

Sofosbuvir en simeprevir: vernieuwing in HCV-therapie

Sofosbuvir en simeprevir zijn *direct acting antivirals* die naar verwachting zullen zorgen voor een kortere, effectievere en veel beter verdraagbare behandeling van hepatitis C-infectie.

Auteurs **David Burger en Klaartje de Kanter**

Tot voor kort bestond de behandeling van patiënten met een chronische infectie van hepatitis C-virus (HCV) uit de combinatie van ribavirine (RBV) en peginterferon alfa (PEG-IFN). Succespercentages zijn hierbij 70-80 voor HCV-genotypen 2 en 3, maar slechts 40-50 voor genotype 1. Daarbij wordt PEG-IFN subcutaan toegediend, veroorzaakt het veel bijwerkingen en is de behandelduur lang (24-72 weken, afhankelijk van HCV-genotype, HIV-co-infectie en voorbehandeling).

Voor patiënten met genotype 1 kwam in 2012 een belangrijke doorbraak door de introductie van de *direct acting antivirals* (DAA's) boceprevir en telaprevir. Toegevoegd aan RBV en PEG-IFN deden ze de responspercentages stijgen naar 70-80 en de behandelduur kon vaak ingekort worden tot 24-28 weken.

Deze tripeltherapie leidt echter tot nog meer bijwerkingen, zoals anemie en huidreacties. Er is daarom veel behoefte aan effectieve maar beter te verdragen behandelopties voor alle genotypen. Sofosbuvir en simeprevir zijn de volgende, maar zeker niet de laatste, DAA's die zullen zorgen voor een kortere, effectievere en veel beter te verdragen HCV-therapie.

Sofosbuvir (Sovaldi)

Sofosbuvir is een NS5B-polymeraseremmer die HCV-replicatie stopt door remming van RNA-synthese [1]. Het is een prodrug die intracellulair wordt geactiveerd tot een trifosfaat. De belangrijkste metaboliet in plasma is GS-331007.

**BIJWERKINGEN VAN INTERFERON
MAKEN HET PATIËNTEN MOEILIK
DE THERAPIE VOL TE HOUDEN**

Sofosbuvir is actief tegen alle genotypen, met de minste activiteit tegen genotype 3.

Sofosbuvir en GS-331007 worden niet in de lever door CYP450 of andere enzymen afgebroken; ze hebben zelf ook geen remmende of inducerende eigenschappen voor die enzymen. Ze zijn wel substraat voor de membraantransporter P-glycoproteïne (P-gp). Het interactiepotentieel is daarom beperkt (zie kader).

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 1 tablet van 400 mg met voedsel, in combinatie met andere HCV-middelen. De specifieke combinaties en behandelduren staan weergegeven in de tabel. De veiligheid en optimale dosering van sofosbuvir bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of gedecompenseerde levercirrose is niet vastgesteld.

Antivirale activiteit

Sofosbuvircombinaties zijn in verschillende fase III-onderzoeken getest. Het NEUTRINO-onderzoek bestudeerde de combinatie van sofosbuvir met RBV + PEG-IFN gedurende 12 weken bij niet-voorbehandelde patiënten met HCV-genotype 1, 4, 5 of 6 [2]. De *sustained virologic response* (SVR) varieerde van 90 tot 97%.

Er is in fase II-onderzoek wel geprobeerd deze genotypen met alleen RBV + sofosbuvir te behandelen, maar hierbij werden te veel relapsen gezien. Er is dus interferon nodig bij deze genotypen, maar de behandelduur is wel korter en het SVR-percentage is veel hoger dan bij telaprevir of boceprevir bevattende combinaties.

Indien noodzakelijk kan sofosbuvir met alleen RBV wel overwogen worden bij contra-indicaties of intolerantie voor PEG-IFN; de behandelduur is dan 24 weken.

