

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2015065354

Datum 22 juni 2015
Betreft GVS beoordeling 15/09 ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)
Uw kenmerk Farma 3185726

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

2015065354

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 15 januari 2015 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®) 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.

Het combinatiepreparaat ledipasvir/sofosbuvir is een antiviraal middel, dat beschikbaar is in de vorm van een filmomhulde tablet. De dosering is 1 tablet eenmaal per dag, overeenkomend met 90 mg ledipasvir en 400 mg sofosbuvir, gedurende 12 of 24 weken.

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.

Beoordeling therapeutische waarde

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

- bij genotype 1, al dan niet eerder behandeld: sofosbuvir/ledipasvir een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de interferonbevattende regimes als sofosbuvir in combinatie met gepegyleerd interferon α 2a/2b en ribavirine (PR), en simeprevir in combinatie met PR. De ongunstige effecten van een interferon-bevattende behandeling zijn groter dan die van een interferon-vrije behandeling.
Sofosbuvir/ledipasvir heeft een gelijke therapeutische waarde zowel ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir als ten opzichte van sofosbuvir+simeprevir.
- bij genotype 3: is de combinatie sofosbuvir/ledipasvir beperkt onderzocht. Op basis van ongepubliceerde gegevens kan gesteld worden dat sofosbuvir/ledipasvir plus ribavirine een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir. Sofosbuvir/ledipasvir of

sofosbuvir+ribavirine zijn minder effectief. Een interferon-bevattende behandeling wordt niet aanbevolen bij genotype 3.

- bij genotype 4: sofosbuvir/ledipasvir een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir of sofosbuvir+simeprevir met of zonder ribavirine. Ten opzichte van een interferon-bevattende behandeling zoals daclatasvir+peginterferon en ribavirine, sofosbuvir+peginterferon en ribavirine, en simeprevir+peginterferon en ribavirine heeft de combinatie sofosbuvir/ledipasvir een therapeutische meerwaarde door het ontbreken van peginterferon-gerelateerde bijwerkingen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
22 juni 2015

Onze referentie
2015065354

Beoordeling kostenconsequentie

Rekening houdend met de aannames die zijn gedaan betreffende het aantal te behandelen patiënten, de marktpenetratie (35%), de jaarlijkse kosten per patiënt en de behandelduur, bedragen de geneesmiddelenkosten voor gebruik van sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) bij chronische hepatitis C genotype 1, 3 of 4 en gevorderde fibrose (F3-F4) per jaar € 18 tot € 27 miljoen. Echter, omdat het bestaande behandelingen vervangt, leidt opname van sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) op lijst 1B van het GVS tot besparingen van € 1 tot € 2 miljoen voor het farmaciebudget.

Momenteel wordt de inzet van sofosbuvir (Sovaldi®) op basis van een financieel arrangement alleen nog vergoed voor patiënten met vergevorderde leveraandoeningen (F3/F4 METAVIR score). Als sofosbuvir/ledipasvir breder wordt ingezet, dus ook voor F0/F1/F2 patiënten dan is de budgetimpact € 28 tot € 43 miljoen.

Advies

Gezien de hoge budgetimpact geven wij u in overweging voor ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®) een prijsarrangement af te sluiten, zoals bij de eerder beoordeelde hepatitis C producten, om de toegankelijkheid en betaalbaarheid van het basispakket te waarborgen.

Hoogachtend,

prof. dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport
sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) voor de
behandeling van chronische hepatitis C
infectie bij volwassenen.

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

Datum 18 mei 2015
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2014150858
Volgnummer	2015004915-v7
Opdrachtgever Contactpersoon	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport mevr. J. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Auteur	P.K. Cheung

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 13

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 15

- 2.1 Zoekstrategie 15
- 2.2 Databases & websites 15
- 2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 16

- 3.1 Resultaten literatuursearch (van gepubliceerde studies) 16
- 3.2 Gunstige effecten 16
- 3.3 Ongunstige effecten 30
- 3.4 Ervaring 31
- 3.5 Toepasbaarheid 31
- 3.6 Gebruiksgemak 33
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 34

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 35

- 4.1 Nieuw advies voor sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) 35
- 4.2 Aanpassing advies voor daclatasvir (Daklinza®) 35

5 Literatuur 37

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 41

Bijlage 2: Overzicht ondersteunende studies 45

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 46

Bijlage 4: Overzicht interim klinische studierapporten 47

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van sofosbuvir/ledipasvir bij de behandeling van chronische hepatitis C infectie bij volwassenen. Sofosbuvir/ledipasvir is daarbij vergeleken met de standaard behandelingen op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusies gekomen dat:

- bij volwassen met chronische hepatitis C genotype 1, al dan niet eerder behandeld, heeft de combinatie sofosbuvir/ledipasvir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de interferonbevattende regimes als sofosbuvir in combinatie met gepegyleerd interferon α 2a/2b en ribavirine (PR), en simeprevir in combinatie met PR. De ongunstige effecten van een interferon-bevattende behandeling zijn groter dan die van een interferon-vrije behandeling. Sofosbuvir/ledipasvir heeft een gelijke therapeutische waarde zowel ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir als ten opzichte van sofosbuvir+simeprevir.
- bij volwassen met chronische hepatitis C genotype 3 is de combinatie sofosbuvir/ledipasvir beperkt onderzocht. Op basis van ongepubliceerde gegevens kan gesteld worden dat sofosbuvir/ledipasvir plus ribavirine een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir. Sofosbuvir/ledipasvir of sofosbuvir+ribavirine zijn minder effectief. Een interferon-bevattende behandeling wordt niet aanbevolen bij genotype 3.
- bij volwassen met chronische hepatitis C genotype 4 heeft de behandeling met de combinatie sofosbuvir/ledipasvir een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir of sofosbuvir+simeprevir met of zonder ribavirine. Ten opzichte van een interferon-bevattende behandeling zoals daclatasvir+peginterferon en ribavirine, sofosbuvir+peginterferon en ribavirine, en simeprevir+peginterferon en ribavirine heeft de combinatie sofosbuvir/ledipasvir een therapeutische meerwaarde door het ontbreken van peginterferon-gerelateerde bijwerkingen.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 18 mei 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13D van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Afkorting Omschrijving

cART	Combinatie antiretrovirale therapie (bij HIV infectie)
CHC	chronische hepatitis C
CSR	clinical study report
CPT	Child-Pugh-Turchotte
DAA	direct acting antiviral drug
DCV	Daclatasvir
eRVR	extende RVR
GT	Genotype
HCV	hepatitis C virus
HIV	humaan immunodeficiëntie virus
LDV	Ledipasvir
PegIFN	gepegyleerd interferon alfa 2a of -2b
PR	pegIFN en ribavirine
RAV'S	met resistentie geassocieerde varianten
RBV	Ribavirine
RGT	respons guided therapy
RNA	Ribonucleïnezuur
RVR	rapid viral respons
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SVR12	sustained virological response, 12 weken na afronding van de behandeling
TE	therapie ervaren (<i>i.e.</i> eerder behandeld)
TN	therapienaïef

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 gedurende 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 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 (geelzucht) 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 van HCV-infectie zijn vooral auto-immuunziekte of lymfoproliferatieve aandoeningen zoals reumatische symptomen, huidwijingen, glomerulonefritis en depressieve symptomen.

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Het aantal mensen van 15-79 jaar met chronische HCV-infectie in Nederland wordt geschat op 0,22% (minimaal 0,07% tot maximaal 0,37%) corresponderend met 28.100 (minimaal 9.600 tot maximaal 4.8000) HCV geïnfecteerden in Nederland.⁴ Geëxtrapoleerd naar alle leeftijdsgroepen is de anti-HCV prevalentie (mensen positief getest voor het antilichaam) in 2009 geschat op 0,18% en een viremische prevalentie van 0,13% voor Nederland.⁵ Vanwege gebrek aan klinische symptomen wordt verondersteld dat bij 55-60% van de patiënten in Nederland HCV is vastgesteld.⁶

Eerste generatie emigranten uit landen waar HCV endemisch heerst (met HCV

prevalentie $\geq 2\%$) draagt het meest bij aan de groep, gevolgd door intraveneuze drug gebruikers en HIV-positieve mannen die seksueel actief zijn met mannen (MSM). Tot slot kan HCV voorkomen bij hemodialysepatiënten en hemofiliepatiënten die vóór 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 Nederland heeft ongeveer 12% (2.375/19.983) van met HIV-geïnfecteerde patiënten een co-infectie met HCV.^{7 8} Ongeveer de helft (49%) 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% heeft genotype 2; 29% genotype 3 en 11% genotype 4. De prevalentie van genotype 5 en 6 is zeer klein.^{9 10 5}

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 komt in Nederland het meest voor. De gemiddelde *disability weight* van hepatitis C (episodes) is geschat op 0,075.¹¹

Uit een retrospectieve cohortstudie komt naar voren dat patiënten met een co-infectie van HCV en HIV, met name bij degenen met gevorderde leverfibrose, ernstige anemie, diabetes en niet-negroïde ras (non-black race), een hogere kans hebben op hepatische decompensatie dan patiënten met een HCV mono-infectie.¹² Patiënten met gevorderde fibrose (Metavir score F3 of F4) en patiënten met een klinisch significante extra-hepatische verschijnselen (symptomatische cryoglobulinemie of HCV immuun complex nefropathie) dienen met voorkeur te worden behandeld voor hun HCV infectie. Een behandeling is gerechtvaardigd bij patiënten met matige fibrose (Metavir score F2). Voor patiënten met minimale of geen fibrose (Metavir scoren F0-F1) kan een eventuele behandeling worden uitgesteld, de indicatie voor en de timing van de therapie wordt individueel bepaald.^{13 14 15}

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 responskans 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.^{16 17}

Patiënten kunnen worden gecategoriseerd als *therapienaïef* (geen eerdere behandeling tegen HCV), *recidiverend* (*relaps* - geen detecteerbare HCV RNA deeltjes na afloop van de 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.^{18 19}

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 1.²⁰ 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 en/of 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 (Sovaldi®) kan worden toegepast bij genotype 1 t/m 6. Bij genotype 3 is sofosbuvir echter zeer beperkt onderzocht in combinatie met pegIFN.^{21 22} Bij genotype 1 is de combinatie sofosbuvir met alleen ribavirine juist beperkt onderzocht.^{23 24} Voor de genotypen 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 (behalve bij GT1a en detecteerbaar Q80 polymorfisme) 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 voor patiënten met een co-infectie van HIV en HCV.²⁵ Verder is er een Europese richtlijn van de EASL.¹³ 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 therapie-naïeve 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 therapie-naïeve 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 met 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, sofosbuvir + ribavirine, sofosbuvir+ daclatasvir of sofosbuvir + simeprevir.²⁵ De behandelmodaliteit en -duur zijn afhankelijk van genotype en eerdere behandeling. De richtlijn is aan regelmatige updates onderhevig gezien de vele recente ontwikkelingen.

Verder is er nog een Amerikaanse richtlijn van de AASLD/IDSA (update 2015).²⁶ Een kanttekening hierbij is dat er grote verschillen zijn tussen de Amerikaanse en de Nederlandse situatie. Zo is daclatasvir niet toegelaten tot de Amerikaanse markt (maar wel in Europa) en daarom niet opgenomen in de AASLD/IDSA richtlijn; verder zijn een aantal aanbevolen behandelingen zoals sofosbuvir/ledipasvir, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir en dasabuvir, die in Nederland nog niet zijn vergoed en daarom niet gebruikt worden in de Nederlandse praktijk.

Een korte samenvatting van de aanbevelingen door de EASL alsook die van de NVHB zijn hieronder te vinden.

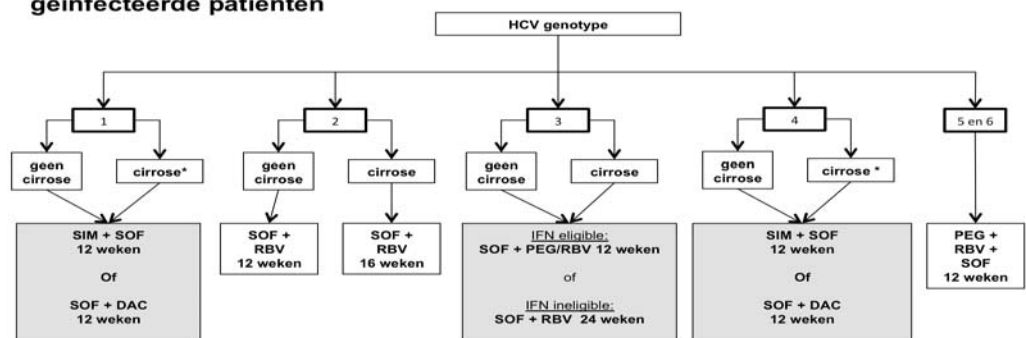
1.1.5.1 **Tabel 1. EASL aanbevelingen voor HCV behandeling.**¹³

Genotype	Voorbehandeling	Bewijs kracht	Therapie
GT1	TN en TE	A1	SOF+PR (12 wk)
		A1/2	SMV (12 wk)+PegIFN (24-48 wk) [A1], behalve GT1a en detecteerbaar Q80k [A2]
		B1	DCV (12-24 wk) +PR (24 wk), alleen in
		B2	SOF+RVB (24 wk) als interferon niet toegepast kan worden
		B1	SOF+SMV±RBV (12 wk), als interferonvrij behandeling nodig is
GT2	TN en TE	B1	SOF+DCV (12 wk in TN, 24 wk in TE)
		A1	SOF+RBV (12 wk)
GT3	TN en TE	B1	SOF+PR
		A2	SOF+PR (12 wk)
		A2	SOF+RVB (24 wk)
GT4	TN en TE	B1	SOF+DCV (12 wk in TN, 24 wk in TE)
		B1	SOF+PR (12 wk)
		B1	SMV (12 wk)+PegIFN (24-48 wk)
		B1	DCV (12-24 wk) +PR (24 wk)
		C2	SOF+RVB (24 wk) als interferon niet toegepast kan worden
GT 5-6	TN en TE	B2	SOF+SMV±RBV (12 wk), als interferonvrij behandeling nodig is
		B2	SOF+DCV (12 wk in TN, 24 wk in TE)
		B1	SOF+PR (12 wk)
Patiënten met indicatie voor LT		C2	SOF+RVB (24 wk)
		A1	SOF+RVB (behandelen tot LT)
Patiënten na LT		B1	SOF+PR (12 wk)
		B1	SOF+DCV (12 wk vóór LT) in ptn met GT1-4
		B1	GT 2: SOF+RVB (12-24 wk)
		B1	GT 1,3 of 6: SOF+DCV±RBV (12-24 wk)
		B1	GT 1 of 4: SOF+SMV±RBV (12-24 wk)

DCV=daclatasvir; LT= levertransplantatie; RBV=ribavirine; PR= Peg-interferon+ ribavirine. SMV=simeprevir; SOF= sofosbuvir; TE=therapie ervaren; TN=therapienaïef.

NVHB aanbevelingen.²⁵

Figuur 1: Flowchart met voorkeursbehandeling voor HIV/HCV co-geïnfecteerde patiënten



1.1.5.2 *HCV middelen op de Nederlandse markt*

De volgende antivirale middelen bij de behandeling van hepatitis C infecties hebben een handelsvergunning voor de Nederlandse markt (data maart 2015).

Tabel 2. Middelen bij de behandeling van chronische hepatitis C infectie.

