

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Incivo® (Telaprevir)

Indikation

Incivo® ist zugelassen in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose),

- die nicht vorbehandelt sind,
- die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder).

Bewertung

Telaprevir führt in Kombination mit Interferon/Ribavirin bei nicht vorbehandelten und bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, signifikant häufiger zu dauerhafter Virusfreiheit (sustained virological response, SVR) als die aktuelle Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Untersuchungen zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie Lebensqualität oder Letalität fehlen bisher. Die Behandlung mit Telaprevir sollte niemals als Monotherapie erfolgen, da die Gefahr von Resistenzmutationen besteht. Im Vergleich zur Standardtherapie traten bei einer zusätzlichen Behandlung mit Telaprevir häufiger Nebenwirkungen auf, insbesondere Anämien, die eine Dosisanpassung oder Bluttransfusion erforderten, sowie schwerer Hautausschlag (Rash), Stevens-Johnson-Syndrom oder DRESS*. Die Therapie mit Telaprevir sollte von Ärzten durchgeführt werden, die erfahren in der Behandlung einer Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion sind. Insbesondere sind die vielfältigen Arzneimittelinteraktionen zu beachten, z. B. bei notwendiger Kontrazeption, kardialer Komedikation (Antiarrhythmika) oder HIV-Koinfektionen.

Pharmakologie und klinische Studien

Telaprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3-4A-Serinprotease und hemmt so die Virusreplikation in HCV-infizierten Wirtszellen.

Die Zulassung von Telaprevir basiert vorwiegend auf zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studien. Die Wirksamkeit von Telaprevir als Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 wurde bei erwachsenen Patienten untersucht, die nicht vorbehandelt waren bzw. die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten hatten. Primärer Endpunkt war jeweils die SVR, definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie.

In der **ADVANCE-Studie** wurden insgesamt 1088 unbehandelte, chronisch mit Hepatitis C Genotyp 1 infizierte Patienten untersucht. Sie erhielten eine der drei folgenden Therapien:

- Gruppe T12PR: Kombination Telaprevir mit Peginterferon alfa-2a/Ribavirin für 12 Wochen, als Folgetherapie Peginterferon/Ribavirin über 12 Wochen (kein Nachweis von HCV-RNA nach 4 und 12 Wochen) oder über 36 Wochen (Nachweis von HCV-RNA nach 4 und 12 Wochen),
- Gruppe T8PR: Kombination Telaprevir mit Peginterferon/Ribavirin für 8 Wochen, danach Peginterferon/Ribavirin plus Placebo für 4 Wochen, als Folgetherapie Peginterferon/Ribavirin über 12 Wochen (kein Nachweis

* Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

von HCV-RNA nach 4 und 12 Wochen) oder über 36 Wochen (Nachweis von HCV-RNA nach 4 und 12 Wochen),

- Gruppe PR: Peginterferon/Ribavirin plus Placebo für 12 Wochen, danach als Folgetherapie Peginterferon/Ribavirin für 36 Wochen.

Telaprevir wurde in einer Dosis von 750 mg p.o. alle 8 Stunden, Peginterferon alfa-2a einmal pro Woche in einer Dosis von 180 µg s.c. und Ribavirin alle zwei Tage in einer Dosis von 1000 mg p.o. (< 75 kg KG) oder von 1200 mg p.o. (≥ 75 kg KG) verabreicht.

Die zusätzliche Gabe von Telaprevir zur Standardtherapie mit Peginterferon/Ribavirin zeigte dabei signifikant höhere Raten der SVR im Vergleich zur Standard-Therapie (271 von 363 Patienten (74,7 %; 95 % Konfidenzintervall [CI] 69,9–79,1) in der T12PR-Gruppe und 250 von 364 Patienten (68,7 %, 95 % CI 63,6–73,4) versus 158 von 361 Patienten in der PR-Gruppe (43,8 %; 95 % CI 38,6–49,1) (jeweils $p < 0,0001$)).