In het FISSION-onderzoek is bij nog niet eerder behandelde patiënten met HCV-genotype 2 of 3 sofosbuvir met RBV



gegeven maar zonder interferon (behandelduur 12 weken) en vergeleken met de standaardbehandeling van 24 weken RBV + PEG-IFN [2]. Sofosbuvir + RBV leverde bij genotype 2 een SVR op van 95% maar bij genotype 3 slechts een SVR van 56%. Dit laatste is teleurstellend want de combinatie RBV + PEG-IFN liet bij dit genotype een SVR zien van 63%. Het later uitgevoerde VALENCE-onderzoek had een arm met sofosbuvir + RBV gedurende 24 weken bij patiënten met genotype 3 en toonde een SVR van 93% [3]. Sofosbuvir + RBV + PEG-IFN is bovendien onderzocht bij patiënten met HCV-genotype 1-3 die ook HIV-positief waren. In het verleden leken SVR-percentages bij HCV/HIV-co-infectie vaak lager dan bij HCV-mono-infectie maar

het nog niet gepubliceerde PHOTON-1-onderzoek heeft laten zien dat dit onderscheid niet meer gemaakt hoeft te worden met deze nieuwe combinaties: SVR-percentages waren vergelijkbaar met die bij HCV-mono-infectie. Sofosbuvir + RBV is ook getest bij patiënten met genotype 2 en 3 die een contra-indicatie hadden voor interferon, intolerant waren of niet bereid dit middel te gebruiken

HCV: 20.000 tot 55.000 patiënten

Het hepatitis C-virus (HCV) is ongeveer 25 jaar geleden ontdekt en wordt overgedragen via bloed-bloedcontact. Circa 5-10% van de personen die besmet worden met HCV kunnen het virus spontaan klaren; de overige 90-95% ontwikkelt een chronische HCV-infectie. Deze is over het algemeen asymptomatisch gedurende tientallen jaren maar kan uiteindelijk leiden tot levercirrose, leverkanker, levertransplantatie en overlijden. Exacte gegevens over prevalentie van HCV zijn er niet omdat veel patiënten niet weten dat zij HCV hebben. Schattingen voor Nederland lopen uiteen van 20.000 tot 55.000; wereldwijd zijn er naar schatting 160 miljoen patiënten. Er worden zes verschillende HCV-genotypen onderscheiden die vaak een verschillende gevoeligheid voor geneesmiddelen hebben. Genotype 1 kan weer worden onderverdeeld in 1a en 1b. Genotypen 1, 2 en 3 komen in Nederland het meest voor. Het doel van therapie is het volledig klaren van de infectie (genezing), wat aangeduid wordt door het niet meer kunnen aantonen van HCV-RNA 12-24 weken na het einde van de behandeling (*sustained virological response, SVR*).

Behandelschema's voor sofosbuvir en simeprevir

patiëntpopulatie	behandeling	behandelduur
genotype 1, 4, 5, 6	sofosbuvir + PEG-IFN + RBV	12 weken
	sofosbuvir + RBV*	24 weken
genotype 2	sofosbuvir + RBV	12 weken
genotype 3	sofosbuvir + RBV	24 weken
patiënten die wachten op een levertransplantatie	sofosbuvir + RBV	tot transplantatie
genotype 1 en 4 (therapienaïef of een recidief na eerdere behandeling)	simeprevir + PEG-IFN + RBV	24 weken (tripeltherapie 12 weken, gevolgd door PEG-IFN + RBV 12 weken)
genotype 1 en 4 (voorbehandeld, zonder respons)	simeprevir + PEG-IFN + RBV	48 weken (tripeltherapie 12 weken, gevolgd door PEG-IFN + RBV 36 weken)
genotype 1 en 4	simeprevir + sofosbuvir	12 weken

* Bij contra-indicatie of intolerantie voor PEG-IFN. PEG-IFN: peginterferon alfa; RBV: ribavirine.

(POSITRON-onderzoek) [4]. De 12-wekenbehandeling toonde vergelijkbare SVR-percentages als in FISSION: 93 bij genotype 2 en 61 bij genotype 3.

Sofosbuvir + RBV kan ook toegepast worden bij patiënten met genotype 2 die eerder zijn behandeld met interferon bevattende combinaties. Het FUSION-onderzoek [4] toonde een SVR van 82-89% na 12-16 weken behandeling. Het resultaat bij genotype 3 was wederom teleurstellend: 30-62% na 12-16 weken. In het VALENCE-onderzoek was ook een subgroep opgenomen van eerder behandelde patiënten met genotype 3 die 24 weken sofosbuvir + RBV kregen en dan was de SVR wel acceptabel: 77% [3]. Opgemerkt moet worden dat de SVR-percentages in alle onderzoeken gemiddeld 10-30 lager uitvielen indien patiënten al cirrose hadden ontwikkeld. Dit maakt de keuze voor de soort therapie en het moment van starten moeilijker, omdat patiënten met cirrose op korte termijn een grotere kans hebben op complicaties dan patiënten zonder cirrose.