<i>Enkelvoudige preparaten</i>	<i>Combinatie preparaten</i>
Interferon	
gepegyleerd interferon alfa 2a (Roferon A®)	
gepegyleerd interferon alfa 2b (Intron A®)	
Nucleoside analoog	
ribavirine oraal (Copegus®, Moderyba®, Rabetol®)	
NS3 proteaseremmer (-previr)	NS5A remmer + nucleotide polymeraseremmer (NS5B)
boceprevir (Victrelis®)	Ledipasvir+sofosbuvir (Harvoni®; huidige beoordeling)
simeprevir (Olysio®)	
telaprevir (Incivo®)	
NS5B polymeraseremmer (-buvir)	NS5A remmer+ proteaseremmer
sofosbuvir (Sovaldi®) (nucleotide remmer)	ombitasvir+paritaprevir, geboost met ritonavir (Viekirax®)*
dasabuvir (Exviera®)* (non-nucleoside remmer)	
NS5A remmer (-asvir)	
daclatasvir (Daklinza®)	

1.1.6 *Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®):* elke filmomhulde tablet bevat 90 mg sofosbuvir en 400 mg ledipasvir.²⁷

1.1.6.1 *Geregistreerde indicatie*

Voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassenen.²⁷

De specifieke activiteiten tegen de verschillende genotypen van het hepatitis C virus volgens de CHMP/EMA zijn als volgt.²⁷

Tabel 3. Aanbevolen behandelingschema's en behandelduur van sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®; SOF/LDV) bij chronisch hepatitis C infectie bij volwassenen.

<i>Indicatie</i>	<i>Combinatie</i>	<i>Behandelduur</i>
Genotype 1 of 4 zonder cirrose	SOF/LDV	12 weken*
Genotype 1 of 4 met gecompenseerde cirrose	SOF/LDV	24 weken**
Genotype 1 of 4 met gecompenseerde cirrose vóór/na levertransplantatie	SOF/LDV +ribavirine	24 weken
Genotype 3 met gecompenseerde cirrose en/of eerdere behandeling gefaald	SOF/LDV +ribavirine	24 weken

* Viekirax en Exviera® zijn nog niet door Zorginstituut Nederland beoordeeld. Een beoordeling wordt binnenkort wel verwacht. In de huidige beoordeling over sofosbuvir/ledipasvir worden de stoffen ombitasvir, paritaprevir en dasabuvir daarom voorsnog buiten beschouwing gelaten.

* 8 wk kan worden overwogen voor niet eerder behandelde patiënten met GT1. 24 wk moet worden overwogen voor eerder behandelde ptn met onzekere volgende herbehandelingsopties.
** 12 weken kan worden overwogen voor patiënten van wie gedacht wordt dat ze een klein risico lopen op klinische ziekteprogressie en die volgende herbehandelingsopties hebben.

1.1.6.2 *Dosering*

1 tablet eenmaal per dag, overeenkomend met 90 mg ledipasvir en 400 mg sofosbuvir gedurende 12 of 24 weken.²⁷

1.1.6.3 *Werkingsmechanisme*²⁷

Sofosbuvir is een pan-genotypische remmer van HCV NS5B RNA-afhankelijke polymerase, een enzym dat essentieel is voor virale replicatie. Sofosbuvir is een nucleotide prodrug die na intracellulaire metabolisatie het farmacologisch actieve uridineanalogon-trifosfaat (GS-461203) vormt dat door het NS5B-polymerase ingebouwd wordt in HCV RNA en tot ketenterminatie leidt.

Ledipasvir is een HCV-remmer die zich richt op het HCV-NS5A-eiwit, dat van essentieel belang is voor zowel RNA-replicatie als de vorming van HCV-virionen.

1.1.6.4 *Bijzonderheden*

Sofosbuvir/ledipasvir is niet onderzocht in combinatie met gepegyleerd interferon. Gelijktijdig toediening van peg-interferon werd ook niet aanbevolen door de registratieautoriteit.²⁷ Dit houdt in dat sofosbuvir/ledipasvir wordt toegepast in een interferonvrije setting.

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) bij de behandeling van chronische hepatitis C infectie vergeleken met standaard of gebruikelijke behandelingen?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Volwassenen met chronische hepatitis C infectie (genotype 1, 3 of 4), therapienaïef of gerecidiveerd na eerdere behandeling, eventueel met levercirrose en/of co-infecties.

1.2.3 *Interventie*

Sofosbuvir/ledipasvir, al of niet in combinatie met ribavirine.

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Gezien de recente Europese richtlijn van de EASL en de voorgaande beoordelingen van Zorginstituut Nederland over sofosbuvir, simeprevir en daclatasvir 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 ribavirine en pegIFN, de combinatie sofosbuvir met simeprevir en de combinatie sofosbuvir met daclatasvir.

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 zijn daarom een vergelijking met sofosbuvir met ribavirine en sofosbuvir met daclatasvir aangewezen als vergelijkende behandeling.

Voor **genotype 4** dient te worden vergeleken met sofosbuvir in combinatie met peginterferon en ribavirine, simeprevir in combinatie met peginterferon en ribavirine en sofosbuvir in combinatie met daclatasvir.

In het farmacotherapeutisch rapport van daclatasvir (27 oktober 2014) zijn de effecten van verschillende behandelingen bij chronische hepatitis C infectie besproken.²⁸ Dit rapport wordt als een uitgangspunt gebruikt en die data worden hier niet nogmaals behandeld.

Bij de beoordeling van daclatasvir²⁸ is de WAR tot de conclusie 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.

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.⁷ De CHMP geeft verder aan dat er een 98% tot 99% correlatie is tussen de SVR na 12 weken follow-up (SVR12) en de SVR24. Daarom accepteert de CHMP de SVR12 ook als primaire uitkomstmaat. Zorginstituut Nederland is het eens met deze uitkomstmaat.

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 SVR12 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 gecontroleerde studies kunnen niet in alle gevallen verwacht worden. In de EPAR van sofosbuvir/Sovaldi® gaf de EMA¹⁷ aan dat er geen extra studies met interferon verlangd konden worden en bij de opzet van het registratieprogramma van daclatasvir heeft de CHMP geadviseerd om bij interferonvrije regimes niet-vergelijkende studies, of studies waarbij regimes of doseringen worden 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 het European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: chronic hepatitis C AND (sofosbuvir OR ledipasvir OR simeprevir OR daclatasvir). Filter: clinical trial, humans.

Voor de meer recente publicaties die nog niet voorzien zijn van trefwoorden (niet getagde studies) is een tweede search uitgevoerd met: hepatitis C AND (ledipasvir OR simeprevir OR daclatasvir) AND study; [Dat-Publication] 2015/01/01 to Present (2015/03/04).

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library op 04 maart 2015. De eerste search heeft geleid tot 44 hits (getagde studies) en voor de tweede search (niet-getagde studies) tot 25 hits.

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 volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen: De fase III-studies, of, indien niet beschikbaar, de fase II studies, van ledipasvir, daclatasvir, sofosbuvir en simeprevir zijn geïnccludeerd in het literatuuronderzoek, bij patiënten met HCV genotype 1, 3 en 4.

Farmacokinetische (dose-ranging) studies, farmaco-economische studies en studies met nog niet geregistreerde geneesmiddelen zijn geëxcludeerd. Ook studies waarvan de primaire uitkomst korter is dan SVR12 zijn uitgesloten.

Opmerking

Tijdens de consultatie van deze beoordeling heeft de fabrikant nieuwe, niet gepubliceerde onderzoeksgegevens aangeleverd in de vorm van een interim klinische studie rapporten (CSR): het gaat om 1 fase III studie en 6 fase II studies. Voor een overzicht van deze CSR zie bijlage 4.

Ongepubliceerde gegevens zijn nog niet eerder beoordeeld of onderworpen aan peer-review, daarom is de bewijskracht van gepubliceerd materiaal hoger dan dat van ongepubliceerd materiaal. De ongepubliceerde data worden als ondersteunend bewijs gebruikt.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch (van gepubliceerde studies)

Er zijn 4 fase III studies en 3 fase II studies over sofosbuvir/ledipasvir geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde (fase III) studies zijn weergegeven in bijlage 1. Verder is nog een relevante fase III studie over daclatasvir bij de behandeling CHC genotype 3 gevonden die niet eerder is beoordeeld.

De ondersteunende gepubliceerde (fase II) studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 *Evidentie*

Er zijn geen direct vergelijkend onderzoeken beschikbaar waarmee sofosbuvir/ledipasvir direct wordt vergeleken met een ander behandeling voor chronische hepatitis C infectie. De gunstige effecten van SOF/LDV moeten daarom worden beoordeeld op basis van indirecte vergelijkingen.

Tabel 4A: Gunstige effecten van sofosbuvir/ledipasvir en de vergeleken behandelingen met sofosbuvir, simeprevir of daclatasvir bij patiënten met chronische hepatitis C, genotype 1. SVR12 is aangegeven in % (n/N) [95% BI].

Genotype 1	Interventie met ledipasvir ²⁹⁻³²				Vergeleken behandeling (zie FT daclatasvir) ²⁸				
	zonder cirrose		Inclusief cirrotische ptn		zonder cirrose		inclusief cirrotische ptn		
Behandeling	studie	SVR12	Studie	SVR12	Behandeling	studie	SVR12	studie	SVR12
Therapie-naïeve patiënten	<i>SOF/LDV</i> (8 wk)	ION-3	94% (202/215) [90-97]						
	<i>SOF/LDV+RBV</i> (8 wk)	ION-3	93% (201/216) [89-96]						
	<i>SOF/LDV</i> (12 wk)	ION-3	95% (206/216) [92-98]	ION-1	99% (211/214) [96-100]	<i>SOF+PR</i> (12 wk)		NEUTRINO	93% (253/273)
	<i>SOF/LDV</i> (12 wk)	ERADICATE (coïnfectie HIV)	98% (49/50) [89-100]						
	<i>SOF/LDV+RBV</i> (12 wk)			ION-1	97% (211/217) [94-99]	<i>DCV+SOF±RBV</i> (12 wk)		AI444-040	98% (80/82)
	<i>SOF/LDV</i> (24 wk)			ION-1	98% (212/217) [95-99]				
	<i>SOF/LDV+RBV</i> (24 wk)			ION-1	99% (215/217) [97-100]	<i>DCV+SOF±RBV</i> (24 wk)		AI444-040	100% (44/44)
Eerder behandeld	<i>SOF/LDV</i> (12 wk)			ION-2	94% (102/109) [87-97]				
	<i>SOF/LDV+RBV</i> (12 wk)			ION-2	96% (107/111) [91-99]	<i>DCV+SOF±RBV</i> (12 wk)		AI444-040	98% (40/41)
	<i>SOF/LDV</i> (24 wk)			ION-2	99% (108/109) [95-100]				
	<i>SOF/LDV+RBV</i> (24 wk)			ION-2	99% (110/111) [95-100]	<i>SOF+SMV±RBV</i> (12 of 24 wk)		COSMOS (Cohort 1)	90% (72/80)

CSR (genotype 1)

Op 1 april 2015 heeft de fabrikant aanvullende (niet gepubliceerde) onderzoeksgegevens in de vorm van klinische studie rapporten (CSR) aangeleverd ter beoordeling. Bij 3 studies zijn data te vinden over een behandeling met SOF/LDV bij patiënten met HCV genotype 1.

- de ION-4 studie (GS-US-337-0115; CSR rapport datum d.d. 12 maart 2015)³³ onderzoekt patiënten met HIV/HCV co-infectie (HIV-1: stabiele ziekte; HCV: GT1 (met enkele GT4); 20% van de patiënten hebben cirrose). Na 12 weken behandeling met SOF/LDV zijn de SVR12 percentages van deze co-geïnfecteerde patiënten als volgt: 239/250 (95,6%) van de GT1a patiënten bereikten een SVR12; 74/77 (96,1%) van de GT1b patiënten en 8/8 (100%) van de GT4 patiënten. De SVR12 van patiënten met cirrose (63/67; 94,0%) versus zonder cirrose (258/268; 96,3%), dan wel eerder behandeld (179/185; 96,8%) versus therapie-naïeve (142/150; 94,7%) zijn vergelijkbaar, namelijk rond 95%. Relaps is gemeten bij 10/333 (3,0%) van de deelnemers van studie. Data uit de ION-4 studie ondersteunen de bevindingen in de ERADICATE studie.
- Een tweede CSR betreft de GS-US-337-0121 (SIRIUS studie) met HCV GT1 patiënten die eerder behandeld zijn en cirrose hebben.³⁴ Groep 1 is behandeld met SOF/LDV gedurende 24 weken; groep 2 is behandeld met placebo gedurende 12 weken, gevolgd door 12 weken SOF/LDV+RBV. In totaal hebben 149/154 patiënten een SVR12: 97,4% van groep 1 (24 weken behandeling) en 96,1% van groep 2 (12 weken behandeling). Er zijn 5 relapsers gezien. Deze studie ondersteunt de bevindingen uit de ION-2 studie.
- De derde CSR betreft de GS-US-337-1118 met GT1 patiënten die eerder gefaald zijn op SOF.³⁵ Er zijn alleen data beschikbaar van de groep die behandeld is met SOF/LDV+RBV 12 weken (n=51; 27,5% van de patiënten hebben cirrose). De primaire uitkomstmaat van SVR12 is gemeten bij 50/51 (98%), relaps bij 1/51 (2%; subject 0057-86019 bleek achteraf GT3 te hebben en niet GT1b). Deze studie ondersteunt de bevindingen uit de ION-2 studie.

Tabel 4B. Patiënten met gecompenseerde cirrose en/of na levertransplantatie: SOLAR-1 studie*.Bron: EPAR Harvoni³⁶; klinische studie rapport (SOLAR-1) van Gilead.³⁷

Genotype 1 (of 4*)	SOF/LDV+RBV (12 weken)						
	Gecompenseerde levercirrose		Post transplantatie				
Subgroep uit SOLAR-1 [EPAR ³⁶]	1 (CPT B)	2 (CPT C)	3 (Fibrose F0-F3)	4 (CPT A)	5 (CPT B)	6 (CPT C)	7 (agressieve terugkerende ziekte; i.e. fibrotiserend cholestatisch hepatitis)
SVR12 in % (n/N)**	85% (23/27)	90% (18/20)	96% (53/55)	96% (25/26)	82% (14/17)	60% (3/5)	100% (2/2)

* In totaal zijn 306 patiënten betrokken bij de SOLAR-1 studie (GS-US-337-0123); slechts 12 patiënten (4%) zijn geïnfecteerd met genotype 4 van het hepatitis C virus, de rest heeft genotype 1.

** Op 1 april 2015 heeft de fabrikant aanvullende (niet gepubliceerde) data over de SOLAR-1 studie aangeleverd in de vorm van een interim klinisch studie rapport (CSR; rapport datum d.d. 20 maart 2015).³⁷ In plaats van gegevens van 152 patiënten (EPAR data) zijn er nu gegevens beschikbaar van 168 patiënten (30+22+55+26+26+5+4) verdeeld over de 7 subgroepen. De SVR-12 data in de CSR laten een vergelijkbare beeld zien als de EPAR. Volgens de CSR zijn de SVR-12 percentages voor de verschillende subgroepen resp.: 87%, 87%, 96%, 96%, 85%, 60% en 100%. De volgende relaps percentages zijn tot nu toe gemeten bij de verschillende groepen: 10%, 5%, 4%, 0%, 4%, 40% en 0%.

Tabel 4C. Gunstige effecten van sofosbuvir/ledipasvir met en zonder ribavirine in vergelijking met daclatasvir+sofosbuvir bij patiënten met chronische hepatitis C, genotype 3. Zowel SVR12 als relaps is aangegeven in % (n/N).

