



Fortbildungsveranstaltung der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
in Zusammenarbeit mit der
Landesärztekammer Baden-Württemberg
Stuttgart – 27.01.2018

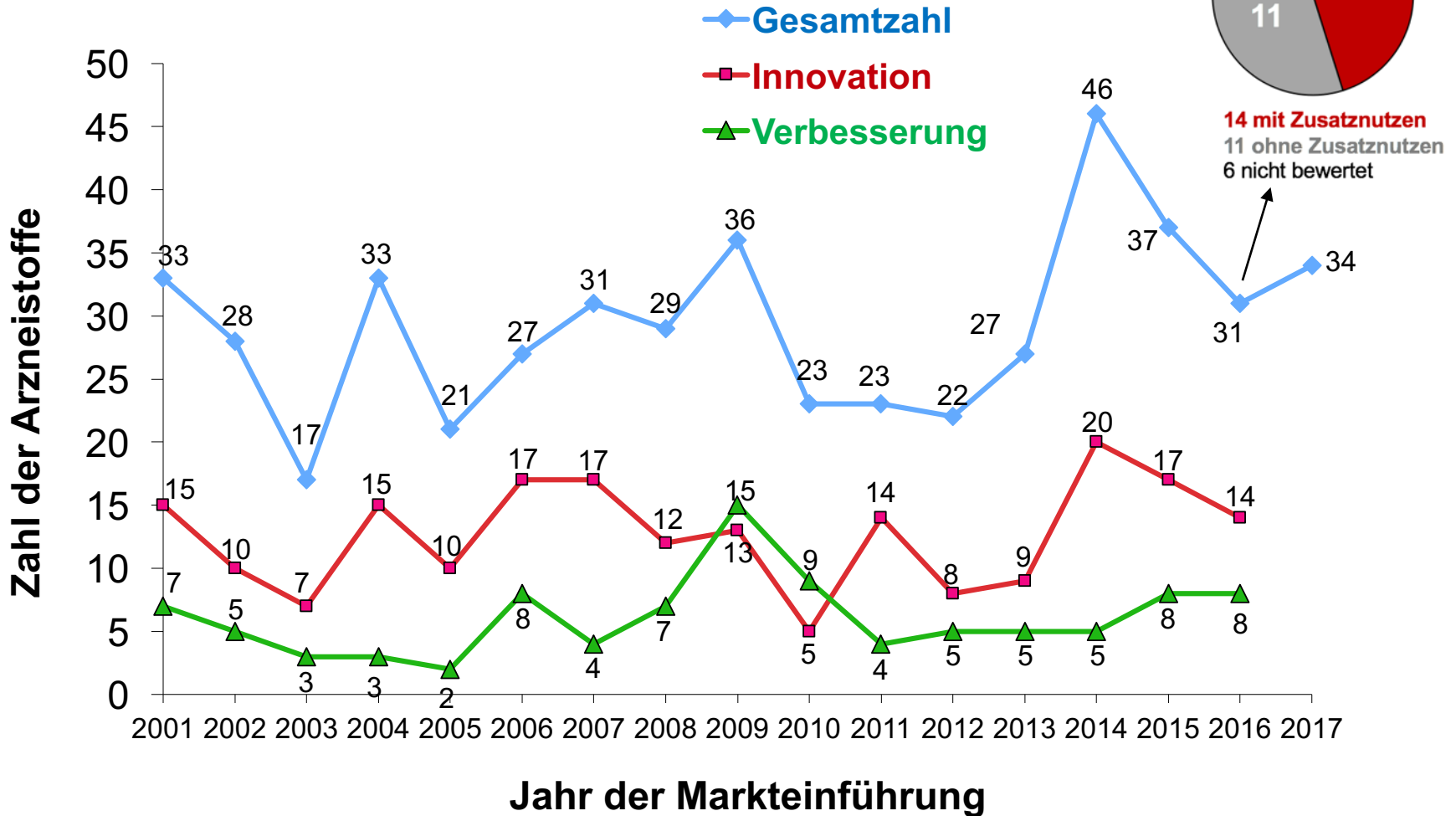
Neue Arzneimittel 2017/18

Lutz Hein

Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Toxikologie - Universität Freiburg

Markteinführung neuer Arzneistoffe

Frühe
Nutzenbewertung
nach AMNOG



Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2017 – 1/3

Wirkstoff	Handelsname Einführung	Hersteller	Indikation	Zusatznutzen
Alectinib	Alecensa (C) 01.05.2017	Roche	ALK-positives, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) nach vorheriger Behandlung mit Crizotinib	gering
Atezolizumab	Tecentriq 15.10.2017	Roche	Metastasiertes Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	
Avelumab	Bavencio (O) (C) 15.10.2017	Merck	Monotherapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms	
Baricitinib	Olumiant 01.04.2017	Lilly	Rheumatoide Arthritis nach vorheriger Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika	nicht belegt
Brodalumab.	Kyntheum 01.09.2017	Leo Pharma	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis	nicht quantifizierbar (IQWiG)
Ceftazidim + Avibactam	Zavicefta 15.02.2017	Pfizer	Komplizierte intraabdominelle Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen, nosokomiale Pneumonien	Keine G-BA-Bewertung
Cenegermin	Oxervate (O) 15.11.2017	Dompé	Neurotrophe Keratitis	
Cerliponase alfa	Brineura (O) (E) 01.07.2017	BioMarin International	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2	
Dupilumab	Dupixent 01.12.2017	Sanofi	Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten	
Etelcalcetid	Parsabiv 01.06.2017	Amgen	Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei chronischer Nierenerkrankung und Hämodialysetherapie	nicht belegt
Follitropin delta	Rekovelte 15.02.2017	Ferring	Kontrollierte ovarielle Stimulation multipler Follikel bei Frauen für assistierten Reproduktionstechnik	Keine G-BA-Bewertung

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2017 – 2/3

Wirkstoff	Handelsname Einführung	Hersteller	Indikation	Zusatznutzen
Glecaprevir + Pibrentasvir	Maviret 01.09.2017	AbbVie	Chronische Hepatitis-C-Virusinfektion	nicht belegt (IQWiG)
Inotuzumab Ozogamicin	Besponsa (O) 01.08.2017	Pfizer	Rezidierte oder refraktäre CD22-positive B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie (ALL)	
Ixazomib	Ninlaro (O) (C) 15.01.2017	Takeda	Multiples Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie	nicht quantifizierbar
Ixekizumab	Taltz 01.03.2017	Lilly	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis	beträchtlich
Landiolol	Rapibloc 01.06.2017	Amomed Pharma	Supraventrikuläre Tachykardie, Kontrolle der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, nicht-kompensatorische Sinustachykardie	Keine G-BA-Bewertung
Lonococog alfa	Afstyla 01.02.2017	CSL Behring	Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).	nicht belegt
Meningokokken- Gruppe B- Impfstoff	Trumenba 01.08.2017	Pfizer	Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Meningokokkenkrankungen durch Neisseria meningitidis der Serogruppe B.	Keine G-BA-Bewertung
Midostaurin	Rydapt (O) 15.10.2017	Novartis	Akute myeloische Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation, aggressive systemische Mastozytose, systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie oder Mastzelleukämie	
Nabilon	Canemes 01.01.2017	AOP Orphan	Chemotherapiebedingte Emesis und Nausea bei Krebspatienten, die auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen	Keine G-BA-Bewertung

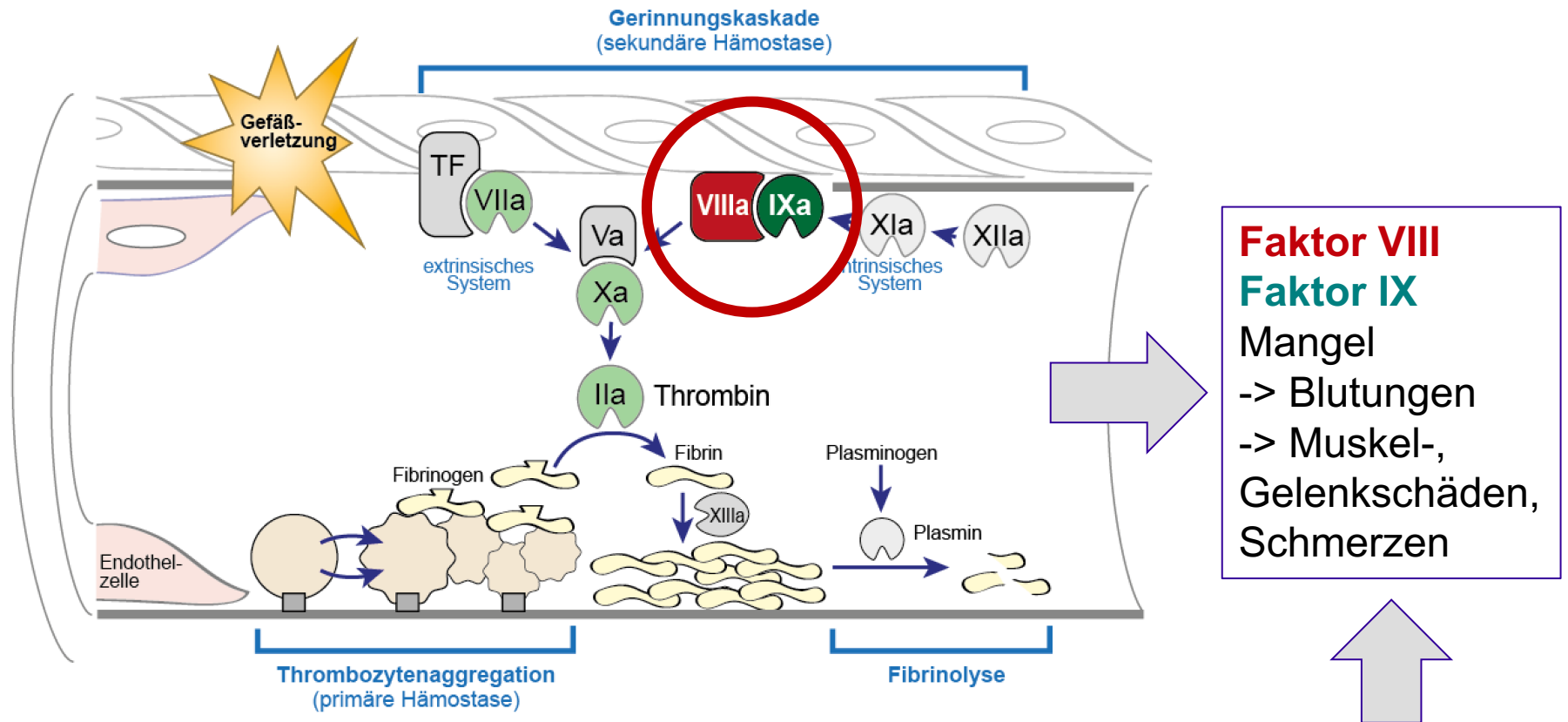
Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2017 – 3/3

Wirkstoff	Handelsname Einführung	Hersteller	Indikation	Zusatznutzen
Niraparib	Zejula (O) 15.12.2017	Tesaro	Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder einer primären Peritonealkarzinose	
Nonacog beta pegol	Refixia 15.10.2017	Novo Nordisk	Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	Keine G-BA-Bewertung
Nusinersen	Spinraza (O) 01.07.2017	Biogen	5q-assoziierte spinale Muskelatrophie	
Obeticholsäure	Ocaliva (O) (C) 15.01.2017	Intercept	Primäre biliäre Zirrhose	nicht quantifizierbar
Parathyroidhormon	Natpar (O) (C) 01.09.2017	Shire	Chronischer Hypoparathyreoidismus	Keine G-BA-Bewertung
Reslizumab	Cinquaero 15.01.2017	Teva	Zusatztherapie bei schwerem eosinophilem Asthma	gering
Ribociclib	Kisqali 15.09.2017	Novartis	Hormonrezeptor-positives, HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom	geringerer Nutzen (IQWiG)
Rolapitant	Varuby 01.06.2017	Tesaro	Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen bei emetogener antineoplastischer Chemotherapie	nicht belegt (IQWiG)
Sarilumab	Kevzara 15.08.2017	Sanofi	Rheumatoide Arthritis nach vorheriger Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika	erheblich (IQWiG)
Telotristatetiprat	Xermelo (O) 15.10.2017	Ipsen Pharma	Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö	
Tivozanib	Fotivda 01.11.2017	EUSA Pharma	Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	
Tofacitinib	Xeljanz 01.05.2017	Pfizer	Rheumatoide Arthritis nach vorheriger Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika	nicht belegt
Venetoclax	Venclyxto (O) (C) 01.01.2017	AbbVie	chronische lymphatische Leukämie (CLL)	nicht quantifizierbar
Voxilaprevir + Sofosbuvir + Velpatasvir	Vosevi 01.09.2017	Gilead	Chronische Hepatitis-C-Virusinfektion	nicht belegt (IQWiG)

Neue Arzneimittel 2017/18 - Themen

- **Hämophilie A/B**
- **Atopische Dermatitis**
- **Rheumatoide Arthritis**
- **Hepatitis C**
- **Ausblick 2018**

