* Van de 'VALENCE'-trial zijn in deze beoordeling gegevens op basis van een 'interim clinical study report' opgenomen met betrekking tot de subgroep HCV genotype 3 met een behandelduur van 24 weken. Patiënten met genotype 2 zijn 12 weken behandeld met sofosbuvir in combinatie met ribavirine, maar omdat er slechts 73 patiënten in deze groep zijn, en er ten behoeve van de vergelijking binnen deze groep verder onderscheid gemaakt dient te worden tussen therapie-naïeve en eerder behandelde patiënten, is deze groep niet in de beoordeling meegenomen. In de trial is verder een groep met patiënten met HCV genotype 3 voor 12 weken behandeld, maar door een protocolaanpassing is inclusie gestopt na 11 patiënten. Deze groep wordt ook niet meegenomen in de beoordeling. Tenslotte is er ook een gedisccontinueerde placebogroep uit deze studie (n=85). Over deze groep zijn geen effectiviteitsgegevens bekend en deze is daarom ook niet meegenomen in deze beoordeling.

Afkortingen: n.b.: niet bekend; HCV: hepatitis C virusinfectie; SVR: sustained virological response; pTVR: post-transplantatie virologische respons; PR: pegIFNa (gepegyleerd interferon- α 2a/2b) en ribavirine; LLOQ: lower limit of quantitation; pTVR: post-transplantation virological response

Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Kowdley, 2013 'ATOMIC' ³³	Fase II, quasi-gerandomiseerde studie, te weinig patiënten in relevante cohort (n=52)
Marcellin, 2011 ³⁴	Fase II dose-finding studie telaprevir
ION studies	Persbericht
Younossi, 2013	Niet-gepubliceerde data (posterpresentatie)
Zeuzem, 2013 'VALENCE'	Niet-gepubliceerde data (posterpresentatie)
Lawitz, 2013 'LONESTAR-2'	Niet-gepubliceerde data (presentatie)
Zeuzem, 2011 'REALIZE' ³⁵	HCV GT1 telaprevir eerder behandeld; geen relevante vergelijking met sofosbuvir
Bacon, 2011 'RESPOND-2' ³⁶	Geen relevante vergelijking met sofosbuvir
Rodriguez, 2012 ³⁷	HCV Genotype 1 zonder telaprevir/boceprevir
Laguno, 2004 ³⁸ ; Crespo, 2007 ³⁹ ; Chung, 2004 ⁴⁰ ; Cargnel, 2005 ⁴¹	Relatief kleine studies naar behandeling HCV co-infectie met HIV
Iorio, 2010 ⁴²	Cochrane review 'antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus'; geen data voor proteaseremmers bij HCV genotype 1 en uitkomsten alleen relatief weergegeven (geen SVR's)

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR sofosbuvir ¹¹	EMA, Londen
SPC sofosbuvir ¹²	EMA, Londen
SPC boceprevir ⁴³	EMA, Londen
SPC telaprevir ¹⁴	EMA, Londen
SPC pegIntron ¹⁵	EMA, Londen
SPC Pegasys ⁴⁴	EMA, Londen
SPC ribavirine ¹⁶	EMA, Londen
Richtlijn hepatitis C monoïnfectie ¹⁰	Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-C-virusinfectie ⁴⁵	Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection ⁴⁶	European Association for the Study of the Liver (EASL)
Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C ⁴⁷	American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) & Infectious Diseases Society of America (IDSA)
Richtlijn HIV ⁴⁸	Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren
Guidelines v7.0 October 2013 ¹³	European AIDS clinical society (EACS)

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van sofosbuvir is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Tabel 5. Gunstige effecten van sofosbuvir, telaprevir en boceprevir i.c.m. pegIFNa + ribavirine, bij patiënten met niet eerder behandelde chronische HCV genotype 1, na 12 weken (sofosbuvir + PR) of 24-48 weken (telaprevir/boceprevir + PR) behandeling, indirecte vergelijking^{11,12,17,24,29,30}

	<i>SOF+PR</i> 12 wk (n = 327) 'NEUTRINO' #	<i>PR+telaprevir</i> 24-48 wk (n = 363) 'ADVANCE' †	<i>PR+telaprevir</i> 24-48 wk (n = 540) 'ILLUMINATE' ††	<i>PR+boceprevir</i> 24 wk (n = 368) 'SPRINT-2' ‡	<i>PR+boceprevir</i> 48 wk (n = 366) 'SPRINT-2' ‡
SVR*	89,7% (262/292)	74,7% (271/363)	72% (388/540)	63,3% (233/368)	66,1% (242/366)
SVR* non-cirroze, geen / minimale fibrose	n.b.	93% (253/273)	n.b.	n.b.	n.b.
SVR* non-cirroze, fibrose	93% (253/273) §§	78% (226/290) §	75% (294/391) §	67% (211/313) §	67% (213/319) §
SVR* cirrose	79,6% (43/54) §§	62% (13/21)	63% (94/149) **	52% (22/42) **	41% (14/34) **

* SVR: sustained virological response; geen detecteerbaar HCV RNA 12 weken na einde therapie (SVR-12; alleen NEUTRINO-studie) of 24 weken na einde therapie (SVR-24, overige studies).

NEUTRINO: 12-weekse behandeling i.c.m. PR.

† ADVANCE: 12-weekse behandeling telaprevir i.c.m. PR; vervolgens 12 weken PR (bij eRVR) of 36 weken PR (geen eRVR). Non-cirrosegroep omvat alleen geen/minimale fibrose en niet de patiënten met portale fibrose of fibrose met brugvorming; cirrosegroep omvat alleen patiënten met cirrose.

†† 'ILLUMINATE': non-inferioriteit aangetoond voor 24 wk vervolg met PR t.o.v. 48 wk PR met eRVR; patiënten zonder eRVR richtlijnconform 48wk behandeld; daarom totale populatie opgenomen

‡ SPRINT-2: 4 weken oplaadtherapie PR; vervolgens ofwel 24 weken boceprevir i.c.m. PR gevolgd door 20 weken PR, ofwel 44 weken boceprevir i.c.m. PR. Non-inferioriteit van SVR tussen de twee groepen is aangetoond.

§ Inclusief patiënten met minimale fibrose en portale fibrose maar exclusief patiënten met fibrose met brugvormingen

** Inclusief patiënten met fibrose met brugvormingen

§§ Inlusief patiënten met genotype 4, 5, of 6 (11% van de studiepopulatie)

Afkortingen: SVR: sustained virological response; SOF: sofosbuvir; PR: pegIFNa (gepegyleerd interferon-α 2a/2b) en ribavirine; n.b.: niet bekend

Tabel 6. Gunstige effecten van sofosbuvir + ribavirine in therapie-naïeve patiënten met chronische HCV genotype 2, 12 weken behandeling versus 24 weken behandeling met pegIFNα + ribavirine (directe vergelijking van subgroepen: FISSION-trial); versus sofosbuvir + ribavirine 12 weken (indirecte vergelijking van subgroepen: VALENCE-trial); en indirecte vergelijking met pegIFNα + ribavirine (24 weken; ACCELERATE-trial).^{11,12,24,26,31}

	<i>Genotype 2</i>			
	<i>FISSION</i>		<i>VALENCE</i>	<i>ACCELERATE</i>
	<i>SOF/RBV 12 wk (n = 70)</i>	<i>PR 24 wk (n = 67)</i>	<i>SOF/RBV 12 wk (n = 32)</i>	<i>PR 24 wk (n = 356)</i>
SVR	97,1% (68/70)	77,6% (52/67)	96,9% (31/32)	75% (268/356)
95% BI (%)	90,1 – 99,7	65,8 – 86,9		
SVR non-cirroze	97% (59/61)	81% (44/54)	96,7% (29/30)	79% (210/266)
SVR cirrose	83% (10/12)	62% (8/13)	100% (2/2)	64% (58/90)*

* Onder cirrose valt in deze studie ook fibrose met brugvormingen

Afkortingen: SVR: sustained virological response (geen detecteerbaar HCV RNA 12 weken na einde therapie); PR: gepegyleerd interferon-α 2a/2b + ribavirine; SOF/RBV: sofosbuvir + ribavirine

Tabel 7. Gunstige effecten van sofosbuvir + ribavirine in therapie-naïeve patiënten met chronische HCV genotype 3, 12 weken behandeling versus 24 weken behandeling met pegIFNα + ribavirine (directe vergelijking van subgroepen: FISSION-trial); versus sofosbuvir + ribavirine 24 weken (indirecte vergelijking van subgroepen: VALENCE-trial); en indirecte vergelijking met pegIFNα + ribavirine (24 weken; ACCELERATE-trial).^{11,12,24,26,31}

	<i>Genotype 3</i>			
	<i>FISSION</i>		<i>VALENCE</i>	<i>ACCELERATE</i>
	<i>SOF/RBV 12 wk (n = 183)</i>	<i>PR 24 wk (n = 176)</i>	<i>SOF/RBV 24 wk (n = 105)</i>	<i>PR 24 wk (n = 369)</i>
SVR	55,7% (102/183)	62,5% (110/176)	93,3% (98/105)	66% (244/369)
95% BI (%)	48,2 – 63,1	54,9 – 69,7		
SVR non-cirroze	61% (89/145)	71% (99/139)	93,5% (86/91)	70% (207/294)
SVR cirrose	34% (13/38)	30% (11/37)	92,3% (12/13)	49% (37/75)*

* Onder cirrose valt in deze studie ook fibrose met brugvormingen

Afkortingen: SVR: sustained virological response (geen detecteerbaar HCV RNA 12 weken na einde therapie); PR: gepegyleerd interferon-α 2a/2b + ribavirine; SOF/RBV: sofosbuvir + ribavirine

Tabel 8. Gunstige effecten van sofosbuvir + ribavirine bij eerder met interferon behandelde patiënten (relapsers of non-responders), of patiënten die geen interferon tolereren (stakers of gecontra-indiceerd) of willen, met chronische HCV genotype 2. Directe, placebogecontroleerde vergelijking na 12 weken behandeling met sofosbuvir + ribavirine (POSITRON); directe vergelijking na 12 versus 16 weken behandeling met sofosbuvir + ribavirine (FUSION); indirecte vergelijking na 12 weken behandeling met sofosbuvir + ribavirine (VALENCE). Subgroepanalyses.^{11,12,25,26}

	<i>Genotype 2</i>				
	<i>POSITRON</i>		<i>FUSION</i>		<i>VALENCE</i>
	<i>SOF/RBV 12 wk (n=109)</i>	<i>Placebo 12 wk (n=34)</i>	<i>SOF/RBV 12 wk (n = 36)</i>	<i>SOV/RBV 16 wk (n=32)</i>	<i>SOF/RBV 12 wk (n=41)</i>
SVR	92,7% (101/109)	0% (0/34)	86,1% (31/36)	93,8% (30/32)	90,2% (37/41)
SVR non-cirroze	92% (85/92)	0% (0/?)	96,2% (25/26)	100% (23/23)	90,9% (30/33)
SVR cirrose	94% (16/17)	0% (0/?)	60% (6/10)	77,8% (7/9)	87,5% (7/8)

? Niet bekend

Afkortingen: SVR: sustained virological response; SOF/RBV: sofosbuvir + ribavirine

Tabel 9. Gunstige effecten van sofosbuvir + ribavirine bij eerder met interferon behandelde patiënten (relapsers of non-responders), of patiënten die geen interferon tolereren (stakers of gecontra-indiceerd) of willen, met chronische HCV genotype 3. Directe, placebocontroleerde vergelijking na 12 weken behandeling met sofosbuvir + ribavirine (POSITRON); directe vergelijking na 12 versus 16 weken behandeling met sofosbuvir + ribavirine (FUSION); indirecte vergelijking na 24 weken behandeling met sofosbuvir + ribavirine (VALENCE). Subgroepanalyses.^{11,12,25,26}

	<i>Genotype 3</i>				
	<i>POSITRON</i>		<i>FUSION</i>		<i>VALENCE</i>
	<i>SOF/RBV 12 wk (n=98)</i>	<i>Placebo 12 wk (n=37)</i>	<i>SOF/RBV 12 wk (n=64)</i>	<i>SOF/RBV 16 wk (n = 63)</i>	<i>SOF/RBV 24 wk (n = 145)</i>
SVR	61,2% (60/98)	0% (0/37)	29,7% (19/64)	61,9% (39/63)	77,2% (112/145)
SVR non-cirroze	68% (57/84)	0% (0/?)	36,8% (14/38)	62,5% (25/40)	85% (85/100)
SVR cirrose	21% (3/14)	0% (0/?)	19,2% (5/26)	60,9% (14/23)	60% (27/45)

? Niet bekend

Afkortingen: SVR: sustained virological response; SOF/RBV: sofosbuvir + ribavirine

Tabel 10. Gunstige effecten van sofosbuvir + pegIFNa + ribavirine in therapie-naïeve patiënten met chronische HCV genotype 4, 5 of 6, 12 weken behandeling versus behandeling met pegIFNa + ribavirine (indirecte vergelijking).^{11,12,24,32}

	<i>NEUTRINO</i>	<i>Historische controle</i>	
	<i>SOF/IFN/RBV 12 weken (n = 35)</i>	<i>IFN/RBV (n = 371)</i>	<i>RR (95% BI)*</i>
SVR	97,1% (34/35)	57,1% (212/371)	1,7 (1,53-1,89)
SVR non-cirroze	100% (33/33)	n.b.	n.b.
SVR cirrose	50% (1/2)	n.b.	n.b.

* Berekend door de fabrikant

Afkortingen: SOF/IFN/RBV: Sofosbuvir + gepegyleerd interferon- α 2a/2b + ribavirine; IFN/RBV: gepegyleerd interferon- α 2a/2b + ribavirine; RR: relatief risico; n.b.: niet bekend

Tabel 11. Gunstige effecten van sofosbuvir + ribavirine bij patiënten met HCV genotype 1 therapie-naïef en HIV-1 co-infectie na 24 weken behandeling. Indirecte vergelijking met pegIFNa + ribavirine + boceprevir/telaprevir.^{14,18,19,27}

	<i>PHOTON-1</i>	<i>Sulkowski, 2013a</i>	<i>Sulkowski, 2013b</i>
	<i>SOF/RBV 24 weken (n = 114)</i>	<i>Boceprevir (vanaf wk 5) /IFN/RBV 48 weken (n = 64)</i>	<i>Telaprevir (12 weken) /IFN/RBV 48 weken (n = 38)</i>
SVR	76,3% (87/114)	63% (40/64)	74% (28/38)
RR (95% BI) t.o.v. PHOTON-1*		1,22 (0,98-1,51)	1,11 (0,79-1,57)**
SVR non-cirroze	77% (84/109)	?/62	?/36
SVR cirrose	60% (3/5)	?/2	?/2

* Berekend door de fabrikant

** De fabrikant rekent met een SVR van 69% (11/16) in plaats van de in de studie gerapporteerde 74%.

? niet bekend

Afkortingen: SOF/RBV: Sofosbuvir + ribavirine; IFN/RBV: pegIFNa + ribavirine; SRV: sustained virological response; RR: relatief risico; BI: betrouwbaarheidsinterval; HIV: human immunodeficiency virus

Tabel 12. Gunstige effecten van sofosbuvir + ribavirine bij patiënten met chronische HCV 2 of 3 (therapie-naïef of eerder behandeld) en HIV-1 co-infectie na 12 of 24 weken behandeling. Indirecte vergelijking van subgroepen van prospectieve cohorten (PHOTON-1 trial) en met historische controle^{11,12,20-22,27}

	PHOTON-1				APRICOT	RIBAVIC	Laguno 2009
	GT 2, therapie-naïef	GT 2, eerder behandeld	GT 3, therapie-naïef	GT 3, eerder behandeld	GT 2 of 3, therapie-naïef	GT 2 of 3, ** therapie-naïef	GT 2 of 3 Therapie-naïef
	<i>SOF/RBV 12 weken</i>	<i>SOF/RBV 24 weken</i>	<i>SOF/RBV 12 weken</i>	<i>SOF/RBV 24 weken</i>	<i>pegIFNa-2a / RBV 48 wk (n = 95)</i>	<i>pegIFNa-2b / RBV 48 wk (n = 80)</i>	<i>pegIFNa-2a en 2b** /RBV 48wk (n=65)</i>
	(n = 26)	(n = 15)	(n = 42)	(n = 13)			
SVR	88,5% (23/26)	93,3% (14/15)	66,7% (28/42)	92,3% (12/13)	62% (59/95)	44% (35/80)	66% (43/65)
SVR non-cirrose	88% (22/25)	92,3% (12/13)	66,7% (24/36)	100% (8/8)	?/93	n.b.#	74% (?/?) [§]
SVR cirrose	100% (1/1)	100% (2/2)	66,7% (4/6)	80% (4/5)	?/2	n.b.#	45% (?/?) [§]

* In de geïncludeerde studies in deze meta-analyse van de fabrikant zijn de responses voor genotype 2 en 3 samengenomen.

** Inclusief 2 patiënten met HCV genotype 5

In de gehele studiepopulatie (n=205 in de betreffende arm incl. HCV genotype 1 en 4) was de proportie patiënten met fibrose met brugvormingen of cirrose 39% (80/205)

Er zijn geen significante verschillen gevonden tussen pegIFNa-2a en 2b, daarom zijn samengenomen gegevens weergegeven

§ Non-cirrose: fibrose-index 2-4; cirrose: fibrose-index 0-1 (fibrose met brugvormingen of cirrose). Ongeveer 1/3 van de patiënten in de hele studie (incl. genotype 1 en 4) had fibrose-index 0-1

? niet bekend

Afkortingen: SOF/RBV: sofosbuvir + ribavirine; pegIFNa-2a of 2b / RBV: gepegyleerd interferon α -2a of 2b + ribavirine; SVR: sustained virological response; n.b.: niet bekend; GT: genotype; HIV: human immunodeficiency virus

Tabel 13. Gunstige effecten van pre-transplantatie behandeling met sofosbuvir + ribavirine bij patiënten met HCV in aanmerking komend voor levertransplantatie, na 24-48 weken behandeling. Indirecte vergelijking met pegIFNa + ribavirine en onbehandelde controles.^{11,23}

	TRANSPLANT	A2ALL		
	<i>SOF/RBV</i>	<i>PR</i>	<i>PR</i>	<i>Controle *</i>
	<i>24-48 weken</i>	<i>Genotype 1, 4, 6</i>	<i>Genotype 2, 3</i>	<i>Genotype 1 t/m 4 en 6**</i>
	<i>(n = 44)</i>	<i>(n = 23)</i>	<i>(n = 21)</i>	<i>(n = 16)</i>
pTVR	62,2% (23/37)	22% (5/23)	29% (6/21)	0% (0/16)
Ondetecteerbaar HCV RNA ten tijde van transplantatie	93% (41/44)	52% (12/23)	67% (14/21)	0% (0/16)

* Observatie

** Na randomisatie geen patiënten met HCV genotype 2 of 3 in deze groep

? niet bekend

Afkortingen: SOF/RBV: Sofosbuvir + ribavirine; PR: pegIFNa + ribavirine; SRV: sustained virological response; pTVR: post-transplantation virological response; CVR: combined virological response (zowel SVR pretransplantatie als pTVR)

Evidentie.

HCV genotype 1, therapie-naïef (tabel 5)^{11,12,17,24,29,30}

De therapeutische meerwaarde van pegIFNα en ribavirine in combinatie met ofwel boceprevir ofwel telaprevir bij deze patiënten, vergeleken met alleen pegIFNα en ribavirine schema's, is in eerdere beoordelingen van het CVZ geconstateerd.^{8,9} Sofosbuvir is niet onderzocht bij patiënten die een eerdere behandeling tegen chronische HCV hebben gehad op basis van interferon/ribavirine.

Sofosbuvir is bij therapie-naïeve patiënten, zonder hepatitis B en/of HIV co-infectie, onderzocht in de NEUTRINO-studie. Het betrof een prospectief multicenter open-label cohortonderzoek met een behandelduur van 12 weken (n=327; genotype 1: n=292; genotype 4: n=28; genotype 5: n=1; genotype 6: n=6). Van de gehele studiepoppulatie waren er 54 patiënten (17%) met levercirrose. De SVR voor de subgroep HCV genotype 1 was 90%, voor de hele onderzoekspoppulatie zonder levercirrose 94% en met levercirrose 80%.

Omdat de combinatie pegIFNα en ribavirine met sofosbuvir voor deze patiëntenpoppulatie niet in gerandomiseerd onderzoek is onderzocht, kan slechts een indirecte vergelijking worden gemaakt met de schema's met pegIFNα en ribavirine in combinatie met boceprevir of telaprevir. Een 12-weekse behandeling met sofosbuvir leidde tot hogere SVR gezien over de ten opzichte van de 24-48 weekse behandeling met de combinatie pegIFNα, ribavirine en telaprevir of boceprevir zoals gerapporteerd in de registratiestudies van boceprevir en telaprevir. Ook in zowel in de non-cirrose als cirrose-groepen werden hogere SVR gevonden ten opzichte van de registratiestudies van telaprevir en boceprevir. 11% van de studiepoppulatie voor deze subgroepanalyse uit de NEUTRINO-studie bevat echter ook patiënten met HCV genotype 4, 5 of 6. Er waren geen patiënten in de NEUTRINO-trial waarbij een 'viral breakthrough' optrad (detecteerbaar HCV RNA na eerder ondetecteerbaar HCV RNA).

In de NEUTRINO-studie had ongeveer 17% van alle geïncludeerde patiënten (inclusief patiënten met andere HCV genotypes) levercirrose. In de ILLUMINATE studie was dit ongeveer 11% en in de ADVANCE en SRPINT-2 studies 5-6%.

De EMA ondersteunt de registratie voor interferonvrije behandeling van patiënten met therapie-naïeve HCV genotype 1 met data van de vooralsnog ongepubliceerde SPARE-trial, 'study 11-I-0258', met patiënten met HCV genotype 1 (n=60) en een 'hoge proportie traditioneel negatieve prognostische factoren voor behandeluitkomsten', wordt aangehaald. Behandeling van deze patiënten met sofosbuvir en ribavirine zou geleid hebben tot een SVR van 68%, maar gedetailleerde patiëntkarakteristieken en uitkomsten worden niet benoemd. Ook haalt de EMA de QUANTUM-trial aan, waar ook andere antivirale middelen werden onderzocht. Hoewel deze studie deels is gedisccontinueerd zijn er op basis van een 'QUANTUM-herbehandelingsprotocol' data over 105 patiënten met HCV genotype 1 die behandeld zijn met sofosbuvir en ribavirine. SVR is 71% (57/80) voor patiënten met genotype 1a en 48% (12/25) voor patiënten met genotype 1b.¹¹

HCV genotype 2 en 3, therapie-naïef (tabel 6 en 7)^{11,12,24,26,31}

In de 'FISSION'-trial zijn 527 patiënten met HCV genotype 2 en 3 geïncludeerd (28% resp. 72% van de studiepoppulatie) en gerandomiseerd over een behandelgroep met sofosbuvir i.c.m. ribavirine (12 weken) en een groep met pegIFNα en ribavirine (PR; 24 weken). 50 patiënten hadden levercirrose (20%). In de VALENCE-trial (n=323) lag de nadruk op patiënten met genotype 3, ongeveer driekwart van de studiepoppulatie (n=250). Bij zowel genotype 2 (n=73) als 3 was ongeveer 40% van deze patiënten therapie-naïef. In deze trial werden patiënten 12 weken behandeld met sofosbuvir en ribavirine bij HCV genotype 2 en 24 weken bij HCV genotype 3. Ongeveer 90% van de patiënten in deze trial zou in aanmerking komen voor interferon-gebaseerde behandeling op basis van de indicatievereisten voor interferon.

In de FISSION-trial was sofosbuvir in combinatie met ribavirine statistisch non-inferieur ten opzichte van pegIFNα en ribavirine met een SVR van 67% voor zowel de sofosbuvir/ribavirinegroep (12 weken behandeling) als de pegIFNα/ribavirinegroep (24 weken behandeling; p<0,001 voor noninferioriteit). In de subgroepanalyse werd een groot voordeel in SVR gevonden voor sofosbuvir en ribavirine bij patiënten met HCV genotype 2 ten opzichte van pegIFNα/ribavirine. Voor genotype 2 werd in de VALENCE-trial, ook na 12 weken behandeling met sofosbuvir/ribavirine, vergelijkbare SVR-waarden gevonden als in de FISSION-trial. Bij patiënten met HCV genotype 3 werd echter een numeriek verschil in het voordeel van de pegIFNα + ribavirine-groep gevonden in de FISSION-trial na 12 weken behandeling. Dit verschil uitte zich met name in de non-cirrosesubgroep, waar sofosbuvir + ribavirine een SVR van 61% had ten opzichte van 71% in de pegIFNα/ribavirinegroep. In de VALENCE-trial (subgroep met genotype 3 therapie-naïeve patiënten; n=105), waar behandeling met sofosbuvir en ribavirine 24 weken duurde in plaats van 12 weken in de FISSION-trial, leidde de behandeling tot SVR-scores tot ruim boven de 90% in zowel de subgroepen met als zonder levercirrose.

Een ondersteunende indirecte vergelijking kan worden gemaakt met de ACCELERATE-trial, een gerandomiseerd non-inferioriteitsonderzoek onder bijna 1500 patiënten bij therapie-naïeve patiënten met HCV genotype 2 of 3, waarin een vergelijking is gemaakt tussen 16 of 24-weekse behandeling met pegIFN α + ribavirine. De 16-weekse behandeling bleek niet non-inferieur aan 24 weken waardoor laatstgenoemde arm als comparator in de huidige beoordeling is meegenomen. De resultaten uit de controle-arm van de FISSION-trial zijn voor wat betreft SVR uitkomsten zeer vergelijkbaar met die uit de ACCELERATE-trial.

De patiënten in de VALENCE-trial met HCV genotype 3 (n=250), therapie-naïef (n=105/250) zijn 24 weken behandeld met sofosbuvir en ribavirine, in tegenstelling tot de 12 weken behandelduur in de FISSION-trial. De behandeling leidde tot SVR-scores tot ruim boven de 90% in zowel de subgroepen zonder als met levercirrose.

HCV genotype 2 en 3, non-responders op, of patiënten die niet (meer) in aanmerking kunnen of willen komen voor, interferon-gebaseerde therapie (tabel 8 en 9)^{11,12,25,26}

In de POSITRON-studie zijn 278 patiënten met chronische HCV genotype 2 of 3 geïnccludeerd, die niet met interferon behandeld konden (vanwege contra-indicaties; 43% van de geïnccludeerde patiënten) of wilden (49%) worden, of die een eerdere behandeling met interferon moesten staken vanwege bijwerkingen (8%). Patiënten werden gerandomiseerd over een groep die behandeld werd met sofosbuvir en ribavirine, en een placebo-groep. 44 patiënten (16%) in deze studie had levercirrose, 143 patiënten HCV genotype 2 (51%) en 135 HCV genotype 3 (49%). De FUSION-trial (n=195) kende een vergelijkbare opzet, met het verschil dat patiënten voor inclusie in deze studie in aanmerking kwamen bij een non-response, relapse of viral breakthrough na een eerdere interferonbehandeling van tenminste 12 weken. In deze studie hadden 68 patiënten genotype 2 (35%) en 127 patiënten genotype 3 HCV (65%). 68 patiënten hadden levercirrose (35%). In de VALENCE-trial hadden van de eerder behandelde patiënten (genotype 2: n=41; genotype 3: n=145) ongeveer tweederde van de patiënten een relapse bij de eerdere behandeling, een kwart had een nonrespons en 7% bleek interferonintolerant.

In de POSITRON-studie haalden 161 van de 207 patiënten een SVR (77,8%) ten opzichte van 0 van de 71 patiënten in de placebo-arm. In de FUSION-studie haalden 50 patiënten een SVR (50%) met 12 weken behandeling en 69 patiënten (72,6%) met 16 weken behandeling.

Voor HCV genotype 2 zijn de SVR-scores bij 12-weekse behandeling met sofosbuvir en ribavirine grotendeels vergelijkbaar in de POSITRON, FUSION en VALENCE-studie met SVR scores rond de 90%, wellicht met uitzondering van de subgroep cirrosepatiënten (n=10) in FUSION met een SVR van 60% (tabel 8).

Opvallend zijn de SVR-waarden bij genotype 3, die voor alle subgroepen lager zijn dan voor genotype 2 in de drie studies. Dit geldt met name voor patiënten die een 12-weekse behandeling met sofosbuvir en ribavirine ondergaan (tabel 8). Ook zijn de SVR-scores bij patiënten met HCV genotype 3 en levercirrose laag. Bij genotype 3 lijkt in de FUSION-trial aanzienlijk minder hoge SVR-scores te worden gehaald vergeleken met de POSITRON-trial bij gelijke behandeling(sduur). Opgemerkt dient te worden dat de geregistreerde indicatie van sofosbuvir en ribavirine voor genotype 3 een behandeling van 24 weken omhelst.

