

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2014138469

Datum 7 november 2014
Betreft GVS aanvraag daclatasvir (Daklinza®)
Uw kenmerk Farma-3182699

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

2014138469

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 8 september 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel daclatasvir (Daklinza®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

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

Overwegingen bij het advies

Voordat het 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 praktijkvariaties 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 adviseren daarom voor daclatasvir wederom om tot een onderhandeling over te gaan.

Advies

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

Daclatasvir is een antiviraal middel, dat beschikbaar is in de vorm van filmomhulde tabletten 30 mg en 60 mg. Het is geregistreerd, in combinatie met andere geneesmiddelen, voor de behandeling van chronische hepatitis C (HCV) bij volwassen patiënten met genotype 1, 3 en 4. Hepatitis C is een potentieel dodelijke infectieziekte. Het middel kan worden toegepast in een dosering van 60 mg eenmaal per dag met een totale behandelduur van 12-24 weken.

Beoordeling therapeutische waarde

Het Zorginstituut is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van chronische hepatitis C:

- Bij patiënten met genotype 1, al dan niet eerder behandeld, daclatasvir in combinatie met sofosbuvir een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van sofosbuvir in combinatie met gepegyleerd interferon α 2a/2b en ribavirine (PR) en ten opzichte van simeprevir in combinatie met PR. Daclatasvir in combinatie met sofosbuvir heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van sofosbuvir in combinatie met simeprevir.
- Bij eerder behandelde en/of cirrotische patiënten met genotype 3 daclatasvir in combinatie met sofosbuvir (\pm ribavirine) een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van sofosbuvir i.c.m. ribavirine
- Bij genotype 4 daclatasvir in combinatie met PR een gelijke therapeutische waarde heeft als sofosbuvir of simeprevir, toegevoegd aan PR. Daclatasvir in combinatie met sofosbuvir heeft een therapeutische meerwaarde bij genotype 4 ten opzichte van de interferonbevattende combinaties sofosbuvir + PR en simeprevir + PR.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
7 november 2014

Onze referentie
2014138469

Farmacotherapeutisch rapport daclatasvir
(Daklinza®) bij de behandeling van
chronische hepatitis C

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 27 oktober 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014106701
Contactpersoon	Martin van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13

- 2.1 Zoekstrategie 13
- 2.2 Databases & websites 13
- 2.3 Selectiecriteria 13

3 Resultaten 15

- 3.1 Resultaten literatuursearch 15
- 3.2 Gunstige effecten 15
- 3.3 Ongunstige effecten 21
- 3.4 Ervaring 23
- 3.5 Toepasbaarheid 23
- 3.6 Gebruiksgemak 25
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 26

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 27

- 4.1 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 27

5 Literatuur 29

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 32

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 38

Bijlage 4: Gunstige effecten van daclatasvir en sofosbuvir bij therapienaïeve patiënten met chronische hepatitis C genotype 1: indirecte vergelijking met sofosbuvir + PR, simeprevir + PR en sofosbuvir + simeprevir 39

Bijlage 5: Gunstige effecten van daclatasvir en sofosbuvir bij eerder behandelde patiënten met chronische hepatitis C genotype 1: indirecte vergelijking met simeprevir + PR en sofosbuvir + simeprevir 41

Bijlage 6: Gunstige effecten van daclatasvir en sofosbuvir bij therapienaïeve en eerder behandelde patiënten met chronische hepatitis C genotype 3: indirecte vergelijking met sofosbuvir + ribavirine 42

Bijlage 7: Ongunstige effecten van daclatasvir bij patiënten met chronische hepatitis C 43

Samenvatting

Therapeutische waarde

De inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van daclatasvir door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van Zorginstituut Nederland is in dit farmacotherapeutisch rapport beschreven. Daclatasvir is daarbij vergeleken met sofosbuvir en simeprevir op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

De WAR is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van chronische hepatitis C:

- Bij patiënten met genotype 1, al dan niet eerder behandeld, heeft daclatasvir in combinatie met sofosbuvir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van sofosbuvir in combinatie met gepegyleerd interferon α 2a/2b en ribavirine (PR) en ten opzichte van simeprevir in combinatie met PR. Daclatasvir in combinatie met sofosbuvir heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van sofosbuvir in combinatie met simeprevir.
- Bij eerder behandelde en/of cirrotische patiënten met genotype 3 heeft daclatasvir in combinatie met sofosbuvir (\pm ribavirine) een therapeutische minderwaarde ten opzichte van sofosbuvir i.c.m. ribavirine
- Bij genotype 4 heeft daclatasvir in combinatie met PR een gelijke therapeutische waarde als sofosbuvir of simeprevir, toegevoegd aan PR. Daclatasvir in combinatie met sofosbuvir heeft een therapeutische meerwaarde bij genotype 4 ten opzichte van de interferonbevattende combinaties sofosbuvir + PR en simeprevir + PR.

Zorginstituut Nederland heeft deze conclusie overgenomen.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 27 oktober 2014 en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

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

1.1.2 *Symptomen*

De incubatietijd van infectie met hepatitis C-virus (HCV) duurt ongeveer 7-8 weken waarin bij 20% van de patiënten icterus (gele huidverkleuring) optreedt. Na 1-2 weken wordt het HCV-RNA in serum detecteerbaar. Na 7-8 weken is het serumgehalte van het enzym alanine aminotransferase (ALAT) verhoogd tot ongeveer 15 maal de bovengrens van normaal. 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, huidwijingen, glomerulonefritis en depressieve symptomen.

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

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 $\geq 2\%$), daarna 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}

1.1.4 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, esofageale 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

1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Het succes van de behandeling is afhankelijk van een aantal factoren, waaronder ras, hoeveelheid viraal RNA bij baseline, 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}

Patiënten kunnen worden gecategoriseerd als *therapienaïef* (geen eerdere behandeling tegen HCV), *recidiverend* (*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. Het effect van een behandeling kan worden onderscheiden naar 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 12 of 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.

Tot voor kort was voor genotype 1 de standaardbehandeling boceprevir of telaprevir, toegevoegd aan peginterferon- α 2a of 2b (pegIFN) en ribavirine. Mede op basis van 'response-guided therapy' (RGT) voor non-cirrose, therapie-naïeve patiënten (zowel boceprevir als telaprevir) of gerecidiveerde patiënten (alleen telaprevir) en de status van de patiënt wordt de behandelstrategie en -duur bepaald. RGT wordt gebaseerd op de concentratie HCV RNA virusdeeltjes na meestal acht weken behandeling.^{11,12}

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. 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 nonrespons wel worden beschouwd als een groep met lagere kans op behalen van SVR in nieuwe behandeling (met DAA) vanwege verder gevorderd ziektestadium. Sofosbuvir is slechts beperkt onderzocht in deze patiëntenpopulatie voor genotype 1 of 4.

Sofosbuvir kan worden toegepast bij genotype 1 t/m 6. Bij genotype 3 is sofosbuvir echter zeer beperkt onderzocht in combinatie met pegIFN^{14,15}. Bij genotype 1 is de combinatie sofosbuvir met alleen ribavirine juist beperkt onderzocht.^{16,17} Voor de genotypes 4, 5 en 6 geldt dat de bepaling van de therapeutische waarde voor een belangrijk deel berust op basis van extrapolatie van evidentie bij genotype 1.

Na sofosbuvir is tevens simeprevir bij chronische HCV door het Zorginstituut beoordeeld. Simeprevir kan worden toegepast bij genotype 1 en 4, zowel in combinatie met peginterferon en ribavirine als in combinatie met sofosbuvir. De conclusie van het Zorginstituut luidde dat simeprevir een gelijke therapeutische waarde heeft als sofosbuvir.

De Nederlandse Vereniging van HIV behandelaren heeft recent een richtlijn uitgebracht waarin de nieuwe DAA's worden besproken. Andere beroepsgroepen hebben nog geen recente behandelrichtlijn waarin de nieuwe DAA's zoals sofosbuvir, simeprevir en daclatasvir zijn opgenomen. Wel is er een richtlijn van de EASL. Voor genotype 1 geeft de richtlijn aan dat behandeling met sofosbuvir in combinatie met peginterferon en ribavirine gedurende 12 weken in aanmerking komt, en als alternatief (bij patiënten zonder Q80K polymorfisme) simeprevir in combinatie met peginterferon en ribavirine gedurende een totale behandelduur van 24 weken. Daclatasvir, eveneens in combinatie met pegIFN en ribavirine wordt als derde optie genoemd (24 weken totale behandelduur), bij patiënten met subgenotype 1b. Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor interferon worden achtereenvolgens sofosbuvir met ribavirine; sofosbuvir met simeprevir gedurende 12 weken; en sofosbuvir met daclatasvir gedurende 12 weken genoemd.

Voor genotype 3 is een 12-weekse behandeling met sofosbuvir, pegIFN en ribavirine de eerste optie (gebaseerd op 10 therapienaïeve patiënten en preliminaire data van de LONESTAR-2 trial met 36 patiënten). Alternatief is sofosbuvir met ribavirine gedurende 24 weken, hoewel deze combinatie wordt afgeraden bij eerder behandelde patiënten met levercirrose. Sofosbuvir met daclatasvir, 12 weken bij therapienaïeve patiënten en 24 weken bij eerder behandelde patiënten, wordt voor deze patiënten als derde optie genoemd.

Bij patiënten met genotype 4 zijn de aanbevelingen gebaseerd op een klein aantal onderzochte patiënten. Eerste keus is 12-weekse behandeling met sofosbuvir, pegIFN en ribavirine. Simeprevir met pegIFN en ribavirine voor een totale behandelduur van 24 weken, of 48 weken bij eerdere non-responders of partiële responders, is een tweede optie. Ook wordt daclatasvir in combinatie met pegIFN en ribavirine als optie genoemd (24 weken totale behandelduur). Als interferonvrije opties is de aanbeveling om te behandelen met sofosbuvir met ribavirine gedurende 24 weken, of sofosbuvir met simeprevir of daclatasvir gedurende 12 weken, met toevoeging van ribavirine bij patiënten met slechtere prognostische factoren. Alle interferonvrije opties zijn echter gebaseerd op preliminaire data met patiënten met Egyptische voorouders (sofosbuvir/ribavirine) of op basis van extrapolatie vanuit studies met genotype 1 (simeprevir en daclatasvir).

De richtlijn van de Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren geeft aan dat er bij de behandeling van chronische HCV bij co-infectie met HIV de mogelijkheden

voor behandeling bestaan uit sofosbuvir, peginterferon en ribavirine, of sofosbuvir + ribavirine, of sofosbuvir + simeprevir, eventueel aangevuld met ribavirine. De behandelmodaliteit en –duur zijn afhankelijk van genotype en eerdere behandeling. De richtlijn is aan regelmatige updates onderhevig gezien de vele recente ontwikkelingen.

