



Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
(AMK) und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
11. Juli 2015 in Berlin



Neue Arzneimittel 2014/2015

eine kritische Bewertung

Ulrich Schwabe*

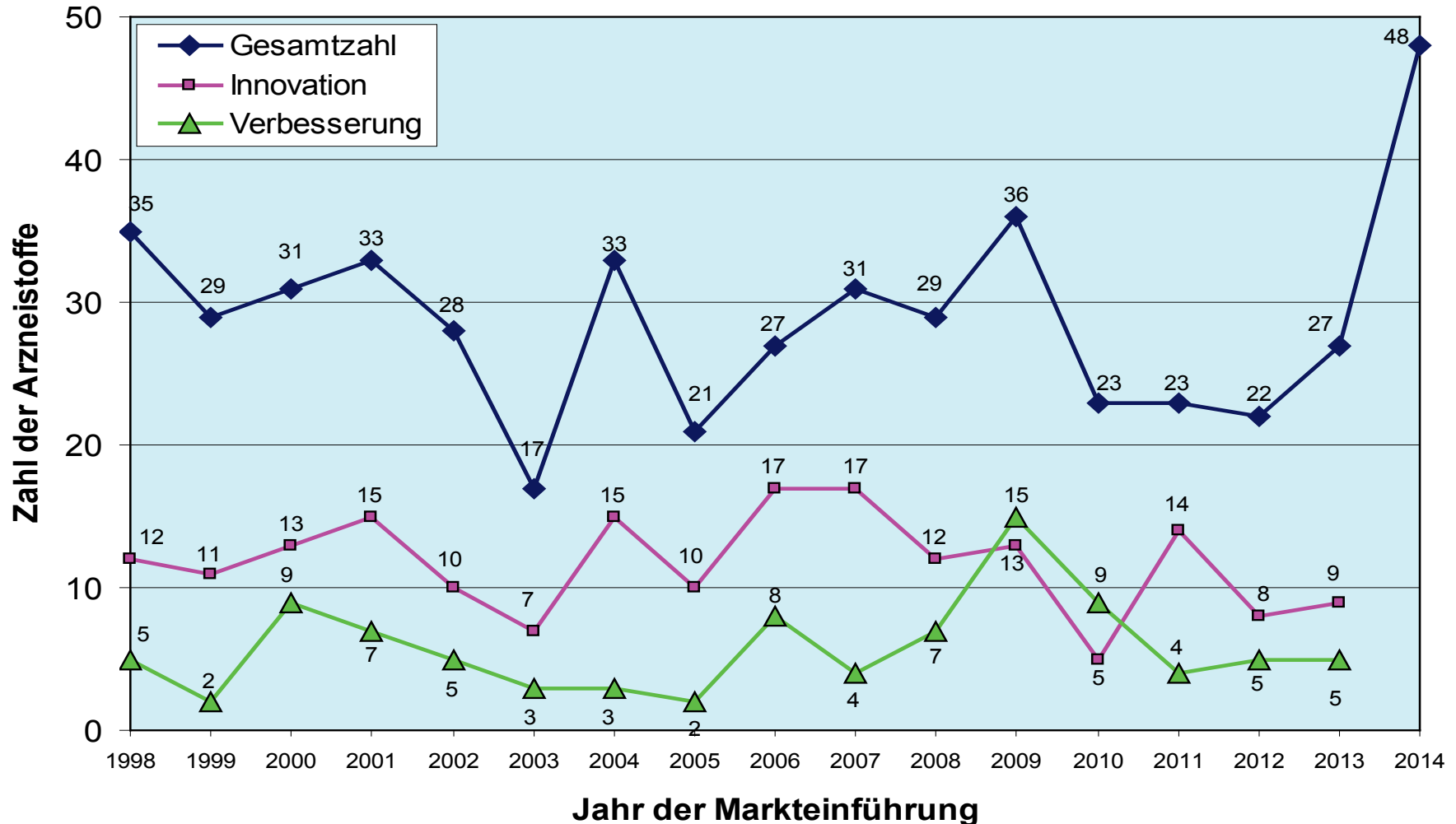
Pharmakologisches Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

***Interessenkonflikte:** 2011–2014 Teilnahme an Advisory Boards von Ammirall Hermal, Aspera Pharmamarketing, AstraZeneca, Bayer, Bridgehead International, Bristol Myers Squibb, Celgene, Evidera, GlaxoSmithKline, Gerson Lehrmann Group, Heron Evidence, Hoffmann-La Roche, ICON Clinical Research, IMS Health, Kantar Health, Medical Marketing Economics, Novartis Pharma, PMRA Consulting, PriceSpective, Simon Kucher & Partner, TEVA-ratiopharm, Takeda.

Markteinführung neuer Arzneistoffe

Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2014

Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2014). Bewertung nach Fricke: A Innovation, B Verbesserung, C Analogpräparat, D unklarer therapeutischer Stellenwert



Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2014

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Indikation
9 Orphan-Arzneimittel			
Albiglutid	Eperzan [®] 01.10.2014	GlaxoSmithKline	Typ-2-Diabetes mellitus
Alipogentiparvovec Orphan	Glybera [®] 01.11.2014	Uniqure	Lipoprotein-Lipase-Defizienz Gentherapie
Ataluren Orphan	Translarna [®] 1.11.2014	PTC Therapeutics	Duchenne Muskeldystrophie
Avanafil	Spedra [®] 01.03.2014	Berlin-Chemie	Erektile Dysfunktion
Bedaquilin Orphan	Sirturo [®] 15.05.2014	Janssen	Multiresistente pulmonale Tuberkulose
Cabozantinib Orphan	Cometriq [®] 01.08.2014	SOBI	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
Canagliflozin	Invokana [®] 15.03.2014	Janssen	Typ-2-Diabetes mellitus
Ceftobiprolmedocartil	Zevtera [®] 01.10.2014	Basilea	Nosokomiale und ambulant erworbene Pneumonie
Cholsäure Orphan	Orphacol [®] 15.05.2014	Laboratoires CTRS	Angeborener Mangel von 3 β -Hydroxy- Δ 5-C27-Steroid-Oxidoreduktase oder Δ 4-3-Oxosteroid-5 β -Reduktase
Cobicistat	Tybost [®] 01.04.2014	Gilead	Pharmakokinetischer Verstärker von Atazanavir oder Darunavir zur antiretroviralen Kombinationstherapie bei HIV
Daclatasvir	Daklinza [®] 01.09.2014	BristolMyersSquibb	Chronische Hepatitis C 1. Replikationsinhibitor (NS5A)
Defibrotid Orphan	Defitelio [®] 01.03.2014	Gentium	Schwere hepatische venookklusive Erkrankung bei hämatopoetischer Stammzelltransplantation
Delamanid Orphan	Deltyba [®] 01.06.2014	Otsuka	Multiresistente Lungentuberkulose
Dexlansoprazol	Dexilant [®] 15.04.2014	Takeda	Erosive Refluxösophagitis, Sodbrennen
Dimethylfumarat	Tecfidera [®] 1.03.2014	Biogen idec	Schubförmig remittierende multiple Sklerose
Dolutegravir	Tivicay [®] 15.02.2014	ViiV Healthcare	HIV-Infektion
Eisen(III)oxihydroxid	Velphoro [®] 10.10.2014	Vifor Fresenius Medical	Serumphosphatkontrolle bei chronischer Nierenkrankheit
Elosulfase alfa Orphan	Vimizim [®] 01.06.2014	Biomarin Europe	Mucopolysaccharidase Typ IVA (Morquio A Syndrom)
Empagliflozin	Jardiance [®] 15.8.2014	Boehringer Ingelheim	Typ-2-Diabetes mellitus
Influenzaimpfstoff	Aflunov [®] 01.03.2014	Novartis	Aktive Immunisierung gegen H5N1-Influenza-A-Virus
Insulin degludec	Tresiba [®] 01.05.2014	Novo Nordisk	Diabetes mellitus
Ibrutinib Orphan	Imbruvica 15.11.2014	Janssen	Mantelzell-Lymphom, chronische lymphatische Leukämie
Idelalisib	Zydelig [®] 15.10.2014	Gilead	Chronische lymphatische Leukämie, follikuläres Lymphom
Ledipasvir + Sofosbuvir	Harvoni [®] 15.12.2014	Gilead	Chronische Hepatitis C 2. Replikationsinhibitor (NS5A)

