

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

Uw brief van
12 september 2011

Uw kenmerk
Farma-3081196

Datum
8 maart 2012

Ons kenmerk
ZA/2012027404

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 12/06 telaprevir (Incivo®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 12 september 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel telaprevir (Incivo®) 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.

Telaprevir is in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine geïndiceerd voor de behandeling van genotype 1 chronische hepatitis C bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte. Zowel bij therapie-naïeve patiënten als bij patiënten die eerder werden behandeld met interferon alfa al dan niet in combinatie met ribavirine. Telaprevir is beschikbaar als filmomhulde tabletten, die 375 mg werkzame stof bevatten.

Zowel bij niet eerder met peginterferon alfa/ribavirine behandelde patiënten met hepatitis C virus genotype 1 als bij patiënten die een recidief of non-respons hadden bij eerdere behandeling met peginterferon alfa/ribavirine, heeft telaprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van peginterferon alfa/ribavirine en een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van boceprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine.

Het alternatief voor telaprevir (in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine) is boceprevir (Victrelis®) (in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine). De geregistreerde indicatie van boceprevir komt overeen met die van telaprevir en boceprevir is vrijwel gelijktijdig aangemeld voor opname in het GVS. Om die reden is de onderlinge vervangbaarheid met boceprevir getoetst. De conclusie op basis van een inhoudelijke beoordeling is dat telaprevir en boceprevir onderling vervangbaar zijn. Beide middelen kunnen op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster. Als standaarddosis kan voor telaprevir 2250 mg (3dd 750 mg) worden aangehouden en voor boceprevir 2400 mg (3dd 800 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/2012027404

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 12/06
telaprevir (Incivo®)**

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
Afdeling
Auteur***

2011117526
Zorg Advies
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. telaprevir (Incivo®)
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
2	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7. Literatuur
3	3. Conclusie

1. Inleiding

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

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. telaprevir (Incivo®)

Samenstelling

Telaprevir. Filmomhulde tablet 375 mg.

Geregistreeerde indicatie

Incivo, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, is geïndiceerd voor de behandeling van genotype 1 chronische hepatitis C bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte (waaronder cirrose): die nooit eerder behandeld werden (therapienaïef) en die eerder behandeld werden met interferon alfa (gepegyleerd of niet gepegyleerd) als monotherapie of in combinatie met ribavirine, waaronder patiënten met een recidief, partiële responders en patiënten zonder respons (null responders)

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 telaprevir kan worden getoetst.

Het alternatief voor telaprevir (in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine) is boceprevir (Victrelis®) (in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine). De geregistreeerde indicatie van boceprevir komt overeen met die van telaprevir en boceprevir is eveneens aangemeld voor opname in het GVS. Om die reden zal de onderlinge vervangbaarheid van telaprevir met boceprevir 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.

	<u>Conclusie:</u> het indicatiegebied is gelijksoortig.
Gelijke toedieningsweg	Telaprevir en boceprevir worden oraal toegediend. <u>Conclusie:</u> de toedieningsweg is gelijk.
Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	Telaprevir en boceprevir zijn bestemd voor volwassenen patiënten. <u>Conclusie:</u> telaprevir en boceprevir zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.
Klinische relevante verschillen in eigenschappen	Zowel bij niet eerder behandelde patiënten als bij patiënten die een recidief of non-respons hadden op eerdere behandeling met peginterferon alfa/ribavirine gaf telaprevir +peginterferon alfa/ribavirine significant hogere 'sustained viral response' (SVR) percentages dan placebo+peginterferon alfa/ribavirine. Bij niet eerder behandelde patiënten met 'extended rapid viral response' (eRVR, gedefinieerd als niet detecteerbaar HCV RNA in behandelweek 4 en 12) kon de behandelduur worden verkort. Direct vergelijkend onderzoek tussen telaprevir en boceprevir ontbreekt. In een indirecte vergelijking, voor zover mogelijk, kwamen de SVR percentages met telaprevir-bevattende schema's en met boceprevir-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 van 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. <u>Conclusie:</u> Er is geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Telaprevir en boceprevir zijn onderling vervangbaar.

2.a.5. Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor telaprevir en boceprevir. Als standaarddosering kan voor telaprevir 2250 mg (3dd 750 mg) worden aangehouden en voor boceprevir 2400 mg (3dd 800 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.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Telaprevir is onderling vervangbaar met boceprevir. Beide middelen komen in aanmerking voor plaatsing in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A, bestaande uit telaprevir en boceprevir.

2.a.7. Literatuur

Zie FT-rapport telaprevir.

3. Conclusie

Telaprevir (Incivo®) komt in aanmerking voor opname op Bijlage 1A van het GVS in een nieuw te vormen cluster met boceprevir (Victrelis®). Als standaarddosering kan voor telaprevir 2.250 mg worden gehanteerd een voor boceprevir 2.400 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 telaprevir (Incivo®) bij de indicatie 'chronische hepatitis C virusinfectie genotype 1'

Geneesmiddel: telaprevir, filmomhulde tabletten 375 mg.

Geregistreerde indicatie. "Incivo, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, is geïndiceerd voor de behandeling van genotype 1 chronische hepatitis C bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte (waaronder cirrose): die nooit eerder behandeld werden (therapienaïef) en die eerder behandeld werden met interferon alfa (gepegyleerd of niet gepegyleerd) als monotherapie of in combinatie met ribavirine, waaronder patiënten met een recidief, partiële responders en patiënten zonder respons (null responders)"

Dosering. 750 mg 3 dd (totale dagelijkse dosis 2.250 mg)

Werkingsmechanisme. Telaprevir is een remmer van het HCV NS3-4A serineprotease, dat essentieel is voor de replicatie van het virus.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Zowel bij niet eerder behandelde patiënten als bij patiënten die een recidief of non-respons hadden op eerdere behandeling met peginterferon alfa/ribavirine gaf telaprevir +peginterferon alfa/ribavirine significant hogere percentages virusklaring (SVR) dan placebo+peginterferon alfa/ribavirine (absoluut verschil in SVR respectievelijk 33 [26-39]%, $p < 0,0001$ en 47 [37-57]%, $< 0,001$). Bij niet eerder behandelde patiënten met niet-detecteerbaar HCV-RNA in behandelweek 4 en 12 kon de totale behandelduur worden verkort. Direct vergelijkend onderzoek tussen telaprevir en boceprevir ontbreekt. In een indirecte vergelijking, voor zover mogelijk, kwamen de SVR percentages met telaprevir-bevattende schema's en met boceprevir-bevattende schema's ongeveer overeen, zowel bij niet eerder behandelde patiënten als bij patiënten die eerder een recidief of non-respons hadden op peginterferon alfa/ribavirine.

Ongunstige effecten. De belangrijkste bijwerkingen van telaprevir en van boceprevir 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.

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

Toepasbaarheid. Telaprevir en boceprevir zijn met name gecontra-indiceerd bij (matige en ernstige) leverinsufficiëntie en hebben interacties met CYP3A4-substraten en CYP3A4-inductoren.

Gebruiksgemak. Voor de dagelijkse dosis telaprevir moeten 6 filmomhulde tabletten oraal worden ingenomen, voor de dagelijkse dosis boceprevir 12 harde capsules. Daarnaast moet de behandeling van wekelijkse injecties peginterferon alfa subcutaan en dagelijks 2-6 tabletten ribavirine oraal plaatsvinden. Dit kan de therapie-adherentie, in enige mate van telaprevir en in sterkere mate van boceprevir, nadelig beïnvloeden. De totale behandelduur bij op telaprevir gebaseerde schema's kan worden teruggebracht zowel bij niet-eerder behandelde patiënten als bij

eerder behandelde patiënten terwijl dit bij boceprevir alleen voor niet eerder behandelde patiënten is aangetoond; beide afhankelijk van de virale respons en geen cirrose.