De patiënten in de VALENCE-trial met HCV genotype 3 die een voorgaande behandeling met interferon hadden zijn, in tegenstelling tot de 12 of 16 weken behandelduur in de POSITRON en FUSION studies, 24 weken behandeld met sofosbuvir en ribavirine. De SVR in deze studie is voor patiënten met levercirrose vergelijkbaar tussen de 16 en 24-weekse behandeling (FUSION vs. VALENCE), de SVR in de non-cirrose-groep van de 24-weekse behandeling is 85%, tegenover 60% na 16-weekse behandeling van patiënten zonder cirrose.

HCV genotype 4, 5 en 6 (tabel 10)^{11,12,24,32}

De effectiviteit van sofosbuvir in combinatie met ribavirine bij patiënten met therapie-naïeve HCV genotype 4 (n=28), 5 (n=1) en 6 (n=6) is onderzocht in de NEUTRINO-studie. Na 12 weken behandeling haalden van de 35 patiënten er 34 een SVR (97%). Zonder (gepubliceerde) data te overleggen geeft de fabrikant aan dat van de twee patiënten in dit cohort met levercirrose er één een SVR had (50%). De SVR van patiënten zonder levercirrose was dus 100% (34/34). Het HCV genotype van de patiënten met levercirrose is niet bekend.

De fabrikant heeft een ongepubliceerde systematische review uitgevoerd en een gepoolde SVR berekend voor patiënten met HCV genotype 4. In deze analyse zijn 6 studies geïnccludeerd met in totaal 371 patiënten (range: 8-109), waarvan er 212 een SVR hadden (57%; range: 33-71%). Het hieruit berekende relatieve risico ten opzichte van de NEUTRINO-studie bedraagt 1,7 (95% BI: 1,53-1,89). De studies in deze analyse omvatten echter alleen patiënten met HCV genotype 4, in de analyse is niet beschreven wat de patiëntkarakteristieken zijn in de onderliggende studies (zoals aantal patiënten met

levercirrose), wat de behandelstrategie en –duur was en op basis van welke literatuursearch en criteria de studies zijn geïnccludeerd (of geëxcludeerd).

HCV genotype 1, 2 of 3; HIV co-infectie (tabel 11 en 12)^{11,12,18,19,27,32}

In de PHOTON-1 studie zijn patiënten met HCV genotype 1, 2 of 3 en HIV co-infectie geïnccludeerd en behandeld met sofosbuvir in combinatie met ribavirine. In de interim-CSR zijn 223 patiënten geïnccludeerd en verdeeld over drie groepen: genotype 1 (therapie-naïef, 24 weken behandeling; n=114), genotype 2 of 3 (therapie-naïef, 12 weken behandeling; n=68) en genotype 2 of 3 (eerder behandeld voor HCV, 24 weken behandeling; n=41). Van de totale studiepopulatie had 51% HCV genotype 1, 22% genotype 2 en 27% genotype 3. Bij 10% van de patiënten was sprake van levercirrose.

De effectiviteit van een behandeling in combinatie met boceprevir of telaprevir (beide in combinatie met interferon en ribavirine) bij deze patiëntenpopulatie is onderzocht in twee fase 2 studies met een beperkt aantal patiënten. In de PHOTON-1 studie met sofosbuvir werd een SVR gevonden van 76% tegenover 63% in de studie met boceprevir en 74% in de studie met telaprevir (tabel 9). In beide studies naar boceprevir en telaprevir bij HIV-coïnfectie waren slechts twee patiënten met levercirrose geïnccludeerd.^{11,18,19,27}

Geïnccludeerde patiënten in de PHOTON-1 trial met HCV genotype 2 of 3 konden zowel therapienaïef (12 weken behandeling) zijn of een eerdere behandeling tegen HCV hebben ondergaan (24 weken behandeling). De vier subgroepen (genotype 2 of 3 en therapie-naïef of eerder behandeld) zijn daarom klein. Gerapporteerde range van SVR is 67-93%. Subgroepanalyses van relevante cohorten uit eerder gerandomiseerd onderzoek met 48 weken behandeling pegIFNa en ribavirine rapporteerden voor patiënten met genotype 2 en 3 (samengenomen) SVR's van 62% (vrijwel geen patiënten met levercirrose) en 44% en 66%, (waarschijnlijk meer dan 1/3 van de patiënten met ernstige fibrose of cirrose). In de laatstgenoemde studie heeft ongeveer 90% van de patiënten genotype 3 en is de SVR, afhankelijk van mate van fibrose, van 45-74%.²⁰⁻²²

Patiënten in afwachting van levertransplantatie (tabel 13)^{11,23,28}

In een prospectief cohortonderzoek werden patiënten geïnccludeerd die in aanmerking kwamen voor levertransplantatie op basis van de 'Milan-criteria' voor het hepatocellulair carcinoom, als gevolg van HCV-geïnduceerde levercirrose. De patiënten werden behandeld met sofosbuvir en ribavirine tot aan transplantatie of tot een maximum van 24 weken. Patiënten met een relapse na 24 weken behandeling maar voorafgaand aan transplantatie konden nog in aanmerking komen voor een aanvullende 24 weken herbehandeling. De relevante uitkomstmaat betreft respons (virusklaring) na follow-up na levertransplantatie (post-transplantatie virale respons; pTVR).

Er zijn 61 patiënten geïnccludeerd, ongeveer 75% met HCV genotype 1, ongeveer 12% genotype 2 en 12% genotype 3 en 1 patiënt met HCV genotype 4. De ernst van de levercirrose, uitgedrukt in Child-Pugh Turcotte scores, was 5 (n=26), 6 (n=18), 7 (n=14) of 8 (n=3). 41 van de 44 patiënten had ten tijde van de levertransplantatie ondetecteerbaar HCV RNA. De twee patiënten met detecteerbaar HCV RNA bij transplantatie zijn geëxcludeerd uit de analyse, evenals een patiënt die een HCV-positieve lever getransplanteerd kreeg. 8 van 12 patiënten (75%) die in de pre-transplantatiefase de maximale behandelduur van 24 weken hadden bereikt, hadden een relapse binnen een maand follow-up. Deze patiënten kwamen in aanmerking voor herbehandeling. Van de 41 patiënten met ondetecteerbaar HCV RNA ten tijde van de transplantatie hebben er 37 de week 12 post-transplantatie bereikt. Na 12 weken follow-up post-transplantatie had 23 van deze 37 patiënten ondetecteerbaar HCV RNA (62%).

In de enige gerandomiseerde studie waarin pretransplantatie behandeling met peginterferon en ribavirine is onderzocht, was voor HCV genotypes 1, 4 en 6, 12 weken na levertransplantatie, bij 22% (5/23) van de patiënten geen detecteerbaar HCV RNA. Voor genotypes 2 en 3 was dit 29% (6/21). Bij patiënten met ondetecteerbaar HCV RNA ten tijde van transplantatie was de pTVR 42-43% voor alle genotypes. In de controlegroep (observatie) werden geen responses waargenomen.

Discussie.

Sofosbuvir is het eerst beschikbare van nieuwe klassen antivirale geneesmiddelen. De verwachting is dat de beschikbare behandelingen en behandelstrategieën de komende tijd snel zullen evalueren. Er zijn momenteel studies in vergevorderd stadium van andere nieuwe antivirale behandelingen, al dan niet in combinatie met sofosbuvir, zoals ledipasvir, daclatasvir en simeprevir.¹¹ Op basis van het nu beschikbare studieprogramma van sofosbuvir alleen kunnen dus nog geen definitieve behandelrichtlijnen worden verwacht voor de behandeling van chronische HCV in de nabije toekomst in volle breedte.

In het algemeen kan gesteld worden dat het onderzoeksprogramma van sofosbuvir nog immatuur is. Drie van de zeven in deze beoordeling geïnccludeerde studies met sofosbuvir zijn gebaseerd op ongepubliceerde interimanalyses en door afwezigheid van studies met een relevante vergelijkende arm hebben de vergelijkingen de aard van indirecte vergelijkingen van prospectieve cohorten. Van dergelijke

vergelijkingen is de bewijslast beperkt. Daarbij komt dat onderscheid gemaakt moet worden naar subgroepen die een prognostische factor zijn in de kans op slagen van de behandeling, zoals de mate van leverfibrose of levercirrose of HCV genotype. Dit verkleint de grootte van de groepen en beperkt de mogelijkheid tot interpretatie verder. De vergelijking van de virologische responses na behandeling waarvan sofosbuvir deel uitmaakte met standaardbehandelingen is daarom maar zeer beperkt mogelijk en valide statistische onderbouwingen ontbreken grotendeels.

Aan de andere kant moet ook erkend worden dat het niet haalbaar (en, betwistbaar, in sommige gevallen onethisch) is om voor iedere te definiëren subgroep afdoende gepowerde gerandomiseerde (placebo)gecontroleerde studies op te zetten. Dit geldt met name voor groepen waarvan de prevalentie klein is, zoals bij bepaalde HCV genotypes en bij patiënten in afwachting van levertransplantatie of die een levertransplantatie hebben ondergaan. Van belang is of de beschikbare evidentie voldoende basis biedt om met voldoende mate van zekerheid een uitspraak te doen over de (relatieve) effectiviteit van sofosbuvir, en aanvullend of die data kunnen worden geëxtrapoleerd, al dan niet met ondersteunde studies met een lagere bewijslast, naar de relevante subgroepen. De EMA geeft aan dat er noodzaak bestaat voor interferonvrije behandeling van chronische HCV en is van mening dat er geen extra studies verlangd kunnen worden van sofosbuvir in combinatie met interferon.¹¹ Op basis van de registratietekst van sofosbuvir is interferonvrije behandeling, bij therapie-naïeve patiënten die niet gecontra-indiceerd zijn of anderszins niet in aanmerking komen voor interferon, aan de orde bij patiënten met genotype 2 of 3 en patiënten die geïndiceerd zijn voor levertransplantatie. Ook is er evidentie op basis van de PHOTON-1 studie voor de effectiviteit van sofosbuvir en ribavirine, zonder interferon, bij patiënten met co-infectie met HIV.

Met betrekking tot relatieve prognostische factoren zijn onder andere, naast de HCV genotypes 1 t/m 6, eerder falen op therapie en co-infecties, varianten van het IL28B gen, de virale belasting en de mate van leverfibrose/(decompenseerde) cirrose van belang. Er zijn daarnaast nog aanwijzingen dat patiënten met genotype 1b een betere response hebben op antivirale therapie dan patiënten met genotype 1a.¹⁰ Er zijn, voor zover bekend, geen aanwijzingen dat deze factoren tussen de verschillende studies dermate verschillen dat dit een aannemelijke verklaring kan zijn voor de uitkomsten. In de beschrijving van de evidentie is voor zover mogelijk onderscheid gemaakt tussen cirrotische en non-cirrotische patiënten. In de studies met sofosbuvir waren patiënten met ernstige fibrose of cirrose voldoende representatief in de studies en was de fractie patiënten met ernstige fibrose of cirrose over het algemeen vergelijkbaar als of zelfs groter (NEUTRINO) dan in eerdere relevante studies.

De fabrikant heeft zelf een (Duitstalige) ongepubliceerde systematische review³² uitgevoerd met meta-analyses die als historische controles kunnen dienen bij de vergelijkingen. In die review is echter niet opgenomen op basis van welke zoek-, inclusie- en exclusiecriteria de literatuursearch heeft plaatsgevonden. Ook worden patiëntkarakteristieken onvoldoende of niet beschreven en ontbreekt een beschrijving van de interne validiteit van de gebruikte studies. Daar waar mogelijk is daarom in deze beoordeling gebruik gemaakt van de originele belangrijkste studies van de betreffende behandelingen waarmee wordt vergeleken.

HCV genotype 1

Sofosbuvir is bij patiënten met HCV genotype 1, het meest voorkomende genotype, alleen onderzocht bij therapie-naïeve patiënten. Uit de indirecte vergelijkingen lijkt de 12-weekse behandeling waarvan sofosbuvir deel uitmaakt tenminste even effectief als of effectiever dan de behandelstrategieën met boceprevir of telaprevir van 12, 24 of 44 weken. Ondersteuning van deze data bestaat eruit dat er een grotere fractie patiënten met leverschade in de NEUTRINO-studie is opgenomen vergeleken met de registratiestudies van boceprevir of telaprevir. Opgemerkt dient te worden dat in de verschillende studies met verschillende gradiëringen is gewerkt voor wat betreft de status van leverfibrose of levercirrose.

Sofosbuvir voor behandeling van therapie-naïeve patiënten met HCV genotype 1 zonder toevoeging van interferon is alleen geïndiceerd (als 24-weekse behandeling) bij patiënten die niet in aanmerking komen voor interferon of dit niet tolereren. Omdat er voor patiënten met contra-indicatie voor pegIFNα geen behandelalternatieven zijn, zou een vergelijking moeten worden gemaakt met 'best supportive care'. Er is beperkte evidentie op basis van de PHOTON-1 trial met dit interferonvrijeschema met sofosbuvir bij patiënten met co-infectie met HIV en preliminaire, ongepubliceerde data uit fase 2 onderzoeken. De EMA noemt echter op basis van de ondersteunende studies QUANTUM en SPARE de behandeling met sofosbuvir en ribavirine bij deze patiënten 'inoptimized but by no means inefficient'. De EMA verwacht dat er een grote groep patiënten geïndiceerd is voor deze behandelcombinatie maar wijst ook op toekomstige studies met de combinatie sofosbuvir en ledipasvir (een NS5A-inhibitor).

Er is geen evidentie van sofosbuvir, al dan niet in combinatie met interferon, voor patiënten die een eerdere (gefaalde) behandeling hebben ondergaan voor HCV genotype 1. Er kan dan ook geen vergelijking worden gemaakt met de REALIZE en RESPOND-2 trials waarin telaprevir resp. boceprevir bij deze patiënten is onderzocht. De EMA geeft echter aan dat er geen virale resistentie kan optreden bij

behandeling met interferon/ribavirine (omdat deze geen viraal aangrijpingspunt hebben waartegen het virus door selectie kan muteren) en dat er geen kruisresistentie bestaat tussen sofosbuvir en bestaande direct-acting antiviral agents (d.w.z. boceprevir en telaprevir).¹¹

HCV genotype 2 en 3

In de FISSION trial is aangetoond dat de 12-weekse behandelcombinatie sofosbuvir en ribavirine non-inferieur is aan een 24-weekse behandelcombinatie van pegIFN α en ribavirine bij therapie-naïeve patiënten. De controle-arm is qua responsepercentages zeer vergelijkbaar met eerdere studies met dit behandelregime. Opvallend is echter de relatief lage responsepercentages voor sofosbuvir bij genotype 3 vergeleken met pegIFN α en ribavirine. De in de VALENCE-trial gehanteerde 24-weekse behandeling van sofosbuvir en ribavirine leidt echter tot responses tot boven de 90% waaruit kan worden afgeleid dat therapie-naïeve patiënten met HCV genotype 3, en dan met name die patiënten met negatievere prognostische kenmerken, baat zouden kunnen hebben bij een langere behandeling dan bij genotype 2.

Patiënten met HCV genotype 2 of 3 die niet in aanmerking kwamen of wilden komen voor interferon-gebaseerde therapie (POSITRON-studie) of die eerder faalden op therapie met interferon na tenminste 12 weken behandeling (FUSION-studie) behalen aanzienlijke responspercentages met sofosbuvir in combinatie met ribavirine. Het is aannemelijk dat patiënten in de POSITRON en VALENCE-studies (stakers op of niet in aanmerking voor interferon) een betere prognose hebben dan in de FUSION-studie (non-responders). De POSITRON-studie is in de vergelijking waarschijnlijk het minst relevant, omdat slechts 8% van de patiënten de studie binnen 12 weken staakte als gevolg van bijwerkingen terwijl 43% niet in aanmerking kwam voor interferon-gebaseerde therapie in verband met contra-indicaties en bij 49% was het de persoonlijke wens van de patiënt om niet met interferon behandeld te willen worden.

12-weekse behandeling van patiënten met HCV genotype 2 leidt bij zowel cirrotische als non-cirrotische patiënten met HCV genotype 2 in de POSITRON-studie en bij non-cirrotische patiënten in de FUSION-studie tot responspercentages van meer dan 90%. Bij patiënten met genotype 2 met levercirrose in de FUSION-studie lijkt een langere behandelduur (16 weken in plaats van 12 weken) bevorderlijk (SVR: 60% resp. 78%), alhoewel dit om kleine patiëntenaantallen gaat.

Analoog aan de therapie-naïeve patiëntengroep in de FISSION-trial zijn de responspercentages voor patiënten met HCV genotype 3 minder hoog dan bij genotype 2, maar lijkt een langere behandelduur te leiden tot responspercentages van rond de 60% (16 weken, FUSION-trial) of 60-85% (24 weken, VALENCE-trial, afhankelijk van aanwezigheid van levercirrose). Dit is relevant aangezien op basis van de directe vergelijking de effectiviteit van sofosbuvir bij 12-weekse behandeling in de FISSION en FUSION-trials relatief beperkt is. Op basis hiervan is in marktregistratie van sofosbuvir en ribavirine (zonder interferon) voor HCV genotype 3 een behandelduur van 24 weken gespecificeerd.¹²

Voor patiënten die niet in aanmerking komen of eerder faalden op interferon-gebaseerde therapie zijn volgens de richtlijnen geen behandelalternatieven aan te bevelen. Vergelijking met bijvoorbeeld pegIFN α en ribavirine is dan ook in principe niet relevant, er zijn echter ook geen studies met pegIFN α en ribavirine bij deze patiëntengroep met voldoende *level of evidence* om mee te vergelijken. Desalniettemin leidt de combinatie sofosbuvir/ribavirine bij 12 tot 24-weekse behandeling bij deze patiënten tot responspercentages gelijk aan of groter dan bij de standaardbehandeling (interferon en ribavirine) bij patiënten die wel in aanmerking kwamen hiervoor.

HCV genotype 4, 5 of 6

De EMA stelt dat gezien de geringere prevalentie deze subtypes historisch gezien behandeld worden volgens het HCV genotype 1 regime (zonder boceprevir of telaprevir). Ook in studies werden deze patiënten doorgaans samengenomen bij de behandeling van genotype 1, met de aanname dat de resultaten extrapoleerbaar zijn in combinatie met gegevens over *in vitro* gevoeligheid. Er is een hoge SVR (bij de weliswaar kleine onderzochte patiëntenpopulatie) geconstateerd bij deze genotypes bij behandeling met sofosbuvir. In combinatie met de aangetoonde gelijke *in vitro* gevoeligheid voor sofosbuvir tussen de verschillende genotypes en afwezigheid van aanwijzingen voor resistentie of andere mogelijkheden die verminderde effectiviteit van sofosbuvir bij deze genotypen kunnen doen vermoeden brengt dit de EMA er toe te concluderen dat de effectiviteit van sofosbuvir robuust is tussen de verschillende genotypes.¹¹ Ondanks de zeer beperkte bewijslast voor de effectiviteit van sofosbuvir bij deze genotypes kan er, mede gezien de stelling van de EMA, geen additionele onderzoeken worden verwacht en zal moeten worden aangenomen dat de resultaten van behandeling met sofosbuvir bij patiënten met HCV genotype 1 extrapoleerbaar zijn naar de patiëntenpopulatie met HCV genotype 4, 5 of 6.

Co-infecties

Voor wat betreft sofosbuvir zijn er preliminaire data beschikbaar op basis van de PHOTON-1 studie die, op basis van een indirecte vergelijking, suggereren dat sofosbuvir met ribavirine ten minste even effectief is als bestaande behandelingen (boceprevir/telaprevir in combinatie met pegIFN α en ribavirine) voor HCV

genotype 1. Het aantal patiënten met levercirrose is minimaal in deze studies. De vergelijking voor HCV genotypes 2 en 3 afzonderlijk is moeilijk omdat deze genotypes in de eerdere onderzoeken zijn samengenomen en alleen bij therapie-naïeve patiënten zijn uitgevoerd. Voor zover een vergelijking mogelijk is zijn de responspercentages met sofosbuvir en ribavirine na 12-24 weken behandeling hoger dan die van pegIFNα en ribavirine na 48 weken. De vergelijkingen worden verder bemoeilijkt omdat de concomitante HIV-behandeling niet goed kan worden vergeleken tussen de studies. Gezien de lage incidentie van HCV genotypes 4, 5 en 6 zal de incidentie voor deze genotypes waarbij sprake is van co-infectie met HIV nihil zijn. Voor patiënten met co-infectie met HIV moet daarom de evidentie voor de behandeling met sofosbuvir en ribavirine worden geëxtrapoleerd naar HCV genotypes 4, 5 en 6.

Er is geen evidentie beschikbaar voor behandeling met sofosbuvir van chronische HCV met andere co-infecties (al dan niet in combinatie met HIV). De incidentie van deze patiëntengroepen zijn echter dermate klein, dat geen aanvullende studieresultaten verwacht mogen worden. Daarom, alsmede gezien het natuurlijk beloop in deze patiëntengroepen, is het acceptabel dat de onderbouwing van de effectiviteit van sofosbuvir bij deze patiëntengroepen berust op extrapolatie van de effectiviteit van sofosbuvir in patiëntengroepen zonder co-infectie.

Levertransplantatie

Na follow-up post-transplantatie bij patiënten behandeld met sofosbuvir met ondetecteerbaar HCV RNA ten tijde van transplantatie was bij 38% toch weer HCV RNA detecteerbaar. Bovendien is het merendeel van de patiënten nog niet geanalyseerd. Hoewel interferon en ribavirine zijn gecontra-indiceerd bij gedecompenseerde levercirrose (wat een indicatie is voor levertransplantatie), wat inclusie bemoeilijkt, is er één recent gepubliceerde gerandomiseerde studie uitgevoerd in deze setting. Responspercentages waren weliswaar lager dan voor sofosbuvir, maar zijn op basis van *intention to treat*-analyse, in tegenstelling tot de resultaten met sofosbuvir welke alleen zijn gerapporteerd voor patiënten met ondetecteerbaar HCV RNA ten tijde van transplantatie. Dat maakt dat geen goede indirecte vergelijking kan worden gemaakt.

Er is geen evidentie beschikbaar over behandeling met sofosbuvir post-transplantatie.

Op basis van de effectiviteit van sofosbuvir op basis van bestaande studieresultaten en het natuurlijk beloop bij deze patiënten is het acceptabel dat de onderbouwing van de effectiviteit van sofosbuvir bij deze patiëntengroepen berust op extrapolatie van de effectiviteit van sofosbuvir in andere patiëntengroepen.

Conclusie.

De kwaliteit van het merendeel van het beschikbare bewijs naar de effectiviteit van sofosbuvir vergeleken met de relevante standaardbehandelingen is laag vanwege indirecte vergelijkingen van prospectieve cohorten van verschillende studies van uiteenlopende grootte en de noodzaak tot subgroepanalyses. Daartegenover staat dat het vertrouwen in de resultaten wordt vergroot omdat de gevonden uitkomsten op SVR consistent en responses veelal groter zijn, op basis van indirecte vergelijkingen met de huidige standaardbehandelingen. Ook zijn er geen concrete aanwijzingen dat het verschil in effect tussen de behandelingen met sofosbuvir en de standaardbehandelingen kunnen worden toegeschreven aan verschillen in prognostische factoren van de in de studies geïnccludeerde patiënten.

Bij patiënten met genotype 1 leidt, met inachtneming van de methodologische beperkingen van de indirecte vergelijking, behandeling met sofosbuvir, pegIFNα en ribavirine tot hogere responspercentages dan behandeling met gepegyleerd interferon alfa 2a of 2b (pegIFNα), ribavirine en telaprevir/boceprevir. De gevonden effecten kunnen worden geëxtrapoleerd naar de zeldzamere HCV genotypes 4 t/m 6 en naar de behandelervaren patiënten. Voor therapie-naïeve patiënten met HCV genotype 2 en 3 zijn de responspercentages met sofosbuvir en ribavirine ook hoger vergeleken met de standaardbehandeling, pegIFNα en ribavirine. Patiënten die faalden na tenminste 12 weken interferongebaseerde therapie behaalden met sofosbuvir responspercentages die vergelijkbaar waren met de standaardbehandeling voor therapie-naïeve patiënten (pegIFNα en ribavirine) bij deze genotypes. De effectiviteit van sofosbuvir bij patiënten met co-infecties, of patiënten die in aanmerking komen voor levertransplantatie of een levertransplantatie hebben ondergaan kan niet op basis van onderzoek met voldoende bewijslast worden vastgesteld. Het betreft echter zeer kleine patiëntenaantallen met een bekend (zeer ongunstig) natuurlijk beloop. Voor deze patiëntengroepen kan worden aangenomen dat de evidentie van de effectiviteit zoals geconstateerd bij andere patiëntengroepen naar deze groepen kan worden geëxtrapoleerd.

3b Ongunstige effecten

Evidentie.

Er zijn geen aanwijzingen dat de verschillende genotypes samenhangen met een ander profiel van ongunstige effecten, waardoor deze samengenomen kunnen worden gepresenteerd (tabel 14). Er zijn geen sofosbuvir-specifieke ongunstige effecten waargenomen.¹¹

In de NEUTRINO-studie waarin sofosbuvir in combinatie met pegIFNa en ribavirine is gegeven, trad bij 15% van de patiënten graad 3 of hogere ongunstige effecten op tijdens de 12-weekse behandeling, leidend tot studiediscontinuatie bij 2,4%. Bij de ribavirine/pegIFNa-arm in de FISSION trial (24 weken) was de incidentie graad 3 of hogere ongunstige effecten 19%, leidend tot studiediscontinuatie bij 12%. In de 12-weekse sofosbuvir-armen van de FISSION, FUSION en POSITRON-studies samen trad bij 7% graad 3 of hogere ongunstige effecten op, met een 1,4% studiediscontinuatie als gevolg van ongunstige effecten.¹¹

De belangrijkste bijwerkingen van telaprevir en boceprevir komen overeen en bestaan uit soms ernstige anemie met verhoogde bloedtransfusiebehoefte, neutropenie en trombopenie. Bij telaprevir is ook ernstige huiduitslag, met name reversibele rash, geconstateerd. Daarbij moet opgemerkt worden dat telaprevir doorgaans 12 weken aan de therapie wordt toegevoegd en boceprevir 20-32 weken.^{8,9,14,43}

Anemie, dyspnoe, faringitis, rash, misselijkheid, slapeloosheid en anorexia worden sterk gerelateerd aan ribavirine terwijl pegIFNa kan leiden tot beenmergsuppressie, vermoeidheid, myalgie, koorts, griepachtige symptomen en depressie. Bovendien zijn er aanwijzingen dat ribavirine carcinogeen is.¹⁶ In de pegIFNa/ribavirine-arm van de FISSION-trial werden graad 3 en 4 laboratoriumwaarden voor wat betreft hemoglobine, lymphocyten en neutrofielen gerapporteerd bij 10%, 11% resp. 15%; bij de sofosbuvir + pegIFNa/ribavirine arm in de NEUTRINO-studie was dit 25%, 5% resp. 20% en bij sofosbuvir/ribavirine in de FISSION, POSITRON en FUSION-studies was dit 10%, 1% en <1%.¹¹

De EMA geeft aan dat er bij speciale populaties, zoals bij ernstige lever- of nierziekte, of bij HIV co-infectie, geen specifieke ongunstige effecten van sofosbuvir optraden. Wel is bij patiënten met gecompenseerde cirrose een grotere frequentie van anemie en neutropenie waargenomen ten opzichte van patiënten met minder ernstige leverziekte, wat overeenkomt met gegevens bekend over interferon/ribavirine.¹¹

Discussie.

Sofosbuvir voegt weinig ongunstige effecten toe aan behandelingen met pegIFNa en ribavirine. De bijwerkingenprofielen komen sterk overeen met de bekende ongunstige effecten van ribavirine en pegIFNa. Door de kortere therapie kan de incidentie ongunstige effecten worden beperkt en wellicht is mede hierdoor ook de studiediscontinuatie bij patiënten behandeld met sofosbuvir relatief klein. Door vervanging van boceprevir en telaprevir met sofosbuvir kunnen de ongunstige effecten specifiek gerelateerd aan deze middelen worden verminderd. Een interferonvrije behandeling met sofosbuvir en ribavirine, van toepassing bij patiënten met HCV genotype 2 of 3 of patiënten met HCV die in aanmerking komen voor levertransplantatie, leidt daarnaast tot minder en minder ernstige (interferon-gerelateerde) ongunstige effecten.

