

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2014126249

Datum 31 oktober 2014
Betreft GVS-rapport 14/21 simeprevir (Olysio®)
Uw kenmerk Farma-3181346

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

Onze referentie

2014126249

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 juli 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel simeprevir (Olysio®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

Overwegingen bij het advies

Voordat Zorginstituut overgaat tot zijn advisering aan u, wil ik eerst stil staan bij de snelle ontwikkelingen op het hepatitis C gebied, waardoor de behandeling van hepatitis C snel evolueert.

Als eerste vraag ik uw nadrukkelijke aandacht voor een ordelijke besluitvorming bij de plaatsing van de huidige en nieuwe producten. Zorginstituut Nederland heeft u in de casus sofosbuvir geadviseerd om sofosbuvir in het GVS op te nemen en te onderhandelen in verband met de budget-impact. In aansluiting op deze onderhandeling hebt u gekozen voor een inperking van de aanspraak. Ik verzoek u om het Zorginstituut te betrekken bij een dergelijke inperking van de verzekerde aanspraak en een verzoek om een uitvoeringstoets bij het Zorginstituut te beleggen. Op deze wijze blijft advisering over een integrale pakketoverweging in een hand.

In het hepatitis C gebied is het op dit moment nog onvoldoende duidelijk hoe de individuele hepatitis C producten in de praktijk zullen worden ingezet. In de medische praktijk bestaat er een voorkeur voor interferonvrije therapie en voor combinaties van middelen met een verschillend werkingsmechanisme. Nieuwe middelen worden dan ook onderzocht en toegepast in combinatietherapie. Om die reden zullen wij, op het moment dat de inzet van de hepatitis C producten meer is uitgekristalliseerd een integraal pakketadvies voor de behandeling van hepatitis C uitbrengen, waarbij de pakketcriteria integraal gewogen kunnen worden. Het Zorginstituut zal ter voorbereiding hierop de effecten, indicaties en praktijkvariëaties monitoren.

Financieel arrangement

Wij wijzen erop dat voor sofosbuvir een financieel arrangement is afgesloten om

de toegankelijkheid en betaalbaarheid van het basispakket te waarborgen. Wij hebben geen inzicht in de gemaakte afspraken, maar uitgangspunt bij opname van simeprevir in het GVS moet zijn dat er geen sprake is van meerkosten ten opzichte van sofosbuvir. Wij adviseren daarom wederom om tot een onderhandeling over te gaan.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
31 oktober 2014

Onze referentie
2014126249

Advies

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

Simeprevir is een antiviraal middel, dat beschikbaar is in de vorm van capsules 150 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. Het middel kan worden toegepast in een dosering van 150 mg eenmaal per dag bij HCV genotypes 1 en 4, in combinatie met gepegyleerd interferon (pegINF) en ribavirine (totale behandelduur 24-48 weken) of als interferonvrije behandeling in combinatie met sofosbuvir (behandelduur 12 weken).

Beoordeling therapeutische waarde

Ten opzichte van de antivirale middelen boceprevir of telaprevir leidt simeprevir (alle icm pegINF en ribavirine) bij genotype 1 doorgaans tot hogere responspercentages en is er sprake van een klinisch relevant voordeel vanwege een kleinere kans op (ernstige) anemie.

Ten opzichte van sofosbuvir is bij genotype 1 en 4 (zonder aanwezigheid van genotype 1a Q10K polymorfisme), er geen voorkeur uit te spreken voor toepassing van simeprevir of sofosbuvir. Na simeprevir vindt weliswaar doorgaans langere behandeling plaats met pegINF en ribavirine dan bij sofosbuvir, maar de klinische relevantie hiervan lijkt op basis van de studies beperkt.

De effectiviteit van de interferonvrije combinatie simeprevir/sofosbuvir is alleen aangetoond bij eerder behandelde patiënten en therapienaïeve patiënten met METAVIR F3/F4 en heeft bij deze patiënten ten opzichte van de interferonbevattende alternatieven een voordeel vanwege een klinisch relevant verschil in ongunstige effecten.

Op basis hiervan is de conclusie als volgt, rekening houdend met de methodologische beperkingen van de studies en gebaseerd op, voor zover mogelijk, indirecte vergelijkingen:

Bij de behandeling van chronische hepatitis C heeft simeprevir in combinatie met pegINF en ribavirine:

- bij genotype 1 een therapeutische meerwaarde ten opzichte van telaprevir en boceprevir, beide in combinatie met pegINF en ribavirine.
- bij genotype 1 en 4 een gelijke therapeutische waarde als sofosbuvir in combinatie met pegINF en ribavirine,

Onderlinge vervangbaarheid

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt het antivirale middel

sofosbuvir in aanmerking, dat eveneens bij hepatitis C wordt toegepast. Dit middel heeft evenals simeprevir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van boce- en teleprevir bij de grootste groep patiënten met genotype 1. Simeprevir kan op basis van de criteria als onderling vervangbaar met sofosbuvir worden beschouwd.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
31 oktober 2014

Onze referentie
2014126249

GVS-rapport 14/21
simeprevir (Olysio®)

Datum	22 september 2014
Status	definitief

Colofon

Volgnummer	2014085148
Contactpersoon	R. Dupree +31 (0)20 797 85 83
Afdeling	Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Simeprevir (Olysio®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—6

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—6
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—6
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Standaarddosering—8

3 Conclusie plaatsing in GVS—9

4 Literatuur—10

1 Inleiding

In de brief van 14 juli 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel simeprevir (Olysio®).

1.1 Simeprevir (Olysio®)

Samenstelling

Simeprevirnatrium overeenkomend met 150 mg simeprevir, filmomhulde tablet¹

Geregistreerde indicatie

In combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassen patiënten.¹

Dosering

1dd 150 mg gedurende 12 weken.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van simeprevir (Olysio®) stelt dat simeprevir onderling vervangbaar is met sofosbuvir, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in een nieuw te vormen cluster hiermee.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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.

Voor de indicatie chronische hepatitis C zijn de volgende geneesmiddelen opgenomen in het GVS: boceprevir, telaprevir (genotype 1), die evenals simeprevir worden toegevoegd aan de behandeling met peginterferon alfa 2a of 2b en/of ribavirine. Sofosbuvir (genotype 1 t/m 6) is op dit moment nog niet opgenomen in het GVS. De beoordeling van sofosbuvir voor opname in het GVS is echter recent afgerond, waarbij het advies plaatsing op bijlage 1B is.² Om die reden zal de onderlinge vervangbaarheid van simeprevir met boceprevir, telaprevir én sofosbuvir worden onderzocht. Voor onderbouwing wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van simeprevir.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

De geregistreerde indicatie van sofosbuvir luidt:

“In combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C (HCV) bij volwassen patiënten” en kan worden toegepast bij genotype 1 t/m 6.³

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”.⁴

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)”.⁵

Simeprevir kan worden toegepast bij genotypes 1 en 4.¹

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 60.000.⁸

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.⁹

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.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Simeprevir, sofosbuvir, boceprevir en telaprevir worden oraal toegediend, waarbij een systemisch effect wordt beoogd.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.^{1,3-7,10}

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Alle geneesmiddelen zijn bestemd voor volwassen patiënten.

Conclusie: Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.^{1,3-7,10}

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van simeprevir ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

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

Gunstige effecten

Tussen simeprevir en sofosbuvir, beide in combinatie met pegIFN en ribavirine, is er alleen een indirecte vergelijking tussen beide middelen mogelijk, bovendien veelal op basis van subgroepen. Voor therapienaïeve patiënten met genotype 1 zijn er, op basis van de indirecte vergelijking, aanwijzingen dat simeprevir bij de meeste patiënten tot lagere responspercentages leidt dan sofosbuvir, met uitzondering van de subgroep patiënten met genotype 1b. Daarbij moet worden opgemerkt dat sofosbuvir in tegenstelling tot simeprevir bij HCV genotype 1 alleen bij therapienaïeve patiënten en alleen in prospectief cohortonderzoek is onderzocht. De responspercentages van simeprevir bij therapienaïeve patiënten met genotype 1 zijn hoger dan die gevonden in de registratiestudies van boceprevir en telaprevir.

Bij patiënten met genotype 1 en een recidief na pegIFN-gebaseerde therapie is de respons met simeprevir ongeveer vergelijkbaar als bij therapienaïeve patiënten, terwijl sofosbuvir niet is onderzocht bij patiënten die eerder zijn behandeld en een schatting van effectiviteit van sofosbuvir op extrapolatie berust. Simeprevir lijkt bij nonresponders tot minimaal gelijke of hogere respons te leiden dan boceprevir of telaprevir.

De combinatie simeprevir-sofosbuvir lijkt tot zeer hoge responskansen te leiden bij eerder met peginterferon behandelde patiënten en therapienaïeve patiënten met METAVIR F3/F4, bij genotype 1 maar de kwaliteit van het bewijs is matig en de relevante vergelijking met sofosbuvir in combinatie met ribavirine (voor patiënten die geen peginterferon verdragen) ontbreekt.

Simeprevir is sterk verminderd effectief bij patiënten met het genotype 1a Q80K-polymorfisme.

Samengenomen kan, mede gezien de in sommige gevallen lage kwaliteit van het bewijs, er niet met voldoende mate van zekerheid voorkeur voor simeprevir of sofosbuvir worden uitgesproken op basis van de gevonden responspercentages maar is er wel een voordeel voor simeprevir vergeleken met telaprevir of boceprevir.

Ongunstige effecten

Behandeling met simeprevir is geassocieerd met verhoogd bilirubine, huiduitslag, pruritus en verhoogde fotosensitiviteit, vergeleken met behandeling met alleen pegIFN en ribavirine. De incidentie van ernstige ongunstige effecten is beperkt. Anemie, een belangrijke en soms ernstige bijwerking bij telaprevir en boceprevir, komt bij simeprevir minder vaak voor. Hoewel bij behandeling met simeprevir continuering met pegIFN en ribavirine noodzakelijk is gedurende 12-36 weken, en niet bij sofosbuvir, zijn er niet meer patiënten die de behandeling met simeprevir staken binnen de gehele behandelduur of binnen de eerste 12 weken behandeling. Bovendien zijn patiënten bij behandeling met sofosbuvir in een aantal gevallen aangewezen op een verlengde behandelduur van 24 weken. Er zijn geen aanwijzingen dat er genotype-specifieke verschillen zijn voor simeprevir of sofosbuvir. Er zijn, samengenomen, geen, of minimale, klinisch relevante verschillen in ongunstige effecten tussen behandeling met simeprevir of sofosbuvir, wanneer toegevoegd aan pegIFN en ribavirine. Er is wel een klinisch relevant voordeel van simeprevir ten opzichte van boceprevir en telaprevir vanwege het kleinere risico op (ernstige) anemie. De interferonvrije combinatie simeprevir/sofosbuvir heeft klinisch relevante voordelen voor wat betreft ongunstige effecten vergeleken met de peginterferonbevattende combinaties.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen simeprevir en sofosbuvir. Er zijn wel klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen simeprevir en boceprevir/telaprevir.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Simeprevir (Olysio®) is onderling vervangbaar met sofosbuvir. Vanwege een klinisch relevant verschil in eigenschappen in simeprevir niet onderling vervangbaar met boceprevir/telaprevir.

2.3

Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor simeprevir. In de SmPC van Olysio® wordt een dosering aanbevolen van 150 mg simeprevir dag. De standaarddosering van simeprevir kan daarmee worden gesteld op 150 mg per dag.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Simeprevir (Olysio®) kan op basis van de criteria als onderling vervangbaar worden beschouwd met sofosbuvir (Sovaldi®).

4 Literatuur

1. EMA. SPC simeprevir. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf.
2. Zorginstituut Nederland. Beoordeling sofosbuvir (Sovaldi). 2014. via <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1405-sofosbuvir-sovaldi>.
3. 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.
4. EMA. SPC boceprevir (Victrelis). 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
5. EMA. SPC telaprevir (Incivo). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
6. EMA. SPC Pegasys. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
7. EMA. SPC PegIntron. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
8. 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/>.
9. CVZ. Farmacotherapeutisch Rapport sofosbuvir. 2014.
10. CBG. SPC Ribavirine. 2012. via <http://db.cbq-meb.nl/IB-teksten/h26746.pdf>.

Farmacotherapeutisch rapport simeprevir (Olysio®) bij de indicatie chronische hepatitis C

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel simeprevir (Olysio®) harde capsules. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met sofosbuvir. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij de behandeling van chronische hepatitis C genotype 1 en 4 heeft simeprevir in combinatie met pegIFN en ribavirine een gelijke therapeutische waarde als sofosbuvir in combinatie met pegIFN en ribavirine, en bij genotype 1 een therapeutische meerwaarde ten opzichte van telaprevir en boceprevir, beide in combinatie met pegIFN en ribavirine.

Geneesmiddel: simeprevir (als natrium), harde capsules, 150 mg

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

Dosering. 150 mg 1dd gedurende 12 weken.

Werkingsmechanisme. Simeprevir is een specifieke remmer van het NS3/4a-serineprotease van HCV, dat essentieel is voor de replicatie van het virus.

Bijzonderheden. Simeprevir kan worden toegepast bij HCV genotypes 1 en 4, in combinatie met gepegyleerd interferon en ribavirine (totale behandelduur 24-48 weken) of als interferonvrije behandeling in combinatie met sofosbuvir (behandelduur 12 weken).