Eindconclusie. Zowel bij niet eerder met peginterferon alfa/ribavirine behandelde patiënten met hepatitis C virus genotype 1 als bij patiënten die een recidief of non-respons hadden bij eerdere behandeling met peginterferon alfa/ribavirine, heeft telaprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van peginterferon alfa/ribavirine en een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van boceprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine.

1. Aandoening

Symptomen.^{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. Bij een op de drie patiënten blijft het ALAT binnen normale grenzen en wordt de diagnose per toeval gesteld in het kader van bloeddonatie of medisch onderzoek. De diagnose wordt zelden op klinische symptomen gesteld. Naast bepaling van de virus RNA waarden en virus genotype draagt bepaling van anti-HCV antilichamen bij aan de diagnose. Met leverbiopsie wordt het meest accuraat matige van ernstige chronische hepatitis (onderscheiden).

Ontstaanswijze.^{1,3} Sinds 1989 is de genetische code bekend van HCV, de verwekker 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 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. Door toegenomen alertheid en bescherming is de transmissie in medische settings sterk afgenomen.³

Prevalentie. Het aantal mensen met chronische HCV-infectie in Nederland wordt geschat op 60.000.¹ 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.

Ernst^{1,4}. Bij chronische hepatitis C infectie kan, als laat stadium van leverfibrose, cirrose ontstaan. Na 25 tot 35 jaar is bij 5-12% van de geïnfecteerde patiënten sprake van cirrose met complicaties zoals ascites, encefalopathie, varicesbloedingen en hepatocellulair carcinoom.⁵ Van de HCV-geïnfecteerde patiënten ontwikkelt 75% tot 85% een chronische infectie. Genotype 1 hepatitis C is het moeilijkst te behandelen en komt in Nederland het meest voor. Het genotype van de patiënt IL28B is een sterke onafhankelijke voorspeller van 'sustained viral response' (SVR), d.w.z. aanhoudende virusklaring.⁶ Andere prognostische factoren zijn o.a. het gegeven of de patiënt eerder behandeld was met peginterferon alfa/ribavirine of niet, de respons op deze eerdere behandeling. De zogeheten 'extended rapid virologic response (eRVR)' is gedefinieerd als niet-detecteerbaar hepatitis C virus ribonucleïnezuur (HCV-RNA) bij behandelweek 4 en 12) en de virale belasting bij aanvang van de therapie.

Behandeling¹. Peginterferon alfa-2a en peginterferon alfa-2b zijn in de praktijk ongeveer even effectief en worden toegepast in combinatie met ribavirine. Interferon alfa wordt niet meer toegepast bij HCV-infecties. Incidenteel wordt peginterferon alfa monotherapie toegepast wanneer RBV niet wordt verdragen. Voor niet-eerder behandelde patiënten met chronische hepatitis C virusinfectie wordt aanbevolen 48 weken te behandelen en de HCV-RNA concentratie te bepalen vlak voor de start van de behandeling en na 4, 12 en 24 en 48 weken behandeling en 24 weken na stoppen van de behandeling. 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: 'sustained viral response' SVR, ofwel niet-aantoonbaar hepatitis C virus ribonucleïnezuur (HCV-RNA) met kwalitatieve PCR-test 24 weken na staken van de therapie. 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. 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.⁷ 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 peginterferon alfa/ribavirine. 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%).^{1,8} Monotherapie met peginterferon alfa is voornamelijk geïndiceerd in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.⁹ Meestal vindt herbehandeling plaats in onderzoeksverband. In de Nederlandse en Europese richtlijnen worden de nieuwe NS3/4 proteaseremmers boceprevir en telaprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine genoemd. Volgens de richtlijnen zullen deze middelen waarschijnlijk een radicale verandering betekenen voor de behandeling van zowel eerder behandelde als non-responder patiënten met chronische hepatitis C genotype 1.^{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 gedurende 24 tot 48 weken.^{1,12} Voor eerder met peginterferon alfa/ribavirine (PR) behandelde patiënten is er geen aangetoond effectieve standaardbehandeling. Echter, PR is in onderzoeksverband bij deze groep de meest gebruikelijke behandeling. Toevoeging van telaprevir aan PR zal daarom zowel bij therapie-naïeve als eerder behandelde patiënten worden vergeleken met PR. Vergelijking van telaprevir met boceprevir is van groot 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 registratiedossier¹³, de EPAR¹⁴ en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 25 januari 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: telaprevir, Incivo, boceprevir, Victrelis, hepatitis, hepatitis-C, CHC, genotype 1. Hierbij is de recente publicatie gevonden van het fase III registratie-onderzoek 111 'ILLUMINATE'.¹⁵ Er werden verder geen 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° auteur en jaar van publicatie [ref] naam	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-up-duur	uitkomst-maten	opmerking w.o. bias
		aantal	kenmerken				
Jacobson 2011 ^{13,14,16} 108 'ADVANCE'	dubbelblind placebo-gecontroleerd gerandomiseerd fase III (A2)	1.088	niet eerder behandelde chronische HCV infectie genotype 1	T12PR telaprevir + PR ; T8PR telaprevir + PR ; PR48 placebo+PR	24-48 weken (afhankelijk van respons, Response Guided Therapy), geen 'lead-in' periode	SVR; RR; EOT	geen directe vergelijking met boceprevir; géén epoëtine toegestaan bij anemie
Sherman 2011 ^{13,15} 111 'ILLUMINATE'	open-label fase III onderzoek; non-inferioriteits-studie (A2)	540	niet eerder behandelde patiënten, vroege virale respons (eRVR)	drie schema's met telaprevir : groep 1: eRVR+ T12PR24 groep 2: eRVR+ T12PR48 groep 3 : eRVR- T12PR48	48 weken, geen 'lead-in' periode	SVR; RR; EOT	vooraf 12 weken telaprevir+PIA, daarna 12 weken PR en daarna gerandomiseerd. geen directe vergelijking met boceprevir; géén epoëtine toegestaan bij anemie
Zeuzem 2011 ^{13,14,17} C216 'REALIZE'	dubbelblind placebo-gecontroleerd gerandomiseerd fase III (A2)	662	geen SVR bij eerder PR: recidief en non-responders (partiële responders en null-responders)	T12/PR48 telaprevir + PR; T12(DS)/PR48 telaprevir 'Delayed Start'+ PR; Pbo/PR48 placebo+PR	48 weken, geen 'lead-in' periode	SVR; RR; EOT	geen directe vergelijking met boceprevir; géén epoëtine toegestaan bij anemie
Poordad 2011 ¹⁸ P05216 'SPRINT-2'	dubbelblind gerandomiseerd placebo-gecontroleerd fase III (A2)	1.097	niet eerder behandelde HCV genotype 1	<i>groep 1:</i> placebo +PR <i>groep 2:</i> boceprevir * +PR <i>groep 3:</i> boceprevir +PR	totale behandel duur 48 weken incl. vooraf 4 weken PR ('lead-in')	SVR; RR; EOT	geen directe vergelijking met telaprevir; ; epoëtine toegestaan bij anemie
Bacon 2011 ¹⁹ P05101 'RESPOND-2'	dubbelblind gerandomiseerd fase III (A2)	403	chronische HCV genotype 1 zonder SVR op eerdere therapie met PR	<i>groep 1:</i> placebo +PR <i>groep 2:</i> boceprevir +PR# <i>groep 3:</i> boceprevir +PR.	totale behandel duur 48 weken incl. vooraf 4 weken PR ('lead-in')	SVR; RR; EOT	geen directe vergelijking met telaprevir; ; epoëtine toegestaan bij anemie

SVR: aantal (%) personen met 'sustained viral response', gedefinieerd als niet-detecteerbaar HCV-RNA 24 weken na einde behandeling .

