



## Samenvatting van het proefschrift

F.A.C. Berden

*"Hepatitis C: Generalization of Trials to Clinical Practice"*

**Promotiedatum:** 30 juni 2017

**Universiteit:** Radboud Universiteit Nijmegen

**Promotor:**

Prof. dr. J.P.H. Drenth

**Copromotor:**

Dr. W. Kievit

Patiënten met een chronische hepatitis C virus (HCV) infectie kunnen leverfibrose en cirrose ontwikkelen door een langdurige infectie van de lever. Tot 2012 bestond de behandeling uit peg-interferon en ribavirine. Deze behandeling had veel bijwerkingen en een matige effectiviteit. In 2012 kwamen de eerste generatie protease remmers (gecombineerd met peg-interferon en ribavirine) op de markt. De resultaten van de registratiestudies van telaprevir en boceprevir waren veelbelovend, echter in de klinische praktijk waren de resultaten niet generaliseerbaar en zagen we meer (ernstige) bijwerkingen. In dit proefschrift hebben we oorzaken voor deze matige generaliseerbaarheid onderzocht en daarnaast hebben we manieren gezocht om registratiestudies beter te interpreteren.

We toonden aan dat bijna de helft van de patiënten die in Nederland behandeld zijn met telaprevir of boceprevir niet voldeden aan de in- en exclusiecriteria van de registratiestudies. Deze patiënten hadden meer (ernstige) bijwerkingen dan de patiënten die wel voldeden aan de in- en exclusiecriteria. Exclusiecriteria zoals een voorgeschiedenis of tekenen van gecompenseerde levercirrose en bepaalde co-morbiditeiten bleken hier verantwoordelijk voor. In de jaren daarna ontwikkelde het hepatitis C veld zich snel en meerdere peg-interferonvrije direct-werkende antivirale middelen (DAAs) kwamen op de markt. We verwachtten een betere generaliseerbaarheid van de studies door soepelere in- en exclusiecriteria van deze DAAs. We toonden aan dat er een lineair verband was tussen de startdatum van de studies en het percentage patiënten uit de klinische praktijk dat voldeed aan de in- en exclusiecriteria. Ondanks de verbeterde generaliseerbaarheid van de studies blijven er issues rondom de HCV behandeling. In dit proefschrift vonden we dat 60% van de patiënten risico heeft op een relevante medicatie interactie (DAA met co-medicatie), dit kan zowel leiden tot verminderde effectiviteit als meer bijwerkingen.

In het tweede deel van het proefschrift hebben we met de techniek netwerk meta-analyse aangetoond dat sofosbuvir-velpatasvir de beste combinatie is voor patiënten met HCV genotype 3. Deze techniek hebben we gebruikt worden om verschillende DAA-combinaties met elkaar te vergelijken. Ook vonden we dat ribavirine de kans op succesvolle eradicatie van HCV verhoogt. Verder is de eerste versie van een Nederlands richtsnoer voor de behandeling van hepatitis C opgenomen in dit proefschrift. Volgende versies zijn beschikbaar op [www.hcvrichtsnoer.nl](http://www.hcvrichtsnoer.nl).

In de discussie gaan we verder in op mogelijkheden om generaliseerbaarheid en interpretatie van data te verbeteren. We beschrijven de opties van een pragmatische studie, inclusie van hoog risico patiënten als subgroep in een studie en goed beschikbare compassionate use programma's.