

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
12 augustus 2011

Uw kenmerk
Farma-3076809

Datum
8 maart 2012

Ons kenmerk
ZA/2012027440

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 12/07 boceprevir (Victrelis®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 12 augustus 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel boceprevir (Victrelis®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de assessment rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Boceprevir is in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C virus genotype 1 bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte, die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere behandeling heeft gefaald. Boceprevir is beschikbaar als capsules die 200 mg werkzame stof bevatten.

Bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C virusinfectie genotype 1 met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere behandeling met peginterferon/ribavirine heeft gefaald, heeft boceprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen peginterferon alfa in combinatie met ribavirine

Het alternatief voor boceprevir (in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine) is telaprevir (Incivo®) (in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine). De geregistreerde indicatie van telaprevir komt overeen met die van boceprevir en telaprevir is vrijwel gelijktijdig aangemeld voor opname in het GVS. Om die reden is de onderlinge vervangbaarheid met telaprevir getoetst. De conclusie op basis van een inhoudelijke beoordeling is dat boceprevir en telaprevir onderling vervangbaar zijn. Beide middelen kunnen op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster. Als standaarddosering kan voor boceprevir 2400 mg (3dd 800 mg) worden aangehouden en voor telaprevir 2250 mg (3dd 750 mg). Er is overigens een verschil in behandelduur, afhankelijk van o.a. eerdere behandeling, respons en aanwezigheid van cirrose: het behandelingschema van patiënten die reageren, varieert met boceprevir van 28-48 weken,

2/ZA/2012027440

waarvan 24 tot 44 weken boceprevir. Het behandelingschema met telaprevir varieert van 24-48 weken, waarvan steeds 12 weken telaprevir.

CVZ adviseert VWS om, in overleg met Farmatec, de clusterindeling vooralsnog op een zodanige wijze vorm te geven dat er geen bijbetaling ontstaat voor één van de produkten. Deze vormgeving kunt u aan de betrokken registratiehouders melden, met de aantekening dat deze oplossing voorlopig is en herzien kan worden zodra uit nieuwe gegevens blijkt dat de aannames waarop deze oplossing berust in de praktijk niet (meer) blijken te gelden. Zoals eerder met VWS besproken dient de clusterindeling opnieuw bezien te worden in het geval dat de CFH de farmaco-economische rapportage van Victrelis® onvoldoende mocht achten.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 12/07
boceprevir (Victrelis®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 27 februari 2012

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2011087965

Afdeling

Zorgadvies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. boceprevir (Victrelis®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5. Standaarddosering
3	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport

1. Inleiding

In de brief van 12 augustus 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over boceprevir (Victrelis®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. boceprevir (Victrelis®)

Samenstelling

Boceprevir, capsules 200 mg.

Geregistreerde indicatie

Boceprevir is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (CHC) genotype 1, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere behandeling heeft gefaald.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B van het GVS.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er zijn geen middelen opgenomen in het GVS waarmee de onderlinge vervangbaarheid van boceprevir kan worden getoetst.

Het alternatief voor boceprevir (in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine) is telaprevir (Incivo®) (in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine). De geregistreerde indicatie van telaprevir komt overeen met die van boceprevir en telaprevir is eveneens aangemeld voor opname in het GVS. Om die reden zal de onderlinge vervangbaarheid van boceprevir met telaprevir worden onderzocht. Voor onderbouwing wordt verwezen naar de farmacotherapeutische rapporten van telaprevir en boceprevir.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Boceprevir is evenals telaprevir geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (CHC) genotype 1, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere behandeling heeft gefaald.

Conclusie: het indicatiegebied is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Boceprevir en telaprevir worden oraal toegediend.

Conclusie: de toedieningsweg is gelijk.

**Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie**

Boceprevir en telaprevir zijn bestemd voor volwassenen patiënten.

Conclusie: boceprevir en telaprevir zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

**Klinische relevante
verschillen in
eigenschappen**

Toevoeging van boceprevir aan de combinatie peginterferon alfa/ribavirine is zowel bij niet eerder als eerder behandelde patiënten met hepatitis C virus infectie genotype 1 meer effectief ten aanzien van het bereiken van 'sustained viral respons' (SVR) dan placebo + peginterferon alfa/ribavirine. Direct vergelijkend onderzoek tussen boceprevir en telaprevir ontbreekt. In een indirecte vergelijking, voor zover mogelijk, kwamen de SVR percentages met boceprevir-bevattende schema's en telaprevir-bevattende schema's ongeveer overeen, zowel bij niet eerder behandelde patiënten als bij patiënten die een recidief of non-respons hadden op eerdere behandeling. De belangrijkste bijwerkingen van boceprevir en telaprevir komen overeen. Deze bestaan uit (soms ernstige) anemie met verhoogde transfusiebehoefte en noodzaak de behandeling te staken en daarnaast neutropenie en trombopenie. Met telaprevir komen ook (soms ernstige) huidafwijkingen voor. Conclusie: Er is geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Boceprevir en telaprevir zijn onderling vervangbaar.

2.a.5. Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor boceprevir en telaprevir. Als standaarddosering kan voor boceprevir 2400 mg (3dd 800 mg) worden aangehouden en voor telaprevir 2250 mg (3dd 750 mg). Er is overigens een verschil in behandelduur, afhankelijk van o.a. eerdere behandeling, respons en aanwezigheid van cirrose. Het behandelingschema van patiënten die reageren varieert met boceprevir van 28-48 weken, waarvan 24 tot 44 weken boceprevir. Het behandelingschema met telaprevir varieert van 24-48 weken, waarvan steeds 12 weken telaprevir.

3. Conclusie

Boceprevir (Victrelis®) komt in aanmerking voor opname op bijlage 1A van het GVS in een nieuw te vormen cluster met telaprevir (Incivo®). Als standaarddagdosering kan voor boceprevir 2.400 mg worden gehanteerd en voor telaprevir 2.250 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport boceprevir (Victrelis®) bij de indicatie 'hepatitis-C-virusinfectie genotype 1'

Boceprevir 200 mg harde capsules

Geregistreeerde indicatie. "Victrelis is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus genotype 1, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere behandeling heeft gefaald."

Dosering. 800 mg 3 maal daags met voedsel, voor een totale dagdosering van 2.400 mg.

Werkingsmechanisme. Boceprevir is een remmer van het hepatitis C Virus NS3-protease. Boceprevir gaat een covalente maar reversibele binding aan met het serine (Ser139) op het actieve centrum van NS3-protease via een (alfa)-ketoamide functionele groep om virale replicatie in met hepatitis C virus geïnfekteerde gastheercellen te remmen.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Voor het eerst is aangetoond dat boceprevir toegevoegd aan de standaardbehandeling (peginterferon alfa/ribavirine) meer effectief is ten aanzien van het bereiken van virusklaring ('sustained viral response') dan placebo+ peginterferon alfa/ribavirine bij niet-eerder behandelde en eerder behandelde patiënten met hepatitis C virus infectie genotype 1.

Ongunstige effecten. De ongunstige effecten van boceprevir zijn met name de verhoogde kans op anemie die frequenter gebruik van epoëtinepreparaten, bloedtransfusies en dosisreducties of staken van de antivirale behandeling noodzakelijk maakt, neutropenie en trombopenie, dysgeusie, huiduitslag en droge huid.

Ervaring. De ervaring met boceprevir is beperkt, die met peginterferon alfa/ribavirine voldoende.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van zowel boceprevir als peginterferon alfa/ribavirine wordt vooral beperkt door de contra-indicaties, zoals leverinsufficiëntie, en de geneesmiddelinteracties.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van boceprevir toegevoegd aan peginterferon alfa/ribavirine is niet verschillend van dat van peginterferon alfa/ribavirine. Het grote aantal benodigde capsules boceprevir kan de therapie-adherentie nadelig beïnvloeden.

Eindconclusie. Bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C virusinfectie genotype 1 met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere behandeling met peginterferon/ribavirine heeft gefaald, heeft boceprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen peginterferon alfa in combinatie met ribavirine.

1. Aandoening

Symptomen en diagnostiek^{1,2}. De incubatietijd van infectie met hepatitis C-virus (HCV) duurt ongeveer 7-8 weken waarin bij 20% van de patiënten icterus (gele huidverkleuring) optreedt. Na 1-2 weken wordt het HCV-RNA in serum detecteerbaar. Na 7-8 weken is het serumgehalte van het

enzym alanine aminotransferase (ALAT) verhoogd tot ongeveer 15 maal de bovengrens van normaal. Ongeveer 85% van de patiënten met HCV infectie ontwikkelt chronische hepatitis met een doorgaans indolent beloop. Bij één op de drie patiënten wordt de diagnose per toeval gesteld in het kader van bloeddonatie of medisch onderzoek. Bepaling van anti-HCV antilichamen draagt bij aan de diagnose, naast bepaling van de virus RNA waarden en het virus genotype. Met leverbiopsie wordt het meest accuraat matige van ernstige chronische hepatitis onderscheiden. Extrahepatische verschijnselen zijn o.a. reumatische symptomen, huidwijkingen, glomerulonefritis en depressieve symptomen.