RR: 'proportie personen met niet-detecteerbaar hepatitis C virus-ribonucleïnezuur (HCV-RNA) bij einde van de behandeling en detecteerbaar HCV-RNA op enig moment tussen de laatste dosis studiemedicatie en 24 weken daarna, ten opzichte van totaal aantal personen met niet-detecteerbaar HCV-RNA aan het einde van de behandeling ('relapse rate').

EOT: niet-detecteerbaar HCV-RNA bij einde van de behandeling ('end-of-treatment') ongeacht behandelduur.

PR: peginterferon alfa subcutaan 1,5 microg/kg 1 keer per week en ribavirine oraal 600-1400 mg/dag naar gelang het lichaamsgewicht, in verdeelde doses.

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

* Als HCV-RNA detecteerbaar was in week 8-24 dan volgde placebo+PR in de volgende 20 weken (Response Guided Therapy)

als HCV-RNA detecteerbaar was in week 8 maar niet-detecteerbaar in week 12 dan volgde placebo+ PR in de volgende 12 weken; als HCV-RNA detecteerbaar was in week 8 en week 12 dan werd de behandeling gestaakt. (Response Guided Therapy)

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>
McHutchison 2010 ¹¹	Fase II studie / 'PROVE 3' gerandomiseerd dubbelblind; vergelijking tussen behandelingschema's met verschillende behandelduur (T12PR12, T12PR24, T12PR48 en PR48 controle)
Hézode 2009 ²⁰	Fase II studie / studie 104 EU 'PROVE 2' gerandomiseerd dubbelblind; vergelijking tussen telaprevir+PIA en telaprevir+peginterferon alfa+ribavirine en behandelingschema's met verschillende behandelduur (T12PR12, T12P, T12PR24 en PR48 controle)
Marcellin 2011 ²¹	Fase II studie / studie C208 gerandomiseerd, open-label dose-finding studie met twee doseringen telaprevir en twee soorten peginterferon alfa (PIA2a en PIA2b) (T12(q8h)P2aR, T12(q8h)P2bR, T12(q12h)P2aR en T12(q12h)P2bR)

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR telaprevir (Incivo) EMEA/H/C/002313 ¹⁴	EMA, Londen
SmPC telaprevir (Incivo) EMEA/H/C/002313 ¹³	EMA, Londen
EPAR boceprevir (Incivo) EMEA/H/C/002332 ⁶	EMA, Londen
SmPC boceprevir (Incivo) EMEA/H/C/002332 ²²	EMA, Londen
Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-C-virusinfectie ¹	Nederlandse Vereniging 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 ²³	Veldt et al 2007/Onderbouwing uitkomstmaat
Long-Term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy ²⁴	Maruoka et al 2011/Onderbouwing uitkomstmaat
Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more ²⁵	Pearlman et al 2011/ overzichtsartikel, bewijsklasse B, onderbouwing uitkomstmaat
Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C ²⁶	EMA/CHMP/51240/2011 Draft Guideline

3. Therapeutische waarde

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

1.a. 3a Gunstige effecten

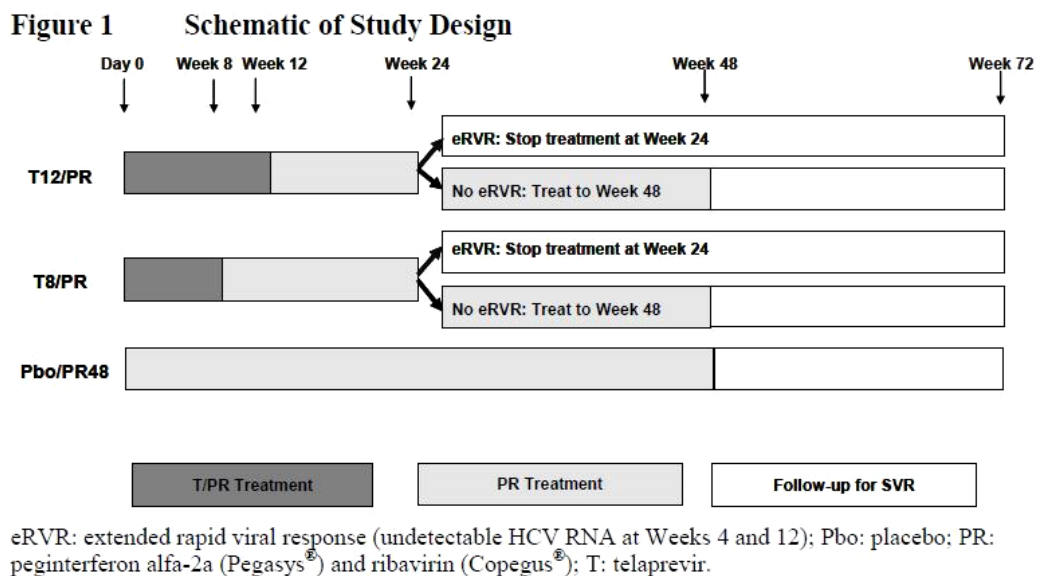
Uitkomstmaten De 'sustained viral response' (SVR), gedefinieerd als percentage patiënten met niet-detecteerbaar hepatitis C virus ribonucleïnezuur (HCV-RNA) het einde van de , is de meest gebruikelijke uitkomstmaat.^{14,26} Het HCV-RNA moet onderzocht worden met een kwalitatieve PCR-test 24 weken na het staken van de behandeling.¹ 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. In eerder onderzoek is aangetoond dat de SVR is gecorreleerd met een lagere incidentie van hepatocellulair carcinoom en met lagere sterfte.^{6,25-27} Secundaire eindpunten zijn niet-detecteerbaar HCV-RNA aan het (geplande) einde van de behandeling ('EOT': end-of-treatment), en 'recidief' dat wil zeggen terugkeer van detecteerbaar HCV-RNA 24 weken na afloop van de behandeling nadat het HCV-RNA eerder niet detecteerbaar was aan het einde van de behandeling.

Evidentie. Er zijn drie fase III onderzoeken naar de effectiviteit van telaprevir ten opzichte van standaardbehandeling verricht: het onderzoek 108 'ADVANCE'^{13,14,16}, het onderzoek 111 'ILLUMINATE'¹³⁻¹⁵ en het onderzoek C216 'REALIZE'^{13,14,17} (tabel 1). Deze onderzoeken richtten zich op patiënten met niet eerder behandelde HCV genotype 1 (ADVANCE onderzoek), niet eerder met PR behandelde patiënten, met vroege virale respons (ILLUMINATE onderzoek) en eerder met PR behandelde patiënten, met recidief of non-respons (REALIZE onderzoek).

Onderzoek 108 ('ADVANCE')^{13,14,16} Het dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase III onderzoek 108 ('ADVANCE') is uitgevoerd bij 1.088 patiënten (mediane leeftijd 49 jaar, spreiding 18-69 jaar, 58% man) met niet eerder behandelde hepatitis C virus infectie genotype 1. Het doel was om behandelingschema's met telaprevir in twee verschillende behandelduren onderling te vergelijken en met een controleschema. De totale behandelduur was ofwel 24 ofwel 48 weken waarna de follow-up tot week 72 werd voortgezet. Belangrijke exclusiecriteria waren gedecompenseerde leverinsufficiëntie en HIV- of HBV- coïnfectie. Dit was het eerste onderzoek waarin met telaprevir een kortere behandelduur dan 12 weken werd getest.

Patiënten werden gerandomiseerd naar het T8/PR-schema, T12/PR-schema of de controle-arm (PR-schema). Telaprevir werd de eerste 8 weken van de behandeling (*T8/PR-schema*) of de eerste 12 weken van de behandeling (*T12/PR-schema*) gegeven in combinatie met PR, waarna alleen PR behandeling werd voortgezet. Afhankelijk van de virale respons was de totale behandelduur ofwel 24 ofwel 48 weken. Voor patiënten die voldeden aan de criteria voor 'extended rapid virologic response (eRVR)' (gedefinieerd als niet-detecteerbaar HCV-RNA bij week 4 en week 12) was de totale behandelduur 24 weken en voor patiënten zonder eRVR 48 weken. In de controle-arm (*Pbo/PR48 schema*) kregen patiënten gedurende de eerste 12 weken placebo + PR gevolgd door PR gedurende 36 weken, voor een totale behandelduur van 48 weken. In figuur 1 wordt de trialopzet samengevat.