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Tussen simeprevir en sofosbuvir, beide in combinatie met pegIFN en ribavirine, is er alleen een indirecte vergelijking tussen beide middelen mogelijk, bovendien veelal op basis van subgroepen. Voor therapienaïeve patiënten met genotype 1 zijn er, op basis van de indirecte vergelijking, aanwijzingen dat simeprevir bij de meeste patiënten tot lagere responspercentages leidt dan sofosbuvir, met uitzondering van de subgroep patiënten met genotype 1b. Daarbij moet worden opgemerkt dat sofosbuvir in tegenstelling tot simeprevir bij HCV genotype 1 alleen bij therapienaïeve patiënten en alleen in prospectief cohortonderzoek is onderzocht. De responspercentages van simeprevir bij therapienaïeve patiënten met genotype 1 zijn hoger dan die gevonden in de registratiestudies van boceprevir en telaprevir.

Bij patiënten met genotype 1 en een recidief na pegIFN-gebaseerde therapie is de respons met simeprevir ongeveer vergelijkbaar als bij therapienaïeve patiënten, terwijl sofosbuvir niet is onderzocht bij patiënten die eerder zijn behandeld en een schatting van effectiviteit van sofosbuvir op extrapolatie berust. Simeprevir lijkt bij nonresponders tot minimaal gelijke of hogere respons te leiden dan boceprevir of telaprevir.

Voor andere patiëntengroepen, waaronder HCV genotype 4 en co-infectie met HIV, geldt zowel voor simeprevir als sofosbuvir dat op basis van indirecte vergelijkingen van cohortstudies ook hier geen definitieve voorkeur voor één van beide middelen kan worden uitgesproken, met dien verstande dat bij de HIV-gecoïnfecteerde patiënten simeprevir ook is onderzocht bij patiënten met recidief, partiële responders en nulresponders en sofosbuvir alleen bij therapienaïeve patiënten. De combinatie simeprevir-sofosbuvir (genotype 1) lijkt tot zeer hoge responskans te leiden bij eerder met peginterferon behandelde patiënten en therapienaïeve patiënten met METAVIR F3/F4, maar de kwaliteit van het bewijs is matig en de relevante vergelijking met sofosbuvir in combinatie met ribavirine (voor patiënten die geen peginterferon verdragen) ontbreekt. Simeprevir is sterk verminderd effectief bij patiënten met het genotype 1a Q80K-polymorfisme. Samengenomen kan, mede gezien de in sommige gevallen lage

kwaliteit van het bewijs, er niet met voldoende mate van zekerheid voorkeur voor simeprevir of sofosbuvir worden uitgesproken op basis van de gevonden responspercentages maar is er wel een voordeel voor simeprevir vergeleken met telaprevir of boceprevir.

Ongunstige effecten. Behandeling met simeprevir is geassocieerd met verhoogd bilirubine, huiduitslag, pruritus en verhoogde fotosensitiviteit, vergeleken met behandeling met alleen pegIFN en ribavirine. De incidentie van ernstige ongunstige effecten is beperkt. Anemie, een belangrijke en soms ernstige bijwerking bij telaprevir en boceprevir, komt bij simeprevir minder vaak voor. Hoewel bij behandeling met simeprevir continuering met pegIFN en ribavirine noodzakelijk is gedurende 12-36 weken, en niet bij sofosbuvir, zijn er niet meer patiënten die de behandeling met simeprevir staken binnen de gehele behandelduur of binnen de eerste 12 weken behandeling. Bovendien zijn patiënten bij behandeling met sofosbuvir in een aantal gevallen aangewezen op een verlengde behandelduur van 24 weken. Er zijn geen aanwijzingen dat er genotype-specifieke verschillen zijn voor simeprevir of sofosbuvir. Er zijn, samengenomen, geen, of minimale, klinisch relevante verschillen in ongunstige effecten tussen behandeling met simeprevir of sofosbuvir, wanneer toegevoegd aan pegIFN en ribavirine. Er is wel een klinisch relevant voordeel van simeprevir ten opzichte van boceprevir en telaprevir vanwege het kleinere risico op (ernstige) anemie. De interferonvrije combinatie simeprevir/sofosbuvir heeft klinisch relevante voordelen voor wat betreft ongunstige effecten vergeleken met de peginterferonbevattende combinaties.

Ervaring. De ervaring met simeprevir, sofosbuvir, telaprevir en boceprevir is beperkt.

Toepasbaarheid. Simeprevir is minder breed toepasbaar dan sofosbuvir. Er zijn verschillen in toepasbaarheid tussen simeprevir en telaprevir/boceprevir, afhankelijk van het HCV genotype.

Gebruiksgemak. In die gevallen dat de behandelduur met simeprevir langer is dan die met sofosbuvir, is het gebruiksgemak van simeprevir kleiner dan dat van sofosbuvir. In de andere gevallen is het gebruiksgemak gelijk. Het gebruiksgemak van simeprevir, telaprevir en boceprevir is gelijk.

Eindconclusie therapeutische waarde. Op basis van de, voor zover mogelijk, indirecte vergelijkingen kan er op basis van de gevonden responspercentages met inachtneming van de methodologische beperkingen geen voorkeur worden uitgesproken voor simeprevir of sofosbuvir, in combinatie met peginterferon en ribavirine. Na simeprevir vindt weliswaar doorgaans langere behandeling plaats met peginterferon en ribavirine dan bij sofosbuvir, maar de klinische relevantie hiervan lijkt op basis van de studies beperkt. De effectiviteit van de combinatie simeprevir/sofosbuvir is alleen aangetoond bij eerder behandelde patiënten en therapienaïeve patiënten met METAVIR F3/F4 en heeft bij deze patiënten ten opzichte van de interferonbevattende alternatieven een voordeel vanwege een klinisch relevant verschil in ongunstige effecten. Voor de groepen waarvan de toepasbaarheid van beide middelen overeenkomt (d.w.z. genotype 1 of 4, zonder aanwezigheid van genotype 1a Q10K polymorfisme) kan er, samengenomen, niet worden gesteld dat één van beide middelen een therapeutische meerwaarde heeft boven de ander. Ten opzichte van boceprevir of telaprevir leidt simeprevir doorgaans tot hogere responspercentages en is er sprake van een klinisch relevant voordeel vanwege een kleinere kans op (ernstige) anemie.

Bij de behandeling van chronische hepatitis C genotype 1 en 4 heeft simeprevir in combinatie met pegIFN en ribavirine een gelijke therapeutische waarde als sofosbuvir in combinatie met pegIFN en ribavirine, en bij genotype 1 een therapeutische meerwaarde ten opzichte van telaprevir en boceprevir, beide in combinatie met pegIFN en ribavirine.

1. Aandoening

Ontstaanswijze.

Sinds 1989 is het hepatitis C virus (HCV) 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. Hepatitis C infectie kent een acute en een chronisch vorm. Acute hepatitis C infectie veroorzaakt in 20% van de gevallen symptomen als verminderde eetlust, vermoeidheid, misselijkheid, spierpijn, en gewichtsverlies. In zo'n 20% van de gevallen geneest de infectie spontaan. Chronische hepatitis C infectie is gedefinieerd als de aanwezigheid van detecteerbare virusdeling voor ten minste zes maanden en dit kent doorgaans een indolent verloop. Ongeveer 20% van de patiënten met chronische hepatitis C infectie ontwikkelt cirrose. Dit gebeurt over een tijdsbestek van 20 tot 30 jaar. Leverkanker ontwikkelt zich bij ongeveer 5% van de patiënten bij wie cirrose ontstaat.¹ Door overmatige alcoholinname neemt het risico om cirrose te ontwikkelen met een factor 100 toe. Patiënten met cirrose hebben een 20x zo groot risico om hepatische kanker te ontwikkelen. 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 HCV ontstaat door parenterale transmissie, meestal door besmetting via intraveneus druggebruik of door transfusie met besmet bloed of bloedproducten.² Door toegenomen alertheid en bescherming is de transmissie in medische settings sterk afgenomen.³

Symptomen.

De incubatietijd van infectie met 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. 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, huidwiltkingen, glomerulonefritis en depressieve symptomen.

Prevalentie/incidentie.

Het aantal mensen met chronische HCV-infectie in Nederland wordt geschat op 0,30% (95% BI: 0,05-0,55%), waarvan ongeveer 70% geboren is in een land waar HCV endemisch voorkomt.⁴ Vanwege gebrek aan klinische symptomen wordt verondersteld dat bij slechts een kwart van de patiënten in Nederland HCV is vastgesteld. De HCV populatie bestaat voor ongeveer 50% uit eerste-generatie emigranten uit landen waar HCV endemisch heerst (met HCV prevalentie \geq 2%). Daarnaast komt het vaak voor bij intraveneuze drug gebruikers en bij HIV-positieve mannen die seksueel actief zijn. Tot slot kan HCV voorkomen bij hemodialysepatiënten, met name hemofiliepatiënten die voor 1992 stollingsconcentraat kregen. 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 (met daarbinnen eveneens een ongeveer gelijke verdeling tussen het subtype 1a en 1b); 10% genotype 2; 30% genotype 3 en 10% genotype 4. De prevalentie van genotype 5 en 6 is zeer klein.^{6,7}

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, oesophageale varicesbloedingen en hepatocellulair carcinoom. 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 0,075.⁸

Behandeling.

Het succes van de behandeling is afhankelijk van een aantal factoren, waaronder ras, hoeveelheid viraal RNA, en genotype. Co-infecties als HIV of hepatitis B en mate van leverziekte zijn geassocieerd met lagere responskansen op de behandeling. Aanwezigheid van de CC-variant van het *IL28B*-gen is geassocieerd met een betere respons op de behandeling dan de CT en TT varianten.^{9,10}

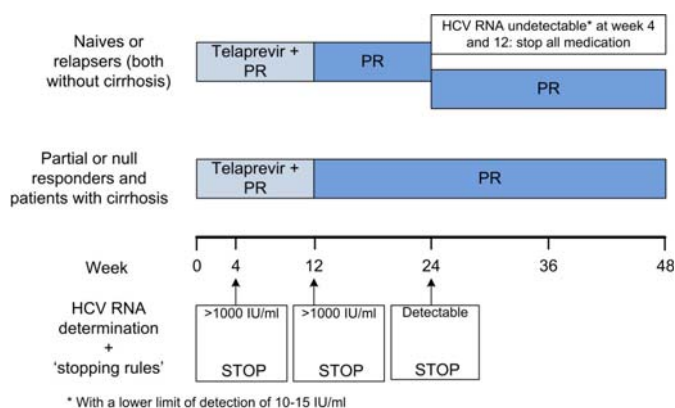
Tot voor kort was voor genotype 1 de standaardbehandeling boceprevir of telaprevir, toegevoegd aan peginterferon- α 2a of 2b (pegIFN α) en ribavirine. Mede op basis van 'response-guided therapy' (RGT)

voor non-cirrose, therapie-naïeve patiënten (zowel boceprevir als telaprevir) of patiënten met recidief (alleen telaprevir) en de status van de patiënt worden de behandelstrategie en –duur bepaald. RGT wordt gebaseerd op de concentratie HCV RNA virusdeeltjes.^{11,12}

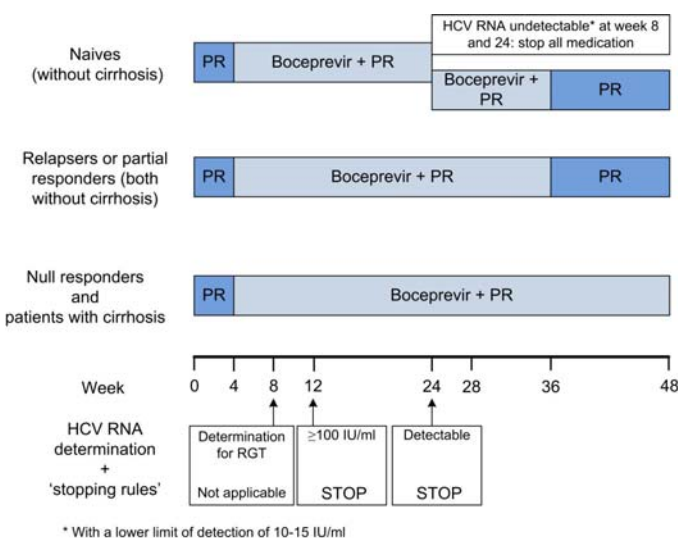
Patiënten kunnen worden gecategoriseerd als *therapie-naïef* (geen eerdere behandeling tegen HCV), *met recidief* (*relapse* - geen detecteerbare HCV RNA deeltjes na afloop behandeling maar wel na 24 weken follow-up), *partiële responders* (> 2 log HCV RNA afname op week 12 maar detecteerbaar HCV RNA 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 wordt 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 recidief, 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 en 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 recidief of partiële responders, beide zonder cirrose) wordt na 36 weken totale behandeling de additie van boceprevir gestaakt en bestaat de resterende 12 weken behandeling uit alleen pegIFNa en ribavirine (figuur 1b).



Figuur 1a: behandelprogramma op basis van telaprevir



Figuur 1b: behandelprogramma op basis van boceprevir

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

Recent is sofosbuvir op de markt gekomen, waarbij bij genotype 1 de behandelduur in combinatie met interferon verkort kan worden tot 12 weken en waarbij in klinisch onderzoek relatief hoge SVR-percentages zijn gevonden. Ook kan sofosbuvir zonder interferon worden toegepast bij patiënten die geen interferon verdragen. Bovendien, met de komst van meer 'direct acting antiviral drugs' (DAA's) op korte termijn, is de verwachting dat interferonvrije therapie voor meer subtypen beschikbaar komt. Van belang is op te merken dat drie verschillende typen geneesmiddelen voor HCV dienen te worden onderscheiden: NS5B-remmers (waarvan sofosbuvir het prototype is), NS5A-remmers en 2^{de} generatie protease-remmers (waarvan simeprevir het prototype is). Gezien de (verschillende) werkingmechanismen en de medische voorkeur voor interferonvrije therapie, worden combinaties van middelen met deze verschillende werkingsmechanismen onderzocht.

