



Fortbildungsveranstaltung

der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in
Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer Baden-
Württemberg, 28. Januar 2017 in Stuttgart



Neue Arzneimittel 2016/2017 – eine kritische Bewertung

Ulrich Schwabe

Pharmakologisches Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Interessenkonflikte

Zusammenfassung von Interessenkonflikten

Herr Prof. em. Dr. med. Ulrich Schwabe hat in den Jahren 2012–2014 keine Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien oder anderen Forschungsvorhaben von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen erhalten. Persönliche Honorare für Beratertätigkeiten erhielt er 2012–2013 von AstraZeneca, Brigdehead International, Celgene International, Cognomed, Evidera Market Access, Gerson Lehrmann Group, Heron Evidence Development, ICON Clinical Research, IMS Health, Price Spective, UCB Market Access Solutions und WPP Group US Finance Corporation Kantar Health. 2014 erhielt er persönliche Honorare von Gerson Lehrman Group (2.770 €), IMS Health (2.130 €), Daiichi Sankyo (2.140 €), ICON Clinical Research Limited (1.750 €), Evidera Market Access (775 €), Novartis Pharma (1.500 €), Cognomed (1.785 €), Cui bono Health Consulting (5.355 €), Brigdehead International Ltd. (1.050 €) und AstraZeneca (2.850 €).

Für Vorträge und Fortbildungsveranstaltungen erhielt er 2012–2013 persönliche Honorare von AOK Nordost, AOK Nordwest und Meinhardt Congress. 2014 erhielt er persönliche Honorare von Meinhardt Congress (7.735 €).

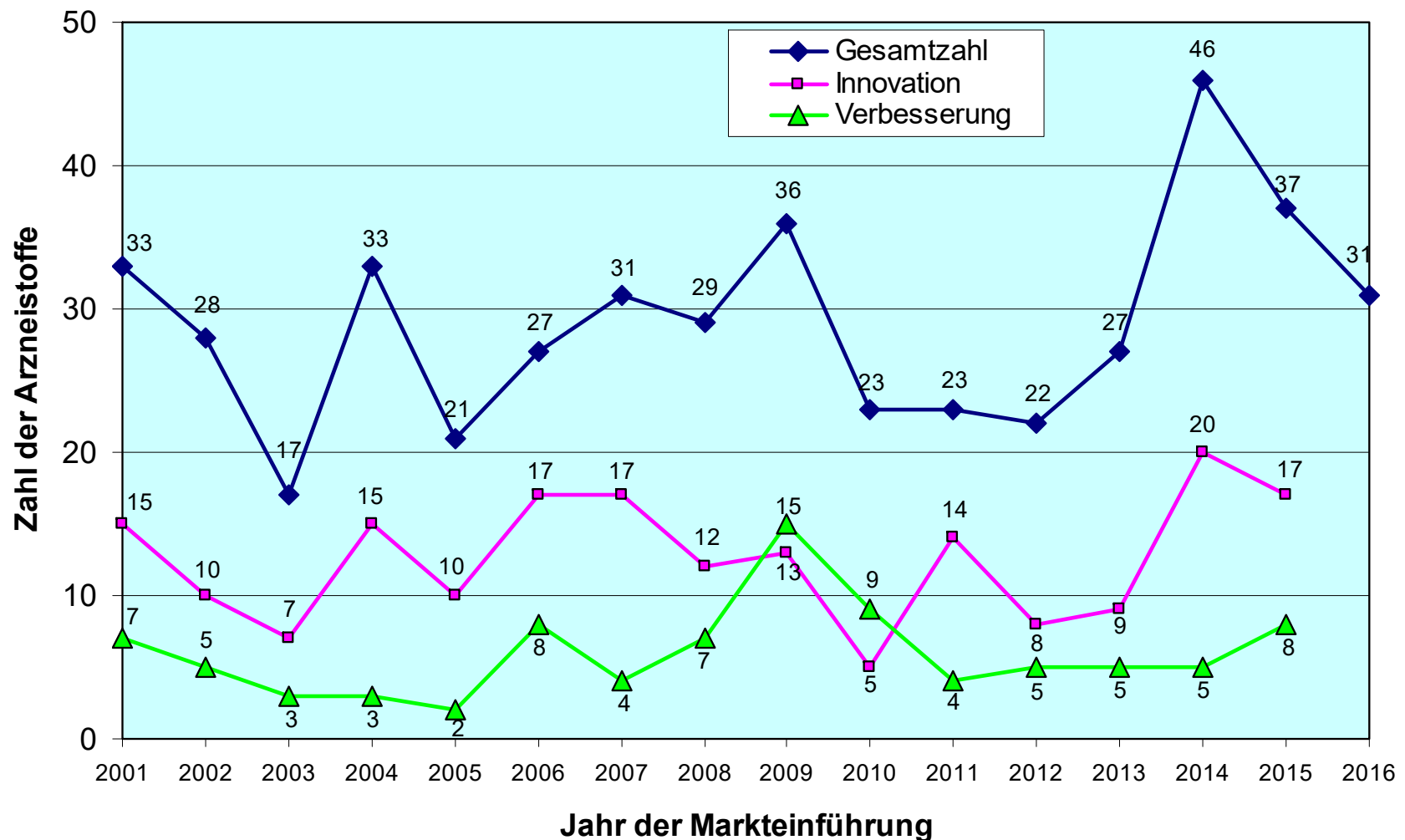
Herr Prof. Schwabe ist Herausgeber des Arzneiverordnungs-Reports (Springer-Verlag).

Internet: <http://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/OM/Schwabe.html>

Markteinführung neuer Arzneistoffe

Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2016

Bewertung: A Innovation, Verbesserung, C Analogpräparat, D unklarer therapeutischer Stellenwert



Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2016

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Indikation
Afamelanotid Orphan	Scenesse® 15.02.2016	Clinuvel	Prävention von Phototoxizität bei erythropoetischer Protoporphyrurie
Albutrepenonacog alfa Orphan	Idelvion® 01.06.2016	CSL Behring	Hämophilie B
Brivaracetam	Briviact® 15.02.2016	UCB	Zusatzbehandlung bei fokaler Epilepsie
Dalbavancin	Xydalba® 1.11.2016	Durata	Akute bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen
Daratumumab Orphan	Darzalex® 15.06.2016	Janssen	Multiples Myelom
Dinotuximab Orphan	Unituxin® 1.11.2016	United Therapeut.	Hochrisiko-Neuroblastom im Alter von 1 bis 17 Jahren
Efmoroctocog alfa	Elocta® 01.01.2016	Biogen Idec	Blutungen bei Hämophilie A
Eftrenonacog alfa Orphan	Alprolix® 15.06.2016	Biovitrum	Blutungen bei Hämophilie B
Eisen(III)-Maltol	Feraccru® 01.09.2016	Shield TX	Anämie bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung
Elbasvir + Grazoprevir	Zepatier® 15.12.2016	MSD	Chronische Hepatitis C
Elotuzumab	Empliciti® 15.06.2016	Bristol-Myers Squibb	Multiples Myelom
Idarucizumab	Praxbind® 15.01.2016	Boehringer Ingelheim	Antidot für Dabigatran
Mepolizumab	Nucala® 01.02.2016	GSK	Schweres refraktäres eosinophiles Asthma
Migalastat Orphan	Galafold® 01.02.2016	Amicus Therapeut.	Morbus Fabry
Milnacipran	Milnaneurax® 01.08.2016	Neuraxpharma	Major Depression
Necitumumab	Portrazza® 01.04.2016	Lilly	Metastasiertes, EGFR-exprimierendes, plattenepitheliales, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2016

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Indikation
Olaratumab Orphan	Lartruvo [®] 01.12.2016	Lilly	Fortgeschrittenes Weichgewebesarkom
Opicapon	Ogentis [®] 01.10.2016	Bial-Portela	Morbus Parkinson
Osimertinib	Tagrisso [®] 15.03.2016	AstraZeneca	Metastasiertes, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom mit T790M-EGFR-Mutation
Ospemifen	Senshio [®] 01.05.2016	Shionogi	Vulvovaginale Atrophie
Palbociclib	Ibrance [®] 01.12.2016	Pfizer	Hormonrezeptorpositiver, HER2-negativer lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs
Papillomvirus-Impfstoff (9-valent)	Gardasil [®] 9 01.03.2016	Sanofi Pasteur MSD	Immunisierung gegen HPV-Erkrankungen
Pitolisant Orphan	Wakix [®] 01.08.2016	Bioprojet	Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie
Sacubitril-Valsartan	Entresto [®] 01.01.2016	Novartis Pharma	Symptomatische chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
Selexipag	Uptravi [®] 15.06.2016	Actelion	Pulmonal arterielle Hypertonie Funktionsklasse II–III
Sofosbuvir + Velpatasvir	Epclusa [®] 01.08.2016	Gilead	Chronische Hepatitis C
Susoctocog alfa	Obizur [®] 01.01.2016	Baxalta	Erworbene Hämophilie durch Faktor VIII-Antikörper
Talimogen laherparepvec	Imlegic [®] 15.06.2016	Amgen	Metastasiertes Melanom
Tasimelteon Orphan	Hetlioz [®] 01.08.2016	Vanda	Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms
Tenofoviralfenamid + Emtricitabin	Descovy [®] 15.05.2016	Gilead	Kombinationstherapie bei HIV-Infektion
Trifluridin + Tripiracil	Lonsurf [®] 15.08.2016	Servier	Metastasiertes kolorektales Karzinom

4.1 Anwendungsgebiete

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nucala bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

4.1 Anwendungsgebiete

15. Januar 2017

CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

CINQAERO sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des oben genannten Anwendungsgebiets haben (siehe Abschnitt 4.1).

Dosierung Intravenöse Anwendung

Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht und beträgt 3 mg/kg, verabreicht einmal alle vier Wochen.