Figuur 1. Onderzoekopzet Fase III onderzoek 108 ('ADVANCE').^{13,14,16}



Het primaire eindpunt was de 'geplande SVR', dat wil zeggen SVR 24 weken na de geplande einddatum (hetzij 24 hetzij 48 weken). Bij de randomisatie werd (door stratificatie) rekening gehouden met het HCV genotype subtype (1a, 1b) en de virus 'load' bij aanvang (HCV-RNA <800.000 IU/ml of ≥800.000 IU/ml).

Patiënten in de T12PR groep bereikten significant vaker SVR dan de controlegroep (79[74-83]% vs 46[41-51]%, $p < 0,001$). Ook bereikten patiënten in de groep T12PR vaker eRVR dan in de controlegroep ($n=212$ (58%) vs. $n=29$ (8%)). In tabel 4 worden de resultaten van het onderzoek 108 'ADVANCE' samengevat voor de T12/PR-groep (het geregistreerde doseringsschema) en het controleschema Pbo/PR48.

Tabel 4. 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 niet eerder behandelde patiënten met chronische HCV genotype 1 infectie, totaal en in groepen met en zonder 'extended rapid virologic response' (onderzoek108 'ADVANCE').^{13,14,16}

Groep	Uitkomstmaat	behandelschema	
		T12/PR48	Pbo/PR48
<i>totaal</i>	N	363	361
	SVR, n/N (%) [95% BI]	285/363 (79) [74-83]	166/361 (46) [41-51]
	absoluut verschil in SVR (%) [95% BI], p	(33) [26-39], <0,001	
	EOT, n/N (%)	299/363 (82)	225/361 (62)
	recidief, n/N (%)	13/299 (4)	58/225 (26)
<i>eRVR</i>	N	212	29
	SVR, n/N (%)	195/212 (92)	27/29 (93)
<i>geen eRVR</i>	N	151	332
	SVR, n/N (%)	90/151 (60)	139/332 (42)

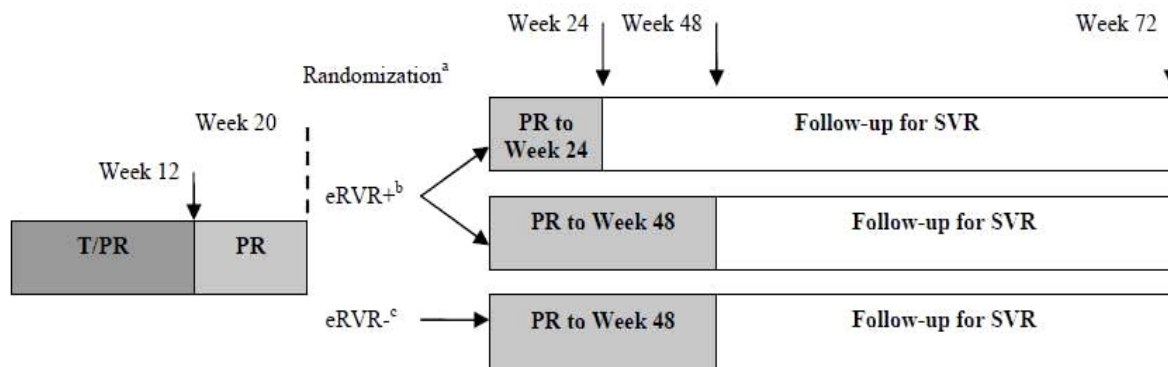
T12/PR: telaprevir gedurende de eerste 12 weken van de behandeling in combinatie met peginterferon alfa 2a/ribavirine (PR) gedurende ofwel 24 weken (bij eRVR) ofwel 48 weken (zonder eRVR)
Pbo/PR48: placebo+PIA/RBV gedurende de eerste 12 weken gevolgd door PIA/RBV gedurende 36 weken (totale behandelduur 48 weken)
eRVR: extended rapid virologic response, gedefinieerd als aantal n/N (%) patiënten met niet-detecteerbaar HCV-RNA bij week 4 en week 12
HCV-RNA: hepatitis C virus ribonucleïnezuur
PR: peginterferon alfa 2a/ribavirine.
SVR: sustained viral response (percentage patiënten met niet-detecteerbaar HCV-RNA aan het einde van de follow-up)
95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.
EOT: end-of-treatment: niet-detecteerbaar HCV-RNA aan het eind van de behandeling
recidief: proportie personen met niet-detecteerbaar HCV-RNA bij einde van de behandeling en detecteerbaar HCV-RNA bij einde van de follow-up, ten opzichte van totaal aantal personen met niet-detecteerbaar HCV-RNA.

Het absoluut verschil in SVR percentage tussen de groep met T12/PR48 en de controlegroep Pbo/PR48 bleef minstens 28% bedragen binnen de volgende subgroepen: geslacht, leeftijd, ras (negroïde of niet), etnische groep (o.a. Spaans/Latijns-Amerikaans en Noord-Amerikaans), body mass index, subtype van het HCV-genotype, HCV-RNA bij aanvang (< 800.000, ≥ 800.000 IU/ml) en de graad van leverfibrose.

Fase III onderzoek 111 ('ILLUMINATE').¹³⁻¹⁵ Dit open-label gerandomiseerde 'non-inferioriteits' onderzoek bij 540 therapie-naïeve patiënten (mediane leeftijd 51 jaar, spreiding 19-70 jaar) had als doel om behaalde SVR percentages bij verschillende behandelingschema's, alle met telaprevir, onderling te vergelijken. Patiënten met 'extended rapid viral response', eRVR (gedefinieerd als niet-detecteerbaar HCV-RNA in week 4 en week 12) werden eerst 12 weken behandeld met telaprevir in combinatie met peginterferon alfa 2a en ribavirine. Deze patiënten werden gerandomiseerd in week 20 om ofwel tot week 24 (groep eRVR+ T12/PR24) ofwel tot week 48 (groep eRVR+ T12/PR48) te worden doorbehandeld met alleen PR. Patiënten zonder eRVR kregen eveneens T12/PR48 (groep eRVR- T12/PR48). Non-inferioriteit van het 24-weken-schema ten opzichte van het 48-weken schema werd bepaald met een marge van -10,5%. Bij de randomisatie werd rekening gehouden met prognostische factoren. De opzet wordt in figuur 2 samengevat.

Van de geïncludeerde patiënten bleken 352 (65%) te voldoen aan de criteria voor eRVR. Bij deze patiënten was er geen voordeel om de behandeling voort te zetten met PIA 2a/RBV tot 48 weken (absoluut verschil in SVR-percentages 2%, 95% betrouwbaarheidsinterval 95% BI [-4% , 8%], non-inferioriteit).

Figuur 2. Onderzoeksoptzet Fase III onderzoek 111 ('ILLUMINATE').



Abbreviations: eRVR: extended rapid viral response; PR: Peg-IFN-alfa-2a and RBV; SVR: sustained viral response; T: telaprevir

Note: Subjects who received at least 1 dose of study drug, but prematurely discontinued treatment before Week 20 were not randomized or assigned to a treatment regimen. These subjects were included in a group designated 'Other'.

^a Randomization occurred after the Week 20 visit, but before the Week 24 visit. Randomization was blocked and stratified to optimize balance among the treatment groups with regard to genotype (1a, 1b, or unknown) and race (Black or non-Black; and self-identified).

^b Subjects who achieved eRVR and completed the Week 20 visit were randomized in a 1:1 ratio to stop all study treatment at Week 24 (T12/PR24/eRVR+ group) or to continue treatment with Peg-IFN-alfa-2a and RBV to Week 48 (T12/PR48/eRVR+ group).