1.1.6 *Daclatasvir (Daklinza®) 30 mg en 60 mg filmomhulde tabletten*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

“(…) In combinatie met andere geneesmiddelen (...) voor de behandeling van een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV-infectie) bij volwassenen.”
Zie tabel 1 voor de aanbevolen behandelingschema's daclatasvir.¹⁸

Tabel 1. Aanbevolen behandelingschema's en behandelduur van daclatasvir¹⁸

<i>Indicatie</i>	<i>Combinatie</i>	<i>Duur</i>
Genotype 1 of 4 zonder cirrose	Daclatasvir + sofosbuvir	12-24 weken
Genotype 1 of 4 met gecompenseerde cirrose	Daclatasvir + sofosbuvir	12-24 weken
Genotype 3 met gecompenseerde cirrose en/of eerdere behandeling	Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine	24 weken
Genotype 4	Daclatasvir + peginterferon α + ribavirine	24 weken (plus ev. 24 weken peginterferon en ribavirine)

1.1.6.2 Doserings
60 mg 1dd gedurende 12 of 24 weken.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Daclatasvir is een remmer van niet-structureel eiwit 5A (NS5A), een multifunctioneel eiwit dat een essentieel onderdeel is van het HCV-replicatiecomplex. Daclatasvir remt zowel de virale RNA-replicatie als de assemblage van het virusdeeltje.

1.1.6.4 Bijzonderheden

Daclatasvir kan worden toegepast als onderdeel van een interferonvrije behandeling.

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van daclatasvir (Daklinza®) bij chronische hepatitis C vergeleken met sofosbuvir en vergeleken met simeprevir?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met chronische hepatitis C, therapie-naïef of gerecidiveerd na eerdere behandeling, genotype 1, 3 of 4, eventueel met co-infecties.

1.2.3 *Interventie*

Daclatasvir dient, mede afhankelijk van de indicatie, te worden gecombineerd met

andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C. De combinaties die hieronder vallen zijn genoemd in tabel 1.

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Gezien de recente Europese richtlijn van de EASL en de voorgaande beoordelingen van Zorginstituut Nederland over sofosbuvir en simeprevir komt een vergelijking in aanmerking voor genotype 1 met sofosbuvir, pegIFN en ribavirine. Hoewel ook de combinatie sofosbuvir met ribavirine kan worden toegepast bij genotype 1 en 4 is deze behandeling volgens het label onvoldoende onderzocht en voorbehouden aan patiënten die niet in aanmerking komen voor interferon en die met spoed behandeling behoeven.

Ook dient te worden vergeleken met simeprevir in combinatie met pegIFN en ribavirine, en de combinatie sofosbuvir met simeprevir. Behandeling met boceprevir of telaprevir kan niet meer worden beschouwd als een standaardbehandeling dus studies hiernaar zijn niet meegenomen in de beoordeling.

De EMA geeft aan dat interferon bij genotype 3 geen onderdeel van de behandeling uit zou moeten maken. Onderzoek richt zich daarom vooral op interferonvrije behandelingen. Voor genotype 3 is daarom vergelijking met sofosbuvir met ribavirine aangewezen als vergelijkende behandeling. Voor genotype 4 dient te worden vergeleken met sofosbuvir in combinatie met peginterferon en ribavirine, en simeprevir in combinatie met peginterferon en ribavirine.

1.2.5 *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.

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Voor het bepalen van de SVR-12 is een follow-up na einde van de behandeling van 12 weken noodzakelijk. Een follow-up van minimaal 6 maanden tot 1 jaar na behandeling is gewenst om het optreden van recidieven te bepalen.

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Gerandomiseerde (placebo)gecontroleerde studies kunnen niet in alle gevallen verwacht worden. In de EPAR van sofosbuvir gaf de EMA aan dat er geen extra studies met interferon verlangd konden worden en bij de opzet van het registratieprogramma¹⁰ van daclatasvir heeft de CHMP geadviseerd om bij interferonvrije regimes niet-vergelijkende studies, of studies waarbij regimes of doseringen zijn vergeleken, op te zetten.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: daclatasvir, sofosbuvir, simeprevir.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library op 19 augustus 2014.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor chronische hepatitis C: Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren, European Association for the Study of the Liver.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De fase III-studies, of, indien niet beschikbaar, de fase II studies, van daclatasvir, sofosbuvir en simeprevir zijn geïnccludeerd in het literatuuronderzoek, bij patiënten met HCV genotype 1, 3 en 4. Farmacokinetische (dose-ranging) studies en studies met nog niet geregistreerde geneesmiddelen zijn geëxcludeerd.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 13 studies geïncludeerd. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

Op basis van de geïncludeerde bronnen is de therapeutische waarde beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

Het fase III studieprogramma van daclatasvir is nog niet afgerond. De registratie is gebaseerd op een fase 2b studie (n=211) met zowel therapie-naïeve patiënten als patiënten met eerdere non-respons, virale doorbraak of recidief op behandeling tegen HCV met boceprevir of telaprevir voor genotype 1 of therapienaïeve patiënten met genotype 2 of 3 ('AI444-040').¹⁹ Deze studie is bij het registratieproces als pivotale studie gekenmerkt. Voor genotype 4 bij therapienaïeve patiënten is het finale CSR beschikbaar (n=152) van de fase III 'COMMAND4'-trial.²⁰ In de eerste studie is daclatasvir gecombineerd met sofosbuvir, bij de tweede met pegIFN en ribavirine. Voor de vergelijking met sofosbuvir en simeprevir zijn dus indirecte vergelijkingen nodig. Tevens is daclatasvir onderzocht in combinatie met asunaprevir, een NS3-proteaseremmer. Asunaprevir is nog niet geregistreerd en deze combinatie valt daarom buiten de reikwijdte van deze beoordeling.

Daclatasvir en sofosbuvir: AI444-040 trial (genotype 1 t/m 3)

In de 10-armige AI444-040 trial zijn 126 therapienaïeve en 41 eerder behandelde patiënten met HCV genotype 1 geïncludeerd en 44 patiënten met HCV genotype 2 of 3 en behandeld met daclatasvir in combinatie met sofosbuvir. In deze studie zijn geen patiënten geïncludeerd bij wie aanwijzingen voor cirrose waren.

Therapienaïeve patiënten zijn onderzocht als 24-weekse behandeling in drie armen voor genotype 1 en drie armen voor genotype 2 of 3: 24 weken daclatasvir en sofosbuvir; 24 weken daclatasvir en sofosbuvir en ribavirine; 1 week sofosbuvir gevolgd door 23 weken daclatasvir en sofosbuvir. Daarnaast is een 12-weekse behandeling met daclatasvir en sofosbuvir onderzocht bij therapienaïeve patiënten met genotype 1. Deze zijn verdeeld over twee groepen, één met en een zonder de additie van ribavirine. Tot slot zijn er twee groepen met eerder behandelde patiënten met genotype 1, welke allen 24 weken zijn behandeld met daclatasvir en sofosbuvir, eveneens één groep met en één zonder de additie van ribavirine (bijlage 1).

In elk van de twee 12-weekse behandelgroepen in AI444-040 zijn 41 patiënten gerandomiseerd. De overige groepen bevatten 14-21 patiënten. Van de patiënten met HCV genotype 1 had 71%-85% genotype 1a, afhankelijk van de groep. De meeste patiënten, 40%-67% afhankelijk van de groep, hadden een METAVIR fibrose score van F2 of F3 (matig). 10%-43% van de patiënten had een METAVIR score F0 of F1 (geen/minimale fibrose), en 7%-30% (genotype 1, therapienaïef: 13%, eerder behandelde patiënten: 22%) METAVIR F4 (klinisch significant). Van de eerder behandelde patiënten was ongeveer 1/3 nonresponder, 1/3 met recidief en 1/3 met virale doorbraak op eerdere boceprevir- of telaprevirbehandeling.

*Indirecte vergelijking van daclatasvir en sofosbuvir met sofosbuvir en pegIFN/RBV; met simeprevir en pegIFN/RBV; en met sofosbuvir en simeprevir bij **genotype 1** (bijlage 4: therapienaïeve patiënten; bijlage 5: eerder behandelde patiënten)*

Van de 126 HCV genotype 1 therapienaïeve patiënten behandeld met daclatasvir en sofosbuvir in de AI444-040 trial haalden 124 een SVR-12 (98%). Het betrof 44/44 patiënten die 24 weken werden behandeld (100%) en 80/82 die 12 weken werden behandeld (98%).

Sofosbuvir met pegIFN en ribavirine bij genotype 1 is onderzocht in het fase 3 prospectieve cohortonderzoek 'NEUTRINO'. In tegenstelling tot het AI444-040-onderzoek zijn in NEUTRINO wel cirrotische patiënten geïnccludeerd. Daarentegen zijn in het NEUTRINO-onderzoek alleen therapienaïeve patiënten geïnccludeerd. In de subgroep patiënten zonder cirrose in de NEUTRINO-studie werd een SVR van 93% gerapporteerd.

Voor de combinatie simeprevir met pegIFN en ribavirine, de enige behandeling bij deze patiënten die in (twee) placebogecontroleerde studies is onderzocht, is een SVR gerapporteerd van 80% voor de ITT-populatie. Deze is iets hoger bij de subgroepen genotype 1a zonder Q80K-polymorfisme en ook bij genotype 1b, maar bij de prognostisch slechtere subgroepen (METAVIR F4 en non-*IL28B* CC genotype) zijn de gerapporteerde SVR's lager (60% resp. 75%).

In de groepen eerder behandelde patiënten in het AI444-040 onderzoek (falers op boceprevir of telaprevir-bevattende therapie), werd na 24-weekse behandeling met de combinatie daclatasvir/sofosbuvir een SVR van 98% gerapporteerd (40/41). Bij het ene geval waarbij geen SVR-12 was geconstateerd, was sprake van 'missing data'; deze patiënt classificeerde wel voor SVR-24.

Simeprevir is bij deze patiëntengroep in de placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase III-studie 'PROMISE' onderzocht. Het betrof onderzoek bij 393 patiënten met een recidief nadat zij tenminste 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. Ongeveer 15% van de geïnccludeerde patiënten had levercirrose (iets meer dan in QUEST-1 en QUEST-2). De range van responspercentages was ongeveer 75% (METAVIR F4-subgroep) tot 85% (genotype 1b). In de ASPIRE-trial, een 7-armige placebogecontroleerde fase II RCT met simeprevir, pegIFN en ribavirine, werden zowel patiënten met recidief, een partiële respons of een nulrespons op interferon-gebaseerde therapie hadden geïnccludeerd. Behandeling geschiedde op basis van 100 en 150 mg simeprevir, en de groepen verschilden in behandelduur. Van de geïnccludeerde patiënten had 19% een METAVIR F3-score en 18% een METAVIR F4-score, in deze studie gedefinieerd als (gecompenseerde) cirrose. In de studiearm waarin simeprevir is toegediend conform de registratietekst, d.w.z. 150 mg simeprevir gedurende 12 weken en 48 weken pegIFN en ribavirine, was de SVR 77%, 65% en 53% voor gerecidiveerde patiënten, eerdere partiële responders respectievelijk eerdere nonresponders. Voor de behandelduur gepoolde data zijn subgroepanalyses beschikbaar voor simeprevir 150 mg. Er waren geen grote verschillen tussen genotype 1a en 1b bij gerecidiveerde patiënten (85% resp. 85%), maar wel bij partiële responders (56% resp. 88%) en nulresponders (42% resp. 58%). Gerecidiveerde patiënten, partiële responders en nulresponders met METAVIR F0-F2 (n=52, 48 resp. 29) haalden een SVR van 95%, 79% resp. 66%; voor METAVIR F3 (n=11, 10 resp. 8) was dit 55%, 50% resp. 38% en voor METAVIR F4 (n=15, 11 resp. 13) was dit 73%, 82% resp. 31%.

