



DAA-behandling for leverbetændelse: Lægemiddelstyrelsens vurdering af Copenhagen Trial Units Cochrane-undersøgelse

Hepatitis C (HCV) er en virussygdom, som kan give kronisk leverbetændelse (hepatitis C). Leverbetændelse medfører risiko for skrumpelever (cirrose), leversvigt og leverkræft (hepatocellulær carcinom eller HCC). I Danmark er ca. 25.000 personer smittet med hepatitis C. Ca. 80 % af de smittede får en kronisk infektion, og ca. halvdelen vil efter 20-30 år udvikle kronisk leverbetændelse. Nogle få procent vil med stor sandsynlighed udvikle leverkræft, hvis sygdommen ikke behandles. Hvis der først er udviklet skrumpelever, er risikoen 1-4 % pr. år for yderligere forværring enten i form af leversvigt eller udvikling af leverkræft.

I løbet af de seneste 10 år er der udviklet nye, meget effektive og sikre stoffer mod hepatitis C, som kan helbrede de fleste patienter for hepatitis C efter kort tids behandling (ca. 12 uger). De seneste års udvikling af disse anti-HCV-medikamenter – de såkaldte DAA (Direct-acting Antiviral Agents) – har medført stadig højere helbredelsesrater. Vurderingen er, at i klinisk praksis vil over 95 % nu kunne helbredes. Imidlertid er behandling med DAA meget kostbar, og der er indtil videre begrænset langtidsopfølgning med hensyn til, om de nye stoffer med sikkerhed medfører nedsat dødelighed, risiko for leverkræft og levertransplantation.

Ved hepatitis C kan HCV påvises i blodet. Når HCV er blevet kronisk, er der ingen spontan helbredelse. Ved helbredelse for hepatitis C kan virus ikke længere påvises, og endepunktet for effekt af HCV-behandling er derfor SVR: Sustained Virological Response, dvs. fravær af HCV fra blodet, typisk 3 måneder efter at behandlingen er afsluttet.

I en netop udgivet Cochrane-undersøgelse fra Copenhagen Trial Unit undersøges ”systematisk” evidens for hhv. gavnlig og skadelig effekt af DAA-behandling ved behandling af kronisk hepatitis C. Det sker i en stor metaanalyse med fokus på randomiserede dobbeltblinde DAA-indregistreringsstudier [1].

I Cochrane-undersøgelsen konkluderes det, at der ikke findes effekt af DAA på HCV-relateret sygelighed eller dødelighed.

Studiet er bl.a. citeret i britiske medier. I et interview med avisen The Guardian (9. juni 2017) udtaler hovedforfatteren Janus Christian Jacobsen:

”It is never possible to show that something does not work, but there is no evidence [that they do]. Our results indicate [the drugs] may have no clinical effect.”

”Sustained virological response is a surrogate outcome...”

“From a patient perspective, it does not matter if virus cannot be detected in the blood if DAAs do not improve survival or lead to fewer hepatitis C complications. Furthermore, the validity of this surrogate outcome has been questioned before our review was published.”

Lægemiddelstyrelsens kommentarer til studiet

Metaanalysen fra Copenhagen Trial Unit omfatter 138 trials med 25.232 deltagere med i alt 51 forskellige DAA, hvoraf 128 var placebo-kontrollerede. I metaanalysen findes ingen forskel i hepatitis C-relateret sygelighed eller mortalitet imellem aktiv DAA-behandling og placebo. Der blev fundet høj risiko for bias i de fleste trials, primært fordi studierne var industrisponsorerede. “DAAs may decrease the risk of no sustained virological response but the clinical implication of the results on this non-validated surrogate outcome is unclear,” skriver forfatterne.

Centralt for undersøgelsens konklusioner og præmisser er, om

- 1) SVR er en valid surrogat-markør, dvs. om SVR kan forhindre HCV-relateret død og sygdom
- 2) observation af forbedret SVR med DAA er tvivlsom, betinget af at alle trial-undersøgelserne havde høj risiko for bias, da de var industrisponsorerede
- 3) fravær af sikker mindsket død/sygelighed i studierne er et betydende fund.

I studiet baseres mortalitetsanalysen på kun i alt 2.996 deltagere, hvor der var oplysninger om all-cause-mortalitet. Ved gennemgang af Cochrane-studiet (forest plots, side 357-370) kommer det frem, at der faktisk kun i 12 studier er egentlige mortalitets-/morbiditets-events, og at disse events var meget sjældne i både aktiv og placebo/komparator-arm. Faktisk er der kun observeret events hos i alt 16 patienter – heraf 15 morbiditets-/mortalitets-events blandt 2.392 patienter i aktiv behandling sammenlignet med 1 event blandt 618 patienter i komparator-arme. Fraværet af forskel i mortalitet og sygelighed er således ikke mærkelig, da forekomst af død og HCV-relateret sygdom i studierne var meget sjældne. Der er derfor ekstremt begrænset belæg for at drage konklusioner omkring DAA's effekt baseret på dette grundlag.