Ontstaanswijze^{1,3}. Sinds 1989 is het hepatitis C virus vastgesteld als de meest voorkomende oorzaak van het type hepatitis dat daarvoor werd aangeduid als 'non-A, non-B hepatitis'. HCV is een lid van de *flaviviridae* virusfamilie net als onder andere de verwekkers van gele koorts en dengue. Het is een ribonucleïnezuur (RNA) virus. Van de diverse genotypen van het HCV worden het genotype 1 en 4 gekenmerkt door een slechtere respons op antivirale therapie met interferon en ribavirine. Genotypen 1, 2 en 3 komen vooral voor in Europa, de V.S. en Australië, genotype 4 vooral in het Midden-Oosten. Chronische hepatitis C virusinfectie ontstaat door parenterale transmissie, meestal door besmetting via intraveneus druggebruik of door transfusie met besmet bloed of bloedprodukten.⁴ Door toegenomen alertheid en bescherming is de transmissie in medische settings sterk afgenomen.³

Prevalentie/incidentie. Het aantal mensen met chronische HCV-infectie in Nederland wordt geschat op 60.000.² De prevalentie is hoger bij hemodialysepatiënten, hemofiliepatiënten die stollingsconcentraat voor 1992 kregen, gedetineerden en intraveneuze druggebruikers. HCV maakt wereldwijd 20% uit van alle gevallen van acute hepatitis en 70% van chronische hepatitis. HCV is de meest frequente indicatie voor levertransplantatie.

Beloop en ernst. Cohortonderzoeken laten zien dat na 25 tot 35 jaar bij 5-12% van de geïnfecteerde patiënten sprake is van cirrose met complicaties zoals ascites, encefalopathie, varicesbloedingen en hepatocellulair carcinoom. Van de HCV-geïnfecteerde patiënten is 25% in staat het virus spontaan te klaren en 75% ontwikkelt een chronische infectie. Genotype 1 hepatitis C is het moeilijkst te behandelen en komt in Nederland het meest voor.

Behandeling. Peginterferon alfa-2a of peginterferon alfa -2b (PIA-2a of PIA-2b) worden toegepast in combinatie met ribavirine (RBV). Interferon alfa wordt niet meer toegepast bij HCV-infecties. Incidenteel wordt PIA monotherapie toegepast wanneer RBV niet wordt verdragen. Voor niet-eerder behandelde patiënten met chronische hepatitis C virusinfectie wordt aanbevolen wordt 48 weken te behandelen en de HCV-RNA concentratie te bepalen vlak voor de start van de behandeling en na 4, 12 en 48 weken. De kans op succesvolle afloop van de behandeling bij chronische hepatitis C virusinfectie met genotype 1 of 4 is dan 50%. Met succesvolle afloop wordt bedoeld: virusklaring ('sustained viral response' SVR), ofwel niet-aantoonbare HCV-RNA met kwalitatieve PCR-test 24 weken na staken van de therapie. Naast SVR worden drie behandeluitkomsten onderscheiden: non-respons (HCV-RNA aantoonbaar tijdens behandeling), 'breakthrough' (HCV-RNA aantoonbaar aan het einde van de behandeling) en 'relapse' (HCV-RNA aantoonbaar 24 weken na behandeling).² De behandeling zelf kan worden verkort tot 24 weken bij patiënten met een lage virale belasting (<600.000 IE/ml) en als na 4 weken geen HCV-RNA meer aantoonbaar is.² In een meta-analyse zijn aanwijzingen gevonden dat bij patiënten met virus genotype 2 of 3 de behandelduur tot 12 weken kan worden verkort.⁵ Dit komt in de praktijk echter weinig voor. Contra-indicaties voor antivirale behandeling zijn Child-Pugh klasse B of C cirrose en bepaalde ernstige comorbiditeiten. De optimale dosering van de antivirale behandeling wordt vooral beperkt door de bijwerkingen als neutropenie en anemie.⁶ Dit kan tevens een belangrijke reden zijn voor het staken van de behandeling voordat SVR wordt bereikt. Ook is strikte geboortecontrolle noodzakelijk tijdens en tot 6 maanden na behandeling met PIA/RBV. Voor patiënten bij wie eerdere therapie heeft gefaald (uitblijven SVR) is herbehandeling een optie, maar dit geeft een lage kans op het alsnog bereiken van SVR (<25%).^{2,7,8} Om deze reden en omdat er geen effectief alternatief voorhanden is herbehandeling met PIA/RBV voor patiënten met een recidief of zonder reactie op de eerdere behandeling met PIA/RBV toch de meest gebruikelijke therapie. Meestal vindt herbehandeling plaats in onderzoeksverband.² Onderhoudsbehandeling met alleen PIA heeft geen aangetoonde waarde voor wat betreft preventie van hepatocellulair carcinoom, maar kan het ontstaan van symptomen van portale hypertensie vertragen of verminderen.⁹ In de Europese EASL richtlijn worden de nieuwe NS3/4 proteaseremmers boceprevir en telaprevir in combinatie met PIA/RBV genoemd. Volgens de richtlijn zullen deze middelen waarschijnlijk een grote verandering

betekenen voor de behandeling van zowel niet eerder behandelde als non-responder patiënten met chronische hepatitis C genotype 1.^{10,11}

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Bij chronische HCV infectie met genotype 1 is bij therapie-naïeve patiënten de huidige standaardbehandeling volgens de Nederlandse en Europese richtlijn peginterferon alfa in combinatie met ribavirine (PIA/RBV) gedurende 24 tot 48 weken.^{2,12} Voor patiënten bij wie eerdere behandeling met PIA/RBV heeft gefaald is er geen aangetoond effectieve standaardbehandeling. Echter, PIA/RBV is in onderzoeksverband bij deze groep de meest gebruikelijke behandeling. Toevoeging van boceprevir aan PIA/RBV zal daarom zowel bij therapie-naïeve als eerder behandelde patiënten worden vergeleken met PIA/RBV. Vergelijking van boceprevir met telaprevir is van belang, omdat dit middel tot dezelfde klasse behoort en eveneens hiervoor geregistreerd is.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 5 september 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: boceprevir, Victrelis, hepatitis, hepatitis-C, CHC, genotype 1. Dit leverde de peer-reviewed publicatie van het fase III onderzoek 'ILLUMINATE' met telaprevir op.¹³ Er werden geen andere relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref] naam	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	uitkomst-maten	opmerking w.o. bias
		aantal	kenmerken				
Poordad 2011 ¹⁴ P05216 'SPRINT-2'	dubbelblind gerandomiseerd placebo-gecontroleerd fase III (A2)	1.097	niet eerder behandelde HCV genotype 1; exclusie: HIV, hepatitis B virusinfectie	groep 1: placebo +PIA/RBV groep 2: boceprevir* +PIA/RBV groep 3: boceprevir +PIA/RBV	totale studieduur 72 weken incl. vooraf 4 weken PIA/RBV ('lead-in')	SVR; RR; EOT	geen directe vergelijking met telaprevir; ('lead-in': vooral gunstig voor groep met 44 weken behandeling; epoëtine toegestaan bij anemie
Bacon 2011 ¹⁵ P05101 'RESPOND-2'	dubbelblind gerandomiseerd fase III (A2)	403	chronische HCV genotype 1 zonder SVR op eerdere therapie met PIA/RBV	groep 1: placebo +PIA/RBV groep 2: boceprevir +PIA/RBV# groep 3: boceprevir +PIA/RBV.	totale studieduur 72 weken incl. vooraf 4 weken PIA/RBV ('lead-in')	SVR; RR; EOT	geen directe vergelijking met telaprevir; 'lead-in': zie opmerking SPRINT-2; epoëtine toegestaan bij anemie
Jacobson 2011 ¹⁶ 'ADVANCE'	dubbelblind placebo-gecontroleerd gerandomiseerd fase III (A2)	1.088	niet eerder behandelde HCV genotype 1	T12PR telaprevir+ PIA/RBV ; T8PR telaprevir+ PIA/RBV ; placebo+PIA/RBV (zie tabel 5)	48 weken	SVR; RR; EOT	geen directe vergelijking met boceprevir; géén 'lead-in' periode; géén epoëtine toegestaan bij anemie waardoor verlaging dosis ribavirine

Zeuzem 2011 'REALIZE' ¹⁷	dubbelblind placebo-gecontroleerd gerandomiseerd fase III (A2)	710	patiënten die met eerder PIA/RBV geen SVR bereikten: recidief en non-responders	telaprevir+ PIA/RBV; telaprevir+ placebo+ PIA/RBV (zie tabel 5)	48 weken	SVR; RR; EOT	geen directe vergelijking met boceprevir; geen 'lead-in periode' géén epoëtine toegestaan bij anemie waardoor verlaging dosis ribavirine
Sherman K 'ILLUMINATE' ^{13,18}	open-label fase III onderzoek; non-inferioriteitsstudie (A2)	540	vroege virale respons (eRVR : niet-detecteerbare HCV-RNA levels bij behandelweek 4 en 12)	drie schema's met telaprevir : groep 1 : eRVR+ T12PR24‡ groep 2 : eRVR+ T12PR48‡‡ groep 3 : eRVR- T12PR48§	48 weken	SVR; RR; EOT	alle patiënten kregen vooraf 12 weken telaprevir+ PIA, daarna 12 weken PIA/RBV en werden daarna gerandomiseerd. geen directe vergelijking met boceprevir; geen 'lead-in periode' géén epoëtine toegestaan bij anemie waardoor verlaging dosis ribavirine

SVR: aantal (%) personen met 'sustained viral response'. RR: relapse rate, gedefinieerd als proportie personen met ondetecteerbaar hepatitis C virus-ribonucleïnezuur (HCV-RNA) bij einde van de behandeling en detecteerbaar HCV-RNA bij einde van de follow-up, ten opzichte van totaal aantal personen met ondetecteerbaar HCV-RNA.

