



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23. Februar 2017
EMA/141732/2017

Direkt wirkende antivirale Wirkstoffe zur Behandlung von Hepatitis C: Die EMA bestätigt die Empfehlung zum Hepatitis-B-Screening

Weitere Studien sind erforderlich, um das Risiko für Leberkrebs im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln zu beurteilen

Am 15. Dezember 2016 bestätigte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ihre Empfehlung zu einem Hepatitis-B-Screening aller Patienten vor Beginn der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Hepatitis C. Patienten, die sowohl mit dem Hepatitis-B- als auch dem Hepatitis-C-Virus infiziert sind, müssen überwacht und gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien behandelt werden. Diese Maßnahmen verfolgen das Ziel, das Risiko für eine Hepatitis-B-Reaktivierung im Zusammenhang mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen zu minimieren.

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (in der EU unter den Bezeichnungen Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi und Viekirax im Verkehr)¹ sind wichtige Arzneimittel zur Behandlung von chronischer (dauerhafter) Hepatitis C, einer durch das Hepatitis-C-Virus verursachten Lebererkrankung.

Die Überprüfung direkt wirkender antiviraler Arzneimittel erfolgte durch den Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA. Er prüfte Fälle² wiederkehrender Zeichen und Symptome zuvor inaktiver Hepatitis-B-Infektionen (Reaktivierung) bei Patienten, die mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln gegen Hepatitis C behandelt wurden.

Die Hepatitis-B-Reaktivierung ist vermutlich eine Folge der schnellen, durch die Behandlung induzierten Reduzierung des Hepatitis-C-Virus (da eine Koinfektion das Hepatitis-B-Virus bekanntermaßen unterdrückt) und der fehlenden Wirksamkeit direkt wirkender antiviraler Wirkstoffe gegen das Hepatitis-B-Virus.

Der Empfehlung des PRAC, einen Warnhinweis auf die Hepatitis-B-Reaktivierung und Erklärungen dazu, wie diese minimiert werden kann, in die Verschreibungsinformationen aufzunehmen, wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA zugestimmt.

Zusätzlich zu den Daten zur Hepatitis-B-Reaktivierung überprüfte die EMA auch Daten, die darauf hinweisen, dass mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln behandelte Patienten, die zuvor gegen

¹ Nach Beginn dieser Überprüfung wurden in der EU zwei weitere direkt wirkende antivirale Arzneimittel, Eplclusa (Sofosbuvir/Velpatasvir) und Zepatier (Elbasvir/Grazoprevir), zugelassen.

² Es wurde bisher über etwa 30 Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung unter den vielen tausenden behandelten Patienten berichtet.



Leberkrebs behandelt wurden, dem Risiko für ein frühes Wiederauftreten des Krebses unterliegen könnten.

Der CHMP kam überein, dass die Unternehmen eine Studie zur Bewertung des Risikos eines erneuten Auftretens von Leberkrebs im Zusammenhang mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln durchführen sollten. In diesem Zusammenhang ist auch weitere Forschung im Hinblick auf das Risiko für neuen Leberkrebs bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und Zirrhose (Vernarbung der Leber), die mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln behandelt werden, erforderlich.

Das Gutachten des CHMP wurde anschließend an die Europäische Kommission weitergeleitet, die einen EU-weit gültigen, rechtsverbindlichen Beschluss erließ.

Informationen für Patienten

- Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (einschließlich Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi und Viekirax) sind wirksame Behandlungen der dauerhaften Hepatitis C, die ohne Interferone (Arzneimittel, die bekanntermaßen unangenehme Nebenwirkungen haben) angewendet werden können.
- Wenn Sie außerdem noch mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert sind, können direkt wirkende antivirale Arzneimittel gegen Hepatitis C dazu führen, dass die Hepatitis-B-Infektion wieder aktiv wird. Eine Reaktivierung der Hepatitis B kann zu schweren Leberproblemen führen.
- Sie werden vor Beginn der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln auf Hepatitis B getestet, um zu prüfen, ob Sie dem Risiko für eine Hepatitis-B-Reaktivierung unterliegen.
- Wenn Sie sowohl mit dem Hepatitis-B- als auch dem Hepatitis-C-Virus infiziert sind, wird Ihr Arzt Sie während und nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln engmaschig überwachen. Sie werden eventuell auch eine Behandlung gegen Hepatitis B erhalten.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie mit Hepatitis B infiziert sind oder waren. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen oder Bedenken in Bezug auf Ihre Behandlung haben.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Es wurde über Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung (mit schweren Folgen) bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B- und dem Hepatitis-C-Virus, die mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln behandelt wurden, berichtet. Die Häufigkeit einer solchen Reaktivierung scheint gering zu sein.
- Die Hepatitis-B-Reaktivierung ist vermutlich eine Folge der schnellen, durch die Behandlung induzierten Reduzierung des Hepatitis-C-Virus (da eine Koinfektion das Hepatitis-B-Virus bekanntermaßen unterdrückt) und der fehlenden Wirksamkeit direkt wirkender antiviraler Wirkstoffe gegen Hepatitis B.
- Alle Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Hepatitis C auf Hepatitis B gescreent werden. Patienten, die sowohl mit dem Hepatitis-B- als auch dem Hepatitis-C-Virus infiziert sind, müssen überwacht und gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien behandelt werden.
- Es sind weitere Studien erforderlich, um das Risiko für rezidivierende oder neu diagnostizierte hepatozelluläre Karzinome bei mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln behandelten Patienten

zu bewerten. Unternehmen, die diese Arzneimittel in den Verkehr bringen, wurden aufgefordert, eine prospektive Studie zur Beurteilung des Risikos eines Rezidivs bei zuvor behandeltem hepatozellulärem Karzinom sowie eine prospektive Kohortenstudie bei Patienten mit Zirrhose zur Beurteilung der Inzidenz und des Typs von *de novo* entstehenden hepatozellulären Karzinomen durchzuführen.

- Therapeutische Leitlinien empfehlen, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose eine Überwachung im Hinblick auf hepatozelluläre Karzinome auch dann fortgesetzt werden sollte, wenn ein anhaltendes virales Ansprechen erzielt worden ist.

Weitere Informationen über die Arzneimittel

Die folgenden direkt wirkenden antiviralen Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C waren Gegenstand dieser Überprüfung: Daklinza (Daclatasvir), Exviera (Dasabuvir), Harvoni (Sofosbuvir/Ledipasvir), Olysio (Simeprevir), Sovaldi (Sofosbuvir) und Viekirax (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Nach Beginn dieser Überprüfung wurden in der EU zwei weitere direkt wirkende antivirale Arzneimittel, Epclusa (Sofosbuvir/Velpatasvir) und Zepatier (Elbasvir/Grazoprevir), zugelassen.

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel wirken, indem sie die Wirkung von Proteinen, die für die Bildung neuer Hepatitis-C-Viren grundlegend sind, hemmen.

Weitere Informationen zu diesen Arzneimitteln finden Sie auf der Website der EMA:
ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung direkt wirkender antiviraler Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C wurde am 17. März 2016 auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet. Am 14. April 2016 wurde der Umfang der Überprüfung auf das Risiko für Leberkrebs neben dem potenziellen Risiko für eine Hepatitis-B-Reaktivierung ausgeweitet.

Die Überprüfung erfolgte durch den Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss der EMA, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach.

Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, weitergeleitet; der CHMP nahm das Gutachten der Agentur an. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 23.2.2017 einen endgültigen, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindlichen Beschluss erließ.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecherin

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu