

- - - Rubrik Neue Arzneimittel - - -

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

*Was gab es Neues auf dem
Arzneimittelmarkt 2011*

Teil 4: Hepatitis C



Boceprevir (Victrelis®)

Telaprevir (Incivo®)

Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2011

Teil 4: Hepatitis C

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe DGPT,
Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
kojda@uni-duesseldorf.de

*Aus einem Vortrag des Autors vom 30.01.2012 im großen Hörsaal des LFI der Universitätsklinik Köln (organisiert durch Apothekerkammer Nordrhein/Apothekerverband Köln e.V./Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein Bezirksstelle Köln)

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum **Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

GK

Boceprevir (Victrelis®)

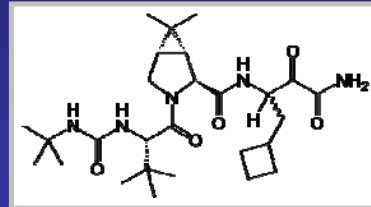

 HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Arzneistoff

Boceprevir (Victrelis®)

Indikation

chronische Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben



Zusatznutzen

Verbesserung der Heilungsrate gegenüber INFa2b/Ribaverin allein

Hersteller

MSD Sharp & Dohme GmbH

kojda.de

GK

Telaprevir (Incivo®)

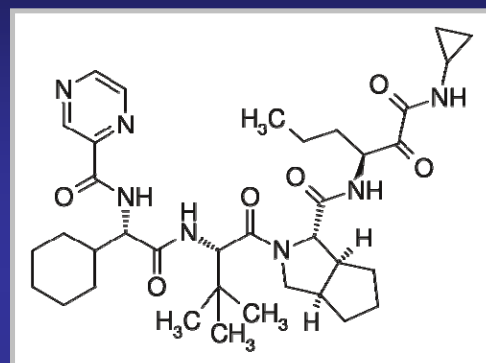

 HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Arzneistoff

Telaprevir (Incivo®)

Indikation

chronische Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung, die Rückfall erlitten haben oder die partiell oder gar nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen haben (Nullresponder)



Zusatznutzen

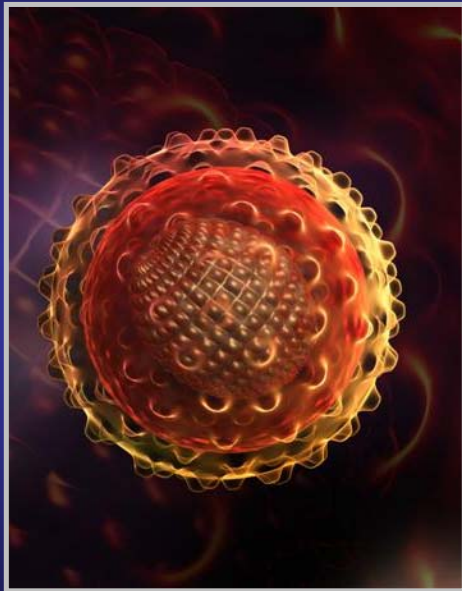
Verbesserung der Heilungsrate gegenüber INFa2b/Ribaverin allein

Hersteller

JANSSEN-CILAG GmbH

kojda.de

GK **Boceprevir (Victrelis®) / Telaprevir (Incivo®)** 



www.info.kopp-verlag.de

Hepatitis C

Virus Identifizierung erst 1989, Einzel(+)-Strang-RNA-Virus, 45 nm, behüllt

hohe Variabilität der Erreger, 7 Genotypen, 30 Subtypen, Genotyp 1 häufigster Erreger in Europa, Südamerika und USA

Prävalenz nach RKI: 0,4 %, Inzidenz 2010: ca. 6,5/100.000 Einwohner, weltweit ca. 180 Mio., in Deutschland 400.000 bis 500.000 Infizierte


Infektion durch parenterale Übertragung (unsterile Injektionsutensilien, sexuell, i. v. Drogenkonsum)

70 % nach Infektion symptomlos, Progredienz über viele Jahre zu Leberzirrhose (bei 15-30 %) und hepatozellulärem Karzinom (1-3 % bei HCV-Zirrhose) verläuft oft unbemerkt

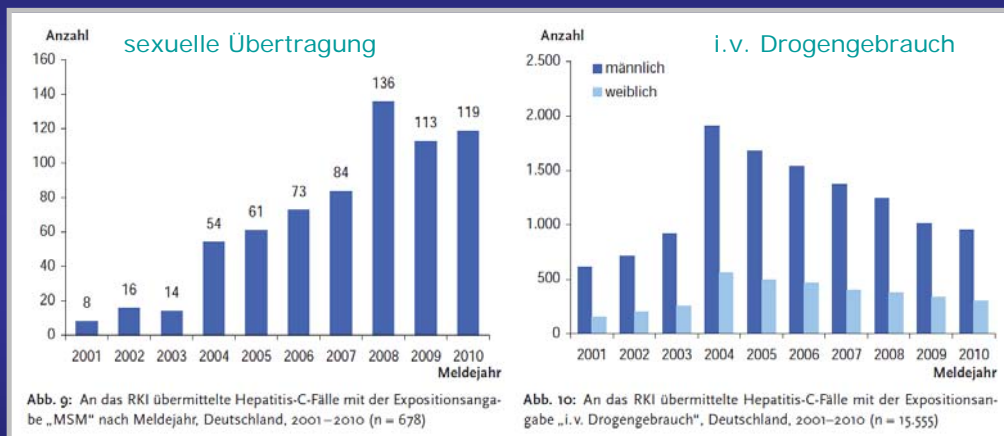
primäre Indikation für Lebertransplantation