EOT: ondetecteerbaar HCV-RNA bij einde van de behandeling ('end-of-treatment') ongeacht behandelduur. PIA: peginterferon alfa subcutaan 1,5 microg/kg 1 keer per week.

RBV: ribavirine oraal 600-1400 mg/dag naar gelang het lichaamsgewicht, in verdeelde doses. boceprevir oraal 800 mg 3 dd.

eRVR: extended Rapid Viral Response, gedefinieerd als niet-detecteerbaar HCV-RNA na 4 en 12 weken telaprevir+PIA/RVR.

* als HCV-RNA detecteerbaar was in week 8-24 dan volgde placebo+PIA/RBV in de volgende 20 weken.

als HCV-RNA detecteerbaar was in week 8 maar niet-detecteerbaar in week 12 dan volgde placebo+ PIA/RBV in de volgende 12 weken; als HCV-RNA detecteerbaar was in week 8 en week 12 dan werd de behandeling gestaakt.

† als het HCV-RNA ondetecteerbaar was bij week 4 en week 12.

†† als HCV-RNA detecteerbaar was bij week 4 of week 12.

‡ eRVR + en alleen follow-up in week 24-48.

‡‡ eRVR + en PIA/RB in week 24-48 en dan follow-up tot week 72

§ eRVR - en PIA/RB in week 24-48 en dan follow-up tot week 72

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen/toelichting</i>
Kwo 2010 ¹⁹	fase II studie/ studie P03523 (SPRINT-1)
EPAR 2011 ²⁰	fase II studie/ studie P03659 (RESPOND-1)
McHutchison 2009 ^{10,11}	Fase II studie naar telaprevir

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie/toelichting</i>
EPAR boceprevir (Victrelis®) ²⁰	EMA, Londen

SmPC boceprevir (Victrelis®) ²¹	EMA, Londen
Richtlijn Behandeling van chronische Hepatitis-C-virus infectie ²	Werkgroep Chronische hepatitis-C-virus infectie, Nederlands Genootschap van Maag-darm-leverartsen
EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection ¹²	European Association for the Study of the Liver (EASL)/Richtlijn
Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis ²²	Veldt et al 2007/Onderbouwing uitkomstmaat
Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C ²³	EMA/CHMP/51240/2011 Draft Guideline

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van boceprevir is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

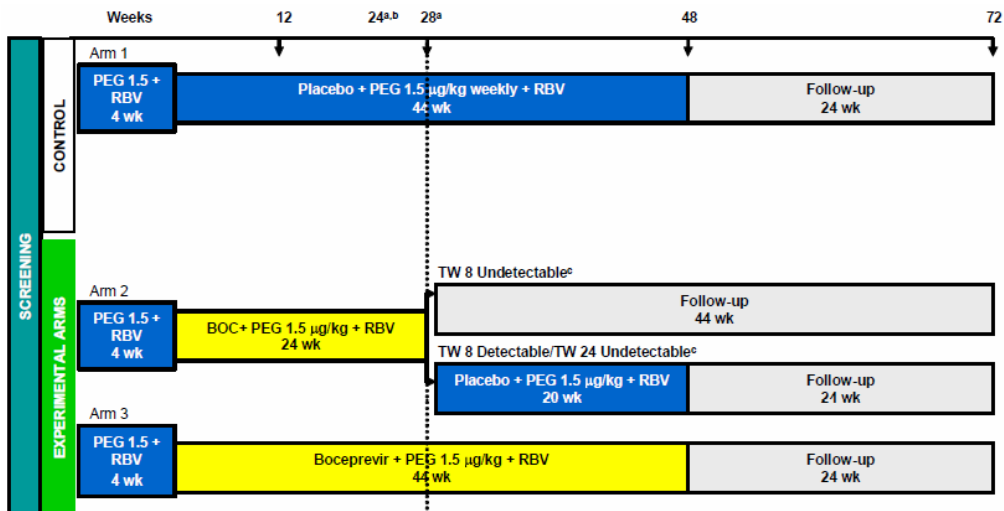
3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten. De ‘sustained viral response’ (SVR), gedefinieerd als aantal (%) patiënten met ondetecteerbare HCV-RNA aan het einde van de follow-up periode, is de meest gebruikelijke uitkomstmaat.² Hoewel de SVR een intermediair eindpunt is, zou het gezien het beloop van chronische HCV infectie vele jaren vervolgonderzoek in beslag nemen om totale en ziektevrije overlevingsgegevens te verzamelen. Daarnaast is in eerder onderzoek aangetoond dat de SVR is gecorreleerd met een lagere incidentie van hepatocellulair carcinoom en met lagere sterfte.^{20,24} Na de start van de fase III onderzoeken naar boceprevir werd bekend dat het genotype van de patiënt IL28B een sterke onafhankelijke voorspeller van SVR is. Het is daarom van belang dat de SVR-uitkomsten gestratificeerd worden weergegeven voor de IL28B status, voorzover dit genotype achteraf nog bepaald kon worden.²⁰

Evidentie. Er zijn twee fase III onderzoeken met boceprevir verricht: de P05216 (SPRINT-2) studie en de P05101 (RESPOND-2) studie (zie tabel 1). Hierin is boceprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine vergeleken met placebo in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine. Beide waren dubbelblinde gerandomiseerde fase III onderzoeken in meerdere landen (V.S., Europa, Canada en Zuid-Afrika). Daarnaast is, als ondersteuning, een indirecte vergelijking met telaprevir van belang. Telaprevir is onderzocht in de fase III onderzoeken ADVANCE¹⁶, REALIZE en ILLUMINATE.¹⁰

In het dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase III onderzoek P05216 (‘SPRINT-2’) werden 1.097 patiënten met niet eerder behandelde HCV infectie onderzocht. De opzet was een drie-armige trial waarin gerandomiseerd werd naar placebo+PIA/RBV gedurende 44 weken (groep 1), boceprevir+PIA/RBV gedurende 24 weken waarna, afhankelijk van of er nog HCV-RNA detecteerbaar was, al dan niet behandeling met placebo+PIA/RBV gedurende 20 weken volgde (groep 2), en boceprevir +PIA/RBV gedurende 44 weken (groep 3). Alle patiënten waren in de eerste 4 weken van het onderzoek behandeld met PIA/RBV (‘lead-in’ periode). Alle patiënten werden na het beëindigen van de studiebehandeling vervolgd tot en met week 72 (gerekend vanaf de eerste ‘lead-in’ dosis). In figuur 1 wordt de studie-opzet weergegeven. Vanwege beschreven verschillen in virale respons tussen ethnische groepen^{20,25} werden (zelf-geïdentificeerde) negroïde (n=159) en niet-negroïde (n=938) patiënten als aparte cohorten geïncludeerd.

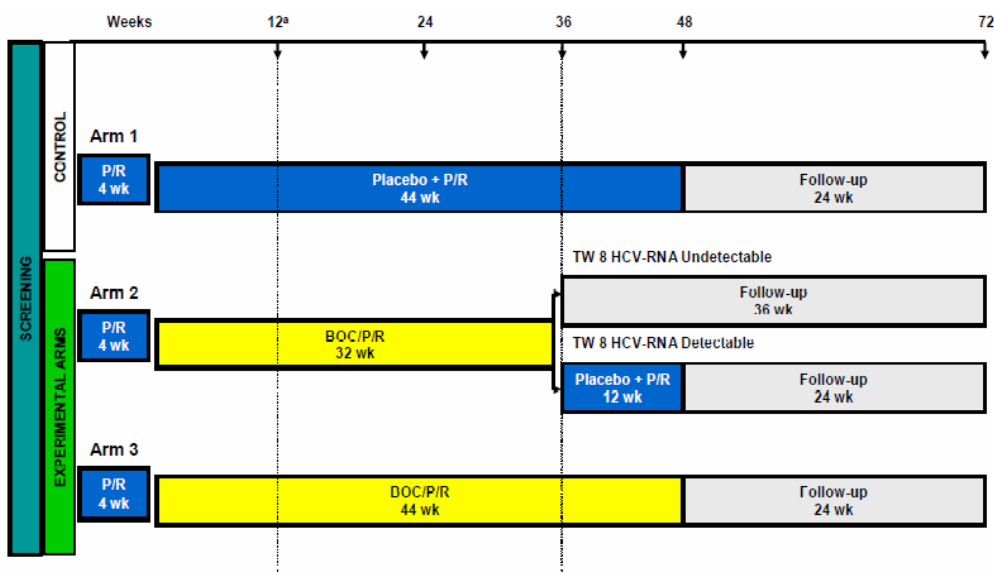
Figuur 1. Studie-opzet onderzoek P05216 ('SPRINT-2').^{14,20}



PEG: peginterferon alfa. RBV: ribavirine. BOC: boceprevir. TW: 'Treatment week'.