Genotype 3	Patiënten populaties van de ELECTRON-2 studie¥			ALLY-3 studie [³⁸]*
	SOF/LDV (12 weken) ³⁶	SOF/LDV+RBV (12 weken) ³⁶		DCV/SOF (12 weken) ³⁸
	SVR12	SVR12		SVR12
Therapie-naïeve ptn	64% (16/25)	100% (26/26)		90% (91/101)
zonder cirrose	55% (12/22)	100% (21/21)		97% (73/75)
Met cirrose	33% (1/3)	100% (5/5)		58% (11/19)
Therapie ervaren ptn (totaal)				SVR12
zonder cirrose				86% (44/51)
Met cirrose				94% (32/34)
Overall SVR12				69% (9/13)
				89% (135/152)
		Relaps (zie ook hieronder¥)		Relaps
Totaal		14% (7/50)	Totaal	11% (16/152)
zonder cirrose		7% (2/28)	(11/16 relapsers hebben cirrose)	
Met cirrose		23% (5/22)	Therapie naïeve ptn	9% (9/100)
			Therapie ervaren ptn	14% (7/51)

* ALLY-3 studie (DCV/SOF)³⁸: 1 therapie-naïeve patiënte is na 8 weken behandeling voortijdig gestaakt met de therapie door zwangerschap, zij bereikte wel het primaire eindpunt van SVR-12. Van degenen die eerder zijn gefaald op een behandeling (i.e. pegIFN) hebben 25 mensen een SVR12 na een behandeling met DCV+SOF.

¥ Op 28 april 2015 heeft de fabrikant aanvullende (niet gepubliceerde) data over de ELECTRON-2 studie aangeleverd in de vorm van een interim klinisch studie rapport (CSR; rapport datum 6 maart 2015).³⁹ Deze studie onderzoekt meerdere genotypen van het HCV waarbij cohort 2 (groep 3, 4 en 6) over GT3 gaat. Naast gegevens van 51 (25+26) therapie-naïeve patiënten (beschreven in de EPAR en in tabel 4C) zijn ook de SVR12 data van 50 therapie ervaren GT3 patiënten beschikbaar: na 12 weken behandelen met SOF/LDV+RBV bereikte 41/50 (82%) van de therapie ervaren patiënten de primaire uitkomstmaat van SVR12. Een subgroepanalyse van de SVR12 data aan de hand van wel of geen cirrose is niet gevonden in de CSR. De relaps percentages voor de therapie-naïeve groepen zijn 33% (8/24; SOF/LDV 12 weken) en 4% (1/25; SOF/LDV+RBV 12 weken). Voor de therapie ervaren groep is dat 16% (8/49; SOF/LDV+RBV 12 weken).

Tabel 4D. Gunstige effecten van sofosbuvir/ledipasvir bij patiënten met chronische hepatitis C, genotype 4. SVR12 is aangegeven in % (n/N). Bron: EPAR Harvoni®³⁶; klinische studie rapporten van Gilead.^{40 41}

Genotype 4	
Subgroep uit de NIAID/NIH studie (CO-US-337-0117)#	SOF/LDV (12 weken)
SVR12	100% (5/5)
# Groep E van de NIAID/NIH studie omvat 21 patiënten met GT4 HCV infectie. 13 (62%) patiënten zijn therapie naïef en 8 (38%) therapie ervaren; 6 patiënten (29%) hebben cirrose. Bij de beoordeling door de CHMP (EPAR) waren SVR12 data van slechts 5 patiënten beschikbaar.	

CSR (genotype 4)

Op 1 april 2015 heeft de fabrikant aanvullende (niet gepubliceerde) onderzoeksgegevens in de vorm van klinische studierapporten (CSR) van 2 studies aangeleverd ter beoordeling van GT4. Behalve een aanvulling op de hierboven genoemde NIAID/NIH studie zijn er ook data beschikbaar van de GS-US-337-1119 studie.

- NIAID/NIH studie (interim CSR; rapport datum d.d. 16 februari 2015)⁴⁰. Hierin is te zien dat 20/21 patiënten (95%), na een behandeling van 12 weken met SOF/LDV het primaire eindpunt van SVR12 hebben bereikt. 1 patiënt heeft de studie voortijdig verlaten (therapieontrouw).
- GS-US-337-1119 (interim CSR; rapport datum d.d. 18 maart 2015)⁴¹ bevat een subgroep van 44 patiënten met HCV GT4 (therapienaïef of eerder behandeld; 10/44 (22,7%) met cirrose). 41/44 van de GT4 patiënten hebben een SVR12 (93,2%) bereikt na 12 weken behandeling met SOF/LDV; 21/22 (95,5%) waren therapienaïef en 20/22 (90,9%) eerder behandeld. 3/44 hebben een relaps (virusonderdrukking tijdens behandeling, daarna is het virus RNA weer gestegen). Het gaat hierbij om 1 GT4b patiënt en 2 van de 3 patiënten met GT4r.

3.2.2 Discussie

Sofosbuvir in combinatie met ledipasvir (8, 12 of 24 weken behandelduur) is onderzocht in 3 fase III studies met in totaal 1952 patiënten met chronische hepatitis C infectie genotype 1. Behalve deze gepubliceerde studies heeft de fabrikant ook ongepubliceerde data van drie klinische studierapporten aangeleverd ter ondersteuning van de claim.

In de ION-1 studie zijn therapienaïeve patiënten, zowel cirrotisch als zonder cirrose, bestudeerd. De ION-2 studie omvat therapie ervaren patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op een eerdere behandeling met boceprevir of telaprevir, en in de ION-3 studie zijn therapienaïeve patiënten zonder cirrose onderzocht. Verder zijn in een fase IIB studie (ERADICATE) 50 patiënten onderzocht die naast een hepatitis C infectie (GT1) ook bekend zijn met HIV. Deze patiënten hebben geen cirrose en zijn niet eerder voor hun hepatitis C infectie behandeld.

Voor de onderbouwing van de effectiviteit van sofosbuvir/ledipasvir bij HCV genotype 3 heeft de fabrikant aanvullende data van de ELECTRON-2 studie aangeleverd. En voor genotype 4 zijn behalve aanvullende data op de NIAID/NIH studie ook (ongepubliceerde) data beschikbaar van de GS-US-337-1119 studie.

Zoals gemeld in het farmacotherapeutisch rapport van daclatasvir, zijn er geen direct vergelijkende studies tussen de verschillende behandelmodaliteiten, waardoor de studieresultaten alleen op indirecte wijze kunnen worden vergeleken.²⁸ Deze methodologische beperking vergroot de onzekerheid omtrent interpretatie van de data. De indirecte vergelijkingen worden temeer bemoeilijkt door verschillen in inclusiecriteria en baselinekarakteristieken van patiënten tussen de studies. Zo zijn bijvoorbeeld in de ION-2 studie eerder behandelde patiënten gedefinieerd als gefaald op boceprevir of telaprevir, en niet op interferon of sofosbuvir. Omdat verschillende kenmerken zoals mate van leverschade (fibrose of cirrose), IL28B-genotype, 1a of 1b, 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 de fase III studies weliswaar gerandomiseerd opgezet, maar er ontbreekt een controle-groep. 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, 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

Therapienaïeve patiënten

SVR12

Een behandeling met sofosbuvir in combinatie met ledipasvir gedurende 12 weken bij therapienaïeve patiënten (ION-1 studie) resulteerde in een *sustained virological respons* 12 weken na het afronden van de behandeling (SVR12) bij 99% van de onderzochte patiënten: 211 van 214 deelnemers van de studie bereikte deze primaire uitkomstmaat. Omdat deze respons al bijna 100% is, leidt de toevoeging van ribavirine aan de behandeling en/of een langer behandelduur niet tot een nog hoger percentage voor SVR12. Bij therapienaïeve patiënten zonder cirrose (ION-3

studie) en patiënten met co-infectie met HIV (ERADICATE studie) lijkt de puntschatting van de SVR12 na 12 weken SOF/LDV vergelijkbaar, namelijk 95% (206/216) respectievelijk 98% (49/50). Interim data van de ION-4 studie ondersteunen de bevindingen van de ERADICATE studie bij patiënten met een co-infectie van HCV/HIV.

De puntschatting van de SVR12 van de andere interferon-vrije behandeling lijken vergelijkbaar met die van SOF/LDV. Een 12 weken durende behandeling met DCV+SOF of met SMV+SOF (beide eventueel gecombineerd met ribavirine) resulteren in een SVR12 percentage tussen 95% en 98%. De SVR12 van de interferonbevattende schema SOF+pegInterferon en ribavirine lijkt lager te zijn, namelijk 93% (253 van de 273 patiënten in de NEUTRINO studie).

Virologische falen en relaps

In de ION-1 studie is virologisch falen gezien bij 3/865 (0,3%) patiënten, waarvan 2 met een NS5A-resistentie variant.

In de ION-3 studie (therapienaïeve patiënten zonder cirrose) is relaps gemeten bij 11/215 (5%) in de groep van SOF/LDV 8 weken; 9/216 (4%) in de groep van SOF/LDV+RBV 8 weken; en 3/216 (1%) in de groep van SOF/LDV 12 weken. Met andere woorden: 12 weken behandelen geeft minder kans op relaps dan een kortere behandeling van 8 weken.

Bij 15/23 relapsers is een NS5A resistentie geassocieerd variant geconstateerd bij relaps, 6 mensen hiervan hadden deze variant niet tijdens baseline.

In de ERADICATE studie is bij 1 patiënt (co-infectie met HIV, zonder cirrose) relaps geconstateerd, 4 weken na het afronden van de behandeling is de HCV RNA weer toegenomen tot boven 12 IU/ml. Deze patiënt heeft een Y93H mutatie in de NS5A regionen, reeds aanwezig bij baseline en verder toegenomen tijdens de studie. Verder is bij 8 patiënten (allen met een SVR12) is een toename in de plasma HIV RNA gemeten (HIV-1 RNA >40 kopieën/ml, <1 log toename van nadir). Met aanpassing van HIV-remmende geneesmiddelen kan het HIV RNA van 6 patiënten worden verlaagd naar stabiele ziekte, van 2 patiënten kan het HIV RNA niet worden verlaagd naar <40 kopieën/ml.

Verkorten van de behandelduur

In de ION-3 is het verschil in de SVR12 tussen een behandeling met SOF/LDV van 8 weken versus die van 12 weken 1% [95% BI: -4 tot 6]. Bij een non-inferioriteitstoets met een marge van 12% zijn beide armen, wat betreft de SVR12, statistisch niet inferieur aan elkaar (zie toelichting in de supplementary appendix van Kowdley et al).³¹ Echter, gezien de hogere kans op relaps bij een behandeling van 8 weken ten opzichte van 12 weken is de kortere behandeling minder effectief. Ook in de ELECTRON studie (CHC GT1, terapienaïeve patiënten) is gebleken dat een korte behandeling van 6 weken met SOF/LDV+RBV minder gunstig is: 8 van de 27 patiënten (32%) kregen een relaps nadat de behandeling was afgerond.

Tijdens de beoordeling heeft de fabrikant aanvullende data aangeleverd. Het gaat hierbij om de productspecificatie van Harvoni® zoals opgesteld door de FDA⁴² aangevuld met een interne analyse van de fabrikant zelf. In de subgroepanalyse in het FDA document is te zien dat, bij therapie-naïeve non-cirrotische patiënten met GT1 én een HCV RNA <6 miljoen IU/ml bij baseline, de kans op relaps niet hoger is na een behandeling van 8 weken in vergelijking met die van 12 weken. Anders gezegd: Een behandeling van 8 weken is mogelijk bij therapie-naïeve non-cirrotische patiënten met HCV GT1 bij wie de HCV RNA bij baseline minder dan 6 miljoen IU/ml is, bij deze subgroep is de kans op relaps niet hoger dan een behandeling van 12 weken.

Eerder behandelde patiënten

SVR12

In de ION-2 studie (CHC GT 1, TE, gemiddeld 20% met cirrose) zijn patiënten geïnccludeerd die onvoldoende virologisch zijn onderdrukt na een eerdere behandeling met pegInterferon en ribavirine, al of niet in combinatie boceprevir of telaprevir. Onduidelijk is of het gaat om non-responder, partiële responders of null responder.

In deze studie is aangetoond dat een behandeling met 12 weken SOF/LDV leidt tot een SVR12 van 94% (102 van de 109 patiënten). Toevoeging van ribavirine en/of verlenging van de behandelduur verhoogt de SVR12 tot 97-99%. SVR12 data uit de CSR van GS-US-337-0121 (SIRIUS-studie) en van GS-US-337-1118 ondersteunen deze bevindingen. Van de patiënten die in de ION-2 studie een SVR12 hadden, behouden allen (427 patiënten) de virologisch respons 24 weken na de behandeling (i.e. SVR24). Positieve resultaten zijn ook gezien bij patiënten met gecompenseerde cirrose en/of na levertransplantatie. In de SOLAR-1 studie (omvat zowel eerder behandelde patiënten als therapie ervaren patiënten) is SOF/LDV in combinatie met ribavirine werkzaam gebleken: de SVR12 varieert van 60% tot 100% tussen de verschillende subgroepen. Hierbij dient opgemerkt te worden dat sommige subgroepen slechts enkele patiënten bevatten.

In de ION-2 studie is relaps alleen gezien in de twee onderzoeksgroepen met een behandelduur van 12 weken: bij 7/109 (6%) mensen die behandeld zijn met SOF/LDV en 4/111 (4%) met SOF/LDV+RBV is er sprake van een relaps. Een detecteerbare NS5A-resistentie variant is gemeten bij 4/7 respectievelijk 2/4 van de relapsers.

In de AI444-040 studie is aangetoond dat een therapie van 12 weken met daclatasvir en sofosbuvir, al of niet in combinatie met ribavirine (DCV+SOF±RBV) leidt tot een SVR12 van 98% (40/41 patiënten) bij mensen met GT1 die eerder zijn behandeld.²⁸ In de COSMOS studie geeft de behandeling met simeprevir in combinatie met sofosbuvir met of zonder ribavirine (12 of 24 weken) een SVR12 van 90% (72/80).²⁸

Patient reported outcome

Bij de literatuursearch is ook een kwalitatief onderzoek gevonden waarbij *patient reported outcome* (PRO) is onderzocht.⁴³ De onderzochte patiëntenpopulatie is de verzameling van de van ION-1, ION-2 en ION-3 studiedeelnemers met in totaal 1952 patiënten met chronische hepatitis C infectie genotype 1. Gemeten data worden afgezet tegen de baseline situatie.

Deze PRO is een gecombineerde uitkomstmaat waarin de resultaten van 4 vragenlijsten zijn samengevoegd. De vier vragenlijsten zijn: *Short-Form-36 (SF-36)*, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue (FACIT-F)*, *Chronic Liver Disease Questionnaire- HCV version (CLDQ-HCV)* en *Work Productivity and Activity Index: Specific Health Problem (WPAI: SHP)*.

De belangrijkste uitkomsten van deze meta-analyse met mensen uit de drie ION-studies zijn:

- Patiënten die SOF/LDV gebruiken hebben een significante verbetering in de PRO scores gedurende de behandeling (tot +7,4%, +7,0% en +6,7% op een genormaliseerde 0-100% schaal voor de 8-, 12- en 24-weekse behandeling, $p < 0,0001$ in alle gevallen).
- Patiënten die SOF/LDV in combinatie met ribavirine gebruiken hebben daarentegen een lagere PRO score aan het einde van hun behandeling in vergelijking met de baseline situatie. De afname is tot -5,5% ongeacht de

behandelduur ($p < 0,0001$).

- In een multivariabele analyse is ribavirine gebruik een onafhankelijke voorspeller voor de verslechtering van PRO (bèta tot $-5,9\%$; $p < 0,0001$).
- Patiënten met een virale onderdrukking (SVR12) tonen een significante verbetering van de PRO na afloop van de behandeling (tot $+8,3\%$; $p < 0,0001$).