^c Subjects who did not achieve eRVR and completed the Week 20 visit were assigned treatment with Peg-IFN-alfa-2a and RBV for 48 weeks (T12/PR48/eRVR- treatment group).

Source: clinical study protocol (Appendix 16.1.1)

De resultaten van onderzoek 111 'ILLUMINATE' worden in tabel 5 samengevat.

Tabel 5. 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 waarvan 12 weken met telaprevir (onderzoek 111 'ILLUMINATE').¹³⁻¹⁵

Uitkomstmaat	eRVR+	eRVR+	eRVR-	Totaal
	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 niet-detecteerbaar HCV-RNA bij week 4 en week 12

HCV-RNA: hepatitis C virus ribonucleïnezuur

PR: 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.

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

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

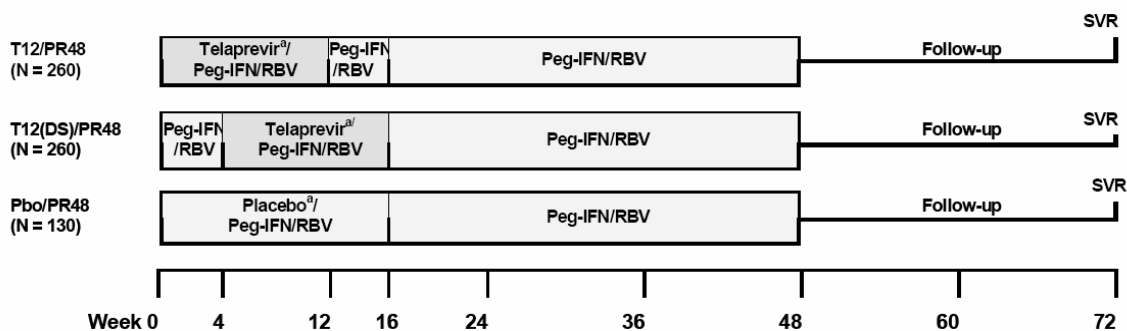
NG: niet gerapporteerd.

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

Onderzoek C216 'REALIZE'.^{13,14,17} In dit dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerd onderzoek is de effectiviteit van telaprevir in combinatie met PR onderzocht bij 662 patiënten (mediane leeftijd: 51 jaar, spreiding: 21-70 jaar) die met een eerdere behandeling met PR geen SVR bereikten. De studiepopulatie bestond uit patiënten met een recidief ('prior relapse') op eerdere behandeling (niet-detecteerbaar HCV-RNA aan het eind van een behandeling met PR, maar met detecteerbaar HCV-RNA binnen 24 weken na follow-up van de behandeling) en eerdere non-responders ('prior non-response' ofwel personen die nooit een niet-detecteerbare HCV-RNA-level hadden tijdens of aan het eind van een eerdere PR behandeling van ten minste 12 weken). De populatie non-responders bestond uit 2 subgroepen: *partiële responders* (afname in HCV-RNA in week 12 groter dan of gelijk aan 2 log₁₀, maar zonder dat ze aan het eind van de behandeling met PR niet-detecteerbaar HCV-RNA hadden) en *null-responders* (minder dan 2 log₁₀ afname in HCV-RNA in week 12 van de eerdere behandeling met peginterferon alfa en ribavirine). De randomisatie werd gestratificeerd op basis van deze (sub)groepsindeling en op de virus 'load' bij aanvang (HCV-RNA <800.000 IU/ml of ≥800.000 IU/ml). De belangrijkste exclusiecriteria waren eerdere virale 'doorbraak', gedecompenseerde leverinsufficiëntie, voorgeschiedenis van orgaantransplantatie en coïnfectie met HIV of HBV.

In de *eerste* onderzoeksarm (gelijktijdige start: 'T12/PR48') kregen patiënten gedurende de eerste 12 weken telaprevir+PR gevolgd door 36 weken PR. In de *tweede* onderzoeksarm (vertraagde start: 'T12(DS)/PR48') werd begonnen met 4 weken PR gevolgd door 12 weken telaprevir+PR en daarna 32 weken PR. Aangezien dit tweede schema geen onderdeel uitmaakt van de geregistreerde indicatie worden hiervan beperkt resultaten getoond. In de *derde* onderzoeksarm (Pbo/PR48) kregen patiënten placebo +PR gedurende 16 weken gevolgd door 32 weken PR. In figuur 3 wordt de trialopzet samengevat.

Figuur 3. Onderzoekopzet Fase III onderzoek C216 ('REALIZE'). (Zeuzem 2011)



T12: behandeling met telaprevir 750 mg q8h voor 12 weken. Pbo: Placebo; PR: behandeling met peginterferon alfa /ribavirine; DS: vertraagde start met telaprevir behandeling (lead-in). ° patiënten kregen telaprevir placebo tabletten gedurende week 12 tot 16 in de T12/PR48 groep, gedurende week 1 tot 4 in de T12 (DS)/PR48 en gedurende week 1 tot 16 in de Pbo/PR48 groep.

In de groep T12(DS)/PR48 (n=264) waren de SVR-percentages 88% (124/141) voor patiënten met een recidief na eerdere behandeling, 56% (27/48) voor voormalige responders en 33% (25/75) voor voormalige null-responders. In tabel 6 worden de resultaten van het onderzoek C216 'REALIZE' samengevat voor de armen 'gelijktijdige start'(het in de registratietekst aanbevolen schema) en de controlegroep Pbo/PR48.

Tabel 6. 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 eerder behandelde patiënten met chronische HCV infectie genotype 1 met recidief of non-respons, na 48 weken behandeling: onderzoek C216 'REALIZE'^{13,14,17}

groep	uitkomstmaat	Schema	
		T12/PR48	Pbo/PR48
<i>totaal</i>	N	266	132
	SVR, n/N (%)	171/266 (64)	22/132 (17)
	absoluut verschil in SVR (%) [95% BI], p	(47) [37-57], <0,001	
<i>patiënten met recidief na eerdere behandeling</i>	SVR, n/N (%)	122/145 (84)	15/68 (22)
	absoluut verschil in SVR (%) [95% BI], p	(63) [51 -74], <0,001	
	EOT, n/N (%)	126/145 (87)	43/68 (63)
	recidief	4/126 (3)	27/43 (63)
<i>-non-respons: 'partiële responders'</i>	SVR, n/N (%)	30/49 (61)	4/27 (15)
	absoluut verschil in SVR (%) [95% BI], p	(46) [27 - 66], <0,001	
	EOT, n/N (%)	36/49 (73)	4/27 (15)
	recidief	6/36 (17)	0/4 (0)
<i>- non-respons: 'null-responders'</i>	SVR, n/N (%)	22/72 (31)	2/37 (5)
	absoluut verschil in SVR (%) [95% BI], p	(26) [13 - 39], <0,001	
	EOT, n/N (%)	28/72 (39)	4/37 (11)
	recidief	6/28 (21)	2/4 (50)

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

Pbo/PR48: 16 weken placebo+PR dan 32 weken PR. PR=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.

RR: relapse rate, gedefinieerd als proportie personen met niet-detecteerbaar HCV-RNA bij einde van de behandeling en detecteerbaar HCV-RNA bij einde van de follow-up, ten opzichte van totaal aantal personen met niet-detecteerbaar HCV-RNA.