De combinatie sofosbuvir met simeprevir is onderzocht in de COSMOS-trial, waarin twee cohorten patiënten geïnccludeerd. Cohort 1 omvat patiënten met eerdere non-respons (d.w.z. partiële respons of nulrespons) na interferon-bevattende therapie en cohort 2 patiënten met METAVIR F3-F4, zowel therapienaïef als eerdere non-responders. In beide cohorten was ruim driekwart van de patiënten geïnfecteerd met genotype 1a. Hier kwam bij 45% het Q80K-polymorfisme voor. In cohort 1 had 41% van de patiënten een METAVIR-score F0-F1 en 59% METAVIR F2. In cohort 2 was iets meer dan de helft eerder nonresponder (rest therapienaïef). Van de therapienaïeve patiënten hadden er 22 (55%) een METAVIR-F3 score en 18 (45%) -F4. Binnen het tweede cohort in de subgroep therapienaïeve patiënten werd een SVR van 95% (38/40) gevonden. De SVR was 91% (116/127) bij alle nonresponders (cohort 1 en 2), waarvan in cohort 1 met METAVIR F0-F2, 90% (72/80) en in cohort 2 met METAVIR F3-4: 94% (44/47).

*Indirecte vergelijking van daclatasvir en sofosbuvir met sofosbuvir en pegIFN/RBV en met sofosbuvir/RBV bij **genotype 3** (bijlage 6)*

De indicatie waarvoor de EMA een doseringsadvies geeft bij genotype 3 voor daclatasvir is bij eerder behandelde patiënten en/of met gecompenseerde cirrose, maar in A1444-040 zijn juist therapienaïeve patiënten zonder cirrose geïnccludeerd. 16 van de 18 (89%) patiënten met genotype 3 behaalde een SVR. Sofosbuvir laat op basis van een interferonvrije behandeling van 12 of 16 weken, in combinatie met ribavirine, relatief lage responspercentages zien van 30% tot 62% in verschillende (placebo)gecontroleerde trials (FISSION – therapienaïef, FUSION – niet in aanmerking komend voor, gestaakt op, of het niet willen van interferon, POSITRON – eerder behandelde patiënten). In de VALENCE-trial is een 24-weekse behandeling met sofosbuvir en ribavirine onderzocht bij zowel therapienaïeve als eerder behandelde patiënten, wat tot aanzienlijk hogere responspercentages leidde dan 12 weekse behandeling: 79% (114/145) bij de eerder behandelde patiënten (en 87% [85/98] van de eerder behandelde patiënten zonder cirrose) en 94% (99/105) bij de therapienaïeve patiënten. Bij de subgroep non-cirrotische therapienaïeve patiënten met genotype 3 was de SVR 95% (87/92). Hoewel sofosbuvir volgens de registratietekst ook kan worden toegepast in combinatie met pegIFN en ribavirine bij genotype 3 gedurende 12 weken, is deze behandeling slechts zeer beperkt onderzocht. Een vergelijking met simeprevir is niet van toepassing omdat simeprevir niet is geregistreerd voor de behandeling van HCV genotype 3.

Daclatasvir met pegIFN en ribavirine: COMMAND4-trial (**genotype 4**)

Therapienaïeve patiënten met genotype 4 werden gerandomiseerd over een arm met daclatasvir + PR gedurende 24 weken – eventueel aangevuld met 24 weken PR indien er detecteerbaar HCV RNA was op behandelweek 4 en 12 – en over een arm met placebo + PR gedurende 48 weken.

Er zijn 124 patiënten geïnccludeerd, waarvan ongeveer een kwart het *IL28B CC* genotype had. 10% van de patiënten had cirrose. Van de patiënten behandeld met daclatasvir had 79% ondetecteerbaar HCV RNA op behandelweek 4 en 12 en kwam dus niet in aanmerking voor verlenging van de behandeling met 24 weken pegIFN en ribavirine.

Er werd een SVR gerapporteerd van 73% (60/82) bij de patiënten behandeld met daclatasvir en PR en 38% (16/42) bij de patiënten behandeld met placebo + PR. Uit subgroepanalyses bleek een SVR bij patiënten zonder cirrose van 71% (49/69); bij patiënten met cirrose 78% (7/9). In de placebogroep was dit 40% (15/38) resp. 25% (1/4).

Indirecte vergelijking met sofosbuvir + PR; met simeprevir + PR

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).

Het fase 3 onderzoek van simeprevir bij genotype 4 patiënten ('RESTORE') wordt momenteel uitgevoerd en is een prospectief cohortonderzoek met 107 patiënten, zowel therapienaïef als eerder behandelde patiënten. De behandeling omvat simeprevir in combinatie met pegIFN en ribavirine gedurende 12 weken, aangevuld met 12-36 weken alleen pegIFN en ribavirine op basis van response-guided therapy. 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 88% (28/32),²¹ met nog onvoldoende patiënten in de verschillende subgroepen om er met voldoende mate van zekerheid uitspraken over te doen. Op basis van een aanvullende analyse²², is een SVR gerapporteerd van 65% (70/107) over de hele patiëntenpopulatie, 83% (29/35) bij de therapienaïeve patiënten, 86% (19/22) bij patiënten met een recidief, 60% (6/10) bij eerdere partiële responders en 40% (16/40) bij eerdere nulresponders.

3.2.2

Discussie

Er zijn geen direct vergelijkende studies zijn tussen de verschillende behandelmodaliteiten, waardoor in deze beoordeling alleen op indirecte wijze studieresultaten kunnen worden vergeleken. Deze methodologische beperking vergroot onzekerheid omtrent interpretatie. De indirecte vergelijkingen worden temeer bemoeilijkt door verschillen in inclusiecriteria en baselinekarakteristieken van patiënten tussen de studies. Zo zijn bijvoorbeeld in AI444-040 eerder behandelde patiënten bij genotype 1 gedefinieerd als gefaald op boceprevir of telaprevir, en niet op alleen interferon, maar zijn cirrotische patiënten in deze studie geëxcludeerd. In de meeste andere studies wordt 'falen op eerdere behandeling' gedefinieerd als falen op interferon maar zijn wel cirrotische patiënten geïnccludeerd. Omdat verschillende kenmerken zoals mate van leverschade (fibrose of cirrose), IL28B-genotype, eerder recidief of non-respons grote invloed kunnen hebben op de respons en de verhouding patiënten met deze kenmerken niet gelijk zijn verdeeld tussen studies, is vergelijking van de ITT-populaties vaak niet zinvol. Voor een betere vergelijkbaarheid zijn daarom veelal subgroepanalyses nodig, waardoor kans op bias toeneemt en het aantal patiënten vaak klein is. Tevens zijn veel studies weliswaar gerandomiseerd opgezet, maar ontbreekt een placebogroep waardoor bias niet kan worden uitgesloten. De fase 3 studie 'NEUTRINO', die als belangrijkste onderbouwing voor de effectiviteit van sofosbuvir geldt wat betreft genotype 1 en 4 (i.c.), is een prospectief cohortonderzoek met in beginsel relatief lage bewijslast. Hoewel meegewogen dient te worden 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, maken de methodologische beperkingen tezamen dat de vergelijkingen met een relatief grote onzekerheid zijn omgeven en kunnen er slechts met terughoudendheid conclusies worden getrokken.

Genotype 1

Therapienaïve patiënten

Daclatasvir in combinatie met sofosbuvir leidt in therapienaïeve patiënten en patiënten die eerder faalden op boceprevir of telaprevir-bevattende therapie bij genotype 1 tot bijna maximale SVR, bij zowel 12- als 24-weekse behandeling.

Sofosbuvir, wanneer gegeven in combinatie met pegIFN en ribavirine, leidde in de NEUTRINO studie bij therapienaïeve patiënten tot een SVR in non-cirrotische patiënten van 93%, weliswaar in een wat heterogenere populatie waarbij ongeveer 10% van de patiënten genotype 4, 5 of 6 had. Bij cirrotische patiënten in NEUTRINO was de SVR 80%, maar er kan geen vergelijking worden gemaakt met daclatasvir/sofosbuvir omdat in AI444-040 geen cirrotische patiënten waren geïncludeerd.

Hoewel de puntschattingen van de SVR van simeprevir met pegIFN en ribavirine wat lager zijn dan die gevonden in de NEUTRINO-studie en ook AI444-040, werd in een eerdere beoordeling van het Zorginstituut geconcludeerd dat simeprevir en sofosbuvir een gelijke therapeutische waarde hadden. Bij deze conclusie speelde mee dat simeprevir in methodologisch opzicht beter was onderzocht (QUEST-I en II) dan sofosbuvir en het bewijs van sofosbuvir met een grotere onzekerheid was omgeven. Simeprevir is daarbij wel, en sofosbuvir niet, onderzocht bij eerder behandelde patiënten in fase III-onderzoek. Ook het AI444-040-onderzoek is methodologisch beperkter dan QUEST-I en -II, met minder patiënten en zonder placebo-arm. Daarbij moet worden opgemerkt dat in de subgroep patiënten met het IL28B non-CC genotype de SVR in AI444-040 onverminderd hoog is terwijl de prognostisch slechtere patiënten in de simeprevir-onderzoeken beduidend minder hoge responspercentages laten zien. Dit geldt ook voor cirrotische patiënten, maar een vergelijking met daclatasvir/sofosbuvir is zoals gezegd voor deze subgroep niet mogelijk. De vergelijking daclatasvir met sofosbuvir versus sofosbuvir met simeprevir (op basis van de COSMOS-trial) is eveneens enigszins onzeker, omdat de simeprevir-sofosbuvircombinatie in het bijzonder bij patiënten met gevorderde leverziekte is onderzocht (METAVIR F3-F4) en deze populatie beperkter (n=17 met METAVIR F4) onderdeel uitmaakte in het onderzoek naar daclatasvir.

Samenvattend leidt daclatasvir/sofosbuvir tot bijna maximale respons bij therapienaïeve patiënten met genotype 1, maar er zijn geen patiënten met levercirrose in de belangrijkste studie geïncludeerd en, vergeleken met de onderzoeken naar sofosbuvir/pegIFN/RBV en simeprevir/pegIFN/RBV minder patiënten met gevorderde fibrose. De studies met de combinatie daclatasvir/sofosbuvir en sofosbuvir/pegIFN/RBV zijn methodologisch zwakker dan die van simeprevir/pegIFN/RBV, dat in grote placebogecontroleerde studies is onderzocht. De combinatie sofosbuvir/simeprevir is bij een relatief klein aantal patiënten onderzocht en, binnen de populatie therapie-naïeve patiënten, alleen bij patiënten met gevorderde leverfibrose. Binnen deze onderzochte populatie was er een hoge SVR geconstateerd.