Samenvattend

Een interferonvrije behandeling in de vorm van sofosbuvir met ledipasvir, sofosbuvir met daclatasvir, of sofosbuvir met simeprevir gedurende 12 weken bij CHC genotype 1 patiënten (therapienaïef of eerder behandeld, met of zonder cirrose) leidt in verschillende studies tot een bijna maximale SVR12 variërend van 95% tot 100%. Het verkorten van de behandeling van SOF/LDV tot 8 weken kan leiden tot een hoger kans op relaps. Echter, dit is niet het geval bij therapie-naïeve non-cirrotische patiënten met GT1 die voor de aanvang van de behandeling een HCV RNA hebben van minder dan 6 miljoen IU/ml is de kans op relaps niet hoger dan een behandeling van 12 weken.

Daarnaast is SOF/LDV ook effectief gebleken bij patiënten met een co-infectie van HIV en bij patiënten met gecompenseerde cirrose of na levertransplantatie. Toevoeging van ribavirine aan SOF/LDV leidt niet tot een nog hogere responspercentage maar vermindert wel de *patient reported outcome* en hiermee de kwaliteit van leven.

Genotype 3

SVR12

De combinatie sofosbuvir/ledipasvir al of niet met ribavirine bij CHC patiënt GT3 met of zonder cirrose is beperkt onderzocht. Volgens de EPAR van Harvoni® zijn alleen gegevens over de primaire uitkomstmaat (SVR12) beschikbaar van therapie-naïeve patiënten. Van eerder behandelde patiënt is alleen melding gemaakt over het optreden van relaps.³⁶

De gunstige effecten van 12 weken behandeling met SOF/LDV bij therapie-naïeve patiënten is laag te noemen, namelijk 64%, slechts 16 van de 25 patiënten bereikte de primaire uitkomstmaat. Toevoegen van ribavirine leidt wel tot een hoge respons, een behandeling van 12 weken resulteerde in een SVR12 van 100% (26/26). Dit is inclusief de 5 patiënten met cirrose.

Tijdens de beoordeling heeft de fabrikant aanvullende data van de hierboven genoemde (ELECTRON-2) studie aangeleverd. In de interim analyse van het klinische studierapport (d.d. 6 maart 2015) zijn ook SVR12 data te vinden van de groep therapie-ervaren patiënten met GT3: 41/50 (82%) van de patiënten bereikte een SVR12 na 12 weken behandeling met SOF/LDV+RBV.

Bij therapie-ervaren patiënten met GT3 meldt EMA dat 7 van de 50 patiënten (14%) een relaps heeft na een behandeling van 12 weken met SOF/LDV+RBV.

In de CSR van de ELECTRON-2 studie zijn de volgende data te vinden: De relaps percentages voor de therapie-naïeve groepen zijn 33% (8/24; SOF/LDV 12 weken) en 4% (1/25; SOF/LDV+RBV 12 weken). Voor de therapie ervaren groep is dat 16% (8/49; SOF/LDV+RBV 12 weken). Met andere woorden: er is een significante groep die een terugval heeft, met name bij de therapie ervaren groep zonder ribavirine.

O.a. op basis van deze onderzoeksdata en in vitro aannames is de CHMP tot een doseringsadvies voor genotype 3 gekomen van SOF/LDV+RBV voor 24 weken. Opgemerkt wordt dat deze behandelduur niet in een klinische studie is onderzocht.³⁶

Daclatasvir bij GT3

Bij de literatuursearch is ook een recent gepubliceerde (fase III) studie gevonden over daclatasvir.³⁸ In de ALLY-3 studie zijn patiënten met CHC genotype 3 onderzocht die behandeld zijn met daclatasvir 60 mg plus sofosbuvir 400 mg eens per dag gedurende 12 weken. De onderzochte populatie omvat zowel therapie-naïeve (TN) als eerder behandelde (therapie-ervaren; TE) patiënten. De SVR12 van de TN patiënten is 90% (91/101) en die van de TE patiënten 86% (44/51). Patiënten zonder cirrose hebben een hogere SVR12 dan degenen met cirrose: 96% (105/109) respectievelijk 63% (20/32).

Vijf van de zeven patiënten in de studie die eerst geen virologisch respons hadden op een sofosbuvir-bevattend schema, bereikten wel een SVR12 met de combinatie van daclatasvir met sofosbuvir. Verder hebben 16/152 (11%) van de patiënten een relaps: 7/51 (14%) eerder behandelde patiënten en 9/100 (9%) therapie-naïeve patiënten.

Sofosbuvir+ribavirine bij GT3

In het farmacotherapeutisch rapport van daclatasvir is het volgende opgemerkt over de effectiviteit van de combinatie SOF+RBV bij genotype 3.²⁸

'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 – therapie-naïef, 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 therapie-naïeve 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 therapie-naïeve patiënten. Bij de subgroep non-cirrotische therapie-naïeve 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.'

Samenvattend

Sofosbuvir/ledipasvir is beperkt onderzocht bij patiënten met GT3. Bij therapie-naïeve patiënten bereikte slechts 63% (16/25) van de patiënten een SVR12 na een behandeling met SOF/LDV (12 weken). Toevoegen van ribavirine leidt wel tot een hoge respons, namelijk 100% (26/26). Ongepubliceerde onderzoeksgegevens laten zien dat 82% (41/50) van de therapie ervaren patiënten een SVR12 bereikte na 12 weken behandelen met SOF/LDV+RBV. Volgens de CSR zijn de relaps percentages voor de therapie naïeve groepen: 4% (SOF/LDV+RBV) en 33% (SOF/LDV). Voor de therapie ervaren groep is dat 16% (SOF/LDV+RBV; EPAR gaf 14% aan).

In de onlangs gepubliceerde ALLY-3 studie is SOF+DCV 12 weken onderzocht bij 152 GT3 patiënten. De SVR12 data van de diverse subgroep zijn als volgt: TN patiënten 90% (91/101); TE patiënten 86% (44/51); patiënten zonder cirrose 96% (105/109) en patiënten met cirrose 63% (20/32).

Daar sofosbuvir in combinatie met ribavirine relatief lage SVR-percentages laat zien in de range van 30% tot 62%, is de combinatie SOF+DCV (12 weken) effectiever dan SOF/RBV. Ten opzicht van SOF/LDV hebben de data van SOF+DCV een hogere zeggingskracht omdat de gepubliceerde data getoetst zijn bij het peer-review proces.

Opgemerkt wordt dat de aanbevolen behandelduur bij GT3 24 weken is, zowel voor SOF+RBV, voor SOF+DCV+RBV als voor SOF/LDV+RBV.

Genotype 4

SVR12

De combinatie van sofosbuvir/ledipasvir al of niet met ribavirine bij CHC patiënt met GT4 is beperkt onderzocht.

In de EPAR van Harvoni® is melding gemaakt van de CO-US-337-0117 (NIAID/NIH) studie waarin GT4 patiënten zijn onderzocht.³⁶ Van de 21 deelnemers aan de studie zijn data getoond van 5 patiënten. Alle 5 patiënten hebben een SVR12 na een behandeling van 12 weken met SOF/LDV (5/5; 100%).

Tijdens deze beoordeling heeft de fabrikant aanvullende data van de NIAID/NIH studie aangeleverd. In de interim analyse (klinische studierapport d.d. 16 februari 2015) zijn SVR12 data te vinden van de hele onderzoeksgroep: na 12 weken behandeling met SOF/LDV bereikte 20/21 patiënten (95%) SVR12.

Aanvullend op de NIAID/NIH studie heeft de fabrikant ook de CSR van een ander, niet eerder betrokken studie beschikbaar gesteld. In de GS-US-337-1119 studie (omvat zowel TN als TE patiënten) bereikte 41/44 (93%) patiënten een SVR12 na 12 weken behandelen met SOF/LDV. Bij 3 patiënten (7%) is relaps geconstateerd.

Simeprevir met pegIFN en ribavirine bij GT4

In het farmacotherapeutisch rapport van simeprevir (Olysio®) zijn de voorlopige data van de RESTORE studie besproken.⁴⁴ De resultaten van deze open label, eenarmige, fase III onderzoek zijn inmiddels gepubliceerd.⁴⁵ Kenmerken van deze studie zijn: patiënten met CHC GT4, therapienaïef of eerder behandeld (i.e. HCV relapser dan wel non-reponders), met gecompenseerde leverziekte, geen co-infectie. Interventie: simeprevir 1dd 150 mg in combinatie met pegIFN+RBV gedurende 12 weken, gevolgd door 12-36 weken pegIFN+RBV; n=107.

Uit de RESTORE studie is gebleken dat een simeprevir bevattende combinatie behandeling bij GT4 patiënten resulteerde in een SVR12 van 65% (70/107) bij de hele patiëntenpopulatie, 83% (29/35) bij therapienaïeve patiënten, 86% (19/22) bij patiënten met een recidief, 60% (6/10) bij eerdere partiële responders en 40% (16/40) bij eerdere nulresponders.^{44 45}

De conclusie in het rapport van simeprevir luidt dan ook: Bij de behandeling van chronische hepatitis C genotype (1 en) 4 heeft simeprevir in combinatie met pegIFN en ribavirine een gelijke therapeutische waarde als sofosbuvir in combinatie met pegIFN en ribavirine.

Sofosbuvir met pegIFN 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).⁴⁴

Daclatasvir met pegIFN en ribavirine bij GT4

In het farmacotherapeutisch rapport van daclatasvir (Daklinza®) zijn de niet gepubliceerde data van de fase III 'COMMAND4'-trial (AI444-042) besproken aan de hand van het finale CSR (n=152).²⁸ Op 04-03-2015 is deze studie nog niet gepubliceerd.

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 geïncludeerd, 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).

In het farmacotherapeutische rapport van daclatasvir is vermeld: 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.²⁸

Samenvattend voor GT4:

Van sofosbuvir/ledipasvir zijn SVR12 data beschikbaar van in totaal 65 patiënten met GT4 uit 2 ongepubliceerde studie (21+44 patiënten). De SVR12 van deze twee studies zijn 95% en 93%.

Ondanks het feit dat het om interim data gaan die niet gepubliceerd zijn in een peer reviewed tijdschrift kan worden aangenomen dat de effectiviteit van SOF/LDV bij genotype 4 voldoende is onderbouwd.

Conclusie

Op basis van indirecte vergelijkingen van studies met patiënten met verschillende karakteristieken wat betreft prognostische factoren kan, over de populatie therapie-naïeve patiënten met HCV **genotype 1**, geen klinische voordeel op basis van gevonden responspercentage worden uitgesproken voor één van de interferonvrije combinaties, dat wil zeggen sofosbuvir met ledipasvir; sofosbuvir met daclatasvir; of sofosbuvir met simeprevir. Een behandeling van 12 weken met een van deze combinaties leidt tot een SVR12 variërend van 95% tot 100% in de studies. Het verkorten van de behandeling van sofosbuvir/ledipasvir tot 8 weken kan leiden tot een hoger kans op relaps. Echter, dit is niet het geval bij de subgroep van therapie-naïeve non-cirrotische patiënten die voor de aanvang van de behandeling een HCV RNA hebben van minder dan 6 miljoen IU/ml.

Een behandelduur langer dan 12 weken of extra toevoeging van ribavirine leiden in de klinische studies niet tot een verdere toename in virologische respons omdat deze al bijna maximaal is. Een voordeel van sofosbuvir/ledipasvir is dat het ook onderzocht is bij patiënten met een co-infectie van HIV en bij patiënten met gecompenseerde cirrose of na levertransplantatie. Bij deze groep van HIV geïnfecteerden zonder cirrose is de SVR12 98%.

Voor eerder behandelde patiënten met genotype 1 lijken sofosbuvir/ledipasvir en daclatasvir+sofosbuvir en sofosbuvir+simeprevir min of meer gelijkwaardige alternatieven. Toevoeging van ribavirine dan wel verlenging van de behandelduur leiden tot een (kleine) verhoging in responspercentage van sofosbuvir/ledipasvir.

Voor de indicatie binnen **genotype 3** zijn ongepubliceerde data met sofosbuvir/ledipasvir beschikbaar. Een behandeling van 12 weken met sofosbuvir/ledipasvir is weinig werkzaam gebleken. De SVR12 is vergelijkbaar met SOF+RVB en ligt rond de 60%. Toevoeging van ribavirine aan sofosbuvir/ledipasvir 12 weken verbetert de kans op het bereiken van SVR12 in belangrijke mate (variërend tussen 80 en 100%). 12 weken behandeling met sofosbuvir/ledipasvir +ribavirine is even effectief als sofosbuvir+daclatasvir 12 weken.

Voor patiënten met HCV **genotype 4** zijn ongepubliceerde data met sofosbuvir/ledipasvir (12 weken behandeling) beschikbaar. Op basis van deze interim data en de aanname dat de effectiviteit bij genotype 4 vanuit genotype 1 kan worden geëxtrapolerd, wordt aangenomen dat sofosbuvir/ledipasvir ten minste gelijkwaardig is aan de interferonvrije combinaties van sofosbuvir+daclatasvir of sofosbuvir+simeprevir±ribavirine.

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1 Evidentie

Tabel 5: Ongunstige effecten van sofosbuvir/ledipasvir vergeleken met standaard (interferon-vrije) behandelingen bij patiënten met chronische hepatitis C.^{36 27,28}

	SOF/LDV±RBV	SOF+DCV±RBV	SOF+SMV±RBV	SOF+RBV
meest frequent	Hoofdpijn. Vermoeidheid	Misselijkheid. Vermoeidheid. Hoofdpijn.	Vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid.	Verlaagd hemoglobine. Slapeloosheid. Hoofdpijn. Misselijkheid. Verhoogd bloed bilirubine. Vermoeidheid, prikkelbaarheid.
Ernstig	Anemie* acute mesenteriale veneuze trombose, factor VIII inhibitie, salpingitis, hoofdpijn	Anemie*	Verhoogd bloedamylase en bilirubine	Anemie

Afkortingen: SOF=sofosbuvir; LDV=ledipasvir; DCV=daclatasvir; PR=gepegyleerd interferon α2a of -2b + ribavirine; RBV=ribavirine; SMV=simeprevir

* Anemie werd alleen geconstateerd bij behandeling in combinatie met ribavirine.

3.3.2

Discussie

In de klinische studies rapporteerden de meeste patiënten (67%-92%) tenminste 1 bijwerking. Vermoeidheid en hoofdpijn kwamen het vaakst voor bij patiënten behandeld met sofosbuvir/ledipasvir. Wanneer sofosbuvir/ledipasvir werd onderzocht in combinatie met ribavirine, waren de meest frequente bijwerkingen van de combinatietherapie met sofosbuvir/ledipasvir+ribavirine consistent met het bekende veiligheidsprofiel van ribavirine, zonder een toename van de frequentie of ernst van de verwachte geneesmiddelbijwerkingen. Bekende bijwerkingen van ribavirine zijn: moeheid, hoofdpijn, misselijkheid, slapeloosheid, geïrriteerd raken, huiduitslag, jeuk, hoesten en anemie. In totaal zijn 6 ernstige bijwerkingen (≥graad 3) gemeld bij 5 patiënten in de klinische studies.

Over het algemeen werd de behandeling SOF/LDV±RBV goed verdragen bij een behandeling van 12 weken. Zowel in de ION-1 studies als in de ION-2 studie is niemand uit deze groepen voortijdig gestopt met de behandeling door bijwerkingen. In de ION-3 studie zijn 2/216 mensen eerder gestopt met de behandeling, 1 door het optreden van arthralgie en 1 vanwege longkanker. Bij de groepen die 24 weken zijn behandeld (ION-1) zijn 10 mensen voortijdig gestopt met de therapie door bijwerkingen (4/127 uit de groep van SOF/LDV en 6/217 uit de groep van LDV/SOF+RBV).