Robert Koch Institut Epidemiologisches Bulletin 29/2011; Rosen, NEJM 2011; Nakano, Liver Int 2012; EASL Hepatitis Guidelines 2011;

kojda.de

GK **Boceprevir (Victrelis®) / Telaprevir (Incivo®)** 

Epidemiologie der Hepatitis C in Deutschland im Jahr 2010 (insgesamt 5.283 Neuinfektionen)



Während Infektionen durch i.v. Drogengebrauch stetig abnehmen, bleibt die Zahl Infektionen durch sexuelle Übertragung bei Männern eher konstant. Zwischen dem 20sten und 60sten Lebensjahr sind Männer durchweg häufiger von Neuinfektionen betroffen als Frauen.

http://www.rki.de/clip_153/nn_2030884/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/29_11_templateId=raw_property=publicationFile.pdf/29_11.pdf

kojda.de

*MSM=Männer, die Sex mit Männern haben
Robert Koch Institut Epidemiologisches Bulletin 29/2011;

GK

Boceprevir (Victrelis®) / Telaprevir (Incivo®)



Empfehlungen des RKI zur Prophylaxe der Hepatitis C

**Spezielle Impfeempfehlung**

bei vorliegender HCV-Infektion und fehlenden Anzeichen einer durchgemachten Hepatitis A- oder B-Infektionen Impfung gegen HAV und HBV

Prävention im Gesundheitswesen

HCV-Serostatus prüfen, bei HCV-RNA-positiven nur begrenzte verletzungsträchtige Tätigkeiten bei erhöhten Sicherheitsauflagen

Prävention bei Neugeborenen

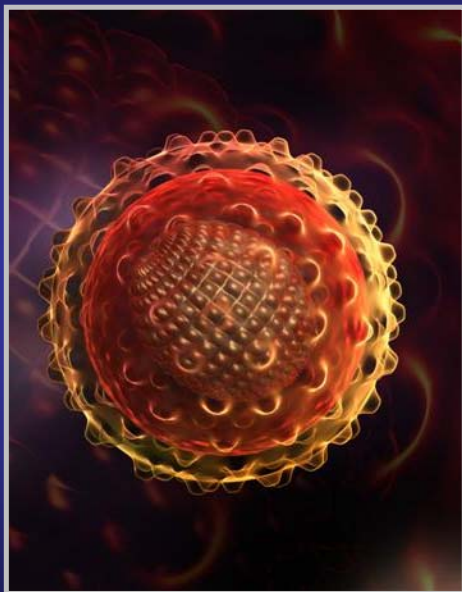
geringes Risiko perinataler Übertragung, erhöht bei maternaler HIV/HCV-Koinfektion, Entbindungsmodus spielt keine Rolle für vertikales Infektionsrisiko, Stillen ist möglich

http://www.rki.de/clin_153/nn_2030884/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/29_11_templateId=raw_property=publicationFile.pdf/29_11.pdf

kojda.de

GK

Boceprevir (Victrelis®) / Telaprevir (Incivo®)



www.info.kopp-verlag.de

Hepatitis C

Therapieziel ist Viruseradikation

Standardtherapie ist die Kombination von pegyliertem Interferon- α 2 und Ribavirin

Akute Hepatitis C

Monotherapie mit Peg- $\text{INF-}\alpha$ 2a (180 μg 1x/Woche) oder Peg- $\text{INF-}\alpha$ 2b (1,5 μg 1x/W.)

Chronische Hepatitis C

Kombination von Peg- $\text{INF-}\alpha$ 2a (180 μg 1x/Woche) oder Peg- $\text{INF-}\alpha$ 2b (1,5 μg 1x/W.) mit dem Polymerasehemmer Ribavirin (15 mg/kg KG pro Tag bzw. bei Genotypen 2 und 3 und geringem Risiko für nicht-Ansprechen fixe Dosis von 800 mg/Tag)