Eerder behandelde patiënten

Voor de eerder behandelde patiënten is echter wel, ondanks het kleine aantal onderzochte patiënten, een voorkeur uit te spreken voor de combinatie daclatasvir/sofosbuvir ten opzichte van simeprevir met pegIFN en ribavirine, vooral wat betreft eerdere non-responders (partiële responders of nulresponders), op basis van de ASPIRE-trial met simeprevir waarbij responspercentages werden gehaald van 66% en 33% bij METAVIR F0-2 resp. F3-F4. Belangrijk is dat in AI444-040 patiënten zijn geïncludeerd die faalden op boceprevir of telaprevir-bevattende therapie terwijl in het onderzoek naar simeprevir patiënten hadden gefaald op interferon. Voor de combinatie sofosbuvir/simeprevir geldt dat dit net als daclatasvir/sofosbuvir tot zeer hoge SVR kan leiden bij interferon-ervaren patiënten, maar niet is onderzocht bij patiënten die eerder faalden op boceprevir of telaprevir. Met betrekking tot de COSMOS-studie is het noemenswaardig dat er bij bijna de helft van de patiënten met genotype 1a sprake was van het Q80K-polymorfisme, waarbij simeprevir sterk verminderd effectief is. Het is niet bekend wat de respons is bij patiënten uitsluitend

zonder dit polymorfisme bij genotype 1a.

Concluderend lijkt daclatasvir/sofosbuvir tot een robuust hoge respons te kunnen leiden bij eerder behandelde patiënten. In tegenstelling tot de studies met de behandelingen waarmee wordt vergeleken zijn patiënten geïnccludeerd die faalden op boceprevir of telaprevir, waarvan aangenomen wordt dat dit een zeer moeilijk te behandelen patiëntenpopulatie is.²³ Als alternatief lijkt sofosbuvir met simeprevir, op basis van onderzoek bij eerder met peginterferon behandelde patiënten uitgaande van de SVR gelijkwaardig te zijn, Sofosbuvir/pegIFN/RBV is niet onderzocht bij eerder behandelde patiënten. Kanttekening hierbij is dat het onderzoek naar simeprevir met pegIFN en ribavirine van hogere kwaliteit is dan dat van daclatasvir/sofosbuvir en sofosbuvir/simeprevir bij deze patiëntengroep.

Genotype 2 en 3

De EMA beredeneert dat bij genotype 2 de combinatie sofosbuvir met ribavirine al tot bijna maximale SVR leidt en dus toevoeging van daclatasvir aan sofosbuvir en ribavirine niet tot extra effectiviteit kan leiden. De optie daclatasvir en sofosbuvir zonder ribavirine, wat potentieel wel voordeel kan hebben, is volgens de EMA niet goed genoeg onderzocht bij genotype 2. De EMA geeft derhalve geen doseringsadvies voor behandeling bij genotype 2.

Voor genotype 3 gaat bovenstaande redenering minder goed op, aangezien er nog tamelijk veel patiënten met slechte prognostische kenmerken zoals cirrose of eerdere behandeling recidiveren na sofosbuvir en ribavirine. De EMA betreft verder preklinische data in haar overweging om de beperkte beschikbare data over patiënten met genotype 3 te extrapoleren naar de indicatie waarvoor een doseringsadvies wordt gegeven: namelijk daclatasvir in combinatie met sofosbuvir en ribavirine voor patiënten met genotype 3 met gecompenseerde levercirrose en/of eerder behandeld.

In de voorliggende beoordeling is de vraag, wat de effecten zijn van toevoeging van daclatasvir aan de behandeling met sofosbuvir en ribavirine. In AI444-040 zijn van de 18 patiënten er 13 behandeld met daclatasvir/sofosbuvir zonder ribavirine, allen therapienaïef en zonder cirrose, in contrast met de 92 non-cirrotische en 13 cirrotische patiënten in de VALENCE-trial, waarin sofosbuvir met ribavirine werd onderzocht (24 weken). In de VALENCE trial werden voor beide groepen een SVR boven 90% gerapporteerd. Daarbij zijn er ook eerder behandelde patiënten onderzocht in de VALENCE trial, waarvan 100 zonder cirrose (SVR: 85%) en 45 met cirrose (SVR: 60%). Door deze verschillen in patiëntkarakteristieken is een vergelijking tussen AI444-040 en VALENCE voor therapie-ervaren patiënten met genotype 3 niet te maken. Het is ook niet bekend of de gegevens van AI444-040 extrapolerebaar zijn naar deze patiëntenpopulatie. Er is daarom onvoldoende onderbouwing voor de effectiviteit van daclatasvir in combinatie met sofosbuvir voor genotype 3 eerder behandelde patiënten en/of patiënten met gecompenseerde levercirrose bij dit genotype, ten opzichte van de behandeling met sofosbuvir en ribavirine voor 24 weken.

Genotype 4

Een vergelijking tussen daclatasvir in combinatie met pegIFN en ribavirine, en sofosbuvir in combinatie met pegIFN en ribavirine is niet goed te maken aangezien de conclusies met betrekking tot sofosbuvir grotendeels zijn geëxtrapoleerd op basis van de uitkomsten bij genotype 1 bij therapienaïeve patiënten. Behandeling met simeprevir in combinatie met pegIFN en ribavirine is wel onderzocht en leidt bij therapienaïeve patiënten tot tenminste even hoge responspercentages als voor daclatasvir met pegIFN en ribavirine. In het simeprevir-onderzoek had 29%

levercirrose ten opzichte van 10% bij in het daclatasvir COMMAND4-onderzoek. Daarnaast is simeprevir met pegIFN en ribavirine ook onderzocht bij eerder behandelde patiënten, weliswaar met beduidend lagere SVR bij vooral de eerdere non-responders dan bij de therapienaïeve patiënten, maar een vergelijking met daclatasvir kan niet worden gemaakt omdat dataclatasvir niet bij eerder behandelde genotype 4 patiënten is onderzocht.

Ondanks dat de combinatie daclatasvir met sofosbuvir niet is onderzocht bij genotype 4 patiënten, kan worden aangenomen dat de effectiviteit op basis van extrapolatie vanuit genotype 1 voldoende is onderbouwd en tenminste gelijkwaardig is als de interferonbevattende combinaties.²³

3.2.3

Conclusie

Op basis van indirecte vergelijkingen van studies met patiënten met verschillende karakteristieken wat betreft prognostische factoren kan, over de populatie therapienaïeve genotype 1 patiënten, geen voordeel op basis van gevonden responspercentage worden uitgesproken voor één van de combinaties, dat wil zeggen daclatasvir met sofosbuvir; sofosbuvir met pegIFN en ribavirine; simeprevir met pegIFN en ribavirine; en sofosbuvir met simeprevir.

Voor eerder behandelde patiënten met genotype 1 lijken daclatasvir/sofosbuvir en sofosbuvir/simeprevir min of meer gelijkwaardige alternatieven. Behandeling met simeprevir en pegIFN/ribavirine leidde tot minder hoge responspercentages en sofosbuvir met pegIFN/ribavirine is niet onderzocht bij eerder behandelde patiënten met genotype 1.

Voor de indicatie binnen genotype 3 waarvoor de EMA een doseringsadvies heeft gegeven, namelijk eerder behandelde patiënten en/of patiënten met gecompenseerde levercirrose, is er onvoldoende onderbouwing voor de effectiviteit van daclatasvir in combinatie met sofosbuvir ten opzichte van de behandeling met sofosbuvir en ribavirine voor 24 weken.

Er kan worden geconcludeerd dat daclatasvir in combinatie met pegIFN en ribavirine, en, op basis van extrapolatie vanuit genotype 1, daclatasvir in combinatie met sofosbuvir, vergelijkbaar effectief is bij genotype 4 als sofosbuvir/pegIFN/RBV en simeprevir/pegIFN/RBV.

3.3

Ongunstige effecten

3.3.1

Evidentie (bijlage 7)

De combinatie daclatasvir/sofosbuvir leidde zeer frequent tot hoofdpijn, vermoeidheid en misselijkheid, maar er werden geen ernstige (graad 3 of 4) ongunstige effecten gemeld. Toevoeging van ribavirine werd minder goed verdragen, met grotere incidentie pruritus, hoest, dyspneu en huiduitslag en graad 3 ongunstige effecten neutropenie, anemie en lymfopenie. Ongunstige effecten als gevolg van daclatasvir/sofosbuvir, al dan niet met ribavirine, leidde slechts incidenteel tot staken van de behandeling.^{18,19,23}

Anemie, dyspnoe, faryngitis, rash, misselijkheid, slapeloosheid en anorexia worden sterk gerelateerd aan ribavirine terwijl pegIFNa kan leiden tot beenmergsuppressie, vermoeidheid, myalgie, koorts, griepachtige symptomen en depressie. Bovendien zijn er aanwijzingen dat ribavirine carcinogeen is. Toevoegen van pegIFN aan behandeling met daclatasvir leidt tot toename in ongunstige effecten die kunnen worden toegeschreven aan pegIFN. Er zijn geen aanwijzingen dat er verschillen zijn in ernstige ongunstige effecten tussen daclatasvir i.c.m. pegIFN/ribavirine, en placebo i.c.m. pegIFN/ribavirine, met een incidentie op basis van klinische studies

van 29/505 (5,7%) resp. 12/174 (6,9%).²³

In de NEUTRINO-studie waarin sofosbuvir in combinatie met pegIFNa en ribavirine is gegeven, trad bij 15% van de patiënten graad 3 of hogere ongunstige effecten op tijdens de 12-weekse behandeling, leidend tot studiediscontinuatie bij 2,4%. Bij de ribavirine/pegIFNa-arm in de FISSION trial (24 weken) was de incidentie graad 3 of hogere ongunstige effecten 19%, leidend tot studiediscontinuatie bij 12%. In de 12-weekse sofosbuvir-armen van de FISSION, FUSION en POSITRON-studies samen trad bij 7% graad 3 of hogere ongunstige effecten op, met een 1,4% studiediscontinuatie als gevolg van ongunstige effecten.^{10,14,17,24-26}

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 ten opzichte van behandeling met alleen pegIFN en ribavirine. De graad 3 of 4 incidentie van deze ongunstige effecten was echter klein en leidde niet tot een groter percentage patiënten dat de behandeling staakte. 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%.^{21,27-29}

In het COSMOS-onderzoek naar de combinatie sofosbuvir/simeprevir werden meest frequent vermoeidheid, hoofdpijn en misselijkheid gemeld. Ongunstige effecten leidden slechts incidenteel tot studiediscontinuatie en de incidentie van ernstige ongunstige effecten was beperkt. Evenals bij de combinatie daclatasvir/sofosbuvir ging toevoeging van ribavirine frequenter gepaard met ongunstige effecten, waaronder rash, pruritus, hyperbilirubinemie en anemie.³⁰

3.3.2

Discussie

Behandeling met daclatasvir i.c.m. sofosbuvir werd goed verdragen, met slechts incidenteel patiënten die als gevolg van ongunstige effecten de behandeling staakten en geen graad 3 of 4 ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel is daarmee grotendeels vergelijkbaar met de behandeling sofosbuvir/simeprevir. Combinaties met interferon (sofosbuvir+pegIFN+ribavirine en simeprevir+pegIFN+ribavirine) worden aanzienlijk minder goed verdragen, met een grotere incidentie ernstige ongunstige effecten en meer patiënten die de behandeling staakten als gevolg van ongunstige effecten. De interferonvrije combinaties hebben derhalve een klinisch relevant voordeel wat betreft ongunstige effecten boven behandelingen met interferon. Hoewel er kleine verschillen zijn in de bijwerkingenprofielen tussen daclatasvir, sofosbuvir en simeprevir, wanneer toegevoegd aan een interferonbevattende behandeling, die specifiek aan deze middelen kunnen worden toegeschreven, waren deze doorgaans mild van aard. Er kan derhalve niet worden gesproken van klinisch relevante verschillen in bijwerkingenprofielen tussen deze middelen.