In der **REALIZE-Studie** wurden insgesamt 662 chronisch mit Hepatitis C Genotyp 1 infizierte Patienten, die keine SVR auf eine vorangegangene Behandlung mit Peginterferon/Ribavirin hatten, untersucht. Sie erhielten eine der drei folgenden Therapien:

- Lead-In Gruppe T12 PR 48: Peginterferon/Ribavirin plus Placebo für 4 Wochen, dann Kombination von Telaprevir mit Peginterferon/Ribavirin für 12 Wochen, danach als Folgetherapie Peginterferon/Ribavirin für 32 Wochen,
- Gruppe T12 PR 48: Kombination Telaprevir mit Peginterferon alfa-2a/Ribavirin für 12 Wochen, dann Peginterferon/Ribavirin plus Placebo für 16 Wochen und als Folgetherapie Peginterferon/Ribavirin für 32 Wochen,
- Gruppe PR 48: Peginterferon/Ribavirin plus Placebo für 16 Wochen, danach als Folgetherapie Peginterferon/Ribavirin für 32 Wochen.

Telaprevir wurde in einer Dosis von 750 mg p.o. alle 8 Stunden, Peginterferon alfa-2a einmal pro Woche in einer Dosis von 180 µg s.c. und Ribavirin täglich in einer Dosis von 1000 mg p.o. (< 75 kg KG) oder von 1200 mg p.o. (≥ 75 kg KG) verteilt auf zwei Einnahmezeitpunkte alle 12 Stunden verabreicht.

Bei den Patienten „vorherige Relapser“ erreichten 124 von 141 (87,9 %; 95 % CI 81,4–92,2) der Lead-In-Gruppe T12 PR 48 und 121 von 145 (83,4 %; 95 % CI 76,4–89,1) der Gruppe T12 PR 48 das SVR im Vergleich zu 16 von 68 (23,5 %; 95 % CI (14,1–35,4) der Gruppe PR 48 (jeweils $p < 0,001$)).

Bei den Patienten „vorherige partielle Responder“ erreichten 26 von 48 (54,2 %; 95 % CI (39,2–68,6) der Lead-In-Gruppe T12 PR 48 und 29 von 49 (59,2 %; 95 % CI (44,2–73,0) der Gruppe T12 PR 48 das SVR im Vergleich 4 von 27 (14,8 %; 95 % CI (4,2–33,7) (jeweils $p < 0,001$)).

In den gepoolten placebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien trat eine Anämie (alle Schweregrade) bei 32,1 % der Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir im Vergleich zu 14,8 % der Patienten unter Peginterferon alfa und Ribavirin auf. Transfusionen waren bei 2,5 % der Patienten unter Telaprevir-Kombinationstherapie versus 0,7 % der Patienten unter der Standardtherapie Peginterferon/Ribavirin notwendig.

Unter Telaprevir wurde über schweren Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom und DRESS berichtet. In den gepoolten placebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien waren die allgemeine Inzidenz und der Schweregrad von Hautausschlägen erhöht, wenn Telaprevir gemeinsam mit Peginterferon/Ribavirin angewendet wurde. Während der Behandlung mit Telaprevir wurden Hautausschläge (alle Schweregrade) bei 55 % der Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir im Vergleich zu 33 % der Patienten unter Peginterferon/Ribavirin beobachtet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Anämie, Übelkeit, Diarrhöe, Erbrechen, Hämorrhoiden, Proktalgie, Pruritus, Hautausschlag.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): 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.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Gicht, Proktitis, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Urtikaria, Serum-Kreatinin erhöht.

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): Stevens-Johnson-Syndrom.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Telaprevir darf nicht gleichzeitig mit Wirkstoffen angewendet werden, deren Clearance stark von CYP3A abhängt und deren erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind (s. unter Kontraindikationen).

Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung:

- Keine gleichzeitige Anwendung mit Wirkstoffen, deren Ausscheidung erheblich CYP3A-abhängig ist, und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind: Alfuzosin, Amiodaron, Bepidil, Chinidin, Astemizol, Terfenadin, Pimozid, Ergotamin-derivate (Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin), Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Sildenafil oder Tadalafil (nur bei Anwendung zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie) sowie oral verabreichtes Midazolam oder Triazolam.
- Keine gleichzeitige Anwendung mit Klasse-Ia- oder Klasse-III-Antiarrhythmika, außer intravenös verabreichtem Lidocain.
- Keine gleichzeitige Anwendung von Telaprevir mit Wirkstoffen, die CYP3A stark induzieren, z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Carbamazepin, Phenytoin sowie Phenobarbital und daher zu einer verringerten Exposition und einem Verlust der Wirkung von Telaprevir führen können.
- Da Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden muss, sind auch die in den Fachinformationen von Peginterferon alfa und Ribavirin angeführten Gegenanzeigen zu beachten.

Warnhinweise:

In Phase-2- und Phase-3-Studien der Kombinationsbehandlung von Peginterferon alfa, Ribavirin und Telaprevir waren die Inzidenz und Schweregrade von Anämien erhöht. Dabei tritt ein Absinken der Hämoglobinwerte in den ersten 4 Wochen der Behandlung auf, die niedrigsten Werte werden zum Ende der Behandlung mit Telaprevir erreicht. Die Hämoglobinwerte verbessern sich schrittweise nach dem Ende der Behandlung mit Telaprevir. Der Hämoglobinwert sollte daher vor und in regelmäßigen Abständen während einer Kombinationsbehandlung mit Telaprevir überwacht werden. Zum Vorgehen bei einer Anämie siehe auch Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Fachinformation von Ribavirin.

Patienten sollten über das Risiko eines schweren Hautausschlags (Rash) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und DRESS informiert werden und sich mit ihrem behandelnden Arzt unverzüglich in Verbindung setzen, wenn ein Hautausschlag erstmals auftritt oder sich ein bestehender Hautausschlag verschlechtern sollte. Alle Hautausschläge sollten auf eine Progression hin und bis zu ihrem Abklingen überwacht werden. Es kann mehrere Wochen dauern, bis ein solcher Hautausschlag abgeklungen ist. Andere Arzneimittel, die mit schweren Hautreaktionen assoziiert sind, sollten während der Telaprevir-Kombinationsbehandlung mit Vorsicht angewendet werden.

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



Incivo® (Telaprevir)	
Ältere Patienten	Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung bei Hepatitis-C-Patienten ≥ 65 Jahren vor.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Es gibt keine klinischen Daten zur Anwendung von Telaprevir bei HCV-Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≤ 50 ml/min).</p> <p>Bei HCV-negativen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Telaprevir-Exposition beobachtet.</p> <p>Bei HCV-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung von Telaprevir empfohlen.</p> <p>Es liegen keine klinischen Daten für die Anwendung von Telaprevir bei Hämodialysepatienten vor.</p> <p>Bei Patienten mit einer CrCl < 50 ml/min ist auch die Fachinformation von Ribavirin zu beachten.</p>
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p>Bei mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung oder bei dekompensierter Lebererkrankung nicht zugelassen.</p> <p>Dosisanpassung bei leichter Leberfunktionsstörung nicht erforderlich.</p> <p>Siehe auch Produktinformationen zu Peginterferon alfa und Ribavirin.</p>
Anwendung bei Schwangeren	Telaprevir in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa kontraindiziert. Zwei wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung bei behandelten Patienten und Partnern, wenn Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet wird.
Anwendung bei Stillenden	Im Tierexperiment geht Telaprevir in die Muttermilch über. Ein Risiko für das Stillkind ist nicht auszuschließen. Da Stillen bei einer Ribavirin-Therapie kontraindiziert ist, sollte vom Stillen abgeraten werden.

Dosierung und Kosten

Incivo® (Telaprevir)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten für 12 Wochen [€] ²
Hartkapseln	3 x 750 mg + Peginterferon alfa und Ribavirin	36.649,80 + Peginterferon alfa und Ribavirin

Stand Lauertaxe: 15.01.2012

¹Dosierung gemäß Produktinformation (Angaben zum Behandlungsschema in der Produktinformation);

²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

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) [Incivo®](#) vom 03.10.2011.