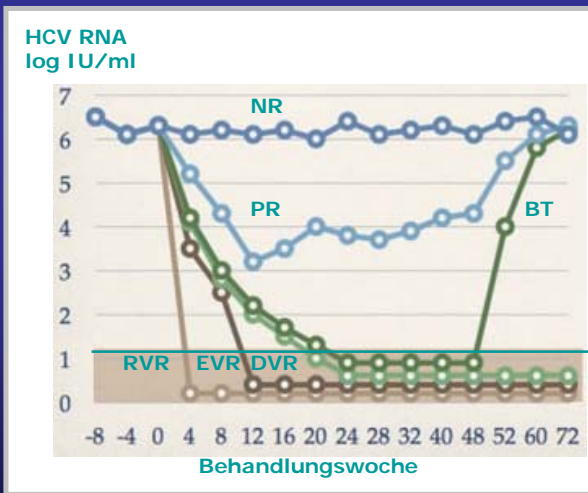
Die Therapiedauer (24, 48 oder 72 Wochen) hängt vom Ansprechen im Sinne einer Reduktion der Viruslast ab.

kojda.de

Rosen, NEJM 2011; EASL Hepatitis Guidelines 2011;

Virologisches Ansprechen bei Hepatitis C

Die Ansprechrate ist sehr variabel und hängt vom Genotyp des Virus und der Viruslast aber auch von Komorbiditäten (z.B. Übergewicht, Diabetes Typ 2) und dem Genotyp der Infizierten ab. Schwarzsamerikaner und der TT-Genotyp des C-T-Polymorphismus nahe des IL28B Gens (kodiert Interferon lambda-3) reduzieren die Ansprechrate erheblich.



- Null response (NR)
- Partial response (PR)
- Breakthrough (BT)
- Delayed Virological Response (DVR)
- Early Virological Response (EVR)
- Rapid Virological Response (RVR),
- Nachweisgrenze (<math>< 50 \text{ IU/ml}</math>)
- Sustained Virological Response (SVR)**
(keine Virus RNA 24 Wochen nach Therapieende)
Genotyp 1: SVR bei 40-50 % nach 48 W Therapie
Genotyp 2, 3: SVR bei 70-80 % nach 24 W Therapie

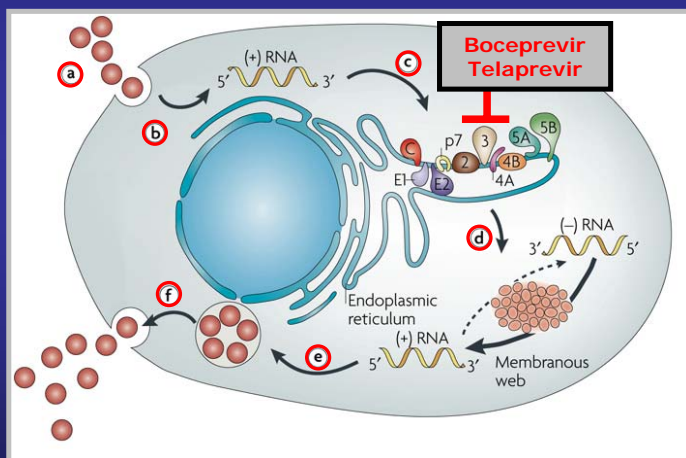
<http://hepatitisandmore.de>
Nature Reviews Microbiology 5, 453-463 (June 2007)

kojda.de

Rosen, NEJM 2011; EASL Hepatitis Guidelines 2011;

Wirkungsmechanismus

Boceprevir und Telaprevir binden an das aktive Zentrum der **HCV-NS3-Protease** (Genotyp 1) und hemmen deren katalytische Aktivität. Beide Arzneistoffe wirken damit direkt antiviral. Die Bindung durch Boceprevir ist reversibel.

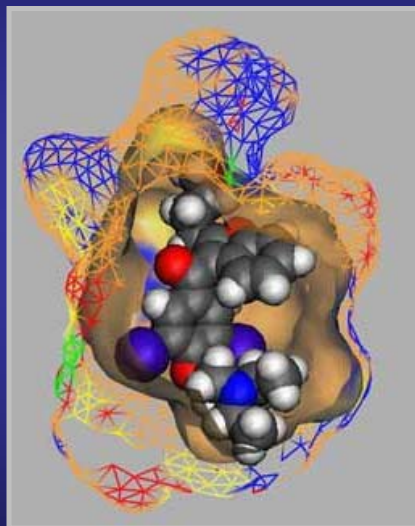


- a** HCV Bindung und Internalisierung
- b** Uncoating und Freisetzung
- c** Proteinsynthese am endoplasmatischen Retikulum
- d** RNA-Replikation
- e** Zusammenstellung der neuen Viren
- f** Reifung und Freisetzung

Nature Reviews Microbiology 5, 453-463 (June 2007)

kojda.de

Arzneimittel-Interaktionen



<http://www.pharma.unibas.ch/index.php?id=home>

Beide Arzneistoffe sind sowohl Substrate als auch Inhibitoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein:

Vorsicht bei Arzneistoffen die CYP3A4 oder P-Glykoprotein induzieren (z.B. Protease-inhibitoren zur Behandlung von AIDS) oder hemmen

Vorsicht bei Arzneistoffen die über CYP3A4 oder P-Glykoprotein metabolisiert werden

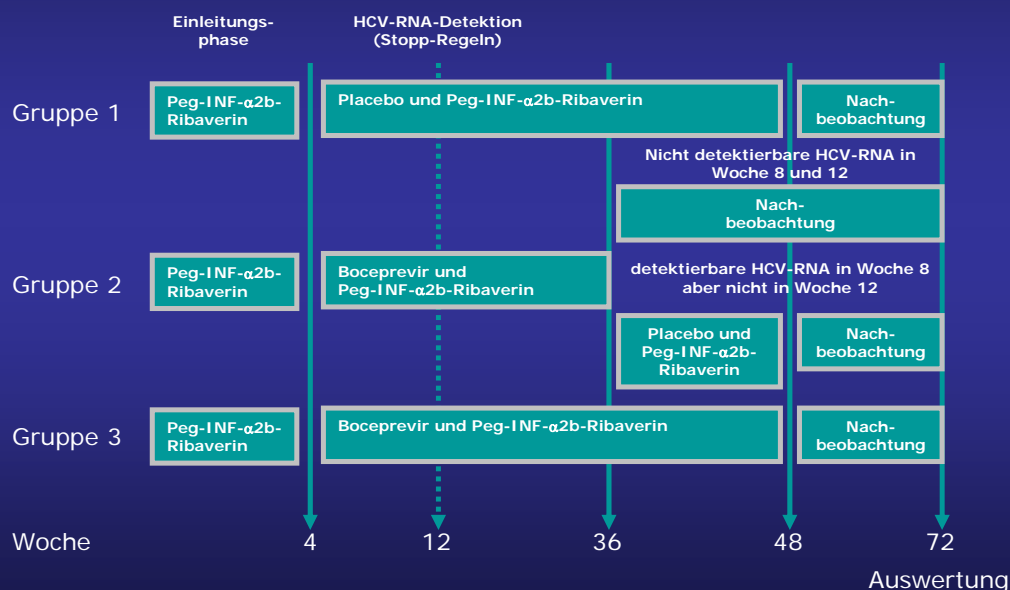
Wenn möglich solche Arzneistoffe für die Dauer der antiviralen Therapie absetzen

Vor Beginn einer Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir mögliche Interaktionen ausführlich prüfen, hierfür den Rat eines spezialisierten Pharmazeuten einholen



Rowe & Mutimer, BMJ 2011;343, November 2011

Boceprevir bei Patienten mit partiellem Ansprechen (PR) auf INF oder Rezidiv (BT), RESPOND-2 Studie

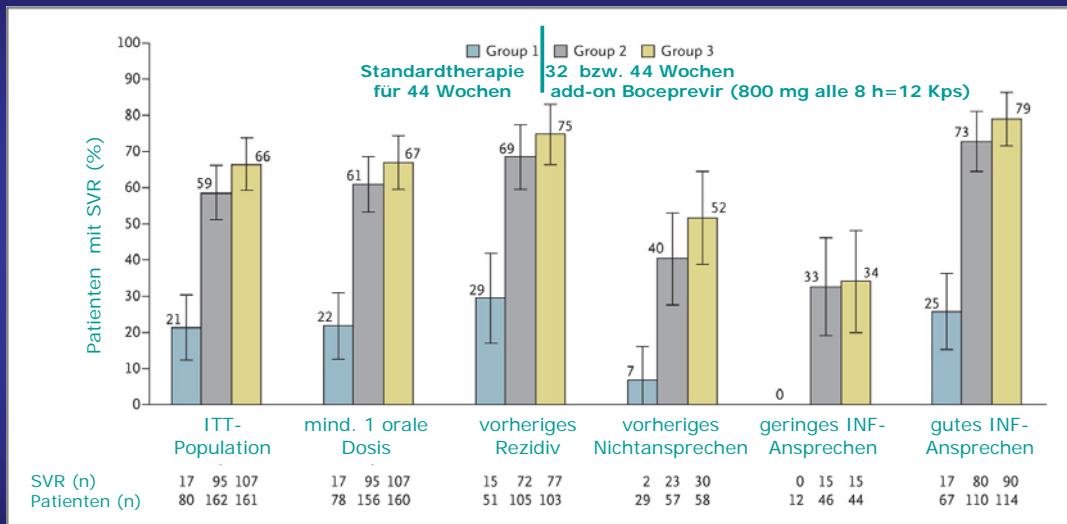


Bacon BR et al. N Engl J Med 2011;364:1207-1217.



GK **Boceprevir (Victrelis®)** 

Boceprevir bei Patienten mit partiellem Ansprechen (PR) auf INF oder Rezidiv (BT), RESPOND-2 Studie




Non-Responder Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen, denn Nicht-Ansprechen wurde definiert als Verminderung von HCV-RNA um mind. 2 log₁₀ IU/ml nach 12 Wochen vorheriger Therapie ohne komplette HCV-Eradikation (HCV <50 IU/ml). Bei Patienten mit Zirrhose konnte kein Effekt gezeigt werden, da in Gruppe 1 kein Patient eine Zirrhose aufwies.

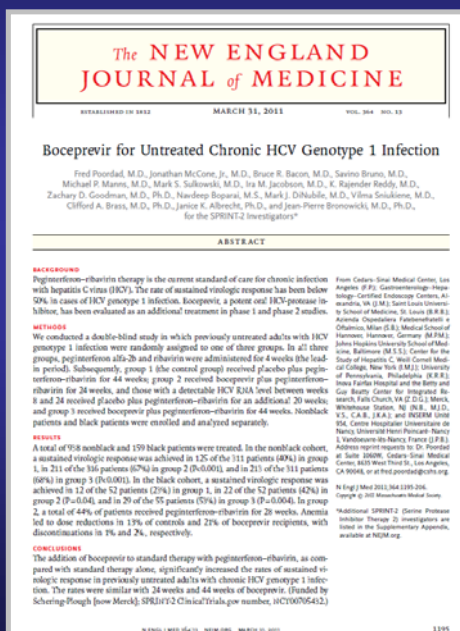
Bacon BR et al. N Engl J Med 2011; 364: 1207-1217, RESPOND-2

kojda.de

 **The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**

GK **Boceprevir (Victrelis®)** 

Boceprevir bei Patienten ohne Vorbehandlung SPRINT-2-Studie



Bei Patienten ohne Vorbehandlung erhöht Boceprevir gegenüber Placebo nach 44 Wochen Therapie die SVR-Rate von 38 % auf 66 %.

Bei den 938 nicht schwarzen Patienten stieg die SVR-Rate von 40 % auf 68 %.

