

Folia Pharmacotherapeutica april 2023

Direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C: stand van zaken na 10 jaar

De directe antivirale middelen (DAA's) tegen hepatitis C zijn intussen al meer dan 10 jaar op de Belgische markt.

De WGO (wereldgezondheidsorganisatie) heeft als doelstelling om tegen 2030 het aantal nieuwe chronische hepatitis C infecties met 90% te verminderen en het aantal sterfgevallen met 65% ten opzichte van 2015. Om dit te halen heeft de WGO als één van de maatregelen, naast toegenomen screening, behandeling met DAA's voorgesteld als standaardbehandeling bij hepatitis C.

Combinaties van DAA's zijn in gerandomiseerde klinische studies heel effectief (tot > 90%) in het bereiken van een 'sustained virological response' (SVR). Dit betekent de afwezigheid van het virus in het bloed, gemeten ofwel 12 ofwel 24 weken na einde van de antivirale behandeling.

Gerandomiseerde studies met klinische eindpunten, zoals mortaliteit en morbiditeit ontbreken. Vermindering van morbiditeit en mortaliteit door hepatitis C remmers werd wel gerapporteerd, zij het alleen in observationeel onderzoek: o.a. minder cirrose en leverkanker en zelfs minder globale sterfte.

Langdurig gerandomiseerd onderzoek zou ideaal zijn om het effect op harde klinische eindpunten van DAA's in de behandeling van hepatitis C precies te kunnen bepalen, maar omwille van ethische bezwaren zijn zulke studies niet te verwachten. Meer observationele studies van goede kwaliteit blijven nodig, ook in verband met langetermijnsdata over herstel na gebruik van DAA's. De hoge kostprijs van deze behandeling moet ook mee in acht genomen worden om te kosten-baten verhouding van deze behandelingen correct in te schatten.

Doel van WGO om tegen 2030 hepatitis C te elimineren als “*public health treat*”

Hoe hoog is de prevalentie van hepatitis C wereldwijd?

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), leefden 58 miljoen mensen in 2019 met een chronische hepatitis C infectie en stierven elk jaar 400.000 mensen aan de gevolgen van een chronische hepatitis C infectie. Slechts 21 % van de 58 miljoen mensen met een chronische hepatitis C infectie heeft een diagnose en 13 % wordt behandeld¹.

Waar wil de WGO naartoe?

De WGO heeft als doel om tegen 2030 het aantal nieuwe chronische infecties met 90% en het aantal sterfgevallen met 65% te verminderen ten opzichte van 2015. De WGO ziet een belangrijke plaats voor de behandeling met DAA's om tegen 2030 dit doel te bereiken².

Direct werkende antivirale middelen

Werkingsmechanisme

Direct werkende antivirale middelen (*direct acting antivirals*, DAA's) tegen het hepatitis C-virus (HCV) remmen eiwitten en enzymen die essentieel zijn voor de HCV-replicatie. De beschikbare DAA's hebben 3 aangrijpingspunten (zie Tabel 1 in de meer info)³.

Er zijn 7 genotypen van HCV bekend. In België was HCV genotype 1 het meest prevalent (54%) gevolgd door genotype 3 met 22 % en genotype 4 met 16%⁴.

De behandelduur van deze preparaten varieert van 8 tot 24 weken. Deze geneesmiddelen zijn erg duur en de terugbetaling is streng geregeld.

Behandeling gebeurt altijd met combinaties van DAA's. De combinatiepreparaten die effectief zijn tegen alle genotypen zijn de zogenaamde “pangenotypische” preparaten².



Een prevalentiestudie in België tussen 2008 en 2015 op basis van 11 033 gegevens vond: 54% genotype 1, 22% genotype 3, 16% genotype 4, 6% genotype 2, 2% genotype 5 en sporadisch genotype 6 en 7.
 Het behandelingschema bestaat uit twee of drie DAA's met verschillende aangrijpingspunten om resistentievorming te beperken. Tabel 1 vermeldt de in België beschikbare, vaste preparaten van DAA's (situatie op 09/01/23, allemaal voor orale toediening). Sofosbuvir is ook beschikbaar als monopreparaat (Sovaldi®, voor orale toediening), maar het moet in combinatie met andere DAA's worden gebruikt.

Terugbetaling van direct werkende hepatitis C-geneesmiddelen is in België voorzien voor alle hepatitis C-patiënten, ook voor de dragers zonder leverschade. Informatie over de terugbetalingsvoorwaarden zijn op onze website enkel zichtbaar via de afleveromgevingen "Hospitaal" en "Ambulant" (Zie Inl. 2.2.16.2. > De afleveromgevingen "publiek", "hospitaal", "ambulant" en "ROB/RVT").

Tabel 1. Preparaten van DAA's die beschikbaar zijn in België (situatie op 09/01/23)

| Merknaam | NS 5A-remmer | HCV-proteaseremmer | HCV-polymeraseremmer | Effectief tegen genotype |
|-----------|--------------|--------------------|----------------------|----------------------------------|
| Zepatier® | elbasvir | grazoprevir | | 1, 4 |
| Maviret® | pibrentasvir | glecaprevir | | alle genotypen |
| Harvoni® | ledipasvir | | sofosbuvir | 1, 3, 4, 5, 6 |
| Epclusa® | velpatasvir | | sofosbuvir | alle genotypen |
| Vosevi® | velpatasvir | voxilaprevir | sofosbuvir | alle genotypen |
| Sovaldi® | | | sofosbuvir | In combinatie: alle genotypen |

Wat weten we, 10 jaar na het beschikbaar komen van DAA's, over de effectiviteit en bijwerkingen van DAA's?

Effectiviteit van DAA's

In 2020 verscheen een systemische review en meta-analyse van gerandomiseerde en observationele studies⁶.

Na 12 weken behandeling met pangenotypische combinatiepreparaten van DAA's was er een **"sustained virologic response"** (SVR) bij 94 % van de deelnemers voor genotype 1,2 en 4. Voor genotype 3 was er iets minder dan 90 % van de deelnemers een SVR. Dit ongeacht van de leverstatus en aanwezigheid van comorbiditeiten. Er waren in de studies weinig ongewenste effecten met weinig onderbreking/stoppen van de medicatie én een lage mortaliteit (lager dan 1%)⁶.



In de systemische review worden de resultaten van 63 studies (109 publicaties) samengevat. Er werden gerandomiseerde, niet-gerandomiseerde klinische studies (51 studies) én prospectieve observationele studies (23 studies) geïncludeerd.
 Er waren 22 studies die resultaten rapporteerden over personen met levercirrose. Bij de meeste studies over personen met levercirrose was er een genotype 1 infectie. Bij deze subpopulatie werd een hoge SVR12 (>90 %) geobserveerd. De gegevens over personen met levercirrose die besmet waren met een genotype 2-4 infectie waren zeer beperkt en daar kan geen uitspraak over gedaan worden. De systemische review werd gesponsord door de WGO. Het is op basis van deze systematische review dat de WGO in 2018 haar aanbeveling heeft herzien, met gebruik van enkel nog pangenotypische preparaten.

De auteurs van een Cochrane review (2017) (Zie folia november 2017) rond de behandeling van hepatitis C met DAA's stellen vast dat de voornaamste evidentie voor effectiviteit en veiligheid afkomstig is van kortdurende gerandomiseerde studies en observationele studies. Er zijn langdurige klinische studies nodig om de langetermijnvirusradicatie van een behandeling met DAA's correct in te schatten⁷.

Langdurig gerandomiseerd onderzoek zou ideaal zijn om het effect op harde klinische eindpunten van behandeling van hepatitis C met DAA's precies te kunnen bepalen. Daarvoor moet de placebogroep wel langdurig onbehandeld blijven wat op ernstige ethische bezwaren zou botsen. Het is dan ook erg onwaarschijnlijk dat zulke studies zullen komen. Goede en langdurige observationele studies zijn het alternatief, en de studies na 2017 bespreken we hier.