Het Zorginstituut heeft voor de geregistreerde indicatie van sofosbuvir, "(...) behandeling van chronische hepatitis C (...)", een therapeutische meerwaarde toegekend ten opzichte van de standaardbehandelingen, waaronder dus de telaprevir- of boceprevir combinaties met interferon en ribavirine voor behandeling van HCV genotype 1.¹³ Hoewel de DAA's specifieke virale aangrijpingspunten hebben en er daarom geen sprake is van virale resistentie bij eerdere behandeling met pegIFN en ribavirine, kunnen interferon/ribavirine-voorbehandelde patiënten met recidief of null-response wel worden beschouwd als een groep met lagere kans op behalen van SVR in nieuwe behandeling (met DAA) vanwege verder gevorderd ziektestadium. Sofosbuvir is niet onderzocht in deze patiëntenpopulatie.

Tabel 1. Simeprevir: geregistreerde indicaties, behandelcombinaties en -duur¹⁴

<i>Indicatie</i>	<i>Combinatie</i>	<i>Behandelduur</i>
HCV genotype 1 of 4, therapie-naïeve patiënten of patiënten na eerder recidief op interferon	Simeprevir + pegIFNa + ribavirine	12 weken + 12-36 weken alleen pegIFNa + ribavirine
HCV genotype 1 of 4, partiële responders of null-responders na interferon	Simeprevir + pegIFNa + ribavirine	12 weken + 36 weken alleen pegIFNa + ribavirine
HCV genotype 1 of 4 ongeacht voorgaande behandeling	Simeprevir + sofosbuvir +/- ribavirine	12 weken

De Nederlandse Vereniging van HIV behandelaren heeft in juli 2014 haar richtlijn voor co-infectie met HIV en hepatitis C geactualiseerd. De aanbeveling is om therapie-naïeve patiënten met genotype 1 te behandelen met 12 weken sofosbuvir in combinatie met pegIFN en ribavirine voor patiënten die peginterferon tolereren. Voor patiënten die geen peginterferon tolereren wordt sofosbuvir met ribavirine gedurende 24 weken aanbevolen, of sofosbuvir in combinatie met simeprevir (met of zonder ribavirine) gedurende 12 weken. Patiënten met genotype 1 die eerder gefaald hebben op peginterferon, boceprevir of telaprevir kunnen volgens de richtlijn worden behandeld met sofosbuvir in combinatie met peginterferon en ribavirine gedurende 12 weken of 24 weken bij eerdere non-respons of cirrose. Indien een patiënt peginterferon niet verdraagt beveelt de richtlijn sofosbuvir in combinatie met simeprevir met of zonder ribavirine (12 weken) aan. Voor genotype 4 is de aanbeveling, ongeacht behandelgeschiedenis, sofosbuvir in combinatie met peginterferon en ribavirine gedurende 12 weken, of zonder interferon wanneer de patiënt hiervoor niet in aanmerking komt gedurende 24 weken.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

In de Nederlandse richtlijn van de Maag-Darm-Leverartsen zijn boceprevir en telaprevir genoemd als de standaardbehandeling bij HCV genotype 1. Recent heeft Zorginstituut Nederland echter vastgesteld dat sofosbuvir een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van deze middelen.¹³ Momenteel heeft alleen de Nederlandse Vereniging van HIV behandelaren recent een richtlijn opgesteld waarin de nieuwe geneesmiddelen zijn opgenomen. Om deze reden zal simeprevir zowel worden vergeleken met sofosbuvir als met boce- en telaprevir.

Bij chronische HCV infectie met genotype 1 is volgens de Nederlandse richtlijn pegIFNa en ribavirine gedurende 24 of 48 weken in combinatie met telaprevir of boceprevir aangewezen. 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.

De richtlijn van de Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren geeft aan dat er bij de behandeling van chronische HCV genotype 1 of 4, bij co-infectie met HIV, de voorkeur wordt gegeven aan de behandeling met sofosbuvir, peginterferon en ribavirine gedurende 12 weken, eventueel 24 weken indien sprake is van falen op eerdere therapie bij genotype 1 bij patiënten met cirrose of eerdere non-respons. Indien patiënten niet in aanmerking komen voor behandeling met peginterferon kan gekozen worden bij genotype 1, zowel therapie-naïef als eerder behandeld, voor sofosbuvir en ribavirine (24 weken) of sofosbuvir, simeprevir en ribavirine gedurende 12 weken.

Sofosbuvir kan ook worden toegepast bij genotype 4 en is daarom hierbij ook de meest relevante behandeling waarmee simeprevir kan worden vergeleken. Boce- en telaprevir kunnen niet worden toegepast bij dit genotype.

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.⁵ 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.¹⁰

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 SPC-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 6 juni 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: simeprevir, sofosbuvir, hepatitis C.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>aantal</i>	<i>patiënten kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow- upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomst- maten</i>
<i>Simeprevir, therapie-naïef, genotype 1</i>						
Jacobson, 2014 'QUEST-1' 'C208' ^{15,16}	Multicenter RCT, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III [ITT] (A2)	394	HCV GT1, therapie-naïef, cirrose toegestaan, co-infectie met HIV of hepatitis B niet toegestaan	Simeprevir 150 mg + PR 12 wk, gevolgd door 12 of 36 wk PR (RGT-criteria) Vs Placebo + PR 12 wk gevolgd door 36 wk PR (geen RGT)	72 wk	SVR-12
Manns, 2014 'QUEST-2' 'C216' ^{16,17}	Multicenter RCT, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III [ITT] (A2)	391	HCV GT1, therapie-naïef, cirrose toegestaan, co-infectie met HIV of hepatitis B niet toegestaan	Simeprevir 150 mg + PR 12 wk, gevolgd door 12 of 36 wk PR (RGT-criteria) Vs Placebo + PR 12 wk gevolgd door 36 wk PR (geen RGT)	72 wk	SVR-12
<i>Simeprevir, eerder behandelde patiënten, genotype 1</i>						
Forns, 2014 'PROMISE' 'HPC3007' ^{16,18}	Multicenter RCT, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III (A2)	393	HCV GT1, eerder behandeld (recidief na tenminste 24 weken IFN-gebaseerde therapie), cirrose toegestaan, co-infectie met HIV/hepatitis B niet toegestaan	Simeprevir 1dd 150 i.c.m. pegIFN + RBV (12 wk), gevolgd door 12-36 wk pegIFN + RBV (RGT) Vs Placebo i.c.m. pegIFN + RBV (12 wk), gevolgd door 12-36 wk pegIFN + RBV (RGT)	72 wk	SVR-12
Zeuzem, 2014 'ASPIRE' 'C206' ^{16,19}	Multicenter, dubbelblind gerandomiseerd 7-armig vergelijkend fase IIb onderzoek (B)	462	HCV GT1, eerder behandeld (nulrespons, partiële respons, recidief)	Simeprevir 100 mg 12, 24 of 48 wk (i.c.m. in totaal 48 weken PR) Simeprevir 150 mg 12, 24 of 48 wk (i.c.m. in	72 wk	SVR-24

							totaal 48 weken PR)
							Placebo i.c.m. PR 48 weken

Simeprevir, HCV genotype 4

HPC3011 (interim-analyse) ¹⁶ 'RESTORE'	Multicenter, prospectief cohortonderzoek, open label, fase III (C)	107	HCV GT4, therapienaïef of eerder behandeld, met gecompenseerde leverziekte, geen coinfectie	Simeprevir 1dd 150 mg i.c.m. pegIFN + RBV (12 wk), gevolgd door 12-36 wk pegIFN + RBV (RGT)	72 wk gepland	SVR-12
---	--	-----	---	---	---------------	--------

Simeprevir, HCV/HIV co-infectie, genotype 1

C212 Geaccepteerd voor publicatie ^{16,20}	Multicenter, prospectief cohortonderzoek, open label, fase III (C)	106	HCV GT1, co-infectie met HIV, therapienaïef of eerder behandeld, HAART-medicatie toegestaan	Simeprevir 1dd 150 mg i.c.m. pegIFN + RBV (12 wk), gevolgd door 36 wk pegIFN + RBV (of 12 wk obv RGT bij therapienaïef of met recidief zonder cirrose)	n.b.	SVR-12
--	--	-----	---	--	------	--------

Simeprevir en sofosbuvir, genotype 1

Lawitz, 2014 'COSMOS' ^{16,21}	Multicenter, open label, gerandomiseerd fase IIa, 2 cohorten (B)	Cohort 1: 80 Cohort 2: 87	<u>Cohort 1:</u> HCV GT1, eerdere nulresponders mbt eerdere PR-therapie, METAVIR F0, F1 of F2 <u>Cohort 2:</u> HCV GT1, METAVIR F3 of F4, nulresponders mbt eerdere PR-therapie of therapienaïef	Beide cohorten: 4 armen: sofosbuvir + simeprevir 12 wk±ribavirine sofosbuvir + simeprevir 24 wk±ribavirine	48 wk	SVR-12
--	--	------------------------------	---	--	-------	--------

Boceprevir en telaprevir (registratiestudies)

Poordad, 2011 'SPRINT-2' ²²	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 44 wk PR i.c.m. 20 vs 44 wk boceprevir	72 wk	SVR-24
Jacobson, 2011 'ADVANCE' ²³	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,	Open-label, fase III,	540	Niet eerder behandelde	12 wk telaprevir	48 wk	SVR-24

2011 'ILLUMINATE' 24	non-inferioriteit (A2)		chronische HCV	daarna ge- randomiseerd		
				Ptn met eRVR: 24 vs 48 wk PR		
				Ptn zonder eRVR 48 wk PR (geen rand.)		
Bacon, 2011 'RESPOND-2' ²⁵	Open label, gerandomiseerd, multicenter fase III (B)	403	Eerder behandelde chronische HCV GT1; nonresponders of relpasers	4 wk PR gevolgd door: Boceprevir + PR 32 of 44 wk (RGT) Boceprevir + PR 44 wk	72 wk	SVR-24
Zeuzem, 2011 'REALIZE'	Gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter fase III (A2)	662	Eerder behandelde chronische HCV GT1; geen SVR bij eerdere behandeling	Telaprevir + PR 12 wk; gevolgd door placebo + PR 4wk; gevolgd door 32 wk PR Vs Placebo + PR 4wk; gevolgd door telaprevir + PR 12 wk; gevolgd door 32 wk PR Vs Placebo + PR 16 wk; gevolgd door 32 wk PR	72 wk	SVR-24
Sofosbuvir						
Lawitz, 2013 'NEUTRINO' ^{10,2} 6	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 wk	SVR-12
Sulkowski 2014, 'PHOTON-1' ²⁷	Fase III, open label, prospectieve cohorten (niet gerandomiseerd) (C)	223 GT1: 114 GT2: 50 GT3:	Volwassen patiënten met chronische HCV genotype 1 (therapie naïef) of genotype 2 of 3 (zowel therapie naïef als eerder behandeld)	GT1 naïef 24 wk Vs GT2/3 naïef 12 wk	12 weken	SVR-12

Afkortingen: PR: gepegyleerd interferon + ribavirine; RGT: response-guided therapy (HCV RNA < 25 IU/mL op week 4 en ondetecteerbaar op week 12: 12-weekse continuering PR; anders 36 weken PR); GT: genotype; n.b.: niet bekend

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Dieterich	Presentatie
Fried, 2013 'PILLAR' ²⁸	Fase IIb dosefindingstudie

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR simeprevir ¹⁶	EMA, Londen
SPC simeprevir ²⁹	EMA, Londen
EPAR sofosbuvir ¹⁰	EMA, Londen
SPC sofosbuvir ¹⁴	EMA, Londen
SPC boceprevir ³⁰	EMA, Londen
SPC telaprevir ¹²	EMA, Londen
SPC pegIntron ³¹	EMA, Londen
SPC Pegasys ³²	EMA, Londen
SPC ribavirine ³³	EMA, Londen
Richtlijn hepatitis C monoïnfectie ³⁴	Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-C-virusinfectie ³⁵	Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection ³⁶	European Association for the Study of the Liver (EASL)
Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C ³⁷	American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) & Infectious Diseases Society of America (IDSA)
Richtlijn HIV (juli 2014) ³⁸	Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren
Guidelines v7.0 October 2013 ³⁹	European AIDS clinical society (EACS)

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Evidentie.

Voor simeprevir bij HCV genotype 1 zonder co-infecties is onderzoek gedaan in drie fase III studies. Hiervan is één fase III studie uitgevoerd bij patiënten die eerder zijn behandeld (met betrekking tot interferon) en de anderen bij therapie-naïeve patiënten. Tevens zijn interim-data beschikbaar van één fase 3 studie bij patiënten met HCV genotype 4 en van één fase 3 studie bij patiënten met HCV genotype 1 met co-infectie met HIV.