Hämophilie A/B



Therapie:

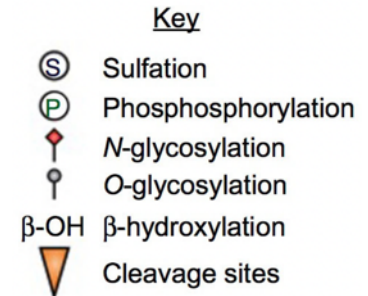
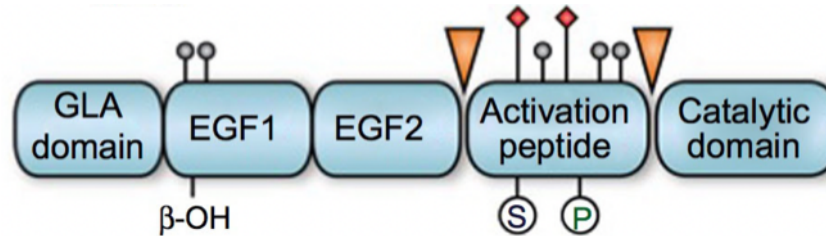
- **Substitution der Faktoren**
- prophylaktisch / bei Bedarf
- intravenös
- alle 2-3 Tage

Blutgerinnungsfaktoren

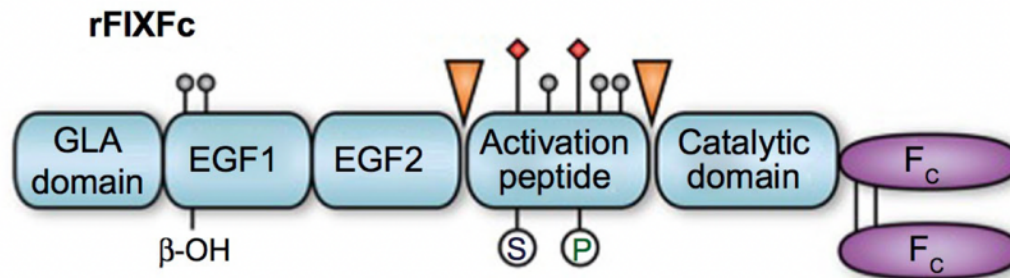
Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Zulassung	DDD	HWZ	Bruttokosten pro Jahr €
Humanplasmatische Faktor VIII-Präparate						
Faktor VIII	Haemoclin	Biotest	1991	1000 E	12 h	316.513
Faktor VIII	Beriate	Behring	1998	1000 E	12 h	328.500
Faktor VIII	Octanate	Octapharma	1998	1000 E	12 h	337.716
Rekombinante Faktor VIII-Präparate						
Moroctocog alfa	Refacto AF	Pfizer	1999	1000 E	15 h	354.050
Octocog alfa	Kogenate	Bayer	2000	1000 E	15 h	400.624
Octocog alfa	Advate	Baxter	2004	1000 E	10 h	402.960
Turoctocog alfa	NovoEight	Novo Nordisk	2013	1000 E	11 h	302.950
Simoctocog alfa	Nuwiq	Octapharma	2014	1000 E	15 h	319.375
Efmoroctocog alfa	Elocta	SOBI	2015	1000 E	19 h	343.830
Susoctocog alfa	Obizur	Baxalta	2015	14.000 E	10 h	Kein Preis

Rekombinante Faktor IX-Analoga

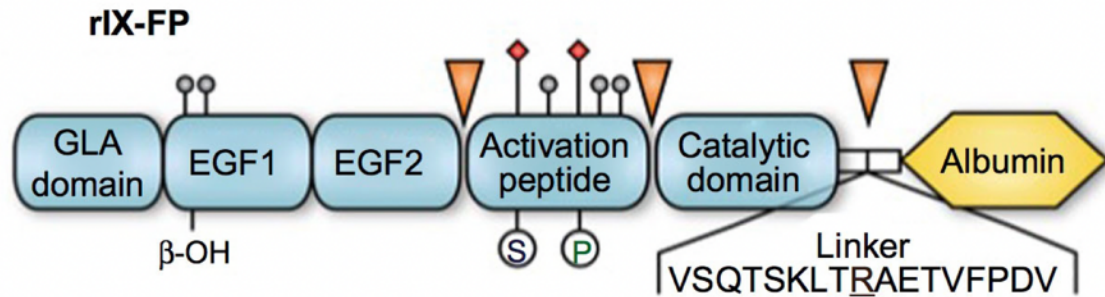
rFIX
HWZ 19 h



Eftrenonacog alfa
HWZ 82 h



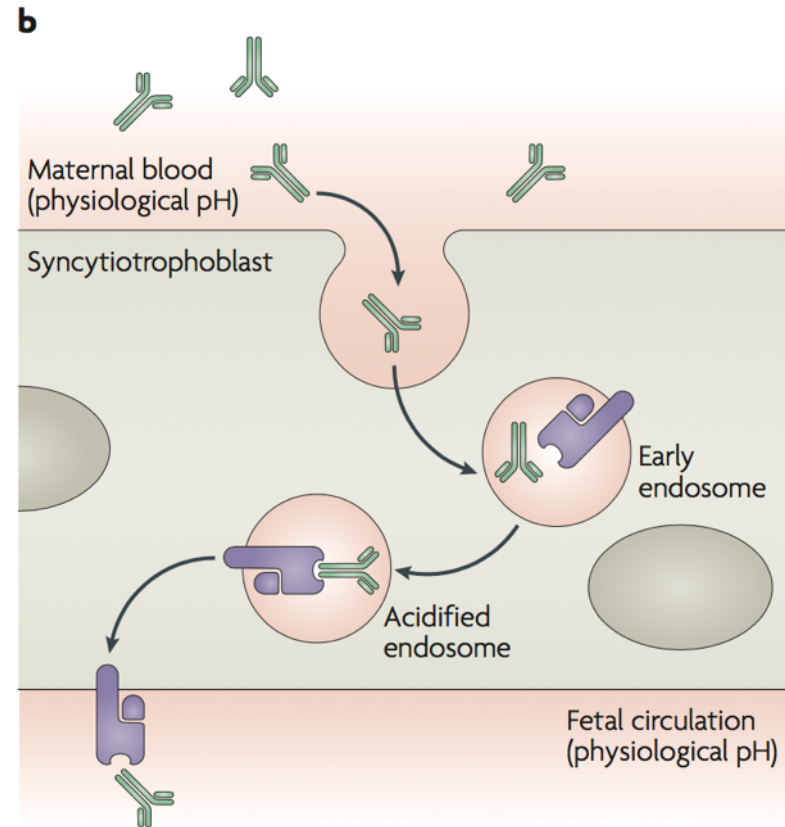
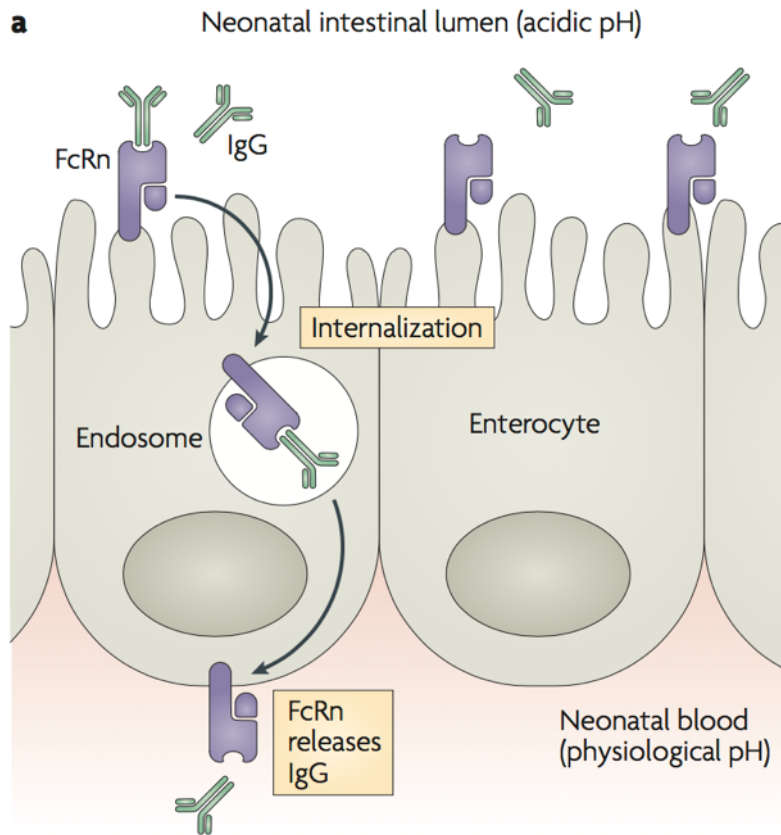
Albutrenonacog alfa
HWZ 92 h



Neonataler Fc-Rezeptor (FcRn) ...

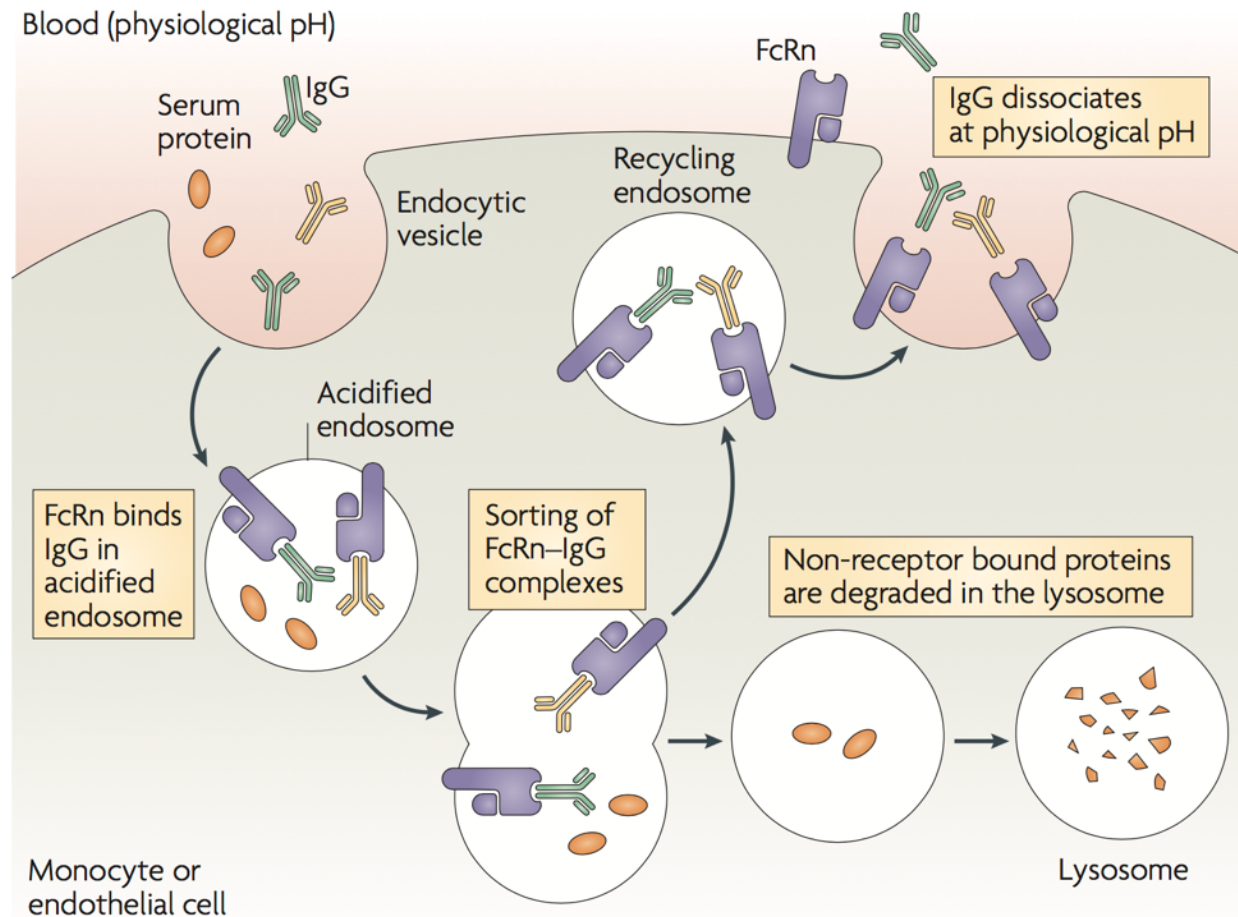
... vermittelt den **Transport maternalen Antikörper**

- **durch die Placenta** zum Embryo (b)
- **aus dem Darmlumen** des Neugeborenen in das Blut (a)

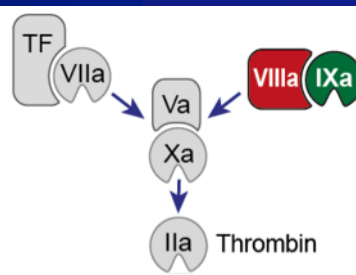


Der neonatale Fc-Rezeptor (FcRn) ...