Verschillende observationele studies tonen een associatie tussen behandeling met DAA's en een sterke vermindering van globale mortaliteit en de incidentie van **leverkanker**^{8,9,12}. Bij bestaande gevorderde leverfibrose of cirrose was er ondanks virale eradicatie geen vermindering in het optreden van leverkanker¹⁰. Vermindering van de kans op een tweede leverkanker, na genezing van de eerste, werd aangetoond door sommige studies¹¹.

Een recente observationele studie toonde ook een associatie tussen behandeling met DAA's en daling van **levergerelateerde ziekte** zoals gedecompenseerde cirrose en **niet-levergerelateerde uitkomsten** zoals diabetes, chronisch nierfalen, cardiovasculaire aandoeningen en kanker. Ook de **globale sterfte** was gehalveerd¹².



Een Franse prospectieve cohortstudie⁸ includeerde 9 895 patiënten met een chronische hepatitis C-infectie. De mediane follow-up duur was 33,4 maanden. Exclusie van patiënten met een chronische hepatitis B infectie, voorgeschiedenis van gedecompenseerde levercirrose, hepatocellulair carcinoom of levertransplantatie en patiënten die behandeld werden met interferon-ribavirine met of zonder eerste-generatie protease inhibitoren.

De primaire eindpunten waren totale mortaliteit, incidentie van hepatocellulair carcinoom en gedecompenseerde levercirrose. Behandeling met DAA's was geassocieerd met een daling in totale mortaliteit (adjusted hazard ratio 0,48; 95% BI 0,33 tot 0,77) en daling in de incidentie van hepatocellulair carcinoom (adjusted hazard ratio 0,66; 95% BI 0,46 tot 0,93) maar was niet geassocieerd met een daling in de incidentie van gedecompenseerde levercirrose⁸.

In een Amerikaanse retrospectieve cohortstudie (december 2013 tot maart 2017)⁹ werden 103 346 patiënten met een chronische hepatitis C infectie, zonder cirrose, leverdecompensatie, hepatocellulair carcinoom of voorgeschiedenis van een levertransplantatie geïnccludeerd. Dit onderzoek vond dat SVR geassocieerd was met een gedaalde globale *mortaliteit* vergeleken met patiënten die geen SVR bereikten (hazard ratio 0,44; 95% BI 0,32 tot 0,59) en vergeleken met onbehandelde patiënten (hazard ratio 0,32; 95% BI 0,29 tot 0,36)⁹.

Een grote retrospectieve cohortstudie (januari 2010 tot maart 2021)¹² includeerde 245 596 volwassenen met chronische hepatitis C, waarvan in totaal 40 654 minstens één voorschrift voor DAA's hadden ontvangen.

De primaire eindpunten waren (1) de incidentie van lever-gerelateerde uitkomsten zoals hepatocellulair carcinoom en een gedecompenseerde cirrhose en (2) globale mortaliteit. De secundaire eindpunten waren de incidentie van niet-lever gerelateerde uitkomsten zoals andere kankers dan hepatocellulair carcinoom, eindstadium nierlijden, cardiovasculaire aandoeningen, diabetes.

Behandeling met DAA's was geassocieerd met een significante afname in het risico op:

- *hepatocellulair carcinoom* (adjusted hazard ratio 0,73; 95% BI 0,68 tot 0,77)
- *gedecompenseerde levercirrose* (adjusted hazard ratio 0,36; 95% BI 0,35 tot 0,38)
- *diabetes* (adjusted hazard ratio 0,74; 95% BI 0,70 tot 0,77)
- *chronisch nierfalen* (adjusted hazard ratio 0,81; 95% BI 0,78 tot 0,85)
- *cardiovasculaire aandoeningen* (adjusted hazard ratio 0,90; 95% BI 0,86 tot 0,94)
- *kanker* (anders dan hepatocellulair carcinoom) (adjusted hazard ratio 0,89; 95% BI 0,85 tot 0,94)
- *globale mortaliteit* (adjusted hazard ratio 0,43; 95% BI 0,42 tot 0,45).

Er zijn beperkte gegevens dat **terugval** 6 maanden na het bereiken van een SVR zeer zeldzaam is (<0,2%). Eens een SVR bereikt is na 8 tot 12 weken behandeling, kan men dus verwachten dat er weinig kans is op een laattijdige terugval. Meer langdurige studies zijn nodig om dit te kunnen bevestigen³.