Stufentherapie des Asthma bronchiale

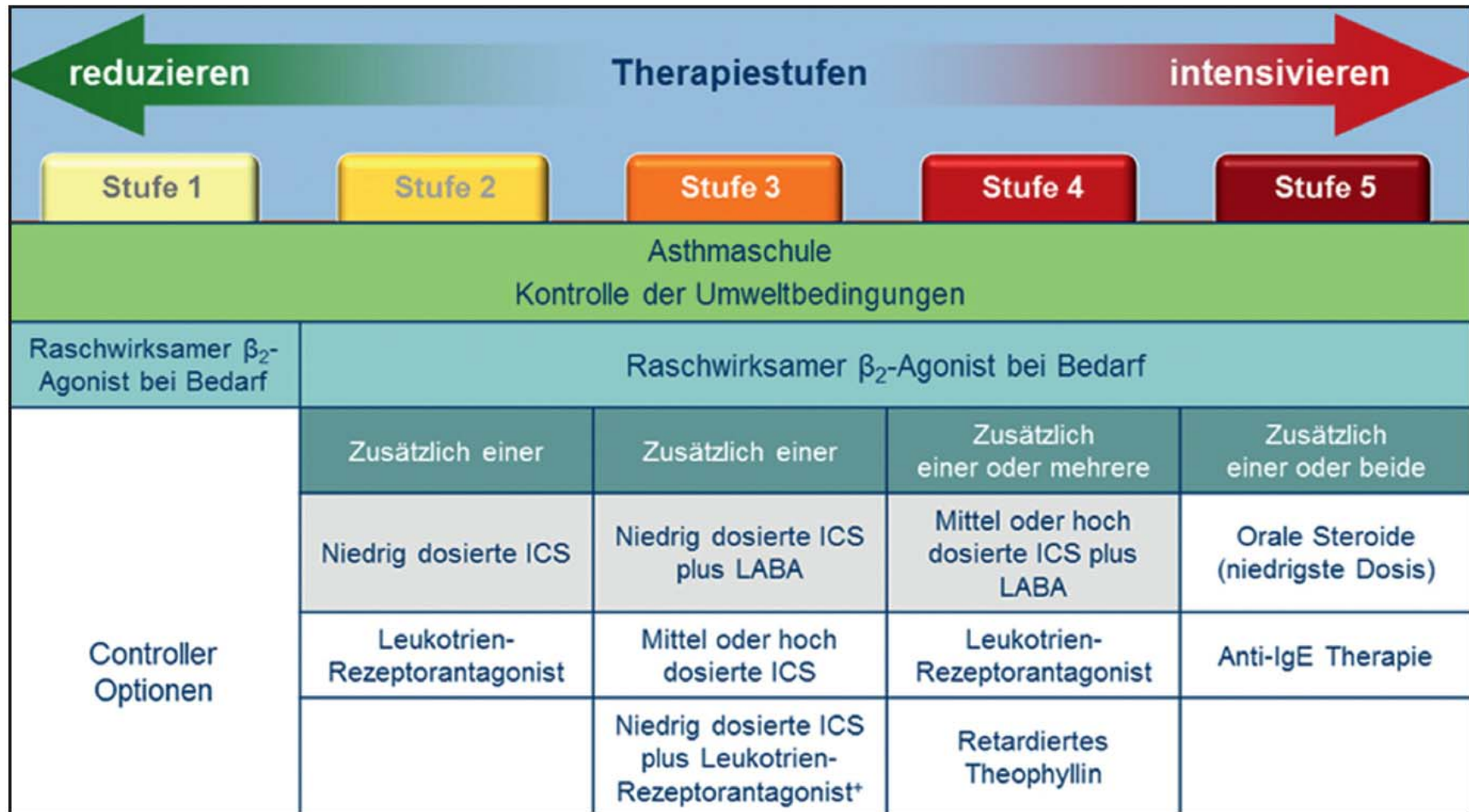


Abbildung 2 Asthma-Stufentherapie nach GINA

Gobal Initiative for Asthma

Rothe T: Therap Umschau 71: 282-287 (2014)

Schweres Asthma

Definition schweres Asthma (nach ERS/ATS 2014)

Unter Therapie mit

- Hochdosis-ICS + mindestens einem zusätzlichen Controller (LABA oder Montelukast oder Theophyllin) oder
- oralen Glukokortikoiden > 6 Monate/Jahr

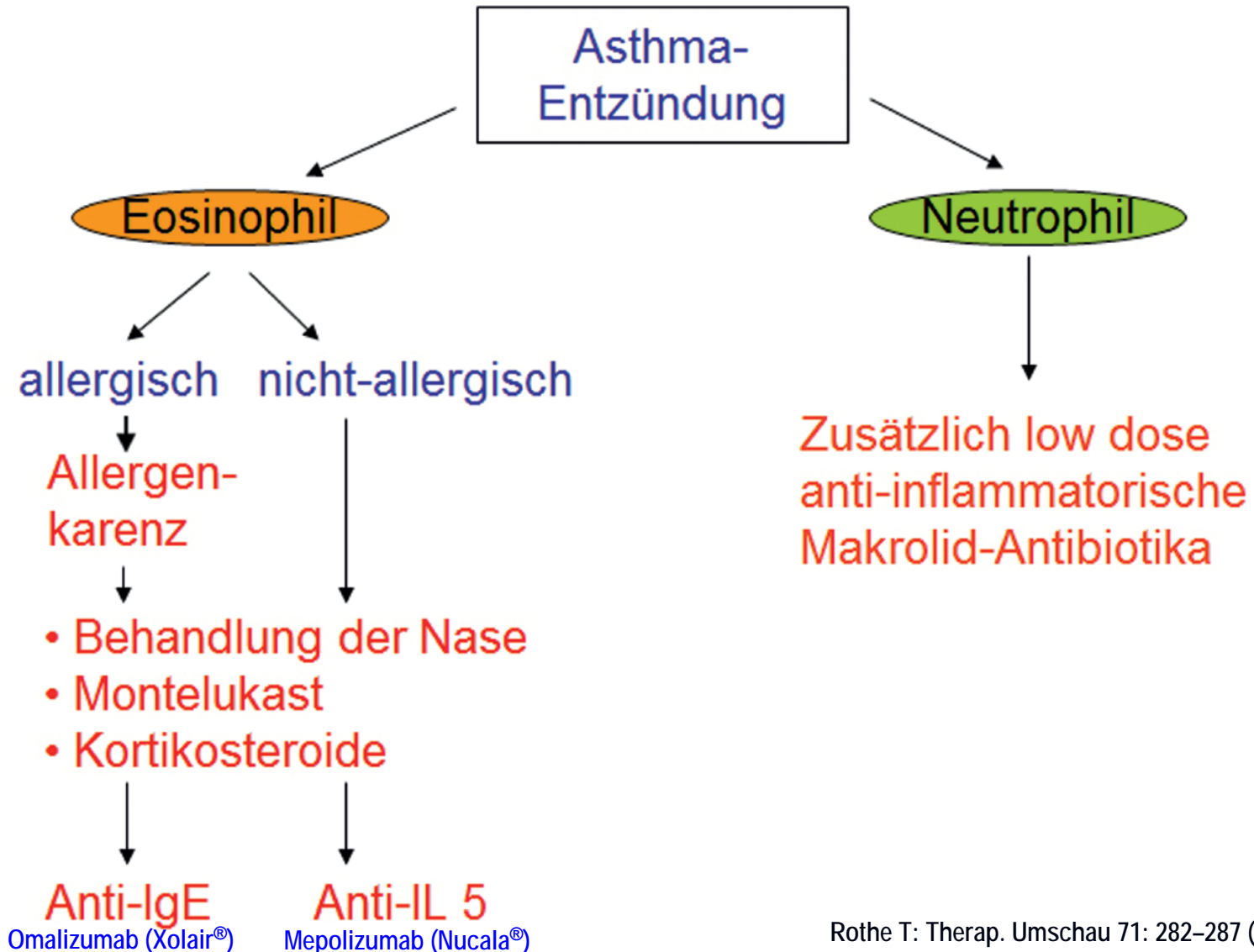
trifft mindestens einer der folgenden Punkte zu bzw. würde bei Reduktion der Therapie zutreffen:

- ACT < 20 oder ACQ > 1,5
- mindestens 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten
- mindestens 1 Exazerbation mit Krankenhausbehandlung oder Beatmungsnötigkeit in den letzten 12 Monaten
- FEV₁ < 80 % (bei FEV₁/FVC unterhalb der Altersnorm)

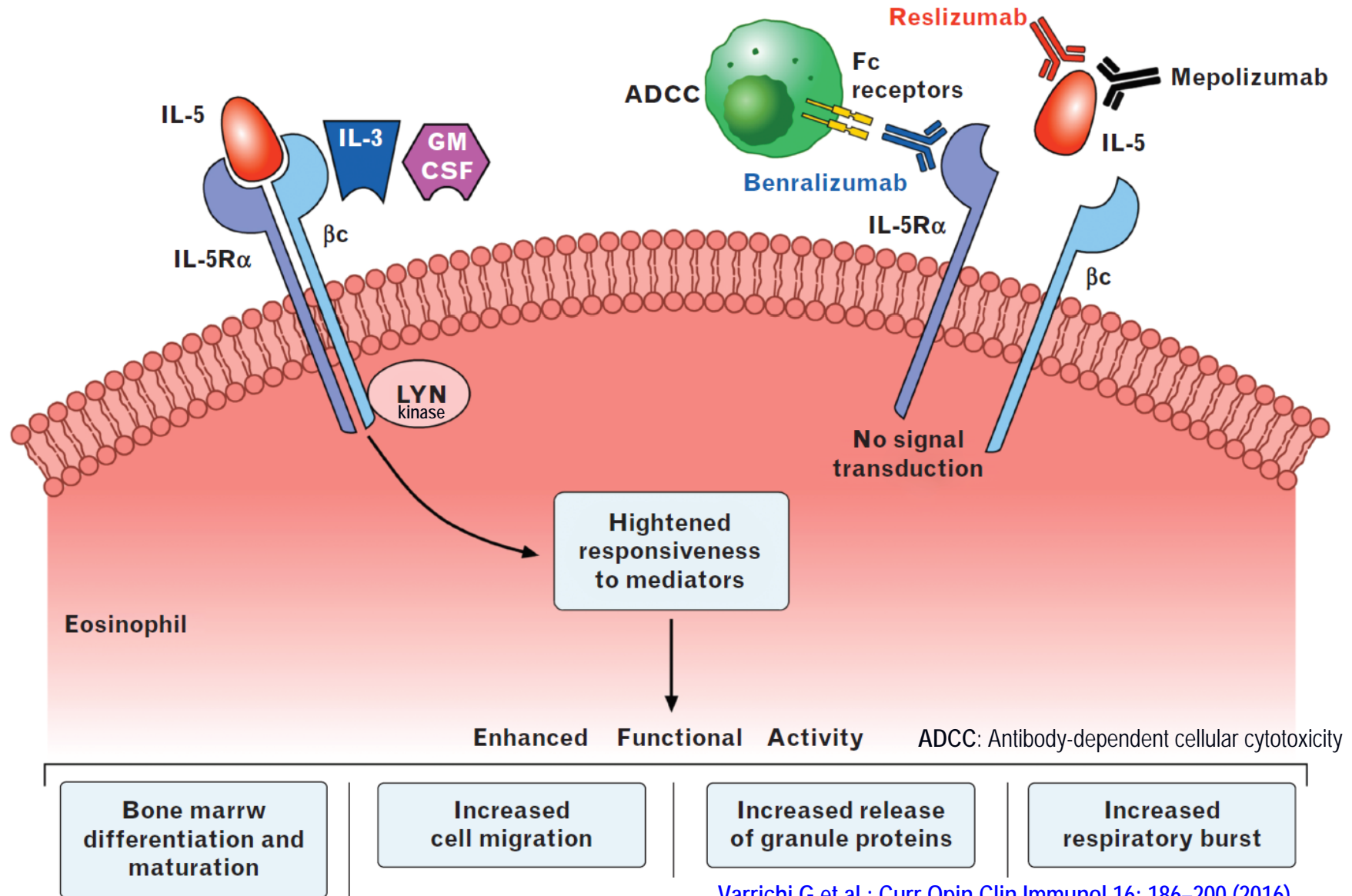
ICS, inhalative Glukokortikoide; ACT, „asthma control test“; ACQ, „asthma control questionnaire“; FEV₁, forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde; FVC, forcierte Vitalkapazität; ERS, European Respiratory Society; ATS, American Thoracic Society; LABA, „long-acting beta2-agonist“

Phänotypische Asthmatherapie

Abbildung 3 Phänotypische Asthmatherapie



Mepolizumab bei eosinophilem Asthma



Varrichi G et al.: Curr Opin Clin Immunol 16: 186–200 (2016)

Mepolizumab bei moderatem Asthma

A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Moderate Persistent Asthma

Patrick Flood-Page¹, Cheri Swenson², Isidore Faiferman³, John Matthews³, Michael Williams³, Lesley Brannick³, Douglas Robinson⁴, Sally Wenzel⁵, William Busse², Trevor T. Hansel⁴, and Neil C. Barnes⁶, on behalf of the International Mepolizumab Study Group*

¹Royal Gwent Hospital, Newport, Wales, United Kingdom; ²Allergy and Asthma Clinical Research Unit, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin; ³Respiratory and Inflammation Discovery Medicine, GlaxoSmithKline, Greenford, United Kingdom; ⁴National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom; ⁵National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado; and ⁶London Chest Hospital, London, United Kingdom

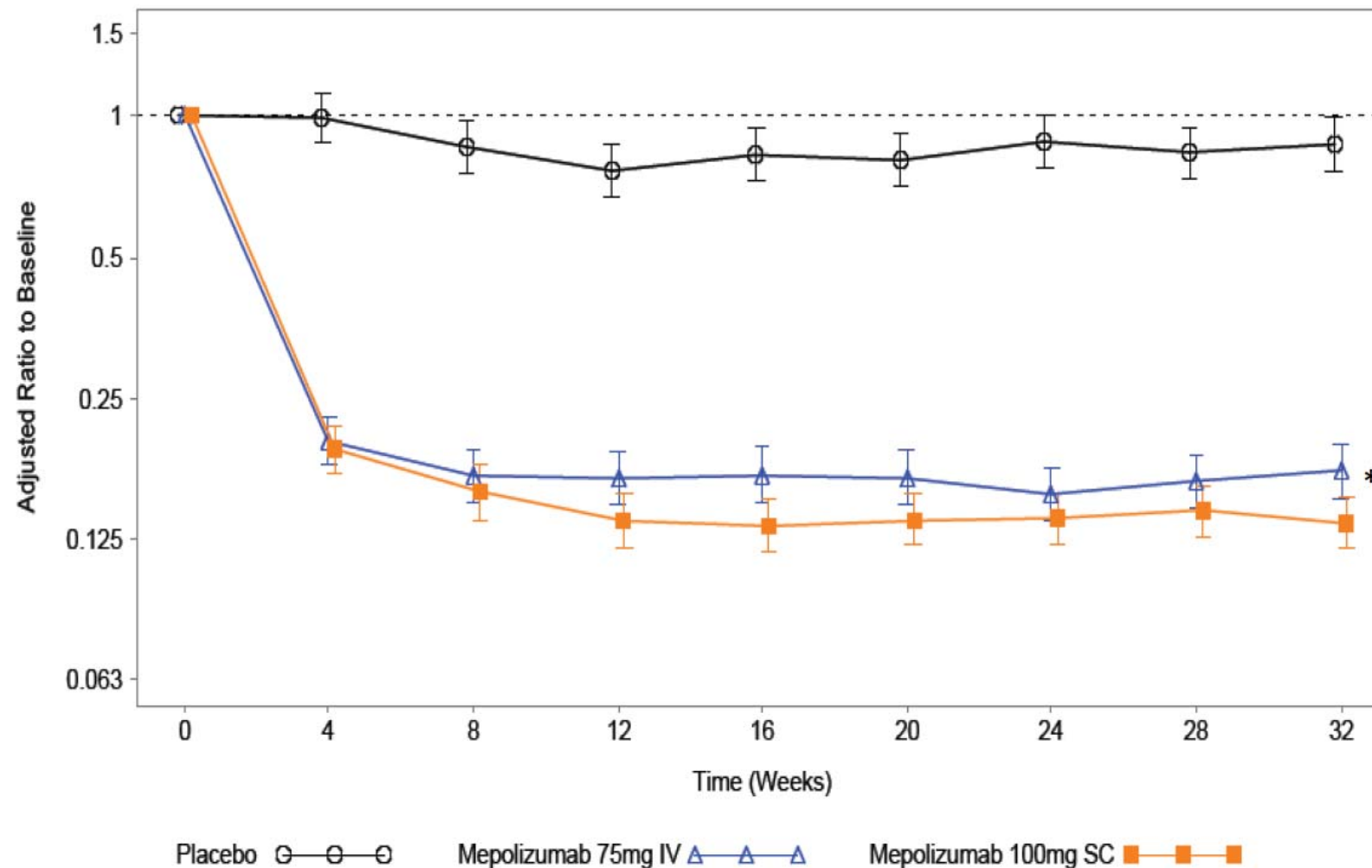
[Am J Respir Crit Care Med 176: 1062–1071 \(2007\)](#)

Measurements and Main Results: Morning peak expiratory flow, forced expiratory volume in 1 second, daily β_2 -agonist use, symptom scores, exacerbation rates, and quality of life measures. Sputum eosinophil levels were also measured in a subgroup of 37 individuals. Mepolizumab was associated with a significant reduction in blood and sputum eosinophils in both treatment groups (blood, $P < 0.001$ for both doses; sputum, $P = 0.006$ for 250 mg and $P = 0.004$ for 750 mg). There were no statistically significant changes in any of the clinical end points measured. There was a nonsignificant trend for decrease in exacerbation rates in the mepolizumab 750-mg treatment group ($P = 0.065$).

Mepolizumab bei schwerem Asthma

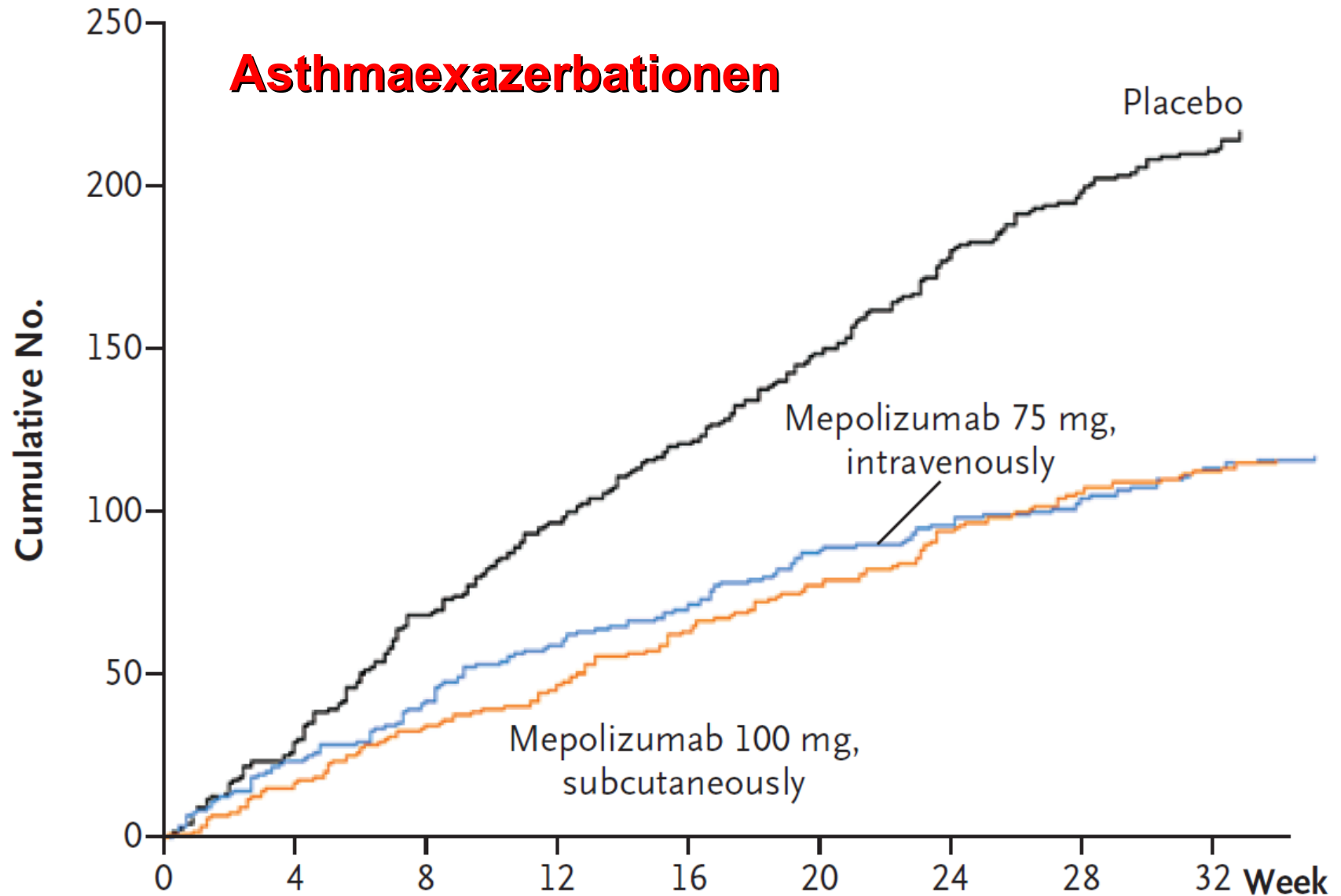
576 Patienten mit 2 Exazerbationen pro Jahr und Therapie mit oralen Glucocorticoiden, **Eosinophilie** (150 Zellen/ μ l). Ortega et al.: N Engl J Med 371: 1198–1207 (2014), MENSA