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2014

Wirkstoff	15 Orphan-Arzneimittel	Präparat	Hersteller	Indikation
Lurasidon		Latuda [®] 01.09.2014	Takeda	Schizophrenie
Levosimendan		Simdax [®] 01.02.2014	Orion Pharma	Akut dekompensierte schwere chronische Herzinsuffizienz
Macitentan	Orphan	Opsumit [®] 01.02.2014	Actelion	Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
Metyrapon		Metopiron [®] 15.12.2014	HRA Pharma	Diagnostikum und Therapeutikum beim Cushing-Syndrom
Mirabegon		Betmiga [®] 01.06.2014	Astellas	Imperativer Harndrang, Dranginkontinenz bei überaktiver Blase
Nalmefen		Selincro [®] 01.09.2014	Lundbeck	Reduktion des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigkeit
Obinotuzumab	Orphan	Gazyvaro [®] 15.08.2014	Roche	Chronische lymphatische Leukämie
Olodaterol		Striverdi [®] 15.5.2014	Boehringer Ingelheim	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
Peginterferon beta-1a		Plegridy [®] 01.09.2014	Biogen idec	Schubförmig remittierende multiple Sklerose
Propranolol	Neue Indikation	Hämangiol [®] 1.9.2014	Pierre Fabre	Proliferative infantile Hämangiome
Proteolyt. Enzymkonzentrat	Orphan	NexoBrid [®] 01.09.2014	MediWound	Verbrennungsschorf bei tiefen thermischen Verletzungen
Riociguat	Orphan	Adempas [®] 01.05.2014	Bayer	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, pulmonale arterielle Hypertonie
Siltuximab	Orphan	Sylvant [®] 15.06.2014	Janssen	Multizentrische Castleman-Krankheit
Simeprevir		Olysio [®] 15.06.2014	Janssen	Chronische Hepatitis C 3. Proteaseinhibitor
Simoctocog alfa		Nuwiq [®] 15.11.2014	Octapharma	Hämophilie A
Sipuleucel-T		Provenge [®] 01.10.2014	Astellas	metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
Sofosbuvir		Sovaldi [®] 15.02.2014	Gilead	Chronische Hepatitis C 1. Polymeraseinhibitor
Teduglutid	Orphan	Revestive [®] 01.09.2014	NPS Pharma	Kurzdarmsyndrom
Televancin		Vibativ [®] 01.09.2014	Astellas	Nosokomiale Pneumonie
Trametinib		Mekinist [®] 01.08.2014	GlaxoSmithKline	Metastasiertes Melanom mit V600 Mutation
Trastuzumab Emtansin		Kadcyla [®] 01.01.2014	Roche	HER2-positiver, lokal fortgeschritt. oder metastasierter Brustkrebs
Turoctocog alfa		NovoEight [®] 15.01.2014	Novo Nordisk	Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A
Umclidiniumbromid		Incruse [®] 01.05.2014	GlaxoSmithKline	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
Vedolizumab		Entyvio [®] 15.07.2014	Takeda	Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
Vilanterol + Fluticasonfuroat		Relvar [®] 01.01.2014	GlaxoSmithKline	Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

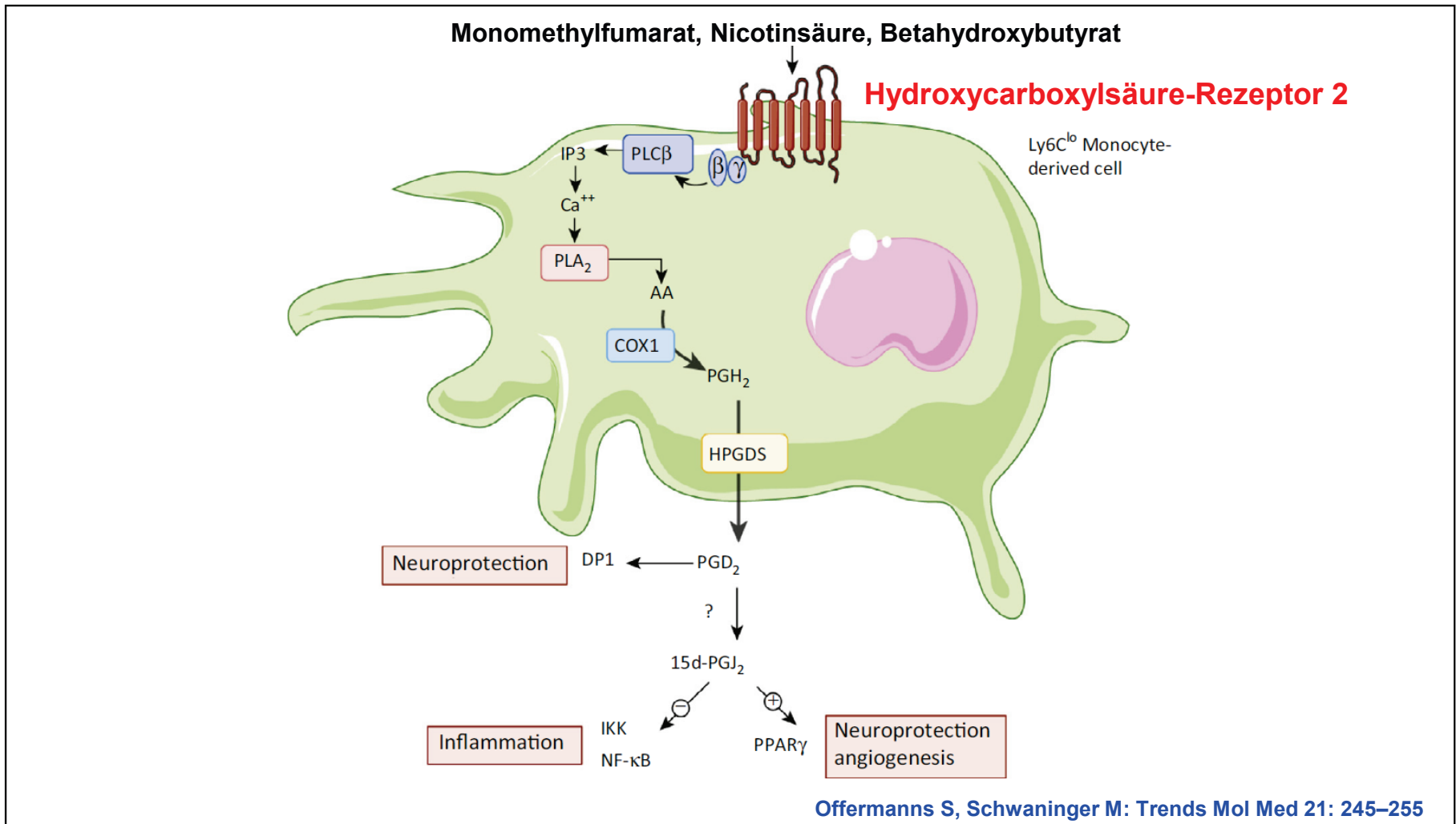
Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2015

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Indikation
Apremilast	Otezla [®] 15.02.2015	Celgene	Psoriasis-Arthritis, Psoriasis
Ceritinib	Zykadia [®] 01.02.2015	Novartis	ALK-positives, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)
Dasabuvir	Exviera [®] 15.02.2015	AbbVie	Chronische Hepatitis C kombiniert mit anderen Arzneimitteln 2. Polymeraseinhibitor
Dulaglutid	Trulicity [®] 01.02.2015	Lilly	Typ 2 Diabetes
Eliglustat	Cerdelga [®] 01.04.2015	Genzyme	Morbus Gaucher Typ 1
Ivermectin	Soolantra [®] 01.06.2015	Galderma	Papulopustulöse Rosazea
Lenvatinib	Lenvima [®] 01.02.2015	Eisai	Metastasiertes Schilddrüsenkarzinom
Nintedanib	Vargatef [®] 01.01.2015	Boehringer	Metastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom mit Adenomhistologie als Zweitlinientherapie
Nonacog gamma	Rixubis [®] 01.04.2015	Baxter	Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)
Olaparib Orphan	Lynparza [®] 01.06.2015	AstraZeneca	Platin-sensitives epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom
Ombitasvir	in Viekirax [®] 15.02.2015	AbbVie	Chronische Hepatitis C kombiniert mit anderen Arzneimitteln 3. Replikationsinhibitor
Paritaprevir	in Viekirax [®] 15.02.2015	AbbVie	Chronische Hepatitis C kombiniert mit anderen Arzneimitteln 4. Proteaseinhibitor
Ramucirumab Orphan	Cyramza [®] 01.02.2015	Lilly	Fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens und gastroösophagealen Übergangs als Zweitlinientherapie
Safinamid	Xadago [®] 15.05.2015	Zambon	Morbus Parkinson als Zusatztherapie
Secukinumab	Cosentyx [®] 01.06.2015	Novartis	Mittelschwere bis schwerer Plaque-Psoriasis

Arzneimittel für multiple Sklerose

Tabelle 2.8: Arzneimittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. Angegeben sind Jahr der Einführung, Halbwertszeit (HWZ), definierte Tagesdosis (DDD) und Jahresbruttokosten. [Arzneiverordnungs-Report 2015](#) (im Druck)

Wirkstoff (Präparat)	Präparat	Einführung	HWZ	DDD	Kosten/Jahr €
Betainterferone					
Interferon beta-1a	Avonex	1997	10 h	4,3 µg s.c.	21.166
	Rebif	1998	10 h	18,86 µg s.c.	23.046
Interferon beta-1b	Betaferon	1996	5 h	4 Mio. E s.c.	19.425
	Extavia	2008	5 h	4 Mio. E s.c.	16.790
Peginterferon beta-1a	Plegridy	2014	78 h	125 µg/14 d s.c.	23.050
Polypeptidgemisch					
Glatirameracetat	Copaxone	2001	3–5 h	20 mg s.c.	20.294
Orale Multiple-Sklerosemittel					
Fingolimod	Gilenya	2011	6–9 d	0,5 mg oral	22.247
Teriflunomid	Aubagio	2013	18–19 d	14 mg oral	14.407
Dimethylfumarat	Tecfidera	2014	1 h	480 mg oral	15.936
α4-Integrintagonist					
Natalizumab	Tysabri	2006	16 d	10 mg i.v.	31.105
Immunsuppressivum					
Mitoxantron	Ralenova	2002	9 d	240 µg s.c.	1.117
CD52-Antikörper					
Alemtuzumab	Lemtrada	2013	4–5 d	130 µg i.v.	42.771

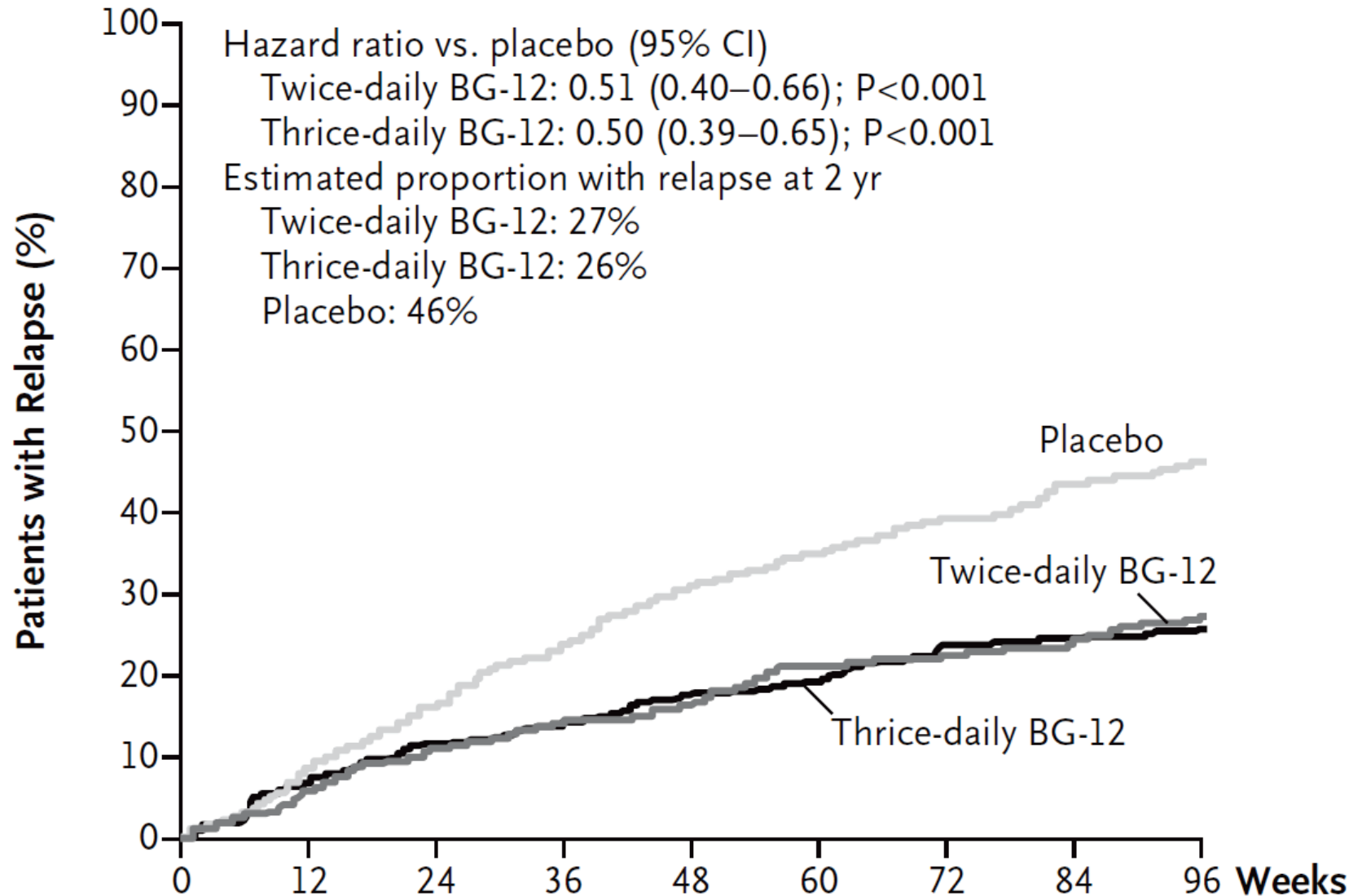


Offermanns S, Schwaninger M: Trends Mol Med 21: 245–255

Figure 2. Potential mechanisms of HCA₂-mediated neuroprotection. Lymphocyte antigen 6 complex (Ly6C)^{lo} monocyte-derived cells express HCA₂ and are present in the ischemic brain. Activation of HCA₂ has been shown to elevate intracellular Ca²⁺ levels in monocyte-derived cells through a pathway involving G protein βγ subunits, phospholipase Cβ (PLCβ), and inositol-1,4,5-trisphosphate (IP3). An increase in Ca²⁺ stimulates phospholipase A₂ (PLA₂) to release arachidonic acid (AA), which is metabolized by cyclooxygenase 1 (COX1) to prostaglandin H₂ (PGH₂) and then by hematopoietic prostaglandin D synthase (HPGDS) to prostaglandin D₂ (PGD₂). PGD₂ has been reported to exert neuroprotective effects through its receptor DP1. Furthermore, it is converted to 15-deoxy-Δ^{12,14} prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂), which inhibits the proinflammatory action of IκB kinase (IKK) upstream of nuclear factor kappa B (NF-κB) and activates the neuroprotective and proangiogenic transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ).

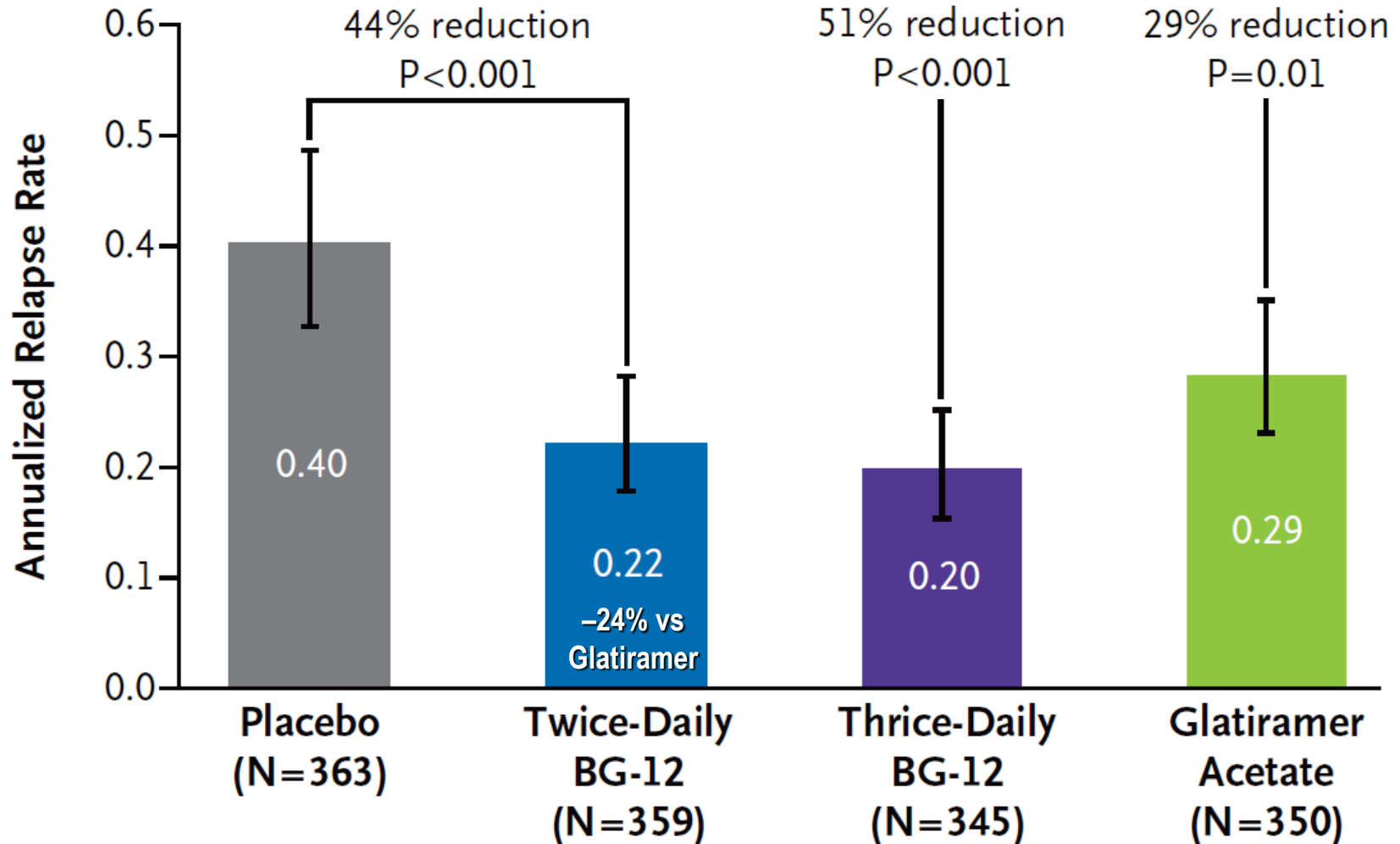
Vergleich Dimethylfumarat und Placebo

1234 Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose, Alter 38,5 J.; 1,3 Schübe/Jahr.
Primärer Endpunkt: Schubrate in 2 Jahren. Gold R et al: N Engl J Med 367: 1098–1107 (2012) DEFINE



Vergleich Dimethylfumarat und Glatiramer

1292 Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose, Alter 37,3 J., 1,4 Schübe/Jahr.
Primärer Endpunkt annualisierte Schubrate. Fox et al: N Engl J Med 367: 1087–1097 (2012) CONFIRM



Vergleich Dimethylfumarat und Glatiramer

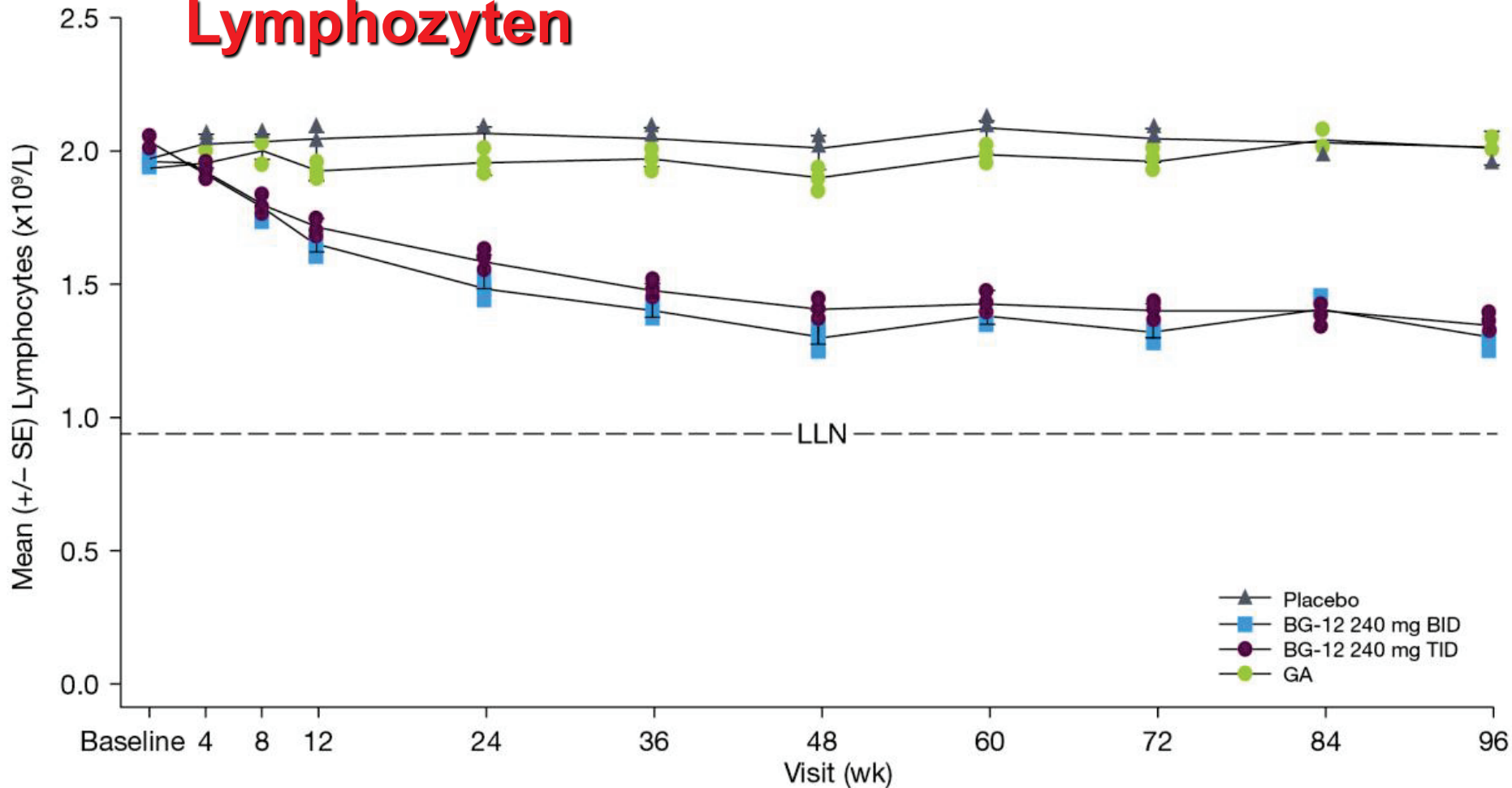
1292 Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose, Alter 37,3 J., 1,4 Schübe/Jahr.
 Primärer Endpunkt annualisierte Schubrate. Fox et al: N Engl J Med 367: 1087–1097 (2012) CONFIRM

Event	Placebo (N = 363)	Twice-Daily BG-12 (N = 359)	Thrice-Daily BG-12 (N = 344)*	Glatiramer Acetate (N = 351)*
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	333 (92)	338 (94)	316 (92)	304 (87)
Most common adverse events†				
Multiple sclerosis relapse	155 (43)	110 (31)	85 (25)	119 (34)
Flushing‡	13 (4)	110 (31)	83 (24)	6 (2)
Nasopharyngitis	58 (16)	62 (17)	63 (18)	51 (15)
Headache	49 (13)	52 (14)	46 (13)	46 (13)
Diarrhea‡	28 (8)	45 (13)	50 (15)	14 (4)
Urinary tract infection	42 (12)	52 (14)	41 (12)	46 (13)
Nausea‡	29 (8)	40 (11)	51 (15)	15 (4)
Upper respiratory tract infection‡	34 (9)	36 (10)	47 (14)	27 (8)
Back pain	33 (9)	35 (10)	36 (10)	32 (9)
Fatigue	33 (9)	37 (10)	33 (10)	30 (9)
Upper abdominal pain‡	17 (5)	36 (10)	33 (10)	4 (1)
Proteinuria	25 (7)	29 (8)	35 (10)	30 (9)
Depression	35 (10)	24 (7)	15 (4)	30 (9)
Adverse events leading to study-drug discontinuation	38 (10)	44 (12)	41 (12)	35 (10)
Death§	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)

Vergleich Dimethylfumarat und Glatiramer

1292 Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose, Alter 37,3 J., 1,4 Schübe/Jahr.
Primärer Endpunkt annualisierte Schuberate. Fox et al: N Engl J Med 367: 1087–1097 (2012) CONFIRM Appendix

Lymphozyten



LLN = lower limit of normal

Bewertung von Dimethylfumarat, Tecfidera®

**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)
Dimethylfumarat**

Vom 16. Oktober 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 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 16. Oktober 2014 (BAnz AT 11.11.2014 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dimethylfumarat wie folgt ergänzt:

Dimethylfumarat

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Dimethylfumarat (Tecfidera®) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist:

– Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Beta-Interferon 1a:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

PML unter Dimethylfumarat, Tecfidera®

MEDIZIN

Tecfidera: Todesfall durch progressive multifokale Leukenzephalopathie

Freitag, 7. November 2014

München – Die durch Dimethylfumarat erzielte Immunsuppression kann bei längerer Therapiedauer eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auslösen. Nachdem im letzten Jahr mehrere Fälle bei Psoriasis-Patienten berichtet wurden, ist es kürzlich erstmals unter der Therapie der multiplen Sklerose zu einer PML gekommen.

Ende Oktober teilte das krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) den Tod einer MS-Patientin mit, die im Rahmen von Studien 4,5 Jahre lang mit Dimethylfumarat behandelt worden war. Sie entwickelte unter der Behandlung eine schwerwiegende und lang anhaltende Lymphopenie. Sie hatte über 3,5 Jahre bestanden, war aber klinisch als nicht bedeutsam eingestuft worden, da die Leukozytenwerte während der gesamten Behandlung über 3.000/ μ l lagen und damit nicht wesentlich erniedrigt waren.

Internet: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/60798/Tecfidera-Todesfall-durch-progressive-multifokale-Leukenzephalopathie>

Bewertung von Dimethylfumarat, Tecfidera®

- **Indikation**

Schubförmig-remittierende multiple Sklerose

- **Vorteile:** Besser wirksam als Glatiramer (Copaxone®), Schubrate gesenkt: 44% versus 29% mit Glatiramer.

- **Nachteile:** Zusatznutzen nicht belegt (GBA 2014), Lymphozytenzahl gesenkt, erster PML-Todesfall.

- **DDD-Bruttokosten**

Tecfidera® 168 Kps. 240 mg (DDD 480 mg/d)	3.667,93 €	15.938 €/Jahr
Gilenya® 98 Kps. 0,5 mg (DDD 0,5 mg/d)	5.973,51 €	22.248 €/Jahr
Aubagio® 184 Kps. 14 mg (DDD 14 mg)	5.557,86 €	14.406 €/Jahr
Extavia® 45 Durchstechfl. 250 µg (DDD 125 µg)	4.140,11 €	16.790 €/Jahr

Antivirale Arzneimittel für Hepatitis C

Commentary

Current race in the development of DAAs (direct-acting antivirals) against HCV

Erik De Clercq *

Rega Institute for Medical Research, KU Leuven, Minderbroedersstraat 10, B-3000 Leuven, Belgium



ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 February 2014

Accepted 1 April 2014

Available online 13 April 2014

Chemical compounds studied in this article:

Telaprevir (PubChem CID: 3010818) **2011**

Boceprevir (PubChem CID: 10324367) **2011**

Faldaprevir (PubChem CID: 71300931)

Asunaprevir (PubChem CID: 16076883)

Vedroprevir (PubChem CID: 25167947)

Danoprevir (PubChem CID: 71301228)

Vaniprevir (PubChem CID: 24765256)

Sovaprevir (PubChem CID: 53362096)

Neceprevir (PubChem CID: 71301413)

Narlaprevir (PubChem CID: 11857239)

Simeprevir (PubChem CID: 24873435) **2014**

Daclatasvir (PubChem CID: 25154714) **2014**

Ledipasvir (PubChem CID: 67505836) **2014**

Sofosbuvir (PubChem CID: 45375808) **2014**

Mericitabine (PubChem CID: 16122663)

Deleobuvir (PubChem CID: 56948249)

Tegobuvir (PubChem CID: 23649154)