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

HCV-RNA: hepatitis C virus ribonucleïnezuur

Discussie. De 111 'ADVANCE' en C216 'REALIZE' onderzoeken zijn de eerste grootschalige fase III onderzoeken waarin werkzaamheid en effectiviteit van de serine proteaseremmer telaprevir in combinatie met peginterferon alfa (PIA) en ribavirine (RBV) is aangetoond bij onbehandelde resp. eerder behandelde patiënten met hepatitis C virus (HCV) -infectie van genotype 1. Bij niet eerder behandelde patiënten trad SVR vaker op (absoluut verschil in SVR 33% [26%-39%] $p < 0,0001$) met het telaprevir-bevattende schema dan met het placebo-bevattende schema. Daarnaast is in onderzoek 108 'ILLUMINATE' voor het eerst non-inferioriteit aangetoond tussen het 24-weeks en 48-weeks behandelingschema met PR na initiële behandeling met telaprevir en PR (absoluut verschil in SVR 2%[-4, 8]). Bij eerder met PR behandelde patiënten met recidief of non-respons werd SVR eveneens vaker bereikt met telaprevir-bevattende schema 's dan met placebo-bevattende schema's. Deze resultaten wijzen op een aangetoond grotere effectiviteit van telaprevir in combinatie met de huidige standaardtherapie PR ten opzichte van PR alleen.

Het IL28B genotype is een sterke voorspellende factor voor het bereiken van virusklaring (SVR), zodanig dat het IL28B-CC genotype in eerder onderzoek samenhang met ongeveer 80% SVR, het CT genotype met 39% en het TT genotype met 25%.²⁹ Dit verklaart ook deels de verschillen in SVR naar ethnische groep. Bij 455 van de 1.088 patiënten in het onderzoek 108 'ADVANCE' met telaprevir kon het IL28B genotype achteraf bepaald worden, met globaal overeenkomstige SVR percentages per behandelarm als in de totale groep. Bij deze 455 patiënten bleven de SVR-percentages hoger in de T12/PR arm ten opzichte van de Pbo/PR arm, binnen alle drie de genotypen. De verdeling was als volgt. IL28B-CC genotype: SVR in T12/PR arm ten opzichte van Pbo/PR48 arm 90% (45/50) versus 64% (35/55); CT genotype: SVR in T12/PR arm ten opzichte van Pbo/PR48 arm 71% (48/68)

versus 25% (20/80). TT genotype: SVR in T12/PR arm ten opzichte van Pb/PR48 arm 73% (16/22) versus 23% (6/26). In het onderzoek C216 'REALIZE' met 662 patiënten bij wie eerdere behandeling met PR had gefaald kon het IL28B genotype bij 527 patiënten achteraf bepaald worden. Zoals verwacht kon worden was het CC genotype het meest vertegenwoordigd bij de groep 'patiënten met recidief na eerdere behandeling', minder bij de groep 'voorafgaande partiële responders' en het minst bij 'voorafgaande nulresponders'. Binnen de groepen 'patiënten met recidief na eerdere behandeling', 'voorafgaande partiële responders' en 'voorafgaande nulresponders' en daarbinnen de IL28B- genotypen CC, CT en TT, bleven de verschillen in SVR percentages tussen de behandelarmen T12/P48 ten opzichte van Pbo/PR48 bestaan (voor aantallen: zie EPAR pagina 81 van 109).¹⁴

Telaprevir is niet rechtstreeks in gerandomiseerd dubbelblind fase III onderzoek vergeleken met boceprevir, eveneens een serineproteaseremmer die ongeveer gelijktijdig met telaprevir beschikbaar is gekomen. Voor een beschrijving van de effectiviteit van boceprevir in combinatie met PR wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport over boceprevir.²⁸ De fase III onderzoeken waarin de effectiviteit van boceprevir in combinatie met PR is onderzocht, zijn om een aantal redenen lastig vergelijkbaar met de onderzoeken naar telaprevir in combinatie met PR in deze populaties. Een eerste verschil tussen de onderzoeken met telaprevir en die met boceprevir ligt in diverse patiëntkarakteristieken. Met name het aantal patiënten met ernstige fibrose (fibrose met zg. brugvorming) was groter in de onderzoeken met telaprevir ADVANCE en ILLUMINATE (resp. 21% en 27%) dan in het SPRINT-2 onderzoek met boceprevir (9%). De prognose van patiënten in ADVANCE en ILLUMINATE was hierdoor op voorhand ongunstiger dan van die in SPRINT-2. Het verschil in etnische afkomst van de onderzochte populaties (in SPRINT-2 was 12% negroïde, in REALIZE 6%) is ook prognostisch relevant, maar hiermee is deels rekening gehouden door de gestratificeerde opzet van het SPRINT-2 onderzoek. Een ander belangrijk onderscheid in de onderzochte populaties betrof de samenstelling van de groep patiënten met recidief of onvoldoende repons ('non-respons') na eerdere behandeling met PR. In het REALIZE onderzoek met telaprevir bestond deze groep uit zowel 'partiële responders' als 'null-responders', terwijl in het RESPOND-2 onderzoek met boceprevir slechts partiële responders waren onderzocht. Aangezien 'null-responders' een geringere kans op SVR hebben dan 'partiële responders' maakt dit verschil de indirecte vergelijking voor telaprevir minder gunstig. Een tweede verschilpunt is het feit dat de onderzoeken met boceprevir alle gekenmerkt werden door een 'lead-in' periode, d.w.z. een voorafgaande behandeling met alleen PR gedurende 4 weken. Het is niet duidelijk of de 'lead-in' periode leidt tot een betere of slechtere respons op de daaropvolgende antivirale behandeling. Ook de SPRINT-2 studie geeft hierover geen uitsluitsel, met name geen aangetoonde associatie tussen een gedaald HCV RNA aan het eind van week 4 en uiteindelijk SVR. Hierdoor is het niet duidelijk in welke mate en in welke richting de vergelijking tussen de onderzoeken met telaprevir en die met boceprevir hierdoor vertekend wordt. Een praktisch nadeel van het gebruik van een 'lead-in' periode is dat de HCV RNA uitslagen aan het einde van week 4 vaak meer dan een week op zich laten wachten. Het besluit om eventueel te stoppen bij uitblijven van respons op de initiële behandeling (volgens bepaalde stopregels¹³) wordt hierdoor ook uitgesteld. Bij directe behandeling met telaprevir (of boceprevir) is een dergelijke stopregel niet van toepassing. Een derde verschil tussen de onderzoeken met telaprevir en die met boceprevir is het feit dat behandeling met epoëtine voor anemie, die vaak optreedt als bijwerking van zowel telaprevir als boceprevir als ook ribavirine, wel was toegestaan in de onderzoeken SPRINT-2 en RESPOND-2 met boceprevir maar niet in de onderzoeken ADVANCE, ILLUMINATE en REALIZE met telaprevir. Het is mogelijk dat een kleiner aantal patiënten in de onderzoeken met boceprevir dan in de onderzoeken met telaprevir als gevolg hiervan de behandeling met ribavirine moest staken of de dosis ervan moest verminderen, wat vanzelfsprekend invloed kan hebben op het behandelresultaat. Al deze verschillen in opzet en populatie tussen de onderzoeken zijn slechts afdoende te overbruggen door rechtstreeks vergelijkende gerandomiseerd onderzoek. Zulk onderzoek is momenteel echter niet beschikbaar.

Het behandelresultaat, d.w.z. percentage SVR, dat met boceprevir in combinatie met PR gehaald wordt is – voor zover dat in deze indirecte vergelijking gesteld kan worden- vergelijkbaar met het behandelresultaat met telaprevir in combinatie met PR. In het onderzoek SPRINT-2 werd bij niet eerder behandelde patiënten met boceprevir+PR (24 weken resp. 44 weken) in 63% resp. 66% SVR bereikt, in het onderzoek ADVANCE was dit 79% met telaprevir+PR. In SPRINT-2 bereikte 38% SVR met placebo+PR, in ADVANCE was dit 44% met placebo+RBV. In ILLUMINATE bereikte in de groep met eRVR, met het verkorte schema T12/PR24, 92% SVR, met het schema T12/PR48 was dit 90%. De behandelduur met een op boceprevir gebaseerd schema kan worden teruggebracht tot 28

weken (4 weken PR 'lead-in' gevolgd door 24 weken boceprevir+PR) indien de patiënt niet eerder behandeld was met PR en het HCV-RNA niet detecteerbaar was zowel in behandelweek 8 als behandelweek 24.²² Deze aanbeveling in de SPC is gebaseerd op de resultaten in de 'Response Guided Therapy' arm van het SPRINT-2 onderzoek.¹⁸ Deze verkorting van de totale behandelduur is van vergelijkbare grootte als de verkorting van de totale behandelduur tot 24 weken bij niet eerder behandelde patiënten met eRVR bij een op telaprevir gebaseerd schema (ILLUMINATE trial). Wel is de groep patiënten die voor een verkort behandelingschema in aanmerking komt in beide trials anders gedefinieerd (zie boven).