- ... wird auch bei Erwachsenen exprimiert (Endothel, Monozyten etc.) und
 - schützt endogene und therapeutische Antikörper
 - und Albumin vor dem lysomalen Abbau -> Halbwertszeit 3 Wochen



Hämophilie



	Hämophilie A	Hämophilie B
Gendefekt	Faktor VIII	Faktor IX
Vererbung	X-rezessiv	X-rezessiv
Häufigkeit	1:5.000 m	1:30.000 m
Inhibitorische AK	30%	5%
Therapie		
• Faktoren aus <u>humanem Plasma</u>	Faktor-VIII-human (10 Präparate)	Faktor-IX-human (8 Präparate)
• <u>rekombinante</u> Faktoren	rFVIII (8 Arzneimittel)	rFIX (2 Arzneimittel)
• <u>modifizierte</u> rekomb. Faktoren	Efmoroctocog alfa (Fc-Fusion) HWZ 1,5x	Eftrenonacog alfa (Fc-Fusion) HWZ 5-6x (82h)
	Lonoctocog (Deletion -> Stabilisierung)	Albutrepenonacog alfa (Albumin-Fusion) HWZ 5-6x (92h)
	Susoctocog (Schwein)	Nonacog beta pegol (Glyco-PEG-rFIX) HWZ 115h

Prophylaktische vs. anlassbezogene Therapie der Hämophilie

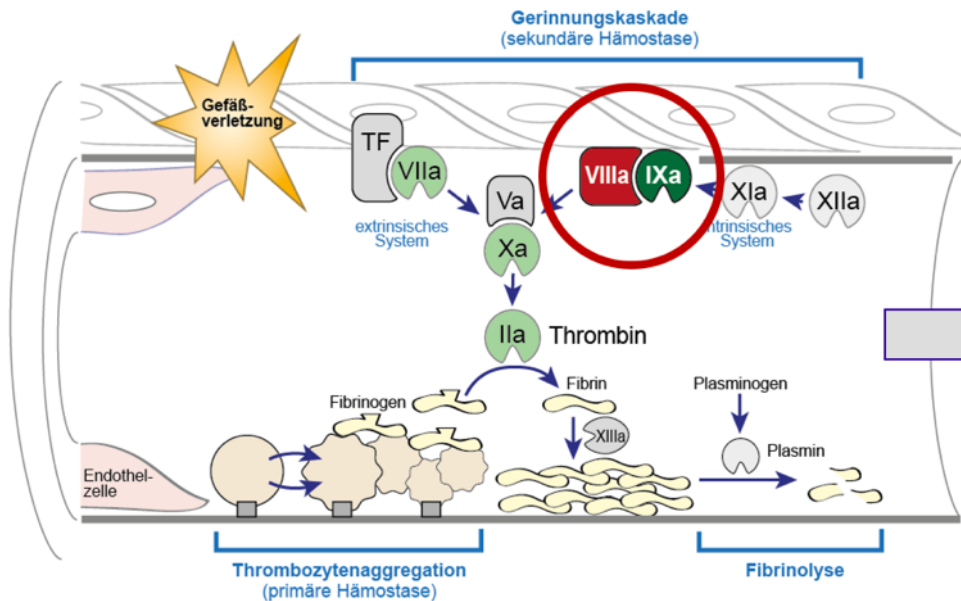
Gesamt mortalität	Gesundheitszustand	Schmerz	Gelenkfunktion	Blutungen		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen						
				Schwere Blutungen	Lebensbedrohliche Blutungen		Schwerwiegende UE	Abbruch wegen UE	Hemmkörperbildung (alle Titer)	Hemmkörperbildung (High-Responder)	Infektionen an der Kathetereinstichstelle	Thromboembolien	Katheterassoziierte Thrombosen
↔	↗	↗ ^a	- ^b	↗	↔	↔	↔	↔	↔	↔	-	-	-

a: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Prüfintervention nur hinsichtlich des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen
b: keine für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbaren Daten berichtet
↗: Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↗: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↔: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
-: keine Daten berichtet

Modifizierte rekombinante Gerinnungsfaktoren

Modifizierte rekombinante Faktoren

- 5x längere HWZ (bis zu 90h)
- längeres Applikationsintervall (bis zu 14 Tage)



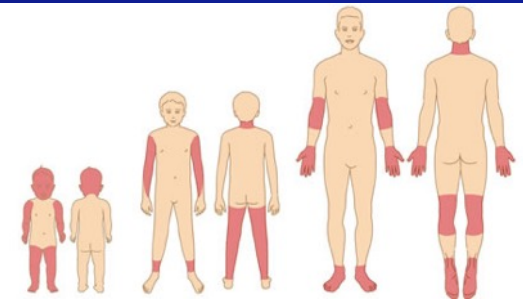
Faktor VIII
Faktor IX
Mangel
-> Blutungen
-> Muskel-,
Gelenkschäden,
Schmerzen

Therapie:

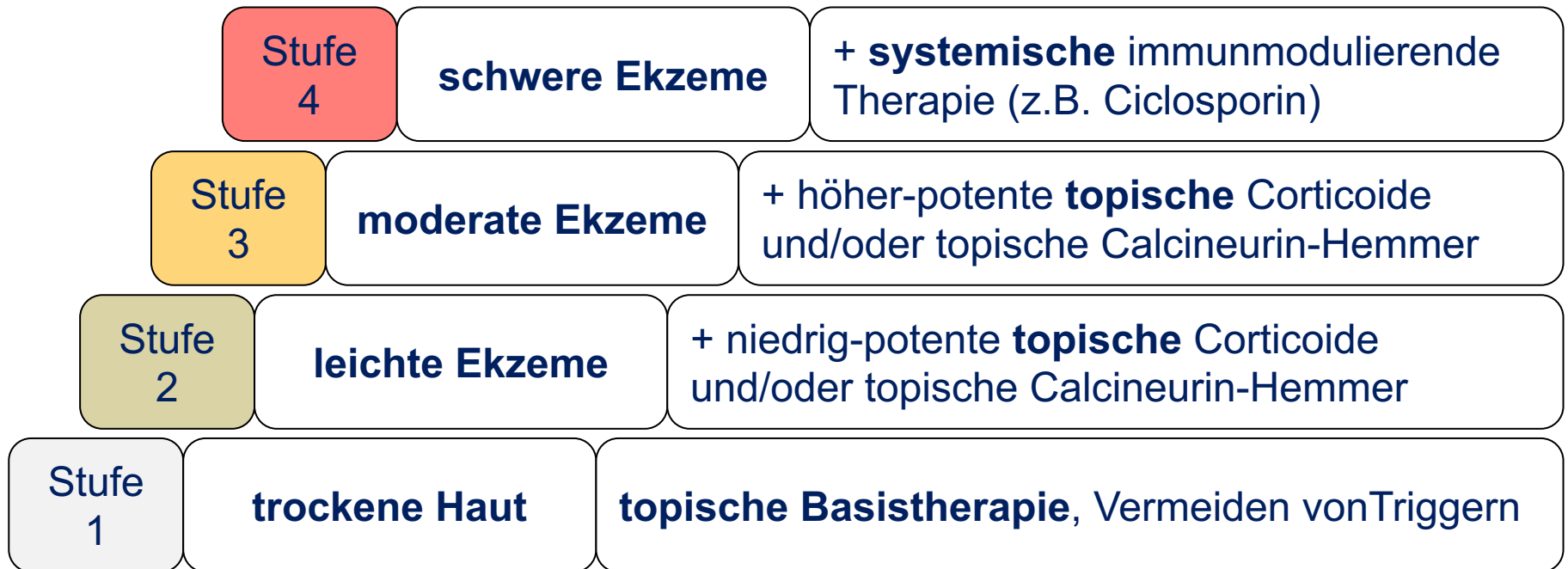
- **Substitution der Faktoren**
- prophylaktisch / bei Bedarf
- intravenös
- alle 2-3 Tage