Figure S6. Changes from Baseline in Blood Eosinophils



Mepolizumab bei schwerem Asthma

Ortega et al.: N Engl J Med 371: 1198–1207 (2014), MENSA



Mepolizumab bei schwerem Asthma

Ortega et al.: N Engl J Med 371: 1198–1207 (2014), MENSA

Table 2. Summary of Efficacy Outcomes.*

Outcome	Placebo (N=191)	Intravenous Mepolizumab (N=191)	Difference from Placebo (95% CI)	P Value	Subcutaneous Mepolizumab (N=194)	Difference from Placebo (95% CI)	P Value
Mean rate of clinically significant exacerbations	1.74	0.93	47 (28 to 60)†	<0.001	0.83	53 (36 to 65)†	<0.001
Mean rate of exacerbations requiring hospitalization or emergency department visit	0.20	0.14	32 (-41 to 67)†	0.30	0.08	61 (17 to 82)†	0.02
Mean rate of exacerbations requiring hospitalization	0.10	0.06	39 (-66 to 77)†	0.33	0.03	69 (9 to 89)†	0.03
Change from baseline in FEV ₁ — ml							
Before bronchodilation	86±31	186±32	100 (13 to 187)	0.02	183±31	98 (11 to 184)	0.03
After bronchodilation	30±34	176±34	146 (50 to 242)	0.003	167±33	138 (43 to 232)	0.004
Change from baseline in score on Asthma Control Questionnaire	-0.50±0.07	-0.92±0.07	-0.42 (-0.61 to -0.23)	<0.001	-0.94±0.07	-0.44 (-0.63 to -0.25)	<0.001
Change from baseline in score on St. George's Respiratory Questionnaire	-9.0±1.2	-15.4±1.2	-6.4 (-9.7 to -3.2)	<0.001	-16.0±1.1	-7.0 (-10.2 to -3.8)	<0.001

* Plus-minus values are means ±SE.

† The between-group difference in this category is the percent reduction as compared with the placebo group.

Mepolizumab bei schwerem Asthma

Table 3. Summary of Adverse Events.*

Ortega et al.: N Engl J Med 371: 1198–1207 (2014), MENSA

Variable	Placebo (N= 191)	Mepolizumab	
		Intravenous (N= 191)	Subcutaneous (N= 194)
<i>number of patients (percent)</i>			
All adverse events	158 (83)	161 (84)	152 (78)
Serious adverse events			
During treatment	27 (14)	14 (7)	16 (8)
Drug-related event, per investigator assessment†	1 (1)	0	1 (1)
Fatal	1 (1)	0	0
Most common adverse events‡			
Nasopharyngitis	46 (24)	45 (24)	33 (17)
Headache	33 (17)	46 (24)	39 (20)
Upper respiratory tract infection	27 (14)	22 (12)	24 (12)
Sinusitis	18 (9)	11 (6)	18 (9)
Bronchitis	18 (9)	14 (7)	9 (5)
Oropharyngeal pain	15 (8)	12 (6)	7 (4)
Injection-site reaction	6 (3)	5 (3)	17 (9)

Mepolizumab bei schwerem Asthma

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Mepolizumab**

Vom 21. Juli 2016

Mepolizumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Dezember 2015):

„Nucala[®] ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten.“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ist:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) gegebenenfalls mit oralen Corticosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder gegebenenfalls bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und gegebenenfalls der oralen Corticosteroidtherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

a) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

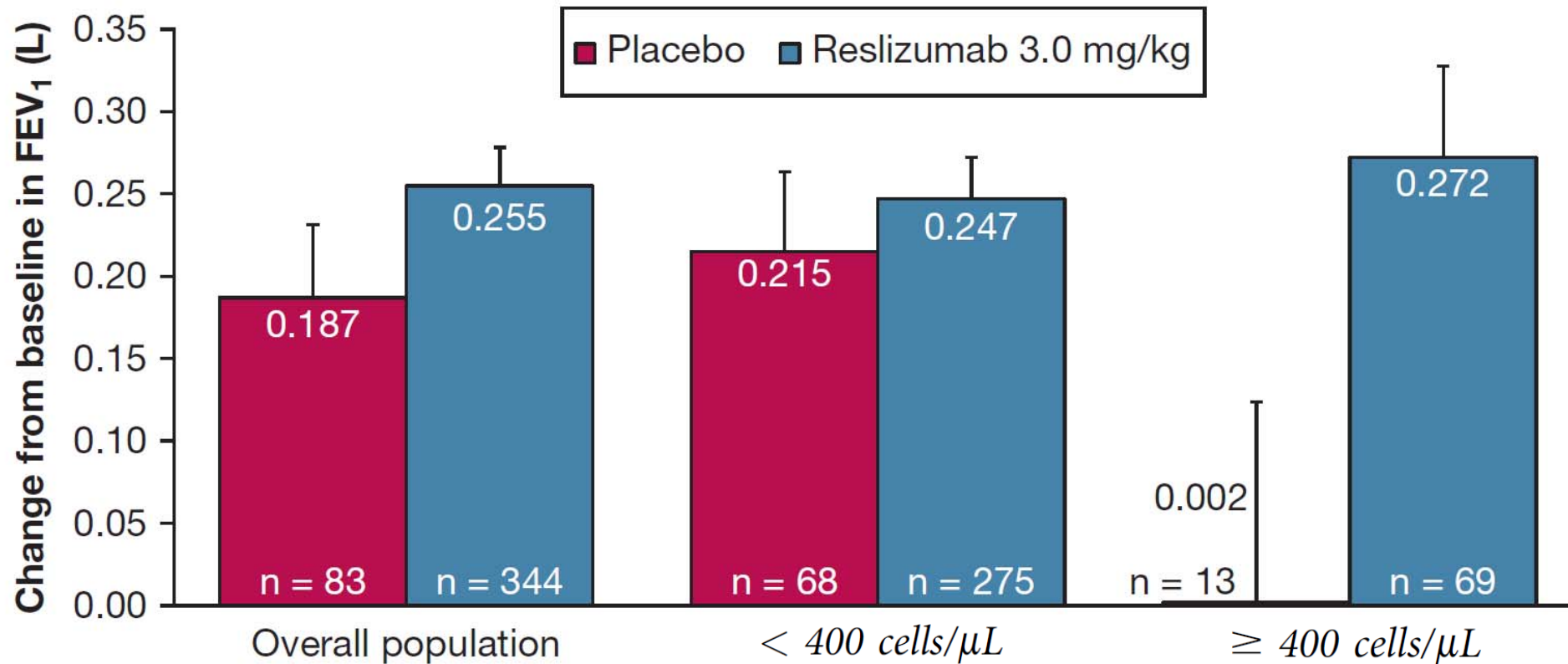
b) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Reslizumab bei schwerem Asthma

496 Patienten mit ungenügend kontrolliertem Asthma, davon 40% mit Exazerbationen im vorangehenden Jahr, keine oralen Glucocorticoide Corren J et al: Chest 150: 799–810 (2016)

Lungenfunktion



Bewertung: Mepolizumab, Nucala[®]

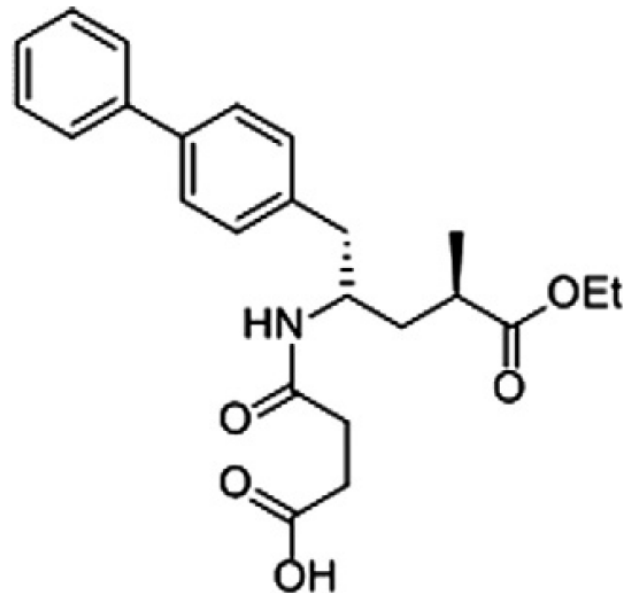
- **Indikation:** Schweres refraktäres eosinophiles Asthma
- **Vorteile:** Klinisch relevante Exazerbationen um 53%, Hospitalisierungen um 69% gesenkt. Geringer Zusatznutzen.
- **Nachteil:** Zusatznutzen nur bei oraler Glucocorticoidtherapie
- **DDD-Bruttokosten**

Nucala [®] 3 DSFL 100 mg (DDD 100 mg/28d)	5.756,74 €	25.014 €/Jahr*
Cinqaero [®] 1 DSFL 100 mg (DDD 3 mg/kg/28d)	639,86 €	17.516 €/Jahr
Xolair [®] 10 FSPR 100 mg (DDD 16 mg)	4.840,00 €	28.266 €/Jahr
Novopulmon [®] 3 Patr. 0,4 mg 300 ED (DDD 0,8 mg)	63,53 €	155 €/Jahr
Symbicort [®] 3 Inhalatoren 320/9 180 ED (DDD 2 ED)	187,35 €	760 €/Jahr