Bij eerder behandelde patiënten werd met boceprevir+PR gedurende 32 weken in 59% SVR bereikt, bij boceprevir+PR in 66% en bij placebo+PR in 38%.

Tabel 7. 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 hepatitis C virus genotype 1 infectie, na 24-44 weken behandeling

	niet eerder behandelde patiënten (studie P05216/SPRINT-2)*			eerder behandelde patiënten (studie P05101/RESPOND-2)*		
	groep 1	groep 2	groep 3	groep 1	groep 2	groep 3
Uitkomstmaat	placebo+ PR 44 weken (n = 363)	boceprevir + PR 24 weken† (n = 368)	boceprevir +PR 44 weken (n = 366)	placebo+ PR 44 weken (n = 80)	boceprevir+ PR 32 weken# (n = 162)	boceprevir+ PR 44 weken (n = 161)
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	

PR=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 niet-detecteerbaar HCV-RNA bij einde van de behandeling en detecteerbaar HCV-RNA bij einde van de follow-up, ten opzichte van totaal aantal personen met niet-detecteerbaar HCV-RNA.

EOT: aantal (%) met niet-detecteerbaar 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+ PR in week 25-44 ('response-guided therapy')

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

Conclusie. Zowel bij niet eerder behandelde patiënten als bij patiënten die een recidief of non-respons hadden op eerdere behandeling met PR gaf telaprevir +PR significant hogere percentages virusklaring (SVR) dan placebo+PR. Bij niet eerder behandelde patiënten met 'extended rapid viral response' (eRVR, gedefinieerd als niet detecteerbaar HCV-RNA in behandelweek 4 en 12) kon de behandelduur worden verkort. Direct vergelijkend onderzoek tussen telaprevir en boceprevir ontbreekt. In een indirecte vergelijking, voor zover mogelijk, kwamen de SVR percentages met telaprevir-bevattende schema's en met boceprevir-bevattende schema's ongeveer overeen, zowel bij niet eerder behandelde patiënten als bij patiënten die een recidief of non-respons hadden op eerdere behandeling.

1.b. 3b Ongunstige effecten

Evidentie. De meest voorkomende en ernstige bijwerkingen van telaprevir zijn genoemd in tabel 8. Anemie (alle graden) werd in de fase II en fase III onderzoeken gemeld bij 32,1% van de patiënten die de combinatiebehandeling met telaprevir en peginterferon alfa/ribavirine kregen en bij 14,8% van de patiënten die met peginterferon alfa/ribavirine behandeld werden. Verlaging van de ribavirinedosis was nodig bij 21,6% van de patiënten die behandeld werden met de telaprevir/peginterferon alfa/ribavirine combinatiebehandeling, tegenover 9,4% van de patiënten die behandeld werden met alleen peginterferon alfa/ribavirine.^{13,14} Met name anemie komt eveneens frequent voor bij boceprevir. De anemie kan behandeling met epoëtine of

bloedtransfusies noodzakelijk maken en kan leiden tot dosisreductie of (gedeeltelijk) staken van de antivirale therapie, met als gevolg een geringer behandelresultaat (virusklaring). Daarnaast komen neutropenie en trombopenie voor bij behandeling met telaprevir en boceprevir. Staken van de therapie vanwege ernstige huiduitslag kwam voor bij 5,8% van de patiënten die telaprevir monotherapie gebruikten tegenover 2,6% van hen die telaprevir in combinatie met PR gebruikten en 0% van hen die alleen PR gebruikten. Huidreacties waren reversibel.

Tabel 8. Bijwerkingen van telaprevir en boceprevir

	<i>telaprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine</i>	<i>boceprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine</i>
meest frequent	misselijkheid, diarree, braken, hemorrhoiden, proctalgie, pruritus, anemie, rash	angst, geïrriteerdheid, kortademigheid, duizeligheid, smaakveranderingen, droge huid, pruritis, rash, zwakte (asthenie), koude rillingen, koorts, griepachtige klachten, anemie, neutropenie, trombopenie, neutropenie, trombopenie, misselijkheid, braken, diarree, dysgeusie, depressie, moeheid, droge mond, gewichtsafname, verminderde eetlust, spier- en gewrichtspijn, hoofdpijn, slapeloosheid, hoesten en dyspneu, haaruitval
ernstig	anemie (noodzaak tot behandeling met epoëtine of bloedtransfusie, noodzaak voor dosisreductie of staken antivirale therapie), ernstige huidreacties w.o. (zelden) 'Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)' en stevens-johnsonsyndroom	anemie (noodzaak tot behandeling met epoëtine of bloedtransfusie, noodzaak voor dosisreductie of staken antivirale therapie), neutropenie, trombopenie, bronchitis, infecties, tachycardie, acuut myocardinfarct, retinopathie, doofheid, suïcide

Conclusie. De belangrijkste bijwerkingen van telaprevir en van boceprevir 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 met name reversibele rash.

3c1 Ervaring

Tabel 9. Ervaring met telaprevir en vergeleken behandelingen*

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

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl. PR: peginterferon alfa/ribavirine

Conclusie. De ervaring met telaprevir en met boceprevir is beperkt, die met PR is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: overgevoeligheid, matige en ernstige leverinsufficiëntie.

Specifieke groepen: Over het gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten die hemodialyse behoeven, ouderen, en patiënten jonger dan 18 jaar zijn geen of beperkte klinische gegevens.

Interacties: Telaprevir niet toedienen in combinatie met stoffen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van het enzym CYP3A4 en waarvan verhoogde plasma-concentraties geassocieerd zijn met ernstige/levensbedreigende gebeurtenissen, zoals alfuzosine, amiodaron, bepridil, kinidine, astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, moederkoornalkaloïden (o.a. ergotamine), statinen, sildenafil, tadalafil, oraal toegediend midazolam of triazolam. Telaprevir niet toedienen in combinatie met klasse 1A of IIIa anti-aritmica, behalve intraveneus lidocaïne. Telaprevir niet toedienen in combinatie met sterke CYP3A4 inductoren, zoals rifampicine, sint-janskruid, carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital, vanwege lagere blootstelling en verlies van werkzaamheid van telaprevir.

Overig: Afhankelijk van de HCV-RNA-uitslagen zijn stopregels van toepassing. In verband met risico op anemie moeten het hemoglobinegehalte van het bloed en andere laboratoriumbepalingen

voor en tijdens de behandeling met telaprevir regelmatig gecontroleerd worden. Adequate anticonceptie moet worden toegepast tijdens behandeling met telaprevir. Hormonale anticonceptie kan onbetrouwbaar worden tijdens behandeling en maximaal twee maanden na behandeling met telaprevir. De contra-indicaties en waarschuwingen en voorzorgen van PR zijn van toepassing omdat telaprevir in combinatie met PR wordt toegepast. Er zijn beperkte gegevens bij therapie-naïeve patiënten die wijzen op vergelijkbare SVR-percentages met peginterferon alfa 2a en peginterferon alfa 2b, maar patiënten die behandeld werden met PIA-2b hadden vaker een virusdoorbraak en hadden minder kans te voldoen aan de criteria voor een verkorte totale behandelduur dan patiënten die behandeld werden met PIA 2a.^{13,21}

Conclusie. Telaprevir en boceprevir zijn met name gecontra-indiceerd bij (matige en ernstige) leverinsufficiëntie en hebben interacties met CYP3A4-substraten en CYP3A4-inductoren .