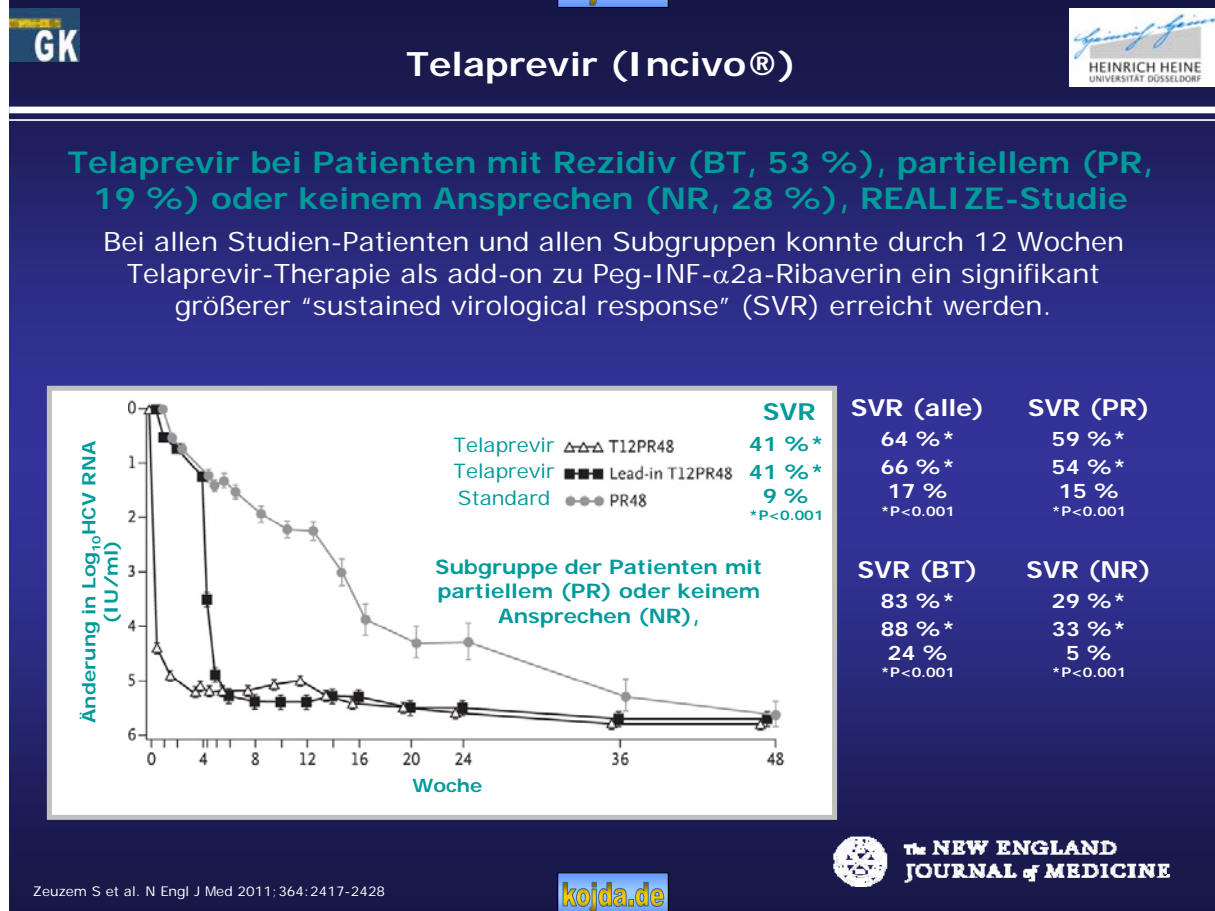
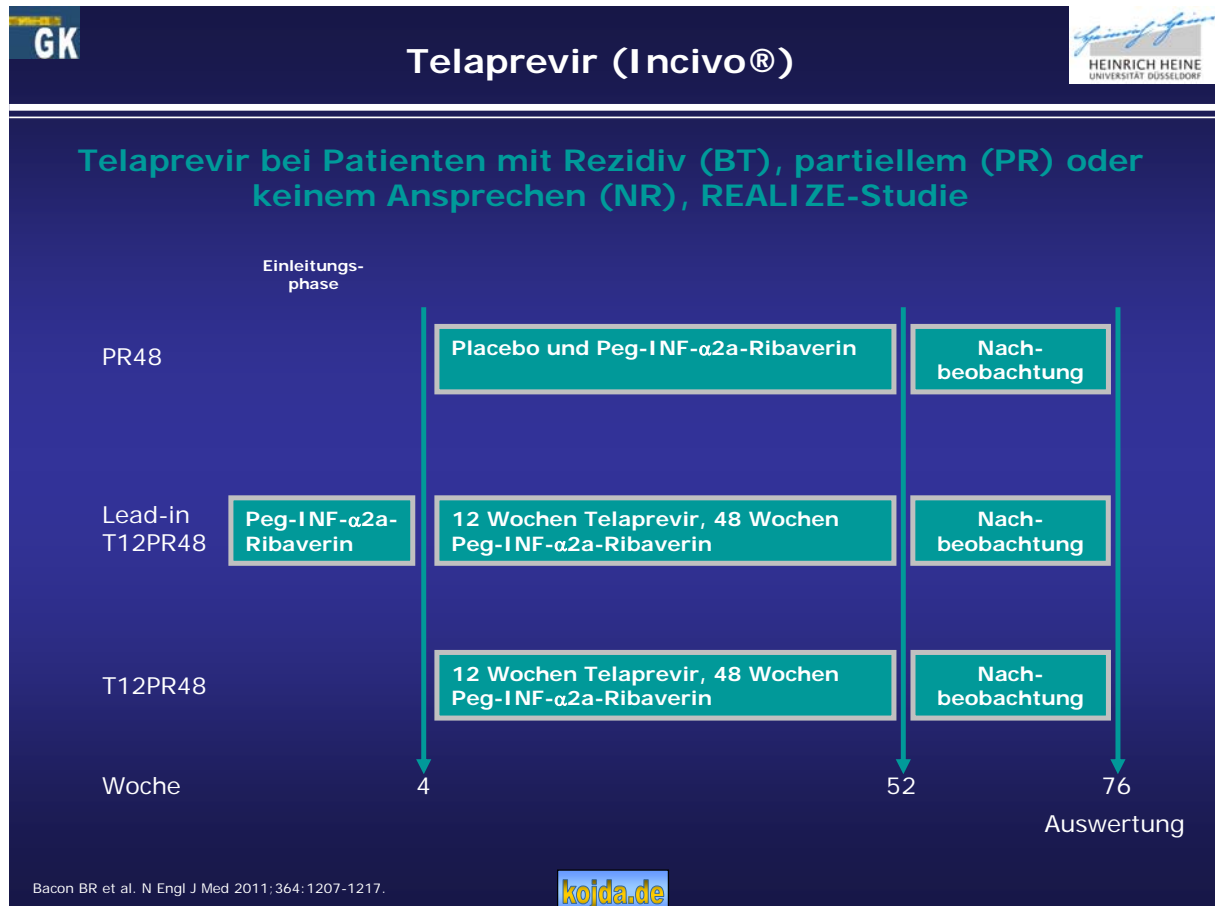
Bei den 159 schwarzen Patienten stieg SVR-Rate von 23 % auf 53 %

Alle diese Unterschiede waren signifikant

Poordad F et al. N Engl J Med 2011; 364: 1195-1206, SPRINT-2

kojda.de

 **The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**



GK **Telaprevir (Incivo®)** 

Telaprevir bei Patienten ohne Vorbehandlung ADVANCE-Studie

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
ORIGINAL ARTICLE

Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection

Ira M. Jacobson, M.D., John G. McHutchison, M.D., Geoffrey Dusheiko, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Natalie H. Brown, M.D., Patrick Marcellin, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Peter Ferenci, M.D., Robert Flisak, M.D., Jacob George, M.D., Mario Rizzetto, M.D., Daniel Shouval, M.D., Ricard Solà, M.D., Ruben A. Torg, M.D., Eric M. Yoshida, M.D., Nathalia Adisa, M.D., Leif Engstroem, B.Sc., Akshaj Sankar, Ph.D., Tara L. Keller, Ph.D., Shelley George, M.D., Robert S. Kaufman, M.D., Ph.D., and Stefan Zeuzem, M.D., for the ADVANCE Study Team*

ABSTRACT

BACKGROUND: In phase 2 trials, telaprevir, a hepatitis C virus (HCV) genotype 1 protease inhibitor, in combination with peginterferon- α 2a, as compared with peginterferon- α 2a alone, has shown improved efficacy, with potential for shortening the duration of treatment in a majority of patients.