HCV genotype 1, therapienaïef: indirecte vergelijking simeprevir, sofosbuvir, boceprevir en telaprevir

Tabel 4a. Indirecte vergelijking van gunstige effecten van simeprevir (gepoolde data) in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek en sofosbuvir in prospectief cohortonderzoek bij patiënten met chronische hepatitis C genotype 1, therapienaïef, na 12 weken (sofosbuvir) en 24-48 weken (simeprevir) behandeling^{10,15-17,26}

	QUEST-1 & QUEST-2 (gepooled)		verschil (95% BI) [#] ; p	NEUTRINO
	simeprevir + PR (n = 521)	placebo + PR (n = 327)		sofosbuvir + PR (n = 327)
ITT-populatie	80,4% (419/521)	50,0% (132/264)	30,5% (24,1-36,9) <0,001	89,7%* 262/292
Subgroepanalyses				
GT1a	75,2% (191/254)	47,3% (62/131)	35,9% (24,6-47,3)	91,6%* (206/225)
GT1a met Q80K	58,3% (49/84)	52,3% (23/44)	9,9% (-11,9-31,7) n.s.	
GT1a zonder Q80K	83,6% (138/165)	43,4 (36/83)	50,6% (37,5-63,7)	
GT1b	85,4% (228/267)	52,6% (70/133)	38,0% (27,4-48,5)	83,3%* (55/66)
METAVIR F0-F2	83,9% (317/378)	55,2% (106/192)	34,2% (26,3-42,1)	Non-cirrose: 92,7%** (253/273)
METAVIR F3	73,2% (60/82)	37,5% (15/40)	42,9% (34,4-51,4)	
METAVIR F4	60,4% (29/48)	34,4% (11/32)	43,0% (34,9-51,1)	Cirrose: 79,6%** (43/54)
IL28B CC	94,7% (144/152)	79,7% (63/79)	13,0% (7,5-18,5)	97,9%** 93/95
IL28B CT	78,1% (228/292)	41,5% (61/147)	41,4% (33,0-49,2)	Non-CC: 87,1%** (202/232)
IL28B TT	61,0% (47/77)	21,1% (8/38)	39,7% (32,0-47,4)	

* NEUTRINO: subgroepanalyse binnen HCV genotype 1 patiënten

** NEUTRINO: inclusief 35 patiënten met genotype 4, 5 of 6 waarvan 2 patiënten met levercirrose

Verschil in properties, gecorrigeerd voor stratificatiefactoren

Afkortingen: ITT: intention-to-treat; PR: peginterferon α-2a (QUEST-1) of peginterferon α-2a/α-2b (QUEST-2, NEUTRINO) + ribavirine; GT: genotype; Q80K: Q80K polymorfisme; IL28B: interleukine 28B polymorfisme; SVR: sustained virological response; n.s.: niet significant

Tabel 4b. Gunstige effecten van telaprevir en boceprevir i.c.m. pegIFNa + ribavirine, bij patiënten met chronische HCV genotype 1 therapienaïef, na 24-48 weken behandeling

	<i>PR+telaprevir</i> 24-48 wk (n = 363)	<i>PR+telaprevir</i> 24-48 wk (n = 540)	<i>PR+boceprevir</i> 24 wk (n = 368)	<i>PR+boceprevir</i> 48 wk (n = 366)
SVR-24 % (n/N)	'ADVANCE' [†]	'ILLUMINATE' ^{††}	'SPRINT-2' [‡]	'SPRINT-2' [‡]
ITT-populatie	74,7% (271/363)	72% (388/540)	63,3% (233/368)	66,1% (242/366)
Subgroepanalyses				
Genotype 1a	71% (152/213)	70% (273/388)	59% (106/179)	63% (118/187)
Genotype 1b	79% (118/149)	75% (112/149)	66% (89/134)	70% (93/133)
Non-cirroze, geen / minimale fibrose	81% (109/134)	n.b.	n.b.	n.b.
Non-cirroze of fibrose	78% (226/290) [§]	75% (294/391) [§]	67% (213/319) [§]	67% (211/313) [§]
Cirroze	62% (13/21)	63% (94/149) ^{**}	41% (14/34) ^{**}	52% (22/42) ^{**}

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

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

Opzet

De twee studies met simeprevir bij therapie-naïeve patiënten, QUEST-1 (n=394) en QUEST-2 (n=391), waren gerandomiseerde (2:1) dubbelblinde placebogecontroleerde multicenter fase 3 trials bij patiënten met chronische HCV genotype 1. Cirrose was toegestaan, maar gedecompenseerde levercirrose niet, evenmin als co-infectie met HIV of hepatitis B. Behandeling met simeprevir vond plaats in combinatie met pegIFN ($-\alpha$ -2a in QUEST-1, en in de QUEST-2 trial met additionele randomisatie in Europese centra naar pegIFN- α -2a of -2b) en ribavirine gedurende 12 weken. Afhankelijk van de respons (response-guided therapy; RGT) werd vervolgens behandeling met alleen pegIFN en ribavirine voortgezet gedurende 12 of 36 weken. Er was gestratificeerd voor genotype (1a of 1b) en *IL28B* genotype (CC, CT of TT).¹⁵⁻¹⁷

Sofosbuvir is in fase 3 onderzoek bij deze patiënten alleen onderzocht in de prospectieve cohortstudie NEUTRINO (n=327), waarin naast patiënten met HCV genotype 1 (n=292) ook patiënten met genotype 4, 5 en 6 zijn geïncludeerd.^{10,26}

Baselinekarakteristieken

In beide simeprevirstudies waren de patiënten over het algemeen goed verdeeld over beide armen. Het aandeel patiënten met genotype 1b was met 23% kleiner in de NEUTRINO-studie dan in de QUEST-1 (~50%) en QUEST-2 (~40%). In de drie studies had ongeveer een kwart van de patiënten *IL28B*-CC genotype, en van de genotype 1a-patiënten was bij ongeveer een kwart (QUEST-2) en 40% (QUEST-1) baseline Q80K polymorfisme aangetroffen. In QUEST-1 kwam METAVIR-score F4 ("cirrose") voor bij 12%

en 13% van de patiënten, en in QUEST-2 bij 7% en 11% (simeprevirgroep resp. placebo). In de gehele NEUTRINO-studie was het percentage patiënten met cirrose 17%. Het is niet bekend wat dit was bij de subgroep patiënten met genotype 1. Hoge baseline 'virale belasting' (HCV RNA \geq 800.000 IU/mL) was ruim 75% in de QUEST-studies en ruim 80% in de (gehele) NEUTRINO-studie.

Resultaten (tabel 4a)

Het merendeel van de met simeprevir behandelde patiënten kwam op basis van de RGT-criteria in aanmerking voor de kortere behandelduur van 24 weken: 85% van de patiënten in QUEST-1 en 91% in QUEST-2. Simeprevir, in combinatie met pegIFN en ribavirine, leidde na 24 of 48 weken behandeling tot statistisch significante verbetering in SVR-12 ten opzichte van placebo. Dit effect was waargenomen in de ITT-populatie en in alle subgroepen behalve die met infectie met HCV met Q80K-polymorfisme. Op basis van de indirecte vergelijking van de ITT-populatie en subgroepen zijn de responspercentages van simeprevir enigszins lager dan sofosbuvir, met uitzondering van patiënten met genotype 1b, waarbij de SVR ongeveer gelijk is als die bij sofosbuvir. Simeprevir lijkt bij genotype 1b tot grotere responskans te leiden vergeleken met genotype 1a. In de NEUTRINO-studie hebben juist de patiënten met genotype 1a een grotere responskans ten opzichte van genotype 1b.

Telaprevir, boceprevir (tabel 4b)

Simeprevir is niet in direct vergelijkend onderzoek vergeleken met telaprevir of boceprevir. De range van gevonden SVR-percentages in de tela- en boceprevir registratiestudies was 63-75% (ITT-populaties); binnen subgroep genotype 1a 59-71%, genotype 1b 66-79%. In de ADVANCE-trial met telaprevir was de SVR-24 zonder fibrose of cirrose (~METAVIR F0) 81%; bij portale fibrose (~METAVIR F1 en F2) 75% en cirrose of fibrose met brugvormingen (~METAVIR F3 en F4) 62%; in de andere studies met telaprevir en boceprevir zijn vergelijkbare of iets lagere percentages gevonden.^{23,24,24}

HCV genotype 1, eerder behandelde patiënten

Tabel 5. Gunstige effecten van simeprevir, telaprevir en boceprevir in gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek, bij patiënten met chronische HCV genotype 1, met recidief na eerdere behandeling, na 24 tot 48 weken behandeling^{16,18,25,40}

	<i>simeprevir + PR</i> (n = 260)	<i>placebo + PR</i> (n = 133)	<i>verschil (95% BI)</i> <i>p</i>	<i>telaprevir + PR</i> <i>'REALIZE'</i>	<i>boceprevir + PR</i> <i>'RESPOND-2'</i>
SVR-12 % (n/N)					
ITT-populatie*	79,2% 206/260	36,1% 48/133	43,8% (34,6-53,0) < 0,001	88% (124/141)	75% 77/103
Subgroepanalyses					
Genotype 1a	70,3% (78/111)	27,8% (15/54)	49,2% (34,8-63,7)	n.b.	n.b.
Genotype 1a zonder Q80K	78,5% (62/79)	26,5% (9/34)	60,1% (43,9-76,3)	n.b.	n.b.
Genotype 1b	85,9% (128/149)	43,0% (34/79)	44,9% (31,6-58,2)	n.b.	n.b.
METAVIR F3-F4	n.b.	n.b.	n.b.	85% 47/55	n.b.
METAVIR F4	74,4% (29/39)	26,3% (5/19)	51,6% (41,5-61,6)	n.b.	n.b.

* REALIZE: behandelarm met 4 weeks PR lead-in voorafgaand aan start telaprevir, subgroep patiënten met recidief; RESPOND-2: subgroep patiënten met recidief

Afkortingen: ITT: intention-to-treat; PR: peginterferon α + ribavirine; Q80K: Q80K polymorfisme; SVR: sustained virological response; n.b.: niet bekend

Simeprevir is bij deze patiëntengroep in één gerandomiseerde fase III-studie onderzocht ('PROMISE'-trial; n=393) bij patiënten met HCV genotype 1 met een recidief nadat zij ten minste 24 weken met interferon-gebaseerde therapie zijn behandeld, en die ondetecteerbaar HCV RNA hadden na afloop of binnen 2 maanden na afloop van de therapie. Er is gestratificeerd naar subtype binnen genotype 1 (1a en 1b) en *IL28B* genotype.

Ongeveer 15% van de geïncludeerde patiënten had levercirrose (iets meer dan in QUEST-1 en QUEST-2), 40% had genotype 1a (waarvan ongeveer een kwart met baseline Q80K-polymorfisme) en ook ongeveer een kwart had het *IL28B CC* genotype.

De resultaten voor wat betreft SVR zijn in grote lijnen vergelijkbaar met die van QUEST-1 en QUEST-2 (tabel 5), maar er is geen vergelijking mogelijk met sofosbuvir omdat deze patiëntengroep daarmee niet is onderzocht. In de twee studies met boceprevir en telaprevir (RESPOND-2 resp. REALIZE) bij eerder behandelde patiënten in de subgroepen met patiënten met recidief werden voor boceprevir responsepercentages gevonden van 69%-75% en voor telaprevir 83%-88%, afhankelijk van het gebruik van een PR lead-in (telaprevir) of RGT (boceprevir). Binnen de subgroep patiënten met recidief is niet verder onderscheid te maken naar andere prognostische kenmerken zoals cirrose bij deze studies.

In de fase IIb studie C206 ('ASPIRE') bij behandeling met simeprevir in combinatie met PR (gepoolde data van 12, 24 of 48 weken 150 mg simeprevirbehandeling) een SVR gerapporteerd bij eerdere nulresponders van 51% (26/51) en bij eerdere partiële responders van 75% (52/69); in de controlegroep (48 weken PR) was dit 19% (3/16) resp. 9% (2/23).^{16,19} Voor boceprevir werd een SVR van 52% gerapporteerd en bij telaprevir 33% bij nulresponders, waarbij opgemerkt dient te worden dat in de studie met boceprevir een andere definitie is gehanteerd die overeenkomt met 'eerdere partiële respons' bij de telaprevir en simeprevir studies. SVR bij eerdere partiële responders bij telaprevir was 59%.^{25,40}

HCV genotype 1, nulresponders of therapienaïef met gevorderde leverziekte, combinatietherapie met sofosbuvir

Tabel 6. Gunstige effecten van simeprevir in combinatie met sofosbuvir in gerandomiseerd onderzoek, bij patiënten met chronische HCV genotype 1, eerdere nulresponders, METAVIR F0-F2 (cohort 1) en gevorderde leverziekte (METAVIR F3 of F4; cohort 2), na 12 of 24 weken behandeling, al dan niet in combinatie met ribavirine (COSMOS-studie)^{16,21}

SVR-12 % (n/N)	Cohort 1 (n=80) simeprevir + sofosbuvir		Cohort 2 (n=87) simeprevir + sofosbuvir	
	12 weken ± ribavirine	24 weken ± ribavirine	12 weken ± ribavirine	24 weken ± ribavirine
ITT-populatie	95% (39/41)	85% (33/39)	93% (38/41)	96% (44/46)
Subgroepen				
Genotype 1a	94% (29/31)	84% (26/31)	91% (30/33)	97% (34/35)
Genotype 1a zonder Q80K	100% (16/16)	93% (14/15)	95% (20/21)	95% (18/19)
Genotype 1b	100% (10/10)	88% (7/8)	100% (8/8)	91% (10/11)

Afkortingen: SVR-12: sustained virological response na 12 weken follow-up; Q80K: Q80K polymorfisme.

