



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 Dicembre 2016
EMA/824717/2016

Antivirali ad azione diretta per il trattamento dell'epatite C: EMA conferma la raccomandazione per lo screening dell'epatite B

Ulteriori studi sono necessari per valutare il rischio di carcinoma epatico con questi farmaci

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha confermato la sua raccomandazione: tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per il virus dell'epatite B prima di iniziare il trattamento con antivirali ad azione diretta per l'epatite C; i pazienti co-infettati dai virus dell'epatite B e C devono essere monitorati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche. Queste misure hanno lo scopo di ridurre al minimo il rischio ri-attivazione di epatite B con gli antivirali ad azione diretta.

Gli antivirali ad azione diretta (commercializzati in EU come Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi e Viekirax)¹ sono medicinali importanti per il trattamento dell'epatite C cronica (a lungo termine), una patologia infettiva che colpisce il fegato causata dal virus dell'epatite C.

La revisione degli antivirali ad azione diretta è stata condotta da Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA. Sono stati osservati casi² in cui si sono ripresentati segni e sintomi di infezione da epatite B precedentemente inattivata (ri-attivazione) quando i pazienti sono stati trattati con farmaci antivirali ad azione diretta per l'epatite C.

La ri-attivazione dell'epatite B si ritiene sia una conseguenza della rapida riduzione del virus dell'epatite C (poiché è noto che la co-infezione ha un'azione soppressiva sul virus dell'epatite B) e della mancanza di attività contro il virus dell'epatite B degli antivirali ad azione diretta.

La raccomandazione del PRAC riguarda un'avvertenza da includere nelle informazioni sulla prescrizione di questi medicinali riguardo la ri-attivazione dell'epatite B e come minimizzare questo rischio, ed è stata ora approvata dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA

Oltre ai dati sulla riattivazione dell'epatite B, EMA ha anche esaminato ulteriori dati suggerendo che i pazienti trattati con farmaci antivirali ad azione diretta che sono stati precedentemente trattati per cancro al fegato potrebbero essere a rischio di recidiva.

¹ Dall'inizio dell'attività di revisione altri due antivirali ad azione diretta, Epcusa (sofosbuvir / velpatasvir) and Zepatier (elbasvir / grazoprevir), sono stati autorizzati in EU.

² Ad oggi, circa 30 casi di riattivazione dell'epatite B sono stati riportati tra le molte migliaia di pazienti trattati.



Il CHMP ha concordato che le aziende devono effettuare uno studio per valutare il rischio di recidiva di cancro al fegato con antivirali ad azione diretta. In questo contesto, sono necessari ulteriori ricerche sul rischio di nuovi casi di tumore al fegato nei pazienti con epatite C cronica e cirrosi (cicatizzazione del fegato) che sono trattati con antivirali ad azione diretta.

Il parere del CHMP sarà ora trasmesso alla Commissione Europea per una decisione giuridicamente vincolante valida in tutta l'UE.

Informazioni per i pazienti

- Gli antivirali ad azione diretta (includono Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi e Viekirax) sono medicinali importanti per il trattamento dell'epatite C a lungo termine che possono essere utilizzati senza interferoni (medicinali noti per avere effetti collaterali problematici).
- Se ha anche infezione da virus dell'epatite B, gli antivirali ad azione diretta per l'epatite C potrebbero attivare di nuovo l'infezione dell'epatite. La riattivazione dell'epatite B può causare gravi problemi al fegato.
- Dovreste essere testati per l'epatite B prima di iniziare il trattamento con gli antivirali ad azione diretta per controllare se si potrebbe essere a rischio di riattivazione di epatite B.
- Se siete infettati da virus dell'epatite B e C, il medico vi controllerà attentamente durante e dopo il trattamento con antivirali ad azione diretta. Potreste anche ricevere un trattamento per l'epatite B.
- Informi il medico se ha o ha avuto l'infezione da epatite B. Parli con il suo medico se ha qualsiasi domanda o preoccupazione per quanto riguarda il trattamento.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Casi di riattivazione dell'epatite B (con conseguenze gravi) sono stati riportati in pazienti co-infettati con virus dell'epatite B e C trattati con antivirali ad azione diretta. La frequenza di tale riattivazione sembra essere bassa.
- La riattivazione dell'epatite B si ritiene sia una conseguenza della rapida riduzione del virus dell'epatite C (poiché è noto che la co-infezione ha un'azione soppressiva sul virus dell'epatite B), e della mancanza di attività contro il virus dell'epatite B degli antivirali ad azione diretta.
- Tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per l'epatite B prima di iniziare il trattamento con antivirali ad azione diretta per l'epatite C; i pazienti co-infettati dai virus dell'epatite B e C devono quindi essere monitorati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.
- Sono necessari ulteriori studi per valutare il rischio di recidiva di carcinoma epatocellulare di nuova diagnosi in pazienti trattati con farmaci antivirali ad azione diretta. E' stato richiesto alle aziende che commercializzano questi medicinali di effettuare uno studio prospettico per valutare il rischio di ricorrenza del carcinoma epatocellulare in pazienti precedentemente trattati, e uno studio di coorte prospettico nei pazienti con cirrosi per valutare l'incidenza e il tipo di carcinoma epatocellulare *de novo*.
- Le linee guida terapeutiche raccomandano che, nei pazienti con fibrosi avanzata e cirrosi, la sorveglianza per il carcinoma epatocellulare deve continuare anche dopo che la risposta virale sostenuta è stata raggiunta.

Maggiori informazioni sui farmaci

La revisione ha interessato i seguenti antivirali ad azione diretta per il trattamento dell'epatite C cronica: Daklinza (daclatasvir), Exviera (dasabuvir), Harvoni (sofosbuvir / ledipasvir), Olysio (simeprevir), Sovaldi (sofosbuvir) e Viekirax (ombitasvir / paritaprevir / ritonavir). Dall'inizio dell'attività di revisione, altri due antivirali ad azione diretta Epclusa (sofosbuvir / velpatasvir) e Zepatier (elbasvir / grazoprevir), sono stati autorizzati in EU.

Gli antivirali ad azione diretta agiscono bloccando l'azione di proteine presenti nel virus dell'epatite C, che sono essenziali per la replicazione del virus.

Maggiori informazioni su questi medicinali possono essere trovate sul sito EMA: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione degli antivirali ad azione diretta per il trattamento dell'epatite C è stata avviata il 17 Marzo 2016 su richiesta della Commissione Europea, ai sensi dell'articolo 20 del Regolamento No 726/2004 (CE). Il 14 Aprile 2016 l'oggetto della revisione è stato esteso per includere il rischio di cancro del fegato, in aggiunta al potenziale rischio di riattivazione dell'epatite B

La revisione è stata condotta dal Comitato di valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), la commissione competente per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha emesso una serie di raccomandazioni.

Le raccomandazioni del PRAC è stata trasmessa al Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha rilasciato una serie di raccomandazioni.

Il parere del CHMP sarà trasmessa alla Commissione Europea, la quale rilascerà una decisione giuridicamente vincolante applicabile in ciascuno degli Stati membri dell'UE.