Tabel 14. Ongunstige effecten van sofosbuvir, pegIFNa, ribavirine, telaprevir en boceprevir^{11,12,14-16,43,44}

	<i>SOF+PR</i>	<i>SOF+RBV</i>	<i>PR*</i>	<i>PR+telaprevir</i>	<i>PR+boceprevir</i>
Meest frequent	Anemie, neutropenie, verlaagd lymfocyten-aantal, verlaagd bloedplaatjes. Anorexie. Slapeloosheid. Duizeligheid, hoofdpijn. Dyspnoe, hoesten. Diarree, misselijkheid, braken. Verhoogd bloed bilirubine. Rash, pruritis. Arthralgie, myalgie. Rillingen, vermoeidheid, griepachtige ziekte, irriteerbaarheid, pijn, pyrexie.	Verlaagd hemoglobine. Slapeloosheid. Hoofdpijn. Misselijkheid. Verhoogd bloed bilirubine. Vermoeidheid, irriteerbaarheid.	Virale infectie, faryngitis. Anemie, neutropenie. Anorexie. Depressie, angst, slapeloosheid. Hoofdpijn, duizeligheid, verminderde concentratie. Dyspnoe, hoest. Diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, droge mond. Alopecia, dermatitis, pruritis, droge huid. Myalgie, arthralgie, musculoskeletale pijn. Pyrexie, rillingen, pijn, asthenie, vermoeidheid, reactie op de injectieplaats, irriteerbaarheid. Verlaagd gewicht.	Anemie. Misselijkheid, diarree, braken, hemorroiden, proctalgie. Pruritis, rash.	Anemie, neutropenie. verminderde eetlust. Angst, depressie, slapeloosheid, prikkelbaarheid. Duizeligheid, hoofdpijn. Hoest, dyspnoe. Diarree, misselijkheid, braken, droge mond, dysgeusie. Alopecia, droge huid, pruritis, uitslag. Arthralgie, myalgie. Asthenie, rillerigheid, vermoeidheid, koorts, griepachtige ziekte. Gewichtsverlies.
Ernstig	Anemie. Neutropenie, trombopenie.	Anemie.	Virale infectie. anemie, neutropenie, trombopenie. Koorts. Depressie, suïcide. Retinopathie. Uveo-encefalitis. Maligne nieuwvorming in de lever.	Anemie (noodzaak tot behandeling met epoëtine of bloedtransfusie, dosisreductie of staken), ernstige huidreacties waaronder 'drug rash with eosinophilia and systemic symptoms' (DRESS) en Stevens-Johnson-syndroom	Anemie (noodzaak tot behandeling met epoëtine of bloedtransfusie, dosisreductie of staken), neutropenie, trombopenie, bronchitis, infecties, tachycardie, acuut myocard-infarct, retinopathie, doofheid, suïcide

* De ongunstige effecten van pegIFNa 1a en 1b komen qua profiel en incidentie grotendeels overeen.

Afkortingen: SOF: sofosbuvir; PR: gepegyleerd interferon α -2a of 2b + ribavirine; RBV: ribavirine

Conclusie.

Ten opzichte van de bestaande behandelingen leidt sofosbuvir niet of nauwelijks tot meer of ernstigere ongunstige effecten. Gerapporteerde ongunstige effecten hangen veelal samen met de bekende bijwerkingenprofielen van pegIFNa en/of ribavirine. Omdat bij een aantal groepen bestaande medicatie kan worden vervangen (boceprevir of telaprevir bij HCV genotype 1 en pegIFNa bij HCV genotype 2 of 3) en de behandelduur van sofosbuvir doorgaans korter is dan bestaande therapieën, kan de incidentie van bijwerkingen worden verkleind en/of kan er sprake zijn van een gunstiger bijwerkingenprofiel ten opzichte van bestaande behandelingen.

3c1 Ervaring

Tabel 15. Ervaring met sofosbuvir en vergeleken behandelingen*

	Sofosbuvir	pegIFNa	Ribavirine	Boceprevir	Telaprevir
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x			x	x
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren					
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x	x		

*Bron: criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie.

De ervaring met pegIFNa en ribavirine is ruim, die met sofosbuvir, boceprevir en telaprevir beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

Sofosbuvir: Geen

pegIFNa: Voorgeschiedenis van ernstige, reeds bestaande hartziekte, met inbegrip van instabiele of ongecontroleerde hartziekte, tijdens de zes voorafgaande maanden. Ernstige verzwakkende medische toestand. Auto-immune hepatitis of een voorgeschiedenis van een auto-immuunziekte. Ernstige leverstoornissen of een gedecompenseerde levercirrose. Reeds bestaande schildklieraandoening tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een klassieke behandeling. Epilepsie en/of stoornissen van het centraal zenuwstelsel. Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en cirrose en een Child-Pugh score van ≥ 6 hebben. Combinatie met telbivudine. Neonaten en kinderen tot 3 jaar oud. Bestaan van of voorgeschiedenis bij pediatrie patiënten van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of een zelfmoordpoging.

Ribavirine: Zwangerschap. Borstvoeding. Voorgeschiedenis van ernstige, reeds bestaande hartziekte, met inbegrip van instabiele of ongecontroleerde hartziekte, tijdens de zes voorafgaande maanden. Ernstige verzwakkende medische toestand. Chronische nierinsufficiëntie, patiënten met creatinineklaring <50 ml/minuut en/of onder hemodialyse. Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-classificatie B of C) of gedecompenseerde levercirrose. Hemoglobinepathieën (bijvoorbeeld thalassemie, sikkelcelanemie).

Telaprevir: Gelijktijdige toediening van stoffen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende gebeurtenissen. Gelijktijdige toediening van klasse-Ia- of -III-antiarritmica, behalve intraveneus lidocaïne. Gelijktijdige toediening met werkzame stoffen die CYP3A sterk induceren.

Boceprevir: Patiënten met auto-immuunhepatitis. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die voor klaring in hoge mate afhankelijk zijn van CYP3A4/5 en waarbij verhoogde plasmaconcentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen. Zwangerschap.

Specifieke groepen:

Sofosbuvir: De veiligheid en werkzaamheid van sofosbuvir zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten < 18 jaar en bij patiënten met gedecompenseerde cirrose of een ernstige nierfunctiestoornis. Gebruik van sofosbuvir tijdens de zwangerschap vermijden.

pegIFNa: Bij patiënten met verminderde nierfunctie moeten de patiënten gecontroleerd worden en dosisverlagingen worden toegepast in geval van bijwerkingen. Dosisaanpassing is noodzakelijk bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium. Patiënten met een voorgeschiedenis van decompensatie cordis, myocardinfarct en/of vroegere of huidige hartritimestoornissen dienen nauwlettend gevolgd te worden. Bij cardiale (vooral supraventriculaire) hartritimestoornissen en bij een verlenging van de stollingsparameters kan een onderbreking van de therapie nodig zijn. Patiënten die hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertonen dienen te worden onderzocht op longfunctiefalen of longinfiltratie. Indien nodig moet dan de behandeling worden onderbroken, of stopgezet en behandeld te worden met corticosteroiden. Bij tekenen of symptomen van auto-immuunziekten dient het voortzetten van de behandeling te worden heroverwogen. Als het Vogt-Koyanagi-Haradas (VKH-)syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroidetherapie worden besproken. Er is mogelijk een verband met verhoogde afstoting van nier- en levertransplantaten. Waar mogelijk dient behandeling bij kinderen en adolescenten na de groeispuurt plaats te vinden. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH). Tijdens de behandeling dienen patiënten met HIV co-infectie nauwgezet gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van leverdecompensatie (waaronder ascites, encephalopathie, varicesbloeding, verminderde synthese functie van de lever: bijv. Child-Pugh score van 7 of hoger). Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn en die zowel antiretrovirale (ARV) als anti-hepatitis behandeling krijgen, moeten nauwlettend worden gevolgd, met beoordeling van hun Child-Pugh score tijdens de behandeling. Bij

patiënten die een leverdecompensatie ontwikkelen moet hun anti-hepatitis behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de ARV-behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Ribavirine: Patiënten met decompensatio cordis, myocardinfarct, en/of vroegere of huidige aritmieën in de anamnese moeten nauwgezet worden gevolgd. Het wordt aanbevolen om bij patiënten met reeds bestaande cardiale afwijkingen voorafgaand aan en tijdens de behandeling electrocardiogrammen te maken. Bij patiënten met normaal ALT kan progressie van fibrose gemiddeld langzamer plaatsvinden dan bij patiënten met verhoogd ALT. Het gebruik wordt niet aangeraden bij kinderen en adolescenten < 18 jaar. Bij patiënten met verminderde nierfunctie dient ribavirine uitsluitend te worden gebruikt als dat van wezenlijk belang wordt geacht. De behandeling dient met de uiterste voorzichtigheid te worden begonnen (of te worden voortgezet als een verminderde nierfunctie tijdens de behandeling ontstaat) en een intensieve controle van de hemoglobineconcentraties, met corrigerende maatregelen als dat nodig mocht blijken, dient tijdens de gehele behandelingsperiode te worden uitgevoerd.

Telaprevir: Over het gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten die hemodialyse behoeven, ouderen en patiënten jonger dan 18 jaar zijn geen of beperkte klinische gegevens.

Boceprevir: Zwangeren, kinderen en patiënten met HCV-HIV of HCV-HBV co-infectie: onvoldoende klinische gegevens.

Interacties:

Sofosbuvir: Sofosbuvir dient niet gebruikt te worden in combinatie met middelen die P-gp of BCRP induceren, maar kan wel gelijktijdig worden toegediend met middelen die P-gp of BCRP remmen. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir met modafinil, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, oxcarbazepine, rifabutine, rifapentine of St. Janskruid wordt niet aangeraden. Sofosbuvir dient niet samen te worden gebruikt met rifampicine.

pegIFNa: Verhoging van de activiteit van CYP2D6 en CYP2C8/9 is waargenomen, maar niet in die van CYP1A2, CYP3A4 of N-acetyltransferase. Er is onder hoge methadondosis een risico op verlenging van QTc mogelijk. Toevoeging aan ribavirine met azathioprine dient te worden vermeden.

Ribavirine: Vanwege de lange halfwaardetijd blijft het risico op interacties tot 2 maanden na het stoppen aanwezig. In vitro remt ribavirine de fosforylering van zidovudine en stavudine. Gelijktijdig gebruik met didanoside en zidovudine wordt niet aangeraden. Ribavirine kan interfereren met het azathioprinemetabolisme en gelijktijdige behandeling dient te worden vermeden.

Telaprevir: Telaprevir niet toedienen in combinatie met stoffen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van het enzym CYP3A4 en waarvan verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige/levensbedreigende gebeurtenissen, zoals alfuzosine, amiodaron, bepridil, kinidine, astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, moederkoornalkaloiden (o.a. ergotamine), statinen, sildenafil, tadalafil, oraal toegediend midazolam of triazolam. Telaprevir niet toedienen in combinatie met klasse 1A of IIIa anti-aritmica, behalve intraveneus lidocaïne. Telaprevir niet toedienen in combinatie met sterke CYP3A4 inductoren, zoals rifampicine, sing-janskruid, carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital, vanwege lagere blootstelling en verlies van werkzaamheid van telaprevir.

Boceprevir: Boceprevir is een krachtige remmer van CYP3A4/5 en is een substraat voor P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdig gebruik van drospirenon en boceprevir wordt niet aanbevolen onder omstandigheden die predisponeren voor hyperkaliëmie zoals gebruik van kaliumsparende antidiuretica.

Waarschuwingen en voorzorgen:

pegIFNa: Ernstige effecten op het centrale zenuwstelsel zijn waargenomen, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging, agressief gedrag, moordzuchtige ideeën. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Een behandeling bij volwassen patiënten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen, mag pas worden ingesteld nadat een gepaste individuele diagnose en behandeling van de psychiatrische aandoening zijn gegarandeerd. Patiënten waarbij ook verslavingsproblematiek een rol speelt hebben een hoger risico op (verergering van) psychiatrische stoornissen. Alle patiënten zouden een oogonderzoek moeten

ondergaan bij of voor het begin van de behandeling in het bijzonder bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie, zoals diabetes mellitus of hypertensie. Iedere patiënt die klachten heeft over oculaire symptomen, inclusief verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Bij aanhoudende pyrexie moeten andere oorzaken worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lage CD4-tellingen en bij patiënten waarbij de behandeling wordt opgestart met geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster en die gevoelig zijn voor lichte metabolische beschadiging van de lever. Patiënten moeten adequaat gehydrateerd worden en vochttoediening kan noodzakelijk zijn. Patiënten moeten tweemaal per dag grondig tanden poetsen en regelmatig tandonderzoek laten doen. Vooraleer een therapie te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden. In geval van schildklierdisfunctie kan de behandeling worden voortgezet indien de TSH-spiegels binnen het normale bereik kunnen worden gehouden met geneesmiddelen. Controle van lipidenconcentraties wordt aanbevolen. Bij gelijktijdige behandeling met ribavirine wordt het toevoegen van zidovudine aan de behandeling niet aanbevolen.

Ribavirine: Een potentieel carcinogeen effect van ribavirine kan niet uitgesloten worden. In preklinisch onderzoek werd een significant teratogeen en/of embryocide potentie aangetoond. Bij patiënten met HIV

co-infectie in combinatie met HAART bestaat er een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen en het ontstaan van leverdecompensatie. Voorafgaand aan de therapie moeten bij alle patiënten standaard hematologische testen en bloedonderzoek worden uitgevoerd. Laboratoriumonderzoek moet na 2 en na 4 weken therapie worden uitgevoerd en daarna periodiek als daar klinisch aanleiding toe is. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met lage CD4-waarden.

Telaprevir: In verband met risico op anemie moeten het hemoglobinegehalte van het bloed en andere laboratoriumbepalingen voor en tijdens de behandeling met telaprevir regelmatig gecontroleerd worden. Adequate anticonceptie moet worden toegepast tijdens behandeling met telaprevir. Hormonale anticonceptie kan onbetrouwbaar worden tijdens behandeling en maximaal 2 maanden na behandeling met telaprevir.

Boceprevir: Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die drospirenon bevatten als er omstandigheden zijn die hen predisponeren voor hyperkaliëmie of patiënten die kaliumsparende diuretica gebruiken. Klinische gegevens wijzen op een risico van QT-verlenging (congenitale lange QT, hypokaliëmie) met boceprevir.

Discussie.

Boceprevir en telaprevir kennen meer interacties met andere middelen dan sofosbuvir. Een behandeling met sofosbuvir in plaats van boceprevir of telaprevir is daarom breder toepasbaar dan een behandeling met boceprevir of telaprevir. pegIFNa kent veel contra-indicaties, interacties en waarschuwingen en voorzorgen en bovendien moet er regelmatig (laboratorium)onderzoek worden uitgevoerd. Sofosbuvir kent deze beperkingen niet en daarom is een behandeling met sofosbuvir in plaats van pegIFNa breder toepasbaar dan een behandeling met pegIFNa. Ribavirine kent ook veel contra-indicaties en waarschuwingen en voorzorgen en ook bij ribavirine bestaat de noodzaak op intensieve controles van laboratoriumwaarden. Bovendien is de toepasbaarheid van ribavirine bij patiënten met co-infectie met HIV beperkter dan bij patiënten met monoïnfectie HCV. Omdat sofosbuvir altijd in combinatie met ribavirine dient te worden toegediend, zal de toepasbaarheid van ribavirine de meest beperkende factor zijn. Aangezien ribavirine in alle behandelingschema's onderdeel uitmaakt van de standaardtherapie, zal dit voor iedere therapie in even grote mate gelden.

Conclusie.

Een behandeling waaraan sofosbuvir is toegevoegd is breder toepasbaar dan diezelfde behandeling waaraan telaprevir of boceprevir is toegevoegd. Een behandeling met sofosbuvir is tevens breder toepasbaar dan een behandeling met pegIFNa. Omdat sofosbuvir altijd ten minste in combinatie met ribavirine dient te worden toegediend, zal de toepasbaarheid van ribavirine de meest beperkende factor zijn in de toepasbaarheid van de therapie als geheel.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 16. Gebruiksgemak van sofosbuvir, pegIFNa, ribavirine, telaprevir en boceprevir^{12,14-16,43,44}

	<i>Sofosbuvir +PR</i>	Sofosbuvir + RBV	<i>PR</i>	<i>PR + telaprevir</i>	<i>PR + boceprevir</i>
toedieningswijze	Oraal, s.c., oraal	Oraal, oraal	S.c., oraal	S.c., oraal, oraal	S.c., oraal, oraal
toedieningsfrequentie	1 dd, 1x per week, 2dd	1 dd, 2dd	1x per week, 2dd	1x per week, 2dd, 3dd	1x per week, 2dd, 3dd
toedieningsduur	12 tot 24 weken	12 tot 24 weken	24-48 weken	24-48 weken (telaprevir: 12 weken)	24-48 weken (boceprevir: 20-32 weken)

Afkortingen: PR: gepegyleerd interferon- α 2a/2b en ribavirine; RBV: ribavirine; s.c.: subcutaan; pegIFNa: gepegyleerd interferon- α 2a/2b

Discussie.

Sofosbuvir dient éénmaal per dag oraal te worden ingenomen. Ribavirine dient tweemaal per dag oraal te worden ingenomen. pegIFNa wordt éénmaal per week per subcutane injectie toegediend. Telaprevir en boceprevir dienen driemaal per dag (iedere 8 uur resp. iedere 7-9 uur) oraal te worden ingenomen.

Op geleide van 'response-guided therapy', met uitzondering van stopcriteria bij onvoldoende respons, duurt een behandeling van HCV genotype 1 met telaprevir of boceprevir 24 of 48 weken. Behandeling met sofosbuvir duurt 12 weken voor deze groep. Behandeling voor genotype 2 en 3 op basis van PR duurt doorgaans 24 weken, behalve bij negatieve prognostische factoren, waarbij 48 weken wordt aangeraden. Gebruikelijke behandeling met sofosbuvir en ribavirine bij genotype 2 duurt 12 weken, bij genotype 3 24 weken.

Gebruikelijke behandeling met sofosbuvir bij patiënten met genotype 4, 5 of 6 duurt 12 weken, en met PR 48 weken (met uitzondering van patiënten met HCV genotype 4 een lage virale belasting: 24 weken).

Conclusie.

Behandeling met sofosbuvir is aanmerkelijk korter dan de tot nu toe gebruikelijke behandelingen en maakt, ingeval van vervanging van een behandeling met pegIFN α , wekelijkse subcutane injectie overbodig. Gezien de noodzaak tot tweemaaldaagse inname van ribavirine kan gesteld worden dat toevoeging van sofosbuvir aan een behandeling met ribavirine tot nauwelijks extra beperkingen in het gebruiksgemak leidt. Het gebruiksgemak van een behandeling met sofosbuvir is daarmee groter dan het gebruiksgemak van een behandeling op basis van pegIFN α , ribavirine en, indien van toepassing, telaprevir en boceprevir.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Sofosbuvir leidt in indirecte vergelijkingen tot consistent hogere virusklaring dan de tot nu toe gebruikelijke behandelingen. Dit, en de constatering dat er geen concrete aanwijzingen zijn dat de verschillen in effecten kunnen worden toegeschreven aan verschillen in patiëntkarakteristieken in de klinische studies, maakt dat er ondanks de matige bewijsvoering toch voldoende vertrouwen kan worden uitgesproken in de gevonden effecten van sofosbuvir. Er zijn geen aanwijzingen dat er virale resistentie kan optreden tegen sofosbuvir door eerdere behandelingen met ofwel interferon ofwel boceprevir en telaprevir. Er kan worden aangenomen dat de evidentie over de effectiviteit van sofosbuvir bij therapie-naïeve patiënten kan worden geëxtrapoleerd naar behandelervaren patiënten. De effectiviteit van sofosbuvir bij patiënten met co-infecties, of patiënten die in aanmerking komen voor levertransplantatie of een levertransplantatie hebben ondergaan kan niet op basis van onderzoek met voldoende bewijslast worden vastgesteld. Het betreft echter zeer kleine patiëntenaantallen met een bekend (zeer ongunstig) natuurlijk beloop. Voor deze patiëntengroepen kan worden aangenomen dat de evidentie van de effectiviteit zoals geconstateerd bij andere patiëntengroepen naar deze groepen kan worden geëxtrapoleerd.

Bij de groepen waarbij sofosbuvir boceprevir of telaprevir (HCV genotype 1) of interferon (HCV genotype 2 of 3) kan vervangen, leidt een behandeling tot een gunstiger bijwerkingenprofiel. Daarnaast kan doorgaans, vanwege de kortere behandelduur, de incidentie van bijwerkingen worden beperkt vergeleken met bestaande behandelingen. Tevens kunnen de beperkingen in toepasbaarheid van interferon bij interferonvrije behandelingen met sofosbuvir worden voorkomen.

Bij de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassen patiënten heeft sofosbuvir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de relevante bestaande standaardbehandelingen.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

“Klinische studies met sofosbuvir, uitgevoerd bij patiënten met alle genotypen, tonen consistent hoge SVRs voor de geregistreerde behandelregimes, ook na falen op interferon-gebaseerde behandeling en voor voorgaande null-responders. Sofosbuvir kan worden gecombineerd met antiretrovirale middelen bij patiënten met HIV co-infectie zonder compromis op de SVR. (...) Klinische studies tonen geen additionele bijwerkingen die aan sofosbuvir kunnen worden gerelateerd. Door de aanzienlijk kortere behandelduur met sofosbuvir van 12 weken ten opzichte van 48 weken bij standaard interferon-gebaseerde behandeling, kunnen patiënten de IFN-gerelateerde bijwerkingen beter verdragen. (...) Sofosbuvir is breed toepasbaar (...) [en heeft] een hoog gebruiksgemak. Met de introductie van sofosbuvir is genezing voor nagenoeg alle HCV patiënten op termijn mogelijk zonder de nadelige effecten van de huidige middelen. Sofosbuvir is derhalve niet vergelijkbaar met enig ander middel in het GVS en dient op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering te worden opgenomen.”

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

De klinische studies met sofosbuvir kennen een matige bewijskracht maar laten in indirecte vergelijkingen consistent hoge SVRs zien voor een aantal groepen. Bij de groepen waarbij sofosbuvir interferon kan vervangen, leidt een behandeling tot een gunstiger bijwerkingenprofiel en kunnen, vanwege de kortere behandelduur, de bijwerkingen in de tijd worden beperkt. Dit geldt ook voor groepen waarbij sofosbuvir telaprevir of boceprevir vervangt. Daarbij kunnen de beperkingen in toepasbaarheid van interferon bij interferonvrije behandelingen met sofosbuvir worden voorkomen. Of genezing op termijn mogelijk is voor nagenoeg alle HCV patiënten door de introductie van sofosbuvir zal moeten blijken uit additioneel onderzoek.

5. Literatuur

1. Mathei C, Buntinx F, Van DP. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. J Viral Hepat 2002;9:157-73.
2. Schneeberger PM, Keur I, van d, V, et al. Hepatitis C virus infections in dialysis centers in The Netherlands: a national survey by serological and molecular methods. J Clin Microbiol 1998;36:1711-5.
3. Werkgroep Chronische hepatitis-C-virusinfectie. Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-C-virusinfectie. Nederlands Genootschap van Maag-darm-leverartsen, 2011. Geraadpleegd in September 2011 via http://www.mdl.nl/uploads/240/474/7019_krt_mdh_hepatitis_c_12.pdf.
4. EMA. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
5. van SH, Boland GJ, van Erpecum KJ. Hepatitis C: changing genotype distribution with important implications for patient management. Neth J Med 2006;64:96-9.
6. de Vries MJ, te RB, van Nieuwkerk CM. Genotype distribution amongst hepatitis C patients in The Netherlands. Neth J Med 2006;64:109-13.
7. World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. 2004. via http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf.
8. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport boceprevir (Victrelis). 2011. via <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2012/1202-boceprevir-victrelis/1202-boceprevir-victrelis/boceprevir+%28Victrelis%29.pdf>.
9. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport telaprevir (Incivo). 2011. via <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2012/1202-telaprevir-incivo/1202-telaprevir-incivo/telaprevir+%28Incivo%29.pdf>.
10. Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn hepatitis C monoïnfectie. 2011. via http://www.mdl.nl/uploads/240/1336/Richtlijn_HCV_definitief_t.b.v_website.pdf.
11. EMA. CHMP EPAR Assessment Report sofosbuvir (Sovaldi). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf.
12. EMA. Sofosbuvir (Sovaldi) Summary of product characteristics (SPC). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
13. European AIDS Clinical Society. Guidelines 7.0 October 2013. 2013. via http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf.
14. EMA. SPC telaprevir (Incivo). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
15. EMA. SPC PegIntron. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
16. CBG. SPC Ribavirine. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h26746.pdf>.
17. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;365:1014-24.

18. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:597-605.
19. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:86-96.
20. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.
21. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2839-48.
22. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009;49:22-31.
23. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2013;57:1752-62.
24. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;369:678-9.
25. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-77.
26. Gilead Sciences I. Interim synoptic clinical study report (CSR): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 weeks in Treatment nNaive and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection (VALENCE). 2013.
27. Gilead Sciences I. Second Interim Synoptic Clinical Study Report (CSR): A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects (PHOTON-1). 2013.
28. Gilead Sciences I. Interim Synoptic Clinical Study Report (CSR): An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant (TRANSPLANT). 2013.
29. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
30. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
31. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-34.
32. Gilead Sciences I. Chronische Hepatitis C. 2013.
33. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100-7.
34. Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:459-68.
35. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
36. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.

37. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:142-52.
38. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004;18:F27-F36.
39. Crespo M, Sauleda S, Esteban JI, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2007;14:228-38.
40. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med* 2004;351:451-9.
41. Cargnel A, Angeli E, Mainini A, et al. Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients on HAART. *Antivir Ther* 2005;10:309-17.
42. Iorio A, Marchesini E, Awad T, et al. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004888.
43. EMA. SPC boceprevir (Victrelis). 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
44. EMA. SPC Pegasys. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
45. Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-C-virusinfectie. 2008. via http://www.mdl.nl/uploads/240/474/7019_krt_mdh_hepatitis_c_12.pdf.
46. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. 2013.
47. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) & Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014. via <http://www.hcvguidelines.org/>.
48. Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren. Richtlijn HIV. 2013. via <http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/Hoofdpagina>.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 14 april 2014.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Voorlopig FK-advies:

Vanwege relatief hoge virusklaring, kortere behandelduur en gunstiger bijwerkingenprofiel heeft behandeling van patiënten met chronische hepatitis C genotype 1 met sofosbuvir de voorkeur boven die met boceprevir of telaprevir, toegevoegd aan gepegyleerd interferon alfa 2a of 2b en ribavirine. Voor de andere HCV genotypes heeft sofosbuvir met ribavirine de voorkeur boven de behandeling op basis van gepegyleerd interferon alfa 2a of 2b en ribavirine. Op basis van extrapolatie van bovengenoemde evidentie kan worden aangenomen dat sofosbuvir ook ingezet kan worden bij eerder behandelde patiënten met HCV, pre- en postlevertransplantatie behandeling en bij HCV-patiënten met co-infecties. De verwachting is dat op korte termijn meer studies worden gepubliceerd alsmede nieuwe antivirale middelen op de markt komen, waardoor de behandeling van chronische HCV in de nabije toekomst verder zal evolueren.

Farmaco-Economisch (FE) rapport voor
sofosbuvir (Sovaldi®) bij de behandeling van
chronische hepatitis C virus infectie

Ten behoeve van de beoordeling voor opname op bijlage 1B
van het GVS

Datum 12 mei 2014
Status Definitief

Inhoud

Samenvatting—5

Inleiding—7

1	Methoden—9
1.1	Literatuurstudie—9
1.2	Keuze vergelijkende behandeling—9
1.3	Analyse techniek—12
1.3.1	Soort analyse—12
1.3.2	Economisch model—12
1.3.2.1	Modelstructuur—12
1.3.2.2	Gezondheidstoestanden—13
1.3.2.3	Modelaannames—14
1.3.2.4	Cyclusduur—15
1.3.2.5	Cohortgrootte—15
1.3.2.6	Moment van instroom in model—16
1.3.2.7	Tijdshorizon—16
1.3.2.8	Perspectief—16
1.3.2.9	Discontering—16
1.4	Inputgegevens—17
1.4.1	Studiepopulatie—17
1.4.2	Effectiviteit—18
1.4.2.1	Klinische effecten/overgangskansen—18
1.4.2.2	Kwaliteit van leven en utiliteiten—23
1.4.3	Mortaliteit—24
1.4.4	Kosten—25
1.4.4.1	Directe medische kosten—25
1.4.4.2	Directe niet-medische kosten—27
1.4.4.3	Indirecte niet-medische kosten—27
1.5	Gevoeligheidsanalyses—28
1.5.1	Gevoeligheidsanalyses—28
1.5.1.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—28
1.5.1.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—29
1.5.1.3	Scenarioanalyses—29
2	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—30
2.1	Incrementele en totale effecten—30
2.2	Incrementele en totale kosten—31
2.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—32
2.4	Gevoeligheidsanalyses—32
2.4.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—32
2.4.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—33
3	Discussie en Conclusies—41
4	Literatuur—42

Samenvatting

In het kader van de pakketbeoordeling van extramurale geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van sofosbuvir (Sovaldi®) voor patiënten met chronische hepatitis C virus infectie. Hierbij stelt de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast voor de beoordeling van sofosbuvir ten behoeve van vergoeding van sofosbuvir middels het basispakket. Het farmaco-economisch onderzoek heeft als doel om bij de chronische hepatitis C virus infectie de kosteneffectiviteit van sofosbuvir in de dagelijkse praktijk te onderbouwen. Hierbij is de WAR tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model met een levenslange tijdshorizon en vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is sofosbuvir vergeleken met verschillende behandelcombinaties van interferon, ribavirine en/of een proteaseremmer. Dit is afhankelijk van het genotype, de behandelgeschiedenis, de interferongeschiktheid en of de patiënt HCV mono-geïnficeerd is of een co-infectie heeft met HIV.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert een totaal aantal QALYs per patiënt van 15,7 tot 22,2 na inzet van sofosbuvir. De gezondheidswinst varieert van -0,97 tot 3,9 QALY per patiënt ten opzichte van de verschillende vergelijkende behandelregimes.