In twee cohorten zijn patiënten gerandomiseerd over vier armen waarbij simeprevir in combinatie met sofosbuvir gedurende 12 of 24 weken, beide al dan niet in combinatie met ribavirine, werd gegeven bij patiënten met HCV genotype 1, bij eerdere nulresponders met METAVIR F0, F1 of F2 (cohort 1) en bij eerdere nulresponders of therapienaïeve patiënten met METAVIR F3 of F4. In beide cohorten was ruim driekwart van de patiënten geïnfecteerd met genotype 1a (rest 1b). In cohort 2 was iets meer dan de helft eerder nulresponder (rest therapienaïef) met 47% van de patiënten METAVIR F4 (cirrose).²¹

De groepen zijn te klein om met zekerheid uitspraak te doen over superioriteit van 12 of 24-weekse behandeling, maar de toevoeging van ribavirine lijkt de responskans niet noemenswaardig te verbeteren. De groepen met en zonder ribavirine zijn daarom samengenomen in de overzichten. Bij patiënten met genotype 1a zonder Q80K polymorfisme en genotype 1b SVR's van 88%-100% waargenomen (tabel 6). Gepoolde analyses van de twee cohorten laten SVR's zien van boven de 90% voor alle subgroepen, waaronder de groepen 'alle patiënten', 'alle patiënten met METAVIR F4', 'alle nulresponders (METAVIR F0-F4)', 'alleen nulresponders met METAVIR F4' en 'therapienaïeve patiënten'.¹⁶

Met betrekking tot de combinatie sofosbuvir en ribavirine (interferonvrij) ondersteunt de EMA de registratie van de behandeling van patiënten met therapie-naïeve HCV genotype 1 met data van de

vooral nog 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'. 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 gediscussieerd zijn er op basis van een 'QUANTUM-herbehandelingsprotocol' data beschikbaar van 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.¹⁰

HCV genotype 4

Het fase 3 onderzoek van simeprevir bij genotype 4 patiënten wordt momenteel uitgevoerd en is een prospectief cohortonderzoek met 107 patiënten, zowel therapie-naïef als eerder behandelde patiënten. Van deze patiënten heeft 29% levercirrose. Op basis van de meest recent beschikbare interimanalyse in de EPAR is de SVR-12 bij de subgroep therapie-naïeve patiënten 87,5% (28/32),¹⁶ met nog onvoldoende patiënten in de verschillende subgroepen om er met voldoende mate van zekerheid uitspraken over te doen. De fabrikant heeft een aanvullende analyse ingediend, waaruit zou blijken dat de SVR 65,4% (70/107) is over de hele patiëntenpopulatie, 82,9% (29/35) bij de therapie-naïeve patiënten, 86,4% (19/22) bij patiënten met een recidief, 60% (6/10) bij eerdere partiële responders en 40% (16/40) bij eerdere nulresponders.

Sofosbuvir in combinatie met interferon en ribavirine (12 weken behandelduur) is in de NEUTRINO-studie onderzocht bij patiënten met genotype 4 (n=28), welke echter zijn meegenomen in de analyse samen met genotype 5 en 6 (samen 7 patiënten). Van deze 35 patiënten waren er 2 met levercirrose; de SVR-12 was 97% (34/35).

HCV genotype 1, co-infectie met HIV

Bij HCV genotype 1 en co-infectie met HIV is voor simeprevir een fase 3 onderzoek uitgevoerd in een prospectief cohortonderzoek met 106 patiënten, zowel therapie-naïef (50% van de populatie) als eerder behandelde patiënten. 13% had levercirrose en 82% genotype 1a. Patiënten werden gedurende 12 weken behandeld met simeprevir in combinatie met PR gedurende 12 weken, aangevuld met alleen PR voor 36 weken (of 12 weken bij therapie-naïeve patiënten op basis van RGT). De SVR over de gehele populatie is 74% (78/106), bij de therapie-naïeve patiënten 79% (42/53), bij patiënten met recidief 87% (13/15), bij eerdere partiële responders 70% (7/10) en bij eerdere nulresponders 57% (16/28).²⁰

In de PHOTON-1 studie werd sofosbuvir in combinatie met ribavirine, zonder interferon bij 114 therapie-naïeve patiënten (waarvan 5 met levercirrose) met HCV genotype 1 en co-infectie met HIV onderzocht. Het betrof een prospectief cohortonderzoek waarin een SVR is gerapporteerd is van 76% (95% BI: 67,4%-83,8% (87/114) na 24 weken behandelduur. In dit cohort zijn alleen therapie-naïeve patiënten geïncludeerd.²⁷

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. Er werden een SVR gevonden van 63% in de studie met boceprevir en 74% in de studie met telaprevir. In beide studies met boceprevir en telaprevir bij HIV-coïnfectie waren slechts twee patiënten met levercirrose geïncludeerd.

Discussie.

Simeprevir is voor wat betreft viraal aangrijpingspunt (NS3/4a) vergelijkbaar met boceprevir (NS3) en telaprevir (NS3/4a). Daar waar boceprevir en telaprevir alleen geregistreerd zijn voor gebruik bij HCV genotype 1, is simeprevir ook bij genotype 4 geregistreerd. Sofosbuvir is zeer recent op de markt gekomen. Het middel grijpt aan op het virale NS5b-eiwit en toepassing ervan leidt tot hogere responspercentages dan boceprevir of telaprevir, bij genotype 1. De standaardbehandeling met sofosbuvir is in combinatie met pegIFN en ribavirine gedurende 12 weken. Alleen patiënten die niet in aanmerking komen voor interferonbehandeling, kunnen een interferonvrije behandeling met sofosbuvir en ribavirine ontvangen gedurende 24 weken. Simeprevir wordt bij genotype 1 gedurende 12 weken gecombineerd met pegIFN en ribavirine en op basis van response-guided therapy wordt pegIFN en ribavirine voortgezet gedurende ofwel 12 ofwel 36 weken.^{11,12,14,29}

In een eerdere beoordeling heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat sofosbuvir onder meer een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van boce- en telaprevir bij genotype 1 (inclusief

therapienaïeve en eerder behandelde patiënten, en bij patiënten met co-infecties zoals HIV) en ten opzichte van de behandeling met alleen pegIFN en ribavirine bij het zeldzamere genotype 4. Voor een groot deel is die conclusie expliciet gebaseerd op extrapolatie van het NEUTRINO-onderzoek, aangezien sofosbuvir alleen bij terapienaïeve patiënten, en niet of zeer beperkt bij de overige groepen is onderzocht.^{13,26}

De methodologische kwaliteit van het klinisch onderzoek van sofosbuvir is beperkt. De belangrijkste fase 3 studie die in deze het meest relevant is, de NEUTRINO-studie, is een prospectief cohortonderzoek bij 327 (therapienaïeve) patiënten waarvan 89% met genotype 1. Hierdoor kan simeprevir slechts met sofosbuvir worden vergeleken op basis van indirecte vergelijkingen van cohorten van verschillende onderzoeken en dient op basis van baselinekarakteristieken (met bekende prognostische factoren) een inschatting gemaakt te worden van de representativiteit van deze gegevens. In de eerdere beoordeling van het Zorginstituut werd geconcludeerd dat gezien de grote verschillen in respons tussen sofosbuvir en boceprevir/telaprevir bij genotype 1 patiënten en de afwezigheid van verschillen in baselinekarakteristieken die deze verschillen kunnen verklaren, ondanks de zwaarwegende methodologische beperkingen, toch een therapeutische meerwaarde gerechtvaardigd was ten opzichte van deze middelen. Belangrijke argumenten hiervoor waren dat het niet haalbaar en wellicht niet ethisch is om voor alle te definiëren subgroepen (met soms kleine prevalentie) voldoende gepowerde (placebo)gecontroleerde, gerandomiseerde studies te verlangen. Dit argument geldt in eenzelfde mate in deze beoordeling.

Genotype 1, terapienaïef

Simeprevir is bij genotype 1 in twee placebogecontroleerde en gerandomiseerde onderzoeken onderzocht. Ten opzichte van sofosbuvir zijn de baselinekarakteristieken vergelijkbaar, met iets meer patiënten met cirrose in de NEUTRINO-studie. De SVR is voor simeprevir enkele procentpunten hoger bij de (bij simeprevir geprespecificeerde) subgroep genotype 1b (n=257) vergeleken met sofosbuvir (n=66). Dit is een zeer relevante subgroep aangezien genotype 1a en 1b in ongeveer dezelfde verhouding voorkomen in Nederland.

Bij patiënten met genotype 1a en het virale Q80K polymorfisme leidt simeprevir niet tot statistisch significant betere resultaten dan alleen pegIFN en ribavirine. Zonder dit polymorfisme is simeprevir wel effectief. De gevonden SVR is hierbij iets lager voor simeprevir dan voor sofosbuvir (84% ten opzichte van 92%).

Voor de prognostisch ongunstigere subgroepen met levercirrose (METAVIR F4) of het *IL28B CT* of *TT* genotype zijn de verschillen met sofosbuvir ongeveer 10-20% in het voordeel van sofosbuvir. Bij sofosbuvir is echter geen onderscheid te maken tussen patiënten met genotype 1 en genotype 4, 5 of 6 (ongeveer 10% van geïncludeerde patiënten). Deze subgroepanalyses bij simeprevir zijn inclusief patiënten met het Q80K-polymorfisme bij genotype 1a, wat een deel van de verschillen kan verklaren. Bij het prognostisch gunstigere *IL28B CC* genotype leidden simeprevir en sofosbuvir tot een vergelijkbare responskans (ongeveer 95%).

Ten opzichte van boceprevir en telaprevir lijkt simeprevir, op basis van een indirecte vergelijking, net boven (genotype 1a, zonder Q80K) of ruim boven (genotype 1b) de hoogste responspercentages te vallen die zijn gevonden in de boceprevir/telaprevir registratiestudies bij terapienaïeve patiënten. De baselinekarakteristieken verschillen niet veel tussen de boce- en telaprevir registratiestudies in de simeprevirstudies, wel zijn de responses in de controlearmen bij de boceprevir/telaprevir studies in de ITT-populaties iets lager: 42%, 44% voor boceprevir resp. telaprevir en 50% bij simeprevir.

Genotype 1, eerder behandelde patiënten

Sofosbuvir is niet onderzocht bij eerder behandelde patiënten en een vergelijking daarmee is dan ook niet mogelijk. Simeprevir is, in combinatie met pegIFN en ribavirine, alleen bij patiënten met recidief in fase 3 onderzoek onderzocht, en bij eerdere nulresponders/partiële responders in fase 2b-onderzoek, waarbij verschillende doseringen en behandelduur zijn onderzocht. Gepoolde data van simeprevir bij patiënten met recidief in het fase 3 onderzoek laten, op basis van een indirecte vergelijking, min of meer dezelfde responspercentages zien vergeleken met telaprevir en iets hoger dan bij boceprevir, maar deze indirecte vergelijking is met onzekerheid omgeven onder meer omdat de baselinekarakteristieken binnen de relevante subgroepen niet goed kunnen worden vergeleken. Voor partiële responders en nulresponders lijkt simeprevir in combinatie met PR tot hogere responspercentages te leiden dan boceprevir of telaprevir, maar het onderzoek is vanwege de kleine subgroepen en verschillen in dosering

en behandelduur niet van voldoende kwaliteit om hier met grote mate van zekerheid uitspraken over te doen.

Bij eerder behandelde patiënten is de combinatie simeprevir met sofosbuvir onderzocht in twee onderzoekscohorten, waarbinnen de patiënten over 4 armen zijn gerandomiseerd (12- of 24-weeksebehandeling ± ribavirine). Ondanks de ongunstige prognostische kenmerken (bij cohort 1 nulresponders en bij cohort 2 gevorderde leverziekte) worden binnen alle subgroepen responspercentages gehaald die gelijk of hoger lijken dan die bij tripletherapie (met pegIFN/ribavirine) met sofosbuvir of simeprevir worden behaald bij meest gunstige patiëntengroepen. Wel lijkt ook hier het Q80K-polymorfisme de effecten te dempen bij genotype 1a.

Op basis van de gegevens van simeprevir met pegIFN en ribavirine bij eerder behandelde patiënten, of therapienaïeve patiënten met gevorderde leverziekte, kan gesteld worden dat het combineren van simeprevir met sofosbuvir tot hogere SVR leidt dan de combinatie van simeprevir met interferon/ribavirine, vooral bij de eerder behandelde patiënten met gevorderde leverziekte, zoals blijkt uit de COSMOS-studie bij patiënten met METAVIR F3/F4 en bij eerder behandelde patiënten. De vergelijking met sofosbuvir wordt bemoeilijkt omdat daarover op basis van de NEUTRINO-studie geen eenduidig antwoord op kan worden gegeven aangezien alleen gegevens van patiënten met cirrose als subgroep zijn gepubliceerd. Sofosbuvir zou, al dan niet in combinatie met pegIFN, ook kunnen worden toegepast bij eerder behandelde patiënten, maar omdat er daarover geen onderzoeksgegevens zijn, is het niet duidelijk hoe de gevonden resultaten bij de simeprevir/sofosbuvircombinatie zich verhoudt tot de combinatie sofosbuvir en pegIFN/ribavirine of sofosbuvir en ribavirine (zonder interferon). Over de SPARE- en QUANTUM-trial met sofosbuvir en ribavirine zonder interferon bij therapienaïeve patiënten met een 'hoge proportie traditioneel negatieve factoren voor behandeluitkomsten'¹⁰ zijn momenteel nog onvoldoende gegevens beschikbaar om een vergelijking te kunnen maken tussen de behandelingen sofosbuvir/ribavirine en sofosbuvir/simeprevir. Overigens dient, blijkens de SPC, simeprevir alleen als interferonvrije combinatie met sofosbuvir te worden toegepast indien patiënten niet in aanmerking komen voor interferongebaseerde therapie of dit niet verdragen, en die dringend behandeling nodig hebben. Simeprevir/sofosbuvir is echter bij deze populatie niet onderzocht. Kortom, met inachtneming van de onzekerheden in het bewijs vanwege de matige kwaliteit en de indirecte vergelijkingen op basis van verschillende patiëntenpopulaties kan gesteld worden dat de combinatie sofosbuvir/simeprevir tot ten minste even hoge effectiviteit leidt als simeprevir of sofosbuvir, beide in combinatie met pegIFN en ribavirine, bij eerder met peginterferon behandelde patiënten of therapie-naïeve patiënten met METAVIR F3/F4 met genotype 1.