*16.000 –100.000 Asthmapatienten → **400 Mio. bis 2,5 Mrd. €**

Sacubitril-Valsartan, Entresto®

Indikation: Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion



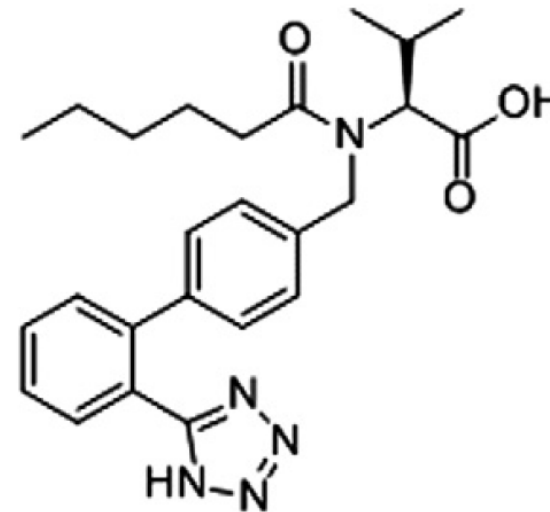
Sacubitril

Neprilysin-Inhibitor

Dosis: 97 mg 2mal/Tag oral

Orale Bioverfügbarkeit 60%

HWZ 11,5 Stunden



Valsartan

Angiotensinrezeptorblocker

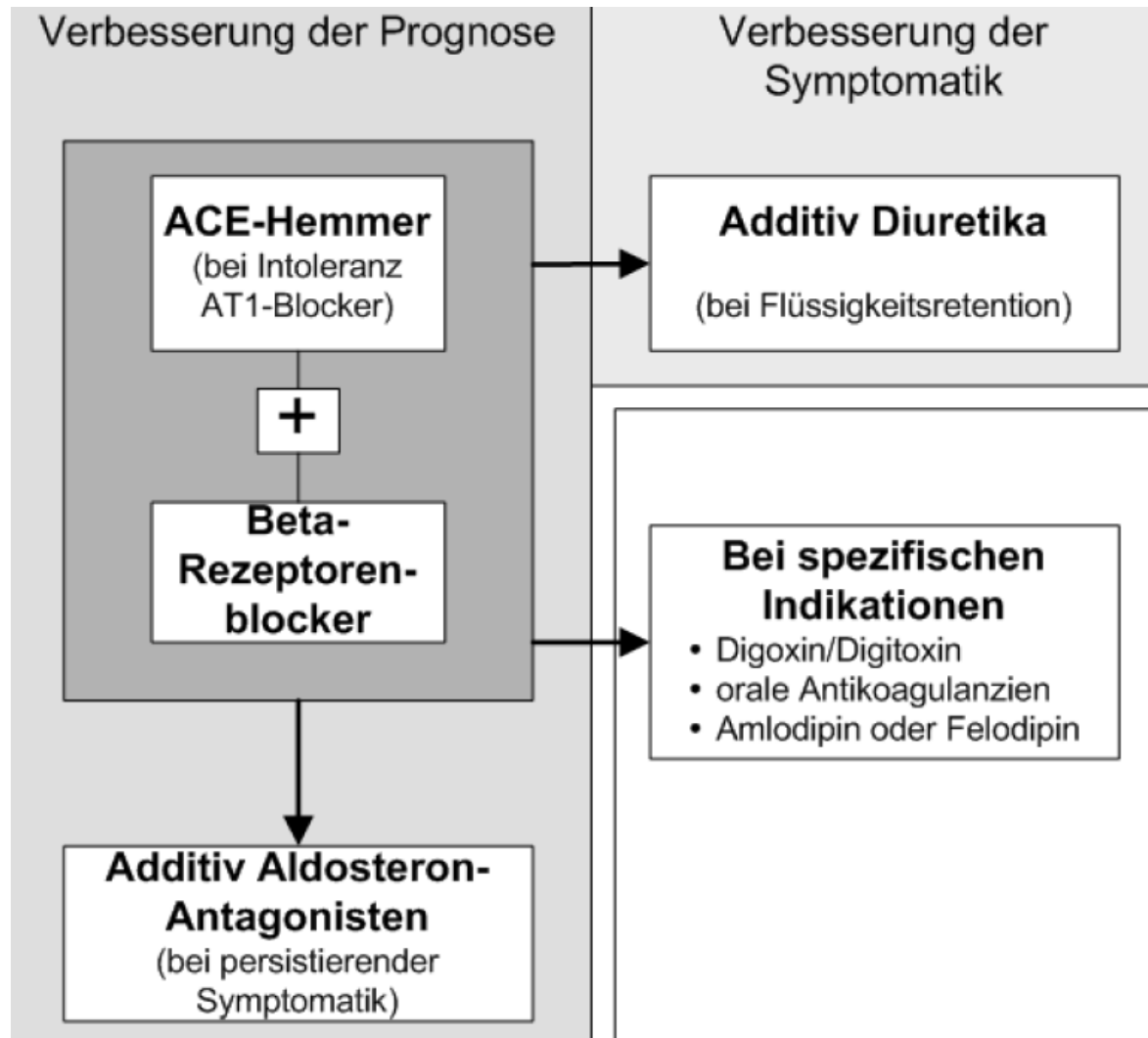
Dosis: 103 mg 2mal/Tag oral

Monotherapie 80–160 mg 2mal/Tag

Orale Bioverfügbarkeit 23%

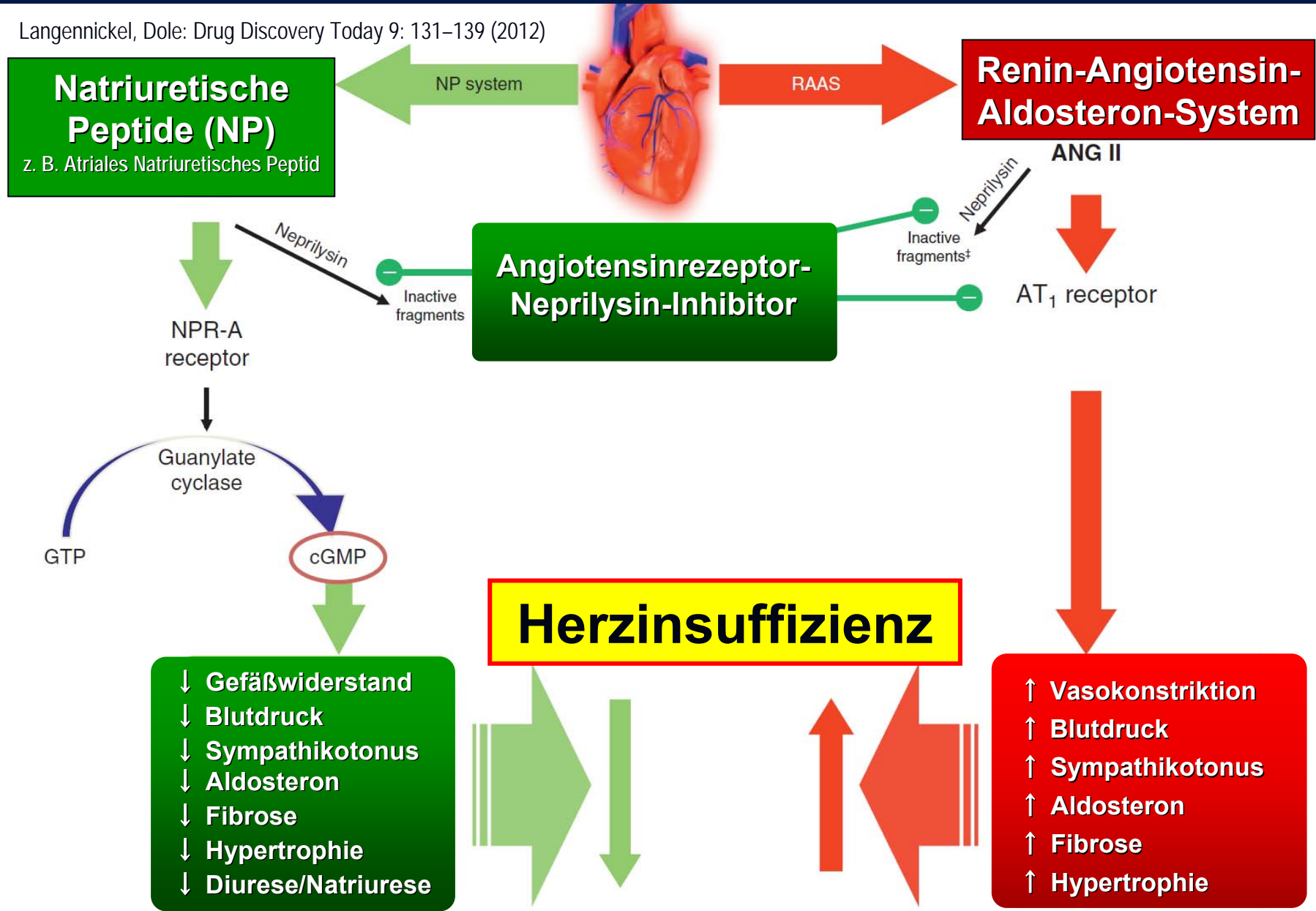
HWZ 9,9 Stunden

Chronische Herzinsuffizienz



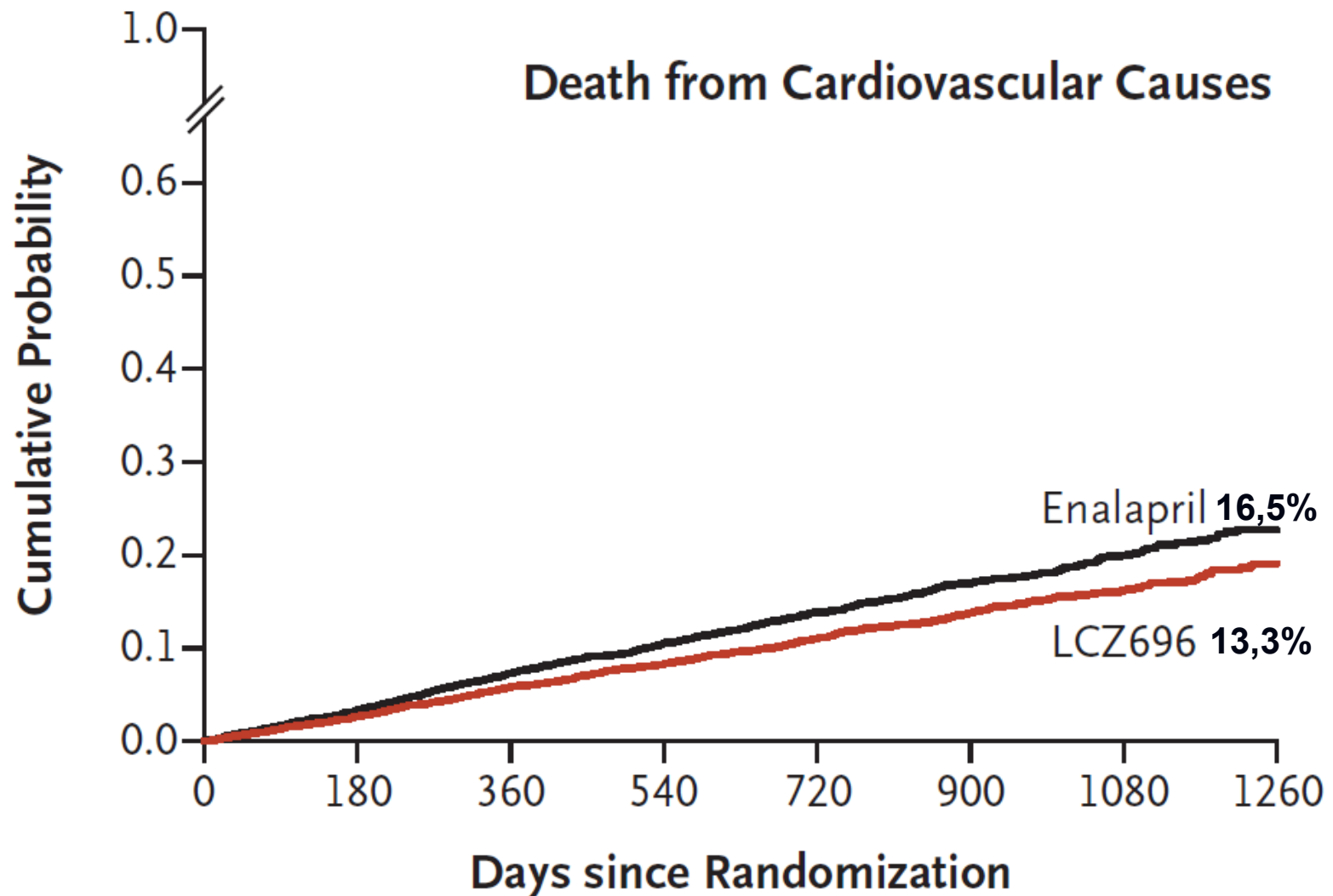
Chronische Herzinsuffizienz

Langenickel, Dole: Drug Discovery Today 9: 131–139 (2012)