3.3.3

Conclusie

Er zijn klinisch relevante voordelen in ongunstige effecten voor de combinatie daclatasvir/sofosbuvir ten opzichte van de interferonbevattende combinaties sofosbuvir/pegIFN/ribavirine en simeprevir/pegIFN/ribavirine, vanwege het ontbreken van interferongerelateerde ernstige ongunstige effecten. De verschillen in ongunstige effecten gerelateerd aan daclatasvir, sofosbuvir en simeprevir zijn klein.

Er zijn geen klinisch relevante verschillen aangetoond tussen de interferonbevattende behandelmodaliteiten op basis van één van deze drie middelen en evenmin tussen daclatasvir/sofosbuvir en sofosbuvir/simeprevir.

3.4 Ervaring

Tabel 1. Ervaring met daclatasvir, sofosbuvir en simeprevir

	<i>daclatasvir</i>	<i>sofosbuvir</i>	<i>simeprevir</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	x	x
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt			

3.4.1

Conclusie

Daclatasvir, sofosbuvir en simeprevir zijn geregistreerd in 2014. De ervaring met deze middelen is derhalve beperkt.

3.5

Toepasbaarheid

Contra-indicaties^{17,18,27}

Daclatasvir: gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP3A4 en P-gp sterk induceren.

Sofosbuvir: geen

Simeprevir: geen

Specifieke groepen^{17,18,27}

Daclatasvir: Daclatasvir dient niet te worden gebruikt bij patiënten die zwanger zijn of die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. De veiligheid en werkzaamheid van daclatasvir bij pre-, peri-, of postorgaantransplantatie, co-infectie met HIV of co-infectie met hepatitis B is niet vastgesteld. Gebruik van daclatasvir wordt niet aanbevolen bij jongeren < 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid bij deze groep niet is vastgesteld. Moeders mogen geen borstvoeding geven als zij daclatasvir gebruiken.

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. Er zijn geen gegevens over het gebruik van sofosbuvir bij patiënten met een gelijktijdige infectie met HCV/HBV.

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.

Interacties^{17,18,27}

Daclatasvir: Gelijktijdig gebruik met sterke inductoren van CYP3A4 en P-gp is gecontra-indiceerd terwijl dosisaanpassing wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van matig sterke remmers van CYP3A4 en P-gp en sterke remmers van CYP3A4. Het toedienen van daclatasvir kan de systemische blootstelling aan geneesmiddelen die substraten zijn van P-gp, OATP1B1, OCT1 of BCRP verhogen. Dosisaanpassing van daclatasvir is nodig bij gelijktijdig gebruik met boceprevir, telaprevir, atazanavir/ritonavir, efavirenz, cobicistat-bevattend behandelingschema,

claritromycine, telitromycine, ketoconazol, itraconazol, posaconazol of voriconazol. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met erytromycine, dabigatranetexilaat, digoxine, diltiazem, nifedipine, amlodipine, verapamil of rovasastatine. Gelijktijdig gebruik van daclatasvir met darunavir, lopunavir, etravirine of nevirapine wordt niet aanbevolen wegens gebrek aan gegevens.

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.

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, calciumkanaalblockers, 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.

Waarschuwingen en voorzorgen^{17,18,27}

Daclatasvir: Daclatasvir is niet onderzocht bij patiënten met gedecompenseerde cirrose. De werkzaamheid van daclatasvir als onderdeel van een herbehandelschema bij patiënten met eerdere blootstelling aan een NS5A-remmer is niet vastgesteld.

Sofosbuvir: geen

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. 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.

3.5.1

Discussie

Daclatasvir, sofosbuvir en simeprevir kennen beperkingen in toepasbaarheid met name vanwege interacties op het niveau van substraten van CYP3A4 en P-gp. Sofosbuvir kan bij alle genotypes worden toegepast, alsmede bij patiënten met co-infectie met HIV en bij orgaantransplantatie. Daclatasvir toepasbaar is bij genotype 1, 3 en 4. Daclatasvir is alleen in combinatie met sofosbuvir of in combinatie met pegIFN/ribavirine toepasbaar. Sofosbuvir kan worden toegepast in combinatie met ribavirine zonder peginterferon bij patiënten die peginterferon niet kunnen verdragen of er niet voor in aanmerking komen. Daclatasvir is samengenomen beperkter toepasbaar dan sofosbuvir. Simeprevir kent meer interacties met geneesmiddelen dan daclatasvir en sofosbuvir. Simeprevir is niet toepasbaar bij patiënten met HCV genotype 1a in aanwezigheid van Q80K-polymorfisme.

3.5.2

Conclusie

Daclatasvir is minder breed toepasbaar dan sofosbuvir en even breed toepasbaar als simeprevir.

3.6

Gebruiksgemak

Tabel 2. Gebruiksgemak van daclatasvir, sofosbuvir en simeprevir^{17,18,27}

	<i>DCV/SOF</i>	<i>DCV/PR</i>	<i>SOF/PR</i>	<i>SOF/SMV (/RBV)</i>	<i>SMV/PR</i>	<i>SOF/RBV</i>
Toedieningswijze	Oraal, oraal	Oraal, s.c., oraal	Oraal, s.c., oraal	Oraal, oraal (oraal)	Oraal, s.c., oraal	Oraal, oraal
Toedieningsfrequentie	1dd, 1dd	1 dd, 1x per week, 2dd	1 dd, 1x per week, 2dd	1dd, 1dd (2dd)	1 dd, 1x per week, 2dd	1 dd, 2dd
Toedieningsduur	12-24 wk	24 wk, ev. gevolgd door 24 wk PR op basis van RGT	12-24 wk	12 wk	12 weken, gevolgd door 12 tot 36 weken op basis van RGT	12-24 wk

Afkortingen: DCV: daclatasvir; SOF: sofosbuvir; SMV: simeprevir; PR: gepegyleerd interferon α2a of -2b en ribavirine; RBV: ribavirine; wk: weken; RGT: response-guided therapy

3.6.1

Discussie

Daclatasvir, sofosbuvir en simeprevir dienen eenmaaldaags oraal te worden ingenomen. De toedieningsduur van de behandeling verschilt en is afhankelijk van individuele kenmerken zoals eventuele eerdere behandeling, mate van leverfibrose, en bepaalde prognostische factoren. Ook kan de behandelcombinatie en de uitkomsten op basis van 'response-guided therapy' de therapieduur beïnvloeden. Ribavirine dient tweemaaldaags oraal te worden ingenomen, pegIFN wekelijks subcutaan. Het gebruiksgemak van daclatasvir, sofosbuvir of simeprevir als onderdeel van interferonvrije behandeling is derhalve groter dan het gebruiksgemak

van behandelingen met interferon en ribavirine, maar tussen deze drie middelen onderling kan geen voordeel in gebruiksgemak worden uitgesproken.

3.6.2

Conclusie

Het gebruiksgemak van behandeling met daclatasvir, sofosbuvir en simeprevir is even groot.

3.7

Eindconclusie therapeutische waarde

De puntschattingen van de gevonden responspercentages van daclatasvir met sofosbuvir en ook die van de vergelijkende behandelingen sofosbuvir met pegIFN en ribavirine, simeprevir met pegIFN en ribavirine, en sofosbuvir en simeprevir zijn zeer hoog. Omdat de studies met verschillende behandelingen indirect zijn vergeleken, de methodologische kwaliteit van de studies veelal laag is en er verschillen bestaan in patiëntkenmerken tussen de studies, is er dermate veel onzekerheid rondom de puntschattingen van de virologische respons dat er op basis van de gunstige effecten geen voorkeur voor één van de behandelcombinaties kan worden uitgesproken voor genotype 1 therapienaïeve patiënten. De interferonvrije combinaties daclatasvir/sofosbuvir en sofosbuvir/simeprevir zijn in niet geheel overlappende populaties onderzocht maar lijken wel tot hogere responses te leiden bij eerder behandelde patiënten ten opzichte van behandeling met simeprevir/pegIFN/RBV bij genotype 1. De combinatie sofosbuvir/pegIFN/RBV is niet onderzocht bij eerder behandelde patiënten.

De interferonvrije combinaties kennen echter klinisch relevante voordelen op basis van een bijwerkingenprofiel met aanzienlijk minder ernstige bijwerkingen. Daarom kan worden geconcludeerd dat bij de behandeling van chronische hepatitis C genotype 1, bij zowel therapie-naïeve als eerder behandelde patiënten, daclatasvir in combinatie met sofosbuvir een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van sofosbuvir in combinatie met pegIFN en ribavirine en ook ten opzichte van simeprevir in combinatie met pegIFN en ribavirine; en een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van sofosbuvir in combinatie met simeprevir.

Het effect op responspercentages van toevoeging van daclatasvir aan de behandeling met sofosbuvir en ribavirine bij cirrotische en/of eerder behandelde patiënten met HCV genotype 3 is niet onderzocht. Het is niet duidelijk of de gegevens op basis van therapie-naïeve, non-cirrotische patiënten kunnen worden geëxtrapoleerd. Behandeling met daclatasvir, sofosbuvir en ribavirine heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van sofosbuvir en ribavirine, bij patiënten met gecompenseerde levercirrose en/of bij eerder behandelde patiënten, met HCV genotype 3 op basis van onvoldoende gegevens.