Interferon-bevattende behandelingen werden minder goed verdragen dan de interferonvrije behandelingen.⁴⁴ In vergelijking met de andere interferonvrije behandelingen is het bijwerkingenprofiel van sofosbuvir/ledipasvir grotendeels vergelijkbaar.

3.3.3

Conclusie

De ongunstige effecten van een interferon-bevattende behandeling is groter dan die van een interferonvrije behandeling. De ongunstige effecten van sofosbuvir/ledipasvir komen overeen die van simeprevir+sofosbuvir en daclatasvir+sofosbuvir.

3.4

Ervaring

Tabel 6: Ervaring met sofosbuvir/ledipasvir en de vergeleken behandelingen (als onderdeel van de combinatiebehandeling).

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

3.4.1

Conclusie

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

3.5

Toepasbaarheid

Voor de toepasbaarheid van daclatasvir, simeprevir en sofosbuvir (Sovaldi®): zie farmacotherapeutisch rapport van daclatasvir.²⁸

Sofosbuvir/ledipasvir²⁷

Contra-indicaties

Gelijktijdige gebruik van rosuvastatine of St. Janskruid (*Hypericum perforatum*).

Specifieke groepen

Veiligheid en werkzaamheid van sofosbuvir/ledipasvir zijn niet vastgesteld bij personen jonger dan 18 jaar.

Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over het gebruik van ledipasvir, sofosbuvir of de combinatie ervan bij zwangere vrouwen. Gebruik tijdens zwangerschap wordt ontraden.

Dosisaanpassing is niet nodig bij:

- ouderen
- mensen met een lichte of matig-ernstige nierfunctiestoornis (eGFR >30 ml/min/1,73 m²)

- mensen met een lichte, matig-ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-Turcotte [CPT]-klasse A, B of C). Veiligheid en werkzaamheid van sofosbuvir/ledipasvir zijn vastgesteld bij patiënten met gedecompenseerde cirrose.

Interacties

Ledipasvir en sofosbuvir zijn substraten voor P-gp en BCRP. Vanwege een verminderd therapeutisch effect daarom niet gelijktijdig toedienen met krachtige inductoren van P-gp of BCRP zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital, en sint-janskruid. Ook de combinatie met modafinil wordt niet aanbevolen.

Sofosbuvir/ledipasvir kan wél gelijktijdig worden toegediend met middelen die P-gp of BCRP remmen.

Sofosbuvir/ledipasvir verhoogt de blootstelling aan tenofovir, met name als dit gecombineerd wordt met een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat). Patiënt (met name bij nierfunctiestoornissen) controleren op tenofovir gerelateerde bijwerkingen.

Voor specifieke geneesmiddelen interacties tussen DAA (HCV middelen) en cART (HIV middelen): zie behandelrichtlijn van de NVHB.

Waarschuwingen en voorzorgen

De werkzaamheid van sofosbuvir/ledipasvir is niet onderzocht bij patiënten met HCV genotype 2, 5 en 6 en mag daarom volgens de registratieautoriteit niet worden gebruikt bij patiënten met een infectie met deze genotypen.

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

Gelijktijdig gebruik van sofosbuvir/ledipasvir en amiodaron heeft geleid tot gevallen van ernstige symptomatische bradycardie, en in een geval zelfs tot fatale hartstilstand. Gelijktijdige toediening van amiodaron met sofosbuvir (in combinatie met andere DAA) wordt afgeraden.

3.5.1

Discussie

Daclatasvir, sofosbuvir, ledipasvir en simeprevir kennen beperkingen in toepasbaarheid met name vanwege interacties op het niveau van substraten (CYP3A4, P-gp etc). Sofosbuvir kan bij alle genotypen worden toegepast, alsmede bij patiënten met co-infectie met HIV en bij levertransplantatie. Ledipasvir is alleen in combinatie met sofosbuvir (met of zonder ribavirine) onderzocht.

Sofosbuvir/ledipasvir en daclatasvir zijn toepasbaar bij HCV genotype 1, 3 en 4.

Daclatasvir is alleen in combinatie met sofosbuvir of in combinatie met pegIFN/ribavirine toepasbaar. Sofosbuvir (al of niet met een ander DAA zoals ledipasvir) kan worden toegepast in combinatie met ribavirine zonder peginterferon bij patiënten die peginterferon niet kunnen verdragen of er niet voor in aanmerking komen. Voor sofosbuvir (als of niet in combinatie met ledipasvir) en daclatasvir geldt een waarschuwing voor bradycardie bij co-medicatie met amiodaron.

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

De toepasbaarheid van sofosbuvir/ledipasvir en die van sofosbuvir+daclatasvir is even groot. De toepasbaarheid van sofosbuvir+simeprevir is kleiner dan bovengenoemde combinaties.

3.6 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) en van de vergeleken behandelingen is hieronder weergegeven.

Tabel 7. Gebruiksgemak van combinatiebehandelingen met ledipasvir (LDV), daclatasvir (DCV), sofosbuvir (SOF) en simeprevir (SMV).

	<i>SOF/LDV (vast combinatie)</i>	<i>SOF+DCV</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	Oraal, s.c., oraal	Oraal, s.c., oraal	Oraal, oraal (oraal)	Oraal, s.c., oraal	Oraal, oraal
Toedieningsfrequentie	1dd	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 (in weken)	12-24 wk*	12-24 wk	24 wk, ev. gevolgd door 24 wk PR op basis van RGT	12-24 wk	12 wk	12 wk, gevolgd door 12 tot 36 wk op basis van RGT	12-24 wk

PR: gepegyleerd interferon en ribavirine; RBV: ribavirine; wk: weken; RGT: response-guided therapy.

* in beperkte gevallen kan een behandeling van 8 worden overwogen.

3.6.1

Discussie

Ledipasvir, sofosbuvir, daclatasvir en simeprevir dienen eenmaal per dag oraal te worden ingenomen. Sofosbuvir/ledipasvir is als een vaste combinatie (co-formulering) beschikbaar. Het aantal in te nemen tabletten (1 tablet SOF/LDV per dag) is hierdoor minder dan bij de andere combinaties (minstens 2 tabletten per dag). Dit verschil is echter niet klinisch relevant.

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. In beperkt aantal gevallen (therapie-naïeve patiënten met GT1 zonder cirrose én een HCV RNA < 6 miljoen IU/ml bij aanvang van de behandeling) kan de behandelduur van SOF/LDV worden beperkt tot 8 weken.

Ribavirine dient tweemaal daags oraal te worden ingenomen, pegIFN wekelijks subcutaan.

Het gebruiksgemak van ledipasvir, sofosbuvir daclatasvir of simeprevir als onderdeel van interferonvrije behandeling is groter dan het gebruiksgemak van behandelingen met interferon en ribavirine. Tussen deze vier middelen onderling bestaan geen grote verschillen in gebruiksgemak, behalve in de beperkte gevallen waarbij sprake is van een kortere behandelduur.

3.6.2

Conclusie

Het gebruiksgemak van een interferonvrije behandeling is groter dan van een interferonbevattende behandeling.

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Bij volwassenen met chronische hepatitis C genotype 1, al dan niet eerder behandeld, heeft de combinatie sofosbuvir/ledipasvir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de interferonbevattende regimes als sofosbuvir in combinatie met gepegyleerd interferon α 2a/2b en ribavirine (PR), en simeprevir in combinatie met PR. De ongunstige effecten van een interferon-bevattende behandeling zijn groter dan die van een interferon-vrije behandeling. Sofosbuvir/ledipasvir heeft een gelijke therapeutische waarde zowel ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir als ten opzichte van sofosbuvir+simeprevir.

Bij volwassenen met chronische hepatitis C genotype 3 is de combinatie sofosbuvir/ledipasvir beperkt onderzocht. Op basis van ongepubliceerde gegevens kan gesteld worden dat sofosbuvir/ledipasvir plus ribavirine een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir. Sofosbuvir/ledipasvir of sofosbuvir+ribavirine zijn minder effectief. Een interferon-bevattende behandeling wordt niet aanbevolen bij genotype 3.

Bij volwassenen met chronische hepatitis C genotype 4 heeft de behandeling met de combinatie sofosbuvir/ledipasvir een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir of sofosbuvir+simeprevir met of zonder ribavirine. Ten opzichte van een interferon-bevattende behandeling zoals daclatasvir+peginterferon en ribavirine, sofosbuvir+peginterferon en ribavirine, en simeprevir+peginterferon en ribavirine heeft de combinatie sofosbuvir/ledipasvir een therapeutische meerwaarde door het ontbreken van peginterferon-gerelateerde bijwerkingen.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 **Nieuw advies voor sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®)**

Bij de behandeling van chronische hepatitis C heeft een interferonvrije combinatie de voorkeur door het ontbreken van interferon gerelateerde bijwerkingen. De vaste combinatie van sofosbuvir/ledipasvir (al of niet met toevoeging van ribavirine) kan worden toegepast bij chronische hepatitis C genotype 1, genotype 3 of genotype 4.

4.2 **Aanpassing advies voor daclatasvir (Daklinza®)**

Bij de behandeling van chronische hepatitis C heeft een interferonvrije combinatie de voorkeur door het ontbreken van interferon gerelateerde bijwerkingen. Daclatasvir in combinatie met sofosbuvir (al of niet met toevoeging van ribavirine) kan worden toegepast bij chronische hepatitis C genotype 1, genotype 3 of genotype 4.

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 Damme P. 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 der Vliet W, 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, Van Veen MG, Prins M, et al. Hepatitis C virus prevalence in The Netherlands: migrants account for most infections. *Epidemiol Infect* 2013;141:1310-7.
5. Saraswat V, Norris S, de Knecht RJ, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 2. *J Viral Hepat* 2015;22 Suppl 1:6-25.
6. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm - volume 2. *J Viral Hepat* 2015;22 Suppl 1:26-45.
7. EMA. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. 2011. Geraadpleegd in maart 2015 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
8. Stichting HIV Monitoring. Monitoring Report 2014. Monitoring of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in the Netherlands. 2015. Geraadpleegd in May 2015 via http://www.hiv-monitoring.nl/files/8914/1527/1076/SHM_Monitoring_report_2014.pdf.
9. van Soest H, Boland GJ, van Erpecum KJ. Hepatitis C: changing genotype distribution with important implications for patient management. *Neth J Med* 2006;64:96-9.
10. de Vries MJ, te Rijdt B, van Nieuwkerk CMJ. Genotype distribution amongst hepatitis C patients in The Netherlands. *Neth J Med* 2006;64:109-13.
11. World Health Organization . Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. 2004. Geraadpleegd in maart 2015 via http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf.
12. Lo Re V 3rd, Kallan MJ, Tate JP et al Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;160(6):369-79
13. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. 2014. Geraadpleegd in maart 2015 via <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
14. Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn hepatitis C monoinfectie. 2011. Geraadpleegd in maart 2015 via http://www.mdl.nl/uploads/240/1336/Richtlijn_HCV_definitief_t.b.v_website.pdf.
15. Berden FAC, Kievit W, Baak LC, et al. Dutch guidance for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in a new therapeutic era. *Neth J Med* 2014;72:388-400.
16. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
17. EMA. CHMP EPAR Assessment Report sofosbuvir (Sovaldi). 2014. Geraadpleegd

- in maart 2015 via
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf).
18. EMA. SPC boceprevir (Victrelis). 2011. Geraadpleegd in maart 2015 via
[http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR -
Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf).
 19. EMA. SPC telaprevir (Incivo). 2014. Geraadpleegd in maart 2015 via
[http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR -
Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf).
 20. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport sofosbuvir (Sovaldi). 2014 via
[http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-
www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1405-
sofosbuvir-sovaldi](http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1405-sofosbuvir-sovaldi).
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. EMA. Summary of product characteristics (SPC) sofosbuvir (Sovaldi). 2014. Geraadpleegd in maart 2015 via
[http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR -
Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf).
 25. Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren. Richtlijn HIV. 2015. Geraadpleegd in mei 2015 via
[http://www.nvvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/10.3. Hepatitis_C%C2%A0%28chr
onisch%29](http://www.nvvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/10.3. Hepatitis_C%C2%A0%28chronisch%29).
 26. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) & Infectious Diseases Society of America (IDSA). AASLD/IDSA richtlijn: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2015. Geraadpleegd in mei 2015 via <http://hcvguidelines.org/full-report-view>.
 27. EMA. Summary of product characteristics (SPC) sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni). 2014. Geraadpleegd in maart 2015 via
[http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR -
Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf).
 28. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport daclatasvir (Daklinza®). 2014. Geraadpleegd in maart 2015 via
[http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-
www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1410-
daclatasvir-daklinza/1410-daclatasvir-
daklinza/daclatasvir+%28Daklinza%29.pdf](http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1410-daclatasvir-daklinza/1410-daclatasvir-daklinza/daclatasvir+%28Daklinza%29.pdf) .
 29. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-98. Inclusief supplementary appendix. Voor studieprotocol zie:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01701401>.
 30. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93. (gecorrigeerde versie). Inclusief supplementary appendix. Voor studieprotocol zie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01768286>.
 31. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-88.

- Inclusief supplementary appendix. Voor studieprotocol zie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01851330>.
32. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic Response Following Combined Ledipasvir and Sofosbuvir Administration in Patients With HCV Genotype 1 and HIV Co-infection. *JAMA* 2015;aheadofprint Feb 23. Inclusief supplementary appendix. Voor studieprotocol zie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01878799>.
 33. Gilead Sciences . Interim Clinical Study Report van GS-US-337-0115 (ION-4 studie). 2015.
 34. Gilead Sciences. Interim Clinical Study Report van de SIRIUS studie. 2015.
 35. Gilead Sciences. Interim Clinical Study Report van GS-US-337-1118. 2015.
 36. EMA. CHMP EPAR Assessment Report sofosbuvir/leipasvir (Harvoni). 2014. Geraadpleegd in maart 2015 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003850/WC500177996.pdf.
 37. Gilead Sciences. Interim Clinical Study Report van GS-US-337-0123 (SOLAR-1 studie). 2015.
 38. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology* 2015;aheadofprint Jan 23. Voor studieprotocol zie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032901>.
 39. Gilead Sciences. Interim Clinical Study Report van GS-US-337-122 (ELECTRON-2 studie). 2015.
 40. Gilead Sciences. Interim Clinical Study Report van NIAID-13-I-0066. Werktitel: A pilot study to evaluate the safety and efficacy of multiple anti-HCV combination therapy in chronically infected hepatitis C patients. 2015.
 41. Gilead Sciences. Interim Clinical Study Report van GS-US-337-1119. Werktitel: A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. 2015.
 42. FDA. Harvoni. Prescribing information. 2015. Geraadpleegd in mei 2015 via http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205834s001lbl.pdf.
 43. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the Ion-1, 2 and 3 clinical trials. *Hepatology* 2015;aheadofprint Jan 23.
 44. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport simeprevir (Olysio®) . 2014. Geraadpleegd in maart 2015 via <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1409-simeprevir-olysio/1409-simeprevir-olysio/simeprevir+%28Olysio%29.pdf>.
 45. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol* 2015;aheadofprint.
 46. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014;383:515-23.
 47. Osinusi A, Kohli A, Marti MM, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after relapse: an open-label pilot study. *Ann Intern Med* 2014;161:634-8.
 48. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection.