- **Humanplasmatische Faktoren**
- **Rekombinante Faktoren**

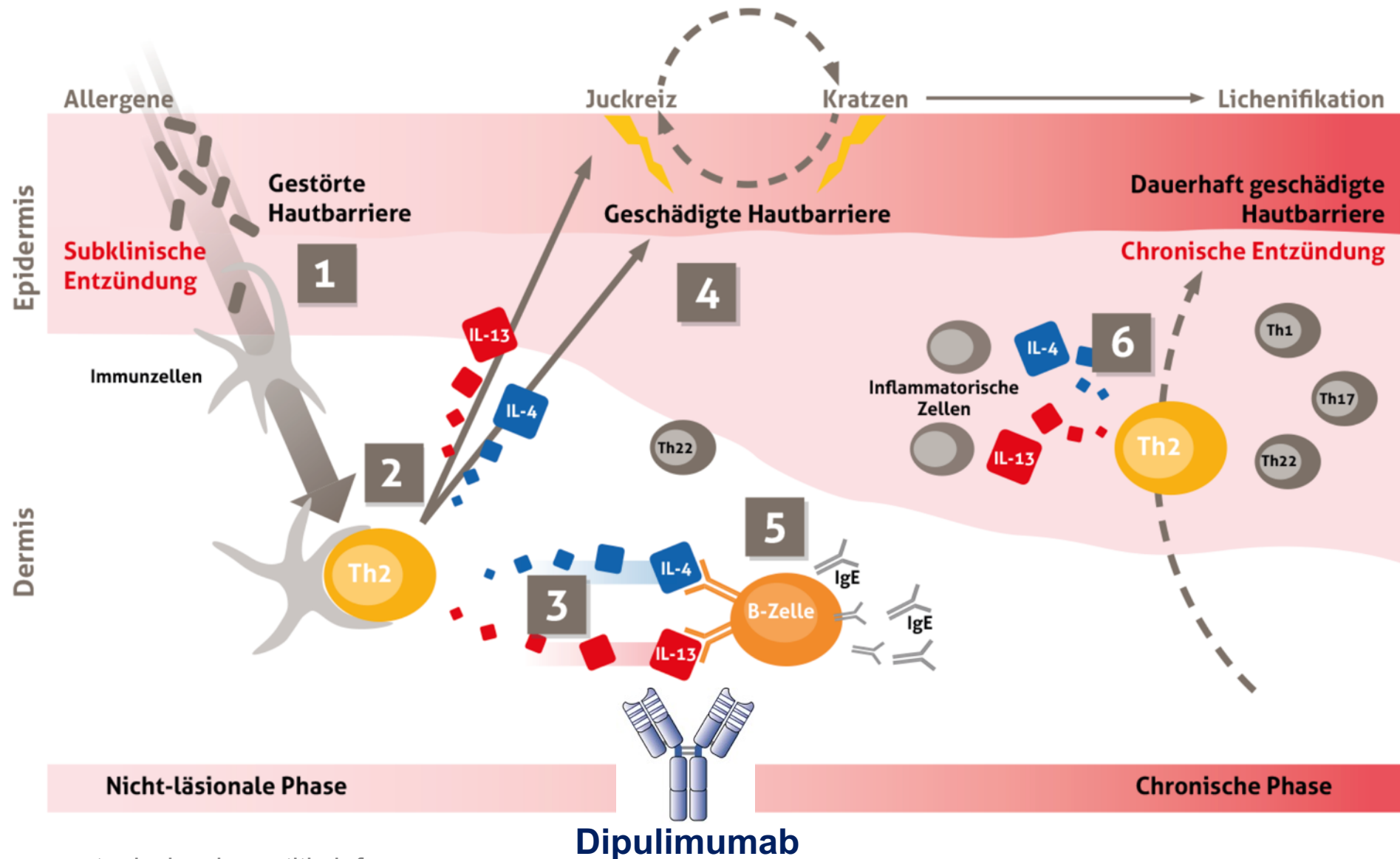
Atopische Dermatitis



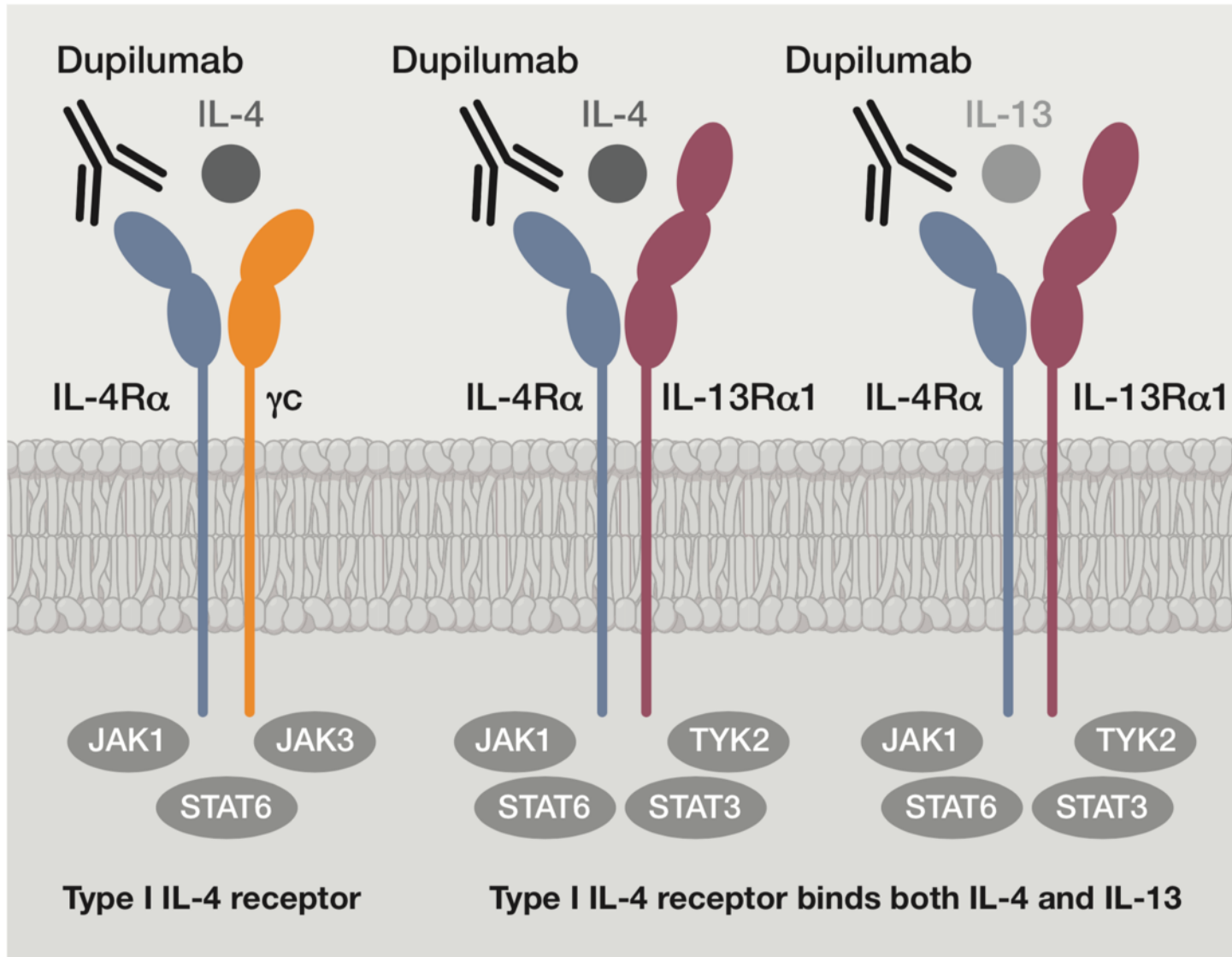
- = **atopisches Ekzem, Neurodermitis**
- genetische Prädisposition, Störung der Hautbarriere
- 23% der Säuglinge, Kleinkinder; 8% der Schulkinder; 2-4% der Erwachsenen
- Symptome: Ekzem, Juckreiz, Hautinfektionen...
- **Stufentherapie:**



Pathogenese der atopischen Dermatitis



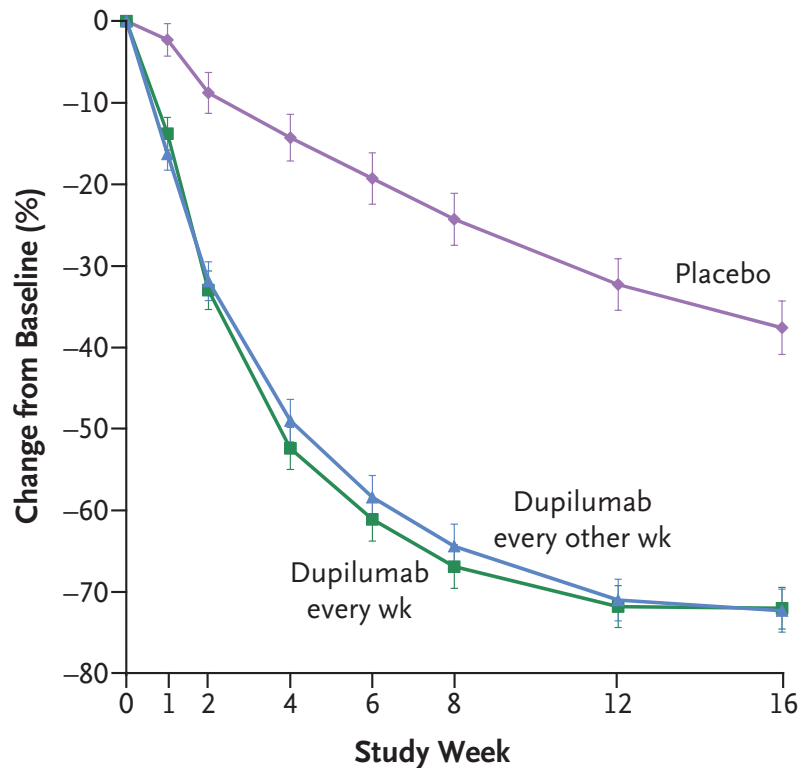
Dupilimumab hemmt Interleukin 4-Rezeptoren



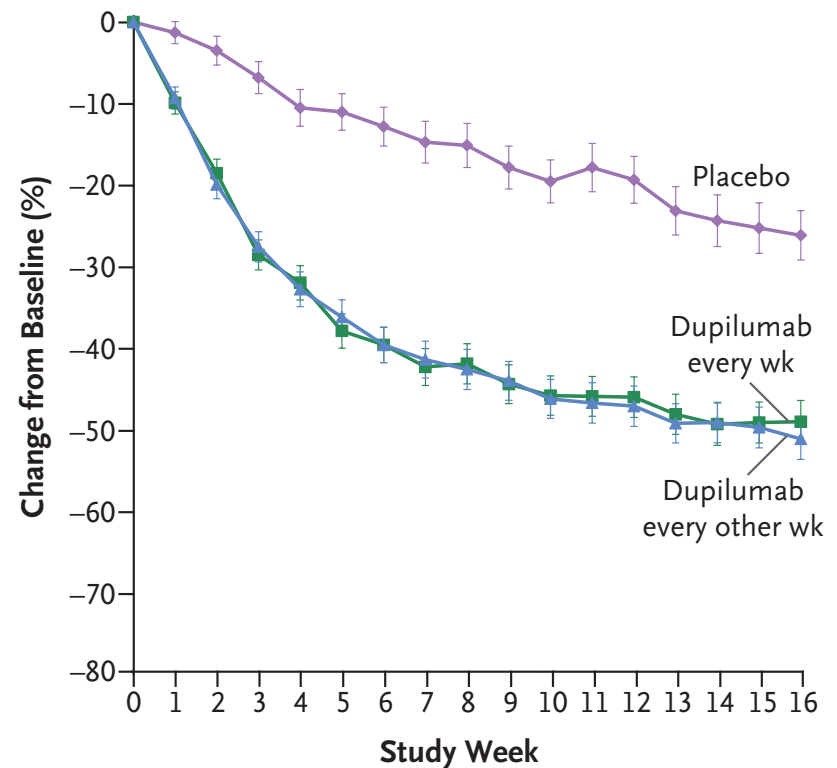
Dupilumab bei atopischer Dermatitis

- SOLO 1: 671 Pat., SOLO 2: 708 Patienten mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis, die auf lokale Therapie nicht ausreichend ansprechen
- **Dupilumab 300 mg s.c. vs. Placebo**

Eczema Area and Severity Index



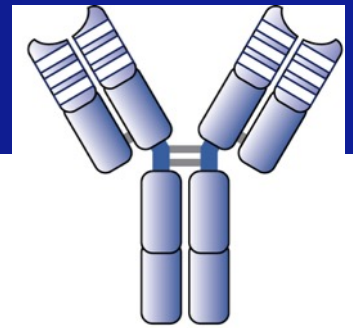
Pruritus Score



Dupilumab bei atopischer Dermatitis - UAW

Event	SOLO 1		
	Placebo (N=222)	Dupilumab Every Other Week (N=229)	Dupilumab Every Week (N=218)
			<i>number of</i>
Adverse or serious adverse event			
At least 1 adverse event	145 (65)	167 (73)	150 (69)
At least 1 serious adverse event	11 (5)	7 (3)	2 (1)
Death†	0	0	0
Adverse event leading to treatment discontinuation	2 (1)	4 (2)	4 (2)
Noninfectious adverse event‡			
Injection-site reaction	13 (6)	19 (8)	41 (19)
Exacerbation of atopic dermatitis	67 (30)	30 (13)	21 (10)
Headache	13 (6)	21 (9)	11 (5)
Allergic conjunctivitis	2 (1)	12 (5)	7 (3)
Infectious adverse event‡			
Infections and infestations§	63 (28)	80 (35)	74 (34)
Nasopharyngitis	17 (8)	22 (10)	25 (11)
Upper respiratory tract infection	5 (2)	6 (3)	11 (5)
Conjunctivitis¶	2 (1)	11 (5)	7 (3)

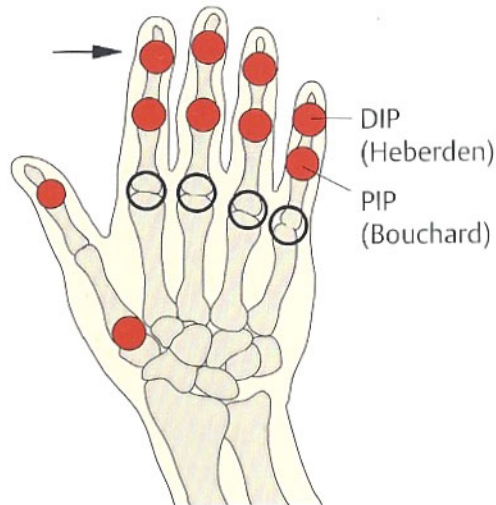
Dupilumab (Dupixent[®]) ab 1.12.2017



Wirkstoff	humaner, monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-4 Rezeptor α
Wirkung	hemmt IL4 und IL13-Signalwege
Kinetik	s.c. -> 64% bioverfügbar
UAW	lokale Injektionsreaktionen, Konjunktivitis
Kontraind.	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Helminthose,
Dosierung	Start 600 mg -> 300 mg/2 Wochen s.c.
Anwendung	Erwachsene mit mittelschwerer-schwerer atopischer Dermatitis (+ ggf. topische Corticoide, Calcineurin-Inhibitoren)
Kosten	6 Fertigspritzen je 2 ml: 5.233 € Jahrestherapiekosten: 21.806 €

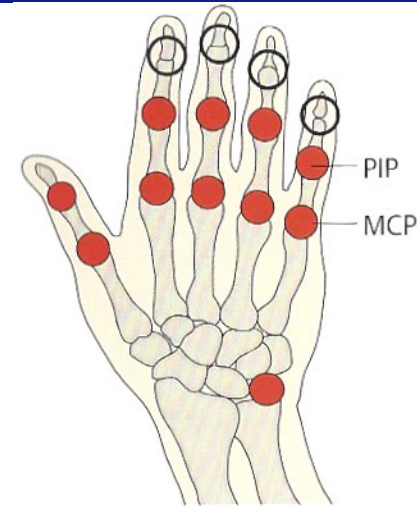
Nutzenbewertung – Beginn 01.12.2017

Polyarthrose



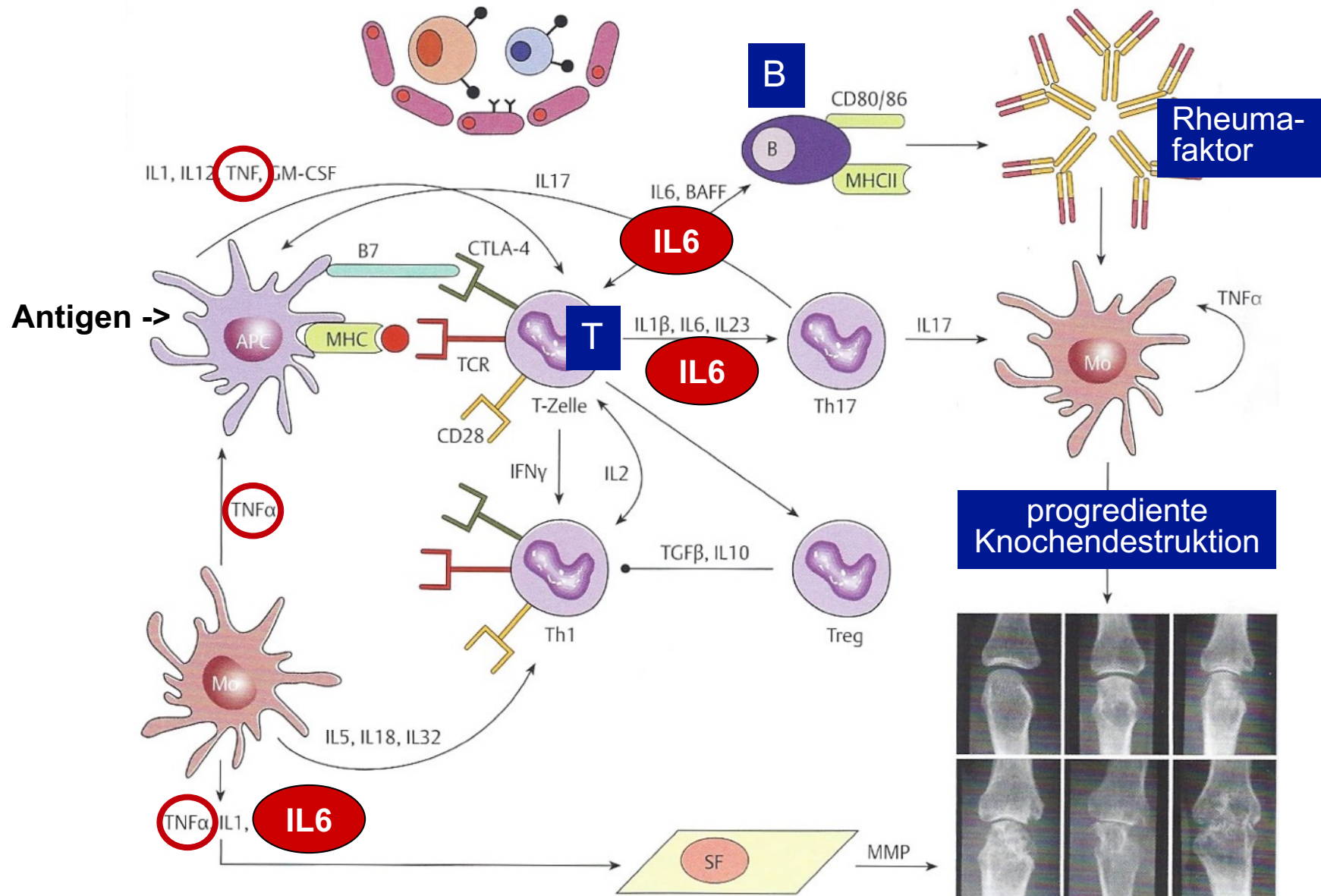
- „**Verschleiss**“
- Knorpel-, Knochenschädigung
- Schmerzen (nach Ruhephasen; Anlaufschmerz; bei Belastung und abends verstärkt)
- Steifigkeit < 15 min