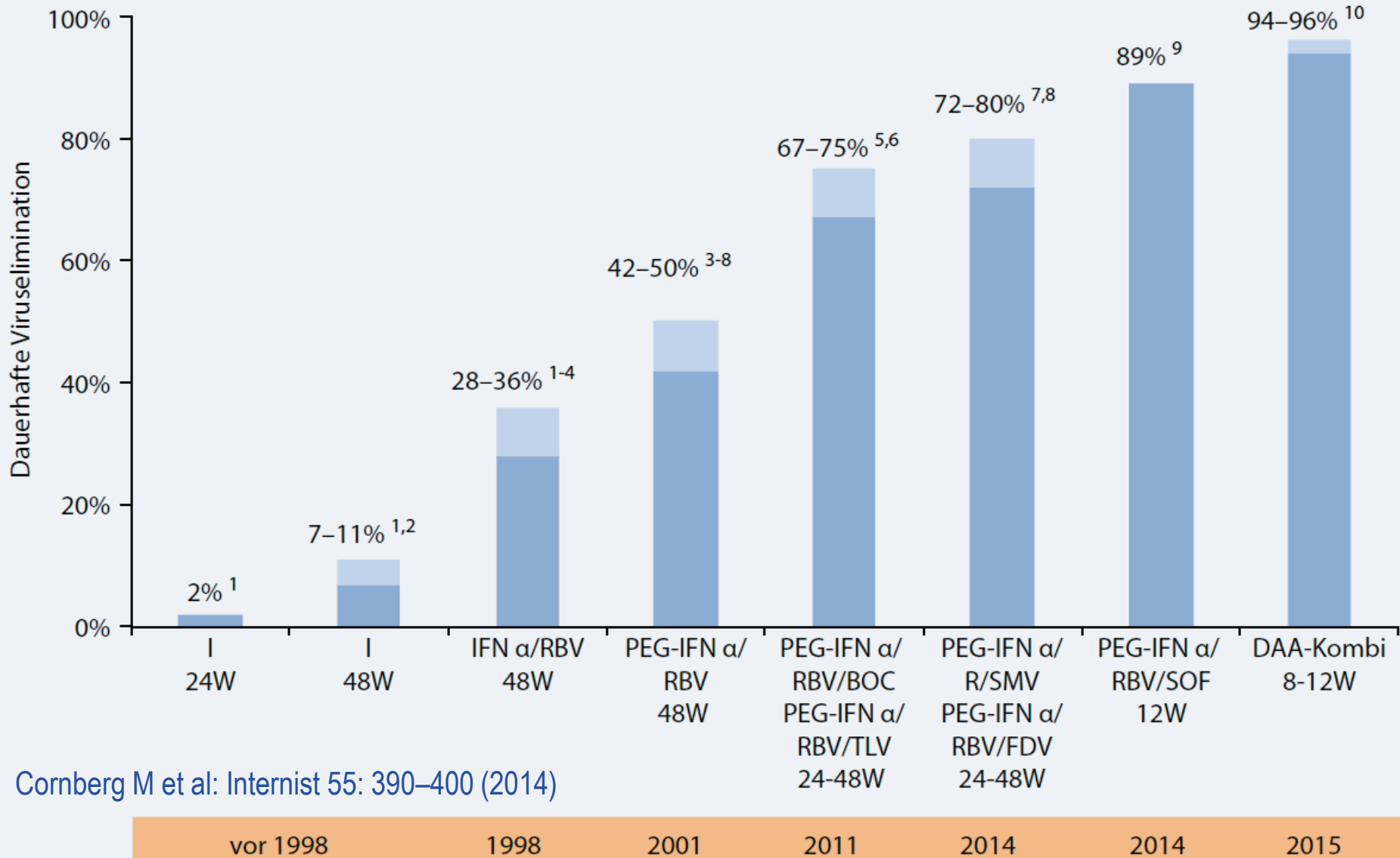
Setrobuvir (PubChem CID: 45136829)

ABSTRACT

The direct-acting antivirals (DAAs) currently in development for treatment of hepatitis C fall into four categories: (i) NS3/4A protease inhibitors: ABT-450/r, faldaprevir, asunaprevir, GS-9256, vedroprevir (GS-9451), danoprevir, MK-5172, vaniprevir, sozaprevir, ACH-2684, narlaprevir and simeprevir, in addition to those that are already developed [telaprevir (Incivek®) and boceprevir (Victrelis®)], (ii) NS5A protein inhibitors: ABT-267, daclatasvir, ledipasvir, ACH-2928, ACH-3102, PPI-668, AZD-7295, MK-8742, and GSK 2336805; (iii) NS5B (nucleoside-type) polymerase inhibitors: sofosbuvir (now approved by the FDA since 6 December 2013), GS-0938, mericitabine, VX-135, ALS 2158 and TMC 649128; (iv) NS5B (non-nucleoside-type) polymerase inhibitors: VX-222, ABT-072, ABT-333, deleobuvir, tegobuvir, setrobuvir, VCH-916, VCH-759, BMS-791325 and TMC-647055. Future drug combinations will likely exist of two or more DAAs belonging to any of the 4 categories, with the aim to achieve (i) pan-genotypic hepatitis C virus (HCV) activity, (ii) little or no risk for resistance; (iii) short duration (i.e. 12 weeks) of treatment, and (iv) a sustained viral response (SVR) and definite cure of the disease.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

Ersttherapie der Hepatitis C-Genotyp 1



Therapie der Hepatitis C im Jahre 2015

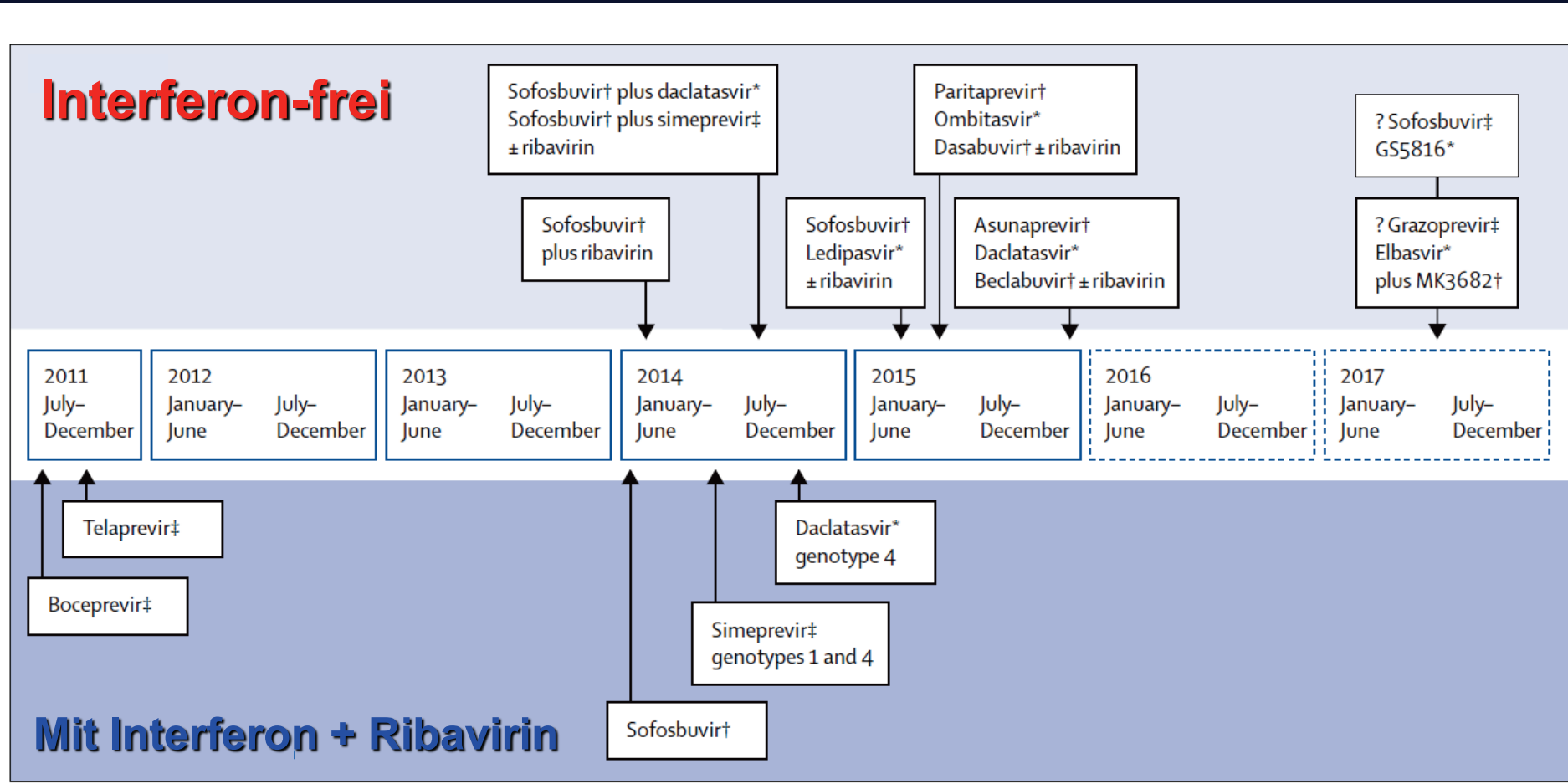
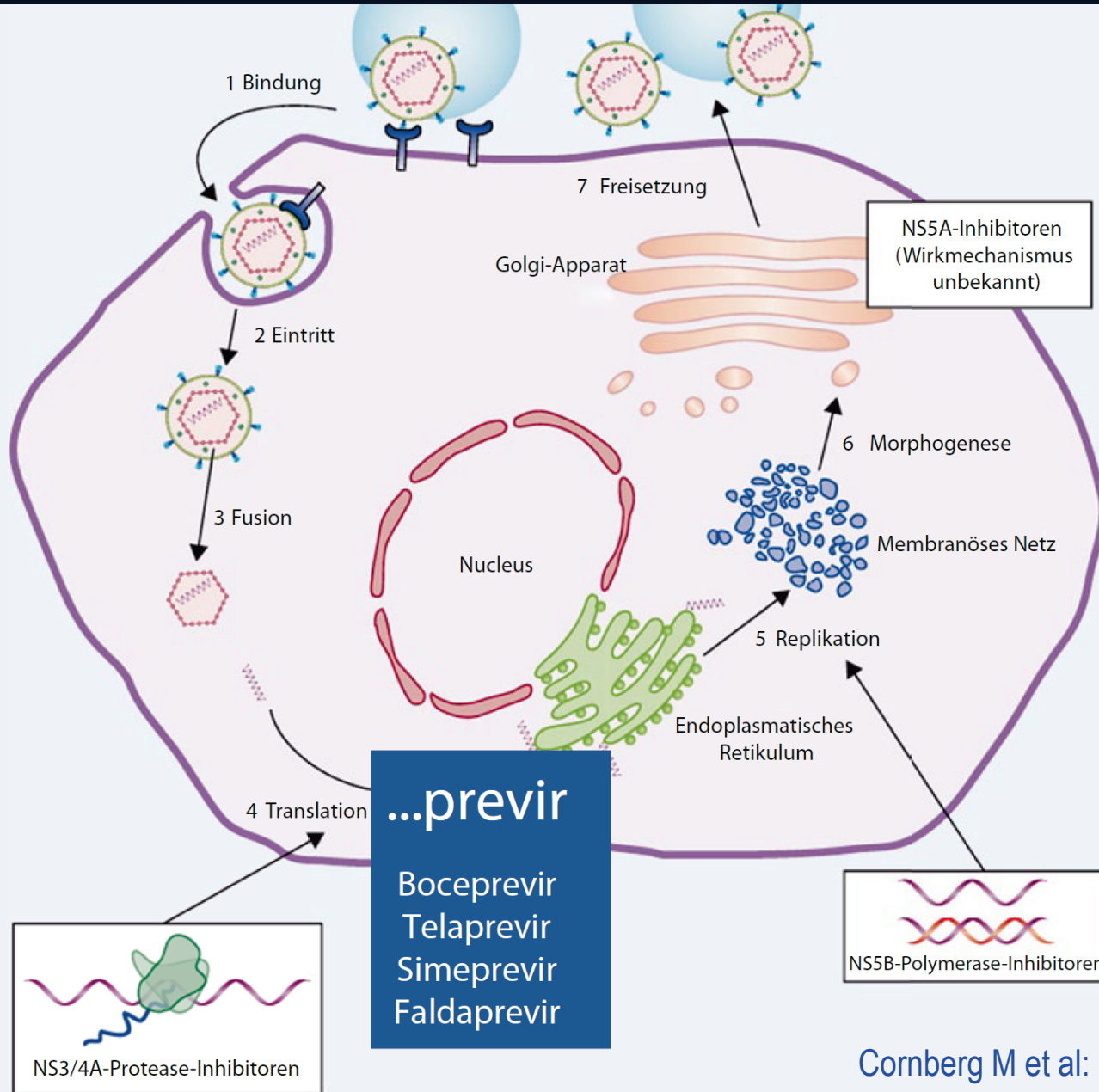