Genotype 4

De EMA heeft op basis van de interimgegevens positief geadviseerd over de behandeling van patiënten met genotype 4 met simeprevir. Dit cohortonderzoek is methodologisch vergelijkbaar met het NEUTRINO-onderzoek met sofosbuvir, al wordt het onderzoek bij simeprevir ook uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten in tegenstelling tot het NEUTRINO-onderzoek. Een indirecte vergelijking met sofosbuvir wordt bemoeilijkt (naast de al genoemde methodologische tekortkomingen van de NEUTRINO-studie) omdat de 28 patiënten met genotype 4 in de NEUTRINO-studie samen zijn geanalyseerd met 7 patiënten met genotype 5 of 6. Desalniettemin was er maar één patiënt van de 35 die geen SVR haalde.

Voor genotype 4 is in de beoordeling van sofosbuvir meegenomen dat in eerder onderzoek vaak patiënten met genotypes 1 en 4 samen werden onderzocht en dat patiënten met genotype 4 ook vergelijkbaar werden behandeld als patiënten met genotype 1. Net als bij sofosbuvir zijn er bij simeprevir geen aanwijzingen dat de effectiviteit bij dit genotype wezenlijk verschilt van die van genotype 1 en is de *in vitro* werkzaamheid tussen de genotypes vergelijkbaar. Ondanks dat de bewijsvoering bij dit genotype beperkt is, zou op basis van deze argumenten de effecten zoals gevonden bij genotype 1 geëxtrapoleerd kunnen worden naar genotype 4, maar gezien de beperkte bewijslast kan geen voorkeur worden uitgesproken voor simeprevir of sofosbuvir.

Co-infectie met HIV

Zowel sofosbuvir als simeprevir zijn bij patiënten met co-infectie met HIV onderzocht in cohortonderzoek waardoor de bewijslast beperkt is. Beide middelen lijken tot min of meer gelijke responses te leiden. Daarbij is sofosbuvir bij deze patiënten alleen bij therapienaïeve patiënten onderzocht en simeprevir ook bij patiënten met recidief, partiële responders en non-responders. Behandeling met simeprevir vond plaats in combinatie met pegIFN en ribavirine gedurende 24-48 weken terwijl sofosbuvir alleen met ribavirine werd gecombineerd, gedurende 24 weken. Er kunnen geen harde uitspraken worden gedaan

over specifiek de patiënten die geen interferon kunnen verdragen. Met inachtneming van de preliminaire data is bij de beoordeling van sofosbuvir gesteld dat dit voldoende aanwijzingen gaf dat de effectiviteit zoals gegeven bij andere subgroepen zou kunnen worden geëxtrapoleerd. Dit argument gaat ook op voor simeprevir. Aangezien in de ruwe, indirecte vergelijking geen grote verschillen in responspercentages zijn gevonden en dus de bewijslast beperkt is, kan op basis van de effectiviteit geen voorkeur worden uitgesproken voor simeprevir of sofosbuvir.^{20,27}

Conclusie.

Tussen simeprevir en sofosbuvir, beide in combinatie met pegIFN en ribavirine, is er alleen een indirecte vergelijking tussen beide middelen mogelijk, bovendien veelal op basis van subgroepen. Voor therapienaïeve patiënten met genotype 1 zijn er, op basis van de indirecte vergelijking, aanwijzingen dat simeprevir bij de meeste patiënten tot lagere responspercentages leidt dan sofosbuvir, met uitzondering van de subgroep patiënten met genotype 1b. Daarbij moet worden opgemerkt dat sofosbuvir in tegenstelling tot simeprevir bij HCV genotype 1 alleen bij therapienaïeve patiënten en alleen in prospectief cohortonderzoek is onderzocht. De responspercentages van simeprevir bij therapienaïeve patiënten met genotype 1 zijn hoger dan die gevonden in de registratiestudies van boceprevir en telaprevir.

Bij patiënten met genotype 1 en een recidief na pegIFN-gebaseerde therapie is de respons met simeprevir ongeveer vergelijkbaar als bij therapienaïeve patiënten, terwijl sofosbuvir niet is onderzocht bij patiënten die eerder zijn behandeld en een schatting van effectiviteit van sofosbuvir op extrapolatie berust. Simeprevir lijkt bij nonresponders tot minimaal gelijke of hogere respons te leiden dan boceprevir of telaprevir.

Voor andere patiëntengroepen, waaronder HCV genotype 4 en co-infectie met HIV, geldt zowel voor simeprevir als sofosbuvir dat op basis van indirecte vergelijkingen van cohortstudies ook hier geen definitieve voorkeur voor één van beide middelen kan worden uitgesproken, met dien verstande dat bij de HIV-gecoïnfecteerde patiënten simeprevir ook is onderzocht bij patiënten met recidief, partiële responders en nulresponders en sofosbuvir alleen bij therapienaïeve patiënten. De combinatie simeprevir-sofosbuvir (genotype 1) lijkt tot zeer hoge responskans te leiden bij eerder met peginterferon behandelde patiënten en therapienaïeve patiënten met METAVIR F3/F4, maar de kwaliteit van het bewijs is matig en de relevante vergelijking met sofosbuvir in combinatie met ribavirine (voor patiënten die geen peginterferon verdragen) ontbreekt. Simeprevir is sterk verminderd effectief bij patiënten met het genotype 1a Q80K-polymorfisme. Samengenomen kan, mede gezien de in sommige gevallen lage kwaliteit van het bewijs, er niet met voldoende mate van zekerheid voorkeur voor simeprevir of sofosbuvir worden uitgesproken op basis van de gevonden responspercentages maar is er wel een voordeel voor simeprevir vergeleken met telaprevir of boceprevir.

3b Ongunstige effecten

Tabel 7. Ongunstige effecten van simeprevir, sofosbuvir, telaprevir en boceprevir^{10-12,14,16,29}

	<i>Simeprevir + PR</i>	<i>Sofosbuvir + PR</i>	<i>Sofosbuvir + simeprevir ± RBV²¹</i>	<i>Telaprevir + PR</i>	<i>Boceprevir + PR</i>
Meest frequent	Dyspneu, misselijkheid, constipatie, huiduitslag, pruritus, fotosensiviteitsreactie	Verlaagd hemoglobine. Slapeloosheid. Hoofdpijn. Misselijkheid. Verhoogd bloed bilirubine. Vermoeidheid, irriteerbaarheid.	Vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid.	Anemie. Misselijkheid, diarree, braken, hemorroïden, proctalgie. Pruritus, huiduitslag.	Anemie, neutropenie. verminderde eetlust. Angst, depressie, slapeloosheid, prikkelbaarheid. Duizeligheid, hoofdpijn. Hoest, dyspnoe. Diarree, misselijkheid, braken, droge mond, dysgeusie. Alopecia, droge huid, pruritus, uitslag. Artralgie, myalgie. Griepachtige verschijnselen. Gewichtsverlies.
Ernstig	Depressie, fotosensiviteitsreactie, anemie, bilirubine verhoogd, neutropenie	Anemie.	Verhoogd bloedamylase en bilirubine.	Anemie (noodzaak tot behandeling met epoëtine of bloedtransfusie, dosisreductie of staken), ernstige huidreacties waaronder 'drug huiduitslag 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, suicide

Afkortingen: PR: peginterferon α-2a/α-2b + ribavirine; RBV: ribavirine

Evidentie.

In gerandomiseerd onderzoek traden ongunstige effecten vaker op bij simeprevir (in combinatie met PR) dan bij placebo (in combinatie met PR). Graad 3 (20%) en graad 4 (3%) ongunstige effecten kwamen ongeveer in gelijke proportie voor tussen de groepen. Meest voorkomende graad 3/4 ongunstig effect was neutropenie (ongeveer 9% in beide groepen). Ernstige huidgerelateerde ongunstige effecten kwamen significant vaker voor bij simeprevir dan bij placebo, maar de absolute incidentie was beperkt (<1%). Ongunstige effecten die vaker voorkwamen bij simeprevir dan bij placebo waren verhoogde bilirubineniveaus, huiduitslag, lichtgevoeligheid, pruritus en dispnoe. Er zijn geen verschillen gevonden in aantal patiënten dat de behandeling staakt bij simeprevir (2,6%) en placebo (4,5%) als gevolg van ongunstige effecten.^{16,29} In de NEUTRINO-studie met sofosbuvir staakte 2,4% van de patiënten de behandeling.^{10,14,26}

Er zijn geen verschillen geconstateerd in ongunstige effecten van simeprevir tussen de verschillende genotypes. Bij patiënten met co-infectie met HIV kwamen ongunstige effecten vaker voor dan bij patiënten met HCV monoïnfectie, waaronder infecties, infestaties, bloed/lymfatische stoornissen,

psychiatrische stoornissen, musculoskelatale en bindweefsel afwijkingen, gastrointestinale afwijkingen en zenuwstelselafwijkingen. De oorzaken worden gezocht in lagere tolereerbaarheid van interferon of ribavirine, en vanwege onderliggende ziekte. Vanwege het gebrek aan placebogecontroleerde data en omdat de studies nog niet zijn afgerond kunnen nog geen definitieve conclusies worden getrokken.¹⁶

Voor de combinatie simeprevir/sofosbuvir zijn geen relevante ongunstige effecten geconstateerd die niet al eerder met simeprevir of sofosbuvir zijn geassocieerd.²⁹

Er waren geen grote verschillen gevonden in incidentie van behandelgerelateerde ongunstige effecten wanneer de eerste 12 weken behandeling (simeprevir + PR) werden vergeleken met de gehele behandelduur (inclusief behandelperiode met alleen PR). Bij alle ook niet-behandelgerelateerde graad 3 of 4 ongunstige effecten is in de simeprevirgroep bij de eerste 12 weken een incidentie van 23% gerapporteerd ten opzichte van 29% wanneer gemeten over de gehele behandelperiode; het percentage patiënten dat de behandeling als gevolg van ongunstige effecten staakte was 2,6% resp. 3,3%.^{16,29}

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 huiduitslag, geconstateerd. Daarbij moet opgemerkt worden dat telaprevir doorgaans 12 weken aan de therapie wordt toegevoegd en boceprevir 20-32 weken.^{11,12}

In het COSMOS-onderzoek naar de combinatie sofosbuvir/simeprevir werden het frequentst vermoeidheid, hoofdpijn en misselijkheid gemeld. Ongunstige effecten leidden slechts incidenteel tot stoppen van de therapie en de incidentie van ernstige ongunstige effecten was beperkt.

Discussie.

Toevoeging van simeprevir aan een behandeling met pegIFN en ribavirine leidt vaker tot verhoogd bilirubine en huidgerelateerde ongunstige effecten zoals huiduitslag, pruritus en verhoogde fotosensitiviteit. De graad 3 of 4 incidentie van deze ongunstige effecten was echter klein en leidde niet tot een groter aantal patiënten dat de behandeling staakte. Anemie, dyspnoe en huiduitslag worden ook sterk gerelateerd aan ribavirine.

Mede omdat er in het onderzoek naar sofosbuvir (waarbij dit werd gecombineerd met pegIFN en ribavirine) geen controlearm is meegenomen is het slechts beperkt mogelijk om een uitspraak te doen over sofosbuvir-specifieke ongunstige effecten. Indirect vergeleken lijkt sofosbuvir weinig ongunstige effecten toe te voegen aan het voor pegIFN en ribavirine bekende bijwerkingenprofiel.

Er lijken geen klinisch significante verschillen te zijn tussen toevoeging van simeprevir of sofosbuvir, aan pegIFN en ribavirine. Hoewel de behandeling met simeprevir en sofosbuvir toegevoegd aan pegIFN en ribavirine even lang duurt, dient bij toepassing van simeprevir de behandeling te worden gecontinueerd met 12 extra weken pegIFN/ribavirine (wanneer de patiënt voldoet aan response-guided therapy criteria; in QUEST-1 en QUEST-2 > 85% van de patiënten^{15,17}) of anders 36 weken. Bij eerdere partiële- of nulresponders dient in alle gevallen de behandeling te worden gecontinueerd met pegIFN en ribavirine gedurende 36 weken. De kortere behandelduur bij sofosbuvir zou de incidentie of duur van ongunstige effecten van pegIFN of ribavirine kunnen verkleinen bij sofosbuvir ten opzichte van simeprevir, maar het is niet bekend in welke mate. Vergelijking van de eerste 12 weken behandelduur met simeprevir ten opzichte van de gehele behandeling, waarbij behandeling PR 12 tot 36 weken werd gecontinueerd, leidde niet tot een groot verschil in ongunstige effecten of proportie patiënten dat de behandeling staakte. Er lijkt geen noemenswaardig verschil te zijn in proportie patiënten dat de behandeling staakt op basis van een sofosbuvir of simeprevir-gebaseerde behandeling. Bovendien dient voor subgroepen van patiënten met factoren die historisch geassocieerd zijn met een lagere respons op interferon-gebaseerde therapie, zoals geavanceerde fibrose, cirrose, hoge virale baselineconcentraties, zwarte ras, *IL28B* non-CC genotype of eerdere nulrespons op interferon/ribavirine gebaseerde therapie te worden overwogen om de gehele therapie te verlengen tot 24 weken.¹⁴ Er zijn dus relevante situaties denkbaar waarbij de behandelduur van sofosbuvir en simeprevir gelijk is.