In het dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase III onderzoek P05101 ('RESPOND-2') werden 403 patiënten met eerder behandelde HCV infectie onderzocht. Deze patiënten waren 'partiële responders', d.w.z. ze hadden een ≥ 2 log₁₀ reductie in HCV-RNA gehad na eerdere behandeling met PIA/RBV gedurende 12 weken. Ook in dit onderzoek werd een 'lead-in' periode van 4 weken en totale studieduur van 72 weken gehanteerd. In figuur 2 wordt de studie-opzet weergegeven.

Figuur 2. Studie-opzet onderzoek P05101 ('RESPOND-2').^{15,20}



PEG: peginterferon alfa. RBV: ribavirine. BOC: boceprevir. TW: 'Treatment week'.

Zowel in P05216 (SPRINT-2) als P05101 ('RESPOND-2') is vooraf een 'stop-regel' gespecificeerd die stelde dat behandeling na 24 weken (SPRINT-2) dan wel 12 weken (RESPOND-2) moest worden gestaakt als het HCV-RNA dan nog detecteerbaar was. De HCV-RNA virus levels werden bepaald met een testmethode waarvan de drempelwaarde (detectielimiet 9,3 internationale eenheden//mL) volgens het EPAR acceptabel was.²⁰

De resultaten van zowel het P05216 (SPRINT-2) -onderzoek als het P05101 (RESPOND-2) onderzoek worden samengevat in tabel 4. Beide onderzoeken laten significant grotere aantallen patiënten met SVR zien in de groepen met boceprevir+PIA/RBV ten opzichte van placebo+PIA/RBV.

Tabel 4. Gunstige effecten van boceprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine ten opzichte van placebo in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, bij patiënten met chronische HCV infectie, na 24-44 weken behandeling

	<i>niet eerder behandelde patiënten (studie P05216/SPRINT-2)*</i>			<i>eerder behandelde patiënten (studie P05101/RESPOND-2)*</i>		
	groep 1	groep 2	groep 3	groep 1	groep 2	groep 3
Uitkomstmaat	placebo+ PIA/RBV 44 weken (n = 363)	boceprevir + PIA/RBV 24 weken† (n = 368)	boceprevir +PIA/RBV 44 weken (n = 366)	placebo+ PIA/RBV 44 weken (n = 80)	boceprevir+ PIA/RBV 32 weken# (n = 162)	boceprevir+ PIA/RBV 44 weken (n = 161)
<i>primair</i>						
SVR, n (%)	137 (37,7)	233 (63,3)	242 (66,1)	17 (21,3)	95 (58,6)	107 (66,5)
absoluut verschil in SVR (%) [95 % BI], p (groep 2 vs. 1)		25,6 [NG], <0,001			37,4 [25,7-49,1], <0,001	
absoluut verschil in SVR (%) [95 % BI], p (groep 3 vs. 1)		28,4 [NG], <0,001			45,2 [33,7-56,8], <0,001	
<i>secundair</i>						
recidief, n (%)	39 (22,2)	24 (9,3)	24 (9,1)	8 (32,0)	17 (15,3)	14 (11,6)
EOT, n (%)	191 (52,6)	261 (70,9)	277 (75,7)	25 (31,3)	114 (70,4)	124 (77,0)

PIA/RBV=peginterferon alfa 2b/ribavirine.

SVR: sustained viral response: aantal (%) patiënten met ondetecteerbare HCV-RNA aan het einde van de follow-up periode.

recidief: proportie personen met ondetecteerbaar HCV-RNA bij einde van de behandeling en detecteerbaar HCV-RNA bij einde van de follow-up, ten opzichte van totaal aantal personen met ondetecteerbaar HCV-RNA.

EOT: aantal (%) met ondetecteerbaar HCV-RNA bij einde van de behandeling ('end-of-treatment') ongeacht behandelduur.

HCV RNA: hepatitis C virus ribonucleïnezuur.

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

NG: niet gerapporteerd.

*alle patiënten werden eerst 4 weken behandeld met PR (lead-in periode) en na de experimentele behandeling nog vervolgd gedurende 24 weken.

†als HCV-RNA detecteerbaar was in week 8-24 dan volgde placebo+ PIA/RBV in week 25-44 ('response-guided therapy')

als HCV-RNA detecteerbaar was in week 8 maar ondetecteerbaar in week 12 dan volgde placebo+ PIA/RBV in de volgende 12 weken; als HCV-RNA detecteerbaar was in week 8 en week 12 dan werd de behandeling gestaakt.

In het P05216 (SPRINT-2) onderzoek werd een vooraf gespecificeerde subgroep-analyse uitgevoerd naar gelang de af- of aanwezigheid van respons op PIA/RBV in de 'lead-in' periode. Respons werd hierbij gedefinieerd als een afname in HCV-RNA respectievelijk $<1,0 \log_{10}$ en $\geq 1,0 \log_{10}$ internationale eenheden/ml. Evenals de hoofdanalyse liet deze subgroepanalyse in beide strata een significante verbetering in SVR zien met toevoeging van boceprevir aan PIA/RBV (groep 2, 3) ten opzichte van placebo +PIA/RBV (groep 1). Anders dan de hoofdanalyse was er binnen het stratum met $<1,0 \log_{10}$ afname in HCV-RNA een groter aantal (%) patiënten met SVR te zien in de groep die 44 weken lang met boceprevir was behandeld (groep 3) zowel ten opzichte van de groep die 24 weken met boceprevir was behandeld (groep 2), nl. 37,9% versus 27,8%, alsook ten opzichte van de placebogroep (groep 1) (5%).

In het P05216 (SPRINT-2) onderzoek was de SVR binnen het cohort 'negroiden' significant hoger in de beide boceprevir-armen (groep 2 en 3) dan in de placebo-arm (groep 1), namelijk 42,% en 52,7% ten opzichte van 23,1% (respectievelijk $p=0,0440$ en $p=0,0035$) maar deze verschillen waren minder groot dan in de hoofdanalyse ('negroiden' en 'niet-negroiden' samen). Binnen de subgroep 'early responders' (niet-detecteerbaar HCV-RNA in behandelweek 8) verschilde de SVR niet wezenlijk tussen de groepen 2 en 3 (24 resp. 44 weken behandeling met boceprevir), wat zou kunnen betekenen dat een behandelduur van 24 weken voor deze groep voldoende is. Binnen de subgroep 'late responders' (geen respons in 'lead-in' periode) was de EOT (proportie met ondetecteerbaar HCV-RNA aan het einde van de behandeling) hoger in groep 3 (44 weken behandeling met boceprevir) dan groep 2 (24 weken boceprevir) (90,4% vs. 76,5%). Wel was de 'relapse rate' vergelijkbaar tussen groep 2 en 3.

In het P05101 (RESPOND-2) onderzoek werden de volgende vooraf gespecificeerde subgroepen onderscheiden naar gelang het behandelresultaat bij de voorafgaande behandeling met PIA/RBV: prior relapse, prior nonresponse, poor response tot interferon en good response to interferon. Prior relapse was gedefinieerd als een ondetecteerbaar HCV-RNA aan het einde van de

voorafgaande behandeling met PIA/RBV, zonder dat daarop SVR volgde. Prior nonresponse was gedefinieerd als een afname in het HCV-RNA level van $\geq 2 \log_{10}$ internationale eenheden/ml na week 12 van de voorafgaande therapie maar een detecteerbaar HCV-RNA niveau gedurende de voorafgaande behandeling, zonder dat daarop SVR volgde. 'Poor response' resp. 'good response' to interferon was gedefinieerd als een afname in HCV-RNA van $< 1 \log_{10}$ resp. $\geq 1 \log_{10}$ internationale eenheden/ml na de lead-in periode. In al deze subgroepen was het aantal (%) patiënten dat SVR bereikte significant groter in de behandelarmen met boceprevir (groepen 2 en 3) dan in de behandelarm met placebo (groep 1). De verschillen in SVR tussen groep 2 en 3 waren klein.

In beide onderzoeken waren de resultaten in overige vooraf gespecificeerde subgroepen vergelijkbaar aan die in de hoofdanalyse. Voorspellende factoren voor SVR waren: respons in de lead-in periode, lage virale belasting bij aanvang, afwezigheid van cirrose en niet-negroïde ras.