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 10. Gebruiksgemak van telaprevir en vergeleken behandelingen.

	<i>telaprevir</i> + PR	<i>boceprevir</i> + PR	PR
toedieningswijze	oraal+ subcutaan/oraal	oraal+ subcutaan/oraal	subcutaan/oraal
toedieningsfrequentie	3 dd 2 tabletten + 1x per week/2 dd	3 dd 4 tabletten + 1x per week/2 dd	1x per week/2 dd
Behandelduur	niet eerder behandelde patiënten: 'early rapid viral response' zonder cirrose: telaprevir 12 weken, PR 24 weken* 'early non-responders' en patiënten met cirrose: telaprevir 12 weken, PR 48 weken	niet eerder behandelde patiënten: boceprevir: 24,32 of 44 weken, PR: 28-48 weken†	niet eerder behandelde patiënten: 48 weken
	patiënten bij wie eerdere behandeling heeft gefaald: - telaprevir: 12 weken, - PR: 48 weken	patiënten bij wie eerdere behandeling heeft gefaald: - boceprevir: 12 weken, - PR: 48 weken	patiënten bij wie eerdere behandeling heeft gefaald: 48 weken

PR: peginterferon alfa/ribavirine. *'extended rapid viral response' gedefinieerd als niet detecteerbaar HCV-RNA in behandelweek 4 en 12.

† afhankelijk van de virale respons.

Discussie. Een voordeel van toevoeging van 12 weken telaprevir aan peginterferon alfa/ribavirine is dat de totale behandelduur met de helft kan worden teruggebracht (van 48 naar 24 weken), zowel bij niet eerder met peginterferon alfa/ribavirine behandelde patiënten als bij patiënten met een recidief of non-respons na eerdere behandeling, mits er sprake was van vroege behandelrespons ('eRVR', zie Gunstige effecten) en geen cirrose. Bij boceprevir kan de behandelduur worden teruggebracht van 48 tot 28 weken, bij niet eerder behandelde patiënten, mits er sprake was van niet detecteerbaar HCV RNA in week 8 en week 24 en geen cirrose.

Conclusie. Voor de dagelijkse dosis telaprevir moeten 6 filmomhulde tabletten oraal worden ingenomen, voor de dagelijkse dosis boceprevir 12 harde capsules; daarnaast moet de behandeling van wekelijkse injecties peginterferon alfa subcutaan en dagelijks 2-6 tabletten ribavirine oraal plaatsvinden.^{9,13,22,30} Dit kan de therapie-adherentie, in enige mate van telaprevir en in sterkere mate van boceprevir, nadelig beïnvloeden. De totale behandelduur bij op telaprevir gebaseerde schema's kan worden teruggebracht zowel bij niet-eerder behandelde patiënten als bij eerder behandelde patiënten terwijl dit bij boceprevir alleen voor niet eerder behandelde patiënten is aangetoond; beide afhankelijk van de virale respons en geen cirrose.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Zowel bij niet eerder behandelde patiënten met hepatitis C virus genotype 1 als bij patiënten die een recidief of non-respons hadden bij eerdere behandeling, heeft telaprevir in combinatie met PR een therapeutische meerwaarde ten opzichte van PR en een therapeutische gelijke waarde ten

opzichte van boceprevir in combinatie met PR.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

„Het toevoegen van 12 weken behandeling met telaprevir aan peginterferon alfa en ribavirine *heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardtherapie met peginterferon alfa en ribavirine*, zowel voor nooit eerder behandelde patiënten als voor eerder behandelde patiënten met hepatitis C genotype 1 waaronder patiënten met een recidief, partiële responders en null-responders. (...) Combinatiebehandeling bestaande uit telaprevir, peginterferon alfa en ribavirine *heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de combinatiebehandeling bestaande uit boceprevir, peginterferon alfa en ribavirine*, zowel voor nooit eerder behandelde patiënten met hepatitis C genotype 1 waaronder patiënten met een recidief, partiële respons en null-responders.

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Telaprevir in combinatie met PR heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van PR zowel bij niet eerder behandelde patiënten met hepatitis C virusinfectie genotype 1 als bij patiënten die bij eerdere behandeling met PR recidief of non-respons (partiële respons of null-respons) hadden. Er is non-inferioriteit aangetoond tussen het 24-weekse en het 48-weekse behandelingschema gebaseerd op telaprevir, bij niet eerder behandelde patiënten die bij behandeling met een telaprevir gebaseerd schema eRVR hadden. Direct vergelijkend onderzoek tussen telaprevir-bevattende en boceprevir-bevattende schema's, waaruit zou blijken dat het verkorte schema met telaprevir tot minder bijwerkingen of grotere effectiviteit zou leiden dan een schema met boceprevir, is niet beschikbaar. Uit een indirecte vergelijking, voor zover die gemaakt kan worden, blijkt dat de behandelresultaten met telaprevir in combinatie met PR vergelijkbaar zijn aan die met boceprevir in combinatie met PR, zowel bij niet eerder behandelde patiënten als bij patiënten die een recidief of non-respons hadden op eerdere behandeling met PR. De ongunstige effecten van telaprevir zijn vergelijkbaar met die van boceprevir. Telaprevir in combinatie met PR heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van PR en een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van boceprevir in combinatie met PR.

5. Literatuur

1. 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.
2. Sherlock S and Dooley J. Hepatitis C virus. In: Sherlock S and Dooley J, (eds). 11th. Oxford: Blackwell Science, 2002: 305-19. 18.
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. Sherlock S and Dooley J. Hepatitis C virus. In: Sherlock S and Dooley J, (eds). Diseases of the liver and biliary system. 11th Ed. Oxford: Blackwell Science, 2002: 305-19. 18.
5. Posthouwer D, Makris M, Yee TT, et al. Progression to end-stage liver disease in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C: an international, multicenter cohort study. Blood 2007;109:3667-71.
6. 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.
7. Slavenburg S. Hepatitis C and ribavirin. Nijmegen: Radboud Universiteit, 2011. [Dissertation]
8. 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.
9. CHMP/EMA. SPC peginterferon alfa-2a (Pegasys) EMEA/H/C/000395 -II/0055. Londen: CHMP/EMA, 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
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. 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.
14. 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.
15. 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.
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. 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.
19. 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.
20. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2009;360:1839-50.
21. Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011;140:459-68.
22. 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.
23. 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.
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. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. Clin Infect Dis 2011;52:889-900.
26. 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.
27. Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. Gut 2004;53:1504-8.
28. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport boceprevir (Victrelis) bij de indicatie 'hepatitis-C-virusinfectie genotype 1'. Diemen: CVZ, 2011. via www.cvz.nl.
29. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009;461:399-401.
30. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de produktkenmerken ribavirine (Copegus, Rebetol) 200 mg / 400 mg filmomhulde tablet, drank 40 mg/ml (Rebetol). Den Haag: CBG, 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h26746.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 en ribavirine heeft gefaald leidt de behandeling met boceprevir of telaprevir in combinatie met peginterferon alfa/ribavirine (tripeltherapie) frequenter tot virusklaring dan alleen peginterferon/ribavirine. Bij de behandeling van genotype 2, 3 en 4 en bij onder andere patiënten met HCV HIV- en HCV HBV-coïnfectie is de werkzaamheid van tripeltherapie niet aangetoond. De totale behandelduur van een schema op basis van telaprevir kan teruggebracht worden van 48 tot 24 weken indien, na 12 weken behandeling met telaprevir in combinatie met peginterferon/ribavirine, het HCV-RNA niet-detecteerbaar was in week 4 en week 12 en geen sprake is van cirrose. Boceprevir en telaprevir worden niet toegepast als monotherapie.