Kosten

In het model zijn directe medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bij behandeling met sofosbuvir variëren van €55.655 tot €111.741. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt variëren van €2.862 tot €93.389 ten opzichte van de kosten bij de verschillende vergelijkende behandelregimes.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €5.770 tot €79.227 per LYG en van €4.385 tot €104.263 per QALY ten opzichte van de verschillende vergelijkende behandelregimes.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie in kosten van sofosbuvir, kosten van een patiënt zonder cirrose, toename utiliteit na behandeling en de overgangskans van geen cirrose naar cirrose.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat sofosbuvir kosteneffectief is ten opzichte van de verschillende vergelijkende behandelregimes bij een grens van € 20.000/QALY varieert van 0% (GT2 TE HIV+) tot 91% (GT1 TN IFN+) afhankelijk van de subgroep. Bij een grens van € 80.000 per QALY varieert de kans, dat sofosbuvir kosteneffectief is van 0,8% (GT3 TN HIV+) tot 100% (GT1 TN IFN+) afhankelijk van de subgroep.

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met sofosbuvir in combinatie met ribavirine en/of interferon een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van chronische hepatitis C virus infectie.

De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteitanalyse van sofosbuvir bij de behandeling van chronische hepatitis C virus infectie van voldoende methodologische kwaliteit is. De kosteneffectiviteit varieert sterk per onderzochte subgroep. Bij de interpretatie van de resultaten moet wel rekening worden gehouden met de volgende algemene en meer specifieke kritiekpunten bij de analyse:

- Bij het vaststellen van de therapeutische waarde (zie Farmacotherapeutisch rapport) is al gebleken dat niet voor alle patiëntengroepen voldoende evidentie bestaat over de effectiviteit, maar dat gebruik gemaakt is van extrapolatie. Omdat in de FE-analyse van dezelfde gegevens gebruik wordt gemaakt, dient hiermee rekening te worden gehouden bij de interpretatie. Tevens heeft dit ertoe geleid dat niet voor alle subgroepen de kosteneffectiviteit bepaald kon worden door het ontbreken van effectiviteitsdata.
- De beroepsgroep geeft aan dat er een sterk vermoeden bestaat dat sofosbuvir in patiënten met ernstige leverziekte (F3- F4) kosteneffectiever zal zijn dan in de patiënten met milde leverziekte (F0-F1). Dit onderscheid in groepen is niet onderzocht in deze FE-analyse.
- De beroepsgroep geeft aan dat er nog onvoldoende gegevens in Nederland beschikbaar zijn over zorggebruik, kosten en kwaliteit van leven, omdat er geen systematisch onderzoek naar is verricht. De aannames in de FE-analyse zijn volgens hen gebaseerd op rapportage en overleg met een aantal behandelaren in het veld en dat mag niet als hard bewijs worden opgevat. Het is daarom moeilijk in te schatten in hoeverre de resultaten de Nederlandse praktijk voldoende weerspiegelen.
- Op dit moment gebeurt veel op geneesmiddelengebied van HCV behandeling. In de nabije toekomst worden veel nieuwe middelen verwacht, waarmee in deze FE-analyse nog geen rekening gehouden kon worden.

Specifieke kritiekpunten:

- De studiepopulatie zoals gebruikt in het model is niet helemaal representatief voor de Nederlandse klinische praktijk.
- Een onderbouwing van de representativiteit van de gebruikte kwaliteit van leven gegevens voor de Nederlandse situatie ontbreekt.
- Het is niet duidelijk of de utiliteiten onderling vergelijkbaar zijn omdat er gebruik gemaakt is van verschillende bronnen.
- De schatting van zorggebruik en kosten had systematischer moeten gebeuren.
- De indirecte kosten hadden bepaald moeten worden op basis van meer betrouwbare gegevens.
- De kosteninput in het model is niet op een transparante manier weergegeven.

Inleiding

Ten behoeve van opname in het basispakket beoordeelt het Zorginstituut Nederland de kosteneffectiviteit van sofosbuvir (Sovaldi®) voor de behandeling van chronische hepatitis C virus infectie. De toetsing door het Zorginstituut Nederland betreft de therapeutische waardebepaling, de kostenconsequentieraming en de bepaling van de kosteneffectiviteit, conform de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek¹. Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor sofosbuvir is geregistreerd en waarvoor het Zorginstituut Nederland een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld¹. De WAR heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analysetechniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyses

Deze farmaco-economische beoordeling is samen met de beoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt om tot een oordeel over de vergoeding van sofosbuvir middels het basispakket te komen.

Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor sofosbuvir. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "In combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C (HCV) bij volwassen patiënten". Zie ook tabel 1.

Tabel 1. Sofosbuvir: geregistreerde indicaties, behandelcombinaties en -duur¹

<i>Indicatie</i>	<i>Combinatie</i>	<i>Behandelduur</i>
Chronische HCV genotype 1, 4, 5 of 6	Sofosbuvir + pegIFNα + ribavirine	12 weken
	Sofosbuvir + ribavirine (alleen bij patiënten die niet in aanmerking komen voor pegIFNα of dit niet verdragen)	24 weken
Chronische HCV genotype 2	Sofosbuvir + ribavirine	12 weken
Chronische HCV genotype 3	Sofosbuvir + pegIFNα + ribavirine	12 of 24 weken
	Sofosbuvir + ribavirine	24 weken
Chronische HCV in afwachting van levertransplantatie	Sofosbuvir + ribavirine	Tot levertransplantatie

Aandoening en verloop van de ziekte

Sinds 1989 is het hepatitis C virus vastgesteld als de meest voorkomende oorzaak van het type hepatitis dat daarvoor werd aangeduid als 'non-A, non-B hepatitis'. HCV is een lid van de *flaviviridae* virusfamilie net als onder andere de verwekkers van gele koorts en dengue. Het is een ribonucleïnezuur (RNA) virus. Van de diverse genotypen van het HCV worden het genotype 1 en 4 gekenmerkt door een slechtere respons op antivirale therapie met interferon en ribavirine. Genotypen 1, 2 en 3 komen vooral voor in Europa, de V.S. en Australië, genotype 4 vooral in het Midden-Oosten. Chronische hepatitis C virusinfectie ontstaat door parenterale transmissie, meestal door besmetting via intraveneus druggebruik of door transfusie met besmet bloed of bloedprodukten.² Door toegenomen alertheid en bescherming is de transmissie in medische settings sterk afgenomen.³ De incubatietijd van infectie met hepatitis C-virus (HCV) duurt ongeveer 7-8 weken waarin bij 20% van de patiënten icterus (gele huidverkleuring) optreedt. Na 1-2 weken wordt het HCV-RNA in serum detecteerbaar. Na 7-8 weken is het serumgehalte van het enzym alanine aminotransferase (ALAT) verhoogd tot ongeveer 15 maal de bovengrens van normaal. Ongeveer 85% van de patiënten met HCV infectie ontwikkelt chronische hepatitis met een doorgaans indolent beloop. Bij één op de drie patiënten wordt de diagnose per toeval gesteld in het kader van bloeddonatie of medisch onderzoek. Bepaling van anti-HCV antilichamen draagt bij aan de diagnose, naast bepaling van de virus RNA waarden en het virus genotype. Met leverbiopsie wordt het meest accuraat matige van ernstige chronische hepatitis onderscheiden. Extrahepatische verschijnselen zijn o.a. reumatische symptomen, huidafwijkingen, glomerulonefritis en depressieve symptomen.

Epidemiologie

Het aantal mensen met chronische HCV-infectie in Nederland wordt geschat op 15.000 tot 60.000.⁴ De prevalentie is hoger bij hemodialysepatiënten, hemofiliepatiënten die stollingsconcentraat voor 1992 kregen, gedetineerden en intraveneuze druggebruikers. HCV maakt wereldwijd 20% uit van alle gevallen van acute hepatitis en 70% van chronische hepatitis. HCV is de meest frequente indicatie voor levertransplantatie. In de V.S. en Europa heeft ongeveer 30% van met HIV-geïnfecteerde patiënten co-infectie met HCV.⁵ Ongeveer de helft van de HCV populatie in Nederland is besmet met genotype 1; 10% genotype 2; 30% genotype 3 en 10% genotype 4. De prevalentie van genotype 5 en 6 is zeer klein.^{6,7}

Ziektebelasting

Cohortonderzoeken laten zien dat na 25 tot 35 jaar bij 5-12% van de geïnfecteerde patiënten sprake is van cirrose met complicaties zoals ascites, encefalopathie, varicesbloedingen en hepatocellulair carcinoom. Van de HCV-geïnfecteerde patiënten is 25% in staat het virus spontaan te klaren en 75% ontwikkelt een chronische infectie. Genotype 1 hepatitis C is het moeilijkst te behandelen en komt in Nederland het meest voor. De gemiddelde *disability weight* van hepatitis C dragerschap is geschat op 0,075.⁸

Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van sofosbuvir in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in sofosbuvir in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van sofosbuvir ten opzichte van de standaardbehandelingen bepaald.

1 Methoden

1.1 Literatuurstudie

De fabrikant heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd naar economische evaluatiestudies en kwaliteit van leven studies van behandeling van chronische HCV. In een appendix geven zij een uitgebreid overzicht van de zoektermen en het aantal gevonden hits. De literatuurstudies zijn uitgevoerd tot en met oktober 2013.

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline, Embase, CRD (Centre for Review and Dissemination) databases (DARE, NHS-EED en HTA)* tot en met oktober 2013. De zoektermen die werden gebruikt staan vermeld in een appendix van het FE-dossier.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de uitgevoerde literatuurstudie en het gebruik daarvan in deze FE beoordeling

1.2 Keuze vergelijkende behandeling

In het farmacotherapeutisch rapport staat uitgebreid beschreven hoe de huidige behandelregimes voor chronische HCV er uitzien. De huidige behandelregimes bestaan afhankelijk van genotype, behandelverleden, interferon geschiktheid en/of een HIV co-infectie uit een combinatie van interferon, ribavirine en/of de protease remmers telepravir of boceprevir. Bij chronische HCV infectie met genotype 1 is de huidige standaardbehandeling volgens de Nederlandse richtlijn pegIFNa en ribavirine voor 24 of 48 weken in combinatie met telaprevir of boceprevir. Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor antivirale therapie geeft de richtlijn aan dat er geen behandelaanbevelingen kunnen worden gegeven vanwege lage kans op respons. Dit geldt vooral voor patiënten met een eerdere nulrespons met cirrose. Voor patiënten met genotype 2, 3 of 4 is de standaardbehandeling een therapie van 24 of 48 weken met pegIFNa en ribavirine. Bij genotype 5 of 6 is een behandeling van 48 weken met pegIFNa en ribavirine aangewezen.

De richtlijn van de Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren geeft aan dat er bij de behandeling van chronische HCV genotype 1, bij co-infectie met HIV, afhankelijk van de antivirale behandeling van HIV, gekozen kan worden voor boceprevir of telaprevir in combinatie met pegIFNa + ribavirine. Dezelfde schema's als bij HCV genotype 1 monoïnfectie kunnen worden aangehouden.⁹ Patiënten met HIV co-infectie die niet in aanmerking komen voor boceprevir of telaprevir kunnen 24, 48 of 72 weken worden behandeld met pegIFNa + ribavirine.^{9,10}

De richtlijn geeft geen specifieke aanwijzingen voor het behandelen van patiënten die in aanmerking komen voor levertransplantatie. PegIFNa en ribavirine zijn bovendien gecontra-indiceerd bij ernstige leverstoornissen of gedecompenseerde levercirrose.^{11,12} De relevante behandeling waarmee moet worden vergeleken is dientengevolge 'best supportive care'.

Patiënten die al met antivirale behandelingen behandeld zijn maar niet voldoende responderen (treatment-experienced patiënten) kunnen worden onderscheiden in drie groepen:

- 1) nul responders (HCV RNA level is niet verlaagd met tenminste 2 log IU/mL bij week 12 of patiënten hebben nooit ondetecteerbare HCV RNA bereikt gedurende een behandeling van minimaal 24 weken),
- 2) Partiële responders (HCV RNA level is gezakt met tenminste 2 log IU/mL bij 12 weken behandeling maar HCV RNA was nog steeds detecteerbaar bij 24 weken),
- 3) relapsers (HCV RNA werd ondetecteerbaar tijdens de behandeling, maar verdween weer na beëindiging van behandeling).

Genotype 1 patiënten die falen op IFN+RBV behandeling moeten herbehandeld worden met IFN+RBV en boceprevir of telaprevir. Voor andere genotypen stellen de Europese richtlijnen dat alleen herbehandeld moet worden bij patiënten met een urgente indicatie voor behandeling, en/of als er bewijs is voor een inadequate exposure voor IFN of RBV.

Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor IFN behandeling, is er geen alternatieve behandeling en deze patiënten zullen dus onbehandeld blijven.

Voor HIV geïnfecteerde HCV patiënten worden dezelfde behandelingen aanbevolen als voor mono- geïnfecteerden, echter kunnen de behandelduren oplopen tot 72 weken voor GT1 en tot 48 weken voor GT2 en GT3. Bij HIV patiënten mogen geen proteaseremmers voorgeschreven worden vanwege mogelijke interactie met de HIV medicatie.

De aanvrager geeft in tabel 14 van hun FE-dossier een uitgebreid overzicht van alle denkbare vergelijkende behandelingen die in het FE-model onderzocht kunnen worden. Door het onderscheid in genotype, falen op voorgaande behandeling, het wel of niet in aanmerking komen voor IFN behandeling en/of co-infectie met HIV zouden er 37 scenario's in het model doorgerekend moeten worden. In tabel 2 worden alle scenario's gepresenteerd die met het FE-model doorgerekend kunnen worden.

Tabel 2: Behandelingen per genotype en subgroep zoals gebruikt in het FE-model

Nr.	Patiënten	Sofosbuvir behandeling	Vergelijkende behandeling
Genotype 1			
1A1	GT1 TN IFN+	SOF+IFN+wbRBV 12 wk	IFN2a+wb15RBV 48 wk
1A2			IFN2b+wb15RBV 48 wk
1A3			Telaprevir (750 mg elke 8 uur)+IFN2a+wb15RBV 24 of 48 wk*
1A4			Boceprevir (800 mg drie keer per dag)+IFN2b+wb15RBV (48 wk)
1B	GT1 TN IFN-	SOF+wbRBV 24 wk	Geen behandeling
1C1	GT1 TN HIV+	SOF+wbRBV 24 wk	IFN2a+wbRBV 48 wk
1C2			Geen behandeling
Genotype 2			
2A1	GT2 TN IFN+	SOF+wbRBV 12wk	IFN2a+RBV 24 wk
2A2			IFN2b+RBV 24 wk
2B	GT2 TN IFN-	SOF+wbRBV 12 wk	Geen behandeling
2C	GT2 TE IFN-	SOF+wbRBV 12 wk	Geen behandeling
2D1	GT2 TE IFN+	SOF+wbRBV 12 wk	Geen behandeling
2D2			IFN2a+RBV 48 wk
2D3			IFN2b+RBV 48 wk

2E1	GT TN HIV+	SOF+wbRBV 12 wk	IFN2a+wb15RBV 48 wk
2E2			IFN2b+wb15RBV 48 wk
2F1	GT2 TE HIV+	SOF+wbRBV 24 wk	IFN2a+wb15RBV 48 wk
2F2			IFN2b+wb15RBV 48 wk
Genotype 3			
3A1	GT3 TN IFN+	SOF+wbRBV 24 wk	IFN2a+RBV 24 wk
3A2			IFN2b+RBV 24 wk
3A3		SOF+IFN2a+wbRBV	IFN2a+RBV 24 wk
3A4			IFN2b+RBV 24 wk
3B	GT3 TN IFN-	SOF+wbRBV 24 wk	Geen behandeling
3C	GT3 TE IFN-	SOF+wbRBV 24 wk	Geen behandeling
3D1	GT3 TE IFN+	SOF+IFN2a+wbRBV 12 wk	IFN2a+RBV 48 wk
3D2			IFN2b+RBV 48 wk
3D3			Geen behandeling
3D4		SOF+wbRBV 24 wk	IFN2a+RBV 48 wk
3D5			IFN2b+RBV 48 wk
3D6			Geen behandeling
3 ^E 1	GT3 TN HIV+	SOF+wbRBV 24 wk	IFN2a+wb15RBV 48 wk
3 ^E 2			IFN2b+wb15RBV 48 wk
3F1	GT3 TE HIV+	SOF+wbRBV 24 wk	IFN2a+wb15RBV 48 wk
3F2			IFN2b+wb15RBV 48 wk
3F3			Geen behandeling
Genotype 4/5/6			
4A1	GT 4/5/6 TN	SOF+IFN2a+wbRBV 12 wk	IFN2a+wb15RBV 48 wk
4A2			IFN2b+wb15RBV 48 wk

* afhankelijk van stopregels en rapid viral response status

TN=treatment naive, TE= treatment experienced, IFN+ is geschikt voor interferon behandeling, IFN - is ongeschikt voor interferon behandeling, HIV+ is HIV co-infected, wk=weken, SOF= sofosbuvir 400 mg per dag, IFN2a= peg-interferon 2a 180 microgram per week, IFN2b= peg-interferon 2b 1,5 microgram per kg per week, wbRBV= ribavirine gebaseerd op lichaamsgewicht (1000-1200 mg per dag), wb15RBV= ribavirine gebaseerd op lichaamsgewicht 15 mg/kg per dag, RBV= ribavirine 800 mg per dag

Discussie: Uit het FT-rapport blijkt dat sofosbuvir bij de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassen patiënten een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de relevante bestaande standaardbehandelingen. Sofosbuvir leidt in indirecte vergelijkingen tot consistent hogere virusklaring dan de tot nu toe gebruikelijke behandelingen. Dit, en de constatering dat er geen concrete aanwijzingen zijn dat de verschillen in effecten kunnen worden toegeschreven aan verschillen in patiëntkarakteristieken in de klinische studies, maakt dat er ondanks de matige bewijsvoering toch voldoende vertrouwen kan worden uitgesproken in de gevonden effecten van sofosbuvir. Er zijn geen aanwijzingen dat er virale resistentie kan zijn tegen sofosbuvir door eerdere behandelingen met ofwel interferon ofwel boceprevir en telaprevir. De evidentie over de effectiviteit van sofosbuvir bij therapie-naïeve patiënten kan daarom worden geëxtrapoleerd naar behandelervaren patiënten. De effectiviteit van sofosbuvir bij patiënten met co-infecties, of patiënten die in aanmerking komen voor levertransplantatie of een levertransplantatie hebben ondergaan kan niet op basis van onderzoek met voldoende bewijslast worden vastgesteld. Het betreft echter zeer kleine patiëntenaantallen met een bekend (zeer ongunstig) natuurlijk beloop. Voor deze patiëntengroepen kan de evidentie van de effectiviteit zoals geconstateerd bij andere patiëntengroepen naar deze groepen worden geëxtrapoleerd.

Vanwege de afwezigheid van klinische effectiviteitsdata in een aantal groepen zijn FE-analyses van deze groepen achterwege gelaten: zoals de eerder behandelde

patiënten met GT 1, 4, 5 en 6, patiënten die in aanmerking komen voor levertransplantatie en de HCV patiënten met andere co-infecties dan HIV. Ditzelfde geldt voor de GT1 therapieën met een HCV/HIV co-infectie waarbij alleen vergeleken wordt met IFN+RBV zonder een proteaseremmer, terwijl volgens de richtlijnen deze patiënten dezelfde schema's hebben als HCV mono-infectie patiënten. De klinische effectiviteitsdata van triple therapie zijn ook in deze patiëntengroep te mager om iets te kunnen zeggen over de kosteneffectiviteit van sofosbuvir in deze patiëntengroep ten opzichte van triple therapie. Daarnaast wordt door de aanvrager in de beschrijving van behandelregimes per genotype en subgroep ook onderscheid gemaakt in de types eerder behandelde patiënten die niet responderen, maar dit onderscheid kan niet worden gemaakt in het model noch wordt er door de aanvrager in de resultaten over gesproken.

Conclusie: De aanvrager geeft een zo volledig mogelijk overzicht van mogelijk vergelijkende behandelingen per relevante subgroep. Enkele groepen ontbreken echter in de beschrijving door de aanvrager en in het model vanwege een gebrek aan klinische effectiviteitsdata. Voor deze subgroepen kan dus geen uitspraak worden gedaan over de kosteneffectiviteit van sofosbuvir.

1.3 Analyse techniek

1.3.1 Soort analyse

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden.

In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met sofosbuvir aan te kunnen tonen.

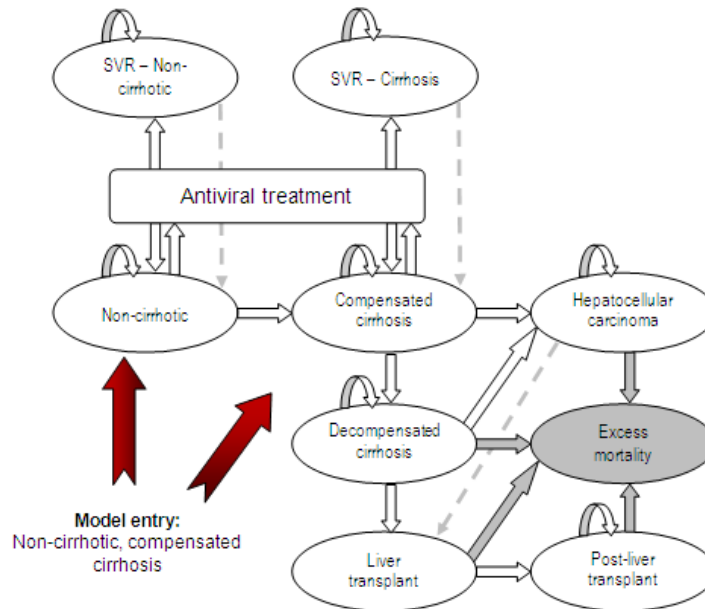
1.3.2 Economisch model

1.3.2.1 Modelstructuur

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

Het betreft een Markov model dat is ontwikkeld door de aanvrager. Patiënten zijn in het model onder behandeling of niet onder behandeling. Het model bestaat uit negen verschillende gezondheidstoestanden zoals beschreven in de volgende paragraaf. Patiënten kunnen in elke toestand overlijden. De toestand 'excess mortality' is de ziektespecifieke sterfte gerelateerd aan gedecompenseerde cirrose (deze mensen wachten op een levertransplantatie), levertransplantatie of hepatocellulair carcinoom. De gestippelde pijlen zijn de transities die alleen in gevoeligheidsanalyses zijn onderzocht.

Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor sofosbuvir bij chronische hepatitis C virus infectie.



1.3.2.2 Gezondheidstoestanden

Het model bestaat uit negen gezondheidstoestanden. In tabel 3 staan ze uiteengezet. Patiënten die het model instromen hebben naast chronische HCV gecompenseerde cirrose of geen cirrose. Deze patiënten krijgen vervolgens een antivirale behandeling en bij een sustained viral response (SVR) na de behandeling of bij een ondetecteerbare HCV RNA 12 of 24 weken na het einde van de behandeling stromen ze in de SVR- non cirrose of SVR cirrose toestand. Bij het niet bereiken van SVR gaan deze patiënten terug naar de toestand cirrose of gecompenseerde cirrose. Patiënten met gecompenseerde of gedecompenseerde cirrose kunnen hepatocellulair carcinoom krijgen. Patiënten die een levertransplantatie ondergaan kunnen overlijden of in de post levertransplantatie toestand komen. In deze post levertransplantatie toestand hebben patiënten een hoger risico om te overlijden dan in de algemene bevolking.

Tabel 3: Gezondheidstoestanden in het model

Toestand	Definitie
Patiënten zonder cirrose	Patiënten met een Fibroscan resultaat van $\leq 12,5$ kPA binnen een termijn van ≤ 6 maanden vanaf baseline/ dag 1. Patiënten met een Fibrotest score van $\leq 0,48$ en een AST: platelet ratio index (APRI) ≤ 1 uitgevoerd tijdens de screening
Patiënten met cirrose	Patiënten met een Fibroscan resultaat van $\geq 12,5$ kPA Patiënten met een Fibrotest score van $> 0,75$ en een AST:platelet ratio index (APRI) > 2 uitgevoerd tijdens de screening
Sustained viral response (SVR)- geen cirrose	Virologisch, einde van de behandeling en 12/ 24 weken
Sustained viral response	Virologisch, einde van de behandeling en 12/ 24 weken

(SVR)- cirrose	
Gedecompenseerde cirrose	Klinisch (Major symptomatisch= encephalopathie, coagulopathie, bloeding) en histologisch (cirrose)
Hepatocellulair carcinoom	Histologisch
Levertransplantatie	Major klinische interventie procedure
Post levertransplantatie	Toestand na levertransplantatie
Ziektespecifieke sterfte	Absorberende toestand, sterfte als gevolg van de ziekte
Achtergrond mortaliteit	Mortaliteit van de algemene bevolking (niet ziektespecifiek)

In de sofosbuvir studies VALENCE, FUSION, NEUTRINO, POSITRON en FISSION werd de aanwezigheid van cirrose gemeten aan de hand van de zogenaamde Fibrotest® en Fibroscan® technieken. Op de website van Hepatitis info.nl staat de Fibroscan als volgt uitgelegd: "Met de fibroscan wordt de elasticiteit van de lever gemeten. De elasticiteitswaarde wordt uitgedrukt in kilopascals (kPa) en is een maat voor de ernst van fibrose. Normaal is de elasticiteitswaarde 3-5 kPa; bij een waarde >12,5 kPa is er in principe sprake van een cirrose. Het onderzoek met de Fibroscan is een echo-onderzoek. Het apparaat werkt met geluidsgolven. Een soort microfoon, de echokop, zendt de geluidsgolven uit. Deze geluidsgolven worden omgezet in bewegende beelden die op een monitor zichtbaar zijn. Het is een eenvoudig en pijnloos onderzoek. Het onderzoek is minder goed uit te voeren bij patiënten met ernstig overgewicht en patiënten met veel vocht in de buik. Door onderzoek van de lever met behulp van de fibroscan is een leverbiopsie vaak niet nodig. Medio 2013 hebben de volgende ziekenhuizen in Nederland een fibroscan: ErasmusMC, AMC, UMC Utrecht, OLVG in Amsterdam, Isalakliniek in Zwolle, Rijnstate ziekenhuis in Arnhem."¹³ In een artikel in de NTVG over diagnostiek bij leverfibrose- of cirrose wordt de fibrotest als volgt uitgelegd: "De Fibrotest bestaat uit een combinatie van bepalingen van alanineaminotransferase (ALAT), aGT, haptoglobine, γ2-macroglobuline en apolipoproteïne A1. De uitslagen van deze biochemische serumbepalingen worden samen met de leeftijd en het geslacht van de patiënt ingevoerd in een gepatenteerd model waarvoor een licentie vereist is, op een website (www.biopredictive.com), waarna een fibrosescore gegenereerd wordt."¹⁴ Fibrose en cirrose kunnen als volgt histologisch geclassificeerd worden aan de hand van de METAVIR scores: F0= geen fibrose, F1= stervormige vergroting van de portale velden zonder septa, F2= vergroting van de portale velden met enkele septa, F3= vele septa zonder cirrose en F4=cirrose. ¹⁴ De scores uit de Fibroscan en Fibrotest worden door de aanvrager aan deze METAVIR scores gerelateerd waardoor in het model de patiënten zonder cirrose corresponderen met F0-F3 en patiënten met cirrose aan F4.

1.3.2.3 Modelaannames

In het model zijn verschillende aannames gedaan die staan beschreven in tabel 4. Deze aannames zijn door de aanvrager vergeleken en bediscussieerd tegen de aannames zoals gedaan in eerder gepubliceerde modellen. Ook zijn de aannames voorgelegd aan twee Nederlandse klinische experts en hun reacties zijn aan het dossier toegevoegd.