Discussie. De P05216 (SPRINT-2) en P05101 (RESPOND-2) onderzoeken zijn de eerste grootschalige fase III onderzoeken waarin werkzaamheid en effectiviteit van de serine proteaseremmer boceprevir is aangetoond bij onbehandelde resp. eerder behandelde patiënten met HCV infectie van genotype 1. De toevoeging van boceprevir aan de huidige standaardbehandeling levert een belangrijke toename van het aantal patiënten dat SVR bereikt. Bij niet eerder behandelde patiënten nam de SVR toe van 38% met placebo+PIA/RBV tot 63% -66% met de combinatie boceprevir+PIA/RBV. Bij eerder behandelde patiënten nam de SVR toe van 21% met placebo+PIA/RBV tot 59-66% met boceprevir+PIA/RBV.

De uitkomstmaat SVR is weliswaar een intermediair eindpunt, maar in het EPAR wordt aangenomen dat SVR is geassocieerd met genezing van de HCV infectie en daardoor met harde eindpunten als ontstaan van levercirrose en hepatocellulair carcinoom, ziekenhuisopnames en overlijden.

Eén van de voorspellende factoren voor het behalen van SVR was een 'vroeg respons' op PIA/RBV, waarbij het behandelresultaat weinig verschilde tussen de groep met 24 weken boceprevir en die met 44 weken. Bij 'late responders' leek een behandelduur van 44 weken tot een beter eindresultaat te leiden (niet-detecteerbaar HCV-RNA) dan een behandelduur van boceprevir+PIA/RBV 24 weken met voortzetting van PIA/RBV, wat zou kunnen betekenen dat een langdurige therapie met de combinatie boceprevir+PIA/RBV voor die groep is aangewezen.

Na het beschikbaar komen van de resultaten van deze onderzoeken is duidelijk geworden dat het genetische polymorfisme IL28B geassocieerd is met SVR en met spontane virusklaring bij patiënten met HCV genotype 1.^{20,26-28} Dit heeft geleid tot het retrospectief bepalen van het IL28 genotype (CC, CT of TT) in de onderzoekspopulatie van de P05216 (SPRINT-2) en P05101 (RESPOND-2) onderzoeken (farmacogenomische analyse SCH 503034). In een gepoolde analyse van beide onderzoeken kon bij 912 personen het genotype bepaald worden (IL28B-CC: n=259 (28%), CT: n=491 (54%), TT: n=162 (78%)). In de gepoolde analyse bleven de verschillen in SVR tussen de boceprevir-armen en de placebo-armen bestaan. Opvallend was wel dat deze verschillen tussen de placebo- en boceprevirgroepen klein waren in de IL28b-CC subgroep (in deze subgroep: SVR in placebogroep 1: 72,7% versus de boceprevirgroepen 2: 81,0% en groep 3: 79,2%, vergelijk met tabel 4 ongeacht genotype SVR resp. 21% versus 56% en 67%). Het zal in de praktijk mogelijkserwijs nodig zijn om eerst te testen voor IL-28B genotype alvorens behandeling met boceprevir te starten.

Indirecte vergelijking met telaprevir. Kort na boceprevir is recent ook de soortgelijke serine proteaseremmer telaprevir beschikbaar gekomen. Het is te verwachten dat beide middelen een plaats in de praktijk een plaats in de behandeling zullen krijgen.¹² Een vergelijking van de effectiviteit van boceprevir met die van telaprevir is daarom essentieel. Boceprevir is niet in direct vergelijkende fase III studies vergeleken met telaprevir. Hierdoor blijft alleen een indirecte vergelijking tussen onderzoeken over als beperkte mogelijkheid om een uitspraak te doen over de effectiviteit van het ene middel ten opzichte van het andere. In tabel 5a en tabel 5b worden de behandelresultaten met telaprevir in combinatie met PIA/RBV bij patiënten met HCV infectie beschreven ten opzichte van placebo in combinatie met PIA/RBV. In de fase III onderzoeken 108 'ADVANCE' en C216 'REALIZE' zijn resp. niet eerder behandelde patiënten en eerder behandelde patiënten met HCV infectie onderzocht. Beide studies waren opgezet als drie-armige trial, waarbij patiënten werden gerandomiseerd naar twee telaprevir-bevattende schema's combinatie met PIA/RBV dan wel placebo in combinatie met PIA/RBV (zie tabel 5a).

Tabel 5a. Gunstige effecten (sustained viral response) van telaprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine ten opzichte van placebo in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, bij patiënten met chronische HCV infectie, na 48 weken behandeling^{16,17,21,29}

Subgroep	niet eerder behandelde patiënten (studie 108 ADVANCE) ^{16,29,30}		eerder behandelde patiënten (studie C216 REALIZE) ^{17,29,30}	
	T12/PR* (n=363)	Pbo/PR# (n=361)	T12/PR48† (n=266)	Pbo/PR48‡ (n=132)
<i>Alle patiënten</i>				
SVR, n/N (%)	285/363 (79)	166/361 (46)	171/266 (64)	22/132 (17)
absoluut verschil in SVR (%) [95% BI], p	(33) [26-39], <0,001		47 [37-57], <0,001	
<i>patiënten met een recidief na eerdere behandeling</i>				
SVR, n/N (%)	N.V.T.	NV.T.	122/145 (84)	15/68 (22)
absoluut verschil in SVR (%) [95% BI], p			(63) [51-74], <0,001	
<i>non-respons: voormalige 'partiële responders'</i>				
SVR, n/N (%)	N.V.T.	NV.T.	30/49 (61)	4/27 (15)
absoluut verschil in SVR (%) [95% BI], p	N.V.T.		46 [27-66], <0,001	
<i>non-respons: voormalige 'null-responders'</i>				
SVR, n/N (%)	N.V.T.	NV.T.	22/72 (31)	2/37 (5)
absoluut verschil in SVR (%) [95% BI], p	N.V.T.		(26) [13-39], <0,001	

T12/PR*: telaprevir gedurende de eerste 12 weken van de behandeling in combinatie met peginterferon alfa 2a/ribavirine (PIA/RBV) gedurende ofwel 24 weken (bij eRVR) ofwel 48 weken (zonder eRVR)

Pbo/PR: placebo+PIA/RBV gedurende de eerste 12 weken gevolgd door PIA/RBV gedurende 36 weken (totale behandelduur 48 weken)

eRVR: extended rapid virologic response, gedefinieerd als aantal n/N (%) patiënten met ondetecteerbaar HCV RNA bij week 4 en week 12

† T12/PR48: 12 weken telaprevir+PIA/RBV dan 4 weken placebo+PIA/RB dan 32 weken PIA/RBV.

‡ Pbo/PR48: 16 weken placebo+PIA/RBV dan 32 weken PIA/RBV.

SVR: sustained viral response, gedefinieerd als aantal (%) patiënten binnen de (sub)groep n/N (%) met ondetecteerbare HCV-RNA aan het einde van de follow-up periode.

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

HCV RNA: hepatitis C virus ribonucleïnezuur.

In de open-label gerandomiseerde fase III non-inferioriteitsstudie 'ILLUMINATE' bij 540 patiënten is telaprevir in combinatie met PIA/RBV in drie verschillende behandelingschema's vergeleken.¹⁸ Het doel van dit onderzoek was de optimale behandelduur te vinden waarbij telaprevir+PIA/RBV nog voldoende effectief is. Alle patiënten in dit onderzoek kregen vooraf 12 weken telaprevir+ PIA, daarna 12 weken PIA/RBV waarna de 'extended rapid viral response' (eRVR) werd bepaald. De eRVR is positief bij niet-detecteerbare HCV-RNA levels bij week 4 en week 12. Patiënten met positieve eRVR werden gerandomiseerd naar:

groep 1: eRVR+ en alleen follow-up tot week 48 (T12/PR24/eRVR+, n=162),

groep 2: eRVR+ en 36 weken PIA/RBV gevolgd door follow-up tot week 72 (T12/PR48/eRVR+, n=160)

De overige patiënten werden ingedeeld in groep 3: eRVR- en 36 weken PIA/RBV gevolgd door follow-up tot week 72 (T12/PR48/eRVR-, n=118) of verlieten vroegtijdig (voor week 20) de studie (n=100).

Tabel 5b. Gunstige effecten van telaprevir in combinatie met peginterferon alfa 2a en ribavirine ten opzichte van placebo in combinatie met peginterferon alfa 2a en ribavirine, bij eerder behandelde patiënten met chronische HCV genotype 1 infectie met en zonder 'extended rapid virologic response', na 24-48 weken behandeling (onderzoek I11 'ILLUMINATE').^{18,29,30}

	eRVR+	eRVR+	eRVR-	Totaal
<i>Uitkomstmaat</i>	T12/PR24	T12/PR48	T12/PR48	T12/PR
N	162	160	118	540*
SVR, n/N (%)	149/162 (92)	144/160 (90)	76/118 (64)	388/540 (72)
[95% BI]	[87 - 96]	[84 - 94]		
absoluut verschil in SVR (%)	(2)		NG	NG
[95% BI]	[-4 , 8]			
EOT, n/N (%)	159/162 (98)	149/160 (93)	97/118 (82)	469/540 (87)
recidief, n/N (%)	10/159 (6)	2/149 (1)	11/97 (11)	37/469 (8)

* n=540 omvat alle patiënten met eRVR en de 218 overige patiënten (118 zonder eRVR en 100 die voor week 20 stopten). De SVR, EOT en recidiefpercentage in de groep die stopte was resp. 23%, 59% en 22%.

