

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Victrelis® (Boceprevir)

### Indikation

Victrelis® ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

### Bewertung

**Boceprevir führt in Kombination mit Interferon/Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten und bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, zu einer signifikanten Verbesserung des anhaltenden virologischen Ansprechens (SVR) im Vergleich zur Standardtherapie (Interferon/Ribavirin). Untersuchungen von patientenrelevanten Endpunkten wie Symptomverbesserung, Letalität oder Lebensqualität fehlen bisher. Im Vergleich zur Standardtherapie traten bei einer zusätzlichen Behandlung mit Boceprevir häufiger Nebenwirkungen, insbesondere Anämien auf und erforderten häufiger eine Dosisanpassung oder eine Gabe von Erythropoetin. Die Behandlung mit Boceprevir sollte niemals als Monotherapie erfolgen, da sonst die Gefahr von Resistenzmutationen besteht. Auch in Kombination mit Interferon alfa oder Ribavirin können Boceprevir-resistente Mutanten auftreten. Die Therapie mit Boceprevir sollte von Ärzten durchgeführt werden, die erfahren sind in der Behandlung einer Hepatitis-C-Virus-Infektion. Insbesondere die vielfältigen Arzneimittelinteraktionen sind zu beachten, z. B. bei notwendiger Antikonception, kardialer Komedikation oder HIV-Koinfektionen.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Boceprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3-Protease. Es bindet an die Seringruppe im aktiven Zentrum der NS3-Protease und hemmt so die Virusreplikation in HCV-infizierten Wirtszellen.

Die Zulassung von Boceprevir basiert vorwiegend auf zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien. Die Wirksamkeit von Boceprevir als Therapie für eine chronische Hepatitis-C-Virus-Infektion vom Genotyp 1 bzw. 1a und 1b wurde bei erwachsenen Patienten untersucht, die nicht vorbehandelt waren (SPRINT-2) bzw. die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen oder einen Rückfall erlitten hatten (RESPOND-2). Primärer Endpunkt war jeweils das SVR, definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie.

In der **SPRINT-2-Studie** wurden insgesamt 1097 Patienten untersucht. Im Arm 1 (Standard-Therapie Peginterferon alfa/Ribavirin plus Placebo über 44 Wochen) zeigten 137 von 363 Patienten (37,7 %, 95 % Konfidenzintervall [CI] 32,8–42,7) eine SVR im Vergleich zu 233 von 368 (63,3 %, 95 % CI 58,4–68,2) im Arm 2 (response-gesteuerte Behandlung mit Peginterferon alfa/Ribavirin plus Boceprevir über 24 Wochen) und zu 242 von 366 (66,1 %, 95 % CI 61,3–71,0) im Arm 3 (Peginterferon alfa/Ribavirin plus Boceprevir über 44 Wochen) (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Die **RESPOND-2-Studie** ( $n = 403$ ) zeigte, dass zusätzlich zu Peginterferon alfa/Ribavirin gegebenes Boceprevir zu signifikant höheren Raten des SVR im Vergleich zur Standardtherapie führt. In dem Studienarm, in dem Peginterferon alfa/Ribavirin plus Boceprevir über 44 Wochen geprüft wurde, hatten 107 von 161 (66,5 %, 95 % CI 59,2–73,8) der Patienten eine SVR und in dem Arm, in dem eine responsegesteuerte Therapie mit Peginterferon alfa/Ribavirin plus Boceprevir über 32 Wochen durchgeführt wurde, 95 von 162 (58,6 %; 95 % CI 51,5–66,2), im

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

Vergleich zu 17 von 80 (21,3 %; 95 % CI 12,3–30,2) Patienten des Kontrollarms, die nur Peginterferon alfa/Ribavirin plus Placebo erhielten (jeweils  $p < 0,0001$ ). Eine Anämie (Hb  $< 10$  g/dl) trat bei den mit Boceprevir behandelten Patienten (749 von 1537; 48,7 %) fast doppelt so häufig auf wie bei denen, die nur Placebo (154 von 541; 28,5 %) erhielten. Erythropoetin benötigten in der Kontrollgruppe 131 von 547 Patienten (23,9 %) und 667 von 1548 (43,1 %) in den Gruppen, denen Boceprevir verabreicht wurde.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Anämie, Neutropenie, Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Husten, Dyspnoe, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Alopezie, Pruritus, Ausschlag, Arthralgie, Myalgie, grippeartige Erkrankung, Gewichtsverlust.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Bronchitis, Herpes simplex, Influenza, orale Pilzinfektion, Sinusitis, Leuko-, Thrombozytopenie, Struma, Hypothyreose, Dehydratation, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie, Libidostörung, Hyp-, Parästhesie, Amnesie, Tremor, Geruchsstörungen, Retina-Exsudate, Tinnitus, Hypo-, Hypertonie, Epistaxis, Hämorrhoiden, aphthöse Stomatitis, peripheres Ödem, Psoriasis, Rumpf-/Gliederschmerzen, Muskelkrämpfe, Pollakisurie, erektile Dysfunktion.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Pneumonie, Candidose, Staphylokokken-, Ohr-, Atemwegs-, Harnwegs-, Hautinfektion, hämorrhagische Diathese, Hyperthyreose, Lymphadenopathie, Lymphopenie, Tötungs-, Suizidgedanken, Panik, Paranoia, Hypokaliämie, Diabetes mellitus, Gicht, periphere Neuropathie, Hyperästhesie, Bewusstseinsverlust, Neuralgie, retinale Ischämie, Bindehautblutung, Photophobie, Taubheit, Tachykardie, Arrhythmie, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Pankreatitis, Colitis, rektale Blutung, Hyperbilirubinämie, Urtikaria, Arthritis, Gelenkschwellung, Dys-, Nykturie, Amenorrhoe, Meno-, Metrorrhagie.