Tabel 4: Overzicht van gedane aannames

1	Patiënten zonder SVR hebben een jaarlijkse progressie kans van geen cirrose naar gecompenseerde cirrose, alsof ze geen antivirale behandeling ontvangen. Dit ondanks
---	--

	gering bewijs dat antivirale behandeling ook zonder SVR de ziekte progressie kan vertragen.
2	Bij patiënten met cirrose en zonder cirrose en SVR wordt aangenomen dat ze geen ziekteprogressie meer vertonen omdat het virus permanent geklaard is met geen reactivatie of herinfectie in de base case.
3	Het voorkomen van gedecompenseerde cirrose bij patiënten met hepatocellulair carcinoom wordt niet meegenomen in het model omdat verwacht wordt dat dit weinig invloed heeft op de resultaten, en er geen klinische en economische gegevens beschikbaar zijn over de invloed van het ontwikkelen van gedecompenseerde cirrose bij patiënten met hepatocellulair carcinoom.
4	Twee soorten patiënten kunnen in het model starten: patiënten zonder cirrose (gecombineerde vorm van milde en matige toestand) en patiënten met gecompenseerde cirrose.
5	De kans dat patiënten met milde HCV spontaan tot SVR komen wordt niet meegenomen in het model omdat dit niet wordt verwacht noch geobserveerd wordt in de sofosbuvir studies.
6	Er wordt uitgegaan van slechts één toestand gedecompenseerde cirrose en niet van verschillende toestanden zoals in sommige andere modellen het geval is. Dit omdat in de praktijk patiënten verschillende complicaties tegelijk zullen hebben.
7	Alle patiënten in de toestand gedecompenseerde cirrose zijn kandidaat voor levertransplantatie. In een univariate gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de invloed is als ook patiënten met HCC op de wachtlijst voor levertransplantatie staan.
8	Alleen patiënten die niet SVR bereiken zullen naar ernstigere toestanden gaan in het model. Dit betekent ook dat patiënten onder behandeling en tot 12/24 weken na het einde van de behandeling niet naar een ernstigere toestand gaan.
9	Gedurende de behandeling ervaren de patiënten een verminderde kwaliteit van leven als gevolg van de bijwerkingen van de behandelingen.
10	Tijdens de behandelperiode kunnen patiënten niet overlijden door niet aan HCV gerelateerde oorzaken
11	De transitiekansen van geen cirrose naar cirrose zijn gebaseerd op leeftijd tijdens de behandeling.
12	Achtergrondmortaliteit is hetzelfde als die in de algemene bevolking
13	Patiënten met gecompenseerde cirrose die SVR bereiken worden levenslang gevolgd in het model (met bijkomende follow-up kosten), patiënten zonder cirrose die SVR bereiken worden slechts gevolgd tot het einde van jaar 2.
14	Patiënten met hepatocellulair carcinoom kunnen geen levertransplantatie ondergaan (dus niet naar de toestand levertransplantatie gaan).

1.3.2.4 Cyclusduur

De cyclusduur is elke drie maanden in de eerste twee jaar, zodat ook de behandelingen met verschillende duur gemodelleerd kunnen worden. Na 2 jaar is de cyclusduur 1 jaar.

1.3.2.5 Cohortgrootte

In het model wordt een cohort van 10.000 patiënten gesimuleerd.

- 1.3.2.6 **Moment van instroom in model**
Patiënten stromen het model in na de diagnose van HCV en met de baseline kenmerken gerelateerd aan de verschillende behandelgroepen. Tijdens de eerste cyclus worden de kosten van HCV diagnose meegenomen voor alle cohorten. In het model kunnen verschillende maximumleeftijden ingesteld worden. In de base-case analyse gaat de aanvrager terecht uit van een maximumleeftijd van 100 jaar.
- 1.3.2.7 **Tijdshorizon**
De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Volgens de aanvrager sluit de levenslange tijdshorizon goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. In de aannames wordt echter gesteld dat de patiënten zonder cirrose die SVR bereiken slechts 2 jaar gevolgd worden. De aanname is dat als de patiënt na 2 jaar ontslagen is, deze vrij is van HCV en geen kosten of gezondheidsschade om deze reden met zich meebrengt.
- 1.3.2.8 **Perspectief**
Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.ⁱ
Deze farmaco-economische analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Maar het model kan ook vanuit het gezondheidszorgperspectief gesimuleerd worden.
- 1.3.2.9 **Discontering**
Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Discussie analysetechniek:

De aanvrager voert terecht een kostenutiliteitsanalyse uit waarbij de incrementele kosten worden gerapporteerd ten opzichte van de incrementele QALYs. De behandelingen en het ziektebeeld zullen immers een invloed hebben op de kwaliteit van leven van de patiënten.

Het model dat gebruikt wordt lijkt een valide model voor het in kaart brengen van de kosteneffectiviteit van behandelingen bij chronische HCV. De gezondheidstoestanden lijken het beloop van de ziekte goed te weerspiegelen en ook de definities lijken voldoende betrouwbaar. Aanname 12 geeft een te gunstige inschatting gegeven de grote concurrente problematiek bij deze patiënten. De aanvrager onderzoekt 25% variatie in deze achtergrondmortaliteit in een univariate gevoeligheidsanalyse.

Conclusie:

De WAR vindt de analysetechniek van voldoende kwaliteit. Het volgende kritiekpunt blijft nog staan:

- Het gelijkstellen van de achtergrondmortaliteit aan die van de algemene bevolking is een te gunstige inschatting gegeven de grote concurrente problematiek bij deze patiënten.

1.4 Inputgegevens

1.4.1 Studiepopulatie

De studiepopulatie zoals gebruikt in het model is gebaseerd op de gegevens uit de klinische trials, de opinie van een klinische expert uit de UK (prof. Dusheiko) en de systematische review van Hartwell et al. (2011).¹⁵ In tabel 5 worden de patiëntkenmerken per onderzochte indicatie uiteengezet zoals door de aanvrager gebruikt in het FE-model, met in de laatste kolom het nummer van het betreffende modelscenario uit tabel 2.

Tabel 5 Patiëntkenmerken bij behandeling met sofosbuvir en vergelijkende behandelingen per subgroep

<i>Indicatie</i>	<i>% patiënten met cirrose^a</i>	<i>Gemiddelde leeftijd bij behandeling (jaren)^b</i>	<i>Gemiddeld lichaams-gewicht (kg)^b</i>	<i>Belangrijkste studie</i>	<i>Model-scenari^o</i>
Genotype 1					
GT1 TN IFN-	19	45	79	QUANTUM en SPARE ^d	1B
GT1 TN IFN+	19	45	79	NEUTRINO, ADVANCE, ILLUMINATE, SPRINT-2	1A
GT1 TN HIV+	19	45	79	PHOTON-1	1C
Genotype 2					
GT2 TN IFN-	18	45	79	POSITRON VALENCE	2B
GT2 TN IFN+	18	40	79	FISSION VALENCE	2A
GT2 TE IFN-	18	45	79	POSITRON FUSION	2C
GT2 TE IFN+	18	45	79	FUSION en VALENCE	2D
GT2 TN HIV+	18	45	79	PHOTON 1 PHOTON 2	2E
GT2 TE HIV+	18	45	79	PHOTON 1 PHOTON 2	2F
Genotype 3					
GT3 TN IFN-	18	45	79	VALENCE	3B
GT3 TN IFN+	18	40	79	VALENCE en FISSION	3A

GT3 TE IFN-	18	45	79	VALENCE	3C
GT3 TE IFN+	18	45	79	FUSION, VALENCE LONESTAR-2	3D
GT3 TN HIV+	18	45	79	PHOTON 1 PHOTON 2	3E
GT3 TE HIV+	18	45	79	PHOTON 1 PHOTON 2	3F
Genotype 4/5/6					
GT 4/5/6 TN	21	45	79	VALENCE en NEUTRINO	4A

^a Professor Dusheiko, ^b Hartwell et al. (2011)¹⁶, ^c zie tabel 2 voor betekenis nummers, ^d SPARE is een nog niet gepubliceerde studie

Discussie studiepoulatie:

De patiëntkenmerken zoals gebruikt in het model zijn gebaseerd op de mening van een UK HCV specialist en een UK studie. Beide bronnen zijn dus niet representatief voor de Nederlandse klinische praktijk. De aanvrager heeft de patiëntkenmerken laten verifiëren door twee Nederlandse klinische experts. Zij concluderen beiden afzonderlijk dat de patiëntkenmerken niet overeen komen met de Nederlandse situatie. Ze stellen dat deze verdeling niet representatief is voor de populatie zoals deze in Nederland wordt behandeld. Twee recente studies uit Nederland laten zien dat de leeftijd iets hoger is, het gewicht waarschijnlijk hetzelfde is en het aandeel patiënten met cirrose veel hoger is. Dit bewijs komt volgens een van de experts uit 3 Nederlandse studies (CIRA, de Dieet studie van van Erpecum en de Hoog/Laag Riba studie).

Conclusie: De patiëntkenmerken van de studiepoulatie zoals gebruikt in het model zijn niet representatief voor de Nederlandse klinische praktijk.

1.4.2 Effectiviteit

1.4.2.1 Klinische effecten/overgangskansen

Voor het bepalen van de overgangskansen in het model zijn data gebruikt uit de verschillende klinische sofosbuvir studies zoals beschreven in het FT rapport en voor sommige behandelingen is nog extra literatuur gebruikt. De primaire uitkomstmaat in de sofosbuvir studies was de sustained viral response (SVR), 12 weken na het einde van de behandeling. De SVR kan gedefinieerd worden als ondetecteerbaar HCV RNA. In de base-case analyse van het model is gebruik gemaakt van de SVR gegevens uit de klinische studies. Daarnaast heeft de aanvrager een mixed treatment comparison uitgevoerd om de SVR waarden van verschillende behandelingen met elkaar te kunnen vergelijken met inachtneming van verschillen in patiëntkenmerken. In het model is een optie ingebouwd om de OR's uit deze MTC te gebruiken. De aanvrager geeft aan dat een mixed treatment comparison echter werd bemoeilijkt omdat de studies onvoldoende vergelijkbaar bleken, en daarom zijn deze resultaten door de aanvrager achterwege gelaten.

Tabel 6 geeft een overzicht van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model. Deze waarden komen overeen met de effectiviteitsgegevens zoals gerapporteerd in het gedeelte 'gunstige effecten' van het FT rapport en komen dus rechtstreeks uit de klinische

studies.

Tabel 6: Effectiviteit per genotype en subgroep zoals gebruikt in het FE-model

Behandeling	Initiële status	SVR % (n/N)	Bron
GT1 TN IFN+			
SOF+IFNa+RBV 12 wk	Geen cirrose	92,7 (253/273)*	NEUTRINO ¹⁶
	Cirrose	79,6 (43/54)*	
IFN2a+RBV 48 wk	Geen cirrose	43,6 (376/862)	McHutchison (Metavir scores F0, F1, F2 en F3) ¹⁷
	Cirrose	23,6 (26/110)	
IFN2b+RBV 48 wk	Geen cirrose	43,6 (376/862)	Aangenomen wordt dat deze gelijk zijn aan PegIFN2a
	Cirrose	23,6 (26/110)	
Telaprevir+IFN2a+RBV 24 of 48 wk*	Geen cirrose	75,4 (109+117+32)/(134+156+52)	ADVANCE ¹⁸
	Cirrose	61,9 (13/21)	
Boceprevir+IFN2b+RBV	Geen cirrose	64,1 (387/604)	Lawitz et al, 2012 ¹⁹
	Cirrose	55,0 (33/60)	
GT1 TN IFN-			
SOF+RBV 24 wk	Geen cirrose	67,6 (100/148)	QANTUM ²⁰ en SPARE ²⁰
	Cirrose	36,4 (4/11)	
Geen behandeling	Geen cirrose	0	Aanname
	Cirrose	0	
GT 1 TN HIV+			
SOF+RBV 24 wk	Geen cirrose	77,1 (84/109)	PHOTON-1 ²¹
	Cirrose	60,0 (3/5)	
IFN2a+RBV 48 wk	Geen cirrose	35,2 (51/145)	Labarga et al., 2012 (PERICO trial) ²²
	Cirrose	25,0 (35,0*0,71)	
Geen behandeling	Geen cirrose	0	Aanname
	Cirrose	0	
GT2 TN IFN+			
SOF+RBV 12wk	Geen cirrose	96,7 (29+59)/(30+61)	VALENCE ²³ en FISSION ¹⁶
	Cirrose	85,7 (2+10)/(2+12)	
IFN2a+RBV 24 wk	Geen cirrose	81,5 (44/54)	FISSION ¹⁶
	Cirrose	61,5 (8/13)	
IFN2b+RBV 24 wk	Geen cirrose	81,5 (44/54)	Aangenomen wordt dat deze gelijk zijn aan PegIFN2a
	Cirrose	61,5 (8/13)	
GT2 TN IFN-			
SOF+RBV 12 wk	Geen cirrose	93,4 ((29+85)/(30+92))	VALENCE ²³ en POSITRON ²⁴
	Cirrose	94,7 ((2+16)/(2+17))	
Geen behandeling	Geen cirrose	0	Aanname
	Cirrose	0	
GT2 TE IFN+			
SOF+RBV 12 wk	Geen cirrose	91,5 (30+24)/(33+26)	VALENCE ²³ en FUSION ²⁴
	Cirrose	82,4 (7+7)/(8+9)	
IFN2a+RBV 48 wk	Geen cirrose	35,0 (62,5%*53%+37,5%*5%)	Lagging et al. 2013 ²⁵ en Shoeb et al. 2011 ²⁶ SVRs zijn gecombineerd voor GT2 en GT3 (18% en 82% in Lagging); data is gecombineerd voor cirrose en geen cirrose
	Cirrose	35,0 (62,5%*53%+37,5%*5%)	
	Geen cirrose	35,0	
	Cirrose	(62,5%*53%+37,5%*5%)	
IFN2b+RBV 48 wk	Geen cirrose	35,0 (62,5%*53%+37,5%*5%)	
	Cirrose	35,0 (62,5%*53%+37,5%*5%)	

	Geen cirrose	0	
Geen behandeling	Cirrose	0	Aanname
GT2 TE IFN-			
SOF+RBV 12 wk	Geen cirrose	92 (30+85)/(33+92)	VALENCE ²³
	Cirrose	92 (7+16)/(8+17)	en POSITRON ²⁴
Geen behandeling	Geen cirrose	0	
	Cirrose	0	Aanname
GT2 TN HIV+			
SOF+RBV 12 wk	Geen cirrose	88 (22/25)	PHOTON-1 ²¹
	Cirrose	100 (1/1)	PHOTON-1 ²¹
IFN2a+RBV 48 wk	Geen cirrose	86 (37/43)	Labarga et al., 2012 (PERICO studie) ²² Data GT2 en GT3
	Cirrose	61,1 (86%*71,0%)	gecombineerd
IFN2b+RBV 48 wk	Geen cirrose	86 (37/43)	Aangenomen dat dit gelijk is aan Peg-IFN2a (EASL richtlijnen ²⁷)
	Cirrose	61,1 (86%*71,0%)	
GT2 TE HIV+			
SOF+RBV 24 wk	Geen cirrose	92,3 (12/13)	PHOTON-1 ²¹
	Cirrose	100 (2/2)	PHOTON-1 ²¹
IFN2a+RBV 48 wk	Geen cirrose	86 (37/43)	Labarga et al., 2012 (PERICO studie) ²² Data GT2 en GT3
	Cirrose	61,1 (86%*71,0%)	gecombineerd en TN patiënten
IFN2b+RBV 48 wk	Geen cirrose	86 (37/43)	Aangenomen dat dit gelijk is aan Peg-IFN2a (EASL richtlijnen ²⁷)
	Cirrose	61,1 (86%*71,0%)	
GT3 TN IFN+			
SOF+RBV 24 wk	Geen cirrose	93,5 (86/92)	VALENCE ²³
	Cirrose	92,3 (12/13)	VALENCE ²³
SOF+IFN2a+RBV 12 wk	Geen cirrose	97,4 (38/39)	ELECTRON ²⁰ en PROTON ²⁰
	Cirrose	83,3 (10/12)	LONESTAR-2 ²⁰
IFN2a+RBV 24 wk	Geen cirrose	71,2 (99/139)	FISSION ¹⁶
	Cirrose	29,7 (11/37)	FISSION ¹⁶
IFN2b+RBV 24 wk	Geen cirrose	71,2 (99/139)	Aangenomen dat dit gelijk is aan Peg-IFN2a (EASL richtlijnen ²⁷)
	Cirrose	29,7 (11/37)	
GT3 TN IFN-			
SOF+RBV 24 wk	Geen cirrose	93,5 (86/92)	VALENCE ²³
	Cirrose	92,3 (12/13)	VALENCE ²³
Geen behandeling	Geen cirrose	0	
	Cirrose	0	Aanname
GT3 TE IFN+			
SOF+RBV 24 wk	Geen cirrose	85 (85/100)	VALENCE ²³
	Cirrose	60 (27/45)	VALENCE ²³
SOF+IFN2a+RBV 12 wk	Geen cirrose	83,3 (10/12)	LONESTAR-2 ²⁰
	Cirrose	83,3 (10/12)	LONESTAR-2 ²⁰
IFN2a+RBV 48 wk	Geen cirrose	35,0 (62,5%*53%+37,5%*5%)	
	Cirrose	35,0 (62,5%*53%+37,5%*5%)	Lagging et al. 2013 ²⁵ en Shoeb et al. 2011 ²⁶ SVRs zijn
IFN2b+RBV 48 wk	Geen cirrose	35,0 (62,5%*53%+37,5%*5%)	gecombineerd voor GT2 en GT3 (18% en 82% in Lagging); data is gecombineerd voor cirrose en geen cirrose
	Cirrose	35,0 (62,5%*53%+37,5%*5%)	
Geen behandeling	Geen cirrose	0	
	Cirrose	0	Aanname
GT3 TE IFN-			
SOF+RBV 24 wk	Geen cirrose	85 (85/100)	VALENCE ²³

	Cirrose	60 (27/45)	VALENCE ²³
Geen behandeling	Geen cirrose	0	
	Cirrose	0	Aanname
GT3 TN HIV+			
SOF+RBV 12 wk	Geen cirrose	66,7 (24/36)	PHOTON-1 ²¹
	Cirrose	66,7 (4/6)	PHOTON-1 ²¹
IFN2a+RBV 48 wk	Geen cirrose	86 (37/43)	Labarga et al., 2012 (PERICO studie) ²² Data GT2 en GT3 gecombineerd en TN patiënten
	Cirrose	61,1 (86%*71,0%)	
IFN2b+RBV 48 wk	Geen cirrose	86 (37/43)	Aangenomen dat dit gelijk is aan Peg-IFN2a (EASL richtlijnen ²⁷)
	Cirrose	61,1 (86%*71,0%)	
GT3 TE HIV+			
SOF+RBV 24 wk	Geen cirrose	100 (8/8)	PHOTON-1 ²¹
	Cirrose	80 (4/5)	PHOTON-1 ²¹
IFN2a+RBV 48 wk	Geen cirrose	86 (37/43)	Labarga et al., 2012 (PERICO studie) ²² Data GT2 en GT3 gecombineerd en TN patiënten
	Cirrose	61,1 (86%*71,0%)	
IFN2b+RBV 48 wk	Geen cirrose	86 (37/43)	Aangenomen dat dit gelijk is aan Peg-IFN2a (EASL richtlijnen ²⁷)
	Cirrose	61,1 (86%*71,0%)	
GT4/5/6 TN IFN+			
SOF+IFN2a+RBV 12 wk	Geen cirrose	100 (33/33)	NEUTRINO ¹⁶
	Cirrose	50 (1/2)	NEUTRINO ¹⁶
IFN2a+RBV 48 wk	Geen cirrose	50 (8/16)	Gelijk aan PEGIFN2b
	Cirrose	38,6% (50%*(44%/57%))	Gelijk aan PEGIFN2b
IFN2b+RBV 48 wk	Geen cirrose	50 (8/16)	Manns et al., 2001 ²⁸ : aanname toename hetzelfde tussen alle Genotypen
	Cirrose	38,6% (50%*(44%/57%))	

* Inclusief patiënten met genotype 4,6, of 6 (11% van de studiepopulatie)

In tabel 7 worden de overgangskansen per indicatie en per leeftijdsgroep weergegeven, zoals gebruikt in het model. De overgangskansen in het model zijn voornamelijk bepaald op basis van de HTA assessments die zijn gedaan in de UK (Hartwell et al. 2011¹⁵, Shepherd et al. 2007²⁹, Grischenko et al. 2009³⁰). Er wordt aangenomen dat alle overgangskansen in het model hetzelfde zijn voor zowel mono- als HIV co-geïnfecteerde patiënten. Dit geldt echter niet voor de overgangskans van geen cirrose naar gecompenseerde cirrose. Voor de mono-geïnfecteerden zijn deze kansen gebaseerd op de studie van Thomson et al. (2008)³¹ en voor de HIV-geïnfecteerden op de studie van Thein et al. (2008)³². De overgangskansen per indicatie en per leeftijdsgroep zijn als volgt door de aanvrager berekend (ook inzichtelijk gemaakt door de aanvrager in een bijgevoegde Excel sheet met berekeningen):

- Overgangskansen van milde tot matige leverfunctiestoornissen naar cirrose toestand zijn gebaseerd op Thompson et al. (2008). Deze schattingen zijn beschikbaar voor GT1 en non GT1 voor 30, 40 en 50 jarigen.
- Voor mono-geïnfecteerde patiënten werd een drie state Markovmodel gerund voor 10, 15 en 20 jaar waarin patiënten van milde naar matige leverziekte gingen en daarna van matige leverziekte naar cirrose op basis van de eerder genoemde overgangskansen. Op basis van een post-hoc gewogen verdeling van patiënten over F0-F2 (mild) en F3 (matig) in de sofosbuvir studies startte 77% van de patiënten in de milde leverziektetoestand in het Markovmodel en 23% in de matige leverziekte toestand. Het aantal patiënten met cirrose aan het einde van 10, 15 en 20 jaar werd vervolgens geschat.
- Een ander Markovmodel werd vervolgens ontwikkeld met twee ziektestadia:

met cirrose en zonder cirrose dat de basis vormt voor het uiteindelijke FE-model.

- Solver software werd vervolgens gebruikt om de overgangskans van geen cirrose naar cirrose in het two-state Markovmodel te bepalen zodat het aantal patiënten met cirrose in de twee Markovmodellen aan het einde van de follow up periode gelijk waren. De overgangskansen werden bepaald voor een follow-up periode van 10, 15 en 20 jaar. Het two state Markovmodel werd vervolgens gesimuleerd met de drie verschillende overgangskansen. De root mean square deviation (RMSD) voor het verschil in het aantal patiënten met cirrose tussen het two en three state Markovmodel werd vervolgens geschat. De overgangskans tussen geen cirrose en cirrose met de laagste MRSD werd vervolgens geselecteerd voor het uiteindelijke FE-model.

Tabel 7: Overzicht van de overgangskansen

<i>Van</i>	<i>Naar</i>	<i>Overgangskans (jaarlijks)</i>	<i>Bron</i>
Geen cirrose (mono)	Gecompenseerde cirrose	GT1	Thomson et al. ³¹ Grishenko et al. ³⁰
		30 jaar: 0,006	
		40 jaar: 0,010	
		50 jaar: 0,016	
		Geen GT1	
Geen cirrose (HCV/HIV)	Gecompenseerde cirrose	30 jaar: 0,009	Thein et al. ³²
		40 jaar: 0,014	
		50 jaar: 0,025	
		GT1	
		30 jaar: 0,021	
Gecompenseerde cirrose	Gedecompenseerde cirrose	40 jaar: 0,016	Fattovich et al.,1997 ³³
		50 jaar: 0,014	
Gedecompenseerde cirrose	HCC	Geen GT1	Fattovich ³³
		30 jaar: 0,096	
		40 jaar: 0,061	
HCC	Dood	50 jaar: 0,041	Fattovich ³³
		0,039	
Levertransplantatie	Post levertransplantatie	0,014	Shepherd ²⁹ Fattovich ³³
		0,03	
Levertransplantatie Post levertransplantatie	Dood jaar 1	0,13	Fattovich ³³
		0,43	
Levertransplantatie Post levertransplantatie	Dood jaar 2	??	??
		0,21	
Levertransplantatie Post levertransplantatie	Dood jaar 2	0,057	Shepherd ²⁹

Discussie effectiviteitsgegevens en overgangskansen:

De effectiviteitsgegevens zoals gebruikt in het model komen goed overeen met de data zoals gepresenteerd in het FT rapport voor zover het behandelingen betreft die ook in het FT rapport beschreven staan. Er worden in het FE rapport echter SVR waarden beschreven van behandelingen die niet in het FT worden beschreven. Het

gaat daarbij om de volgende interventies: IFN+RBV bij GT1 TN IFN+; alle interventies bij GT2 TE IFN+; SOF+IFN+RBV bij GT3 TN IFN+.
De aanvrager geeft aan dat er naast deze directe SVR waarden in het model ook de OR's die resulteren uit een mixed treatment comparison gebruikt kunnen worden. Deze waarden zijn niet weergegeven in het dossier van de aanvrager, maar kunnen wel gebruikt worden in het FE-model. Ter vergelijking hadden deze waarden geplaatst moeten worden naast de directe SVR waarden zoals beschreven in tabel 6.

Conclusie:

De effectiviteitsgegevens en overgangskansen zijn van voldoende kwaliteit.

1.4.2.2

Kwaliteit van leven en utiliteiten

De Nederlandse utiliteiten voor de betreffende patiëntenpopulatie zijn voldoende bepaald.

Tabel 8 geeft de utiliteiten weer zoals gebruikt in het model. De utiliteiten per gezondheidstoestand zijn gelijk voor alle onderzochte indicaties. Alle baseline utiliteiten zijn gelijk voor mono geïnfecteerde en HIV geïnfecteerde patiënten, behalve voor patiënten zonder cirrose en patiënten met gecompenseerde cirrose. De utiliteiten zijn gebaseerd op NICE HTA assessments (Hartwell et al.¹⁵ en Shepherd et al.²⁹) die gebaseerd waren op de UK trial over milde HCV van Wright et al.³⁴.

De disutiliteiten bij behandeling met peg-interferon 2a/2b in combinatie met ribavirine zijn ook afkomstig van de NICE HTA assessments. De disutiliteiten die in het model gebruikt zijn voor behandeling met telaprevir, boceprevir en sofosbuvir zijn afkomstig van fase III klinische trials. Voor telaprevir en boceprevir zijn deze disutiliteiten hetzelfde als die gebruikt in de betreffende NICE HTA assessment. De disutiliteiten voor behandeling met sofosbuvir zijn gebaseerd op de kwaliteit van leven data uit de sofosbuvir klinische trials.³⁵ Met behulp van mapping (methodiek van Gray) zijn deze SF-36 data omgezet naar EQ-5D data. De kwaliteit van leven gevolgen van bijwerkingen zijn al verdisconteerd in de disutiliteiten tijdens behandeling. In het model worden de disutiliteiten door behandeling toegepast voor de duur van het behandelregime.

Verder wordt in het model aangenomen (net als in de NICE HTA's) dat de kwaliteit van leven afneemt naarmate HCV ernstiger wordt. Zo hebben mono-geïnfecteerde patiënten zonder cirrose een gemiddelde baseline utiliteit van 0,74, die toeneemt naar 0,79 bij een SVR na behandeling. Deze baseline utiliteit neemt af naar 0,55 bij patiënten met gecompenseerde cirrose. Bij patiënten met meer gevorderde leveraandoeningen zoals gedecompenseerde cirrose, HCC of voor levertransplantatie neemt de utiliteit nog verder af naar 0,45.

Tabel 8: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.			
	<i>Utiliteit</i>		<i>Opmerking</i>
	<i>Waarde</i>	<i>Bron</i>	
<i>Baseline utiliteiten</i>			
Geen cirrose mono-infectie	0,74	Wright et al. 2006 ³⁴	Gemiddelde van milde en matige utiliteiten op basis van 77% mild en 23% matige HCV van EQ-5D
Gecompenseerde cirrose mono-infectie	0,55	Wright et al. 2006 ³⁴	EQ-5D
Geen cirrose HIV co-infectie	0,67	Mcgreal-Bellone et al. 2012 ³⁶	Ierse studie, een abstract van een posterpresentatie
Gecompenseerde cirrose HIV co-infectie	0,38	Mcgreal-Bellone et al.	Ierse studie, een abstract van een posterpresentatie

		2012 ³⁶	
Toename utiliteit bij SVR na behandeling (mono en co infectie)	0,05	Wright et al. 2006 ³⁶	
Utiliteiten na succesvolle behandeling			
Geen cirrose mono-infectie	0,79	Berekening	0,74+0,05
Cirrose mono-infectie	0,60	Berekening	0,55+0,05
Geen cirrose co-infectie	0,72	Berekening	0,67+0,05
Cirrose co-infectie	0,43	Berekening	0,38+0,05
<i>Utiliteiten gerelateerd aan verschillende ziekte stadia (ongeacht mono of co-infectie)</i>			
Gedecompenseerde cirrose	0,45	Wright et al. 2006 ³⁴	EQ-5D
Hepatocellulair carcinoom	0,45	Wright et al. 2006 ³⁴	EQ-5D
Levertransplantatie	0,45	Wright et al. 2006 ³⁴	EQ-5D
Post-levertransplantatie	0,67	Wright et al. 2006 ³⁴	EQ-5D
Disutiliteiten door behandeling			
Boceprevir	-12,2%	NICE TA253	
IFN+RBV	-14,77%	Wright, 2006 (UK mild HCV trial)	
Sofosbuvir GT1TN	-14,52%	NEUTRINO (SF-6D)	
Sofosbuvir GT1 HIV TN	-14,52%	Aanname gelijk aan NEUTRINO (SF-6D)	
Sofosbuvir GT23 TE	-6,88%	FUSION 12 wks (SF-6D)	
Sofosbuvir GT23TE HIV	-7,6%	POSITRON (SF-6D)	
Sofosbuvir GT23 TN	-2,55%	FISSION (SF-6D)	
Sofosbuvir GT23 TN HIV	-7,60%	POSITRON (SF-6D)	
Sofosbuvir GT456 TN	-14,52%	NEUTRINO (SF-6D)	
Telaprevir	-14,27%	NICE TA252 (ADVANCE trial)	

Discussie kwaliteit van leven gegevens en utiliteiten:

De utiliteiten zoals gebruikt in het model zijn gebaseerd op een studie uit de UK en een posterabstract uit Ierland.. De literatuurstudie van de aanvrager bevatte geen Nederlandse studies over de kwaliteit van leven van deze patiëntenpopulatie en de gerelateerde behandelingen. Het is een nadeel dat de utiliteitswaarden uit meerdere bronnen worden gehaald want hierdoor is het onduidelijk of de utiliteiten onderling vergelijkbaar zijn. De utiliteiten zijn echter wel gebaseerd op de geprefereerde EQ-5D methodiek en de waarden voor de verschillende gezondheidstoestanden laten ook een logische volgorde zien.