T12/PR: telaprevir gedurende de eerste 12 weken van de behandeling in combinatie met peginterferon alfa 2a/ribavirine (PIA/RBV) gedurende ofwel 24 weken (bij eRVR) ofwel 48 weken (zonder eRVR)

Pbo/PR48: placebo+PIA/RBV gedurende de eerste 12 weken gevolgd door PIA/RBV gedurende 36 weken (totale behandelduur 48 weken)

eRVR: extended rapid virologic response, gedefinieerd als aantal n/N (%) patiënten met ondetecteerbaar HCV RNA bij week 4 en week 12

HCV RNA: hepatitis C virus ribonucleïnezuur

PIA/RBV: peginterferon alfa 2a/ribavirine.

SVR: sustained viral response, gedefinieerd als aantal (%) patiënten binnen de (sub)groep n/N (%) met ondetecteerbare HCV-RNA aan het einde van de follow-up periode.

Verskil in SVR: absoluut verschil in SVR, in %punt (ofwel verschil van twee percentages).

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

NG: niet gerapporteerd.

EOT: end-of-treatment: ondetecteerbaar HCV RNA aan het eind van de behandeling

Uit de indirecte vergelijking (tabel 4 en 5) kan worden afgeleid dat het percentage patiënten dat SVR bereikte met boceprevir+PIA/RBV en telaprevir+PIA/RBV van ongeveer gelijke grootte was. Ook de toename in percentage dat SVR bereikte was ongeveer even groot. Dit geldt voor zowel niet eerder behandelde patiënten als patiënten bij wie eerdere behandeling met PIA/RBV had gefaald.

De resultaten van de non-inferioriteitsstudie ILLUMINATE laten zien dat het langdurige behandelingschema met telaprevir+PIA/RBV resulteert in een vergelijkbaar percentage patiënten met SVR dan een kortdurende schema (tabel 5b). Hiermee is in overeenstemming dat de totale behandelduur met antivirale therapie door toevoeging van telaprevir kan worden verkort, wat een voordeel kan betekenen qua bijwerkingen. Uit de 'Response Guided Therapy' arm van de SPRINT-2 trial is naar voren gekomen dat behandeling met boceprevir+PIA/RBV bij niet eerder behandelde patiënten met genotype 1 HCV-infectie eveneens de behandelduur zou kunnen verkorten, bij de subgroep die in behandelweek 8 en behandelweek 24 niet-detecteerbare waarden van het HCV-RNA had.²¹ Deze verkorte behandelduur voor die specifieke groep patiënten maakt deel uit van het standaard doseringsadvies in de SPC. Het is moeilijk om conclusies te trekken over de relatieve betekenis van boceprevir ten opzichte van telaprevir ten aanzien van de mogelijkheid dat de totale antivirale behandelduur door deze middelen bekort zou kunnen worden. Het ILLUMINATE-onderzoek is als non-inferioriteitsstudie opgezet met het doel de optimale behandelduur van telaprevir+PIA/RBV te vinden. SPRINT-2 is niet als non-inferioriteitsstudie opgezet en had een ander doel, namelijk de effectiviteit van boceprevir+PIA/RBV ten opzichte van placebo+PIA/RBV vast te stellen. Een rechtstreekse dubbelblinde gerandomiseerde vergelijking tussen boceprevir en telaprevir, waaruit zou kunnen blijken welk van beide middelen met de grootste effectiviteit en/of minste bijwerkingen gepaard gaat, eventueel vanwege verschillen in behandelduur met antivirale therapie, zou hierin uitkomst bieden.

De indirecte vergelijking tussen boceprevir en telaprevir wordt in het bijzonder bemoeilijkt door de volgende factoren: ten eerste is in het onderzoek naar telaprevir (in tegenstelling tot de onderzoeken naar boceprevir) geen 'lead-in periode' gehanteerd, ten tweede was er géén epoëtine toegestaan bij anemie in de onderzoeken met telaprevir maar wel met boceprevir, en ten derde verschilden de patiëntpopulaties. Ten aanzien van het eerste punt, de 'lead-in' periode van vier weken in de boceprevir onderzoeken: een voordeel was dat de effectiviteit van de daaropvolgende combinatiebehandeling mogelijk werd versterkt en het aantal virus 'breakthrough' gebeurtenissen

minder.^{19,20} Ook in het SPRINT-2 onderzoek was de combinatie boceprevir+PIA/RBV zelfs goed actief (SVR 38%) binnen de groep ‘poor responders’, een groep waarvan de virusbelasting bekend staat als moeilijk behandelbaar. Anderzijds ontstonden er bij 40% van de patiënten binnen deze subgroep resistente varianten van het virus. Dit zou verband kunnen houden met de ‘lead-in’ behandeling. Dit zou kunnen bijdragen tot een verklaring voor het feit dat met telaprevir, in onderzoek waarin niet altijd ‘lead-in’ behandeling werd gegeven, gunstiger resultaten zijn gezien juist bij patiënten met eerder gefaalde behandeling. Ten tweede, het gebruik van epoëtine was toegestaan in de boceprevir bij het optreden van anemie. In de telaprevir onderzoeken was dit niet het geval waardoor verlaging van de dosis van het ribavirine soms nodig was bij patiënten die anemie kregen als bijwerking van de antivirale behandeling. Het is goed mogelijk dat dit heeft bijgedragen aan de wat bescheidener resultaten ten aanzien van de SVR met telaprevir ten opzichte van boceprevir. Ten derde omvatten de onderzoeken naar telaprevir een groter aantal patiënten bij wie eerdere behandeling had gefaald. Hierdoor blijft de validiteit van indirecte vergelijking beperkt.

Conclusie. Voor het eerst is in dubbelblind gerandomiseerd fase III onderzoeken aangetoond dat boceprevir toegevoegd aan de standaardbehandeling (PIA/RBV) meer effectief is ten aanzien van het bereiken van SVR dan placebo+PIA/RBV bij niet-eerder behandelde patiënten met HCV infectie genotype 1, en bij eerder met PIA/RBV behandelde patiënten met HCV infectie genotype 1.

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Bijwerkingen van boceprevir en vergeleken behandelingen

	<i>boceprevir</i>	<i>peginterferon alfa/ribavirine</i>
meest frequent	anemie, neutropenie, trombopenie, dysgeusie, neutropenie, trombopenie, misselijkheid, braken, depressie, moeheid, neutropenie, diarree, misselijkheid, braken, droge mond, gewichtstoename, verminderde eetlust, spieren gewrichtspijn, hoofdpijn, slaapstoornis, hoesten en dyspneu, kaalheid, huidafwijkingen	Moeheid, hoofdpijn, misselijkheid, anemie
ernstig	Ernstige anemie (noodzaak tot behandeling met epoëtine of bloedtransfusie, noodzaak voor dosisreductie of staken antivirale therapie), neutropenie, trombopenie, bronchitis, infecties, tachycardie, acuut myocardinfarct, retinopathie, doofheid, suicide	Ernstige anemie (noodzaak tot behandeling met epoëtine of bloedtransfusie, noodzaak voor dosisreductie of staken antivirale therapie), neutropenie, trombopenie

Evidentie. In tabel 6 worden de belangrijkste bijwerkingen samengevat. Het veiligheidsprofiel van boceprevir is onderzocht bij meer dan 2800 personen van wie 1900 behandeld waren in de geregistreerde dosis (800 mg oraal driemaal daags) en daarvan 66% gedurende minimaal 24 weken. De meeste patiënten waren deelnemers aan de fase III en fase II registratie-onderzoeken. Bijna alle (98%) van de patiënten met boceprevir had bijwerkingen. Het toevoegen van boceprevir aan peginterferon alfa/ribavirine (PIA/RBV) leidde tot een toename in het aantal ernstige bijwerkingen (SAE's, bij 11% met boceprevir versus 8% met placebo). Bij 13% van de patiënten moest de studiemedicatie worden gestaakt in verband met bijwerkingen. De belangrijkste bijwerkingen van boceprevir zijn anemie en dysgeusie (smaakstoornis) die optraden bij respectievelijk 49% en 37% van de met boceprevir behandelde patiënten. Anemie met sterke afname van het plasma hemoglobinegehalte (< 6,21 mmol/l) trad tweemaal vaker op bij behandeling met boceprevir dan met placebo (49% versus 29%). Dit leidde, zowel bij niet eerder behandelde als bij eerder behandelde patiënten tot een sterk verhoogd aantal dosisreducties van de antivirale therapie, ondanks het feit dat behandeling van de anemie met epoëtine in de studies was toegestaan, en werd toegepast door 49% van de met boceprevir+PIA/RBV behandelde patiënten en 24% van de met placebo+PIA/RBV behandelde patiënten. Epoëtinepreparaten zijn overigens niet geregistreerd voor de behandeling van anemie die is ontstaan in het kader van behandeling voor hepatitis C virusinfecties. Het is aannemelijk (maar niet onderzocht) dat dosisreductie van ribavirine een ongunstige invloed op de antivirale effectiviteit heeft. Overigens was het risico op anemie groter wanneer boceprevir werd gecombineerd met peginterferon alfa 2a dan met peginterferon alfa 2b, zonder dat er tussen deze twee vormen van peginterferon alfa belangrijke verschillen in effectiviteit werden gezien. Het aantal patiënten dat bloedtransfusie nodig had (4% van de met boceprevir behandelde patiënten) was groter dan met placebo. Bij 14% van de patiënten trad neutropenie op (3% graad 4). Het risico op (graad 3-4) neutropenie met

boceprevir is sterker verhoogd wanneer boceprevir wordt gecombineerd met peginterferon alfa 2a dan met peginterferon alfa 2b. In de klinische onderzoeken overleden in totaal 8 personen van wie 4 in boceprevir-armen. Hiervan was er een 'mogelijk gerelateerd' aan de behandeling (een suicide). **Conclusie.** De ongunstige effecten van boceprevir zijn met name de verhoogde kans op anemie die frequenter gebruik van epoëtinepreparaten, bloedtransfusies en dosisreducties of staken van de antivirale behandeling noodzakelijk maakt, neutropenie en trombopenie, dysgeusie, huiduitslag en droge huid.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met boceprevir en vergeleken behandelingen*