rheumatoide Arthritis



- **chronische Entzündung**
- **Autoimmunerkrankung**
- Antikörper
 - Rheumafaktor
 - Auto-AK gegen citrullinierte Peptide (ACPA)
- steife, schmerzhafte Gelenke
- Knorpel-, Knochenschädigung
- Morgensteifigkeit
- andere Organe betroffen

Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis



Antientzündliche/antirheumatische Pharmaka

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID, NSAR)

- analgetisch, antiphlogistisch
- verhindern strukturellen Schaden nicht

Glucocorticoide

- antientzündlich, „disease-modifying“

DMARDs („disease-modifying antirheumatic drugs“)

- hemmen die Entzündung
- hemmen das Fortschreiten der strukturellen Schäden

1. synthetische DMARDs

- a. konventionelle Pharmaka (meist unbekannter Mechanismus):
Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid >> (Hydroxy)chloroquin, Gold
- b. „targeted drugs“: **Baricitinib, Tofacitinib** (JAK-Inhibitoren)

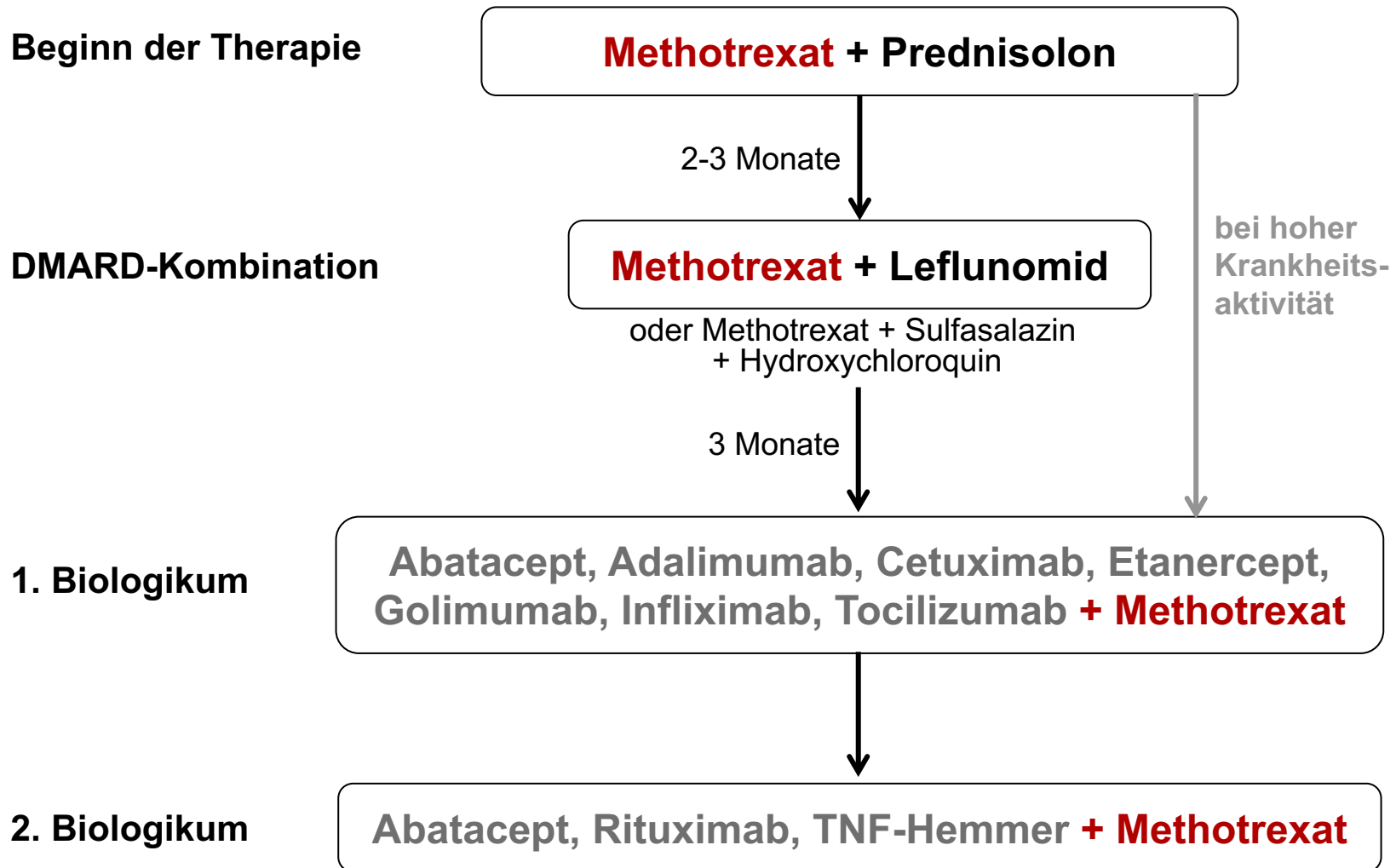
2. biologische DMARDs

- a. TNF-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab)
- b. Rituximab, Abatacept, Tocilizumab
- c. **Sarilumab**

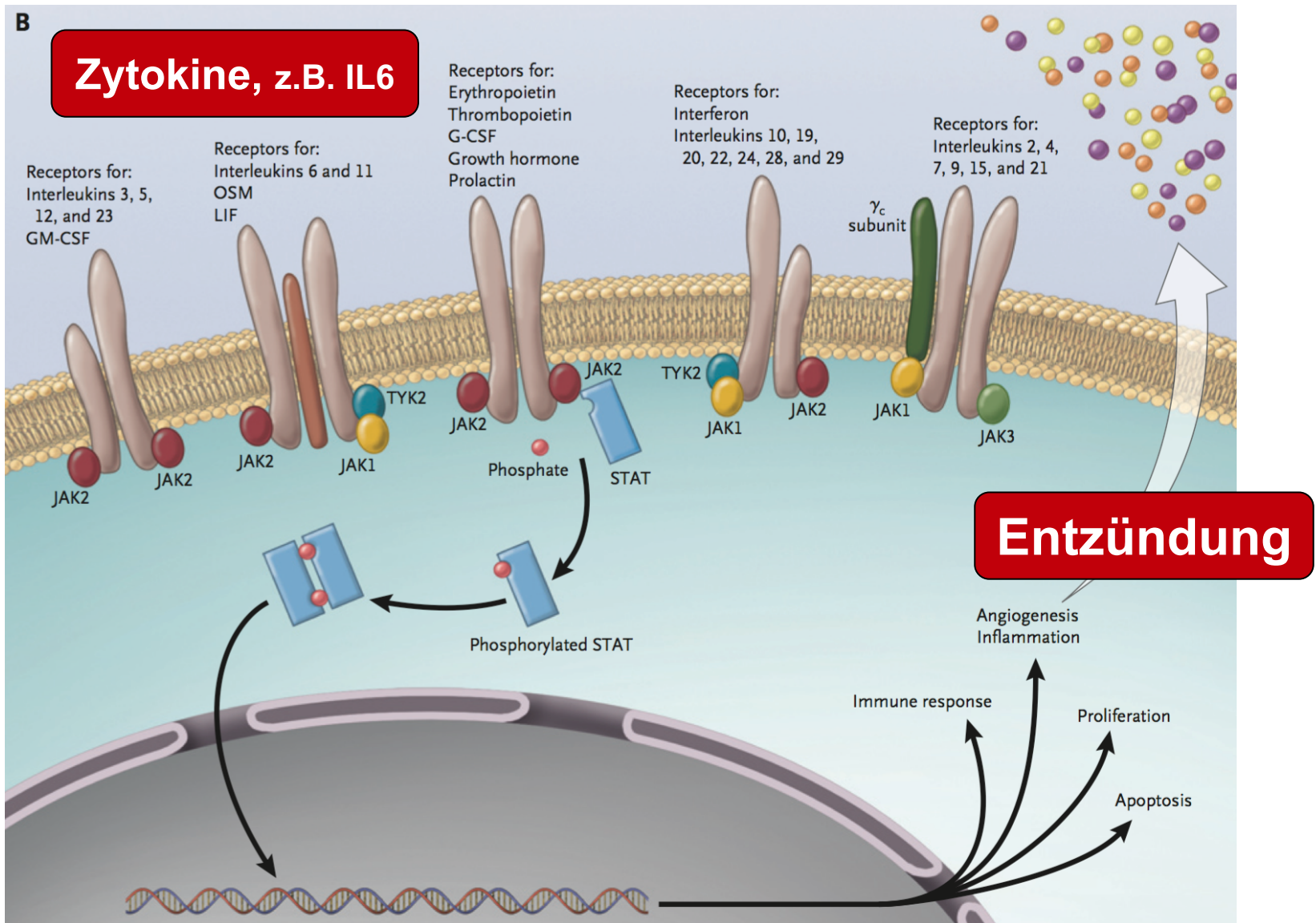
Wirkeintritt:

- **Stunden**
- **Tage-Wochen**
- **Wochen-Monate**

Therapie der rheumatoiden Arthritis

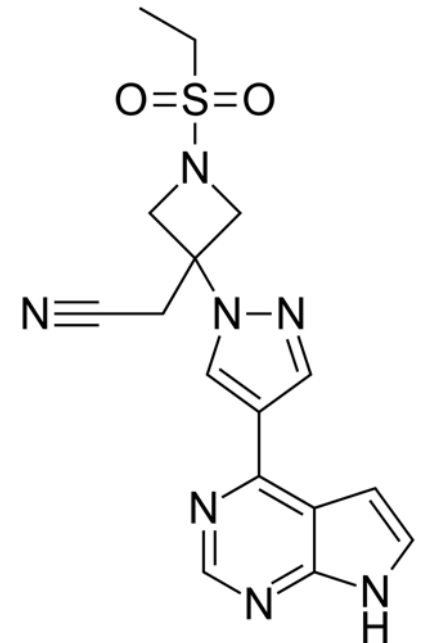


JAK-Signaltransduktion



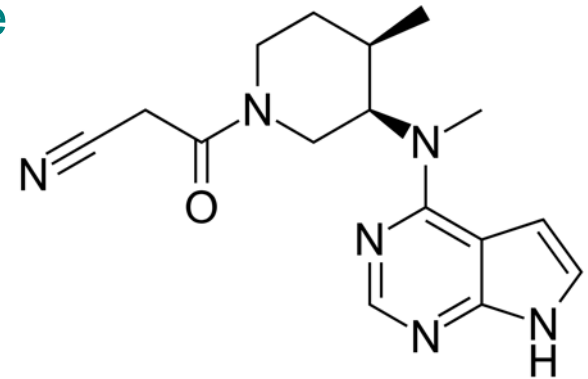
Baricitinib (*Olumiant*[®])

- S** seit 4/2017
- W** hemmt **Janus-Kinasen** (selektiv für JAK1, JAK2)
- NE** Hypercholesterinämie, Atemwegsinfektionen,
Virus-Reaktivierung (Herpes zoster, Herpes simplex)
- KI** Schwangerschaft, Neutropenie, Überempfindlichkeit
keine Impfung mit Lebendimpfstoffen, nicht bei Tuberkulose
- IA** **keine Kombination mit anderen biologischen DMARDs**
(Immunsuppression)
- TH** **mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis**, die auf DMARD nicht ausreichend angesprochen haben
4 mg täglich p.o. (2 mg)

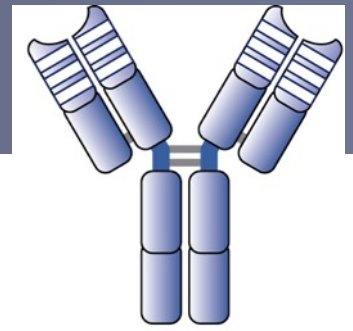


Tofacitinib (Xeljanz®)

- S** seit 5/2017
- W** hemmt **Janus-Kinasen** (v.a. JAK1, JAK3)
- PK** Abbau CYP3A4 >> 2C19
- NE** Kopfschmerzen, **Infektionen**, Nasopharyngitis, Durchfall, Übelkeit, Hypertonie, Hypercholesterinämie
- KI** cave: Kombination mit biolog. DMARDs, Immunsuppressiva
cave: Lebendimpfstoffe
- IA** cave: CYP3A4-Hemmer oder Induktoren
- TH** **mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis**, die auf DMARD nicht ausreichte angesprochen haben
5 mg 2x täglich p.o.