Conclusie:

De WAR vindt de kwaliteit van leven gegevens van voldoende kwaliteit, maar heeft daarbij wel nog de volgende kritiekpunten: een onderbouwing van de representativiteit van de gebruikte gegevens voor de Nederlandse situatie ontbreekt en het is niet duidelijk of de utiliteiten onderling vergelijkbaar zijn omdat er gebruik gemaakt is van meerdere bronnen.

1.4.3

Mortaliteit

De mortaliteitscijfers van de algemene bevolking per 10-jaarsgroepen zijn gebaseerd op CBS gegevens. De kans om te overlijden gedurende de eerste 2 jaar in het model zijn omgezet naar 3 maandelijkse cycli op basis van een formule.

1.4.4

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te wordenⁱⁱ.

De aanvrager heeft directe medische kosten, indirecte niet-medische kosten en directe niet-medische kosten (tijd en kosten patiënt, reiskosten etc.) meegenomen in het model.

Voor het berekenen van de kosten zijn data uit de literatuur gebruikt en is gebruik gemaakt van de opinie van twee experts uit het Nederlandse klinische veld: Prof.dr. Drenth de voorzitter van de richtlijnencommissie en Dr. De Knecht van het Erasmus Medisch Centrum. Er zijn door de aanvrager twee Excel bestanden bijgevoegd waarin de meningen van deze twee experts over het zorggebruik en de kosten staan weergegeven.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2013.

1.4.4.1

Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De aanvrager maakt onderscheid in drie soorten kosten:

- 1) De kosten die direct gerelateerd zijn aan het behandelingschema per type behandeling, dus aantal labtesten, specialistbezoeken etc.
- 2) De kosten van behandeling per gezondheidstoestand in het model.
- 3) De kosten die gepaard gaan met de bijwerkingen als gevolg van de behandelingen.

Ad 1) De aanvrager brengt het zorggebruik in kaart op basis van de informatie uit de Nederlandse richtlijnen voor de behandeling van chronische HCV. Twee Nederlandse klinische experts (Prof. Drenth de voorzitter van de richtlijnencommissie en Dr. De Knecht van EMC) hebben vervolgens het zorggebruik en de bijbehorende kosten gevalideerd. Het geschatte zorggebruik werd vervolgens vermenigvuldigd met door de aanvrager in kaart gebrachte eenheidskosten. Een overzicht van de totale kosten per behandelingsschema ontbreekt echter maar wordt wel voldoende inzichtelijk gemaakt in het model. De kosten van de medicijnen ontbreken ook in het FE dossier maar worden wel uiteengezet in het model.

Ad 2) Klinische monitoring van patiënten in de verschillende gezondheidstoestanden is o.a. gebaseerd op expert opinie over de routine controles. De kosten die gepaard gaan met gedecompenseerde cirrose en HCC zijn gebaseerd op een studie uit de VS.³⁷ Een Nederlandse kosteneffectiviteitsstudie over screenen op hepatitis B virus rapporteert echter vergelijkbare kosten voor de toestanden gedecompenseerde cirrose (€7.654 per jaar) en hepatocellulair carcinoom (€ 16.893 per jaar), dus er wordt aangenomen dat deze kosten zoals gebruikt door de aanvrager een goede weerspiegeling zijn van de Nederlandse situatie.³⁸ De kosten die in het model gebruikt worden voor het eerste jaar van levertransplantatie zijn gebaseerd op de Nederlandse studie van van der Hilst et al. (2013).³⁹ Ook deze kosten lijken vergelijkbaar met die zoals gerapporteerd in de studie van Veldhuijzen et al. (2010). Voor het tweede jaar na levertransplantatie wordt uitgegaan van de kosten voor immunosuppressiva.³⁹ Dit kan echter een onderschatting zijn omdat ook rekening gehouden moet worden met monitoringkosten en kosten van complicaties.

Ad 3) De aanvrager zet hier een zevental graad 3-4 bijwerkingen uiteen die gepaard gaan met IFN+RBV of IFN+RBV+protease-remmer. Hierbij worden veel verschillende aannames gedaan op basis van expert opinies. Verder wordt er niet ingegaan op

mogelijke bijwerkingen (en kosten) van behandeling met sofosbuvir. In het model is te zien dat bij behandeling met sofosbuvir alle bijwerkingen op 0% staan. Dit komt niet overeen met wat in het FT rapport over ongunstige effecten is aangegeven. Bij behandeling met sofosbuvir komen wel degelijk bijwerkingen voor en deze hadden als zodanig in het model moeten worden meegenomen.

In tabel 9 wordt een overzicht gegeven van de door de aanvrager gepresenteerde kosten.

Tabel 9 Directe medische kosten (2013 €)

<i>Zorggebruik (op basis van expert opinie en behandelrichtlijnen)</i>	<i>Kosten (€)</i>	<i>Bron</i>
Medicatie		
Sofosbuvir	1,43 per mg	Gilead sciences
Ribavirine	0,01 per mg	Z-index, December 2013
PEGIFN2a	1,01 per ug	
PEGIFN2b	1,80 per ug	
Telaprevir	0,13 per mg	
Boceprevir	0,04 per mg	
Andere behandelingsgerelateerde kosten		
Virale screening	510,51	NZa gegevens en EMC Rotterdam
Routine lab	182,25 of 28,56??	NZa gegevens
Screening	51,97	NZa gegevens
Endocrinologie	8,73	NZa gegevens
Ultrasound biopsie	125,40	NZa gegevens
Ultrasound scan van de lever	99,28	NZa gegevens
ECG	18,26	NZa gegevens
Zwangerschapstest	11,40	??
Ziekenhuisopname (4-5 dagen bij 30% van de patiënten behandeld met protease remmers)	668,07	Kostenhandleiding CVZ
Geen cirrose en geen behandeling	286	NZa gegevens,
Geen cirrose en SVR	426	kostenhandleiding en
Cirrose en geen behandeling	402	data van EMC Rotterdam
Cirrose en SVR	673	
Gedecompenseerde cirrose	12.512	Menzin, 2012 ³⁷
HCC	21.789	Menzin, 2012 ³⁷
Levertransplantatie jaar 1	110.241	van der Hilst, 2013 ³⁹
Levertransplantatie jaar 2	9.500	Van der Hilst, 2013 ³⁹
Kosten door bijwerkingen		
Anemie (6 bloedtransfusies en 6 dagopnames /24 weken)	4.882,20	per patiënt met ernstige anemie, expert opinie
Neutropenie (2 extra specialist consulten en dosis reductie IFN)	279,38	
Thrombocytopenie (2 extra specialist consulten en dosis reductie IFN)	279,38	
Huiduitslag (2 consulten dermatoloog en topische behandeling)	282,24	
Depressie (6 consulten psychiater en 48	847,55	

weken SSRI behandeling bij 40% van patiënten)	
Misselijkheid (dosisreductie RBV en indien nodig PPI/metoclopramide)	2,10
Overgeven ((dosisreductie RBV en indien nodig PPI/metoclopramide)	2,10
Diarree (4 weken loperamide behandeling en bij 40% faeces onderzoek)	74,60

1.4.4.2 Directe niet-medische kosten

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

De aanvrager heeft direct niet-medische kosten meegenomen in het model in de vorm van reis- en parkeerkosten.

1.4.4.3 Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn vooral productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

De aanvrager neemt productiviteitsverlies als gevolg van de behandeling en ziekte mee in het model. Op basis van expert opinie stellen zij dat voor de start van behandeling 80% van de HCV patiënten zonder cirrose nog werkzaam is en 50% van de patiënten met cirrose. Tijdens de behandeling met IFN/RBV zal in de niet cirrose groep 50% en in de cirrose groep 80% stoppen met werken. Bij behandeling met IFN/RBV+een proteaseremmer zijn de percentages 80% en 100%. De aanvrager stelt verder dat bij behandeling met sofosbuvir+IFN+RBV 10% en 20% zal stoppen met werken. Bij de combinatie van sofosbuvir+RBV zal volgens de aanvrager 0% stoppen met werken ongeacht cirrose of geen cirrose. Voor het bepalen van de kosten wordt vervolgens de frictiekostenmethode gebruikt waarbij voor de vergelijkende behandelingen de totale frictieperiode wordt gebruikt van 23 weken (0,44 jaar) en voor de groep sofosbuvir+IFN+RBV (12 weken behandeling) wordt 12 weken gebruikt (0,23 jaar). Op basis van de uurtarieven zoals genoemd in de kostenhandleiding en een totaal aantal werkbare uren per jaar van 1.540 komt de aanvrager tot de verschillende kosten per behandelgroep zoals gepresenteerd in tabel 10.

Tabel 10 Indirecte niet-medische kosten (2013 €)

Zorggebruik	Kosten base-case/ scenario (€)	Bron
Productiviteitsverlies geen cirrose (IFN/RBV of IFN/RBV+proteaseremmer)	9.321/ 8.156-11.591	Expert opinie en kostenhandleiding
Productiviteitsverlies cirrose (IFN/RBV of IFN/RBV+proteaseremmer)	9.321/ 5.243-6.955	
Productiviteitsverlies geen cirrose (Sofos+IFN+RBV)	972/ 4.255	
Productiviteitsverlies cirrose (Sofos+IFN+RBV)	1.215/ 2.736	

Productiviteitsverlies gee cirrose (Sofos+RBV)	0/ 3.951
Productiviteitsverlies cirrose (Sofos+RBV)	0/ 2.553

Door de percentages werkzame patiënten bij start behandelen te vermenigvuldigen met stoppercentage frictiekostenperiode, aantal werkbare uren per jaar en het uurtarief worden de bedragen in tabel 10 geschat. In een extra analyse heeft de aanvrager gekeken wat de invloed is op de ICERs als uitgegaan wordt van realistischer percentages werkverzuim in deze groepen en daarmee gepaard gaande kosten. In tabel 10 staan deze kosten ook weergegeven. De schattingen zoals door de aanvrager gepresenteerd blijven teveel met onzekerheid omgeven om iets zinnigs over de indirect niet-medische kosten te zeggen. Dit had door meer klinische experts geverifieerd moeten worden.

Discussie kostengegevens:

De aannames over productiviteit en dus de daarmee gepaard gaande kosten zijn onzeker. Deze gegevens zijn gebaseerd op de mening van slechts twee klinische experts en dit kan niet als hard bewijs worden opgevat.

De schatting van het zorggebruik en de kosten door slechts twee Nederlandse experts is te mager, dit had systematischer moeten gebeuren. Bovendien komen de twee experts uit academische centra en de studie van Helsper et al. (2012) heeft laten zien dat de kosten in academische ziekenhuizen circa 40% hoger liggen dan in niet-academische hepatitis behandelcentra.

De aanvrager claimt in het FE-dossier dat de kosten van behandelstrategieën met een bepaald percentage verhoogd worden om ook de kosten van vooronderzoek van patiënten die niet tot de behandeling worden toegelaten mee te nemen. Dit is inderdaad van belang maar is niet in het model terug te vinden.

In het model is niet goed op te maken hoe de kosten per cyclus berekend zijn. In de sheet 'model costs' is geen link gemaakt met de kosten input sheets en de link met de kosten sheet komt via een omslachtige wijze tot stand. De aanvrager heeft de integratie van kosten in het model niet voldoende transparant gemaakt.

Conclusie:

De kostengegevens zijn van voldoende kwaliteit, maar de volgende kritiekpunten blijven bestaan: de kosten sheets in het model zijn niet transparant, kosten van vooronderzoek hadden meegenomen moeten worden, de indirecte kosten en de schatting van het zorggebruik hadden bepaald moeten worden op basis van meer betrouwbare gegevens.

De kosten van behandeling bijwerkingen zijn te laag geschat.

1.5 Gevoeligheidsanalyses

1.5.1 Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

1.5.1.1 Univariante gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft de volgende univariante gevoeligheidsanalyses uitgevoerd (voor elk genotype en indicatie afzonderlijk):

- 1) Het percentage patiënten dat geen cirrose heeft en wel cirrose heeft verschilt per subgroep zoals aangegeven in tabel 5. In

gevoeligheidsanalyses worden deze percentages aangepast met 25% naar boven en 25% naar beneden.

- 2) Alle SVR percentages van zowel sofosbuvir als van de vergelijkende behandelingen worden in gevoeligheidsanalyses getest op basis van de 95% betrouwbaarheidsintervallen uit de klinische studies.
- 3) De incidentie van bijwerkingen werd onderzocht door aangenomen hogere en lagere waarden.
- 4) De kosten voor cirrose en geen cirrose zijn 25% hoger en lager dan de aanname voor de base-case analyse.
- 5) De (dis)utiliteiten van de behandelingen zijn 20% hoger en lager dan de aanname voor de base-case analyse.
- 6) De overgangskansen zijn 75% hoger en lager dan de aanname voor de base-case analyse, en dit is gebaseerd op de PSA verdelingen of (UK) expert opinie (Dusheiko).
- 7) De achtergrond- mortaliteitscijfers zijn 25% hoger en lager dan de aanname voor de base-case analyse per leeftijdsgroep.

1.5.1.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Tabel 11 geeft een overzicht van de kansverdelingen die zijn gebruikt in de probabilistische gevoeligheidsanalyses. De volgende parameters zijn door de aanvrager in een PSA onderzocht:

- Utiliteitswaarden
- Kosten gerelateerd aan de gezondheidstoestanden (UK waarden!)
- Behandelingskosten (UK waarden en sofosbuvir is niet ingevuld!)
- Overgangskansen

Tabel 11: parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

<i>Parameter</i>	<i>kansverdeling</i>
Disutiliteit door sofosbuvir, telaprevir of boceprevir	Gamma
Baseline utiliteiten	Bèta
Utiliteit SVR	Gamma
Utiliteiten gezondheidstoestanden	Bèta
Kosten gezondheidstoestanden	Gamma
Geneesmiddelkosten	Uniform
Overgangskansen	Bèta

1.5.1.3 Scenarioanalyses

In een scenario analyse zijn de resultaten beschreven wanneer er geen discontering plaats zal vinden.

Conclusie gevoeligheidsanalyses:

De gevoeligheidsanalyses zijn van voldoende kwaliteit.

2 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

2.1 Incrementele en totale effecten

Behandeling met sofosbuvir resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van de verschillende vergelijkende behandelingen (zie tabellen 12 tot en met 15). Behalve bij genotype 3 therapienaïeve patiënten met HCV/HIV co-infectie. Daarbij lijkt behandeling met IFN+RBV voor meer kwaliteit van leven te zorgen dan sofosbuvir+RBV.

De incrementele en totale effecten worden in de tabellen hieronder gepresenteerd per genotype en subgroep.

Tabel 12: Genotype 1: Incrementele en totale effecten 1.5% discounting (0%)

Nr. *	SOF+IFN+RBV (12 wk) ^ versus	Levensjaren			QALYs		
		SOF	Comp	Vershil	SOF	Comp	Vershil
Therapie naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon							
1A1	IFN2a+RBV	27,2 (35,5)	25,8 (33,3)	1,45 (2,20)	20,4 (26,6)	18,5 (23,9)	1,89 (2,66)
1A2	IFN2b+RBV	27,2 (35,5)	25,8 (33,3)	1,45 (2,20)	20,4 (26,6)	18,5 (23,9)	1,89 (2,66)
1A3	Telaprevir+IFN2a+RBV	27,2 (35,5)	26,7 (34,8)	0,50 (0,75)	20,4 (26,6)	19,7 (25,7)	0,65 (0,92)
1A4	Boceprevir +IFN2b+RBV	27,2 (35,5)	26,5 (34,4)	0,74 (1,12)	20,4 (26,6)	19,4 (25,2)	0,99 (1,41)
Therapie naïeve patiënten en ongeschikt voor PegInterferon							
1B	Geen behandeling	26,2 (33,9)	24,8 (31,9)	1,33 (2,04)	19,2 (24,9)	17,2 (22,1)	1,97 (2,83)
Therapie naïeve patiënten met een HIV co-infectie							
1C1	IFN2a+RBV	26,6 (34,6)	25,4 (32,8)	1,17 (1,80)	19,6 (25,5)	17,9 (23,1)	1,73 (2,44)
1C2	Geen behandeling	26,6 (34,6)	24,3 (31,1)	2,25 (3,44)	19,6 (25,5)	16,6 (21,2)	3,00 (4,32)

* Voor de nummer zie scenario's in tabel 3 van dit rapport

^ bij alle subgroepen is de behandeling SOF+IFN+RBV voor 12 weken behalve bij scenario 1B en scenario 1C1 en 1C2, waar de behandeling is SOF+RBV voor 24 weken.

TN=treatment naïeve, IFN+ is geschikt voor interferon behandeling

Tabel 13: Genotype 2: Incrementele en totale effecten 1.5% discounting (0%)

Nr. *	SOF+IFN+RBV (12 wk) ^ versus	Levensjaren			QALYs		
		SOF	Comp	Vershil	SOF	Comp	Vershil
Therapie naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon							
2A1	IFN2a+RBV	30 (40,4)	29,2 (39,2)	0,78 (1,23)	22,6 (30,5)	21,7 (29,1)	0,92 (1,34)
2A2	IFN2b+RBV	30 (40,4)	29,2 (39,2)	0,78 (1,23)	22,6 (30,5)	21,7 (29,1)	0,92 (1,34)
Therapie naïeve patiënten en ongeschikt voor PegInterferon							
2B	Geen behandeling	27,5 (35,9)	24,6 (31,5)	2,91 (4,44)	20,6 (27,0)	16,9 (21,6)	3,72 (5,35)
Eerder behandelde patiënten en ongeschikt voor PegInterferon							
2C	Geen behandeling	27,4 (35,8)	24,6 (31,5)	2,84 (4,33)	20,6 (26,9)	16,9 (21,6)	3,65 (5,24)
Eerder behandelde patiënten en geschikt voor Peginterferon							
2D1	Geen behandeling	27,2 (35,5)	24,6 (31,5)	2,66 (4,05)	20,4 (26,7)	16,9 (21,6)	3,51 (5,04)
2D2	IFN2a+RBV	27,2 (35,5)	25,8 (33,3)	1,47 (2,27)	20,4 (26,7)	18,3 (23,6)	2,16 (3,06)
2D3	IFN2b+RBV	27,2 (35,5)	25,8 (33,3)	1,47 (2,27)	20,4 (26,7)	18,3 (23,6)	2,16 (3,06)
Therapie naïeve patiënten en HIV co-infectie							
2E1	IFN2a+RBV	27,2 (35,5)	26,5 (34,4)	0,70 (1,06)	17,7 (23,1)	17,2 (22,4)	0,52 (0,71)
2E2	IFN2b+RBV	27,2 (35,5)	26,5 (34,4)	0,70 (1,06)	17,7 (23,1)	17,2 (22,4)	0,52 (0,71)
Eerder behandelde patiënten en HIV co-infectie							
2F1	IFN2a+RBV	27,4 (35,8)	26,5 (34,4)	0,89 (1,35)	18,0 (23,5)	17,3 (22,5)	0,68 (0,98)
2F2	IFN2b+RBV	27,4 (35,8)	26,5 (34,4)	0,89 (1,35)	18,0 (23,5)	17,3 (22,5)	0,68 (0,98)

* Voor de nummer zie scenario's in tabel 3 van dit rapport

^ bij alle subgroepen is de behandeling SOF+IFN+RBV voor 12 weken behalve bij scenario 2F1 en 2F2, waar de behandeling is SOF+RBV voor 24 weken.
TN=treatment naïeve, IFN+ is geschikt voor interferon behandeling

Tabel 14: Genotype 3: Incrementele en totale effecten 1.5% discounting (0%)

Nr. *	SOF+RBV (24 wk)^ versus	Levensjaren			QALYs		
		SOF	Comp	Vershil	SOF	Comp	Vershil
Therapie naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon							
3A1	IFN2a+RBV	30,1 (40,5)	27,9 (37,1)	2,20 (3,41)	22,2 (30,0)	20,3 (27,0)	1,99 (2,95)
3A2	IFN2b+RBV	30,1 (40,5)	27,9 (37,1)	2,20 (3,41)	22,2 (30,0)	20,3 (27,0)	1,99 (2,95)
3A3	IFN2a+RBV	29,9 (40,2)	27,9 (37,1)	1,98 (3,09)	22,2 (29,8)	20,3 (27,0)	1,91 (2,83)
3A4	IFN2b+RBV	29,9 (40,2)	27,9 (37,1)	1,98 (3,09)	22,2 (29,8)	20,3 (27,0)	1,91 (2,83)
Therapie naïeve patiënten en ongeschikt voor PegInterferon							
3B	Geen behandeling	27,4 (35,8)	24,1 (30,7)	3,37 (5,10)	20,3 (26,5)	16,4 (20,9)	3,90 (5,61)
Eerder behandelde patiënten en ongeschikt voor PegInterferon							
3C	Geen behandeling	26,5 (34,5)	24,1 (30,7)	2,48 (3,76)	19,5 (25,4)	16,4 (20,9)	3,13 (4,50)
Eerder behandelde patiënten en geschikt voor Peginterferon							
3D1	Geen behandeling	27,1 (35,3)	24,1 (30,7)	3,01 (4,55)	19,8 (25,9)	16,4 (20,9)	3,48 (5,01)
3D2	IFN2a+RBV	27,1 (35,3)	25,4 (32,8)	1,63 (2,49)	19,8 (25,9)	17,8 (23,0)	2,05 (2,91)
3D3	IFN2b+RBV	27,1 (35,3)	25,4 (32,8)	1,63 (2,49)	19,8 (25,9)	17,8 (23,0)	2,05 (2,91)
3D4	Geen behandeling	26,5 (34,5)	24,1 (30,7)	2,48 (3,76)	19,5 (25,4)	16,4 (20,9)	3,14 (4,51)
3D5	IFN2a+RBV	26,5 (34,5)	25,4 (32,8)	1,10 (1,70)	19,5 (25,4)	17,8 (23,0)	1,70 (2,41)
3D6	IFN2b+RBV	26,5 (34,5)	25,4 (32,8)	1,10 (1,70)	19,5 (25,4)	17,8 (23,0)	1,70 (2,41)
Therapie naïeve patiënten en HIV co-infectie							
3E1	IFN2a+RBV	25,6 (33,1)	26,3 (34,1)	-0,68 (-1,04)	15,7 (20,3)	16,7 (21,7)	-0,97 (-1,43)
3E2	IFN2b+RBV	25,6 (33,1)	26,3 (34,1)	-0,68 (-1,04)	15,7 (20,3)	16,7 (21,7)	0,97 (-1,43)
Eerder behandelde patiënten en HIV co-infectie							
3F1	IFN2a+RBV	27,2 (35,5)	26,3 (34,1)	0,89 (1,37)	17,7 (23,2)	16,8 (21,8)	0,97 (1,39)
3F2	IFN2b+RBV	27,2 (35,5)	26,3 (34,1)	0,89 (1,37)	17,7 (23,2)	16,8 (21,8)	0,97 (1,39)
3F3	Geen behandeling	27,2 (35,5)	21,6	5,56	17,7 (23,2)	11,3	6,46

* Voor de nummer zie scenario's in tabel 3 van dit rapport

^ bij alle subgroepen is de behandeling SOF+RBV voor 24 weken behalve bij scenario 3A3 en 3A4, 3B, 3D1, 3D2 en 3D3, 3F3 waar de behandeling is SOF+IFN+RBV voor 12 weken.

TN=treatment naïeve, IFN+ is geschikt voor interferon behandeling

Tabel 15: Genotype 4,5,6: Incrementele en totale effecten 1.5% discounting (0%)

Nr. *	SOF+IFN+RBV (12 wk)^ versus	Levensjaren			QALYs		
		SOF	Comp	Vershil	SOF	Comp	Vershil
Therapie naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon							
4A1	IFN2a+RBV	26,6 (34,6)	26,0 (33,7)	0,58 (0,92)	19,9 (26,0)	18,7 (24,2)	1,29 (1,81)
4A2	IFN2b+RBV	26,6 (34,6)	26,0 (33,7)	0,58 (0,92)	19,9 (26,0)	18,7 (24,2)	1,29 (1,81)

2.2 Incrementele en totale kosten

Afhankelijk van type patient en indicatie resulteert de behandeling met sofosbuvir in combinatie met RBV en/of IFN tussen de €2.862 en €93.389 aan extra kosten (verdisconteerd en zowel directe als indirecte kosten meegenomen). Zie tabellen 17 tot en met 20 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Omdat de indirecte kosten met veel onzekerheid omgeven zijn, worden in de tabellen ook de resultaten weergegeven als alleen de directe kosten meegenomen worden.

2.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's van sofosbuvir ten opzichte van de verschillende vergelijkende behandelingen (ICERs): €5.770 per LYG tot €79.227 per LYG en €4.385 per QALY tot €104.263 per QALY (zie tabellen 21 tot en met 24). In slechts een subgroep domineert de vergelijkende behandeling (IFN+RBV) de behandeling met sofosbuvir, dus de vergelijkende behandeling is effectiever tegen minder kosten. Dit is het geval bij patiënten met genotype 3 TN en HCV/HIV co-infectie. Als de indirecte kosten buiten beschouwing worden gelaten stijgen de ICERs substantieel.

De aanvrager presenteert ook een gemiddelde ICER per subgroep zoals weergegeven in tabel 16, daarbij alleen de meest voor de hand liggende scenario's meenemende.

Tabel 16: ICER per relevante subgroep (inclusief indirecte kosten en alleen mono-infecties)

Nr.	Patiënten	Vergelijkende behandeling	ICER (€/QALY)
Genotype 1			
1A3	GT1 TN IFN+	Telaprevir+IFN2a+RBV	4.385
1A4		Boceprevir+IFN2b+wRBV	5.402
1B	GT1 TN IFN-	Geen behandeling	47.481
Genotype 2			
2A2	GT2 TN IFN+	IFN+RBV	33.484
2B	GT2 TN IFN-	Geen behandeling	9.839
2C	GT2 TE IFN-	Geen behandeling	10.374
2D3	GT2 TE IFN+	IFN2a+RBV	9.176
Genotype 3			
3A4	GT3 TN IFN+	IFN2b+RBV	15.186
3B	GT3 TN IFN-	Geen behandeling	22.018
3C	GT3 TE IFN-	Geen behandeling	28.609
3D1	GT3 TE IFN+	IFN2a+RBV	9.217
Genotype 4/5/6			
4A1	GT 4/5/6 TN	IFN2a+RBV	20.436

TN=treatment naive, TE= treatment experienced, IFN+ is geschikt voor interferon behandeling, IFN - is ongeschikt voor interferon behandeling, IFN2a= peg-interferon 2a 180 microgram per week, IFN2b= peg-interferon 2b 1,5 microgram per kg per week, RBV= ribavirine 800 mg per dag

2.4 Gevoeligheidsanalyses

2.4.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

In het dossier van de aanvrager worden voor alle subgroepen en indicaties en mogelijke behandelregimes de uitkomsten van de gevoeligheidsanalyses in tabelvorm en in tornadodiagrammen weergegeven. De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van kosten van sofosbuvir, kosten van een patiënt zonder cirrose, toename utiliteit na behandeling en de overgangskans van geen cirrose naar cirrose. Bij een (-25%) lagere prijs van sofosbuvir daalt de ICER, een kleinere utiliteitsstijging na behandeling maakt sofosbuvir minder kosteneffectief. Hoe lager de kans om cirrose te krijgen hoe minder kosteneffectief sofosbuvir wordt.

2.4.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses*

In het dossier van de aanvrager worden van alle subgroepen en indicaties en mogelijke behandelregimes de uitkomsten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses in scatterplots and cost-effectiveness acceptability curves weergegeven. De resultaten van de PSA laten zien dat de kans dat sofosbuvir kosteneffectief is ten opzichte van de verschillende vergelijkende behandelregimes bij een grens van € 20.000/QALY varieert van 0% (GT2 TE HIV+) tot 91% (GT1 TN IFN+) afhankelijk van de subgroep. Bij een grens van € 80.000 per QALY varieert de kans dat sofosbuvir kosteneffectief is van 0,8% (GT3 TN HIV+) tot 100% (GT1 TN IFN+) afhankelijk van de subgroep.