	<i>boceprevir</i>	<i>peginterferon alfa/ribavirine</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		x
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met boceprevir is beperkt, die met peginterferon alfa/ribavirine voldoende.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Boceprevir is evenals telaprevir gecontraïndiceerd bij overgevoeligheid, auto-immunhepatitis en leverdecompensatie (Child-Pugh-score > 6 klasse B en C). PIA en RBV zijn eveneens gecontraïndiceerd bij o.a. ernstige bestaande hartaandoeningen, auto-immun hepatitis, ernstige leverfunctiestoornissen (o.a. gedecompenseerde cirrose), bestaande ernstige psychiatrische stoornissen zoals ernstige depressie, en ribavirine daarnaast bij chronische nierinsufficiëntie/-functiestoornis, en/of auto-immuunziekten.

Specifieke groepen: Zwangeren, kinderen en patiënten met HCV-HIV of HCV-HBV co-infectie: onvoldoende klinische gegevens. Bij 18 patiënten met verminderde leverfunctie is de veiligheid van behandeling met boceprevir 400 mg oraal in een enkele dosis onderzocht. Afgezien van één geval van braken in de groep met ernstige leverfunctievermindering zijn er geen ernstige bijwerkingen of overlijdens gemeld. Bij 2 van de 8 (14%) onderzochte patiënten met eindstadium nierfunctiestoornis en 0 van de 6 gezonde vrijwilligers zijn bijwerkingen opgetreden die echter niet waarschijnlijk gerelateerd aan de behandeling werden geacht. Voor telaprevir wordt (op basis van gegevens bij HCV-negatieve patiënten) geen dosisaanpassing bij patiënten met nierinsufficiëntie aanbevolen. Er zijn onvoldoende klinische gegevens m.b.t. telaprevir bij patiënten met leverinsufficiëntie, orgaantransplantatiepatiënten, patiënten met HCV-HIV of HCV-HBV coïnfecatie, zwangeren en kinderen. Tijdens behandeling met telaprevir kan een verhoging van het thyroïdstimulerend hormoon optreden.

Interacties: Boceprevir is een krachtige remmer van CYP3A4/5 en is een substraat voor P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die voor klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A4/5 en waarbij verhoogde plasmaconcentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen zoals oraal toegediend midazolam en triazolam, bepridil, pimozide, lumefantrine, halofantrine, tyrosinekinaseremmers en ergotaminederivaten. Gelijktijdig gebruik van drospirenon en boceprevir wordt niet aanbevolen onder omstandigheden die predisponeren voor hyperkaliëmie zoals gebruik van kaliumsparende antidiuretica. Telaprevir wordt gemetaboliseerd door CYP3A is een substraat voor P-gp.

Overig: Klinische gegevens wijzen op een risico van QT-verlenging (congenitale lange QT, hypokaliëmie) met boceprevir.

Conclusie. De toepasbaarheid zowel boceprevir als peginterferon alfa/ribavirine wordt vooral beperkt door de contra-indicaties, zoals leverdecompensatie, en de geneesmiddelinteracties.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van boceprevir en vergeleken behandelingen*

	<i>boceprevir</i> <i>+ peginterferon alfa/ribavirine</i>	<i>peginterferon alfa/ribavirine</i>
toedieningswijze	oraal+ subcutaan/oraal	subcutaan/oraal
toedieningsfrequentie	3 dd + 1 x per week/2 dd	1 x per week/2 dd
behandelduur	niet eerder behandelde patiënten: 28-48 weken*	48 weken
	patiënten bij wie eerdere behandeling heeft gefaald: 48 weken	

* niet eerder behandelde patiënten met ondetecteerbaar HCV RNA in week 8 en/of week 24: 28 weken, andere niet eerder behandelde patiënten: 48 weken

Een groot aantal capsules boceprevir (vier capsules driemaal daags) moet dagelijks met voedsel worden ingenomen om de dagdosering te bereiken, naast de huidige behandeling van wekelijkse injecties PIA subcutaan en maximaal zeven tabletten ribavirine oraal. Dit kan de therapie-adherentie nadelig beïnvloeden.

Conclusie. Het gebruiksgemak van boceprevir toegevoegd aan PIA/RBV is niet verschillend van dat van PIA/RBV. Het grote aantal benodigde capsules boceprevir kan de therapie-adherentie nadelig beïnvloeden.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

De gunstige effecten van boceprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine ten opzichte van alleen peginterferon alfa/ribavirine bestaan met name in de aangetoonde verbetering van de sustained viral response percentages. Deze moeten worden afgewogen tegen de ongunstige effecten, met name de verhoogde kans op anemie die frequenter gebruik van epoëtinepreparaten, bloedtransfusies en dosisreducties of staken van de antivirale behandeling noodzakelijk maakt. De ervaring met boceprevir is beperkt, de toepasbaarheid wordt vooral beperkt door de contra-indicaties en interacties, en het gebruiksgemak is niet relevant verschillend.

Bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C virusinfectie (HCV) genotype 1 met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere behandeling heeft gefaald, heeft boceprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen peginterferon alfa in combinatie met ribavirine.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“De toevoeging van boceprevir aan de standaardbehandeling zorgt voor een belangrijke verbetering van de klaring van de infectie. Bij patiënten die niet eerder zijn behandeld stijgt de SVR met 70%: van 38% voor de standaardbehandeling naar 63-66% bij toevoeging van boceprevir. Bij patiënten waarbij eerdere behandeling heeft gefaald, verdrievoudigt de klaring van 21% naar 59-66%. Ook biedt boceprevir bij de moeilijk behandelbare subpopulaties van patiënten met cirrose en patiënten met een slechte respons op eerdere behandeling met PIA+RBV een belangrijke verbetering van SVR. Discontinuatie vanwege bijwerkingen was vergelijkbaar tussen boceprevir plus PIA2 +RBV en alleen PIA2b+RBV (13% respectievelijk 12%). De aard van de bijwerkingen is ook gelijk. Wel komt een aantal bijwerkingen vaker voor. De klinische meest relevante bijwerking die toeneemt in frequentie is anemie. Behandelaren hebben met de huidige standaardbehandeling voor hepatitis C genotype 1 ruime ervaring met het beheersen van deze bijwerking. Indien noodzakelijk is deze goed te behandelen door toepassing van erytropoëtine, dosisreductie van RBV of eventueel bloedtransfusie. Bij patiënten die niet eerder zijn behandeld en die een snelle respons hebben (57% van die patiënten in studie) kwam initieel in aanmerking om de totale behandelduur te verkorten met 20 weken ten opzichte van de standaardbehandeling, van 48 weken naar 28 weken. 44% rondde die behandelperiode ook verkort af. Voor die patiënten is het gebruiksgemak verbeterd. De toepasbaarheid van de drievoudige behandeling is vergelijkbaar met die van de standaardbehandeling. De ervaring met boceprevir is nog beperkt. Boceprevir in

combinatie met PIA+RBV heeft een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van chronische infectie met hepatitis C-virus genotype 1 ten opzichte van de huidige standaardbehandeling van PIA+RBV. Dit geldt zowel voor patiënten die niet eerder zijn behandeld als voor patiënten bij wie eerdere behandeling heeft gefaald.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Voor het eerst is in dubbelblind gerandomiseerd fase III onderzoeken aangetoond dat boceprevir toegevoegd aan de standaardbehandeling peginterferon alfa/ribavirine (PIA/RBV) meer effectief is ten aanzien van het bereiken van SVR dan placebo+PIA/RBV bij niet-eerder behandelde patiënten met HCV infectie genotype 1, en bij eerder met PIA/RBV behandelde patiënten met HCV infectie genotype 1. De relatieve effectiviteit van boceprevir ten opzichte van telaprevir is nog onduidelijk, maar op basis van een indirecte vergelijking kan gesproken worden van vergelijkbare effectiviteit. Het is mogelijk dat de subgroep patiënten die niet eerder zijn behandeld en die een snelle respons hebben, baat hebben bij een kortere antivirale behandelduur door gebruik van boceprevir. Bewezen is dit echter niet, want de fase III trials met boceprevir waren niet opgezet om de optimale behandelduur van boceprevir-bevattende antivirale schema's te evalueren. De gunstige effecten van boceprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine ten opzichte van PIA/RBV moeten worden afgewogen tegen de ongunstige effecten, met name de verhoogde kans op anemie die frequenter gebruik van epoëtinepreparaten en bloedtransfusies noodzakelijk maakt. Het is aannemelijk dat dosisreductie van ribavirine een ongunstige invloed op de antivirale effectiviteit heeft. De ervaring met boceprevir is beperkt, de toepasbaarheid wordt vooral beperkt door de contra-indicaties en interacties, en het gebruiksgemak is niet relevant verschillend.