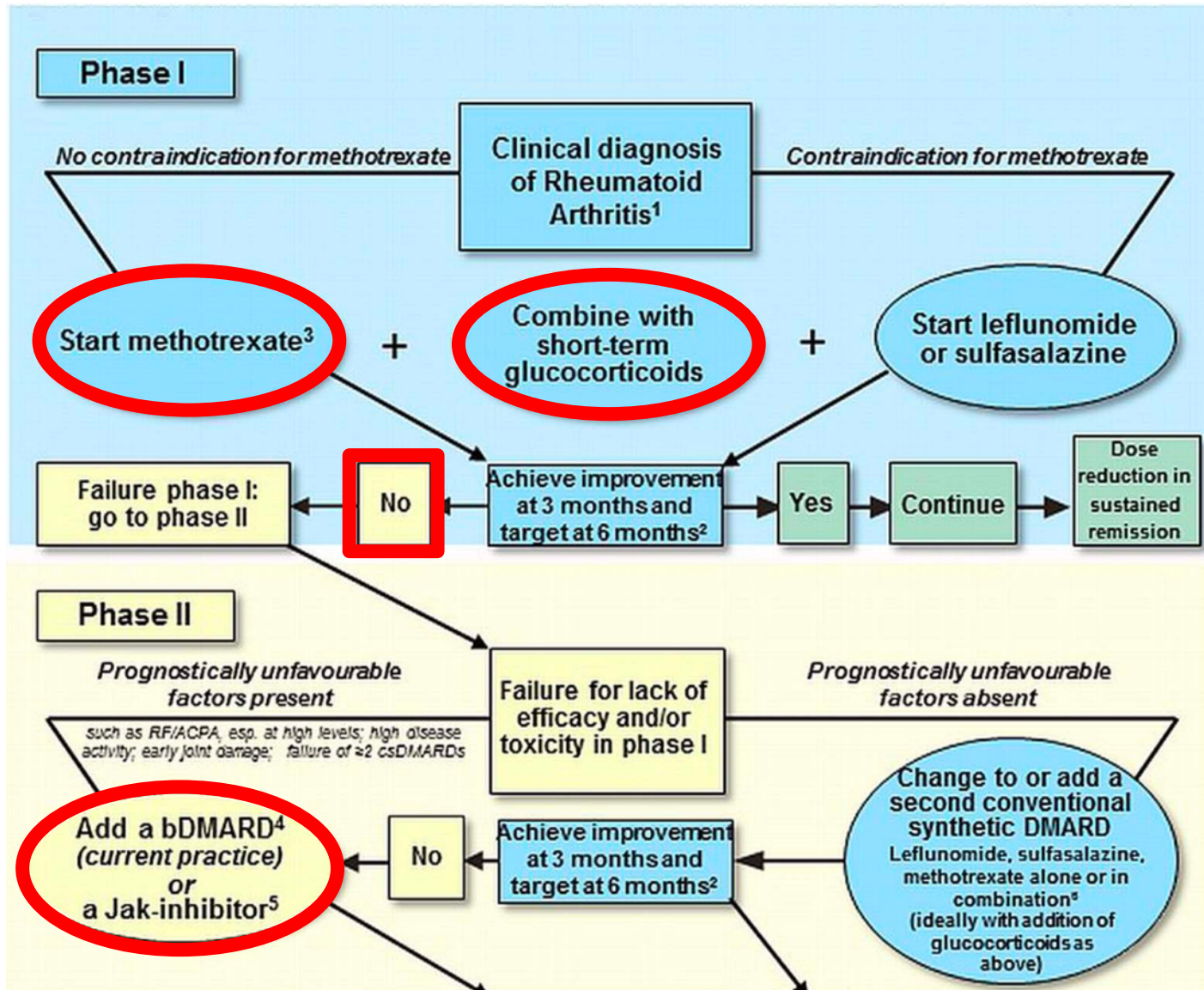
Salirumab (*Kevzara*[®])



- S** seit 8/2017, **humaner Antikörper**
- W** blockiert **Interleukin 6 (IL-6)-Rezeptoren**
- NE** **Infektionen** (HIV, Tuberkulose, Pneumonie, Zellulitis),
Hypercholesterinämie, Neutropenie, erhöhte Leberenzyme
- KI** schwere Infektionen
- IA** cave: Arzneimittel, die CYP3A4-abhängig metabolisiert werden
(erhöhtes IL-6 -> supprimiert CYP -> Anti-IL-6-Therapie -> Anstieg
von CYP -> vermehrter AM-Metabolismus, z.B. Kontrazeptiva)
- TH** **mittelschwere bis schwere rheumatoide
Arthritis**, die auf DMARD nicht ausreichend
angesprochen haben
200 mg s.c. alle 2 Wochen

- **Tocilizumab** (*RoActemra*[®]) seit 2009 zugelassen (hemmt IL6-Rez.)

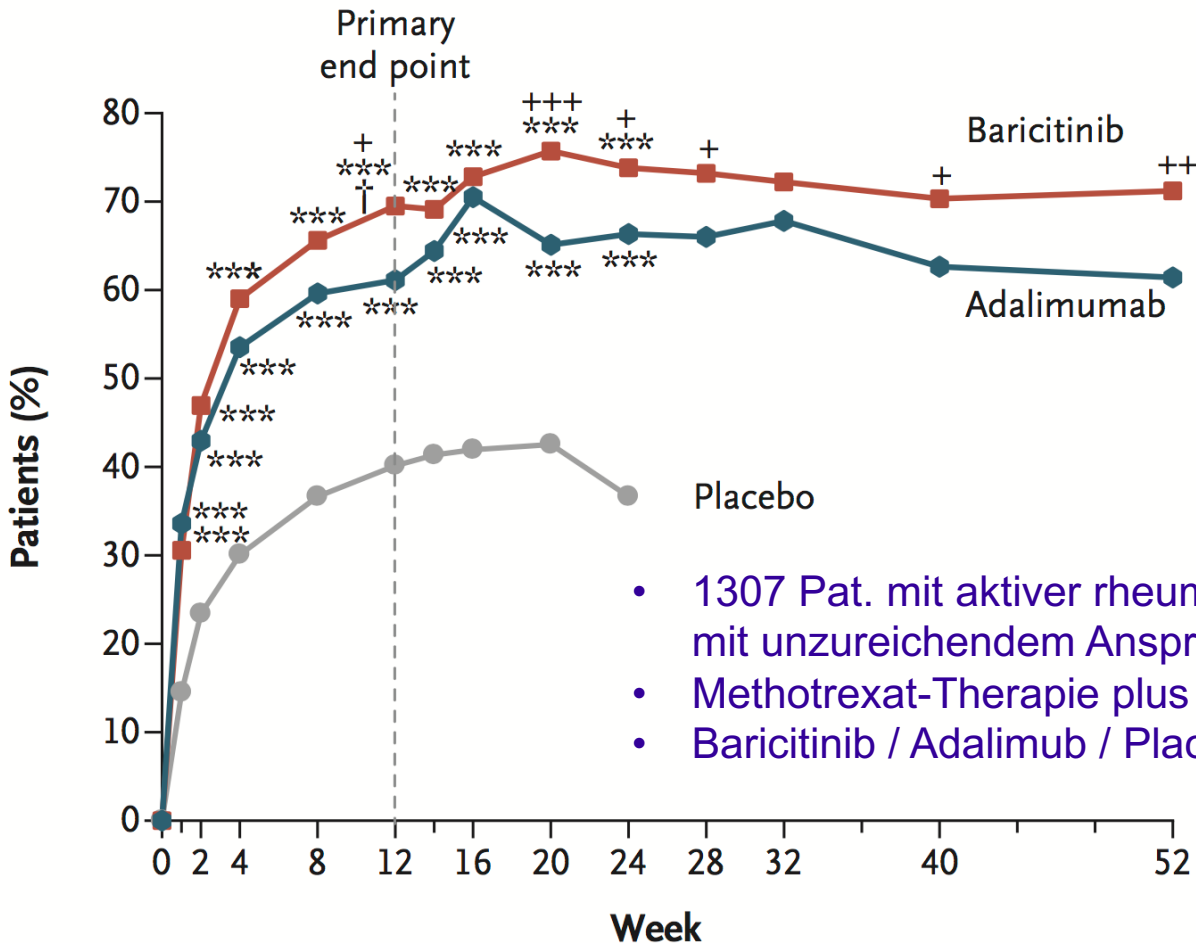
Empfehlungen der Europäischen Rheumaliga (EULAR)



Baricitinib vs. Adalimumab vs. Placebo

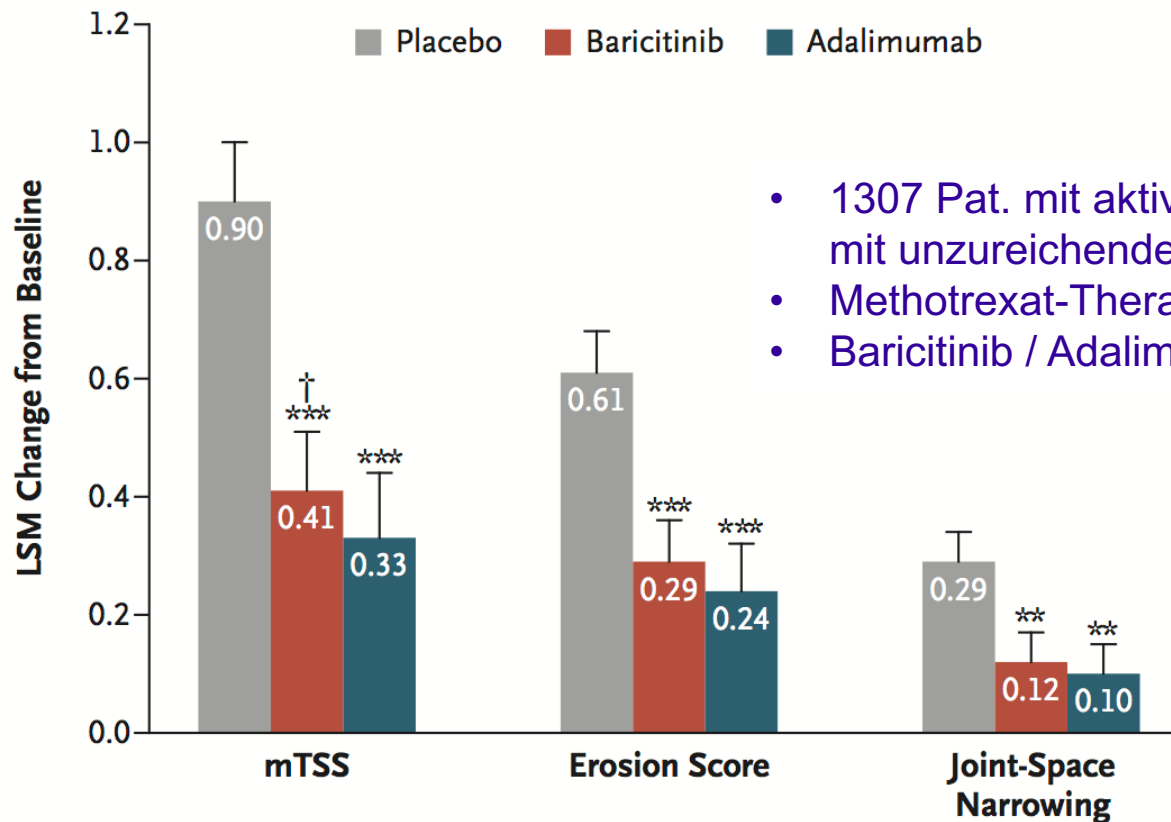
20% Besserung nach American College of Rheumatology

ACR20 Response



Baricitinib vs. Adalimumab vs. Placebo

Hemmung der Progression der Gelenkdestruktion (Röntgen)



- 1307 Pat. mit aktiver rheumatoider Arthritis mit unzureichendem Ansprechen auf MTX
- Methotrexat-Therapie plus
- Baricitinib / Adalimumab / Placebo (3:3:2)

Figure 2. Inhibition of Radiographic Progression of Structural Joint Damage at Week 24.

Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**
Vom 21. September 2017

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

b1) Baricitinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Baricitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab + MTX:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Tofacitinib – Nutzenbewertung bei rheumatoider Arthritis

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Bewertung Baricitinib / Tofacitinib

Indikation: rheumatoide Arthritis bei unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika

Vorteile: Nichtunterlegen vs. Adalimumab, **orale Therapie**

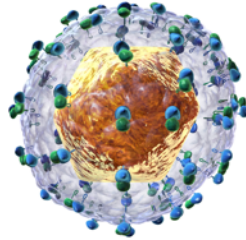
Nachteil: Zusatznutzen versus Adalimumab nicht belegt

DDD-Bruttokosten

Olumiant [®] 98 Tbl. 4 mg (DDD 4 mg)	4.994,19 €	18.601 €/Jahr
Xeljanz [®] 182 Tbl. 5 mg (DDD 10 mg)	4.641,56 €	18.617 €/Jahr
Humira [®] 6 Fertigpens 40 mg (DDD 2,9 mg)	5.231,36 €	23.072 €/Jahr
Enbrel [®] 12 Fertigpens 50 mg (DDD 7 mg)	5.231,36 €	23.072 €/Jahr
Benepali [®] 12 Fertigpens 50 mg (DDD 7 mg)	4.231,35 €	18.018 €/Jahr

Hepatitis C – Verlauf der Erkrankung

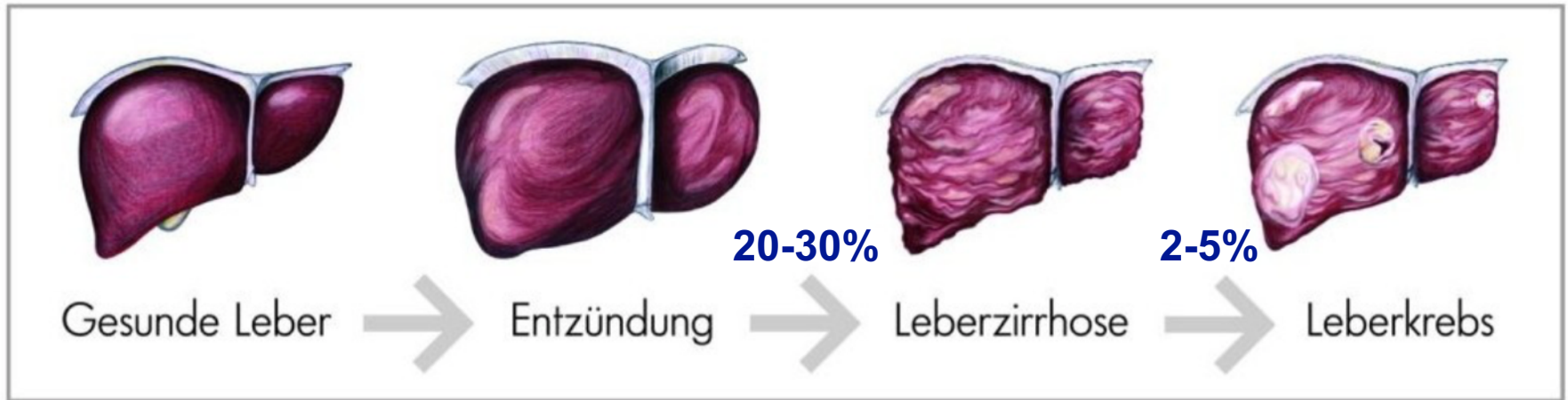
**Akute
Hepatitis C-
Virus-Infektion**



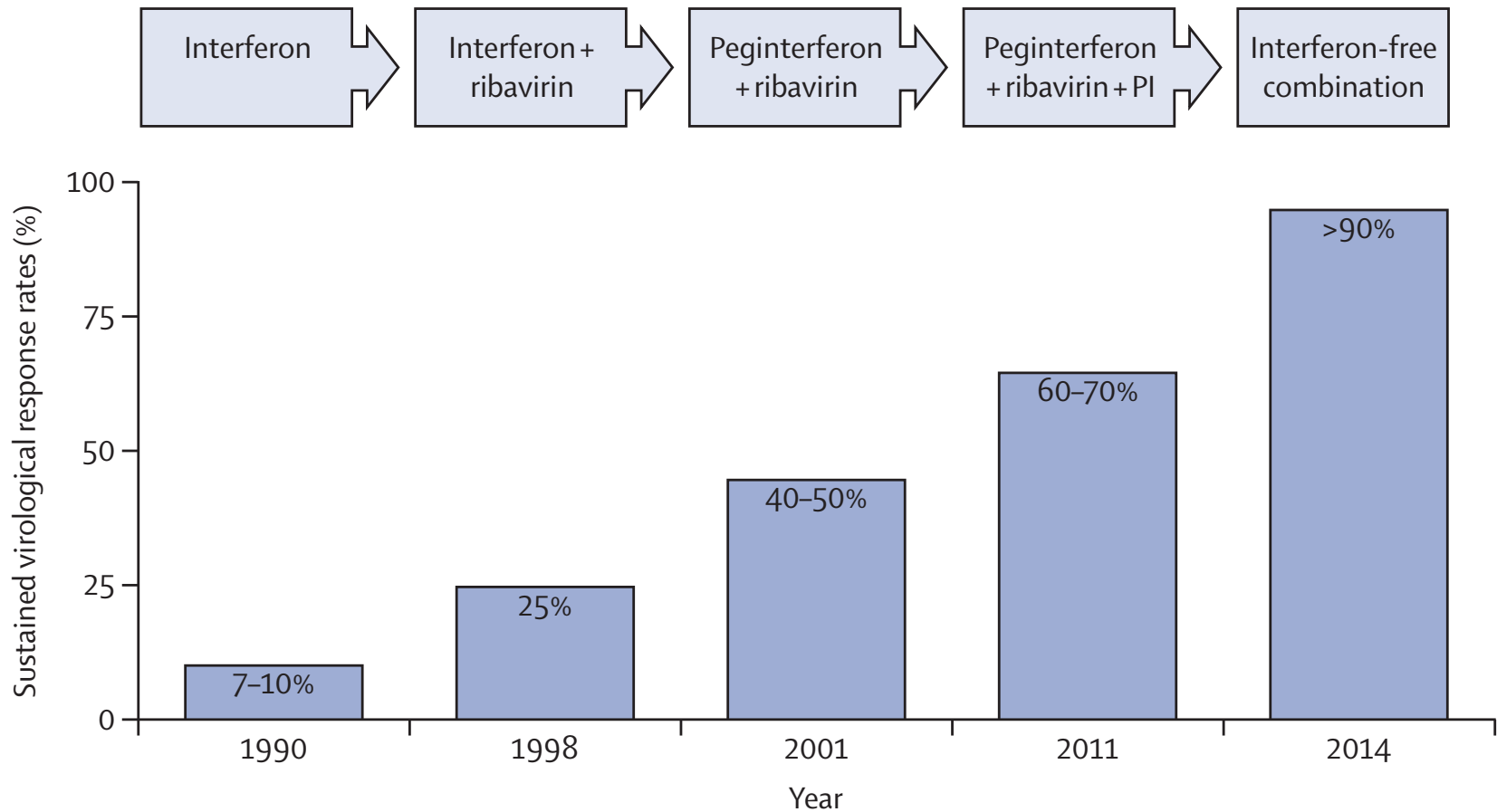
weltweit ca. 180 Mio.
Hepatitis C-Infizierte