Daclatasvir in combinatie met pegIFN en ribavirine, en daclatasvir in combinatie met sofosbuvir, is vergelijkbaar effectief bij genotype 4 als sofosbuvir/pegIFN/RBV en simeprevir/pegIFN/RBV. Bij de behandeling van chronische hepatitis C heeft daclatasvir in combinatie met pegIFN en ribavirine een gelijke therapeutische waarde als sofosbuvir, en als simeprevir, beide in combinatie met pegIFN en ribavirine. Daclatasvir in combinatie met sofosbuvir heeft een therapeutische meerwaarde bij genotype 4 ten opzichte van de interferonbevattende combinaties vanwege klinisch relevante voordelen door een gunstiger bijwerkingenprofiel als gevolg van het ontbreken van peginterferon.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1.1 *Voorlopig advies*

Bij de behandeling van chronische hepatitis C genotype 1 leiden de combinaties daclatasvir en sofosbuvir; sofosbuvir en simeprevir; sofosbuvir en peginterferon en ribavirine; en simeprevir en peginterferon en ribavirine tot zeer hoge responspercentages. De interferonvrije combinaties leiden daarbij tot aanzienlijk minder ernstige ongunstige effecten. Voor genotype 3 is de effectiviteit van daclatasvir voornamelijk onvoldoende onderbouwd. Voor genotype 4 zijn daclatasvir/sofosbuvir, daclatasvir met peginterferon en ribavirine, sofosbuvir met peginterferon en ribavirine, en simeprevir met peginterferon en ribavirine min of meer gelijkwaardige alternatieven qua effectiviteit, maar de combinatie daclatasvir/sofosbuvir kan tot klinisch relevante voordelen leiden als gevolg van het ontbreken van peginterferon-gerelateerde bijwerkingen. Daclatasvir is niet onderzocht bij patiënten met co-infectie met HIV.

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. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2

trial. Lancet Infect Dis 2013;13:401-8.

15. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44.

16. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310:804-11.

17. 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.

18. EMA. SPC daclatasvir. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.

19. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014;370:211-21.

20. BMS. Final Clinical Study Report AI444-042. 2014;

21. EMA. EPAR simeprevir. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002777/WC500167870.pdf.

22. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Rapport simeprevir. 2014.

23. EMA. EPAR daclatasvir. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003768/WC500172849.pdf.

24. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;369:678-9.

25. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014;370:1993-2001.

26. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013;368:1867-77.

27. EMA. SPC simeprevir. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf.

28. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2014;

29. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2014;

30. 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:
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
35. 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.
36. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
37. 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.
38. 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.
39. 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_l_hepatitis_c_12.pdf.
40. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. 2014. via <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
41. 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/>.
42. Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren. Richtlijn HIV. 2013. via <http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/Hoofdpagina>.
43. European AIDS Clinical Society. Guidelines 7.0 October 2013. 2013. via http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Daclatasvir / sofosbuvir, genotype 1 en 4						
Sulkowski, 2014 ¹⁹ (AI444-040)	Fase IIb, multicenter open label RCT ITT (B)	n=211 GT1, therapie-naïef: n=126 GT1, eerder recidief met boceprevir/telaprevir n=41 GT2 of 3, therapie-naïef: n=44	Volwassen patiënten met chronische HCV genotype 1 (therapie-naïef, of virologisch falen* na boceprevir of telaprevir), genotype 2 of 3 (therapie-naïef) Geen cirrose, co-infectie met HBV of HIV	<u>GT1, therapie-naïef**:</u> (A) SOF 1 wk, gevolgd door 23 wk SOF/DCV (C) SOF/DCV 24 wk (E) SOF/DCV/RBV 24 wk (G) SOF/DCV 12 wk (H) SOF/DCV/RBV 12 wk <u>GT1, eerder recidief**:</u> (I) SOF/DCV 24 wk (J) SOF/DCV/RBV 24 wk <u>GT 2 of 3, therapie-naïef**:</u> (B) SOF 1 wk, gevolgd door 23 wk SOF/DCV (D) SOF/DCV 24 wk (F) SOF/DCV/RBV 24 wk	SVR-12	

Finale CSR (AI444-042, 'COMMAND4')	Fase III, multicenter dubbelblind placebo-gecontroleerde RCT (ITT) (B)	n=152	Chronische HCV genotype 4, therapienaïef Gecompenseerde cirrose toegestaan Co-infectie met HIV of hepatitis B niet toegestaan	Daclatasvir + pegIFNa + RBV 24 wk Vs Daclatasvir + pegIFNa + RBV 24 wk gevolgd door pegIFNa + RBV 24 wk Vs Placebo + pegIFNa + RBV 24 wk gevolgd door pegIFNa + RBV 24 wk	SVR-12	
Sofosbuvir, genotype 1, 3, en 4						
Lawitz, 2013 'NEUTRINO' ^{10,24}	Fase III multicenter, open-label prospectief cohortonderzoek (C)	327 GT1: 291 (89%) GT4: 28 (9%) GT5: 1 (<1%) GT6: 6 (2%)	Volwassen patiënten met HCV GT 1, 4, 5 of 6 Niet eerder behandeld met pegIFNa of ribavirine; geen hepatitis B en/of HIV co-infectie. Cirrose toegestaan.	Sofosbuvir + pegIFNa-2a + ribavirine, 12 weken	SVR-12	Alleen tbv vergelijking relevante armen (genotype 1 en 4) besproken
Lawitz, 2013 'FISSION' ²⁴	Noninferioriteit, gerandomiseerd open-label fase III (A2)	499 GT2: 137 (28%) GT3: 359 (72%)	Volwassen patiënten met chronische HCV genotype 2 of 3 Niet eerder behandeld voor HCV; geen hepatitis B en/of HIV co-infectie. Cirrose toegestaan.	Sofosbuvir + ribavirine, 12 weken Vs pegIFNa-2a + ribavirine, 24 weken	SVR-12	Alleen tbv vergelijking relevante armen (genotype 3) besproken
Jacobson, 2013 'POSITRON' ²⁶	Placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd geblindeerd, fase III (A2)	278 GT2: 143 (51%) GT3: 135 (49%)	Volwassen patiënten met chronische HCV genotype 2 of 3 Geen hepatitis B en/of HIV co-infectie. Cirrose toegestaan. Discontinuatie op IFN vanwege intolerantie; contra-indicatie voor IFN; wens geen IFN te willen gebruiken	Sofosbuvir + ribavirine, 12 weken Vs Placebo	SVR-12	Alleen tbv vergelijking relevante armen (genotype 3) besproken

Jacobson, 2013 'FUSION' ²⁶	Gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd geblindeerd fase III (A2)	201 GT2: 68 (34%) GT3: 127 (63%) GT1: 6 (3%; geëxcl.)	Volwassen patiënten met chronische HCV genotype 2 of 3 Geen hepatitis B en/of HIV co-infectie. Cirrose toegestaan. Non-response, relapse of virale break-through na tenminste 12 weken IFN behandeling.	Sofosbuvir + ribavirine, 12 weken, + 4 weken placebo Vs Sofosbuvir + ribavirine, 16 weken	SVR-12	Alleen tbv vergelijking relevante armen (genotype 3) besproken
Zeuzem, 2014 'VALENCE' ²⁵	Placebo-gecontroleerd, multicenter fase III RCT (randomisatie 4:1) (C)	n=419 GT2: n=91 GT3: n=328	Volwassen patiënten met chronische HCV genotype 2 of 3 Zowel therapienaïef als eerdere HCV behandeling toegestaan, cirrose toegestaan.	Placebo 12 wk vs SOF/RBV GT2 12wk vs SOF/RBV GT3 12wk vs SOF/RBV GT3 24 wk Zie opmerkingen	SVR-12	Blinding opgeheven na studieprotocol-aanpassing waarbij GT3 patiënten 24 ipv 12 wk werden behandeld en placebogroep opgeheven. Geen 'hypothesetoetsende' studie. Alleen tbv vergelijking relevante armen (genotype 3) besproken
Simeprevir, genotype 1 en 4						
Jacobson, 2014 'QUEST-1' 'C208' ^{21,28}	Multicenter RCT, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase III [ITT] (A2)	394	HCV GT1, therapienaïef, 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)	SVR-12	

Manns, 2014 'QUEST-2' 'C216' ^{21,29}	Multicenter RCT, dubbelblind placebo-gecontroleerd fase III [ITT] (A2)	391	HCV GT1, therapienaïef, 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)	SVR-12	
Forns, 2014 'PROMISE' 'HPC3007' ^{21,31}	Multicenter RCT, dubbelblind, placebo-gecontroleerd 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)	SVR-12	
Zeuzem, 2014 'ASPIRE' 'C206' ^{21,32}	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 totaal 48 weken PR) Placebo i.c.m. PR 48 weken	SVR-24	
HPC3011 (interim-analyse) ²¹ '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)	SVR-12	
Simeprevir / sofosbuvir, genotype 1						

Lawitz, 2014 'COSMOS' ^{21,30}	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	SVR-12	
<p>Afkortingen: RCT: randomized controlled trial; GT: genotype; HCV: hepatitis C virus; SOF: sofosbuvir; DCV: daclatasvir; pegIFN: gepegyleerd interferon α2a of -2b; RBV: ribavirine; ITT: intention-to-treat; RNA: ribonucleïnezuur; HBV: hepatitis B virus; HIV: human immunodeficiëntievirus; CSR: clinical study report; SVR: sustained virological response</p> <p>* Virologisch falen is gedefinieerd als: nonrespons (detecteerbaar HCV RNA na einde behandeling); doorbraak ("breakthrough"; >1 log10 toename van nadir in HCV RNA, of kwantificeerbaar HCV RNA na eerder ondetecteerbaar HCV RNA tijdens behandeling) of recidief ("relapse"; kwantificeerbaar HCV RNA tijdens follow-up na ondetecteerbaar HCV RNA tijdens behandeling)</p> <p>** Patiënten die tijdens de studie een virale doorbraak ondervonden, konden een aanvulling op de behandeling met pegIFN en ribavirine krijgen als rescue-therapie</p>						

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Sherman, 2011 ³³ 'ILLUMINATE'	Telaprevir registratiestudie: geen relevante vergelijkende behandeling (zie paragraaf 1.2.4)
Zeuzem, 2011 ³⁴ 'REALIZE'	Telaprevir registratiestudie: geen relevante vergelijkende behandeling (zie paragraaf 1.2.4)
Jacobsen, 2011 ³⁵ 'ADVANCE'	Telaprevir registratiestudie: geen relevante vergelijkende behandeling (zie paragraaf 1.2.4)
Bacon, 2011 ³⁶ 'RESPOND-2'	Boceprevir registratiestudie: geen relevante vergelijkende behandeling (zie paragraaf 1.2.4)
Poordad, 2011 ³⁷ 'SPRINT-2'	Boceprevir registratiestudie: geen relevante vergelijkende behandeling (zie paragraaf 1.2.4)
Osinusi, 2013 ¹⁶ 'SPARE'	Sofosbuvir + ribavirine bij therapienaïeve patiënten met genotype 1: niet geselecteerd op patiënten die geen interferon verdragen en dus niet conform label toegepast.
Gane, 2013 ¹⁵ 'ELECTRON'	Sofosbuvir + ribavirine bij genotype 1 t/m 3, 12-weekse behandeling (i.p.v. 24 bij genotype 3); slechts 7 patiënten behandeld met SOF+pegIFN+RBV 12 wk.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie	Titel, ref
EMA	Samenvatting van de productkenmerken (SPC) daclatasvir
EMA	Samenvatting van de productkenmerken (SPC) sofosbuvir ¹⁷
EMA	Samenvatting van de productkenmerken (SPC) simeprevir ²⁷
EMA	European Public Assessment Report (EPAR) daclatasvir
EMA	European Public Assessment Report (EPAR) sofosbuvir ¹⁰
EMA	European Public Assessment Report (EPAR) simeprevir ²¹
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)	Richtlijn hepatitis C monoïnfectie ³⁸
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)	Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-C-virusinfectie ³⁹
European Association for the Study of the Liver (EASL)	EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection ⁴⁰
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) & Infectious Diseases Society of America (IDSA)	Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C ⁴¹
Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren	Richtlijn HIV (juli 2014) ⁴²
European AIDS clinical society (EACS)	Guidelines v7.0 October 2013 ⁴³