Det er ikke overraskende, da studierne primært er designet til at undersøge SVR = helbredelse for HCV og ikke mortalitet.

Der er solid evidens for, at helbredelse for HCV medfører forbedret leverfunktion, nedsat leverfibrose, nedsat risiko for hepatocellulær carcinom samt nedsat mortalitet og morbiditet.

Internationalt anerkender europæiske og amerikanske guidelines fra EMA og FDA SVR som en afgørende surrogatmarkør baseret på biologiske og kliniske data.[2][3]

- 1) EMA-guideline: [Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis](#)
- 2) FDA-guideline: [Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment](#)

Da evidens for SVR som endepunkt er så solid og anerkendes af både EMA og FDA, er målet for behandling af HCV opnåelse af SVR ved behandling med DAA. Det er ikke længere etisk forsvarligt at forbeholde patienter med HCV-relateret leversygdom kurativ HCV-behandling i længere tid. Dette medfører, at de fleste patienter, som nu indgår i kontrol-/placebo-arme i DAA-behandlingsstudier, senere vil blive tilbudt aktiv behandling og dermed blive helbredt. Ved kronisk hepatitis C sker udvikling af levercirrose (skrumpeliver) og hepatocellulær carcinom (HCC) kun langsomt over flere år. I adskillige af studierne er DAA-behandling undersøgt hos patienter tidligt i sygdomsforløbet, dvs. før de har udviklet leversygdom, og hvor risikoen for død eller betydelig leversygdom efterfølgende er begrænset. Ydermere forbliver der øget risiko for leverrelateret død og HCC, hvis der først er opstået levercirrose, da cirrose ofte er irreversibel selv ved HCV-helbredelse. I de allerfleste indregistreringsstudier er patienterne kun fulgt 1-2 år efter afsluttet behandling. På grund af den relativt korte opfølgningstid, som skyldes, at de fleste patienter, som ikke modtager aktiv behandling i placebo-arme, efterfølgende vil blive helbredt, foreligger der indtil videre ikke direkte evidens for nedsat mortalitet og morbiditet i de randomiserede trials.

Resultater fra observationsundersøgelser

Der er evidens for, at helbredelse for HCV medfører nedsat risiko for død af leversygdom, hepatocellulært carcinom, hindrer progression af levercirrose og kan medføre regression af leverfibrose i store observationsundersøgelser:

Mortalitet

I en international undersøgelse af 530 patienter med fremskreden leverfibrose eller cirrose behandlet mellem 1990 og 2003, hvor 36 % opnåede SVR med interferonbaseret behandling, var der betydelig nedsat dødelighed og behov for levertransplantation. [4][5]

Tilsvarende fund er set i større metaanalyser af observationsstudier, hvor SVR er associeret med betydelig lavere leverrelateret sygdom og død. [6]

DAA-behandling nedsætter også signifikant risikoen for dekomensation ved HCV-relateret cirrose¹.

Antallet af HCV-relaterede levertransplantationer er efter introduktion af DAA faldet signifikant:

[Hepatitis C in England 2017 report](#)

Hepatocellulær carcinom

I en metaanalyse af observationsstudier var SVR associeret med reduceret risiko for HCC (relativ risiko 0.24, 95 % CI, 0.18-0.31, og fremskreden leversygdom (hazard ratio 0.23, 95CI 0.16-0.35). [7]

¹ Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, Gelson WT, MacDonald DC, Agarwal K, Foster GR, Irving WL, - J. Hepatol. - October 1, 2016; 65 (4); 741-7

Leverfibrose:

Regression af leverfibrose er associeret med nedsat leverrelateret død og sygdom. Opnåelse af SVR medfører signifikant og betydelig forbedring af leverfibrose både histologisk og ved fibroscanning 1-2 år efter SVR [8–10][11] samt nedsat portal hypertension og leverinflammation ved fremskreden leversygdom. [12] [13]

I Cochrane-undersøgelsen fra Copenhagen Trial Unit påstås det, at SVR ikke er en valideret surrogatmarkør. Denne holdning er stærkt kontroversiel. Det aktuelle studies konklusioner skal ses i forlængelse af et andet tidligere og ligeledes kontroversielt Cochrane-studie af interferon-behandling af HCV, dvs. den tidligere tilgængelige behandling, som havde svære bivirkninger og var langt mindre effektiv end DAA. I dette tidligere studie blev der sået tvivl om SVR som surrogatmarkør ud fra fund af øget mortalitetsrate i ét enkelt studie blandt en subgruppe af patienter behandlet med langtidsinterferon [14]. Dette Cochrane-review er blevet imødegået [15], og der er fortsat international enighed om SVR som surrogatmarkør.

Konklusion

Copenhagen Trial Unit har undersøgt DAA-behandling af kronisk hepatitis C og konkluderer baseret på ufuldstændige data, at det ikke er sikkert, at DAA-behandling medfører nedsat leverrelateret sygelighed og død. Konklusionen beror på sammenligning af meget få tilfælde af død/sygdom (16 tilfælde) i en subgruppe på 12 undersøgelser med cirka 3.000 patienter på trods af, at hele Cochrane-analysen inkluderede ca. 25.000 individer fra 138 trials. Det er derfor ikke overraskende, at studiet ikke kan sige noget definitivt om effekten af DAA. På trods af dette har forfatterne til studiet udtalt, at der ikke er evidens for behandling med DAA, da de påstår, at helbredelse for HCV (SVR) ikke med sikkerhed har vist gavn.

