

De direct werkende antivirale middelen bij chronische hepatitis C: recente controversie over hun klinische waarde

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 28/07/17]

Samenvatting

De auteurs van een recente *Cochrane Review* besluiten dat er voor de direct werkende antivirale middelen bij chronische hepatitis C een gebrek is aan gegevens uit gerandomiseerd onderzoek om hun klinische waarde (d.w.z. effect op morbiditeit en mortaliteit op lange termijn) te beoordelen. Er is wel evidentie van een *Sustained Virological Response* (SVR, d.w.z. afwezigheid van het virus in het bloed 24 weken na de antivirale behandeling), maar de klinische relevantie hiervan als intermediair eindpunt wordt door de auteurs van de *Cochrane Review* in vraag gesteld. Deze conclusie heeft geleid tot controversie waarbij critici argumenteren dat de SVR wel kan gezien worden als voorspeller van een reductie van hepatitis C-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit. Er is in elk geval nood aan studies die toelaten de invloed van deze medicatie op morbiditeit en mortaliteit correct in te schatten.

Afgelopen jaren zijn nieuwe antivirale moleculen voor de behandeling van chronische hepatitis C beschikbaar gekomen, de zogenaamde "direct werkende antivirale middelen". Het betreft daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, simeprevir, sofosbuvir en velpatasvir. Ze worden gebruikt in onderlinge associatie of in associatie met andere antivirale middelen zoals bepaalde interferonen en ribavirine [zie [Folia september 2014](#) en [maart 2017](#), en [hoofdstuk 11.4.5. in het Repertorium](#)]. Deze middelen zijn zeer duur [zie ook [Folia februari 2017](#)] en worden terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

De Cochrane Review

In een recente *Cochrane Review*¹ werd onderzocht wat de evidentie is van een effect van de direct werkende antivirale middelen op de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met chronische hepatitis C. De auteurs van de *Cochrane Review* besluiten dat de evidentie uit de in de *Review* geïncludeerde (allemaal gerandomiseerde) studies onvoldoende is om daarover een uitspraak te doen. Er is volgens de auteurs wel consistente evidentie dat de direct werkende antivirale middelen een betere *Sustained Virological Response* (SVR) geven (d.w.z. "afwezigheid van het virus in het bloed 24 weken na de antivirale behandeling") dan placebo of geen interventie, maar de auteurs noemen de klinische relevantie van dit effect "twijfelachtig": ze stellen dat SVR een "niet-gevalideerd intermediair eindpunt" is, en dat het "niet bewezen is dat afwezigheid van het virus in het bloed ook betekent dat het virus afwezig is in het lichaam, noch dat er daardoor sprake

is van minder complicaties of langere overleving". Daarenboven zijn de auteurs bijzonder kritisch over de kwaliteit van de beschikbare gerandomiseerde studies met deze middelen: de studies zijn alle uitgevoerd op initiatief van de verantwoordelijke bedrijven, ze zijn kortdurend en ze vertonen alle een hoog risico van bias; de kwaliteit van de evidentie wordt in de *Cochrane Review* geklasseerd als "zeer laag".

Reacties in de medische pers

De conclusies van deze *Cochrane Review* hebben geleid tot controversie, met onder andere publicaties in *The BMJ* en *The Lancet*²⁻⁶. Een aantal experts in het domein van hepatitis C contesteren de conclusies van de *Cochrane Review*, en stellen dat de SVR wel een valabel intermediair eindpunt is. Deze experts gaan akkoord dat degelijke langetermijnstudies over morbiditeit en mortaliteit ontbreken, en ze beklemtonen dat de in de *Cochrane Review* geïncludeerde gerandomiseerde studies waren opgezet om de invloed op de SVR te evalueren, en niet om de morbiditeit en mortaliteit te bestuderen, wat langere termijn en grotere aantallen patiënten vereist. Vandaar ook dat men niet kan concluderen dat de medicatie geen invloed heeft op mortaliteit of morbiditeit. Deze experts argumenteren dat de observationele studies consistent een gunstige invloed op morbiditeit of mortaliteit tonen; ze zijn wel akkoord dat er gerandomiseerde studies moeten opgezet worden om deze harde eindpunten degelijk te evalueren.

Commentaar van het BCFI

Het is duidelijk dat de oproep tot klinische studies die toelaten de klinische waarde van deze relatief nieuwe middelen beter te beoordelen, ernstig moet worden genomen. Beleidsmakers, artsen en patiënten hebben recht op degelijk onderzoek, om zo de kosten-batenverhouding van deze dure geneesmiddelen, alsook hun risico-batenverhouding correct te kunnen inschatten.

Specifieke bronnen

- 1 Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD012143. (doi: [10.1002/14651858.CD012143.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012143.pub2).)
- 2 Hawkes N. Are new hepatitis C drugs all they're cracked up to be? (Feature) *BMJ* 2017;357:j2961 (doi: [10.1136/bmj.j2961](https://doi.org/10.1136/bmj.j2961))
- 3 Wiktor SZ en Scott JD. What is the impact of treatment for hepatitis C virus infection? (Comment) *The Lancet* 2017;390:107-108
- 4 Doyle JS, Thompson AJ, Higgs P, Stoope M, Dietze PM en Hellard ME. Correspondence. New hepatitis C antiviral treatments eliminate the virus. *The Lancet*, online op 6 juli 2017 (doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)31817-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31817-2))
- 5 The Hepatitis C Coalition's response to the Cochrane Review on hepatitis C medicines. Via <http://www.bmj.com.gateway.cdlh.be/content/357/bmj.j2961/rapid-responses> (30 juni 2017)
- 6 European Association for the Study of the Liver (EASL). Editorial. Response to the Cochrane systematic review on DAA-based treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2017;67:663-4 (doi: [10.1016/j.jhep.2017.06.022](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.022))