Bijlage 4: Gunstige effecten van daclatasvir en sofosbuvir bij therapienaïeve patiënten met chronische hepatitis C genotype 1: indirecte vergelijking met sofosbuvir + PR, simeprevir + PR en sofosbuvir + simeprevir

	A1444-040^{20*}		NEUTRINO^{10,24}	QUEST I en II (gepoold)^{21,28,29}			COSMOS^{21,30}
SVR-12 % (n/N)	<i>DCV+SOF±RBV</i> 24 wk (n = 44)	<i>DCV+SOF±RBV</i> 12 wk (n = 82)	<i>SOF+PR</i> 12 wk (n = 327)	<i>SMV+PR</i> 24-48 wk (n = 521)	<i>Placebo + PR</i> 24-48 wk (n = 327)	<i>Vershil[#] (95% BI); p</i>	<i>SOF+SMV±RBV</i> 12 of 24 wk (n = 40) ^{¶¶}
ITT-populatie	100% (44/44)	98% (80/82)	93% (253/273)**	80% (419/521)	50% (132/264)	31% (24,1-36,9) <0,001	n.v.t.
<i>Subgroepen</i>							
METAVIR F0-F3	n.b.		**	82% (377/460)	52% (121/232)	n.b.	F0-2: n.v.t. F3: 95% (21/22)
METAVIR F4	n.b.		**	60% (29/48)	34% (11/32)	43% (34,9-51,1)	94% (17/18)
Genotype 1a [¶]	98% (97/99)		92% (206/225)	83,6% (138/165)	43,4% (36/83)	50,6% (37,5-63,7)	n.b.
Genotype 1b	100% (27/27)		83% (55/66)	85,4% (228/267)	52,6% (70/133)	38,0% (27,4-48,5)	n.b.
<i>IL28B CC</i>	98% (39/40)		98% (93/95) ^{##}	94,7% (144/152)	79,7% (63/79)	13,0% (7,5-18,5)	n.b.
Non- <i>IL28B CC</i>	99% (85/86)		87% (202/232) ^{##}	75% (275/369)	37% (69/185)	n.b.	n.b.

Afkortingen: DCV: daclatasvir; SOF: sofosbuvir; SMV: simeprevir; RBV: ribavirine; PR: gepegyleerd interferon α 2a of -2b + ribavirine; wk: weken; ITT: intention-to-treat; *IL28B*: interleukine 28B polymorfisme; SVR: sustained virological response; n.b.: niet bekend; n.v.t.: niet van toepassing

* Bij de 24-weekse behandeling van therapienaïeve patiënten zijn drie groepen samengenomen gepresenteerd: SOF 1 wk, gevolgd door 23 wk SOF/DCV; DCV/SOF 24 wk; en DCV/SOF/RBV 24 wk. Alleen de armen met therapienaïeve patiënten zijn hier gepresenteerd (eerder behandelde patiënten: zie bijlage 5)

** Voor de vergelijkbaarheid is de subgroep patiënten zonder cirrose weergegeven. Deze omvat echter ook patiënten met genotype 4, 5 of 6 (11% van de studiepopulatie). De SVR van de ITT-populatie bij genotype 1 was 90% (262/292), en die van de subgroep patiënten met cirrose, eveneens inclusief patiënten met genotype 4, 5 of 6: 80% (43/54).

Verschil in proporties, gecorrigeerd voor stratificatiefactoren

Inclusief patiënten met genotype 4, 5 of 6 waarvan 2 patiënten met cirrose

[¶] Alleen de 'sub-subgroep' patiënten zonder Q80K-polymorfisme in geval van simeprevirbehandeling

^{¶¶} Hier is de subgroep therapienaïeve patiënten weergegeven van cohort 2 van de COSMOS-trial, met METAVIR F3 of F4, met pooling van data van groepen met en zonder ribavirine en 12- en 24-weekse behandeling. Zie bijlage 1 voor de studieopzet van de COSMOS-trial.

Bijlage 5: Gunstige effecten van daclatasvir en sofosbuvir bij eerder behandelde patiënten met chronische hepatitis C genotype 1: indirecte vergelijking met simeprevir + PR en sofosbuvir + simeprevir

	A1444-040 ^{20*}	PROMISE ³¹			ASPIRE ^{32**}		COSMOS ^{21,30}	
SVR-12 % (n/N)	<i>DCV+SOF±RBV</i> 24 wk (n = 41)	<i>simeprevir+PR</i> 24-48 wk (n = 260)	<i>placebo + PR</i> 24-48 wk (n = 133)	<i>verschil (95% BI)</i> [¶] <i>p</i>	<i>simeprevir+ PR</i> 48 wk (n = 396)	<i>placebo + PR</i> 48 wk (n = 66)	<i>Cohort 1[#]</i> <i>SOF+SMV±RBV</i> 12 of 24 wk (n = 80)	<i>Cohort 2^{##}</i> <i>SOF+SMV±RBV</i> 12 of 24 wk (n = 87)
ITT-populatie	98% (40/41)	79% (206/260)	36% (48/133)	44% (34,6-53,0) < 0,001	69% (274/396)	23% (15/66)	90% (72/80)	n.v.t.
<i>Subgroepen</i>								
Eerder recidief	n.b. (?/15) ^{¶¶}	79% (206/260)	36% (48/133)	44% (34,6-53,0) < 0,001	77% (20/26)	37% (10/27)	n.v.t.	n.v.t.
Eerder partiële responder	n.b. (?/13) ^{¶¶}	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	65% (15/23)	9% (2/23)	90% (72/80)	94% (44/47)
Eerder nulresponder	n.b. (?/14) ^{¶¶}	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	53% (9/17)	19% (3/16)		

Afkortingen: DCV: daclatasvir; SOF: sofosbuvir; SMV: simeprevir; RBV: ribavirine; PR: gepegyleerd interferon α2a of -2b + ribavirine; wk: weken; ITT: intention-to-treat; n.b.: niet bekend; n.v.t.: niet van toepassing

* De twee groepen (met en zonder ribavirine) zijn hier gepoold gepresenteerd.

** Voor de ITT-populatie zijn alle groepen gepoold (simeprevir 100 en 150 mg en 12, 24 en 48 wk simeprevir [alle groepen omvatte 48 wk pegIFN+RBV]). Bij de subgroepen 'eerder recidief, partiële- en nonresponder' is alleen, cf de registratietekst, alleen de arm simeprevir 150 mg 12 weken (48 wk pegIFN+RBV) gebruikt. Gerapporteerde SVR betreft SVR-24.

[#] In cohort 1 van de COSMOS-trial zijn patiënten met eerdere non-response en METAVIR F0-F2 geïncludeerd. Hier zijn gepoolde data weergegeven van groepen met en zonder ribavirine en 12- en 24-weekse behandeling

^{##} In cohort 2 van de COSMOS-trial zijn eerdere nonresponders en therapienaïeve patiënten met METAVIR F3-F4 geïncludeerd. In deze tabel is de subgroep therapienaïeve patiënten niet meegenomen (zie daarvoor bijlage 4). De data zijn gepoold van groepen met en zonder ribavirine en 12- en 24-weekse behandeling.

[¶] Verschil placebo vs. simeprevir

^{¶¶} 1 patiënt had zowel een eerder recidief na behandeling met boceprevir en daarna een nonrespons na behandeling met telaprevir

Bijlage 6: Gunstige effecten van daclatasvir en sofosbuvir bij therapienaïeve en eerder behandelde patiënten met chronische hepatitis C genotype 3: indirecte vergelijking met sofosbuvir + ribavirine

	AI444-040^{20*} therapienaïef	FISSION therapienaïef¹⁴	VALENCE^{10,25} subgroep therapienaïef	FUSION eerder behandeld²⁶		POSITRON** eerder behandeld²⁶	VALENCE subgroep eerder behandelde patiënten^{10,25}
SVR % (n/N)	<i>DCV+SOF±RBV</i> 24 wk (n = 18)	<i>SOF+RBV</i> 12 wk (n = 183)	<i>SOF+RBV</i> 24 wk (n = 105)	<i>SOF+RBV</i> 12 wk (n = 64)	<i>SOF+RBV</i> 16 wk (n = 63)	<i>SOF+RBV</i> 12 wk (n = 98)	<i>SOF+RBV</i> 24 wk (n = 145)
Subgroep genotype 3	89% (16/18)	56% (102/183)	93% (98/105)	30% (19/64)	62% (39/63)	61% (60/98)	77% (112/145)
Non-cirroze	89% (16/18)	61% (89/145)	94% (86/92)	37% (14/38)	63% (25/40)	68% (57/84)	85% (85/100)
Cirroze	n.v.t.	34% (13/38)	92% (12/13)	19% (5/26)	61% (14/23)	21% (3/14)	60% (27/45)

Afkortingen: DCV: daclatasvir; SOF: sofosbuvir; RBV: ribavirine; PR: gepegyleerd interferon α2a of -2b + ribavirine; wk: weken; n.v.t.: niet van toepassing

* De drie armen zijn samengenomen gepresenteerd: SOF 1 wk, gevolgd door 23 wk SOF/DCV; DCV/SOF 24 wk; en DCV/SOF/RBV 24 wk

** In de POSITRON trial zijn patiënten geïncludeerd die een eerdere interferon-gebaseerde behandeling moesten staken vanwege ongunstige effecten, bij wie een contra-indicatie voor interferon bestond of die geen interferon-gebaseerde therapie wilden. Falen op interferongebaseerde therapie was geen inclusie criterium.

Bijlage 7: Ongunstige effecten van daclatasvir bij patiënten met chronische hepatitis C

	<i>daclatasvir + sofosbuvir ± RBV</i> ^{18,23}	<i>daclatasvir + PR</i> ²³	<i>sofosbuvir + PR</i> ^{10,17,24}	<i>sofosbuvir + simeprevir ± RBV</i> ³⁰	<i>sofosbuvir + RBV</i> ^{10,17}	<i>simeprevir + PR</i> ^{21,27}
meest frequent	Misselijkheid. Vermoeidheid. Hoofdpijn.	Vermoeidheid. Hoofdpijn. Pruritus, droge huid, huiduitslag. Slapeloosheid, Griepachtige verschijnselen. Alopecia. Misselijkheid, diarree. Verminderde eetlust. Asthenie. Prikkelbaarheid., Artralgie.	Verlaagd hemoglobine. Slapeloosheid. Hoofdpijn. Misselijkheid. Verhoogd bloed bilirubine. Vermoeidheid, prikkelbaarheid.	Vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid.	Verlaagd hemoglobine. Slapeloosheid. Hoofdpijn. Misselijkheid. Verhoogd bloed bilirubine. Vermoeidheid, prikkelbaarheid.	Dyspneu, misselijkheid, constipatie, huiduitslag, pruritus, fotosensiviteitsreactie
ernstig	Anemie.*	Anemie. Depressie. Neutropenie.	Anemie.	Verhoogd bloedamylase en bilirubine.	Anemie.	Depressie, fotosensiviteits-reactie, anemie, bilirubine verhoogd, neutropenie

Afkortingen: PR: gepegyleerd interferon α2a of -2b + ribavirine; RBV: ribavirine

* Anemie werd alleen geconstateerd bij behandeling in combinatie met ribavirine

Passage uit de notulen van de vergadering van 22 september 2014

daclatasvir (Daklinza®)

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Daclatasvir is het derde geneesmiddel voor chronische hepatitis C dat in 2014 bij de commissie voorligt. Eerder werd aan sofosbuvir een therapeutische meerwaarde toegekend ten opzichte van de tot dan toe gebruikelijke behandelingen en heeft de commissie vanavond eerder in de vergadering bij genotype 1 en 4 aan simeprevir, vergeleken met sofosbuvir, een gelijke therapeutische waarde toegekend. De drie geneesmiddelen hebben een verschillend viraal aangrijpingspunt.