Sacubitril-Valsartan bei Herzinsuffizienz

8442 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz NYHA II–IV, <40% Ejektionsfraktion, 64 Jahre, nach 27 Monaten beendet. McMurray et al. N Engl J Med 371: 993–1004 (2014), PARADIGM-HF



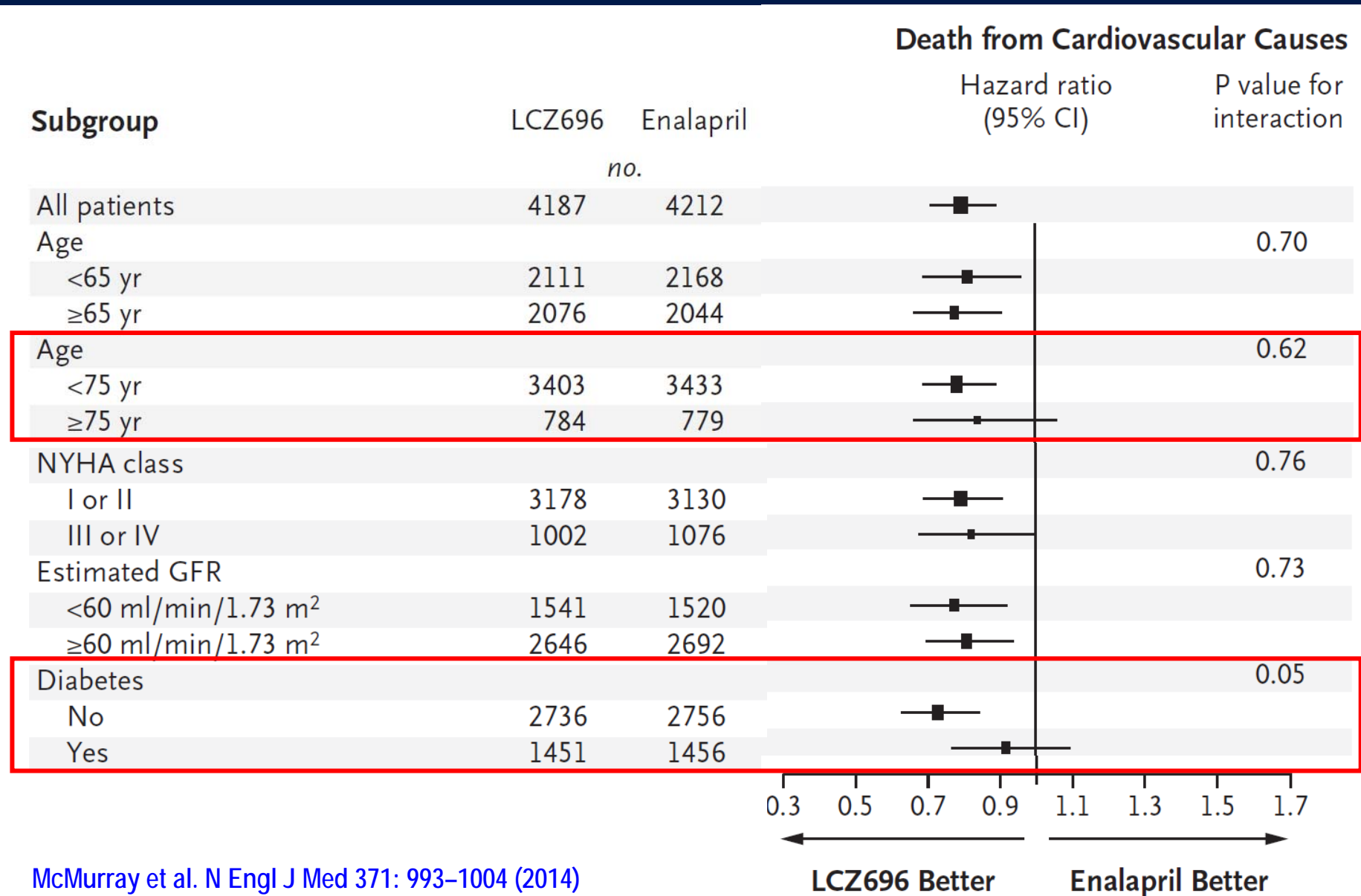
Sacubitril-Valsartan bei Herzinsuffizienz

8442 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz NYHA II–IV, <40% Ejektionsfraktion, 64 Jahre, nach 27 Monaten beendet. McMurray et al. N Engl J Med 371: 993–1004 (2014), PARADIGM-HF

Table 3. Adverse Events during Randomized Treatment.*

Event	LCZ696 (N = 4187)	Enalapril (N = 4212)	P Value
	no. (%)		
Hypotension			
Symptomatic	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Symptomatic with systolic blood pressure <90 mm Hg	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
Elevated serum creatinine			
≥2.5 mg/dl	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 mg/dl	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10
Elevated serum potassium			
>5.5 mmol/liter	674 (16.1)	727 (17.3)	0.15
>6.0 mmol/liter	181 (4.3)	236 (5.6)	0.007
Cough	474 (11.3)	601 (14.3)	<0.001
Angioedema†			
No treatment or use of antihistamines only	10 (0.2)	5 (0.1)	0.19
Use of catecholamines or glucocorticoids without hospitalization	6 (0.1)	4 (0.1)	0.52
Hospitalization without airway compromise	3 (0.1)	1 (<0.1)	0.31
Airway compromise	0	0	—

Sacubitril-Valsartan bei Herzinsuffizienz



McMurray et al. N Engl J Med 371: 993–1004 (2014)

Nutzenbewertung: Sacubitril-Valsartan

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Sacubitril/Valsartan**

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Juni 2016 (BAnz AT 18.07.2016 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan wie folgt ergänzt:

Sacubitril/Valsartan

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

Entresto[®] wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber ACE-Hemmer (Enalapril) in Kombination mit einem Betablocker:

Patienten ohne Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patienten mit Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

ESC-Leitlinie: Sacubitril-Valsartan

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Eur Heart J 37: 2129–2200 (2016)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Diuretics		
Diuretics are recommended in order to improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion.	I	B
Diuretics should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients with signs and/or symptoms of congestion.	IIa	B
Angiotensin receptor neprilysin inhibitor		
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA ^d	I	B
If-channel inhibitor		
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization or cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35%, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIa	B
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35%, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm who are unable to tolerate or have contra-indications for a beta-blocker. Patients should also receive an ACE-I (or ARB) and an MRA (or ARB).	IIa	C
ARB		
An ARB is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients unable to tolerate an ACE-I (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).	I	B

Bewertung: Sacubitril-Valsartan, Entresto®

- **Indikation:** Symptomatische chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
- **Vorteile:** Mortalität um 20% versus Enalapril gesenkt. Beträchtlicher Zusatznutzen ohne Diabetes (G-BA 16. Juni 2016)
- **Nachteile:** Häufiger Hypotonie

- **DDD-Bruttokosten**

Entresto® 196 Filmtbl. 200 mg (DDD 400 mg)	692,45 €	2.579 €/Jahr*
Valsartan dura® 98 Filmtbl. 80 mg	21,16 €	79 €/Jahr
Enalapril AbZ 100 Tbl. 10 mg (DDD 10 mg)	12,01 €	44 €/Jahr
Bisoprolol AbZ 100 Tbl. 100 mg (DDD 10 mg)	15,57 €	57 €/Jahr
Spironolacton AL 100 Tbl. 50 mg (DDD 75 mg)	20,48 €	112 €/Jahr

*553.000 –1.370.000 Herzinsuffizienzpatienten → **1,4 bis 3,5 Mrd. €**

Sacubitril-Valsartan, Entresto®

CHRONISCHE HERZINSUFFIZIENZ

Viel Zustimmung für Entresto

Seit Januar 2016 steht in Deutschland das Herzmedikament Entresto (Sacubitril/Valsartan) zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zur Verfügung. Bereits wenige Monate nach Zulassung wurde die Substanz, ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI), mit dem höchsten Empfehlungsgrad (Klasse 1) in die Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften aufgenommen. Im Juni 2016 attestierte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Entresto einen Zusatznutzen für alle Patienten entsprechend der zugelassenen Indikation. Für die Mehrheit der Patienten, solche ohne Diabetes mellitus, wurde der Zusatznutzen als „beträchtlich“ klassifiziert.

Für die kleinere Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus sieht er einen geringen Zusatznutzen.

Basis dieses breiten Zuspruchs für Entresto bilden die Daten von PARADIGM-HF, der mit 8442 Teilnehmern



größten bis dato durchgeführten klinischen Herzinsuffizienz-Studie. Diese zeigt die statistisch hochgradige und klinisch bedeutsame Überlegenheit des ARNI im Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril. Konkret zeigt sich dies in einem verminderten Risiko kardiovaskulär bedingter Sterbefälle um 20 % und einer 21 %-igen Reduktion der Krankenhausaufenthalte

aufgrund von Herzinsuffizienz (McMurray, N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993–1004).

Bestätigt werden die guten Studienergebnisse durch zahlreiche positive Rückmeldungen aus der Praxis: „Immer wieder berichten uns Ärzte, dass Patienten, die in ihrem Alltag bis dahin stark eingeschränkt waren, nach der Umstellung auf Entresto bereits nach kurzer Zeit eine deutliche Verbesserung erleben“, erläutert Prof. Dr. Lothar Färber, Medizinischer Direktor der Novartis Pharma GmbH.