- Gastroenterology 2014;146:736-43.
49. Nederlands Genootschap van Maag-darm-leverartsen. Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-C-virusinfectie. 2008. Geraadpleegd in maart 2015 via http://www.mdl.nl/uploads/240/474/7019_krt_md_liver_hepatitis_c_12.pdf.
 50. European AIDS Clinical Society. Guidelines 7.1. 2014. Geraadpleegd in maart 2015 via <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, (bewijsklasse)	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling (behandelduur in weken)	Aantal patiënten	Relevante uitkomst maten	Commentaar, risico op bias
Sofosbuvir/ledipasvir bij volwassen patiënten met chronisch hepatitis C genotype 1 (CHC GT1; HCV RNA > 10.000 IU/ml)						
Afdhal, 2014 ²⁹ (ION-1)	Fase III, gerandomiseerd, multicenter, open label studie. mITT analyse (B)	CHC GT1 (32% 1b), therapienaïef, gemid 16% cirrose (Metavir status F4), geen co-infectie HBV of HIV	SOF/LDV (12 wk) SOF/LDV+RBV (12 wk) SOF/LDV (24 wk) SOF/LDV+RBV (24 wk)	214 217 217 217 (totaal: 865)	SVR12	99 centra in de VS en Europa Open label zonder blinding
GS-US 337-0102						
Afdhal, 2014 ³⁰ (ION-2)	Fase III, gerandomiseerd, multicenter, open label studie. mITT analyse (B)	CHC GT1 (21% 1b), therapie ervaren*, gemid 20% cirrose (Metavir status F4), en 79% GT1a, geen co-infectie HBV of HIV	SOF/LDV (12 wk) SOF/LDV+RBV (12 wk) SOF/LDV (24 wk) SOF/LDV+RBV (24 wk)	109 111 109 111 (totaal: 440)	1 ^e : SVR12 2 ^e : SVR24	64 centra in de VS Open label zonder blinding
GS-US 337-0108						
Kowdley 2014 ³¹ (ION-3)	Fase III, gerandomiseerd, multicenter, open label studie. mITT analyse (B)	CHC GT1 (20% 1b), therapienaïef, geen cirrose (fibrose wel mogelijk), geen co-infectie HBV of HIV.	SOF/LDV (8 wk) SOF/LDV+RBV (8 wk) SOF/LDV (12 wk)	215 216 216 (totaal: 647)	1 ^e : SVR12 2 ^e : non-inferioriteit SOF/LDV (8 wk) t.o.v. de andere 2 armen.	58 centra in de VS Open label zonder blinding
GS-US 337-0109	marge voor non-inferioriteit: 12%					

Osinusi 2015 ³²	Fase IIb, open label, niet gecontroleerd, niet gerandomiseerde, single arm, singel centre studie	CHC GT1 (20% 1b), therapienaïef voor hepatitis C, geen cirrose (fibrose wel mogelijk), geen co-infectie met HBV, wel co-infectie met HIV (stabiele ziekte) ¥.	SOF/LDV (12 wk)	50	SVR12 (plasma HCV RNA <12 IU/ml)	Open label, zonder vergelijkend arm.
ERADICATE	mITT (C)					

Gebruikte doseringen per dag (in alle studies): sofosbuvir (SOF) 400mg; ledipasvir (LDV) 90 mg; ribavirine (RBV): 1000mg tot <75 kg of 1200mg ≥75kg (verdeeld over 2 giften).

SVR12: sustained virological respons op 12 weken; i.e. HCV RNA niveau < 25 IU/ml (LLOQ) 12 weken na de laatste studiemedicatie; uitzondering: ERADICATE studie.

mITT: modified intention to treat populatie = randomisatie populatie die minstens 1 dosis studiemedicatie heeft gebruikt.

*therapie ervaren patiënten in ION-2 studie: patiënten zijn onvoldoende virologische onderdrukt na een behandeling met PR, of met PR in combinatie met een NS3/4A protease remmer (boceprevir of telaprevir); 52% van de patiënten gebruikte een protease remmer (en virologisch gefaald). PR: peginterferon plus ribavirine.

De vier vragenlijsten zijn: Short-Form-36 (SF-36), Functionnal Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue (FACIT-F), Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV version (CLDQ-HCV) en Work Productivity and Activity Index: Specific Health Problem (WPAI: SHP). De PRO (patient reported outcome) is een gecombineerde uitkomstmaat waarin de resultaten van deze 4 vragenlijsten zijn samengevoegd.

¥ ERADICATE: 37 van de 50 geïncludeerde patiënten gebruiken een combinatie van HIV remmende geneesmiddelen (tenofovir, emtricitabine, efavirenz, raltegravir, rilpivirine) en zijn virologisch onderdrukt (CD4 > 100 cellen/mm³; HIV RNA < 50 kopieën/ml). 13 patiënten ontvingen geen antiretrovirale behandeling maar waren lange-termijn niet progressief met een stabiel CD4 celaantal met HIV RNA <500 kopieën/mL of CD4 >500 cellen/mm³.

Volwassenen met CHC (GT 1 of) GT 4

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, (bewijsklasse)	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling (behandelduur in weken)	Aantal patiënten	Relevante uitkomst maten	Commentaar, risico op bias
EPAR Harvoni® 2014 ³⁶ (subgroep van de SOLAR-1 populatie)	(Fase II, multicenter, open label RCT_	CHC GT1 of GT4 (n=12), wel of niet eerder behandeld voor CHC, met gevorderde leverziekte.* Geen co-infectie HBV of HIV.	SOF/LDV + RBV (12 wk) SOF/LDV + RBV (24 wk)	163 143	SVR12	Voorlopige data. Studie nog niet afgerond en gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift. Geen data beschikbaar van de groep met een behandeling van 24 wk.
EPAR Harvoni® 2014 ³⁶ (subgroep van de NIAID/NIH studie CO-US-337-0117)		HCV GT4 (13 TN, 8 TE, in totaal 6 met cirrose)	SOF/LDV (12 wk)	21	SVR12	Voorlopige data van een lopende studie.

* gevorderde leverziekte zijn ziekte die behoren tot één van de volgende 7 groepen: gecompenseerde cirrose (CPT B en C), post-transplantatie (geen cirrose, CPT B, CPT C, fibrosing cholestatic hepatitis).

Volwassenen met CHC GT 3

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, (bewijsklasse)	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling (behandelduur in weken)	Aantal patiënten	Relevante uitkomst maten	Commentaar, risico op bias
EPAR Harvoni 2014 ³⁶ (subgroep van ELECTRON 2 populatie)	Fase II, Open label	CHC GT3, Therapienaïef, met en zonder cirrose	SOF/LDV (12 wk) SOF/LDV+RBV (12 wk)	25 26	SVR12	Voorlopige data. Studie nog niet afgerond en gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift.
Nelson 2015 ³⁸ (ALLY-3)	Fase III, niet-gerandomiseerde, multicenter, twee-armige open label studie	CHC GT3, therapienaïef (n=101) of therapie ervaren (n=51) Gem. 21% met cirrose	DCV/SOF (12 wk)	151	SVR12	31 centra in de VS Open label zonder blinding Geen randomisatie

Bijlage 2: Overzicht ondersteunende studies

Eerste auteur, jaar van publicatie		Reden van niet nader beschreven
Lawitz 2014 ⁴⁶	LONESTAR: SOF/LDV±RBV in therapie naïeve of eerder behandelde met hepatitis C, GT-1 (n=100)	Open label fase II studie. Er zijn data van fase III studies beschikbaar om de werkzaamheid aan te tonen.
Osinusi 2014 ⁴⁷	SYNERGY: LDV+SOF in patiënten met chronische HCV GT-1 die een relaps hebben na SOF+RBV (n=14)	Open label fase IIa studie; onderzoek met 14 patiënten. Er zijn data van fase III studies beschikbaar om de werkzaamheid aan te tonen.
Gane 2014 ⁴⁸	ELECTRON-1: SOF/LDV±RBV of SOF/GS-9669+RBV in therapie naïeve of eerder behandelde met hepatitis C, GT-1. GS-9669 is een NS5B remmer. (n=113)	Open label fase II studie.
Younossi 2015 ⁴³	Meta-analyse van 3 fase III studies (ION-1, ION-2 en ION-3) voor <i>Patient Reported Outcome</i> .	<i>Patient Reported Outcome</i> is geen primaire uitkomstmaat.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie	Datum	Titel, ref
EMA	2014	Samenvatting van de productkenmerken sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®). ²⁷
EMA	2014	European Public Assessment Report (EPAR) sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®). ³⁶
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)	2011	Richtlijn hepatitis C mono-infectie. ¹⁴
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)	2008	Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-C-virusinfectie. ^{49 15}
European Association for the Study of the Liver (EASL)	April 2014	EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. ⁵⁰
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) & Infectious Diseases Society of America (IDSA)	2015	Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. ²⁶
Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren	Januari 2015	Richtlijn HIV; paragraaf 10.3 Hepatitis C (chronisch). ²⁵
European AIDS clinical society (EACS)	Oktober 2013	Guidelines v7.0 October 2013. ⁵⁰

Bijlage 4: Overzicht interim klinische studierapporten (niet gepubliceerde data)

Ongepubliceerde data, beschikbaar gesteld door Gilead

Studie	kenmerken	HCV genotype(n)	n	cirrose
GS-US-337-0115 ³³ Fase III ION-4	Patiënten met co-infectie HCV/HIV zowel therapienaïef als therapie ervaren voor HCV	GT1 GT4	327 8	20%
GS-US-337-1118 ³⁵ Fase II	Therapie ervaren patiënten: eerder gefaald op SOF+PR Groep 1: SOF/LDV+RBV 12 weken (enige met data)	GT1 (GT3)	50 (1)	27,5%
NIAID-13-I-0066 ⁴⁰ Fase IIa NIAID/ NIH studie	Groep E 40% therapie ervaren patiënten (eerder gefaald op SOF+PR)	GT4	22	29%
GS-US-337-1119 ⁴¹ Fase II	groep 1 en 2 (=GT4) 50% TE: gefaald op IFN ±RBV en/of een HCV NS3/NS4A proteaseremmer	GT4 (en 5)	44 (41)	23%
GS-US-337-0123 ³⁷ Fase II SOLAR-1	7 groepen met verschillende stadia van leverproblemen (peri lever transplantie); TN of TE	GT1 GT4	334 5	CPT/tx
GS-US-337-0121 ³⁴ Fase II SIRIUS	Therapie ervaren patiënten (gefaald op PI+PR of PR) met cirrose A) SOF/LDV 24 weken, of B) placebo 12 weken, dan SOF/LDV+RBV12 weken.	GT1	154	ja
GS-US-337-0122 ³⁹ Fase II ELECTRON-2	In totaal 15 groepen met 410 patiënten waarvan 358 geanalyseerd. Voor GT3: groep 3, 4 en 6 in cohort 2. - groep 3: TN; SOF/LDV 12 wk - groep 4: TN; SOF/LDV+RBV - groep 6: TE; SOF/LDV+RBV	o.a. GT3	25 26 51	16% 23% 44%
Indien niet nader gespecificeerd is de interventie 12 weken behandelen met sofosbuvir/ledipasvir.				



Zorginstituut Nederland

Kostenconsequentieraming sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) bij de behandeling van Chronische hepatitis C

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

Datum 18 mei 2015
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2014150858
Volgnummer	2015026740
Opdrachtgever Contactpersoon	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport mevr. J. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Auteur	S.M.C. Vijgen

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

1 Uitgangspunten—7

1.1 Aantal patiënten—7

1.2 Substitutie—8

1.3 Kosten per patiënt per jaar per behandelregime—10

1.4 Marktpenetratie & overzicht aannames—11

2 Kostenconsequentieraming—13

2.1 Kostenconsequentieraming—13

2.2 Indicatieverbreding—14

3 Conclusie—15

4 Referenties—17

Inleiding

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

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde/meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandelingen.

Geregistreerde indicatie

Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) is geregistreerd voor behandeling van volwassen patiënten met 'Chronische hepatitis C'.

De patiëntenpopulatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd betreft volwassenen met chronische hepatitis C infectie (genotype 1, 3 of 4), therapie-naïef of gerecidiveerd na eerdere behandeling, eventueel met levercirrose en/of co-infecties.

Vergelijkende behandelingen

Tot voor kort werden patiënten met deze aandoening voornamelijk behandeld met een combinatie van pegInterferon-alfa (IFN) en ribavirine (RBV) en afhankelijk van genotype toevoeging van een protease remmer (telaprevir of boceprevir). Recent zijn verschillende interferonvrije behandelingen voor chronische hepatitis C virus op de markt gekomen (sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir). Patiënten met HCV worden waarschijnlijk steeds vaker behandeld met deze nieuwe interferonvrije middelen.

Gezien de recente Europese richtlijn van de EASL² en de voorgaande beoordelingen van Zorginstituut Nederland over sofosbuvir, simeprevir en daclatasvir 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 ribavirine en pegIFN, de combinatie sofosbuvir met simeprevir en de combinatie sofosbuvir met daclatasvir.

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 zijn daarom een vergelijking met sofosbuvir met ribavirine en sofosbuvir met daclatasvir aangewezen als vergelijkende behandeling.

Voor genotype **4** dient te worden vergeleken met sofosbuvir in combinatie met peginterferon en ribavirine, simeprevir in combinatie met peginterferon en ribavirine en sofosbuvir in combinatie met daclatasvir.

Conclusie therapeutische waarde

Bij patiënten met genotype 1, al dan niet eerder behandeld, heeft sofosbuvir/ledipasvir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de

interferonbevattende regimes als sofosbuvir in combinatie met gepegyleerd interferon α 2a/2b en ribavirine (PR), en simeprevir in combinatie met PR. De ongunstige effecten van een interferon-bevattende behandeling zijn groter dan die van een interferon-vrije behandeling. Sofosbuvir/ledipasvir heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van daclatasvir in combinatie met sofosbuvir en ten opzichte van simeprevir in combinatie met sofosbuvir.

Bij patiënten met genotype 3 is de combinatie sofosbuvir/ledipasvir beperkt onderzocht. Op basis van ongepubliceerde gegevens kan gesteld worden dat sofosbuvir/ledipasvir plus ribavirine een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van sofosbuvir + daclatasvir. Sofosbuvir/ledipasvir of sofosbuvir+ribavirine zijn minder effectief. Een interferon-bevattende behandeling wordt niet aanbevolen bij genotype 3.

Bij genotype 4 heeft de behandeling met sofosbuvir in combinatie met ledipasvir een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van sofosbuvir in combinatie met daclatasvir of sofosbuvir in combinatie met simeprevir met of zonder ribavirine. Ten opzichte van een interferon-bevattende behandeling zoals daclatasvir met peginterferon en ribavirine, sofosbuvir met peginterferon en ribavirine, en simeprevir met peginterferon en ribavirine heeft sofosbuvir in combinatie met ledipasvir een therapeutisch meerwaarde door het ontbreken van peginterferon-gerelateerde bijwerkingen.

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

Volgens de geregistreerde indicatie komen alleen volwassen patiënten met chronische hepatitis C virus infectie (HCV) met genotype 1, 3 of 4 in aanmerking voor behandeling met sofosbuvir/ledipasvir. Onderscheid kan verder worden gemaakt in therapienaïef of gerecidiveerd na eerdere behandeling, eventueel met levercirrose en/of co-infecties.