Figure 2: Treatment of HCV in 2015 (including protease, NS5B, and NS5A inhibitors that are approved or are about to be approved)

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

Replikation des Hepatitis C-Virus



...asvir
Daclatasvir

...previr
Boceprevir
Telaprevir
Simeprevir
Faldaprevir

...buvir
Sofosbuvir

Neue Arzneimittel für Hepatitis C

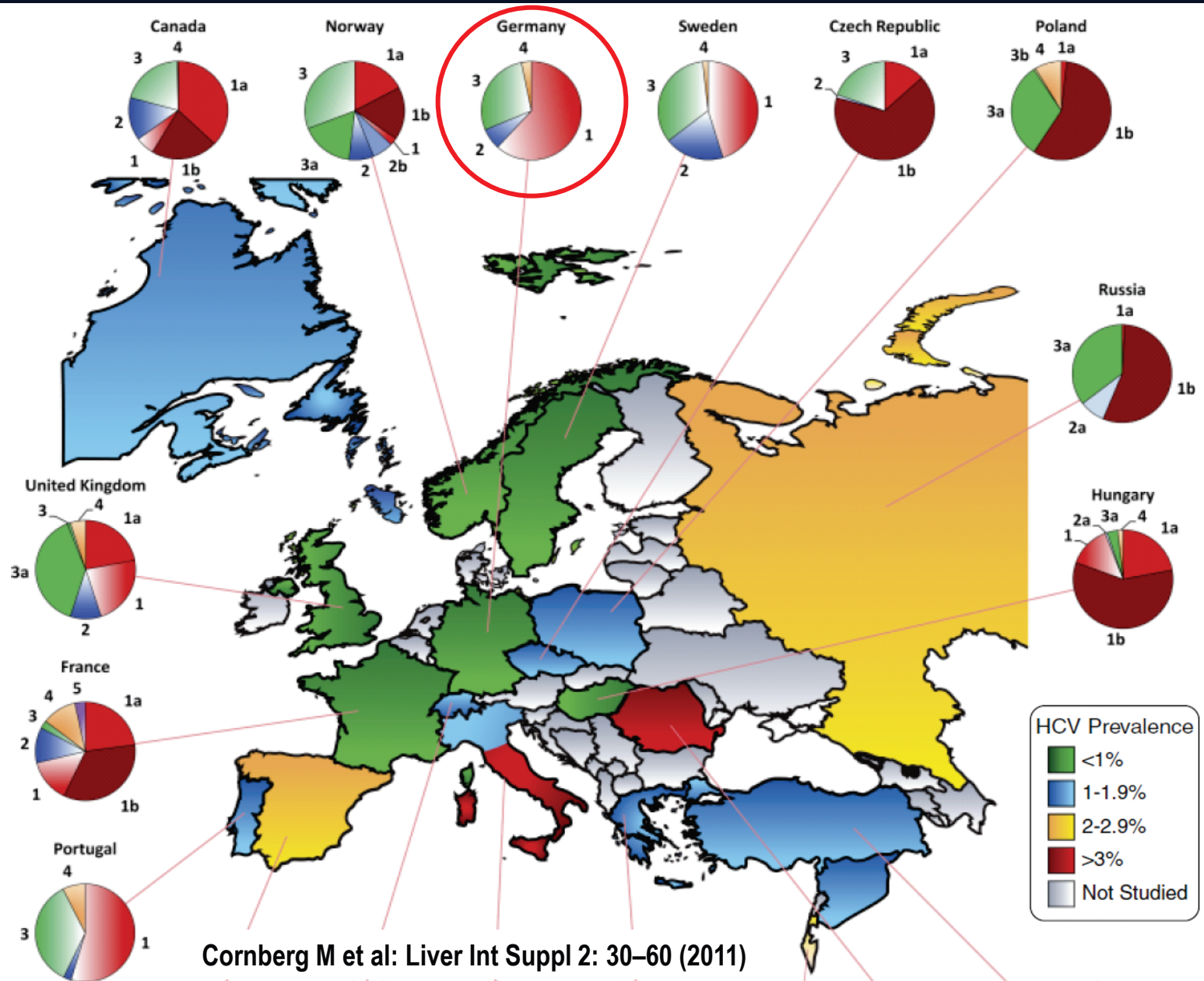
2014

15. Februar **Sofosbuvir, Sovaldi® Polymeraseinhibitor** *Gilead*
Dosis: 1mal 400 mg/Tag, 12–24 Wochen, Kombination: Ribavirin + Peginterferon alfa
15. Juni **Simeprevir, Olysio® Proteaseinhibitor** *Janssen*
Dosis: 1mal 150 mg/Tag, 12 Wochen, Kombination: Ribavirin + Peginterferon alfa (24 Wochen)
15. September **Daclatasvir, Daklinza® Replikationsinhibitor (NS5A)** *Bristol-Myers Squibb*
Dosis: 1mal 60 mg/d, 12–24 Wochen, Kombination: Sofosbuvir → **Interferonfreie Kombination**
15. Dezember **Ledipasvir, Replikationsinhibitor + Sofosbuvir, Harvoni®** *Gilead*
Dosis: 1mal 90 mg + 400 mg Sofosbuvir/d, 8–24 Wochen → **Interferonfreie Fixkombination**

2015

15. Februar **Dasabuvir, Exviera® Polymeraseinhibitor** *AbbVie*
Dosis: 2mal 250 mg/Tag, 12–24 Wo., Kombination: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin
15. Februar **Ombitasvir Replikationsinhibitor**
+ Paritaprevir Proteaseinhibitor
+ Ritonavir CYP3A4-Inhibitor, Viekirax® (12,5 mg/75 mg/50 mg/Tbl.) *AbbVie*
Dosis: 1mal 2 Tbl./Tag, 12–24 Wochen, Kombination: Dasabuvir + Ribavirin

Epidemiologie des Hepatitis C-Virus



Cornberg M et al: Liver Int Suppl 2: 30-60 (2011)

Ledipasvir + Sofosbuvir bei Hepatitis C

647 unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C, Genotyp 1 ohne Zirrhose, dauerhaftes virologisches Ansprechen (primärer Endpunkt). Knowlley et al: N Engl J Med 370: 1984–1988 (2014) ICON-3

Table 2. Response during and after Treatment.

Response	LDV-SOF for 8 Wk (N=215)	LDV-SOF + RBV for 8 Wk (N=216)	LDV-SOF for 12 Wk (N=216)
HCV RNA <25 IU/ml			
During treatment period — no./total no. (%)*			
At wk 2	190/215 (88)	195/214 (91)	197/216 (91)
At wk 4	215/215 (100)	211/213 (99)	216/216 (100)
After end of treatment — no. (%)			
At wk 4	207 (96)	205 (95)	208 (96)
At wk 12	202 (94)	201 (93)	206 (95)
Virologic failure during treatment — no.	0	0	0
Relapse in patients with HCV RNA <25 IU/ml at end of treatment — no. (%)	11 (5)	9 (4)	3 (1)
Lost to follow-up — no.	1	5	7
Withdrew consent — no.	1	1	0

* Data shown are for patients for whom HCV RNA results were available.