Denne konklusion er i klar modstrid med den biologiske og kliniske evidens, der foreligger. Der er evidens for og bred international enighed om, at helbredelse for HCV (SVR) er afgørende for at forhindre HCV-relateret leversygdom og -kræft, og om at de nye DAA er ekstremt effektive og sikre behandlinger.

CTU's metaanalyse inkluderer randomiserede studier af voksne patienter diagnosticeret med kronisk HCV, hvor der er mindst én DAA-arm og en kontrol-arm. Kontrol-armen kan være placebo, ingen intervention, eller en anden medicinsk intervention end DAA. Altså sammenlignes gruppen af DAA med en blandet kontrol-arm.

Ud over kriteriet om, at studierne skal være randomiserede studier med DAA-arm og kontrol-arm har der tilsyneladende ikke været yderligere inklusions- eller eksklusionskriterier. Det vurderer Lægemiddelstyrelsen ikke som en styrke ved undersøgelsen.

Der er desuden ingen krav til længden af studier, hverken behandlingslængde eller opfølgning i CTU's metaanalyse. Det virker usædvanligt for en metaanalyse. Formålet med metaanalysen er at se på hepatitis C-relateret morbiditet og all-cause-mortalitet. De gennemgåede studier har generelt været korte studier, mens metaanalysens formål er at se på langtidseffekt. Det harmonerer ikke, efter Lægemiddelstyrelsens vurdering. Hvis effekten først

indtræffer efter adskillige år, kan man samle nok så mange korte studier uden at komme frem til konklusioner, der besvarer det oprindelige spørgsmål.

Udviklingen af DAA er et stort medicinsk fremskridt, da de fleste med HCV nu kan helbredes med kort behandling og meget få bivirkninger. På sigt kan man håbe på udryddelse af virus, såfremt alle med sygdommen vil kunne behandles. Studiet fra Copenhagen Trial Unit vil ikke få indflydelse på Lægemiddelstyrelsens anbefalinger for behandling af HCV.

Links og referencer

Artikel i The Guardian: [Miracle hepatitis C drugs costing £30k per patient may have no clinical effect](#)

1. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, m.fl. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. Cochrane database Syst Rev [Internet] 2017;6:CD012143. Tilgået fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28585310>
2. Association E. Clinical Practice Guidelines EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 Clinical Practice Guidelines. J Hepatol [Internet] European Association for the Study of the Liver; 2015;xxx. Tilgået fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>
3. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Aasld [Internet] 2016;1–51. Tilgået fra: http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_July_2016_b.pdf
4. Meer AJ Van Der, Heathcote EJ, Janssen HL a. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality among patients with Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. JAMA 2014;
5. Van Der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, m.fl. The number needed to treat to prevent mortality and cirrhosis-related complications among patients with cirrhosis and HCV genotype 1 infection. J Viral Hepat 2014;21:568–77.
6. Singal AG, Volk ML, Jensen D, m.fl. A Sustained Viral Response Is Associated With Reduced Liver-Related Morbidity and Mortality in Patients With Hepatitis C Virus. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet] Elsevier Inc; 2010;8:280–288.e1. Tilgået fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.11.018>
7. Morgan RL, Baack B, Smith BD, m.fl. Annals of Internal Medicine Review Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma. Ann Intern Med 2013;158:329–37.
8. Arima Y, Kawabe N, Hashimoto S, m.fl. Reduction of liver stiffness by interferon treatment in the patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res 2010;40:383–92.
9. Hézode C, Castéra L, Roudot-Thoraval F, m.fl. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:656–63.
10. Chirouze C, Alla F, Fowler VG, m.fl. Impact of early valve surgery on outcome of staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis: Analysis in the international collaboration of endocarditis-prospective cohort study. Clin Infect Dis 2015;60:741–9.

11. Karlas T, Benckert J, Beer S, m.fl. Letter: Can persisting liver stiffness indicate increased risk of HCC, after successful anti-HCV therapy? *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:543–4.
12. Schwabl P, Mandorfer M, Steiner S, m.fl. Interferon-free regimens improve portal hypertension and histological necroinflammation in HIV/HCV patients with advanced liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:139–49.
13. George SL, Bacon BR, Brunt EM, m.fl. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009;49:729–38.
14. L : Koretz Ronald, Maria : Pleguezuelo, Vasiliki : Arvaniti, m.fl. : Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C SO-: Cochrane Database of Systematic Reviews YR-: 2013 NO-: 1. 2013;1:1–4.
15. Van Der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, m.fl. Is there sufficient evidence to recommend antiviral therapy in hepatitis C? *J Hepatol* [Internet] European Association for the Study of the Liver; 2014;60:191–6.Tilgået fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.043>