Het aantal mensen van 15-79 jaar met chronische HCV-infectie in Nederland wordt geschat op 0,22% (minimal 0,07%, maximaal 0,37%) corresponderend met 28100 (minimaal 9600, maximaal 48000) HCV geïnfecteerden in Nederland. [Vriend 2013]. Geëxtrapoleerd naar alle leeftijdsgroepen is de anti-HCV prevalentie (mensen positief getest voor het antilichaam) in 2009 geschat op 0,18% en een viremische prevalentie van 0,13% voor Nederland. [Saraswat] Vanwege gebrek aan klinische symptomen wordt verondersteld dat bij 55-60% van de patiënten in Nederland HCV is vastgesteld [Hatzakis]. Ten tijde van de vergoedingsaanvraag voor sofosbuvir (Sovaldi®) werd geschat (op basis van ribavirine GIP data) dat van 2008 t/m 2012 jaarlijks rond de 1.000 patiënten behandeld werden.⁵ Als ook rekening gehouden zou worden met de patiënten die met behandeling gewacht hadden tot andere effectievere middelen op de markt kwamen, dan werd er uitgegaan van jaarlijks circa 1.500 patiënten.

Bij HCV zijn 6 genotypen (GT) bekend waarvan GT1 tot GT4 het meest in Nederland voorkomen. GT5 en GT6 komen zelden voor in Nederland. Circa 50% van de patiënten heeft GT1, 30% GT3, 10% GT2 en 10% GT4.⁵ Gezien de therapeutische gelijke waarde bij GT1, GT3 en GT4 patiënten wordt er in deze KCR vanuit gegaan dat sofosbuvir/ledipasvir bij alle drie de genotypen wordt ingezet.

De fabrikant maakt in de kostenconsequentieraming onderscheid in de mate van leverfibrose (Metavir scores F0 t/m F4). De richtlijnen geven namelijk aan dat patiënten met gevorderde fibrose (Metavir score F3 of F4) en patiënten met klinisch significante extra-hepatische verschijnselen (symptomatische cryoglobulinemie of HCV immuun complex nefropathie) met voorkeur behandeld dienen te worden voor hun HCV infectie. Een behandeling is gerechtvaardigd bij patiënten met matige fibrose (Metavir score F2). Voor patiënten met minimale of geen fibrose (Metavir scores F0-F1) kan een eventuele behandeling worden uitgesteld, de indicatie voor en de timing van de therapie wordt individueel bepaald.^{2,3} Ervan uitgaande dat momenteel op basis van de richtlijnen alleen nog de HCV patiënten met matige (F2) en gevorderde (F3 en F4) fibrose behandeld worden met interferon, nemen we aan dat het aantal chronische HCV patiënten met matige tot gevorderde fibrose zich bevindt tussen de 1.000 en 1.500 patiënten. De verdeling van patiënten naar fibrosescore is als volgt: 24,9% F0; 26% F1; 16,1% F2; 16,8% F3; 16,2% F4 (= cirrose).

Verder worden in deze KCR drie scenario's doorgerekend. Het eerste scenario (scenario A) gaat er van uit dat alleen patiënten met chronische HCV (genotype 1,3 of 4) en Metavirscore 3 en 4 behandeld worden met ledipasvir/sofosbuvir. Daarnaast wordt een scenario doorgerekend waarin er aangenomen wordt dat (volgens de richtlijnen) alleen patiënten met chronische HCV (genotype 1,3 of 4) en fibrosescore 2 t/m 4 behandeld worden met sofosbuvir/ledipasvir (scenario B). Daarnaast wordt de impact op het farmaciebudget in kaart gebracht als ook F0, F1 en F2 patiënten

met chronische HCV (genotype 1,3 of 4) behandeld zouden worden (scenario C).

Om de patiëntenaantallen van deze subgroepen te bepalen worden de volgende aannames gedaan:

- Verdeling genotypen zijn als volgt: 50% GT1, 10% GT2, 30% GT3, 10% GT4,5 en 6.⁵
- De verdeling van patiënten naar fibroscore is als volgt: 24,9% F0, 26% F1, 16,1% F2; 16,8% F3; 16,2% F4 (14,6% gecompenseerde cirrose en 1,7% gedecompenseerde cirrose) op basis van schattingen van de fabrikant.
- Het eerder geschatte aantal chronische HCV patiënten van 1.000 tot 1.500 jaarlijkse patiënten zijn patiënten met matige tot gevorderde fibrose (F2 t/m F4). Omdat 50% van de patiënten F2 t/m F4 is en de overige patiënten F0/F1, benader je het aantal F0/F1/F2/F3/F4 patiënten door 1.000 tot 1.500 te verdubbelen.

Deze KCR van sofosbuvir/ledipasvir gaat dus uit van meerdere scenario's.

Scenario A: patiënten met chronische HCV, genotype 1, 3 of 4 en F3 en F4. Het gaat in dit scenario dus om 90% (GT1+GT3+GT4) van de 1.000-1.500 patiënten dus 900-1.350 patiënten. Hiervan is twee derde F3 of F4 (16,8+16,2%/50%), dus **594-891 patiënten**.

Scenario B: patiënten met chronische HCV, genotype 1,3 of 4 en F2 t/m F4. Het gaat in dit scenario dus om 90% (GT1+GT3+GT4) van de 1.000-1.500 patiënten (F2 t/m F4), dus **900-1.350 patiënten**.

Scenario C: alle patiënten met chronische HCV en genotype 1 of genotype 4 ongeacht fibroscore.

Ervan uitgaande dat het genoemde aantal patiënten van 1.000-1.500 alleen de HCV patiënten met fibroscore 2 t/m 4 betreffen en dat dit circa 50% uitmaakt van het totaal aantal chronische HCV patiënten, wordt het totaal aantal chronische HCV patiënten (F0 t/m F4) geschat op 2.000-3.000 patiënten. Circa 90% hiervan betreft genotype 1, 3 of 4, dus **1.800-2.700 patiënten**.

In bovenstaande berekeningen is nog geen rekening gehouden met alle nieuwe middelen op dit gebied. Het aantal patiënten zijn maximale aannames. Sofosbuvir/ledipasvir klaart het virus waardoor het waarschijnlijk is dat de patiëntenaantallen op den duur jaarlijks zullen afnemen. Hier kan nu vanwege ontbrekende data nog geen valide uitspraak over worden gedaan.

1.2

Substitutie

Vanwege de vele recente ontwikkelingen op het gebied van hepatitis C is het momenteel niet goed te bepalen wat de huidige standaardbehandeling is in de klinische praktijk. Dit kan geïllustreerd worden door de EASL aanbevelingen voor HCV behandeling zoals gepresenteerd in onderstaande tabel.

Genotype	Voorbehandeling	Bewijs	Therapie	
GT1 (a&b)	TN en TE	1	A1	SOF+PR (12 wk)
		2	A1/2	SMV (12 wk)+PegINF (24-48 wk) [A1], behalve GT1a en detecteerbare Q80k [A2]
		3	B1	DCV (12-24 wk) +PR (24 wk), alleen in GT1b
		4	B2	SOF+RVB (24 wk) als interferon niet
		5	B1	SOF+SMV±RBV (12 wk), als interferonvrij behandeling nodig is
		6	B1	SOF+DCV (12 wk in TN, 24 wk in TE)

GT3	TN en TE	1	A2	SOF+PR (12 wk)
		2	A2	SOF+RVB (24 wk)
		3	B1	SOF+DCV (12 wk in TN, 24 wk in TE)
GT4	TN en TE	1	B1	SOF+PR (12 wk)
		2	B1	SMV (12 wk)+PegINF (24-48 wk)
		3	B1	DCV (12-24 wk) +PR (24 wk)
		4	C2	SOF+RVB (24 wk) als interferon niet toegepast kan worden
		5	B2	SOF+SMV±RBV (12 wk), als interferonvrij behandeling nodig is
		6	B2	SOF+DCV (12 wk in TN, 24 wk in TE)
Patiënten met indicatie voor LT		1	A1	SOF+RVB (behandelen tot LT)
		2	B1	SOF+PR (12 wk)
		3	B1	SOF+DCV (12 wk vóór LT) in ptn met GT1-4
Patiënten na LT			B1	GT 2: SOF+RVB (12-24 wk)
			B1	GT 1,3 of 6: SOF+DCV±RBV (12-24 wk)
			B1	GT 1 of 4: SOF+SMV±RBV (12-24 wk),

DCV=daclatasvir; LT= lever transplantatie; RBV=ribavirine; PR= Peg-interferon+ ribavirine; GT= genotype; TN= therapienaief; TE= therapie-experienced

Omdat er onduidelijkheid is over de huidige standaardbehandeling in de klinische praktijk en de verwachting is dat momenteel sofosbuvir+daclatasvir de meest ingezette behandeling zal zijn binnen deze patiëntenpopulatie, gaan we er in deze KCR vanuit dat de meeste patiënten momenteel met sofosbuvir+daclatasvir behandeld worden (60% bij GT1 en GT4 met F3/F4). Omdat daclatasvir tot nu toe nog niet vergoed werd voor GT3 patiënten, wordt er in deze KCR vanuit gegaan dat de GT3 patiënten met F3/F4 tot nu toe behandeld werden met SOF+RBV. De fabrikant heeft zelf een inschatting gemaakt van de marktverdeling van interferonvrije middelen in 2015. Deze staan in tabel 1 weergegeven. Momenteel wordt sofosbuvir (Sovaldi®) op basis van een financieel arrangement alleen nog vergoed voor patiënten met vergevorderde leveraandoeningen (F3/F4 METAVIR score). Dit arrangement geldt tot eind 2015, wat daarna gaat gebeuren is nog onduidelijk. Daarom gaan we er bij de substitutie vanuit dat patiënten met fibroscore 0,1 en 2 momenteel niet behandeld worden met een behandelcombinatie met sofosbuvir. Aangenomen wordt dat bij deze patiënten een afwachtend beleid wordt gevoerd (F0 t/m F2 patiënten).

Tabel 1: Aangenomen marktaandelen huidige interferonvrije hepatitis C middelen

GT	Fibrose	SOF+ RBV	SOF+ SIM	SOF+ DCV	Afwachtend beleid	Gemiddelde kosten/ patiënt
1&4	3&4	10%	30%	60%	0%	€ 63.766
3	3&4	100%	0%	0%	0%	€ 84.279,71
1&3&4	0&1&2*	0%	0%	0%	100%	€ 0

GT= genotype; SOF= sofosbuvir; RBV= ribavirine; SIM= simeprevir; DCV= daclatasvir

* Aangezien sofosbuvir nog niet vergoed wordt voor F0 t/m 2 wordt hier aangenomen dat voor deze patiënten momenteel nog afwachtend beleid geldt.

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

1.3 Kosten per patiënt per jaar per behandelregime

Dosering en behandelduur

De aanbevolen dosering/DDD voor sofosbuvir/ledipasvir is 1 tablet eenmaal per dag, overeenkomend met 90 mg ledipasvir en 400 mg sofosbuvir gedurende 12 of 24 weken.

De specifieke activiteiten tegen de verschillende genotypen van het hepatitis C virus (HCV) zijn als volgt.

Aanbevolen behandelprogramma's en behandelduur van sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®; SOF/LDV) bij chronisch hepatitis C infectie. ⁱ

Indicatie	Combinatie	Behandelduur
Genotype 1 of 4 zonder cirrose	SOF/LDV	12 weken*
Genotype 1 of 4 met gecompenseerde cirrose	SOF/LDV	24 weken
Genotype 1 of 4 met gecompenseerde cirrose vóór/na levertransplantatie	SOF/LDV + ribavirine	24 weken
Genotype 3 met gecompenseerde cirrose en/of eerdere behandeling gefaald	SOF/LDV + ribavirine	24 weken

* 8 weken kan worden overwogen voor niet eerder behandelde patiënten met GT1. 24 weken moet worden overwogen voor eerder behandelde patiënten met onzekere volgende herbehandelopties.

Kosten

In tabel 2 staan kosten van de huidige HCV middelen en van sofosbuvir/ledipasvir gepresenteerd. Op basis van deze kosten per geneesmiddel, de dosering en behandelduur per middel zijn de kosten per patiënt per genotype en per behandelregime bepaald (tabel 3). In deze KCR zijn alle mogelijke behandelopties meegenomen om een zo compleet mogelijk beeld te creëren van de meerkosten door behandeling met sofosbuvir/ledipasvir en de impact daarvan op het farmaciebudget.

Tabel 2: Kosten huidige HCV middelen en sofosbuvir/ledipasvir

Middelen	Genotype	Verpakking	AIP ^{a,b}
Pegasys® (pegIFN alfa 2a)	GT1-6	1 injectie	€181,47
PegIntron® (pegIFN alfa 2b)	GT1-6	1 injectie	€215,93
Copegus® (ribavirine) 200mg	GT1-6	168 tabs	€497,29
Rebetol® (ribavirine) 200mg	GT1-6	84 tabs	€226,26
Ribavirine-MYLAN 200mg	GT1-6	84 tabs	€97,72
Ribavirine-TEVA 200mg	GT1-6	84 tabs	€228,56
Sovaldi® (sofosbuvir)	GT1-6	28 tabs	€13.667,00
Olysio® (simeprevir)	GT1 en GT4	28 tabs	€8.041,60
Daklinza® (daclatasvir)	GT1, GT3, GT4	28 tabs	€8.500
Harvoni® (sofosbuvir/ledipasvir)	GT1, GT3, GT4	28 tabs	€17.250,00

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

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

Tabel 3: Kosten per patiënt per genotype per HCV behandeling

Behandel regime	Afkorting	Behandelduur	Gemiddelde kosten (€)	Genotype
<i>orale behandel regimes</i>				
Sovaldi + RBV	SOF + RBV	12w	€ 42.139,86	2
Sovaldi + RBV	SOF + RBV	24w	€ 84.279,71	1,3,4,5,6
Sovaldi + Olysio	SOF + SIM	12w	€ 65.125,80	1&4
Sovaldi + Olysio + RBV	SOF + SIM + RBV	12w	€ 66.264,66	1&4
Sovaldi + Daklinza	SOF + DCV	12w	€ 66.501,00	1&4
Sovaldi + Daklinza	SOF + DCV	24w	€ 133.002,00	1&4
Harvoni	SOF/LDV	8w	€ 34.500,00	1
Harvoni	SOF/LDV	12w	€ 51.750,00	1&4
Harvoni	SOF/LDV	24w	€ 103.500,00	1&4
Harvoni + RBV	SOF/LDV + RBV	24w	€ 105.777,71	1,3&4

1.4 Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er wordt uitgegaan van volledige therapietrouw (100%) omdat dit noodzakelijk is voor virusonderdrukking.
- De verdeling van standaardbehandeling die wordt gebruikt in de berekening is vastgesteld volgens de EASL richtlijnen en aannames van de fabrikant (zie tabel 1).³
- In de budgetimpactberekening wordt gerekend met de SOF/LDV behandelduur van 12 weken bij patiënten zonder levercirrose (F0 t/m F3), en 24 weken bij patiënten met levercirrose (F4). Voorgaande geldt voor patiënten met genotype 1 en 4. Voor de genotype 3 patiënten wordt een behandelduur van 24 weken aangenomen.
- Er wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 35% jaarlijks.