Ledipasvir + Sofosbuvir bei Hepatitis C

647 unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C, Genotyp 1 ohne Zirrhose, dauerhaftes virologisches Ansprechen (primärer Endpunkt). Knowlley et al: N Engl J Med 370: 1984–1988 (2014) ICON-3

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

Variable	LDV–SOF for 8 Wk (N = 215)	LDV–SOF + RBV for 8 Wk (N = 216)	LDV–SOF for 12 Wk (N = 216)
Duration of treatment — wk	8.1±0.2	8.0±0.9	12.0±0.9
Discontinuation of ledipasvir–sofosbuvir owing to adverse event — no. of patients (%)	0	1 (<1)	2 (1)
Serious adverse event — no. of patients (%)	4 (2)	1 (<1)	5 (2)
Any adverse event — no. of patients (%)	145 (67)	165 (76)	149 (69)
Common adverse event — no. of patients (%)†			
Fatigue	45 (21)	75 (35)	49 (23)
Headache	30 (14)	54 (25)	33 (15)
Nausea	15 (7)	38 (18)	24 (11)
Insomnia	11 (5)	26 (12)	15 (7)
Irritability	3 (1)	29 (13)	9 (4)
Diarrhea	15 (7)	13 (6)	9 (4)
Arthralgia	9 (4)	11 (5)	16 (7)

Interferonfreie Therapie der Hepatitis C

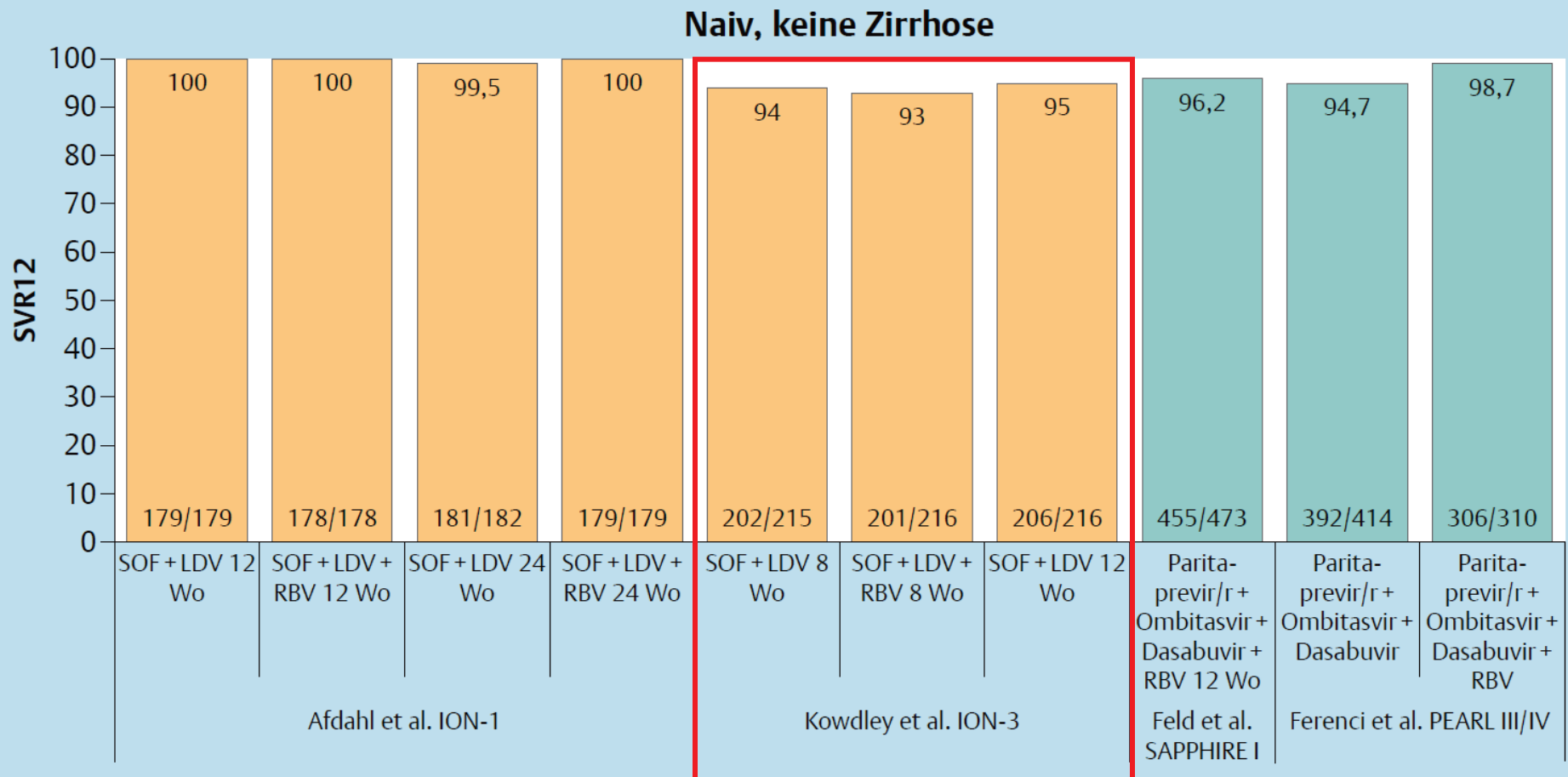


Abb. 1 Ausheilungsraten bei nicht-vorbehandelten Patienten ohne Zirrhose SOF: Sofosbuvir, LDV: Ledipasvir, RBV: Ribavirin, SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen, Wo: Wochen.

Interferonfreie Therapie der Hepatitis C

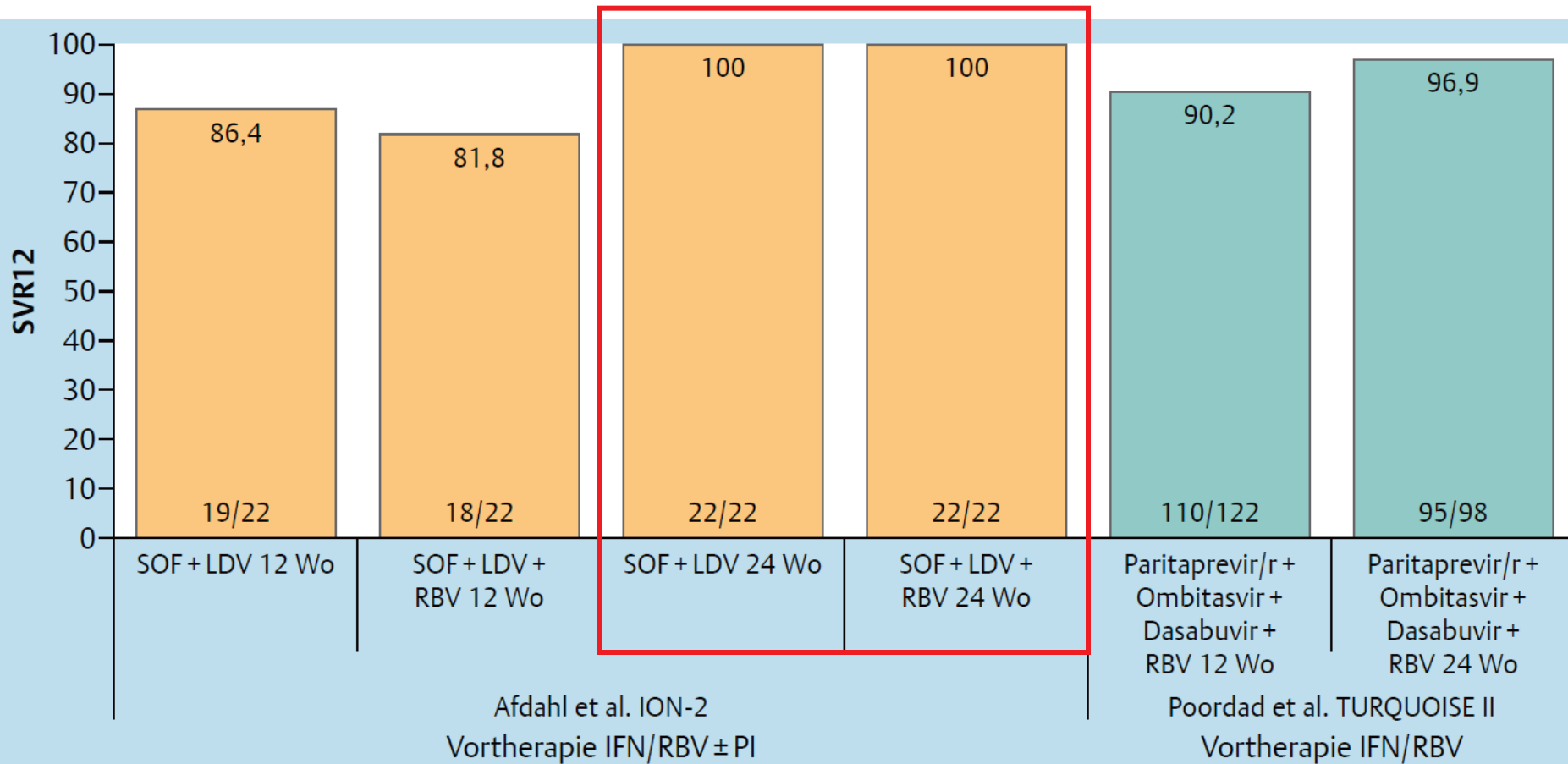


Abb.5 Ausheilungsraten bei vorbehandelte Patienten mit Zirrhose. Abkürzungen s. **Abb.1**.