De claim van de fabrikant is opname op bijlage 1B.

Daclatasvir is geregistreerd voor behandeling in combinatie met sofosbuvir voor genotype 1 en 3, en in combinatie met peginterferon en ribavirine voor genotype 4. Gezien de snelle ontwikkelingen is bij het kiezen van de vergelijkende behandeling rekening gehouden met de uitkomst van de recente beoordelingen van sofosbuvir en simeprevir.

FT-rapport

Discussie

Een commissielid stelt voor om in het rapport de verschillende groepen te benoemen (genotype 1, 2 of 3, wel niet eerder behandelde patiënten). Dit komt de leesbaarheid en de begrijpelijkheid van het rapport ten goede. Ook is het voorstel om in ieder combinatieschema de combinaties, die in de tabel worden behandeld, hierbij te noemen en daaronder de tabel te zetten.

Bij genotype 3 krijgt het middel een therapeutische minderwaarde omdat dit niet goed is onderzocht. Een commissielid vraagt of dit minderwaarde moet zijn of dat de WAR zich kan beperken tot het doen van geen uitspraak over de therapeutische waarde? Daarbij komt dat het middel bij genotype 4 ook niet goed is onderzocht en daar wordt wel een gelijke therapeutische waarde voorgesteld. Het Zorginstituut antwoordt dat bij genotype 4 de patiëntgroepen nog met elkaar vergelijkbaar zijn. Bij genotype 3 wordt in de geregistreerde indicatie uitgegaan van de 'slechte' patiënten, terwijl het middel is onderzocht bij de 'goede' patiënten. Bij onvoldoende bewijs wordt volgens de systematiek het oordeel therapeutische minderwaarde gegeven.

In de inleiding staat de zin 'Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor interferon worden achtereenvolgens sofosbuvir met ribavirine (24 weken, alleen als er geen andere interferon vrije behandeling mogelijk is); sofosbuvir met simeprevir gedurende 12 weken; en sofosbuvir met daclatasvir gedurende 12 weken genoemd.'. Het gedeelte van de zin dat tussen haakjes staat '(24 weken, alleen als er geen andere interferon vrije behandeling mogelijk is)' wekt verwarring. Wordt hier een voorkeur uitgesproken wanneer alle andere middelen zijn afgefallen? Het Zorginstituut antwoordt dat dit uit de richtlijn komt en dit op deze wijze ook in de richtlijn staat beschreven. Ook hier is dit niet helder. Besloten wordt om dit weg te laten.

De conclusie over daclatasvir in hoofdstuk 3.5 over de toepasbaarheid dat dit middel minder breed toepasbaar is dan sofosbuvir, maar breder dan simeprevir, is volgens een commissielid niet correct. Het commissielid stelt dat de toepasbaarheid voornamelijk wordt bepaald door de klasse waar het geneesmiddel onder valt. Daclatasvir is bij meer genotypes toepasbaar en daardoor breder toepasbaar. Het Zorginstituut geeft aan dat dit is meegewogen bij de beoordeling, en dat het criterium toepasbaarheid op meer elementen wordt beoordeeld. Het commissielid stelt voor om dit weg te laten omdat daclatasvir o.a. niet bij HIV kan worden toegepast en een bredere toepasbaarheid daarom niet opgaat.

Een commissielid merkt op dat voor de prevalentieschatting, zowel bij simeprevir als bij het voorliggende rapport, een oude schatting van de Gezondheidsraad wordt gebruikt. Er is inmiddels een studie in gepubliceerd waarin recentere schattingen staan. Het commissielid stelt voor deze in het rapport te verwerken.

Een commissielid spreekt zijn zorg uit over de kosten van de middelen waar de WAR geen inzicht in heeft. Ondanks het feit dat deze middelen zowel voor mono- als voor combinatietherapie kunnen worden ingezet, worden ze geclusterd. Het stapelen van middelen kan tot hoge kosten leiden. Andere leden delen deze zorg. Het verzoek aan het Zorginstituut is om de zorgen, die de commissie hierover heeft, aan VWS kenbaar te maken.

De commissie heeft behoefte aan een indeling (tabel) van de verschillende groepen waarin staat aangegeven voor welke aandoeningen het kan worden gebruikt (HIV, genotypes etc.). Dit zou helpen bij de verdere beoordeling van de middelen die komen.

FT-rapport

Besluit

Het concept oordeel van de WAR luidt dat daclatasvir in combinatie met pegIFN en ribavirine vergelijkbaar effectief is bij genotype 4 als sofosbuvir/peg IFN/RBV en simeprevir/peg IFN/RBV. Bij genotype 1 heeft daclatasvir in combinatie met sofosbuvir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van sofosbuvir + PR en simeprevir + PR. Bij genotype 3 heeft daclatasvir een therapeutische minderwaarde ten opzichte van sofosbuvir + ribavirine.

Passage uit de notulen van de vergadering van 27 oktober 2014

daclatasvir (Daklinza®), 1B;

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De reacties van verschillende belanghebbende partijen zijn in de rapporten verwerkt. De fabrikant is het eens met de meeste conclusies, maar meent dat geregistreerde indicatiegebieden ten onrechte buiten het rapport zijn gebleven. Dit betreft genotype 2, therapie-naïeve patienten met genotype 3, en de interferonvrije behandeling daclatasvir/sofosbuvir bij genotype 4. Het Zorginstituut kan zich hier deels in vinden en heeft een indicatie (genotype 4) aan het rapport toegevoegd. Tevens stelt de fabrikant voor om de conclusie 'gelijke waarde t.o.v. sofosbuvir/simeprevir' bij genotype 1 verder te nuanceren door de toevoeging dat daclatasvir/sofosbuvir de voorkeur geniet bij bepaalde subgroepen. Bovendien biedt de fabrikant interim-data aan op basis van een nieuwe klinische studie (ALLY3) om de effectiviteit bij genotype 2 en 3 te 5 onderbouwen. Het Zorginstituut heeft deze interim-data bestudeerd en is van mening dat de resultaten vanwege het voorlopige karakter niet meegenomen kunnen worden in de beoordeling.

Discussie

Advies Farmacotherapeutisch Kompas

Een WAR-lid heeft een opmerking over de concepttekst voor het Farmacotherapeutisch Kompas. Het commissielid is van mening dat de conclusie die in de zin 'De interferonvrije combinaties leiden daarbij tot aanzienlijk minder peginterferon-gerelateerde ernstige ongunstige effecten.' wordt getrokken niets toevoegt aan de tekst. Het voorstel is om deze zin weg te laten uit de tekst voor het Farmacotherapeutisch Kompas.

Concept antwoordbrief aan fabrikant

De fabrikant stelt in haar brief aan het Zorginstituut voor om de conclusie aan te passen door toevoeging dat sofosbuvir/daclatasvir de voorkeur heeft boven sofosbuvir/simeprevir in geval van eerdere behandeling met een NS3/4-PI of aanwezigheid van het Q80-polymorfisme. Een WAR-lid is van mening dat in haar antwoordbrief het Zorginstituut niet specifiek onderbouwt waarom zij dit niet heeft overgenomen. Er wordt nu een algemene onderbouwing gegeven.

In de brief staat dat het Zorginstituut met betrekking tot haar beoordeling van genotype 2 en in de beoordelingen niet alleen de geregistreerde indicatie, maar ook die indicaties waarover een doseringsadvies is gegeven gebruikt. Een commissielid stelt voor om het woord 'doseringsadvies' niet te gebruiken omdat het niet een doseringsadvies betreft, maar een combinatieadvies is.

Het Zorginstituut verandert in de zin 'Daarbij geeft de EMA duidelijk aan in de EPAR dat er onvoldoende onderbouwing is voor een doseringsadvies bij genotype 2 en therapie-naïeve patienten (zonder cirrose).' genotype 2 in genotype 3.

FT-rapport In het rapport wordt de NVHB-richtlijn met betrekking tot de behandelduur aangehaald. Een commissielid stelt voor om alleen naar de NVHB-richtlijn te verwijzen en geen details op te nemen omdat deze richtlijn dynamisch is en daardoor aan verandering onderhevig.

In de vorige vergadering heeft de WAR haar zorgen uitgesproken over de kosten van de middelen waar de commissie geen inzicht in heeft. Het stapelen van middelen kan tot hoge kosten leiden. Het Zorginstituut deelt deze zorg en is daarover in overleg met VWS. De WAR zou hier graag een terugkoppeling van ontvangen, al beseft de WAR dat dit geen informatie is die noodzakelijk is om haar taak goed te kunnen vervullen.

Een voorstel van een WAR-lid is dat wanneer een middel dat voor monotherapie in de WAR is behandeld maar ook als combinatietherapie wordt ingezet, de WAR een uitspraak doet over de kosteneffectiviteit van de combinatie.

(Voorlopig) advies van de WAR aan het Zorginstituut. Met betrekking tot de therapeutische waarde kan de WAR kan zich vinden in de conclusie

van het Zorginstituut dat bij de behandeling van chronische hepatitis C:

Bij patiënten met genotype 1, al dan niet eerder behandeld, heeft daclatasvir in combinatie met sofosbuvir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van sofosbuvir in combinatie met gepegyleerd interferon a 2a/2b en ribavirine (PR) en ten opzichte van simeprevir in combinatie met PR. Daclatasvir in combinatie met sofosbuvir heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van sofosbuvir in combinatie met simeprevir. Bij eerder behandelde en/of cirrotische patiënten met genotype 3 heeft daclatasvir in combinatie met sofosbuvir (+ ribavirine) een therapeutische minderwaarde ten opzichte van sofosbuvir i.c.m. ribavirine.

- Bij genotype 4 heeft daclatasvir in combinatie met PR een gelijke therapeutische waarde als sofosbuvir of simeprevir, toegevoegd aan PR. Daclatasvir in combinatie met sofosbuvir heeft een therapeutische meerwaarde bij genotype 4 ten opzichte van de interferon-bevattende combinaties sofosbuvir + PR en simeprevir + PR.