DESIGN: In this international, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, we assigned 1088 patients with HCV genotype 1 infection who had not received previous treatment for the infection to one of three groups: a group receiving telaprevir combined with peginterferon- α 2a and ribavirin for 12 weeks (T12PR group), followed by peginterferon- α 2a and ribavirin alone for 12 weeks if HCV RNA was undetectable at weeks 4 and 12 or for 36 weeks if HCV RNA was detectable at either time point; a group receiving telaprevir with peginterferon- α 2a for 8 weeks and placebo with peginterferon- α 2a for 4 weeks (T8PR group), followed by 12 or 36 weeks of peginterferon- α 2a and ribavirin on the basis of the same HCV RNA criteria; or a group receiving placebo with peginterferon- α 2a for 12 weeks, followed by 36 weeks of peginterferon- α 2a and ribavirin (PR group). The primary end point was the proportion of patients who had undetectable plasma HCV RNA 24 weeks after the last planned dose of study treatment (sustained virologic response).

RESULTS: Significantly more patients in the T12PR or T8PR group than in the PR group had a sustained virologic response (73% and 69%, respectively, vs. 44%; $P<0.001$) for the comparison of the T12PR or T8PR group with the PR group. A total of 26% of the patients treated with telaprevir were eligible to receive 24 weeks of total treatment. Anemia, gastrointestinal side effects, and skin rashes occurred at a higher incidence among patients receiving telaprevir than among those receiving peginterferon- α 2a alone. The overall rate of discontinuation of the treatment regimen owing to adverse events was 10% in the T12PR and T8PR groups and 7% in the PR group.


CONCLUSIONS: Telaprevir with peginterferon- α 2a, as compared with peginterferon- α 2a alone, was associated with significantly improved rates of sustained virologic response in patients with HCV genotype 1 infection who had not received previous treatment, with only 24 weeks of therapy administered in the majority of patients. (Funded by Vertex Pharmaceuticals and Tibotec; ADVANCE ClinicalTrials.gov number, NCT00629706.)

DOI: 10.1056/NEJMoa1011077

- Effektivität:**
- PR-Gruppe:** Placebo und Peg- $\text{INF-}\alpha$ 2a-Ribaverin für 12 Wochen gefolgt von Peg- $\text{INF-}\alpha$ 2a-Ribaverin allein für 36 Wochen
SVR: 44 %
 - T12PR-Gruppe:** Telaprevir (750 mg alle 8 h) und Peg- $\text{INF-}\alpha$ 2a-Ribaverin für 12 Wochen gefolgt von Peg- $\text{INF-}\alpha$ 2a-Ribaverin allein für 12 oder 36 Wochen
SVR: 75 % (P<0,001)
 - T8PR-Gruppe:** Telaprevir (750 mg alle 8 h) und Peg- $\text{INF-}\alpha$ 2a-Ribaverin für 12 Wochen gefolgt von Peg- $\text{INF-}\alpha$ 2a-Ribaverin allein für 12 oder 36 Wochen
SVR: 69 % (P<0,001)

Jacobson IM et al. N Engl J Med 2011;364:2405-2416.



GK **Boceprevir (Victrelis®)** 

Nebenwirkungen

Erschöpfung, Anämie, Übelkeit, Kopfschmerz und Dysgeusie wurden am häufigsten beschrieben. In den Boceprevirgruppen traten Hauttrockenheit, Dysgeusie, Neutropenie (500-<750/mm³) und Anämie signifikant häufiger auf als unter Standardtherapie. Anämie führte am häufigsten zur Dosisreduktion von Boceprevir.

Sehr häufige Nebenwirkungen

- | | |
|--------------------------|----------------------|
| Dysgeusie | Anämie, Neutropenie |
| Alopezie, | Verminderter Appetit |
| Hauttrockenheit, | Angst, Depression, |
| Pruritus, Ausschlag | Schlaflosigkeit, |
| Arthralgie, Myalgie | Reizbarkeit |
| Asthenie, Schüttelfrost, | Schwindel, |
| Erschöpfung, Pyrexie, | Kopfschmerz |
| grippeartige | Husten, Dyspnoe |
| Erkrankung | Diarrhoe, Übelkeit, |
| Gewichtsverlust | Erbrechen, |
| | Mundtrockenheit, |





Boceprevir (Victrelis®)



Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Autoimmunhepatitis

gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Masse von CYP3A4/5 abhängt, z.B. orale Anwendung von Midazolam und Triazolam, Bepridil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und Ergotaminderivaten (Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin).