2 Kostenconsequentieraming

2.1 Kostenconsequentieraming

In tabel 4 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer sofosbuvir/ledipasvir aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie chronische hepatitis C bij alle genotype 1, 3 en 4 patiënten. In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Raming van de totale jaarlijkse kosten van de toevoeging van sofosbuvir/ledipasvir aan het behandelarsenaal voor Chronische hepatitis C (alle GT1, GT3 en GT4 patiënten): Scenario's A en B en C* bij een marktpenetratie van 35%

Geno- type	Mate van fibrose	Aantal patiënten x 35%	Totale kosten/jaar SOF/LDV (milj. €)	Totale kosten/jaar substitutie (milj. €)	Totale kosten per jaar (milj. €)
G1	F0/F1	178-267	9,2-13,8		9,2-13,8
G1	F2	56-85	2,9-4,4		2,9-4,4
G1	F3	59-88	3,0-4,6	3,8-5,6	-0,8- -1,0
G1	F4	57-85	5,9-8,8	7,2-10,9	-1,3- -2,1
G3	F0/F1	107-160	11,3-17,0		11,3-17,0
G3	F2	34-51	3,6-5,4		3,6-5,4
G3	F3	35-53	3,7-5,6	3,0-4,5	0,7-1,1
G3	F4	34-51	3,6-5,4	2,9-4,3	0,7-1,1
G4	F0/F1	36-53	1,8-2,8		1,8-2,8
G4	F2	11-17	0,6-0,9		
G4	F3	12-18	0,6-0,9	0,7-1,1	-0,1- -0,2
G4	F4	11-17	1,2-1,8	1,5-2,2	-0,3- -0,4
Totaal F3/F4		208-312	18-27	19- 29	-1 - -2
Totaal Scenario A*		208-312	18-27	19- 29	-1 - -2
Totaal F2		101-152	7-11	0	7 - 11
Totaal Scenario B		309-464	25-38	19-29	6 - 9
Totaal F0/F1		321-481	22-34	0	22 - 34
Totaal Scenario C*		630-945	47-71	19-29	28 - 43

* Voor informatie over deze scenario's zie pagina 8

De financiële consequenties op het budgettaire kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. De verwachting is dat opname van sofosbuvir/ledipasvir niet leidt tot besparing op het BKZ.

2.2 Indicatieverbreding

Volgens de geregistreerde indicatie komen alleen volwassen patiënten met chronische hepatitis C infectie genotype 1, 3 en 4 in aanmerking voor behandeling met sofosbuvir/ledipasvir. Indien de hepatitis middelen breder zouden worden ingezet, voor alle patiënten met genotype 1, 3 of 4 gaat het om 90% (GT1 +GT3+GT4) van de 28.000 patiënten dus 25.200 patiënten.

Bij een marktpenetratie van 35%, zou de budgetimpact dan oplopen tot 631 miljoen Euro. Een dergelijke budgetimpact geldt uiteraard voor alle nieuwe hepatitis C middelen en is niet beperkt tot Harvoni®. Stel dat alle 28.000 patiënten behandeld worden, uitgaande van gemiddelde behandelkosten van € 63.766 per patiënt per jaar, dan is het financiële risico door de inzet van de nieuwe middelen theoretisch 1,78 miljard Euro.

Als bovengenoemd scenario in de praktijk zou plaatsvinden voor alle nieuwe hepatitis C middelen, dan is de kans groot dat deze kosten slechts voor een beperkte tijd ten laste van het farmaciebudget zouden worden gemaakt. Immers, het merendeel van de patiënten zal dan zijn genezen waardoor de epidemie in omvang zal afnemen. Aangezien het merendeel van de patiënten uit het buitenland afkomstig is, kan een nieuwe instroom van besmette patiënten niet worden uitgesloten. Deze is dan afhankelijk van de mate van genezing in het buitenland en de mate van immigratie.

3 Conclusie

Rekening houdend met de aannames die zijn gedaan betreffende het huidige behandelarsenaal, de marktpenetratie (35%) en de therapeutische waarde zal opname op lijst 1B van het GVS van sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) bij chronische hepatitis C genotype 1, 3 of 4 gepaard gaan met totale kosten van € 18 tot € 27 miljoen, maar omdat het bestaande behandelingen vervangt, leidt opname tot besparingen van € 1 tot € 2 miljoen voor het farmaciebudget. Als sofosbuvir/ledipasvir breder wordt ingezet, dus ook voor F0/F1/F2 patiënten dan is de budgetimpact € 28 tot € 43 miljoen.

Hierbij bestaat onzekerheid over het werkelijke aantal patiënten dat voor behandeling met sofosbuvir/ledipasvir in aanmerking zal komen, het percentage patiënten dat matige en ernstige fibrose heeft, de jaarlijkse kosten per patiënt voor de huidige behandeling en de behandelduur, de marktpenetratie en de substitutie van het huidige behandelarsenaal.

Daarnaast is in deze berekening geen onderscheid gemaakt in verschillende typen patiënten (behalve GT en mate van fibrose) zoals TE/TN, co-infecties etc. Aangenomen wordt dat deze patiënten binnen de hierboven onderscheiden groepen vallen. Ook is er in deze KCR alleen substitutie toegepast op basis van de nieuwe (en duurdere) interferonvrije behandelingen, omdat dit momenteel de meest ingezette middelen zullen zijn bij deze patiëntenpopulatie. In de KCR van sofosbuvir (Sovaldi®) is destijds wel vergeleken met interferon behandelingen, dus voor inzicht in die kosten wordt naar die KCR verwezen.⁵

In de nabije toekomst zullen meerdere nieuwe HCV middelen op de markt komen waardoor het aantal met sofosbuvir/ledipasvir te behandelen patiënten waarschijnlijk weer afneemt.

In deze KCR wordt uitgegaan van een range tussen de 1.000 en 1.500 patiënten jaarlijks. Als de budgetimpact breder zou worden genomen, aannemende dat alle 25.200 patiënten met genotype 1,3 en 4 voor behandeling in aanmerking zouden komen, uitgaande van een marktpenetratie van 35%, dan kan de budgetimpact oplopen tot 631 miljoen Euro. Dit geldt uiteraard ook voor de overige Hepatitis C middelen. Als theoretisch alle patiënten met chronische hepatitis C ongeacht het genotype of fibrotestadium zouden worden gediagnosticeerd en behandeld, dan lopen de totale kosten bij inzet van de nieuwe hepatitis C middelen op tot meer dan een miljard Euro. Omdat deze nieuwe middelen het virus klaren is het waarschijnlijk dat op den duur de jaarlijkse patiëntenaantallen zullen afnemen.

In de nabije toekomst zullen meerdere nieuwe HCV middelen op de markt komen waardoor het aantal met Harvoni® te behandelen patiënten waarschijnlijk weer afneemt.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 18 mei 2015.

4 Referenties

1. EMA. Summary of product characteristics (SPC) sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni) 04-12-2104. Beschikbaar via:
[http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf)
 2. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. 2014. Beschikbaar via
<http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>
 3. Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn hepatitis C monoinfectie. 2011. Beschikbaar via
http://www.mdl.nl/uploads/240/1336/Richtlijn_HCV_definitief_t.b.v_website.pdf.
 4. Vriend HJ, Op de Coul ELM, van de Laar TJW, et al. Hepatitis C virus seroprevalence in the Netherlands. Eur J Public Health 2012;22:819-21.
 5. Zorginstituut Nederland. Kostenconsequentieraming sofosbuvir (Sovaldi®) bij chronische hepatitis C.
-

24. vergadering van de werkommissie Geneesmiddelen

Agendapunt 4

sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®), 1B

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking.

De therapeutische waarde van sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) bij genotype 1 is gehandhaafd, maar bij genotype 3 en genotype 4 is die aangepast naar aanleiding van de reacties. Het negatieve oordeel vanwege onvoldoende gegevens is bijgesteld op basis van ongepubliceerde onderzoeksdata. In de consultatieronde heeft de fabrikant in totaal zeven klinische studierapporten beschikbaar gesteld. Volgens de procedures van het Zorginstituut kunnen deze data, onder bepaalde omstandigheden, worden betrokken bij de beoordeling.

FT-rapport

Discussie

Een referent geeft aan moeite te hebben met de omvang van de ongepubliceerde studies. In totaal gaat het om duizenden pagina's. De fabrikant heeft deze zonder inleiding of nadere toelichting aangeleverd. Dit maakt de toetsing door de WAR tijdrovend. Eigenlijk zou dit niet in behandeling genomen moeten worden.

De referent is overall van mening dat uit de studies naar voren komt dat het middel werkzaam is bij genotype 3 en 4. De studies zijn simpel van opzet. Verder zijn er voldoende aantallen binnen de subgroepen en zijn deze aantallen groot genoeg om tot een positief oordeel over te gaan.

De tweede referent heeft echter vraagtekens bij de vraag of de ongepubliceerde studies kunnen worden gebruikt en/of toelaatbaar zijn als ondersteunend bewijs. De referent vraagt zich af of de evidence voldoet aan de kwaliteitseis van de wetenschappelijke verslaglegging en of deze gebruikt kunnen worden bij de beoordeling. De HIV-vereniging beroept zich al op een precedent met betrekking tot het extrapoleren van de gegevens van genotype 1 naar genotype 4. Met deze wijze van extrapolatie is namelijk eerder door de WAR ingestemd.

Een ander WAR-lid is van mening dat het gaat om de studies en niet de wijze waarop deze gerapporteerd zijn door de fabrikant. De studieopzet van de ongepubliceerde studies is vergelijkbaar met die van de gepubliceerde studies. Daarnaast is de SVR12 een objectief gemeten uitkomstmaat. De vraag waar het om draait is 'hoe groot is het effect en hoe geloofwaardig is het effect'. De antwoorden zijn dat het effect groot is en de uitkomsten geloofwaardig. Ook de geconsulteerde partijen zijn het eens met het therapeutische oordeel van gelijke waarde voor genotype 3 en 4 ten opzichte van de interferonvrije combinaties.

Met betrekking tot de toepasbaarheid stelt de referent voor een conclusie op te nemen over de interactie en de mate waarin interacties de toepasbaarheid negatief beïnvloeden. Het Zorginstituut geeft aan dat, gezien de hoeveelheid van interacties van deze middelen die onderling nog eens verschillen, het lastig is een conclusie hieraan te verbinden. Er is een verwijzing gemaakt naar de behandelrichtlijn.

Concept-brieven

In de brief aan Gilead zal de opmerking, over de manier waarop de fabrikant de gegevens heeft aangeleverd, op een andere wijze worden verwoord. De fabrikant had een klokstop kunnen aanvragen, teneinde de gegevens gestructureerd te kunnen aanbieden. Het feit dat de reactietermijn kort was kan geen excuus zijn. Het aanbieden van studierapporten zonder verdere uitwerking zal in het vervolg niet worden geaccepteerd.

FT-rapport

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

De WAR onderschrijft het oordeel van het Zorginstituut dat:

- bij volwassenen met chronische hepatitis C genotype 1, al dan niet eerder behandeld, heeft de combinatie sofosbuvir/ledipasvir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de interferonbevattende regimes als sofosbuvir in combinatie met pegyleerd interferon α 2a/2b en ribavirine (PR), en simeprevir in combinatie met

24. vergadering van de werkgroep Geneesmiddelen

PR. De ongunstige effecten van een interferon-bevattende behandeling zijn groter dan die van een interferon-vrije behandeling.

Sofosbuvir/ledipasvir heeft een gelijke therapeutische waarde zowel ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir als ten opzichte van sofosbuvir+simeprevir.

- bij volwassenen met chronische hepatitis C genotype 3 is de combinatie sofosbuvir/ledipasvir beperkt onderzocht. Op basis van ongepubliceerde gegevens kan gesteld worden dat sofosbuvir/ledipasvir plus ribavirine een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir. Sofosbuvir/ledipasvir of sofosbuvir+ribavirine zijn minder effectief. Een interferon-bevattende behandeling wordt niet aanbevolen bij genotype 3.
- bij volwassenen met chronische hepatitis C genotype 4 heeft de behandeling met de combinatie sofosbuvir/ledipasvir een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van sofosbuvir+daclatasvir of sofosbuvir+simeprevir met of zonder ribavirine. Ten opzichte van een interferon-bevattende behandeling zoals daclatasvir+peginterferon en ribavirine, sofosbuvir+peginterferon en ribavirine, en simeprevir+peginterferon en ribavirine heeft de combinatie sofosbuvir/ledipasvir een therapeutische meerwaarde door het ontbreken van peginterferon-gerelateerde bijwerkingen.

KCR

Inleiding

Als gevolg van de veranderingen in de therapeutische waarde voor GT3 en GT4 patiënten, zijn ook deze patiënten nu in de KCR meegenomen. Verder zijn naar aanleiding van de reacties in de KCR naast de patiënten met ernstige fibrose (F3/F4) ook patiënten met matige fibrose (F2) meegenomen. In een maximum scenario is vervolgens nog gekeken naar de invloed op het farmaciebudget als alle GT1, GT3 en GT4 patiënten ongeacht de mate van fibrose behandeld zouden worden met sofosbuvir/ledipasvir.

KCR

Discussie

De referent kan zich vinden in de scenario's. In de KCR is echter niet helder of de F2 patiënten wel of niet behandeld worden. In de tekst staat een aantal keren dat deze patiënten wel behandeld worden, maar uit de tabellen 4 en 5 kan worden opgemaakt dat F2 patiënten niet behandeld worden. De klinische praktijk is dat de F2 patiënten niet behandeld worden. Het voorstel is om ervan uit te gaan dat alleen F3 en F4 patiënten momenteel behandeld worden.

Het Zorginstituut stelt voor om in de KCR op te nemen dat de huidige praktijk is dat F3 en F4 patiënten het middel vergoed krijgen. De richtlijnen van de specialisten geven aan dat vanaf F2 behandeld kan worden. Hierdoor zijn er drie scenario's:

- Scenario A: alleen F3 en F4 patiënten krijgen het middel voorgeschreven conform de huidige vergoedingsstatus voor interferonvrije middelen;
- Scenario B: patiënten met F2 t/m F4 krijgen dit middel voorgeschreven conform de huidige klinische richtlijnen ;
- Scenario C: alle patiënten met GT1, 3 en 4 ongeacht fibroscore krijgen het middel.

Een WAR-lid vult aan dat ook meespeelt dat voor een aantal patiënten de behandeling is uitgesteld omdat gewacht werd tot sofosbuvir/ledipasvir vergoed wordt. Dit is echter niet met bewijs te onderbouwen.

De referent stelt voor om wanneer een patiëntenaantal in de KCR wordt genoemd hierbij aan te geven dat dit om het aantal patiënten per jaar gaat.

Verder is het voorstel van de referent om in de KCR aan te geven dat het aantal patiënten die genoemd worden een schatting is en dat hier een beter inzicht in is wanneer de KCR's van alle middelen die op de markt komen zijn afgerond. Het voorstel van het Zorginstituut is om ook risico's in de KCR te benoemen.

De tweede referent stelt voor om de lay-out van de tabellen aan te passen omdat de kopjes soms wat moeilijk te lezen zijn. Verder is het voorstel om bij tabel 4 toe te voegen dat wanneer de andere behandeling duurder of goedkoper is, dit voor de balans ook niet uitmaakt.

KCR

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

24. vergadering van de werkgroep Geneesmiddelen

De WAR adviseert het Zorginstituut rekening houdend met alle gedane aannames dat opname op lijst 1B van het GVS van sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) bij chronische hepatitis C genotype 1, 3 of 4 gepaard gaan met totale kosten van € 18 tot € 27 miljoen, maar omdat het bestaande behandelingen vervangt, leidt opname tot besparingen van € 1 tot € 2 miljoen voor het farmaciebudget. Als sofosbuvir/ledipasvir breder wordt ingezet, dus ook voor F0/F1/F2 patiënten dan is de budgetimpact € 28 tot € 43 miljoen.

Agendapunt overstijgende opmerking

Omdat het Zorginstituut de aangeleverde (niet gepubliceerde) studies betrokken heeft in de beoordeling, is het niet meer mogelijk om deze in tweede instantie af te wijzen of alsnog het verzoek te doen de data op een overzichtelijkere wijze te rapporteren (voorzien van een inleiding en tabellen). Het Zorginstituut gaat intern in beraad over het strikter hanteren van de criteria voor het aanleveren van ongepubliceerde studies.