Auf den Beschluss des G-BA folgen nun die bis zu sechsmonatigen Verhandlungen mit dem Spitzenverband Bund der gesetzlichen Krankenkassen über den Erstattungsbetrag von Entresto. Novartis ist darüber hinaus offen für selektive Vertragsgespräche und konnte bereits Verträge mit einer Reichweite von deutlich über 50 Prozent aller gesetzlich Versicherten mit Krankenkassen abschließen.

Quelle: Novartis Pharma GmbH, www.novartis.de

Therapie der Hepatitis C

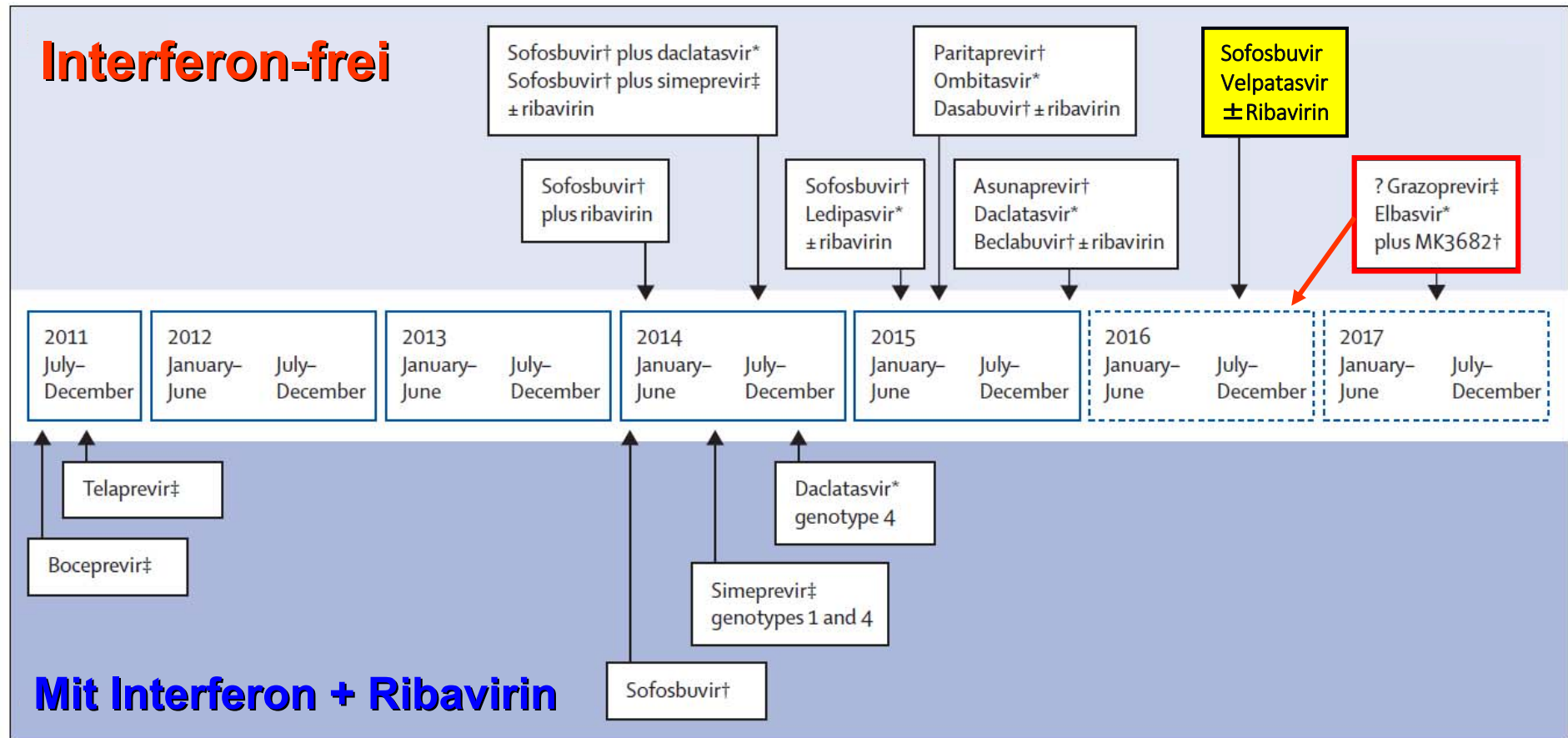


Figure 2: Treatment of HCV in 2015 (including protease, NS5B, and NS5A inhibitors that are approved or are about to be approved)

*NS5A inhibitor. ‡NS5B inhibitor. ‡Protease inhibitor.

Webster D et al: Lancet 385: 1124–1135 (2015)

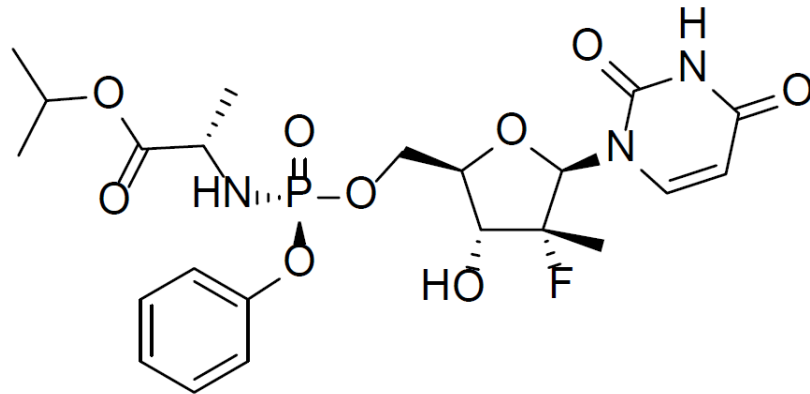
Verordnung von Lebertherapeutika 2015

■ **Tabelle 33.3 Verordnungen von Lebertherapeutika 2015.** Angegeben sind die 2015 verordneten Tagesdosen, die Änderungen gegenüber 2014 und die mittleren Kosten je DDD 2015 von Präparaten mit mindestens 25.000 DDD.

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Nettokosten in €
Antivirale Substanzen				
Baraclude (Hepatitis B)	Entecavir	2,49	(+6,9)	16,68 41,5 Mio. €
Harvoni	Sofosbuvir Ledipasvir	0,99	(>1000)	735,41
Ribavirin-ratiopharm	Ribavirin	0,43	(+64,2)	22,17
Sovaldi	Sofosbuvir	0,41	(-34,9)	616,59
Viekirax	Ombitasvir Paritaprevir Ritonavir	0,27	(neu)	572,37
Exviera	Dasabuvir	0,24	(neu)	55,79
Daclinza	Daclatasvir	0,19	(+41,4)	452,73
Copegus	Ribavirin	0,16	(-51,8)	22,21
Pegasys	Peginterferon alfa-2a	0,14	(-75,1)	38,05
PegIntron	Peginterferon alfa-2b	0,07	(-51,5)	33,83
Olysio	Simeprevir	0,03	(-70,0)	363,07
		5,42	(+20,1)	240,99 1,31 Mrd. €

Sofosbuvir-Velpatasvir, Epclusa®

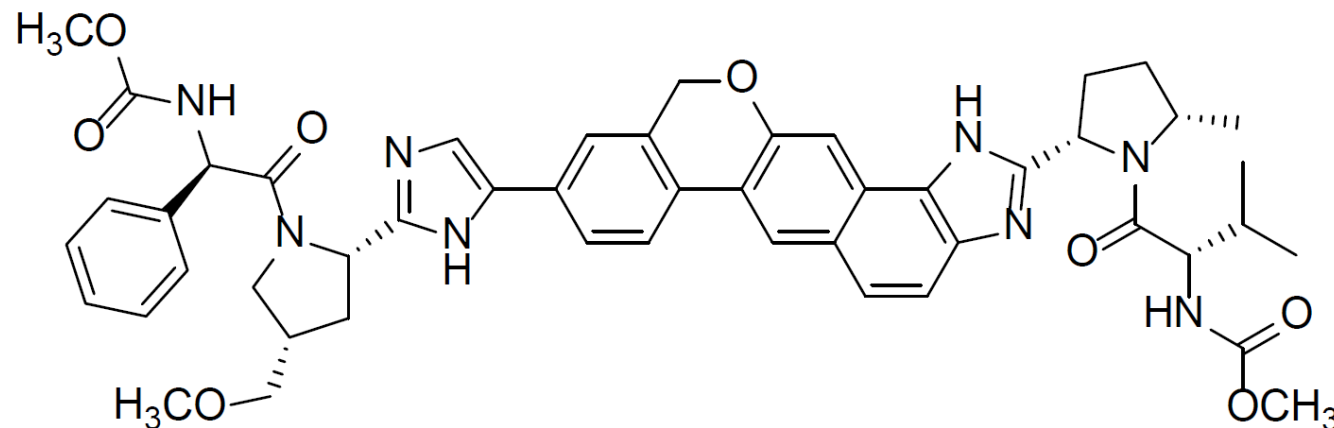
Indikation: Chronische Hepatitis C



Sofosbuvir Polymerase- Inhibitor (NS5B)

IC₅₀ 15–110 nmol/l

Dosis: 400 mg/Tag oral
unabhängig von Mahlzeit
HWZ 25 Std. (Metabolit)