Ten opzichte van boce- en telaprevir lijken huidafwijkingen, met name huiduitslag, een overeenkomstig ongunstig effect te zijn. Bij boce- en telaprevir lijkt anemie, met noodzaak tot bloedtransfusie of behandeling met epoëtine, vaker voor te komen dan bij simeprevir. Daar waar telaprevir net als simeprevir en sofosbuvir voor maximaal 12 weken wordt toegediend (continueren met PR daargelaten), duurt een behandeling met boceprevir 20-32 weken.

Combinaties met interferon (sofosbuvir+pegIFN+ribavirine en simeprevir+pegIFN+ribavirine) worden aanzienlijk minder goed verdragen, met meer ernstige ongunstige effecten en meer patiënten die de behandeling staakten als gevolg van ongunstige effecten, dan de interferonvrije combinatie simeprevir/sofosbuvir. Deze heeft derhalve een klinisch relevant voordeel voor wat betreft ongunstige effecten boven behandelingen met interferon.

Conclusie.

Behandeling met simeprevir is geassocieerd met verhoogd bilirubine, huiduitslag, pruritus en verhoogde fotosensitiviteit, vergeleken met behandeling met alleen pegIFN en ribavirine. De incidentie van ernstige ongunstige effecten is beperkt. Anemie, een belangrijke en soms ernstige bijwerking bij telaprevir en boceprevir, komt bij simeprevir minder vaak voor. Hoewel bij behandeling met simeprevir continuering met pegIFN en ribavirine noodzakelijk is gedurende 12-36 weken, en niet bij sofosbuvir, zijn er niet meer patiënten die de behandeling met simeprevir staken binnen de gehele behandelduur of binnen de eerste 12 weken behandeling. Bovendien zijn patiënten bij behandeling met sofosbuvir in een aantal gevallen aangewezen op een verlengde behandelduur van 24 weken. Er zijn geen aanwijzingen dat er genotype-specifieke verschillen zijn voor simeprevir of sofosbuvir. Er zijn, samengenomen, geen, of minimale, klinisch relevante verschillen in ongunstige effecten tussen behandeling met simeprevir of sofosbuvir, wanneer toegevoegd aan pegIFN en ribavirine. Er is wel een klinisch relevant voordeel van simeprevir ten opzichte van boceprevir en telaprevir vanwege het kleinere risico op (ernstige) anemie. De interferonvrije combinatie simeprevir/sofosbuvir heeft klinisch relevante voordelen voor wat betreft ongunstige effecten vergeleken met de peginterferonbevattende combinaties.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met simeprevir en sofosbuvir *

	<i>simeprevir</i>	<i>sofosbuvir</i>	<i>telaprevir</i>	<i>boceprevir</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	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				

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

Conclusie.

De ervaring met simeprevir, sofosbuvir, telaprevir en boceprevir is beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

Simeprevir: Geen

Sofosbuvir: Geen

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.¹²

Boceprevir: Patiënten met auto-immunhepatitis. 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.¹¹

Specifieke groepen:

Simeprevir: De gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van simeprevir bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn beperkt en ontbreken bij patiënten ouder dan 75 jaar en jonger dan 18 jaar. Er zijn beperkte gegevens bij Oost-Aziatische patiënten.²⁹

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.¹⁴

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.¹²

Boceprevir: Zwangeren, kinderen en patiënten met HCV-HIV of HCV-HBV co-infectie: onvoldoende klinische gegevens.¹¹

Interacties:

Simeprevir: Gelijktijdige toediening met stoffen die CYP3A4 matig of sterk induceren of remmen wordt niet aanbevolen. Stoffen die OATP1B1 remmen, zoals eltrombopag of gemfibrozil, of P-gp remmen, kunnen leiden tot verhogingen van de plasmaconcentraties van simeprevir. Het wordt niet aanbevolen om simeprevir gelijktijdig te gebruiken in combinatie met anticonvulsiva, astemizol, terfenadine, systemisch erytromycine, claritromycine, telitromycine, systemisch itraconazol, ketoconazol, posaconazol, systemisch fluconazol of voriconazol, rifampicine, rifabutine, rifapentine, systemisch dexamethason, cisapride, mariadistel, sint janskruid, efavirenz, delavirdine, etravirine, nevirapine, darunavir, ritonavir, hiv-proteaseremmers met of zonder ritonavir en cobicistat-bevattende geneesmiddelen. Voorzichtigheid en monitoring is vereist bij antiaritmica, warfarine, calciumkanaalblokkers, immunosuppressiva, midazolam (oraal) en triazolam (oraal). Bij gelijktijdige toediening met de HMG Co-A reductaseremmers is zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk en dient de laagst mogelijke dosis gebruikt te worden, waarbij tevens wordt gemonitord op bijwerkingen. Dosisaanpassing van de PDE-5-remmers kan nodig zijn bij chronische toediening in doseringen die gebruikt worden voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie.²⁹

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.¹⁴

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.¹²

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.¹¹

Waarschuwingen en voorzorgen:

Simeprevir: Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en matig of ernstige leverinsufficiëntie is verhoogde blootstelling aan simeprevir waargenomen en is voorzichtigheid aanbevolen bij voorschrijven. Simeprevir moet worden voorgeschreven in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C. Voor patiënten die geïnfecteerd zijn met HCV genotype 1a in de aanwezigheid van het Q80K-polymorfisme of in gevallen waar testen hiervoor niet beschikbaar zijn dient een andere behandeling te worden overwogen. Simeprevir zonder interferon mag alleen worden toegepast bij patiënten die interferontherapie niet kunnen verdragen of die hiervoor niet in aanmerking komen, en die dringend behandeling nodig hebben. Simeprevir dient alleen gelijktijdig te worden toegediend met andere direct werkende antivirale geneesmiddelen als de voordelen geacht worden op te wegen tegen de risico's, op basis van de beschikbare gegevens. Naar verwachting zijn simeprevir, telaprevir en boceprevir kruisresistent en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. In klinische studies bereikten patiënten getalsmatig lagere SVR12 percentages bij behandeling in combinatie met peginterferon alfa-2b en ribavirine dan bij behandeling in combinatie met peginterferon alfa-2a en ribavirine. Alleen als het voordeel opweegt tegen het risico mag simeprevir worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Overmatige blootstelling aan de zon en bruiningsapparaten dient te worden vermeden. Bij het optreden van fotosensitiviteitsreacties dient te worden overwogen het gebruik van simeprevir te stoppen en dienen patiënten te worden gemonitord tot de reactie is verdwenen. In geval van ernstige huiduitslag dient gebruik van simeprevir en andere tegelijk toegediende geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C te worden gestopt en dienen de patiënten te worden gemonitord tot de symptomen zijn verdwenen. De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten die tevens een hepatitis B infectie hebben, of bij orgaantransplantatiepatiënten, zijn niet onderzocht.²⁹

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.¹²

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.¹¹

Discussie.

Simeprevir kent meer interacties met geneesmiddelen dan sofosbuvir. Daarnaast kan simeprevir alleen worden toegepast bij HCV genotypes 1 en 4, terwijl sofosbuvir bij HCV genotypes 1 t/m 6 kan worden toegepast. Simeprevir is niet toepasbaar bij patiënten met HCV genotype 1a in aanwezigheid van Q80K-polymorfisme. Sofosbuvir kan worden toegepast in combinatie met ribavirine zonder peginterferon bij patiënten die peginterferon niet kunnen verdragen of er niet voor in aanmerking komen. Simeprevir kan alleen interferonvrij worden toegepast in combinatie met sofosbuvir. De toepasbaarheid van beide middelen wordt beperkt vanwege de beperkingen in toepasbaarheid van peginterferon en ribavirine, in de gevallen dat de behandeling met deze middelen wordt gecombineerd. Ten opzichte van boceprevir en telaprevir kent simeprevir minder contra-indicaties en is het bovendien toepasbaar bij HCV genotype 4, maar daarentegen niet bij genotype 1a met Q80K polymorfisme. De drie middelen kennen vergelijkbare CYP3A4-afhankelijke interacties.

Conclusie.

Simeprevir is minder breed toepasbaar dan sofosbuvir. Er zijn verschillen in toepasbaarheid tussen simeprevir en telaprevir/boceprevir, afhankelijk van het HCV genotype.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van simeprevir, sofosbuvir, telaprevir en boceprevir^{11,12,14,29}

	<i>simeprevir + PR</i>	<i>sofosbuvir + PR</i>	<i>sofosbuvir + RBV</i>	<i>telaprevir + PR</i>	<i>boceprevir + PR</i>
toedieningswijze	Oraal, s.c., oraal	Oraal, s.c., oraal	Oraal, oraal	S.c., oraal, oraal	S.c., oraal, oraal
toedieningsfrequentie	1 dd, 1x per week, 2dd	1 dd, 1x per week, 2dd	1 dd, 2dd	1x per week, 2dd, 3dd	1x per week, 2dd, 3dd
toedieningsduur	12 weken, gevolgd door 12 tot 36 weken op basis van RGT**	12 tot 24 weken*	24 weken (bij HCV genotype 1 en 4)	24-48 weken (telaprevir: 12 weken)	24-48 weken (boceprevir: 20-32 weken)

* Voor subgroepen van patiënten met factoren die historisch geassocieerd zijn met een lagere respons op interferon-gebaseerde therapie, zoals geavanceerde fibrose, cirrose, hoge virale baselineconcentraties, zwarte ras, *IL28B* non-CC genotype of eerdere nulrespons op interferon/ribavirine gebaseerde therapie moet worden overwogen om de gehele therapie te verlengen tot 24 weken.¹⁴

** Bij eerdere partiële responders of nonresponders dient behandeling met pegIFN en ribavirine te worden gecontinueerd met 36 weken

Afkortingen: PR: pegIFN + ribavirine; RBV: ribavirine; RGT: response guided therapy

Discussie.

De toedieningswijze en -frequentie van sofosbuvir en simeprevir is gelijk. De behandelduur van simeprevir is maximaal 12 weken maar de totale behandelduur (continuering pegIFN en ribavirine) is langer bij, in ieder geval, patiënten met eerdere partiële respons of nulrespons en bij patiënten die niet voldoen aan de 'response-guided therapy' (RGT)-criteria dan bij sofosbuvir. Behandelduur van simeprevir is langer dan (geen RGT) of gelijk aan (wel RGT) behandelduur met sofosbuvir in combinatie met pegIFN en ribavirine indien op basis van andere, negatieve prognostische factoren sofosbuvirbehandeling dient te worden verlengd tot 24 weken, of bij de behandeling van sofosbuvir met alleen ribavirine. Bij de behandelcombinatie simeprevir en sofosbuvir is er geen verschil in gebruiksgemak.

Conclusie.

In die gevallen dat de behandelduur met simeprevir langer is dan die met sofosbuvir, is het gebruiksgemak van simeprevir kleiner dan dat van sofosbuvir. In de andere gevallen is het gebruiksgemak gelijk. Het gebruiksgemak van simeprevir, telaprevir en boceprevir is gelijk.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Op basis van de, voor zover mogelijk, indirecte vergelijkingen kan er op basis van de gevonden responspercentages met inachtneming van de methodologische beperkingen geen voorkeur worden uitgesproken voor simeprevir of sofosbuvir, in combinatie met peginterferon en ribavirine. Na simeprevir vindt weliswaar doorgaans langere behandeling plaats met peginterferon en ribavirine dan bij sofosbuvir, maar de klinische relevantie hiervan lijkt op basis van de studies beperkt. De effectiviteit van de combinatie simeprevir/sofosbuvir is alleen aangetoond bij eerder behandelde patiënten en therapie-naïeve patiënten met METAVIR F3/F4 en heeft bij deze patiënten ten opzichte van de interferonbevattende alternatieven een voordeel vanwege een klinisch relevant verschil in ongunstige effecten. Voor de groepen waarvan de toepasbaarheid van beide middelen overeenkomt (d.w.z. genotype 1 of 4, zonder aanwezigheid van genotype 1a Q10K polymorfisme) kan er, samengenomen, niet worden gesteld dat één van beide middelen een therapeutische meerwaarde heeft boven de ander. Ten opzichte van boceprevir of telaprevir leidt simeprevir doorgaans tot hogere responspercentages en is er sprake van een klinisch relevant voordeel vanwege een kleinere kans op (ernstige) anemie.

Bij de behandeling van chronische hepatitis C genotype 1 en 4 heeft simeprevir in combinatie met pegIFN en ribavirine een gelijke therapeutische waarde als sofosbuvir in combinatie met pegIFN en ribavirine, en bij genotype 1 een therapeutische meerwaarde ten opzichte van telaprevir en boceprevir, beide in combinatie met pegIFN en ribavirine.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

"(...) simeprevir en sofosbuvir [hebben] een gelijke therapeutische waarde bij naïeve chronische hepatitis C patiënten met genotype 1 of 4, METAVIR F0-F2, al dan niet met een HIV-infectie. Simeprevir heeft een meerwaarde versus sofosbuvir bij eerder behandelde patiënten met genotype 1 en 4, al dan niet met HIV co-infectie en patiënten met ernstige fibrose (METAVIR F3-F4) aangezien sofosbuvir niet/zeer beperkt onderzocht is bij deze patiëntenpopulaties. Ten aanzien van bijwerkingen (...) toepasbaarheid (...), gebruiksgemak (...) en ervaring (...) zijn simeprevir en sofosbuvir gelijkwaardig. (...) interferonvrije combinaties [simeprevir + sofosbuvir of sofosbuvir + ribavirine] hebben een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de triple therapie schema's gebaseerd op peginterferon en ribavirine."