Tabel 17: Genotype 1: Incrementele en totale kosten 4% discounting (€)

Nr. *	SOF+IFN+RBV (12 wk) ^ versus	Directe kosten			Indirecte kosten			Totale kosten		
		SOF	Comp	Verschil	SOF	Comp	Verschil	SOF	Comp	Verschil
Therapie naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon										
1A1	IFN2a+RBV	58.506	27.785	30.721	770	10.586	-9.816	59.277	38.372	20.905
1A2	IFN2b+RBV	58.506	28.993	29.514	770	10.586	-9.816	59.277	39.579	19.698
1A3	Telaprevir+IFN2a+RBV	58.506	46.534	11.971	770	9.880	-9.109	59.277	56.414	2.862
1A4	Boceprevir +IFN2b+RBV	58.506	43.838	14.668	770	10.067	-9.296	59.277	53.905	5.372
Therapie naïeve patiënten en ongeschikt voor PegInterferon										
1B	Geen behandeling	109.805	16.369	93.436	1.936	1.983	-47	111.741	18.353	93.389
Therapie naïeve patiënten met een HIV co-infectie										
1C1	IFN2a+RBV	104.005	28.566	75.440	1.762	11.060	-9.298	105.768	39.626	66.142
1C2	Geen behandeling	104.005	18.172	85.833	1.762	2.585	-823	105.768	20.757	85.010

* Voor de nummer zie scenario's in tabel 3 van dit rapport

^ bij alle subgroepen is de behandeling SOF+IFN+RBV voor 12 weken behalve bij scenario 1B en scenario 1C3, waar de behandeling is SOF+RBV voor 24 weken.
TN=treatment naïve, IFN+ is geschikt voor interferon behandeling

Tabel 18: Genotype 2: Incrementele en totale kosten 4% discounting (€)

Nr. *	SOF+IFN+RBV (12 wk) ^ versus	Directe kosten			Indirecte kosten			Totale kosten		
		SOF	Comp	Verschil	SOF	Comp	Verschil	SOF	Comp	Verschil
Therapie naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon										
2A1	IFN2a+RBV	56.532	15.858	40.674	699	9.966	-9.267	57.231	25.824	31.407
2A2	IFN2b+RBV	56.532	16.558	39.974	699	9.966	-9.267	57.231	26.524	30.707
Therapie naïeve patiënten en ongeschikt voor PegInterferon										
2B	Geen behandeling	55.635	17.311	38.324	654	2.364	-1.709	56.289	19.675	36.614
Eerder behandelde patiënten en ongeschikt voor PegInterferon										
2C	Geen behandeling	55.833	16.347	39.486	699	2.364	-1.664	56.532	18.711	37.821
Eerder behandelde patiënten en geschikt voor PegInterferon										
2D1	Geen behandeling	55.955	16.348	39.608	786	2.364	-1.578	56.741	18.711	38.030
2D2	IFN2a+RBV	55.955	24.886	31.068	786	10.830	-10.045	56.740	35.717	21.023

2D3	IFN2b+RBV	55.955	26.118	29.838	786	10.830	-10.045	56.740	36.948	19.793
Therapie naïeve patiënten en HIV co-infectie										
2E1	IFN2a+RBV	54.542	24.029	30.513	1.113	10.415	-9.302	55.655	34.445	21.210
2E2	IFN2b+RBV	54.542	25.312	29.230	1.113	10.415	-9.302	55.655	35.727	19.928
Eerder behandelde patiënten en HIV co-infectie										
2F1	IFN2a+RBV	102.944	23.075	79.869	1.401	10.415	-9.014	104.345	33.490	70.854
2F2	IFN2b+RBV	102.944	24.358	78.586	1.401	10.415	-9.014	104.345	34.773	69.572

* Voor de nummer zie scenario's in tabel 3 van dit rapport

^ bij alle subgroepen is de behandeling SOF+IFN+RBV voor 12 weken behalve bij scenario 2F1 en 2F2, waar de behandeling is SOF+RBV voor 24 weken.

TN=treatment naïve, IFN+ is geschikt voor interferon behandeling

Tabel 19: Genotype 3: Incrementele en totale kosten 4% discounting (€)

Nr. *	SOF+RBV (24 wk) ^ versus	Directe kosten			Indirecte kosten			Totale kosten		
		SOF	Comp	Verschil	SOF	Comp	Verschil	SOF	Comp	Verschil
Therapie naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon										
3A1	IFN2a+RBV	106.421	19.724	86.698	1.233	10.614	-9.381	107.654	30.337	77.317
3A2	IFN2b+RBV	106.421	20.390	86.031	1.233	10.614	-9.381	107.654	31.004	76.650
3A3	IFN2a+RBV	59.197	19.724	39.473	760	10.614	-9.854	59.957	30.337	29.619
3A4	IFN2b+RBV	59.197	20.390	38.806	760	10.614	-9.854	59.957	31.004	28.953
Therapie naïeve patiënten en ongeschikt voor PegInterferon										
3B	Geen behandeling	106.178	19.016	87.162	1.205	2.523	-1.317	107.384	21.539	85.845
Eerder behandelde patiënten en ongeschikt voor PegInterferon										
3C	Geen behandeling	108.320	18.047	90.273	1.684	2.523	-838	110.004	20.570	89.435
Eerder behandelde patiënten en geschikt voor PegInterferon										
3D1	Geen behandeling	55.053	18.047	37.006	940	2.523	-1.583	55.992	20.570	35.423
3D2	IFN2a+RBV	55.053	26.200	28.852	940	10.940	-10.000	55.992	37.140	18.852
3D3	IFN2b+RBV	55.053	27.431	27.621	940	10.940	-10.000	55.992	38.371	17.621
3D4	Geen behandeling	107.950	18.047	89.903	1.684	2.523	-838	109.634	20.570	89.065
3D5	IFN2a+RBV	107.950	26.200	81.750	1.684	10.940	-9.256	109.634	37.140	72.494

3D6	IFN2b+RBV	107.950	27.431	80.519	1.684	10.940	-9.256	109.634	38.371	71.263
Therapie naïeve patiënten en HIV co-infectie										
3E1	IFN2a+RBV	61.400	25.153	36.247	2.437	10.469	-8.032	63.838	35.622	28.215
3E2	IFN2b+RBV	61.400	26.436	34.965	2.437	10.469	-8.032	63.838	36.905	26.933
Eerder behandelde patiënten en HIV co-infectie										
3F1	IFN2a+RBV	105.650	24.194	81.456	1.247	10.469	-9.222	106.897	34.663	72.234
3F2	IFN2b+RBV	105.650	25.477	80.174	1.247	10.469	-9.222	106.897	35.946	70.951
3F3	Geen behandeling	105.650	26.673	78.977	1.247	5.530	-4.483	106.897	32.403	74.494

* Voor de nummer zie scenario's in tabel 3 van dit rapport

^ bij alle subgroepen is de behandeling SOF+RBV voor 24 weken behalve bij scenario 3A3 en 3A4, 3B, 3D1, 3D2 en 3D3 waar de behandeling is SOF+IFN+RBV voor 12 weken.

TN=treatment naïeve, IFN+ is geschikt voor interferon behandeling

Tabel 20: Genotype 4,5,6: Incrementele en totale kosten 4% discounting (€)

Nr. *	SOF+IFN+RBV (12 wk) ^ versus	Directe kosten			Indirecte kosten			Totale kosten		
		SOF	Comp	Verschil	SOF	Comp	Verschil	SOF	Comp	Verschil
Therapie naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon										
4A1	IFN2a+RBV	60.731	24.843	35.888	990	10.432	-9.443	61.720	35.276	26.445
4A2	IFN2b+RBV	106.421	26.050	34.680	990	10.432	-9.443	61.720	36.483	25.238

Tabel 21: Genotype 1: Incrementele kosteneffectiviteitsratio's (€)

Nr. *	SOF+IFN+RBV (12 wk) ^ versus	Kosten per QALY (inclusief indirecte kosten)		Kosten per QALY (exclusief indirecte kosten)		Kosten per LYG (inclusief indirecte kosten)	
		Discount	Undiscount	Discount	Undiscount	Discount	Undiscount
Treatment naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon							
1A1	IFN2a+RBV	11.074	5.078	16.275	8.961	14.454	6.140
1A2	IFN2b+RBV	10.435	4.618	15.635	8.501	13.620	5.584
1A3	Telaprevir+IFN2a+RBV	4.385	277	18.340	10.448	5.770	336
1A4	Boceprevir +IFN2b+RBV	5.402	975	14.750	7.792	7.302	1.227
Treatment naïeve patiënten en ongeschikt voor PegInterferon							
1B	Geen behandeling	47.481	30.316	47.505	30.512	70.082	42.054
Treatment naïeve patiënten met een HIV co-infectie							
1C1	IFN2a+RBV	38.262	24.436	43.641	28.468	56.739	33.102
1C2	Geen behandeling	28.322	16.926	28.596	17.317	37.761	21.263

Voor de nummer zie scenario's in tabel 3 van dit rapport

^ bij alle subgroepen is de behandeling SOF+IFN+RBV voor 12 weken behalve bij scenario 1B en scenario 1C3, waar de behandeling is SOF+RBV voor 24 weken.

TN=treatment naïve, IFN+ is geschikt voor interferon behandeling

Tabel 22: Genotype 2: Incrementele kosteneffectiviteitsratio's (€)

Nr. *	SOF+IFN+RBV (12 wk) ^ versus	Kosten per QALY (inclusief indirecte kosten)		Kosten per QALY (exclusief indirecte kosten)		Kosten per LYG (inclusief indirecte kosten)	
		Discount	Undiscount	Discount	Undiscount	Discount	Undiscount
Therapie naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon							
2A1	IFN2a+RBV	34.247	20.920	44.352	28.086	40.228	22.778
2A2	IFN2b+RBV	33.484	20.395	43.590	27.561	39.332	22.206
Therapie naïeve patiënten en ongeschikt voor PegInterferon							
2B	Geen behandeling	9.839	4.064	10.299	4.578	12.563	4.899
Eerder behandelde patiënten en ongeschikt voor PegInterferon							
2C	Geen behandeling	10.374	4.432	10.830	4.944	13.296	5.361

Eerder behandelde patiënten en geschikt voor PegInterferon							
2D1	Geen behandeling	10.845	4.731	11.295	5.239	14.313	5.880
2D2	IFN2a+RBV	9.747	3.971	14.404	7.466	14.279	5.353
2D3	IFN2b+RBV	9.176	3.562	13.833	7.058	13.443	4.803
Therapie naïeve patiënten en HIV co-infectie							
2E1	IFN2a+RBV	40.544	26.794	58.326	40.265	30.140	17.911
2E2	IFN2b+RBV	38.093	24.955	55.874	38.427	28.317	16.682
Eerder behandelde patiënten en HIV co-infectie							
2F1	IFN2a+RBV	104.263	69.351	117.528	78.867	79.227	50.367
2F2	IFN2b+RBV	102.376	68.024	115.641	77.540	77.793	49.404

* Voor de nummer zie scenario's in tabel 3 van dit rapport

^ bij alle subgroepen is de behandeling SOF+IFN+RBV voor 12 weken behalve bij scenario 1B en scenario 1C3, waar de behandeling is SOF+RBV voor 24 weken.

TN=treatment naïve, IFN+ is geschikt voor interferon behandeling

Cursief zijn de subgroepen waarvoor geen evidentie van meerwaarde is gebleken in het FT rapport, maar die wel zijn onderzocht in het FE-rapport/model

Tabel 23: Genotype 3: Incrementele kosteneffectiviteitsratio's (€)

Nr. *	SOF+RBV (24 wk) ^ versus	Kosten per QALY (inclusief indirecte kosten)		Kosten per QALY (exclusief indirecte kosten)		Kosten per LYG (inclusief indirecte kosten)	
		Discount	Undiscount	Discount	Undiscount	Discount	Undiscount
Therapie naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon							
3A1	IFN2a+RBV	38.925	24.206	43.648	27.613	35.171	20.895
3A2	IFN2b+RBV	38.590	23.979	43.313	27.385	34.867	20.699
3A3	IFN2a+RBV	15.535	8.121	20.704	11.831	14.951	7.441
3A4	IFN2b+RBV	15.186	7.884	20.354	11.594	14.615	7.224
Therapie naïeve patiënten en ongeschikt voor PegInterferon							
3B	Geen behandeling	22.018	12.695	22.356	13.122	25.447	13.966
Eerder behandelde patiënten en ongeschikt voor PegInterferon							
3C	Geen behandeling	28.609	17.193	28.877	17.572	36.131	20.559
Eerder behandelde patiënten en geschikt voor PegInterferon							

3D1	Geen behandeling	10.167	4.370	10.622	4.879	11.776	4.812
3D2	IFN2a+RBV	9.217	3.697	14.107	7.348	11.562	4.318
3D3	IFN2b+RBV	8.615	3.267	13.505	6.919	10.807	3.816
3D4	Geen behandeling	28.373	17.061	28.640	17.440	35.981	20.460
3D5	IFN2a+RBV	42.633	27.358	48.076	31.418	66.034	38.745
3D6	IFN2b+RBV	41.909	26.839	47.352	30.899	64.913	38.010
Therapie naïeve patiënten en HIV co-infectie							
3E1	IFN2a+RBV	Comp. domineert	Comp. domineert	Comp. domineert	Comp. domineert	Comp. domineert	Comp. domineert
3E2	IFN2b+RBV	Comp. domineert	Comp. domineert	Comp. domineert	Comp. domineert	Comp. domineert	Comp. domineert
Eerder behandelde patiënten en HIV co-infectie							
3F1	IFN2a+RBV	74.759	49.192	84.304	56.144	80.895	49.780
3F2	IFN2b+RBV	73.432	48.254	82.976	55.206	79.459	48.831
3F3	Geen behandeling	11.526	5.181	12.219	5.923	13.394	5.656

* Voor de nummer zie scenario's in tabel 3 van dit rapport

^ bij alle subgroepen is de behandeling SOF+RBV voor 24 weken behalve bij scenario 3A3 en scenario 3A4, 3B, 3D1, 3D2 en 3D3, waar de behandeling is SOF+IFN+RBV voor 12 weken.

TN=treatment naïve, IFN+ is geschikt voor interferon behandeling

Tabel 24: Genotype 4,5,6: Incrementele kosteneffectiviteitsratio's (€)

Nr. *	SOF+IFN+RBV (12 wk) ^ versus	Kosten per QALY (inclusief indirecte kosten)		Kosten per QALY (exclusief indirecte kosten)		Kosten per LYG (inclusief indirecte kosten)	
		Discount	Undiscount	Discount	Undiscount	Discount	Undiscount
Therapie naïeve patiënten en geschikt voor PegInterferon							
4A1	IFN2a+RBV	20.436	11.473	27.733	16.901	45.611	22.431
4A2	IFN2b+RBV	19.503	10.795	26.800	16.224	43.528	21.106

3 Discussie en Conclusies

De aanvrager claimt dat behandeling met sofosbuvir in combinatie met ribavirine en/of interferon een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van chronische hepatitis C virus infectie.

De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van sofosbuvir bij de behandeling van chronische hepatitis C virus infectie van voldoende methodologische kwaliteit is. De kosteneffectiviteit varieert sterk per onderzochte subgroep. Bij de interpretatie van de resultaten moet wel rekening worden gehouden met de volgende algemene en meer specifieke kritiekpunten bij de analyse:

- Bij het vaststellen van de therapeutische waarde (zie Farmacotherapeutisch rapport) is al gebleken dat niet voor alle patiëntengroepen voldoende evidentie bestaat over de effectiviteit, maar dat gebruik gemaakt is van extrapolatie. Omdat in de FE-analyse van dezelfde gegevens gebruik wordt gemaakt, dient hiermee rekening te worden gehouden bij de interpretatie. Tevens heeft dit ertoe geleid dat niet voor alle subgroepen de kosteneffectiviteit bepaald kon worden door het ontbreken van effectiviteitsdata.
- De beroepsgroep geeft aan dat er een sterk vermoeden bestaat dat sofosbuvir in patiënten met ernstige leverziekte (F3- F4) kosteneffectiever zal zijn dan in de patiënten met milde leverziekte (F0-F1). Dit onderscheid in groepen is niet onderzocht in deze FE-analyse.
- De beroepsgroep geeft aan dat er nog onvoldoende gegevens in Nederland beschikbaar zijn over zorggebruik, kosten en kwaliteit van leven, omdat er geen systematisch onderzoek naar is verricht. De aannames in de FE-analyse zijn volgens hen gebaseerd op rapportage en overleg met een aantal behandelaren in het veld en dat mag niet als hard bewijs worden opgevat. Het is daarom moeilijk in te schatten in hoeverre de resultaten de Nederlandse praktijk voldoende weerspiegelen.
- Op dit moment gebeurt veel op geneesmiddelengebied van HCV behandeling. In de nabije toekomst worden veel nieuwe middelen verwacht, waarmee in deze FE-analyse nog geen rekening gehouden kon worden.

Specifieke kritiekpunten:

- De studiepopulatie zoals gebruikt in het model is niet helemaal representatief voor de Nederlandse klinische praktijk.
- Een onderbouwing van de representativiteit van de gebruikte kwaliteit van leven gegevens voor de Nederlandse situatie ontbreekt.
- het is niet duidelijk of de utiliteiten onderling vergelijkbaar zijn omdat er gebruik gemaakt is van verschillende bronnen.
- de schatting van zorggebruik en kosten had systematischer moeten gebeuren.
- De indirecte kosten hadden bepaald moeten worden op basis van meer betrouwbare gegevens.
- de kosteninput in het model is niet op een transparante manier weergegeven

4 Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport sofosbuvir (Sovaldi®), Zorginstituut Nederland, 2014
2. Mathei C, Buntinx F, Van DP. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. *J Viral Hepat* 2002;9:157-73.
3. Schneeberger PM, Keur I, van d, V, et al. Hepatitis C virus infections in dialysis centers in The Netherlands: a national survey by serological and molecular methods. *J Clin Microbiol* 1998;36:1711-5.
4. Werkgroep Chronische hepatitis-C-virusinfectie. Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-C-virusinfectie. Nederlands Genootschap van Maag-darm-leverartsen, 2011. Geraadpleegd in September 2011 via http://www.mdl.nl/uploads/240/474/7019_krt_mdh_hepatitis_c_12.pdf.
5. EMA. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
6. van SH, Boland GJ, van Erpecum KJ. Hepatitis C: changing genotype distribution with important implications for patient management. *Neth J Med* 2006;64:96-9.
7. de Vries MJ, te RB, van Nieuwkerk CM. Genotype distribution amongst hepatitis C patients in The Netherlands. *Neth J Med* 2006;64:109-13.
8. World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. 2004. via http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf.
9. European AIDS Clinical Society. Guidelines 7.0 October 2013. 2013. via http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf.
10. EMA. SPC telaprevir (Incivo). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
11. EMA. SPC PegIntron. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
12. CBG. SPC Ribavirine. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h26746.pdf>.

13. Hepatitis info, Fibroscan. www.hepatitisinfo.nl. Geraadpleegd: februari 2014.
14. Arends JE, de Knecht RJ, van Erpecum KJ en Hoepelman IM. Diagnostiek van leverfibrose en-cirrose. *NtvG*, 2007;151(27):1502-6.
15. Hartwell D, Jones J, Baxter L, et al. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2011;15: i-210
16. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;369:678-9.
17. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML *et al*. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N.Engl.J.Med.* 2009; 361: 580-93.
18. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
19. Lawitz E, Zeuzem, S, Nyberg, L., et al. Boceprevir (BOC) Combined with Peginterferon alfa-2b/Ribavirin (P/RBV) in Treatment-Naïve Chronic HCV Genotype 1 Patients with Compensated Cirrhosis: Sustained Virologic Response (SVR) and Safety Subanalyses from the Anemia Management Study. AASLD. 2012. 2012.
20. EMA. CHMP EPAR Assessment Report sofosbuvir (Sovaldi). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf.
21. Gilead Sciences I. Second Interim Synoptic Clinical Study Report (CSR): A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects (PHOTON-1). 2013.
22. Labarga P, Barreiro P, da SA *et al*. Comparison of high ribavirin induction versus standard ribavirin dosing, plus peginterferon-alpha for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PERICO trial. *J Infect.Dis.* 2012; 206: 961-8.
23. Gilead Sciences I. Interim synoptic clinical study report (CSR): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 weeks in Treatment nNaive and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection (VALENCE). 2013.
24. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-77.
25. Lagging M, Rembeck K, Rauning BM *et al*. Retreatment with peg-interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection with prior relapse. *Scand.J Gastroenterol.* 2013; 48: 839-47.
26. Shoeb D, Rowe IA, Freshwater D *et al*. Response to antiviral therapy in patients with genotype 3 chronic hepatitis C: fibrosis but not race encourages relapse. *Eur J Gastroenterol.Hepatol.* 2011; 23: 747-53.

27. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. 2013.
28. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
29. Shepherd J, Jones J, Hartwell D *et al.* Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2007; 11: 1-205, iii.
30. Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, *et al.* Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *Int J Technol Assess Health Care*, 2009; 25: 171-80.
31. Thomson BJ, Kwong G, Ratib S, *et al.* Response rates to combination therapy for chronic HCV infection in a clinical setting and derivation of probability tables for individual patient management. *J Viral Hepat.* 2008; 15: 271-8.
32. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, *et al.* Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *aids*, 2008; 22: 1979-91.
33. Fattovich G, Giustina G, Degos F, *et al.* Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, 1997; 112: 463-72.
34. Wright M, Grieve R, Roberts J, *et al.* Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2006; 10: 1-113, iii
35. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L *et al.* Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in Chronic Hepatitis C (CH-C). *J. Hepatol.* 2013 Dec 11. Epub ahead of print.
36. Mcgreal-Bellone A, Cleary S, Farrell G, *et al.* Health-related quality of life in HIV/HCV co-infected patients in Ireland. *Value Health*, 2012; A528-A529.
37. Menzin J, White LA, Deniz B. The economic burden of advanced liver disease among patients with hepatitis C virus: a large state Medicaid perspective. *BMC Health Services Research*, 2012;12:459-469
38. Veldhuiizen IK, Toy M,, Hahne SJM *et al.* Screening and Early Treatment of Migrants for Chronic Hepatitis B Virus Infection Is Cost-Effective. *GASTROENTEROLOGY* 2010;138:522-530
39. van der Hilst CS, IJtsma AJC, Bottema JT *et al.* The price of donation after cardiac death in liver transplantation: a prospective cost-effectiveness study. *Transplant International* © 2013 European Society for Organ Transplantation. Published by Blackwell Publishing Ltd 26 (2013) 411-418

ⁱ Geactualiseerde richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, CVZ, Diemen, 1 april 2006.

ⁱⁱ Handleiding voor kostenonderzoek, CVZ, Diemen 2010

Kostenconsequentieraming van opname van sofosbuvir (Sovaldi®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget die ontstaan als sofosbuvir (Sovaldi®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie. De aanvrager heeft een Excel sheet meegeleverd om de berekeningen inzichtelijk te maken.

Sofosbuvir (Sovaldi®) is geregistreerd voor 'de behandeling van chronische hepatitis C virusinfectie'.¹ Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met een combinatie van pegInterferon-alfa (IFN) en ribavirine (RBV) en afhankelijk van genotype toevoeging van een protease remmer (telaprevir of boceprevir). De WAR heeft een therapeutische meerwaarde vastgesteld van sofosbuvir bij de behandeling van alle patiënten met een chronische hepatitis C virusinfectie ten opzichte van de bestaande vergelijkende behandelingen..²

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Volgens de geregistreerde indicatie komen alle volwassen patiënten met chronische hepatitis C virus infectie (HCV) in aanmerking voor behandeling met sofosbuvir in combinatie met andere geneesmiddelen.

De prevalentie van HCV in Nederland wordt geschat op 0,1 tot 0,4% en het aantal personen met chronische HCV-infectie varieert van 15.000 patiënten onder klinische controle tot 60.000 die virusdrager zijn.³ Op basis van gegevens uit de GIP databank blijkt dat in 2008, 2009 en 2012 rond de 1.000 patiënten behandeld zijn met ribavirine⁴ In de jaren 2010 en 2011 waren dat circa 900 patiënten. De stijging in 2012 kan verklaard worden door de introductie van de proteaseremmers telaprevir en boceprevir. De aanvrager geeft geen mogelijke verklaring voor de hogere aantallen in 2008 en 2009. Als ook rekening gehouden wordt met de patiënten die met behandeling gewacht hebben tot andere effectievere middelen op de markt kwamen, dan gaan we uit van jaarlijks circa 1.500 patiënten. Gezien de lange behandelduur van HCV patiënten met de combinatie van ribavirine, interferon en/of een proteaseremmer (24 of 48 weken), kan het zijn dat dit aantal van 1.500 gebruikers van ribavirine zowel startende als al behandelde patiënten betreft. Deze 1.500 gebruikers zijn dus waarschijnlijk niet alleen de nieuwe patiënten en dit aantal zal misschien een overschatting zijn. In deze KCR wordt dit aantal patiënten daarom als bovengrens gebruikt. Aan de andere kant is bekend dat er ook nog veel patiënten onbehandeld zijn gebleven omdat ze wachten op nieuwe effectievere middelen. Dit meewegende kan het aantal van 1.500 patiënten als een realistisch aantal worden beschouwd.

Bij HCV zijn 6 genotypen (GT) bekend waarvan GT1 tot GT4 het meest in Nederland voorkomen. GT5 en GT6 komen zelden voor in Nederland. Circa 50% van de patiënten heeft GT1, 30% GT3, 10% GT2 en 10% GT4.^{5,6} De standaardbehandeling bij GT1 patiënten is in principe boceprevir of telaprevir, toegevoegd aan peginterferon- α 2a of 2b (pegIFN α) en ribavirine. Het aantal gebruikers van boceprevir en telaprevir was op basis van de GIP databank in 2012 respectievelijk 198 en 207 patiënten.⁷ Dit zou er op kunnen wijzen dat in 2012 circa 405 (198+207) HCV GT1 patiënten behandeld werden. Echter de proteaseremmers zijn pas sinds april 2012 opgenomen in het GVS. De hiervoor genoemde aantallen zijn dus voor slechts 9 maanden, over een heel jaar kom je dan uit op 540 patiënten (405/75%). Ervan uitgaande dat circa 50% van alle HCV patiënten GT1 heeft, werden in 2012 circa 1.080 (100%/50%*540) HCV patiënten behandeld. Dit aantal komt redelijk overeen met de aantallen gebruikers van ribavirine in 2010 en 2011 (circa 900 patiënten) zoals aangedragen door de aanvrager. In deze KCR wordt dit aantal patiënten als ondergrens gebruikt.

De aanvrager verwacht op basis van expert opinie dat het aantal patiënten dat in 2013 behandeld is lager zal zijn omdat behandeling uitgesteld zal worden tot er effectievere middelen geïntroduceerd worden met minder bijwerkingen. De aanvrager schat dan ook dat er in 2013 circa 700 patiënten werden behandeld en dat daardoor circa 300 patiënten wachten op start van behandeling totdat effectievere middelen op de markt komen ('warehousing'). Dit zijn echter aannames die door de aanvrager niet verder onderbouwd worden. Uitgaande van deze (70:30) verhouding en een aantal patiënten van 1.500 in 2013, zou resulteren in circa 1.050 behandelde patiënten en 450 afwachende patiënten. Bij 1.080 te behandelen patiënten zou op basis van de 70:30 verhouding resulteren in 756 behandelde patiënten en 324 afwachende patiënten.

De verwachting is dat vanaf de introductie van sofosbuvir alle patiënten jaarlijks met sofosbuvir behandeld gaan worden. Om de patiëntenaantallen van deze subgroepen te bepalen worden de volgende aannames gedaan:

- Verdeling genotypen zijn als volgt: 50% GT1, 10% GT2, 30% GT3, 10% GT4,5 en 6.^{5,6}

- De verdeling van patiënten met mono-infectie en HIV co-infectie is 95% en 5% (in overeenstemming met FE analyse)
- 70% van de patiënten is behandelingsnaïef (TN) en 30% is eerder behandeld (in overeenstemming met FE analyse)
- 70% van de patiënten zijn geschikt voor IFN (IFN+) en 30% niet (IFN-)
- Totaal aantal patiënten met chronische HCV ligt jaarlijks tussen de 1.080 en 1.500 (2015 en 2016) en tussen de 1.404 en 1.950 (2014) patiënten (GIP data)(zie tabel 1).