**Selten** ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): Epiglottitis, Sepsis, Schilddrüsenneoplasie, Hämolyse, Sarkoidose, Porphyrie, bipolare Störung, Suizid, Suizidversuch, Halluzinationen, zerebrale Ischämie, Enzephalopathie, Papillenödem, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Perikarditis, Perikarderguss, Venenthrombose, Pleurafibrose, Ateminsuffizienz, Cholezystitis, Aspermie.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Zeitgleiche Anwendung von Boceprevir mit starken CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) wird nicht empfohlen.

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, bei Patienten mit Autoimmunhepatitis, bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A4/5 abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, beispielsweise bei oraler Anwendung von Midazolam und Triazolam, Bepridil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und Ergotaminderivaten, Schwangerschaft.

**Warnhinweise:** Unter der Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist das Auftreten von einer Anämie ab Behandlungswoche 4 beschrieben worden. Das Hinzufügen von Boceprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin ist, im Vergleich zur Standardtherapie, mit einem weiteren Abfall der Hämoglobin-Konzentration um etwa 1 g/dl in Behandlungswoche 8 assoziiert. Blutbildkontrollen sind vor der Behandlung, in Behandlungswoche 4, in Behandlungswoche 8 sowie nach klinischem Bedarf zu erstellen. Bei einer Hämoglobin-Konzentration  $< 10$  g/dl (oder  $< 6,2$  mmol/l) kann eine Behandlung der Anämie gerechtfertigt sein.

Das Hinzufügen von Boceprevir zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin führt zu einem erhöhten Auftreten von Neutropenien des Grades 3-4 im Vergleich zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin allein. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten ist vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Eine strenge und sorgfältige Überwachung, Beurteilung und Behandlung von Infektionen wird empfohlen.

Bei Patientinnen, die Drospirenon-haltige Arzneimittel anwenden und bei denen Störungen vorliegen, die diese für eine Hyperkaliämie prädisponieren, oder bei Patienten, die kaliumsparende Diuretika anwenden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung anderer Kontrazeptiva ist zu erwägen.

Die verfügbaren Daten raten zur Vorsicht bei Patienten mit dem Risiko für eine QT-Verlängerung (erblich bedingtes langes QT-Syndrom, Hypokaliämie).

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Victrelis® (Boceprevir)	
<b>Ältere Patienten</b>	Die klinischen Studien schlossen nicht genügend Patienten im Alter $\geq 65$ Jahren ein, um aussagekräftige Daten zum Ansprechen oder zur Verträglichkeit und Sicherheit zu haben. Bisherige Erfahrungen zeigten keine Unterschiede zwischen geriatrischen und jüngeren Patienten. Zu beachten ist die Polypharmazie bei älteren Patienten.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Keine Zulassung.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Keine Dosisanpassung notwendig.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Leichte, mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung: keine Boceprevir-Dosisanpassung erforderlich. Boceprevir wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht untersucht.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Boceprevir ist in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa kontraindiziert. Zwei wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung bei behandelten Patienten und Partnern erforderlich, wenn Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet wird.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Es ist nicht bekannt, ob Boceprevir in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Stillkind kann nicht ausgeschlossen werden. Da Stillen bei einer Ribavirintherapie kontraindiziert ist, sollte vom Stillen abgeraten werden.

## Dosierung und Kosten

Victrelis® (Boceprevir)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten für 32 Wochen [€] <sup>2,3</sup>
Hartkapseln	3 x 800 mg + Peginterferon alfa und Ribavirin	31.894,32 + Peginterferon alfa und Ribavirin

Stand Lauertaxe: 01.11.2011

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); <sup>3</sup>Kostendarstellung gemäß Behandlungsschema für Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen haben bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe hierzu sowie zu weiteren Patientengruppen die Angaben zum Behandlungsschema der Produktinformation).

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Victrelis®](#) vom 03.08.2011.