Boceprevir+PIA/RBV is wel vergeleken met de huidige standaardbehandeling PIA/RBV, maar niet met het belangrijke alternatief telaprevir+PIA/RBV. Het is daardoor niet goed mogelijk om uitspraken te doen over de boceprevir+PIA/RBV ten opzichte telaprevir+PIA/RBV maar de indirect vergelijkende gegevens voorzover ze beschikbaar zijn wijzen op vergelijkbare gunstige en ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C virusinfectie (HCV) genotype 1 met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere behandeling heeft gefaald, heeft boceprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen peginterferon alfa in combinatie met ribavirine.

5. Literatuur

1. Sherlock S and Dooley J. Hepatitis C virus. In: Sherlock S and Dooley J, (eds). 11th Ed. Oxford: Blackwell Science, 2002: 305-19. 18.
2. Werkgroep Chronische hepatitis-C-virusinfectie. Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-C-virusinfectie. Nederlands Genootschap van Maag-darm-leverartsen, 2011. Geraadpleegd in September 2011 via http://www.mdl.nl/uploads/240/474/7019_krt_mdh_hepatitis_c_12.pdf.
3. Schneeberger PM, Keur I, van d, V, et al. Hepatitis C virus infections in dialysis centers in The Netherlands: a national survey by serological and molecular methods. J Clin Microbiol 1998;36:1711-5.
4. Mathei C, Buntinx F, Van DP. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. J Viral Hepat 2002;9:157-73.
5. Slavenburg S, Weggelaar I, van Oijen MG, et al. Optimal length of antiviral therapy in patients with hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a meta-analysis. Antivir Ther 2009;14:1139-48.
6. Slavenburg S. Hepatitis C and ribavirin. Nijmegen: Radboud Universiteit, 2011. [Dissertation]
7. Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. Gastroenterology 2009;136:1618-28.
8. Orlent H, Vrolijk JM, de Man RA, et al. [The treatment of hepatitis C]. Ned Tijdschr Geneeskd 2003;147:1208-13.
9. Bruix J, Poynard T, Colombo M, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011;140:1990-9.
10. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2009;360:1827-38.
11. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med 2010;362:1292-303.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-64.

13. Sherman K, Adler M, Reesink H. A randomized study of stopping treatment at 24 weeks or continuing treatment to 48 weeks in treatment naive subjects with genotype 1 chronic hepatitis C who achieve an extended rapid viral response while receiving telepravir, peginterferonalfa 2a (Pegasys), and ribavirin (Copegus): ILLUMINATE Clinical Study Report. 2010;
14. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-206.
15. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1207-17.
16. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-16+ supplementary appendix.
17. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011;364:2417-28.
18. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;365:1014-24.
19. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2010;376:705-16.
20. CHMP/EMA. EPAR boceprevir (Victrelis) EMEA/H/C/002332. Londen: CHMP/EMA, 2011. Geraadpleegd in September 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf.
21. CHMP/EMA. SPC boceprevir (Victrelis) EMEA/H/C/002332. Londen: CHMP/EMA, 2011. Geraadpleegd in September 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
22. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Intern Med 2007;147:677-84.
23. CHMP/EMA. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008. Londen: CHMP/EMA, 2008. Geraadpleegd in September 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
24. Maruoka D, Imazeki F, Arai M, et al. Long-Term Cohort Study of Chronic Hepatitis C according to Interferon Efficacy. J Gastroenterol Hepatol 2011;
25. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. N Engl J Med 2004;350:2265-71.
26. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009;461:399-401.
27. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature 2009;461:798-801.
28. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. Gastroenterology 2010;139:120-9.
29. CHMP/EMA. SPC telaprevir (Incivo) EMEA/H/C/002313. Londen: CHMP/EMA, 2011. Geraadpleegd in September 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
30. CHMP/EMA. EPAR telaprevir (Incivo) EMEA/H/C/002313. Londen: CHMP/EMA, 2011. Geraadpleegd in October 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 februari 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Bij chronische hepatitis C genotype 1 bij nog niet behandelde patiënten en bij patiënten bij wie eerder behandeling met peginterferon α (PIA) en ribavirine (RBV) (PIA/RBV) heeft gefaald leidt de behandeling met boceprevir of telaprevir in combinatie met PIA/RBV gedurende 48 weken frequenter tot virusklaring dan alleen PIA/RBV. Bij de behandeling van genotype 2, 3 en 4 en bij onder andere patiënten met HCV HIV co-infectie en HCV HBV coïnfectie is de werkzaamheid van boceprevir en van telaprevir niet aangetoond. Boceprevir en telaprevir mogen niet worden toegepast als monotherapie.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: boceprevir (Victrelis®)

Aanvraag: 1B

Besproken op: 26-03-2012, 28-11-2011 en 24-10-2011

26-03-2012

Agendapunt 6

telaprevir (Incivo®;1B) CFH 181/2011056861

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van telaprevir voor chronische hepatitis C virusinfectie, genotype 1. Er is een reactie van de fabrikant ontvangen.

Discussie

Er is discussie over het verschil in behandelduur tussen boceprevir en telaprevir en de gevolgen hiervan voor de vergoeding. Het ministerie van VWS licht toe dat zij met een concept kostenconsequentieraming voorlopig vooruit kunnen om een vergoedingslimiet vast te stellen (indien boceprevir en telaprevir geclusterd zouden worden op bijlage 1A van de Regeling Zorgverzekering). De verschillen in behandelduur leiden niet tot aangetoonde relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten tussen telaprevir en boceprevir.

CFH-advies

Er zal worden vermeld dat zowel telaprevir als boceprevir als onderdeel van een triple therapie worden gegeven. De verkorte behandelduur bij patiënten met snelle virale respons zal worden vermeld (en ook in het gedeelte over gebruiksgemak in het FT-rapport).

Besluit

De Commissie besluit definitief dat telaprevir voor chronische hepatitis C virusinfectie genotype 1 met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld is of bij falen van een eerdere behandeling, in combinatie met peginterferon alfa in combinatie met ribavirine een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van boceprevir.

De KCR en het FE-rapport van telaprevir en boceprevir worden in een volgende vergadering besproken.

28-11-2011

Agendapunt 7

boceprevir (Victrelis®;1B) CFH 177/2011037628

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van boceprevir voor chronische hepatitis C virusinfectie, genotype 1.

Discussie

De Commissie verzoekt het CVZ om buiten de vergadering om met het ministerie van VWS te overleggen of een FE-dossier noodzakelijk is.

Om verwarring te voorkomen stelt de Commissie voor om uit het hele rapport de informatie over telaprevir te verwijderen, omdat bij de vorige vergadering is besloten geen informatie over telaprevir op te nemen in het CFH-advies. Bij de eindconclusie in de samenvatting zal na "eerdere behandeling" worden toegevoegd "met peginterferon alfa en ribavirine". In het CFH-advies is de term "stopregels" onduidelijk.

Besluit

De Commissie besluit dat boceprevir voor chronische hepatitis C virusinfectie genotype 1 met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld is of bij falen van een eerdere behandeling, in combinatie met peginterferon alfa in combinatie met ribavirine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van alleen peginterferon alfa en ribavirine.

24-10-2011

Agendapunt 14

boceprevir (Victrelis®;1B) CFH 176/6

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van boceprevir voor chronische hepatitis C virusinfectie, genotype 1.

Discussie

De Commissie acht boceprevir een aanwinst voor de behandeling van hepatitis C virusinfectie genotype 1, maar is het niet eens met het maken van een vergelijking met telaprevir op dit moment, omdat dit dossier nog niet behandeld is. Deze vergelijking zal uit het rapport worden verwijderd. In de inleiding zal aangescherpt worden wanneer de specifieke patiëntenpopulatie met genotype 1 bedoeld wordt. De Commissie doet enkele tekstvoorstellen om het CFH-advies in te korten en aan te passen, zoals de suggestie om afkortingen de eerste keer uit te schrijven.

Besluit

De Commissie besluit dat boceprevir voor chronische hepatitis C virusinfectie genotype 1 met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld is of bij falen van een eerdere behandeling, in combinatie met peginterferon alfa en in combinatie met ribavirine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van alleen peginterferon alfa en ribavirine.