Veiligheid van DAA's

Gebruik van DAA's gaat op korte termijn gepaard met milde ongewenste effecten zoals moeheid, slapeloosheid, hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen. Ernstige ongewenste effecten zijn zeldzaam (Zie 11.4.5. Middelen bij chronische hepatitis C > rubriek Ongewenste effecten)³.

Er zijn te weinig grootschalige langdurige observationele studies die de veiligheid van DAA's op lange termijn hebben onderzocht om uitspraken hierover te doen. Veiligheid moet in later observationeel onderzoek vaker opgenomen worden als eindpunt.

Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar)^{13,14}.

Conclusie over gebruik van DAA's

- De WGO ziet een belangrijke plaats voor de behandeling met DAA's om tegen 2030 hepatitis C te elimineren als "public health treat".
- Combinaties van DAA's zijn in kortlopende gerandomiseerde klinische studies virologisch zeer effectief (tot > 90%) in het bereiken van een 'sustained virological response' (SVR), de afwezigheid van het virus in het bloed.
- Het is echter belangrijk om te valideren of patiënten bij wie SVR wordt bekomen ook een lager risico hebben van hepatitis C-gerelateerde morbiditeit (cirrose, gedecompenseerde lever, levercarcinoom), globale mortaliteit en terugval.
- Observationele studies vinden een associatie tussen behandeling met DAA's en een belangrijke reductie in globale mortaliteit, incidentie van hepatocellulair carcinoom en andere morbiditeit. Meer observationele studies van goede kwaliteit en met alle subgroepen van patiënten blijven nodig om deze observaties te bevestigen.
- De ongewenste effecten van een DAA behandeling op korte termijn zijn mild. Langetermijneffecten moeten nog verder onderzocht worden in grootschalige observationele studies. De veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding staat niet vast.

Referenties

- 1 WHO publishes updated guidance on hepatitis C infection – with new recommendations on treatment of adolescents and children, simplified service delivery and diagnostics. *News* 24/06/22
- 2 *Aust Prescr* 2021;44:36–7 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.003>
- 3 Direct werkende antivirale middelen bij chronische hepatitis C. *Ge-Bu* 2022. 2 (56) : 9-12.
- 4 WIV-ISP - Jaarrapport 2016: hepatitis C virus. *Rapport* 09/2017
- 5 Rockey DC et al. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus: from bench to bedside. *Gastroenterology* 2021;160:1502-1520.
- 6 Zoratti et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Jan 5;18:100237; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.12.007> [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(19\)30242-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(19)30242-1/fulltext)
- 7 Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, Poropat G, Djuricic S, Weiss KH, Bjelakovic M, Bjelakovic G, Klingenberg SL, Liu JP, Nikolova D, Koretz RL, Gluud C. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD012143. DOI: 10.1002/14651858.CD012143.pub3. Accessed 21 December 2022.
- 8 Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. French ANRS CO22 Hepathar cohort. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019 Apr 6;393(10179):1453-1464. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1.
- 9 Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease. *Hepatology*. 2018 Sep;68(3):827-838. doi: 10.1002/hep.29811.
- 10 Ioannou GN et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after hepatitis C virus eradication in patients with baseline cirrhosis of high FIB-4 scores. *Gastroenterology* 2019;157:1264-1278.

- 11** Imai K et al. Sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the recurrence risk of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Molecular and Clinical Oncology* 2020;12:111-116.
- 12** Ogawa E, Chien N, Kam L, et al. Association of Direct-Acting Antiviral Therapy With Liver and Nonliver Complications and Long-term Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C. *JAMA Intern Med*. Published online December 12, 2022. doi:10.1001/jamainternmed.2022.5699
- 13** Lareb. Antivirale middelen bij hepatitis C tijdens de zwangerschap. Accessed January 04, 2023 Website Lareb.
- 14** Lareb. Antivirale middelen bij hepatitis C tijdens de borstvoedingsperiode. Accessed February 21, 2023 Website Lareb.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.