Nutzenbewertung von Sofosbuvir, Sovaldi®

Tabelle 4: Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Patientengruppe mit CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Genotyp 1, therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 2	PEG + RBV	Therapienaive Patienten: Hinweis auf einen Zusatznutzen für Sofosbuvir (Ausmaß nicht quantifizierbar) Therapieerfahrene Patienten: Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 3	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
4	Genotyp 4	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
5	Genotyp 5 oder 6	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
6	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1–6)	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

Nutzenbewertung von Sofosbuvir, Sovaldi®

McCombs und Mitarbeiter 2014 (11) haben in einer Kohortenstudie (n = 28.769) zeigen können, dass das Erreichen von SVR das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Hepatitis C um 45 % reduziert.

Dieperink et al. 2014 (12) haben in einer retrospektiven Analyse gezeigt, dass bei CHC das Erreichen von SVR die Mortalität (HR 0,47; 95 % CI 0,26–0,85; p = 0,012) und die leberassoziierte Mortalität senkt (HR 0,23; 95 % CI 0,08–0,66; p = 0,007).

Das Erreichen einer SVR ist daher als direkter patientenrelevanter Nutzen sowie als valides Surrogat sowohl bezüglich der Verringerung des Risikos für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, als auch bezüglich der Verringerung der leberbezogenen und Gesamt-Mortalität anzusehen.

Dies entspricht u. a. auch der Einschätzung des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und des Scottish Medicines Consortium (SMC).

Die AkdÄ weist darauf hin, dass SVR als nicht formal validierter Surrogatparameter nach der Methodik des IQWiG grundsätzlich keine Quantifizierung des Nutzens erlaubt, was die vergleichende Bewertung von Therapieansätzen der CHC erschwert.

AkdÄ-Stellungnahme vom 23.05.2014

Nutzenbewertung von Sofosbuvir, Sovaldi®



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 1. September 2014
BAnz AT 01.09.2014 B2
Seite 1 von 27

**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)
Sofosbuvir**

Vom 17. Juli 2014

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sofosbuvir wie folgt ergänzt:

Sofosbuvir

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Sofosbuvir (Sovaldi®) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation von Sovaldi®).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation von Sovaldi®).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Nutzenbewertung von Sofosbuvir, Sovaldi®

Patientengruppe (Sofosbuvir kombiniert mit PEG + Ribavirin)	Vergleichstherapie	Zusatznutzen
a) Therapienaive Patienten ohne Zirrhose Genotyp 1	PEG + Ribavirin oder PEG + Ribavirin + Boceprevir/Telaprevir	gering
b) Therapienaive Patienten mit Zirrhose Genotyp 1	PEG + Ribavirin	gering
c) Therapieerfahrene Patienten Genotyp 1	PEG + Ribavirin + Boceprevir/Telaprevir	nicht belegt
d) Therapienaive Patienten Genotyp 2	PEG + Ribavirin	beträchtlich
e) Therapieerfahrene Patienten Genotyp 2	PEG + Ribavirin	gering
f) Therapienaive und therapieerfahrene Patienten Genotyp 3*	PEG + Ribavirin	gering
g) Therapienaive und therapieerfahrene Patienten Genotyp 3	PEG + Ribavirin	nicht belegt
h) Therapienaive und therapieerfahrene Patienten Genotyp 4,5 und 6	PEG + Ribavirin	nicht belegt
i) Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion, Genotyp 1-6	PEG + Ribavirin	gering

PEG: Peginterferon alfa, *Kombination mit Ribavirin,

GBA-Zusatznutzenbewertung 17. Juli 2014, BAnz AT 01.09.2014 B2

Nutzenbewertung von Sofosbuvir, Sovaldi®

Gastroenterologen fürchten Regresse wegen neuer Hepatitis-C-Medikamente

Dienstag, 10. Juni 2014

Internet: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/58984/Gastroenterologen-fuerchten-Regresse-wegen-neuer-Hepatitis-C-Medikamente>

Ulm – Niedergelassene Gastroenterologen, die Patienten mit den neuen Medikamenten gegen Hepatitis C behandeln, haben Sorge, dass wegen der hohen Kosten Regressforderungen auf sie zukommen könnten. Darauf hat der Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen (bng) hingewiesen. „Der bng hat sich sehr dafür eingesetzt, dass die betroffenen Patienten schnell von den neuen Medikamenten profitieren können“, sagt der Leber-Experte des Berufsverbandes, Karl-Georg Simon.

Der bng habe außerdem ein Zertifikat entwickelt, das hepatologische Schwerpunktpraxen kennzeichnet, die intensive Erfahrungen im Umgang mit leberkranken Patienten nachweisen und somit eine qualitätsgesicherte antivirale Therapie anbieten könnten.

Nach der Zulassung eines neuen Medikamentes sei zwar grundsätzlich die Erstattung von Leistungen bis zur Festlegung des Zusatznutzens im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie garantiert. Trotzdem seien die behandelnden Ärzte verunsichert, weil das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach ihrer Wahrnehmung ausschließlich methodische Aspekte bei der Recherche eines möglichen Zusatznutzens berücksichtige.

„Wegen der verbesserten Heilungschancen haben wir nicht gezögert, sobald es möglich war, die neuen Medikamente kostenbewusst einzusetzen“, betonte Simon. Der bng hoffe sehr, „dass uns Auseinandersetzungen über die steigenden Gesamtaufwendungen für die antivirale Therapie von Hepatitis-C-Patienten erspart bleiben“, so der Leberexperte. © [hil/aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)

Neue Therapien der Hepatitis C

Opinion

Brennan T, Shrank W: JAMA 312: 593–594 (2014)

VIEWPOINT

New Expensive Treatments for Hepatitis C Infection

have 80% to 95% cure rates.¹ This fall, an oral combination of sofosbuvir and ledipasvir will be introduced that inhibits both the NS5B polymerase and NS5A polymerase and has been shown to reduce treatment to an 8-week course with cure rates of more than 95%.² Now, a chronic disease that affects millions of Americans can be cured by well-tolerated oral medications.

Perhaps surprisingly, most media coverage of this important development in HCV treatment has not focused on the cure rates but, rather, on cost. The price of sofosbuvir is essentially \$1000 per pill, or \$84 000 for a standard 12-week course. The fact that pricing in the United Kingdom for a similar regimen is \$54 000, and perhaps as low as \$900 in Egypt and other developing countries,³ indicates that the pricing in the United States is a purely financial decision by Gilead and has outraged many. Indeed, some pharmacy benefit managers are calling on their clients to boycott these products until alternatives are available late in 2014.⁴

These costs will be especially burdensome over the next year. Presently, Gilead has a monopoly, and its investors expect it to make a profit during this period. However, it is anticipated that by December, another highly effective oral regimen will become available.⁸ Pharmaceutical manufacturers know that monopolies are evanescent. With HCV treatment, that lesson is very recent: the manufacturers of telaprevir and boceprevir priced their products high and were profitable for 15 to 18 months, but now their products are essentially replaced by the new polymerase inhibitors.

Given this context, how should costs be managed? In some state Medicaid programs, the new medications have not been added to the formulary, despite the new practice guidelines. Physicians for whom the drug is denied by the state are going to Gilead, and, by report, the company is quietly subsidizing the costs—there is an official assistance program offered by Gilead.⁹ In states where managed care plans provide the Medicaid benefit, many are not adding sofosbuvir to their formulary until they convince the state to renegotiate or consider “carving out the drug”—ie, having the state pay directly for the therapy outside the

Interferonfreie Therapie der Hepatitis C

Wirkstoff	Präparat	Einführung	Hersteller	Dosis DDD, mg	Therapie- dauer Wochen	Therapiekosten €
-----------	----------	------------	------------	------------------	------------------------------	---------------------

Proteaseinhibitoren

Boceprevir	Victrelis®	2011	MSD	2400	24–48	18.777–37.753
Telaprevir	Incivo®	2011	Janssen	2250	24–48	28.079 obsolet
Simeprevir	Olysio®	2014	Janssen	150	12	48.748*
Paritaprevir + Ombitasvir	in Viekirax®	2015	AbbVie	150	12–24	50.985–101.970*

Polymeraseinhibitoren

Sofosbuvir	Sovaldi®	2014	Gilead	400	12–24	53.567–107.133
Dasabuvir	Exviera®	2015	AbbVie	2x250	12–24	4.965–9.930*

Replikationsinhibitoren

Daclatasvir	Daklinza®	2014	Bristol-MS	60	12–24	39.976–79.952*
Ledipasvir + Sofosbuvir	in Harvoni®	2014	Gilead	90	8–24	44.522–133.566*
Ombitasvir +Paritaprevir	in Viekirax®	2015	AbbVie	25	12–24	50.985–101.970*

*Apothekenabgabepreise ohne verhandelte Erstattungspreise

Hepatitis C-Arzneimittel und Amiodaron

Wichtige Information zu Harvoni®, Sovaldi® und Daklinza®

Risiko von klinisch signifikanten Herzrhythmusstörungen bei der Gabe von Harvoni® (Sofosbuvir + Ledipasvir) oder Daklinza® (Daclatasvir) in Kombination mit Sovaldi® (Sofosbuvir) und gleichzeitiger Therapie mit Amiodaron



- Seit Markteinführung wurden 8 Fälle von schwerer Bradykardie oder Herzblock bei Patienten berichtet, die Amiodaron entweder zusammen mit Harvoni® oder mit Sovaldi® in Kombination mit Daklinza® erhielten.
- 3 der 8 Fälle traten bei Patienten unter Harvoni® und 5 bei Patienten unter Sovaldi® mit Daklinza® auf.
- 6 Fälle traten innerhalb der ersten 24 Stunden und die restlichen 2 Fälle innerhalb der ersten 2-12 Tage nach Beginn der HCV-Behandlung auf.
- Bei einem Fall kam es zu einem letalen Herzstillstand, bei 2 Fällen war eine Intervention mit Herzschrittmachern erforderlich.