In tabel 1 wordt het geschatte aantal te behandelen patiënten voor de jaren 2014 tot en met 2016 weergegeven, voor de totale groep. Er wordt aangenomen dat er in het eerste jaar van introductie van sofosbuvir een inhaalslag gemaakt wordt van patiënten die behandeling hebben uitgesteld. Daarom wordt ervan uitgegaan dat er in 2014 tussen de 1.404 (1.080+324) en 1.950 patiënten (1.500 + 450 patiënten) behandeld zullen worden. De daarop volgende jaren zal het aantal patiënten met chronische hepatitis C dat in aanmerking zal komen voor behandeling met sofosbuvir tussen de 1.080 en 1.500 liggen. Hierbij wordt echter nog geen rekening gehouden met in de toekomst te verwachten nieuwe middelen op dit gebied. Het aantal patiënten in 2015 en 2016 is een maximale aanname. Sofosbuvir klaart het virus waardoor het waarschijnlijk is dat de patiëntenaantallen op den duur jaarlijks zullen afnemen. Hier kan nu vanwege ontbrekende data nog geen valide uitspraak over worden gedaan.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met chronische hepatitis C virusinfectie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met sofosbuvir op basis van therapeutische meerwaarde

	2014	2015	2016
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor sofosbuvir in aanmerking komt:	1.404-1.950	1.080-1.500	1.080-1.500

Off-label gebruik

Volgens de geregistreerde indicatie komen alle volwassen patiënten met chronische hepatitis C infectie in aanmerking voor behandeling met sofosbuvir, in combinatie met andere geneesmiddelen. Er is dus geen sprake van off-label gebruik.

Substitutie en Marktpenetratie

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er wordt uitgegaan van volledige therapietrouw (100%) omdat dit noodzakelijk is voor virusonderdrukking.
- De standaardbehandeling die wordt gebruikt in de berekening is vastgesteld volgens de NVMDL richtlijnen (zie tabel 2).³
- Voor de berekening van de gemiddelde prijs van IFN wordt uitgegaan van het marktaandeel van de twee beschikbare middelen: 75% Pegasys®, 25% PegIntron® (zie tabel 3).
- Voor de berekening van de gemiddelde prijs van ribavirine wordt uitgegaan van het marktaandeel van de vier beschikbare middelen: 65% Copegus®, 2% Rebetol®, 22% generiek ribavirine Mylan®, 11% generiek ribavirine Teva® (zie tabel 3).
- Percentage verdeling voor het gebruik van proteaseremmers telaprevir en boceprevir: 50-50 (GIP 2012).⁷
- Er wordt uitgegaan van volledige therapietrouw (100%) omdat dit noodzakelijk is voor virusonderdrukking.

Tabel 2. Sofosbuvir: geregistreerde indicaties, behandelcombinaties en -duur¹

Indicatie	Combinatie	Behandelduur
Chronische HCV genotype 1, 4, 5 of 6	Sofosbuvir + pegIFNα + ribavirine	12 weken
	Sofosbuvir + ribavirine (alleen bij patiënten die niet in aanmerking komen voor pegIFNα of dit niet verdragen)	24 weken
Chronische HCV genotype 2	Sofosbuvir + ribavirine	12 weken
Chronische HCV genotype 3	Sofosbuvir + pegIFNα + ribavirine	12 of 24 weken
	Sofosbuvir + ribavirine	24 weken
Chronische HCV in afwachting van levertransplantatie	Sofosbuvir + ribavirine	Tot levertransplantatie

De aanvrager gaat uit van de volgende marktpenetratie van sofosbuvir in de komende drie jaar:

- Bij 80% van de behandelingen bij patiënten die voor interferon-gebaseerde behandeling in aanmerking komen. Dit zijn dus in 2014 tussen de 786 ($80\% \cdot 70\% \cdot 1.404$) en 1.092 ($80\% \cdot 70\% \cdot 1.950$) patiënten en tussen de 605 ($80\% \cdot 70\% \cdot 1.080$) en 840 ($80\% \cdot 70\% \cdot 1.500$) patiënten in 2015 en 2016.
- Bij 100% van de behandelingen bij patiënten die niet voor interferon-gebaseerde behandeling in aanmerking komen. Dit betreft patiënten die vanwege contra-indicatie(s) niet in aanmerking komen voor IFN-gebaseerde behandeling. Volgens de aanvrager kan op basis van expert opinie gesteld worden dat dit circa 30% van alle te behandelen HCV patiënten betreft. Dit zijn dus tussen de 421 ($30\% \cdot 1.404$) en 585 ($30\% \cdot 1.950$) patiënten in 2014 en tussen de 324 ($30\% \cdot 1.080$) en 450 ($30\% \cdot 1.500$) patiënten in 2015 en 2016.

Er wordt in deze KCR nog geen rekening gehouden met de komst van nieuwe HCV behandelingen naast sofosbuvir voor genotype 1 patiënten omdat er nog onvoldoende inzicht bestaat in de registratie van deze middelen en de prijs ervan.

Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering voor sofosbuvir is 400 mg eenmaal per dag gedurende een periode van 12 of 24 weken in combinatie met andere medicatie voor de behandeling van HCV infectie.

De aanbevolen dosering voor ribavirine is gebaseerd op het lichaamsgewicht, 1.000 mg per dag bij een lichaamsgewicht lager dan 75 kg en 1.200 mg per dag bij een lichaamsgewicht van 75 kg of hoger.

De aanbevolen dosering van interferon is gebaseerd op de dosering in klinische studies en bestaat uit een subcutane injectie van 180 µg, eenmaal per week. In tabel 3 staan kosten van de huidige HCV middelen en van sofosbuvir gepresenteerd. De dosering en behandelduur per geneesmiddel staan vervolgens weergegeven in tabel 4.

Tabel 3: Kosten huidige HCV middelen en sofosbuvir

Middelen	Genotype	Verpakking	AIP ^{a,b}
Pegasys® (pegIFN alfa 2a)	GT1-6	1 injectie	€181,30
PegIntron® (pegIFN alfa 2b)	GT1-6	1 injectie	€215,90
Copegus® (ribavirine) 200mg	GT1-6	168 tabs	€497,29
Rebetol® (ribavirine) 200mg	GT1-6	84 tabs	€243,27
Ribavirine-MYLAN 200mg	GT1-6	84 tabs	€97,72
Ribavirine-TEVA 200mg	GT1-6	84 tabs	€248,64
Incivo® (telaprevir)	GT1	168 tabs	€8.041,60
Victrelis® (boceprevir)	GT1	336 tabs	€3.015,60
Sovaldi® (sofosbuvir)	GT1-6	28 tabs	€16.000

^a gemiddelde AIP pegIFN= €189,95, 75% aandeel Pegasys® en 25% PegIntron®

^b gemiddelde AIP RBV= €430,67, 65% Copegus®, 2% Rebetol®, 22% gRBV Mylan® en 11% gRBV Teva®

Tabel 4: HCV Middelen - Dosering & Behandelduur

HCV middelen	Dosering per Dag	Per Week	Behandel duur			
			GT-1	GT-2	GT-3	GT-4/5/6
Pegasys (pegIFN alfa2a)	1 injectie / week	1 injectie	Range 12-48w	Range 24-48w	Range 24-48w	Range 12-48w
PegIntron (pegIFN alfa2b)	1 injectie / week	1 injectie	Range 12-48w	Range 24-48w	Range 24-48w	Range 12-48w
Ribavirine 200mg	4-6 tabs / dag	28-42	Range 12-48w	Range 12-48w	Range 12-48w	Range 12-48w
Incivo (telaprevir)	6 tabs / dag	42	12w	--	--	--
Victrelis (boceprevir)	12 tabs / dag	84	Range 24-44w	--	--	--
Sovaldi (sofosbuvir)	1 tab/dag	7	Range 12-24w	12w	Range 12-24w	Range 12-24w

Tabel 5: Kosten per patiënt per genotype per HCV behandeling

Genotype	Behandel regime	Behandelduur	Verpakkingen Nodig				Gemiddelde kosten (€)
			Sofosbuvir	IFN	RBV	Telaprevir/ Boceprevir	
GT-1	IFN + RBV + telaprevir	24-48w IFN/RBV + 12w telaprevir	0	Range 24-48	Range 6-12	3	34.839^a
	IFN + RBV + boceprevir	28-48w IFN/RBV + 24- 44w boceprevir	0	Range 28-48	Range 7-12	Range 6-11	34.522^a
	Sofos + IFN + RBV	12w	3	12	3	0	51.468
	Sofos + RBV	24w	6	0	6	0	98.584
GT-2	IFN + RBV	24w	0	24	4	0	6.281
	Sofos + RBV	12w	3	0	3	0	49.292
GT-3	IFN + RBV	24w	0	24	4	0	6.281
	Sofos + RBV	24w	6	0	6	0	98.584
GT-4/5/6	IFN + RBV	48w	0	48	12	0	14.286
	Sofos + IFN + RBV	12w	3	12	3	0	51.468
	Sofos + RBV	24w	6	0	6	0	98.584

^a Voor de berekening zie tabel A1 in de Appendix

Kosten per patiënt

Om de kosten per patiënt met een behandelcombinatie met telaprevir of boceprevir te schatten zijn een aantal aannames gedaan zoals weergegeven in tabel A1 in de appendix. Op basis van de kosten per geneesmiddel (tabel 3), de dosering en behandelduur per middel (tabel 4) en de aangenomen behandelregimes bij gebruik van boceprevir of telaprevir (Appendix) zijn de kosten per patiënt per genotype en per behandelregime bepaald (tabel 5). In deze KCR zijn alle mogelijke behandelopties meegenomen om een zo compleet mogelijk beeld te creëren van de meerkosten door behandeling met sofosbuvir en de impact daarvan op het farmaciebudget.

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 6 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer sofosbuvir aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van chronische hepatitis C virusinfectie als alle patiënten behandeld worden. In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidszorgbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 6: Raming van de totale kosten van de toevoeging van sofosbuvir aan het behandelarsenaal voor chronische hepatitis C virusinfectie: totale groep HCV patiënten

jaar	Markt-penetratie ^a	aantal patiënten	Totale kosten/jaar (IFN)+RBV+sofosbuvir	Besparingen door substitutie IFN, RBV en/of proteaseremmers	Totale extra kosten per jaar
				Totale kosten/jaar IFN+RBV en/of proteaseremmers ^b	
2014	80%/100%	1.404-1.950	€ 85- € 119 miljoen	€28- €40 miljoen	€ 57- € 79 miljoen
2015/2016	80%/100%	1.080-1.500	€ 65- €92 miljoen	€21- €30 miljoen	€ 44- € 62 miljoen

a. Dit percentage is afhankelijk van het in aanmerking komen voor IFN (80% marktpenetratie) of het niet in aanmerking komen voor IFN (100% marktpenetratie)

b. uitgaande van 1.080 tot 1.950 behandelde patiënten in 2012

4. Conclusies

Rekening houdend met alle aannames zoals genoemd in deze KCR, een marktpenetratie van 80% bij IFN geschikte patiënten en 100% bij patiënten die niet voor IFN in aanmerking komen, geen rekening houdende met toekomstige nieuwe behandelingen voor HCV zal opname op lijst 1B van het GVS van sofosbuvir (Sovaldi®) bij de behandeling van alle chronische hepatitis C virusinfectie patiënten gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de € 57 en € 79 miljoen in 2014, en tussen de € 44 en € 62 miljoen jaarlijks in 2015-2016.

Hierbij bestaat onzekerheid over het werkelijke aantal patiënten dat voor behandeling met sofosbuvir in aanmerking zal komen, het percentage patiënten dat therapie naïef is en het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor interferonbehandeling. De aanvrager gaat uit van 1.000 patiënten jaarlijks op basis van GIP data van ribavirine gebruik. In deze KCR wordt echter uitgegaan van een range tussen de 1.080 en 1.500 patiënten jaarlijks omdat ook gebruik gemaakt is van GIP data van de proteaseremmers. Het is echter zeer waarschijnlijk dat het aantal patiënten nog een onderschatting is omdat er een grote inhaalslag gemaakt zal worden van patiënten waar met behandeling gewacht is tot effectievere middelen beschikbaar komen. Dan zullen de meerkosten nog hoger zijn dan de schattingen in deze KCR. Echter zullen er in de nabije toekomst meerdere nieuwe HCV middelen op de markt komen waardoor het aantal met sofosbuvir te behandelen patiënten misschien weer afneemt. Omdat sofosbuvir het virus klaart is het waarschijnlijk dat op den duur de jaarlijkse patiëntenaantallen zullen afnemen.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 14 april 2014

5. Referenties

1. SmPC Sovaldi®. 2013
2. Farmacotherapeutisch rapport sofosbuvir (Sovaldi®), WAR-CG.
3. Werkgroep Chronische hepatitis-C-virusinfectie. Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-C-virusinfectie. Nederlands Genootschap van Maag-darm-leverartsen, 2011. Geraadpleegd in September 2011 via http://www.mdl.nl/uploads/240/474/7019_krt_md1_hepatitis_c_12.pdf.
4. GIP data ribavirine Copegus®, 2012
5. van SH, Boland GJ, van Erpecum KJ. Hepatitis C: changing genotype distribution with important implications for patient management. Neth J Med 2006;64:96-9.
6. de Vries MJ, te RB, van Nieuwkerk CM. Genotype distribution amongst hepatitis C patients in The Netherlands. Neth J Med 2006;64:109-13.
7. GIP data boceprevir Victrelis® en telaprevir Incivo®, 2012

Appendix Berekening kosten per patiënt voor behandelregimes met boceprevir of telaprevir**Tabel A1**

Subgroep	PegIFN + RBV + telaprevir (gebaseerd op ADVANCE resultaten ~65% TN had 24 weken)		PegIFN + RBV + boceprevir (gebaseerd op SPRINT resultaten .. ~45% TN had 28weken)	
	Kosten per patiënt	% patiënten met deze behandelduur	Kosten per patiënt	% patiënten met deze behandelduur
TN 24w/28w geen cirrose	€ 31.267,60 (3*€8.041,60+6*430,67+24 *€189,95)	50%	€ 26.426,87 (6*€3.015,60+7*430,67+28 *€189,95)	40%
TN 48w geen cirrose	€ 38.410,40 (3*€8.041,60+12*430,67+48*€189,95)	30%	€ 38.410,40 (8*€3.015,60+12*430,67+48 *€189,95)	40%
TE 48w geen cirrose			€ 38.410,40 (8*€3.015,60+12*430,67+48 *€189,95)	10%
TE 48w cirrose	€ 38.410,40 (3*€8.041,60+12*430,67+48 *€189,95)	20%	€ 47.457,20 (8*€3.015,60+12*430,67+48 *€189,95)	10%
Kosten per patiënt	€ 34.839	Berekend als som van alle kosten per patient*%	€ 34.522	Berekend als som van alle kosten per patient*%

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergaderingen

Product: Sovaldi®

Besproken op: 24 februari 2014 en 14 april 2014

Eerste bespreking

24 februari 2014

sofosbuvir (Sovaldi®;1B)

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Sofosbuvir is het eerste geneesmiddel binnen een nieuwe klasse voor de behandeling van chronische hepatitis C. Het betreft een versnelde EMA beoordelingsprocedure. In tegenstelling tot de tot nu toe beschikbare middelen 'direct-acting antiviral agents' (DAA), boceprevir en telaprevir, die alleen inzetbaar zijn voor HVC genotype 1, is sofosbuvir inzetbaar bij alle hepatitis C genotypes (1 tot en met 6).

De geregistreerde indicatie van sofosbuvir is erg breed (chronische hepatitis C bij volwassenen patiënten in combinatietherapie). Gezien de variatie aan standaardbehandelingen en verschil in kans op therapeutisch succes bij de verschillende subindicaties (in het bijzonder genotypes 1 t/m 6 en bijzondere populaties zoals patiënten die in aanmerking komen voor levertransplantatie of co-infectie) is de therapeutische waarde voor deze subgroepen afzonderlijk beoordeeld.

FT-rapport

Discussie

Een commissielid heeft bezwaar tegen het feit dat er in het rapport onderscheid gemaakt wordt tussen voorbehandelde patiënten en naïeve patiënten. Wanneer op virus niveau wordt gekeken dan betreffen dit allemaal naïeve patiënten. In het rapport wordt gesuggereerd dat wanneer een patiënt behandeld is met een van de andere drie middelen, de patiënt minder goed reageert op sofosbuvir. Dit is niet waarschijnlijk. Het commissielid is het eens met de claim van de fabrikant dat dit middel voor alle types een therapeutische meerwaarde heeft. In Nederland komt het genotype 1 veel voor, 50% van de patiënten heeft genotype 1. In het rapport wordt van deze groep nu gesteld dat wanneer zij voorbehandeld zijn het middel geen therapeutische meerwaarde geeft. Een groot aantal van de patiënten zijn gezien de bijwerkingen van de middelen afgevallen of omdat de middelen niet goed werken.

Het CVZ geeft aan dat tabel 9 ten opzichte van tabel 7 laat zien dat de non-responders en de relapsers op eerdere behandelingen bij genotype 3 aanzienlijk minder goed reageren op het middel dan therapie naïeve patiënten waarbij de responspercentages hoger zijn. Het commissielid geeft aan dat genotype 1 en 3 niet met elkaar vergeleken kunnen worden, omdat de genotypes verschillend zijn. De conclusies, die op basis van genotype 3 zijn vastgesteld, kunnen daarom niet worden doorgetrokken naar genotype 1. Feit is wel dat op dit moment de evidentie voor voorbehandelde patiënten met genotype 1 in de studies ontbreekt, omdat deze patiënten niet zijn onderzocht; alleen de naïeve patiënten zijn in de studie geïnccludeerd. Een suggestie van de commissie is om in het rapport op te nemen dat de voorbehandelde genotype 1 patiënten niet in de studies zijn geïnccludeerd en dat er daarom geen uitspraak over de therapeutische waarde voor deze groep kan worden gedaan. In de systematiek betekent dat minderwaarde. Aan de fabrikant kan gevraagd worden of er studies zijn waarin deze groep wel is onderzocht.

Een commissielid merkt op dat de resultaten gebaseerd zijn op veel indirecte vergelijkingen en de evidence daarom minder goed is onderbouwd dan bij andere dossiers het geval is.

Desondanks kan het commissielid zich vinden in het oordeel van meerwaarde, zoals dat nu is geformuleerd. Het gaat om een revolutionair middel. Vanuit de commissie wordt opgemerkt dat wanneer het natuurlijke beloop bekend is, wat bij hepatitis C het geval is, de eis van RCT's minder is.

Een commissielid stelt voor om naast de MDL-artsen ook de Vereniging van infectieziekten en de HIV behandelaren te raadplegen.

Een commissielid kan zich niet vinden in de conclusie die gedaan wordt over genotype 3. Hier wordt geadviseerd om kort te behandelen met interferon. Dit levert echter een verschil op in responspercentage van 77% versus 86%. Het commissielid is van mening dat met de patiënt besproken kan worden dat het middel drie maanden gebruikt moet worden, zeker gezien de bijwerkingen van interferon. Het commissielid zal nog aan het CVZ laten weten waar de genoemde percentages in het elektronische dossier staan.

Een commissielid stelt voor om een tabel in het rapport op te nemen waarin bij de verschillende genotypes in een tabel wordt weergegeven of er sprake is van meer- dan wel minderwaarde.

FT-rapport

Besluit

De commissie besluit dat voor genotype 1 patiënten die voorbehandeld zijn, de meerwaarde nog niet is aangetoond. Op basis van de andere genotypes zijn er aanwijzingen dat dit effectief kan zijn en hiervoor nadere studie nodig is. Een oplossing zou kunnen zijn dat het middel voor dit genotype een voorwaardelijke financiering krijgt, onder voorwaarde van het aanleveren van nadere studies.

FE-rapporten

Inleiding

Door de veelheid aan subgroepen zijn met het model 37 scenario's doorgerekend. Voor de volledigheid zijn de resultaten van alle subgroepen in het FE-rapport gepresenteerd. Afhankelijk van de vastgestelde therapeutische meerwaarde kunnen dan later alsnog scenario's weggelaten worden.

Vanwege de veelheid aan resultaten rapporteert de aanvrager ook een gemiddelde ICER per genotype, variërende van € 17.555 per QALY voor genotype 3 tot € 21.092 per QALY voor genotype 2, en een gewogen gemiddelde ICER over alle genotypes heen; € 18.331 per QALY. Voor de berekening van patiëntkenmerken, effectiviteit en utiliteiten is voornamelijk gebruik gemaakt van buitenlandse data.

FE-rapporten

Discussie

Met betrekking tot de KCR geeft een commissielid aan dat er een "inhaalvraag" komt omdat een groot aantal patiënten aan het wachten is tot dit middel beschikbaar komt. In de KCR is hiermee in 2014 rekening gehouden, maar volgens een commissielid is dit een onderschatting. Een commissielid onderschrijft het oordeel dat het model op zich goed is, maar slecht onderbouwd door de aannames die worden gedaan. Naast de in het rapport genoemde punten heeft het commissielid nog aanmerkingen op:

- productiviteitsverliezen. De aannames die de fabrikant doet zijn in het voordeel van sofosbuvir. Zo wordt beweerd dat er geen patiënt hoeft te stoppen met werken wanneer zij dit middel krijgen voorgeschreven en dat bij het oude middel 80% moet stoppen met werken. De € 9.000,- productiviteitsverlies die dit geeft, weegt zwaar door in de ICERs. Dit moet beter onderbouwd worden of er dienen realistischere aannames gedaan te worden.
- indirecte kosten. Op de wijze waarop deze nu omschreven worden in het FE-rapport wordt de ruimte gegeven om de slechte onderbouwing van indirecte kosten goed te keuren. In de richtlijnen staat dat vanuit een maatschappelijk perspectief beoordeeld moet worden. De fabrikant heeft dit vanuit een gezondheidsperspectief gedaan.
- kosten-effectiviteits acceptability curves. Hierbij geeft de fabrikant een afkappunt van € 40.000,- dit wordt in het dossier overgenomen. Hiermee moet voorzichtig worden omgesprongen, omdat het CVZ zelf geen afkappunt heeft vastgesteld. Door dit over te nemen wordt ook hier een goedkeuring gegeven richting de fabrikant. Het voorstel is om € 20.000 of € 80.000,- op te nemen als afkappunt.
- zorggebruik en de kosten. Deze zijn door twee Nederlandse klinische experts nagerekend. Dit is te mager. Er is een Nederlandse studie die aantoont dat bij de academische centra de kosten van behandeling 50% hoger liggen dan in de niet-academische centra. Dit moet daarom breder onder experts worden nagevraagd.
- kwaliteit van leven. Ook voor de data voor kwaliteit van leven geldt dat dit breder moet worden nagevraagd. Tevens wordt bij de kwaliteit van leven in het model maar drie maanden achteruitgang meegenomen voor sofosbuvir. Bij alle andere behandelarmen wordt met een jaar gerekend terwijl de behandelingen soms 24 of soms 48 weken duren. Ook zijn de gevolgen van de kwaliteit van leven onvoldoende in de modellen opgenomen.
- directe niet medische kosten. Deze zitten niet in de kostenschattting. Er zijn kosten met betrekking tot tijd- en reizen die hierin niet zijn meegenomen. Dit geeft een vertekening van de resultaten.

FE-rapporten

Besluit

Naar aanleiding van de behandeling van de FE-rapporten in de vergadering wordt de fabrikant om aanvullende informatie gevraagd. Het dossier komt terug op de agenda van de WAR.

Tweede bespreking

14 april 2014

sofosbuvir (Sovaldi®; 1B)

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De belanghebbende partijen zijn naar aanleiding van de eerste bespreking van het FT-rapport geconsulteerd. Op de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) na, waren alle geconsulteerde partijen het oneens met de concept conclusie therapeutische minderwaarde voor de betreffende subindicaties. Ter onderbouwing hiervan werd verwezen naar de EPAR. In de EPAR staat dat de gegevens op basis van therapie-naïeve patiënten kunnen worden geëxtrapoleerd naar (in ieder geval interferon)therapie-ervaren patiënten. Vanwege de kleinere patiëntenaantallen zijn de partijen ook van mening dat er geëxtrapoleerd moet worden naar patiënten die in aanmerking komen voor levertransplantatie en patiënten die in aanmerking komen voor op interferon-gebaseerde behandelingen. Een bredere extrapolatie van de resultaten is daarom gegrond, waardoor tot een therapeutische meerwaarde is gekomen voor de gehele indicatie.

FT-rapport

Discussief

De commissie is het eens met de conclusie therapeutische meerwaarde en de onderbouwing hierbij.

Een commissielid is het eens met de conclusie en de onderbouwing, maar stelt voor dit voorzichtiger te formuleren. In de eindconclusie therapeutische meerwaarde staat 'Voor deze patiëntengroepen kan de evidentie voor de effectiviteit zoals geconstateerd bij andere patiëntengroepen naar deze groepen worden geëxtrapoleerd.'. Het commissielid is van mening dat 'kan worden geëxtrapoleerd' een te sterke uitspraak is waarvoor de evidentie ontbreekt. Het voorstel is om dit te wijzigen in 'nemen we aan dat kan worden geëxtrapoleerd'. Een commissielid geeft aan dat het gaat om de patiënten bij genotype 1, waarbij in de eerste versie van het rapport werd uitgegaan dat een deel wel en een deel niet waren voorbehandeld. Geen van de patiënten zijn echter voorbehandeld, omdat het om een nieuwe stap in de behandeling gaat. Dit is het argument geweest om de conclusie te wijzigen naar therapeutische meerwaarde die ook door geconsulteerde partijen werd onderschreven. De andere patiëntengroepen zijn zo klein van aantal, dat hier nooit studies naar kunnen worden gedaan. Virologisch gezien is de stelling juist dat naar deze groepen kan worden geëxtrapoleerd, omdat het om een nieuwe klasse geneesmiddel gaat. Besloten wordt om de argumentatie zoals verwoord door de commissieleden in de conclusie op te nemen.

FT-rapport

Besluit

De commissie oordeelt dat bij de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassenen patiënten sofosbuvir een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van relevante vergelijkende behandelingen. Opname op bijlage 1B.

FE-rapport

Inleiding

Bij de eerste bespreking heeft de commissie bepaald dat de methodologische kwaliteit van de kosteneffectiviteitsanalyse onvoldoende was. De belangrijkste kritiekpunten op de analyse waren:

- de slecht onderbouwde aannames die waren gedaan over productiviteit;
- de magere schatting van het zorggebruik en de kosten door twee klinische experts;
- de onduidelijkheid over de hoogte van de disutiliteiten tijdens behandeling en hoe lang deze in het model meegenomen werden;
- de minder evidente effectiviteitsgegevens.

De fabrikant heeft een uitgebreide reactie gestuurd waarin zij de verschillende punten toegelicht c.q. onderbouwd zijn. De reactie van de fabrikant en die van de geconsulteerde partijen heeft ertoe geleid dat de conclusie is gewijzigd in 'voldoende methodologische kwaliteit'.

FE-rapport

Discussie

De commissie kan zich voor het grootste deel vinden in de onderbouwing van de fabrikant. Op het punt van de indirecte kosten blijft een commissielid deze onduidelijk vinden.

Onduidelijk blijft of patiënten, die met dit middel behandeld worden, werk zullen verzuimen gedurende de behandeling.

FE-rapport

Besluit

De commissie is van oordeel dat de kosteneffectiviteitsanalyse van sofosbuvir bij de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassen patiënten van voldoende methodologische kwaliteit is. De kosteneffectiviteit varieert sterk per onderzochte subgroep. Bij de interpretatie van de resultaten moet wel rekening worden gehouden met een aantal algemene en meer specifieke kritiekpunten bij de analyse.

KCR

Inleiding

Door het aanpassen van het FT-rapport zijn ook de meerkosten en de schatting van het aantal patiënten in de KCR gewijzigd. Onzekerheid blijft bestaan over het geschatte aantal te behandelen patiënten. Deze is geschat op 810 tot 1.500 op jaarbasis en 1.053 tot 1.950 patiënten in het eerste jaar vanwege een te maken inhaalslag. De fabrikant vindt de onzekerheidsmarge te groot en heeft in zijn reactie geprobeerd aan te tonen dat het aantal patiënten rond de 1.000 ligt. Op basis van de argumentatie van de fabrikant is de ondergrens aangepast van 810 patiënten naar 1.080 patiënten, maar is de bovengrens ongewijzigd op 1.500 patiënten gebleven. Het Zorginstituut heeft de bovengrens niet aangepast, omdat zij van mening is dat de onderbouwing van de fabrikant hiervoor ontbreekt.

KCR

Discussie

In de KCR staat dat het aantal patiënten vanaf 2015 hetzelfde blijft. Een commissielid verwacht dat dit aantal juist afneemt omdat de grootste groep patiënten dan al met het middel behandeld is. In de KCR wordt opgenomen dat dit een conservatieve schatting is en een maximale aanname en dat het waarschijnlijk is dat het aantal patiënten afneemt omdat het virus effectief wordt behandeld.

KCR

Besluit

De commissie oordeelt dat rekening houdend met:

- alle aannames zoals deze in de KCR zijn genoemd;
- een marktpenetratie van 80% bij IFN geschikte patiënten en
- 100% bij patiënten die niet voor IFN in aanmerking komen;

opname op lijst 1B van het GVS van sofosbuvir bij de behandeling van alle chronische hepatitis C virusinfectie patiënten gepaard zal gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de € 57 en € 79 miljoen in 2014 en tussen de € 44 en € 62 miljoen jaarlijks in 2015-2016.

Hierbij is geen rekening gehouden met toekomstige nieuwe behandelingen voor HCV.