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van chronische hepatitis C genotype 1 en 4 heeft simeprevir in combinatie met pegIFN en ribavirine een gelijke therapeutische waarde als sofosbuvir in combinatie met pegIFN en ribavirine, en bij genotype 1 een therapeutische meerwaarde ten opzichte van telaprevir en boceprevir, beide in combinatie met pegIFN en ribavirine. De effectiviteit van de combinatie simeprevir/sofosbuvir is alleen aangetoond bij eerder behandelde patiënten en therapienaïeve patiënten met METAVIR F3/F4 en heeft bij deze patiënten ten opzichte van de interferonbevattende alternatieven een voordeel vanwege een klinisch relevant verschil in ongunstige effecten.

5. Literatuur

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345:41-52.
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. Vriend HJ, Op de Coul EL, van de Laar TJ, et al. Hepatitis C virus seroprevalence in the Netherlands. Eur J Public Health 2012;22:819-21.
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. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature 2009;461:798-801.
10. 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.
11. EMA. SPC boceprevir (Victrelis). 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
12. EMA. SPC telaprevir (Incivo). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
13. Zorginstituut Nederland. Beoordeling sofosbuvir (Sovaldi). 2014. via <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1405-sofosbuvir-sovaldi>.
14. 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.
15. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2014;
16. EMA. EPAR simeprevir. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002777/WC500167870.pdf.

17. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;
18. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-79.
19. Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014;146:430-41.
20. Dieterich DT, Rockstroh JK, Orkin C, et al. Simeprevir (TMC435) with Peginterferon/Ribavirin in Patients Coinfected with HCV Genotype-1 and HIV-1: A Phase III Study. *Clin Infect Dis* 2014;
21. Lawitz E, Sulkowski M, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; Early online publication 28 July 2014:
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;369:678-9.
27. Sulkowski M, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C in Patients With HIV Coinfection. *JAMA* 2014;312:353-61.
28. Fried MW, Buti M, Dore GJ, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013;58:1918-29.
29. EMA. SPC simeprevir. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf.
30. EMA. EPAR boceprevir (Victrelis). 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf.
31. EMA. SPC PegIntron. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
32. EMA. SPC Pegasys. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
33. CBG. SPC Ribavirine. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h26746.pdf>.

34. 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.
35. 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_md_hepatitis_c_12.pdf.
36. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. 2014. via <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
37. 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/>.
38. Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren. Richtlijn HIV. 2013. via <http://www.nvhb.nl/richtlijn/hiv/index.php/Hoofdpagina>.
39. European AIDS Clinical Society. Guidelines 7.0 October 2013. 2013. via http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf.
40. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011;364:2417-28.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 22 september 2014.

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

6. Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Voorlopig FK-advies:

Vanwege relatief hoge virusklaring, kortere behandelduur en gunstiger bijwerkingenprofiel heeft behandeling van patiënten met chronische hepatitis C met sofosbuvir (genotype (GT) 1 t/m 6) de voorkeur boven die met boceprevir (GT 1) of telaprevir (GT1), toegevoegd aan peginterferon en ribavirine. Dit geldt eveneens voor simeprevir (GT 1 en 4). Simeprevir lijkt wel aanzienlijk minder werkzaam bij HCV genotype 1a met Q10K-polymorfisme. Voor genotype 2 en 3 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.

Passage uit de notulen van de WAR CG vergadering 28 juli 2014

simeprevir (Olysio®)

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking.

Simeprevir is onlangs geregistreerd voor de behandeling van chronische hepatitis C (HCV) genotype 1 en 4 en is toegevoegd aan andere anti-HCV geneesmiddelen. Recent heeft de WAR geoordeeld dat sofosbuvir, een ander recent geregistreerd HCV geneesmiddel (genotype 1 t/m 6), een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de op dat moment gebruikelijke behandelingen, waaronder boceprevir of telaprevir, toegevoegd aan peginterferon en ribavirine voor genotype 1. In de nabije toekomst worden meer anti-HCV middelen verwacht, die in bepaalde combinaties een interferonvrije behandeling mogelijk zouden maken.

De claim van de fabrikant is gelijke therapeutische waarde als sofosbuvir; opname op bijlage 1A met sofosbuvir.

Discussie

De WAR is het eens met de concept conclusie over therapeutische waarde.

Een WAR-lid brengt de ATTAIN studie onder de aandacht. Dit is een nog niet als full paper gepubliceerde studie, maar wordt al wel in het FT-rapport genoemd. Het voorstel van het WAR-lid is om nog meer te focussen op het betere bijwerkingenprofiel en de vermindering van interacties ten opzichte van de andere twee middelen. Wel dient voorzichtig omgegaan te worden met het benoemen van de verschillende effecten in HCV genotypes.

In tabel 4a. wordt de indirecte vergelijking van gunstige effecten van simeprevir (gepoolde data) in placebo gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek en sofosbuvir in prospectief cohortonderzoek bij patiënten met chronische hepatitis C genotype 1, therapienaïef, na 12 weken (sofosbuvir) en 24-48 weken (simeprevir) behandeling gegeven.

In één van de tabellen met uitkomsten lijken de verschillen in percentages niet te kloppen. Het Zorginstituut geeft aan dat dit door de EMA gecorrigeerde verschillen zijn en neemt een voetnoot op waarin dit wordt verklaard.

Er wordt een uitgebreide discussie gevoerd over de clustering en plaatsbepaling van het middel omdat binnen afzienbare tijd meer middelen op de markt komen, waardoor clustering en plaatsbepaling aan verandering onderhevig is. Hierbij speelt tevens de historie van eerdere beoordelingen binnen het indicatiegebied een rol.

De beoordeling is een momentopname. De WAR wil zich daarom het recht voorbehouden om het indicatiegebied hepatitis C in de toekomst nogmaals te beoordelen, om te toetsen of de plaatsbepaling van simeprevir, in relatie tot de andere middelen die op de markt zijn gekomen, nog juist is.

Het Zorginstituut zal in haar advies naar het ministerie opnemen dat het oordeel is gegeven op basis van producten die nu op markt zijn en dat wellicht op termijn een her-rangschikking dient plaats te vinden.

Besluit

Het concept oordeel van de WAR is dat, bij de behandeling van chronische hepatitis C, simeprevir een gelijke therapeutische waarde heeft als sofosbuvir en een therapeutische meerwaarde ten opzichte van telaprevir en boceprevir. Het advies is: Opname op bijlage 1A (clustering met sofosbuvir).

Passage uit de notulen van de WAR CG vergadering 22 september 2014

simeprevir (Olysio®)

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking.

In de eerste bespreking is in concept geconcludeerd dat er sprake is van:

- een gelijke therapeutische waarde van simeprevir en sofosbuvir en
- een therapeutische meerwaarde van simeprevir ten opzichte van boceprevir en telaprevir bij de behandeling van chronische hepatitis C.

De evidentie in de pivotale studies was nadrukkelijk toegespitst op combinaties met peginterferon en ribavirine, bij therapie-naïeve en therapie-ervaren patiënten met genotype 1 en 4. Het rapport is ter reactie uitgezonden naar de belanghebbende partijen. De meeste partijen konden zich inhoudelijk vinden in de eindconclusies. Tijdens de consultatie is het onderzoek van simeprevir/sofosbuvir gepubliceerd. De beroepsgroep gaf aan voornamelijk een plek te zien voor simeprevir in deze interferonvrije combinatie. Er is daarom in het rapport nadrukkelijker aandacht besteed aan de interferon vrije behandeling ten opzichte van de interferon bevattende behandelingen bij genotype 1.

Aan de eindconclusie toegevoegd dat:

- simeprevir/sofosbuvir een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de interferon bevattende therapieën met sofosbuvir of simeprevir.

FT-rapport

Discussie

De discussie in de commissie spitst zich toe op de toevoeging dat simeprevir/sofosbuvir een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de interferon bevattende therapieën met sofosbuvir of simeprevir. De commissie is van mening dat de wijze waarop dit nu in het rapport is verwerkt het lastig te lezen maakt, niet altijd helder is verwoord en niet consequent in het hele rapport is doorgevoerd. Een commissielid stelt voor om de toevoeging 'De combinatie sofosbuvir/simeprevir lijkt, met inachtneming van beperkingen in de interpretatie vanwege indirecte vergelijkingen met verschillende patiëntkarakteristieken, tot ten minste even hoge effectiviteit te leiden als sofosbuvir en simeprevir, beide in combinatie met pegIFN en ribavirine, bij therapie-naïeve en therapie-ervaren patiënten met genotype 1.' uit het rapport te halen. Het weglaten hiervan heeft geen invloed op de plaatsbepaling van het middel. Een ander commissielid stelt voor om in de zin te verduidelijken dat het om sofosbuvir en simeprevir afzonderlijk gaat die tot ten minste even hoge effectiviteit leiden. Tevens stelt het commissie lid voor om aan het rapport een tabel toe te voegen waarin wordt aangegeven wat de karakteristieken en de uitkomsten van het onderzoek van simeprevir/sofosbuvir zijn en de specifieke kenmerken samen te vatten. Een detail waar een commissielid op wijst is dat de verhoogde bilirubine, waar bij de ongunstige effecten over gesproken wordt, komt door de patiënten die ook ribavirine krijgen. Dit komt minder voor in de groep patiënten die simeprevir krijgt voorgeschreven zonder ribavirine.

Bij de beoordelingsmethode wordt ingegaan op de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaars. Een commissielid stelt voor de zin 'Op basis van deze richtlijn kan worden geconcludeerd dat simeprevir bij deze patiënten kan worden toegepast in bepaalde gevallen als alternatief voor sofosbuvir-gebaseerde therapie, welke dan ook een voor de hand liggende vergelijkende behandeling is.' weg te laten.

Het Zorginstituut vindt het belangrijk om de interferon vrije combinatie toe te voegen omdat in de geregistreerde indicatie staat dat simeprevir plus sofosbuvir al dan niet in combinatie met ribavirine, ongeacht voorgaande behandeling kan worden toegepast. Dit is ook de reden geweest voor het Zorginstituut om de combinatie simeprevir/sofosbuvir in het rapport te behandelen en een uitspraak te doen over de therapeutische waarde ten opzichte van de interferon bevattende therapieën met sofosbuvir of simeprevir. Daarbij onderkent het

Zorginstituut dat er sprake is van extrapolatie van eerder behandelde patiënten en ten opzichte van de niet eerder behandelde patiënten. Een verdere uitdieping van de subgroepen maakt dit echter nog gecompliceerder doordat daarbij ook aangegeven moet worden om welke groepen patiënten het gaat. Dit maakt het moeilijker om een uitspraak te doen over de bevindingen. Een commissielid stelt voor om alleen de samenvatting van de conclusies van de COSMOS studie in het rapport op te nemen.

De WAR is van mening dat de toevoeging wel ondersteunend bewijs geeft, maar stelt voor om het anders te formuleren. Een commissielid geeft aan dat de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen in haar brief goed verwoord waarom de middelen niet geclusterd kunnen worden, namelijk omdat het combineren van nieuwe middelen met verschillende aangrijpingspunten van belang is om een groot behandelingsucces te krijgen. Het voorstel van dit commissielid is om deze passage ook in het rapport in de inleiding op te nemen.

Een ander lid stelt voor om het rapport te beperken tot de claim van de fabrikant. Deze claim luidt '(...) simeprevir en sofosbuvir [hebben] een gelijke therapeutische waarde bij naïeve chronische hepatitis C patiënten met genotype 1 of 4, METAVIR F0-F2, al dan niet met een HIV-infectie. Simeprevir heeft een meerwaarde versus sofosbuvir bij eerder behandelde patiënten met genotype 1 en 4, al dan niet met HIV co-infectie en patiënten met ernstige fibrose (METAVIR F3-F4) aangezien sofosbuvir niet/zeer beperkt.'. Het Zorginstituut licht toe dat de commissie ook in ogenschouw moet nemen dat bij het indienen van een nieuw dossier voor deze indicatie de combinatie niet buiten beschouwing kan worden gelaten.

Een commissielid vraagt of het feit, dat de marktregistratie is beperkt tot patiënten die geen interferon verdragen of hiervoor niet in aanmerking komen, maar dringend behandeling behoeven geen beperkende factor is bij de beoordeling van de combinatie simeprevir en sofosbuvir. Het Zorginstituut geeft aan dat deze beperking, die door de EMA is opgelegd, niet gebaseerd is op gepubliceerde gegevens die betrekking hebben op deze patiëntenpopulatie en deze beperking ook niet kan verklaren.

Na weging van de argumenten besluit de commissie om geen uitspraak te doen over de therapeutische waarde van de combinatietherapie simeprevir en sofosbuvir. Wel wordt in het rapport het onderzoek van simeprevir/sofosbuvir genoemd, maar de bespreking zal zich beperken tot de patiëntenpopulatie die in die studie is onderzocht.

FT-rapport

Besluit

De WAR oordeelt dat bij de behandeling van chronische hepatitis C simeprevir een gelijke therapeutische waarde heeft als sofosbuvir, wanneer beide toegevoegd aan pegIFN en ribavirine, en een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van telaprevir en boceprevir.

Het rapport komt niet terug op de agenda, wel wordt deze nog na aanpassing ter beoordeling aan de referenten voorgelegd.