Bijwerkingen sofosbuvir

In vergelijking met RBV en PEG-IFN wordt sofosbuvir opvallend goed verdragen [1]. Er zijn geen specifieke bijwerkingen die aan sofosbuvir gekoppeld konden worden en die niet bij RBV en/of PEG-IFN voorkwamen. Gedurende

SOFOSBUVIR IS EEN PRODRUG DIE INTRACELLULAIR WORDT GEACTIVEERD TOT EEN TRIFOSFAAT

12 weken behandeling met sofosbuvir + RBV stopte 0,5% van de patiënten met de therapie vanwege bijwerkingen tegenover 1,4% bij placebo.

Simeprevir (Olysio)

Simeprevir is net als boceprevir en telaprevir een HCV-NS3/4A-proteaseremmer; remming van dit essentiële protease zorgt voor stopzetting van de HCV-replicatie [1]. Simeprevir is werkzaam tegen HCV-genotypen 1 en 4. De dosering van simeprevir is eenmaal daags 150 mg met voedsel, samen met andere HCV-middelen. De specifieke combinaties en behandelduren staan weergegeven in de tabel. Patiënten met genotype 1a kunnen een polymorfisme in het HCV-NS3-protease hebben (Q80K-mutatie) waardoor de gevoeligheid voor simeprevir sterk afneemt (en daarmee de kans op SVR). Patiënten met dit genotype die in aanmerking komen voor simeprevir dienen voor start van de behandeling op deze mutatie getest te worden.

Simeprevir is een substraat van CYP3A en P-gp. Het is ook een milde remmer van CYP3A in de darmen (maar niet in de lever) en ook van P-gp en andere membraantransporters zoals OATP1B1. Interacties staan vermeld in het kader.

Antivirale activiteit

De effectiviteit van simeprevir, toegevoegd aan RBV + PEG-IFN, is in twee fase III-onderzoeken vergeleken met placebo + RBV + PEG-IFN bij HCV-patiënten met genotype 1 zonder voorbehandeling (QUEST-1 en -2) [5,6]. Simeprevir (of placebo) werd daarbij gedurende 12 weken als tripeltherapie gegeven, waarna nog 12 tot 36 weken nabehandeling met RBV + PEG-IFN werd gegeven, afhankelijk van de tussentijdse HCV-RNA-uitslagen. Als de gegevens van de twee onderzoeken werden samengenomen, was de SVR in de simeprevirarm 80% versus 50% met placebo. 88% van de simeprevirpatiënten kon volstaan met 12 weken nabehandeling met RBV + PEG-IFN. Het PROMISE-onderzoek had een vergelijkbare opzet als de QUEST-onderzoeken, alleen betrof het hier patiënten die



EEN DEFINITIEVE PLAATS- BEPALING VAN DE NIEUWE ANTI-HCV-MIDDELEN IS LASTIG

eerder waren behandeld met interferon [7]. Nu was de SVR in de simeprevirgroep 79% versus 37% bij placebo. 93% van de patiënten kon volstaan met 12 weken nabehandeling met RBV + PEG-IFN.

Ook met simeprevir is er een onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een HCV/HIV-co-infectie; SVR-percentages waren ook hier vergelijkbaar met patiënten met een HCV-mono-infectie.

Bijwerkingen simeprevir

De meest voorkomende (>5%) bijwerkingen van simeprevir bevattende therapie zijn misselijkheid, huiduitslag, jeuk, dyspneu, verhoogd bilirubinegehalte en fotosensitiviteitsreacties [1]. Slechts 0,9% van de patiënten op simeprevir moet deze behandeling stoppen vanwege bijwerkingen.

Combinatie sofosbuvir + simeprevir

Door de komst van verschillende DAA's is er veel belangstelling ontstaan om een effectieve HCV-combinatietherapie te vinden waar geen interferon en eventueel ook geen RBV voor nodig is, omdat deze middelen veel bijwerkingen geven en het patiënten moeilijk maken de behandeling vol te houden. Hierboven werd al beschreven dat dit voor de combinatie sofosbuvir met RBV bij genotype 2 (12 weken) of genotype 3 (24 weken) gelukt is. Voor genotype 1-patiënten zijn zowel sofosbuvir als simeprevir in fase III-onderzoeken alleen getest met PEG-IFN + RBV.