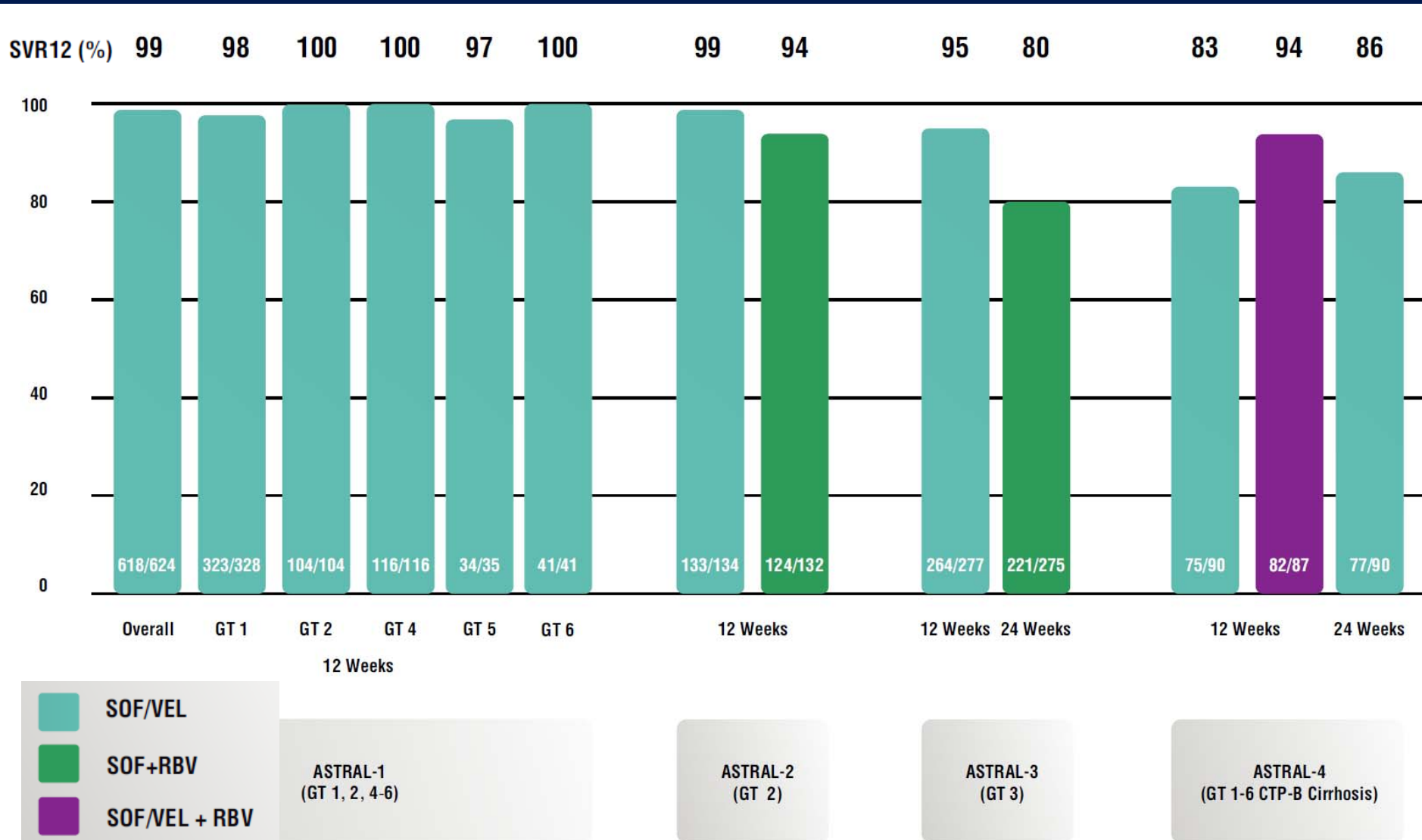


Velpatasvir NS5A-Inhibitor (Replikation)

IC₅₀ 0,002–0,016 nmol/l

Dosis: 100 mg/Tag oral
unabhängig von Mahlzeit
HWZ 15 Std.

Sofosbuvir-Velpatasvir, Epclusa®



Asselah T et al.: Liver Int 36 (Suppl S1): 47-57 (2016)

Sofosbuvir-Velpatasvir, Epclusa®

Table 3. Discontinuations, Adverse Events, and Hematologic Abnormalities.

Event	Placebo (N = 116)	Sofosbuvir- Velpatasvir (N = 624)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Discontinuation of treatment owing to an adverse event	2 (2)	1 (<1)
Serious adverse event*	0	15 (2)
Any adverse event	89 (77)	485 (78)
Common adverse events†		
Headache	33 (28)	182 (29)
Fatigue	23 (20)	126 (20)
Nasopharyngitis	12 (10)	79 (13)
Nausea	13 (11)	75 (12)
Insomnia	11 (9)	50 (8)

Elbasvir-Grazoprevir, Zepatier®

Hepatitis C

421 bisher unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1, 4, 6), 22% Zirrhose, 12 Wochen Therapie. Zeuzem et al. Ann. Intern Med 163: 1–13 (2015)

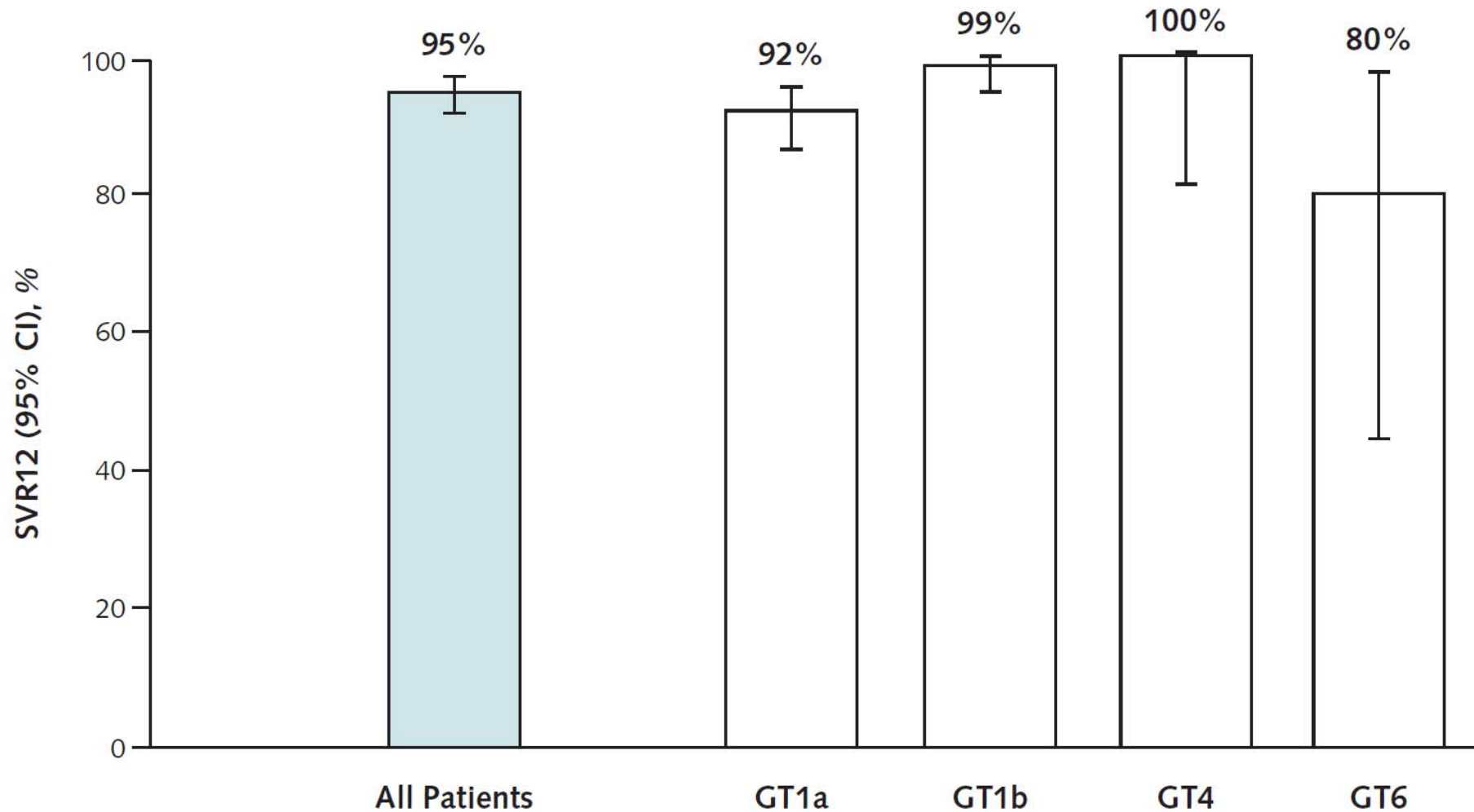


Figure 3. Rates of sustained virologic response at the primary end point (12 weeks after cessation of study therapy).

Neue Hepatitis C-Therapeutika 2016

Sofosbuvir-Velpatasvir Epclusa® (Gilead)

Markteinführung 1. August 2016

4.1 Anwendungsgebiete

Epclusa wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Elbasvir-Grazoprevir Zepatier® (MSD)

Markteinführung 15. Dezember 2016

4.1 Anwendungsgebiete

ZEPATIER wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die Wirksamkeit von ZEPATIER ist bei den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 nicht gezeigt worden. Die Anwendung von ZEPATIER wird bei mit diesen Genotypen infizierten Patienten nicht empfohlen. **GT1 62%, GT4 3%**

Bewertung Sofosbuvir-Velpatasvir, Epclusa®

- **Indikation:** Chronische Hepatitis C
- **Vorteile:** Pangenotypische Kombination (GT 1–6), nach 12 Wochen 95–100% SVR. G-BA bewertete 9 Subgruppen, kein Zusatznutzen bei 6 Subgruppen, GT 2 gering, GT 3 beträchtlich, dekompensierte Zirrhose nicht quantifizierbar.
- **Nebenwirkungen:** Kopfschmerzen etc. wie Placebo.

- **DDD-Bruttokosten**

Epclusa® 28 Filmtbl. 400/100 mg (DDD 1 Tbl.)	22.260,88 €	66.783 €/12 Wo.*
Harvoni® 28 Filmtbl. 400/90 mg (DDD 1 Tbl.)	20.026,02 €	60.078 €/12 Wo.
Zepatier® 28 Filmtbl. 100/50 mg (DDD 1 Tbl.)	11.796,59 €	35.390 €/12 Wo.

*74.100 Patienten Hepatitis C → **4,9 Mrd. €**

2015 wurden 25 000 Patienten mit Kosten von 1,3 Mrd. € behandelt.

Therapiehinweis chronische Hepatitis C



Internet: <http://www.gpe-bw.de/facharztgruppen/fachaerztliche-internisten/hepatitis-c/>

4. Therapieoptionen

Stand 5. Dezember 2016

4.1. Therapienaive Patienten

4.1.1 Therapienaive Patienten ohne/mit Leberfibrose aber ohne kompensierter Leberzirrhose

4.1.1.1. Genotyp 1a, therapienaiv ohne/mit Leberfibrose aber ohne Leberzirrhose

Therapieschema der ersten Wahl:

Ausgangsviruslast < 800.000 IU/ml und ohne bestimmte NS5A-RAV gemäß Zulassung:

Elbasvir / Grazoprevir (Zepatier[®]) über 12 Wochen

Ausgangsviruslast 800.000 - 6.000.000 IU/ml:

Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni[®]) über 8 Wochen

Ausgangsviruslast > 6.000.000 IU/ml oder mit bestimmter NS5A-RAV gemäß Zulassung:

Elbasvir / Grazoprevir (Zepatier[®]) + Ribavirin über 16 Wochen