Schwangerschaft (generell Kontrazeption durch beide Partner mit zwei wirksamen Methoden)

Besondere Vorsicht bei:


Stillzeit

Risiko für eine QT-Verlängerung (erblich bedingtes langes QT-Syndrom, Hypokaliämie).

kojda.de



Telaprevir (Incivo®)



Nebenwirkungen

Anämie, Hautausschläge und Pruritus können schwerwiegend sein und waren Grund für Therapieabbrüche (teilweise unter Beibehaltung der Standardtherapie). Auch Thrombozytopenie, Lymphozytopenie und Übelkeit können schwerwiegend sein.

sehr häufig

Anämie
 Übelkeit,
 Diarrhöe,
 Erbrechen,
 Hämorrhoiden,
 Proktalgie
 Pruritus,
 Hautausschlag

häufig

orale Candidiasis
 Thrombozytopenie, Lymphopenie
 Hypothyreose
 Hyperurikämie, Hypokaliämie
 Geschmacksstörung, Synkope
 analer Pruritus, rektale Blutung, Analfissur
 Hyperbilirubinämie
 Ekzem, Gesichtsschwellung, exfoliativer Hautausschlag
 periphere Ödeme, abnormaler Geschmack des Produkts

kojda.de

GK

Telaprevir (Incivo®)



Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Masse von CYP3A4/5 abhängt (cave: Interaktionen)
gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die CYP3A stark induzieren (cave: Interaktionen)
gleichzeitige Anwendung mit Klasse-Ia- oder -III-Antiarrhythmika (ausser i.v. Lidocain)
Schwangerschaft
Stillzeit

Besondere Vorsicht bei:

erworbener QT-Verlängerung in der Vorgeschichte
klinisch relevanter Bradykardie (dauerhafte Herzfrequenz von <50 Schlägen/min)
Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion in der Vorgeschichte
Therapiebedarf mit Arzneimitteln, die bekanntermassen das QT-Intervall verlängern, deren Metabolisierung jedoch nicht hauptsächlich von CYP3A4 abhängt (z.B. Methadon).

kojda.de

GK

Boceprevir (Victrelis®) / Telaprevir (Incivo®)



Fazit

Boceprevir (12 Kps/Tag) und Telaprevir (6 Tbl/Tag) hemmen die HCV-NS3-Protease (Genotyp 1) und bewirken als add-on zur Standardtherapie mit INF- α 2/Ribaverin eine deutliche Steigerung des „sustained virological response“ (SVR). Dies gilt für sowohl für nicht-vorbehandelte als auch für vorbehandelte Patienten mit Rezidiv oder partiellem Ansprechen und auch für schwarze Patienten, die insgesamt weniger auf die Standardtherapie ansprechen.

Boceprevir ist nicht an Patienten geprüft, die nach den Leitlinien der EASL* als Non-Responder gelten. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde ebenfalls kein Vorteil gegenüber der Standardtherapie nachgewiesen.

Sehr häufige Nebenwirkungen sind insgesamt bei Boceprevir häufiger aufgetreten. Erschöpfung, Anämie, Übelkeit, Kopfschmerz und Dysgeusie sind am häufigsten beschrieben worden. Im Gegensatz dazu treten bei Telaprevir Anämie, Hautausschläge und Pruritus am häufigsten auf, wobei letztere auch schwerwiegend verlaufen können. Die Interaktionspotentiale beider Wirkstoffe müssen beachtet werden.



* European Association for the Study of the Liver

kojda.de



Hinweise

- 1) Die Bezeichnung Zusatznutzen bezieht sich auf das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts (AMNOG), wonach der g-BA eine Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel nach § 35 a SGB V durchführt. Es handelt sich bei den Kommentaren um eine klinisch-pharmakologische Kurz-Einschätzung des Autors, die auf den publizierten Zulassungsstudien und/oder den „European Public Assessment Reports“ der europäischen Zulassungsbehörde „European Medicinal Agency“ (EMA) beruht.
- 2) Die Informationen zu den Arzneimitteln sind verkürzt dargestellt. Ausführlichere Informationen finden besonders interessierte Leser unter **Weblink 1**.
- 3) Eine vollständige Liste der 23 im Jahr 2011 zugelassenen Arzneistoffe mit Indikationen und derzeitigem Zusatznutzen bei dieser Indikation ist unter folgendem Link erhältlich: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/fortbildungkoeln/index.html>

Weblinks

- 1) wissenschaftliche Diskussion der Arzneistoffdaten einschließlich Nutzen-Risiko Einschätzung in den European Public Assessment Reports (EPARs,) der Zulassungsbehörde European Medicinal Agency (EMA), verzeichnet nach Handelsnamen, abgelegt unter Assessment History (nur in englischer Sprache)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curi=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&jsenabled=true

Literatur

Zitate zu Leitlinien, Phase III-Studien und anderer verwendeter Literatur sind auf Nachfrage beim Autor erhältlich

Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>