Een zeer belangrijk maar nog niet gepubliceerd fase IIa-onderzoek bestudeerde de combinatie van sofosbuvir én simeprevir met of zonder RBV gedurende 12 weken bij genotype 1-patiënten die eerder hadden gefaald op interferonbevattende therapie (COSMOS-onderzoek). Indien patiënten nog geen cirrose hadden, waren de SVR-percentages respectievelijk 96 en 93 voor de sofosbuvir-simeprevircombinatie met respectievelijk zonder RBV. Met cirrose was de SVR 93%, ongeacht het gebruik van RBV. Opmerkelijk genoeg hoefde niemand van de patiënten met de therapie te stoppen vanwege bijwerkingen. Van deze combinatie wordt daarom veel verwacht, ook al is er dus (nog) geen fase III-onderzoek mee uitgevoerd.

Plaatsbepaling

In een snel veranderend veld is het lastig om een definitieve plaatsbepaling van de nieuwe anti-HCV-middelen te geven. De komst van sofosbuvir en simeprevir heeft een inter-

feronvrije behandeling van patiënten met genotype 1 (sofosbuvir + simeprevir, 12 weken) en genotype 2 (sofosbuvir + RBV, 12 weken) mogelijk gemaakt. Voor genotype 3 zou 24 weken sofosbuvir + RBV een mogelijkheid zijn bij contra-indicaties voor interferon; anders zou toevoeging van sofosbuvir aan PEG-IFN + RBV als eerste keuze gezien moeten worden. Voor patiënten die reeds voorbehandeld zijn, dient per individu bekeken te worden of nog gewacht kan worden op nieuwere middelen of dat behandeling nu geïndiceerd is.

Een belangrijke overweging bij het kiezen van het moment van starten zal de prijs van de huidige medicatie zijn, welke momenteel voor Nederland nog niet bekend is. In de Verenigde Staten varieert de prijs voor 12 weken simeprevir of sofosbuvir van \$ 66.000 tot \$ 84.000. Mede daarom zal men ook in Nederland terughoudend zijn deze dure therapie voor te schrijven bij patiënten met een asymptomatische aandoening en deze reserveren voor degenen met reeds aantoonbare levercirrose. ■

Prof. dr. D.M. Burger en drs C.T.M.M. de Kanter, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen

Het Radboudumc heeft subsidies voor onderzoeksvorstellen en honoraria voor lezingen en deelname aan adviesraden ontvangen van Gilead en Janssen.

Reeks van interacties

- Sofosbuvir mag niet gecombineerd worden met geneesmiddelen die krachtige P-gp-inductoren zijn zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid of modafinil.
- Simeprevir mag niet gecombineerd worden met sterke CYP3A-remmers zoals erytromycine, claritromycine, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, fluconazol, voriconazol, mariadistel, HIV-proteaseremmers of cobicistat.
- Simeprevir mag niet gecombineerd worden met matige of sterke inductoren van CYP3A zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid, efavirenz, etravirine, nevirapine of dexamethason.
- Omdat simeprevir zelf ook een matig sterke remmer is van CYP3A in de darm, kunnen spiegels stijgen van gelijktijdig toegediende anti-aritmica, calcium-antagonisten, statines of benzodiazepines. Geadviseerd wordt om van deze middelen de laagst mogelijke dosis te geven, tijdelijk te stoppen indien mogelijk, en/of spiegels te meten.

- 1 De Kanter CT, Drenth JP, Arends JE, Reesink HW, van der Valk M, de Knegt RJ, et al. Viral hepatitis C therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(5):409-27. Epub 2014/04/12.
- 2 Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;369(7):678-9. Epub 2013/08/16.
- 3 Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370(21):1993-2001. Epub 2014/05/06.
- 4 Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368(20):1867-77. Epub 2013/04/24.
- 5 Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 Epub 2014/06/08.
- 6 Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014. Epub 2014/06/08.
- 7 Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Brownawicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-79. Epub 2014/03/08.