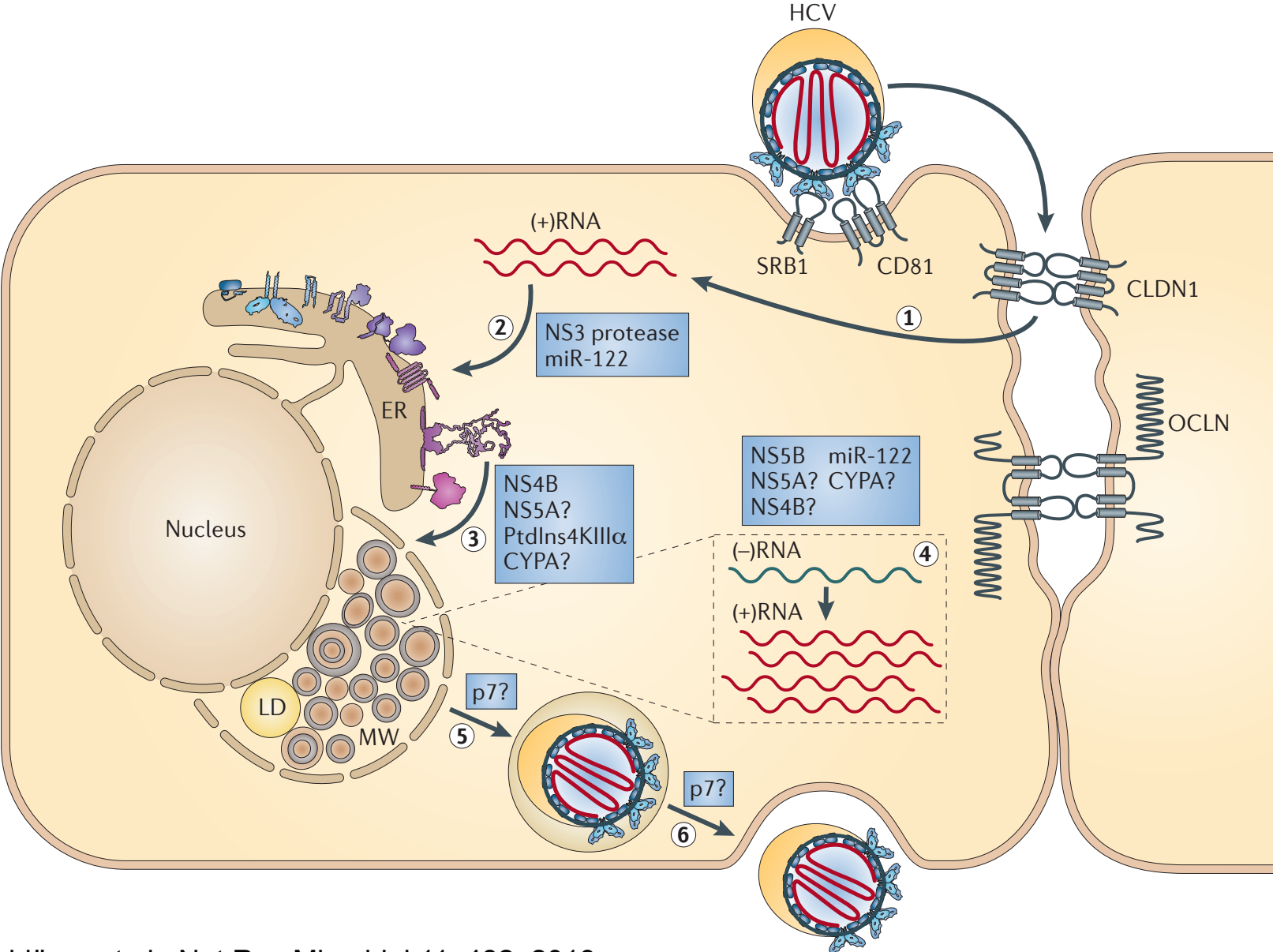
**80% chronische
Hepatitis C**

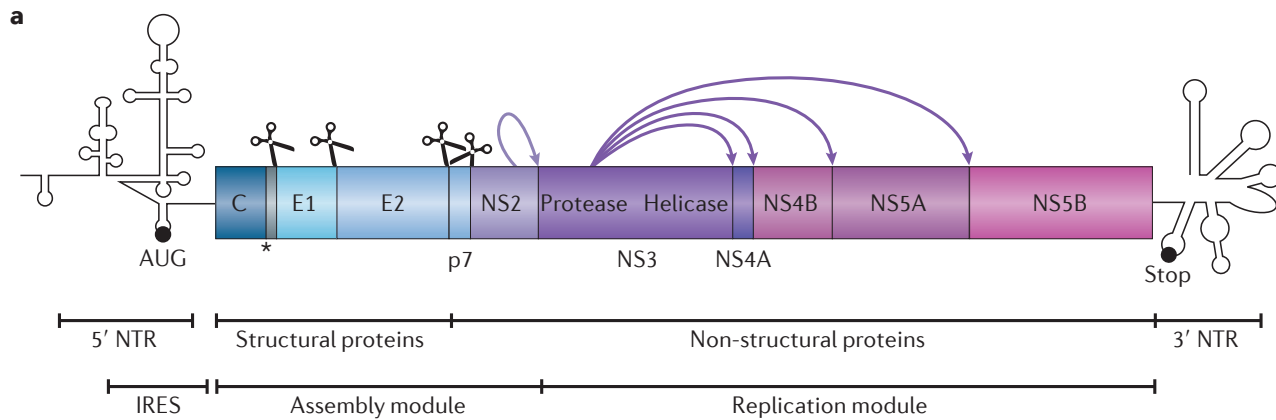


Therapie der Hepatitis C

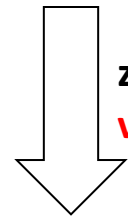


Hepatitis C-Virus



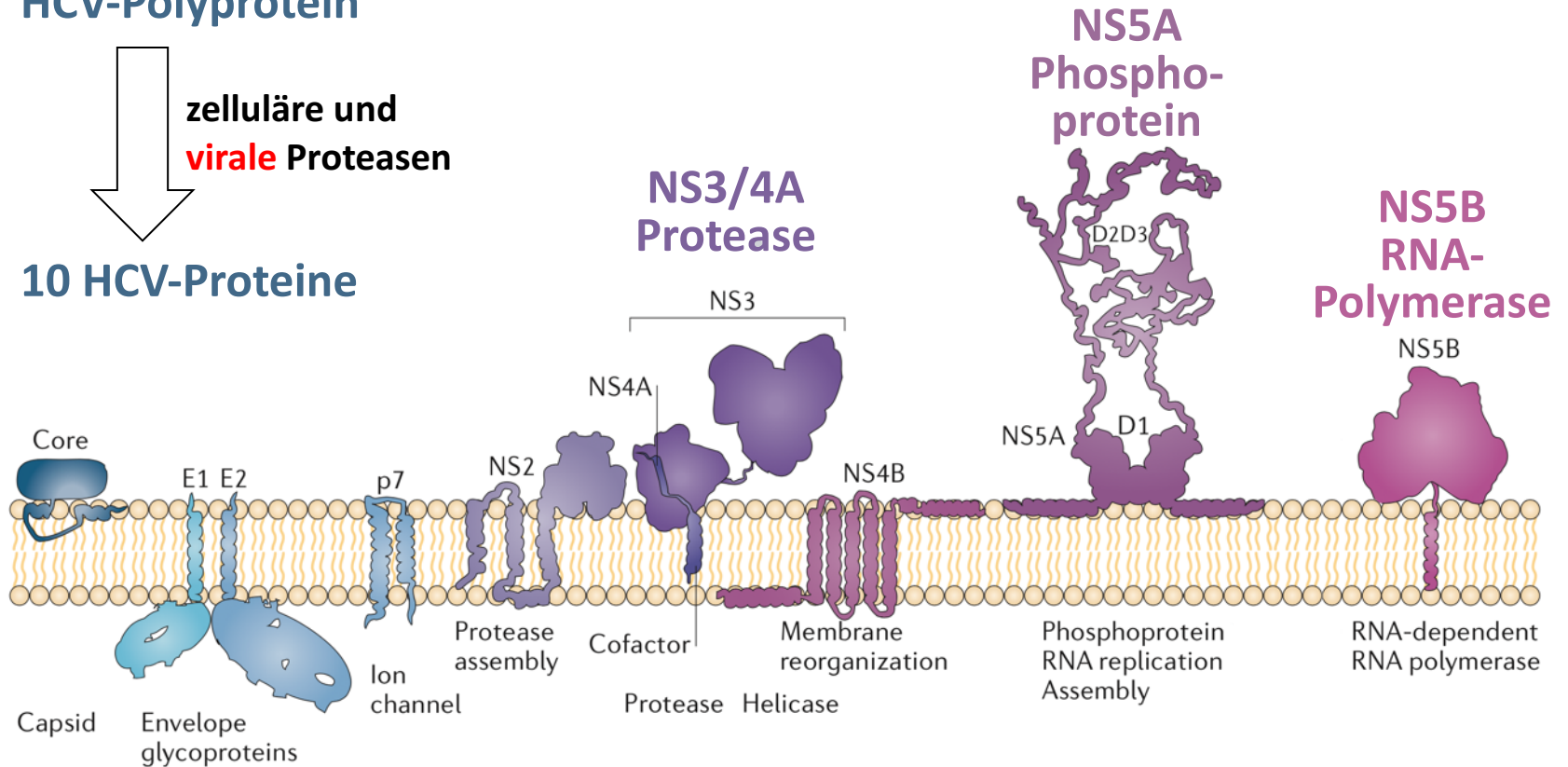


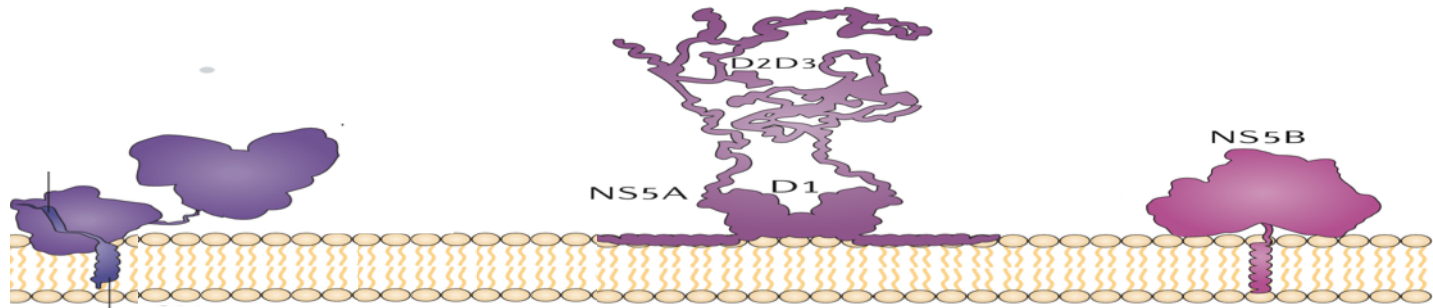
HCV-Polyprotein



zelluläre und
virale Proteasen

10 HCV-Proteine





**NS3/4A
Serin-Protease**

**NS5A
Phosphoprotein**

**NS5B
RNA-Polymerase**



2011

Boceprevir

2014

Ledipasvir

2014

Sofosbuvir

2011

Telaprevir

2014

Daclatasvir

2015

Dasabuvir

2014

Simeprevir

2015

Ombitasvir

2015

Paritaprevir

2016

Velpatasvir

2016

Grazoprevir

2016

Elbasvir

2017

Glecaprevir

2017

Pibrentasvir

= **Maviret[®]**

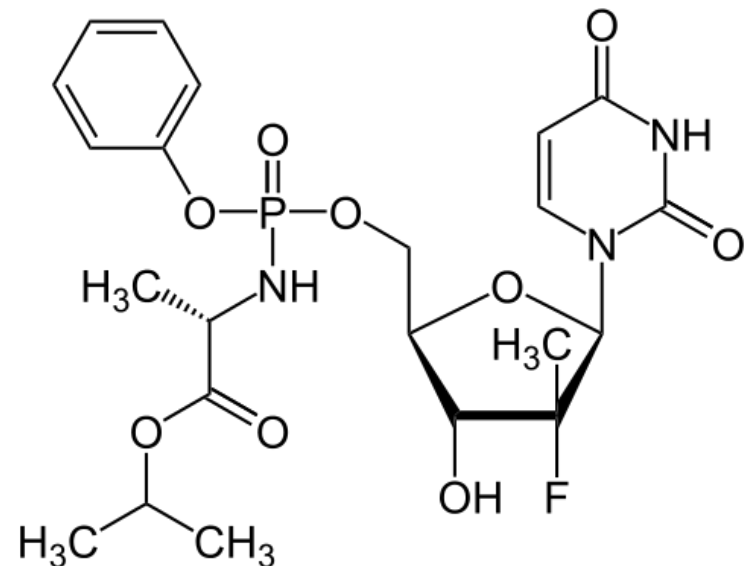
2017

Voxilaprevir

+ Sofosbuvir + Velpatasvir = **Vosevi[®]**

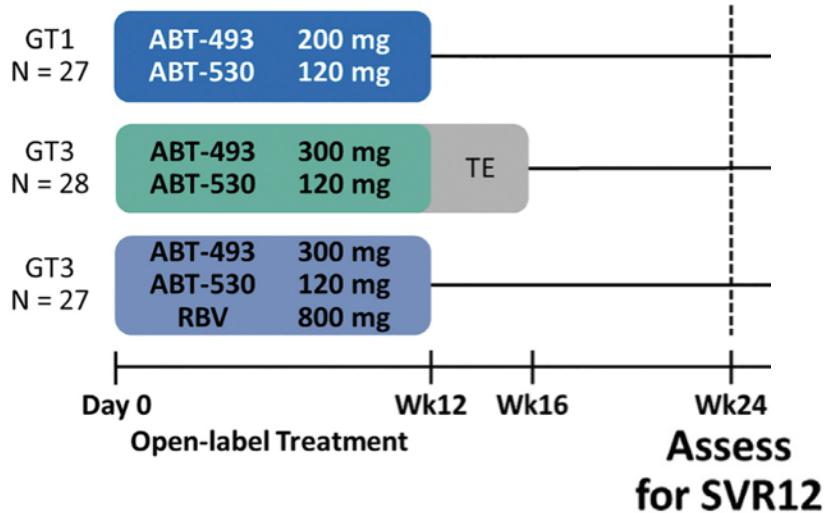
Sofosbuvir (Sovaldi®)

- S** seit 2014, 400 mg Filmtabletten
- W** **hemmt HCV NS5B RNA-Polymerase, Kettenabbruch**
- K** Nukleotid-Prodrug, Esterspaltung etc. -> intrazelluläre Phosphorylierung, $t_{1/2}$ 0,4 h, kein Abbau durch CYP
- NE** **Bradykardie (mit Daclatasvir, Amiodaron)**
- KI** AV-Block, Bradykardie, Schwangerschaft
- IA** **p-GP Substrat (cave Induktoren)**
- TH** **Hepatitis C** in Kombination (immer Ribavirin)
1x 400 mg (mit einer Mahlzeit)/Tag
Therapiezyklus: **12 Wochen**

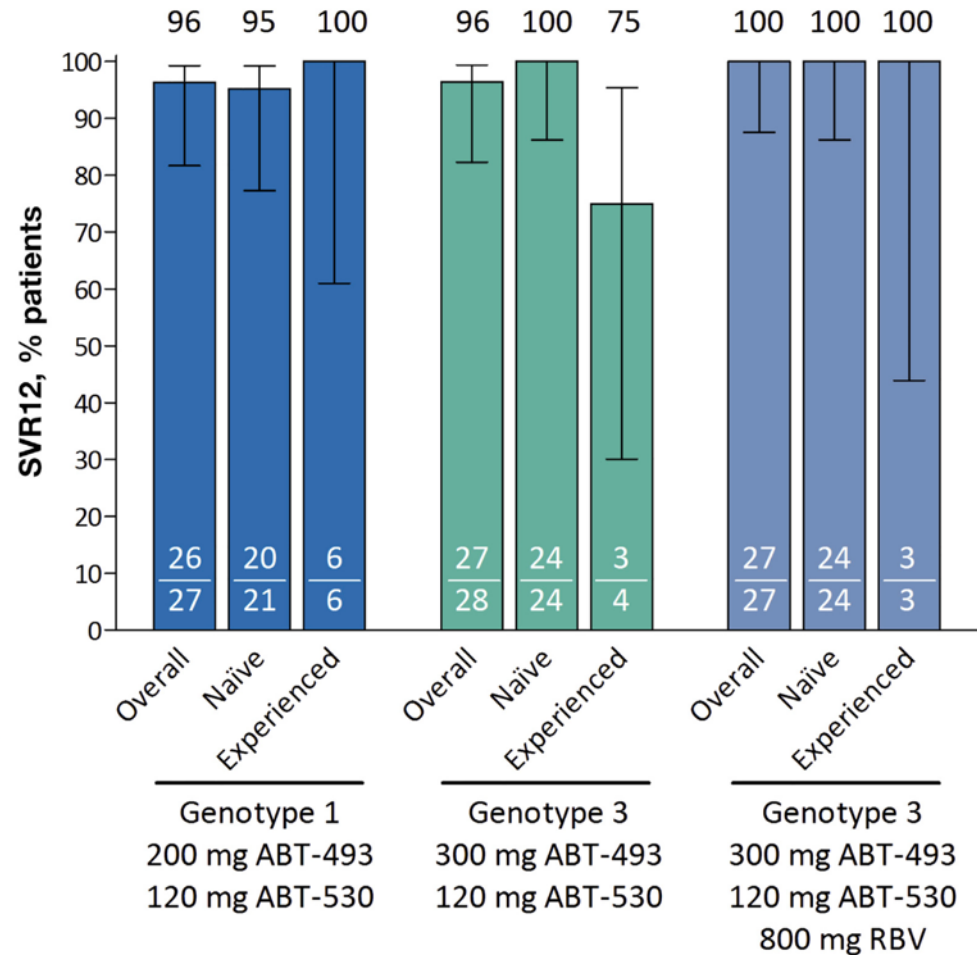


Wirksamkeit der Hepatitis C-Therapie

Ansprechrate 12 Wochen nach Therapieende (SVR12)



ABT-493 = Glecaprevir
 ABT-530 = Pibrentasvir



Hepatitis C-Medikamente – aktuelle Preise

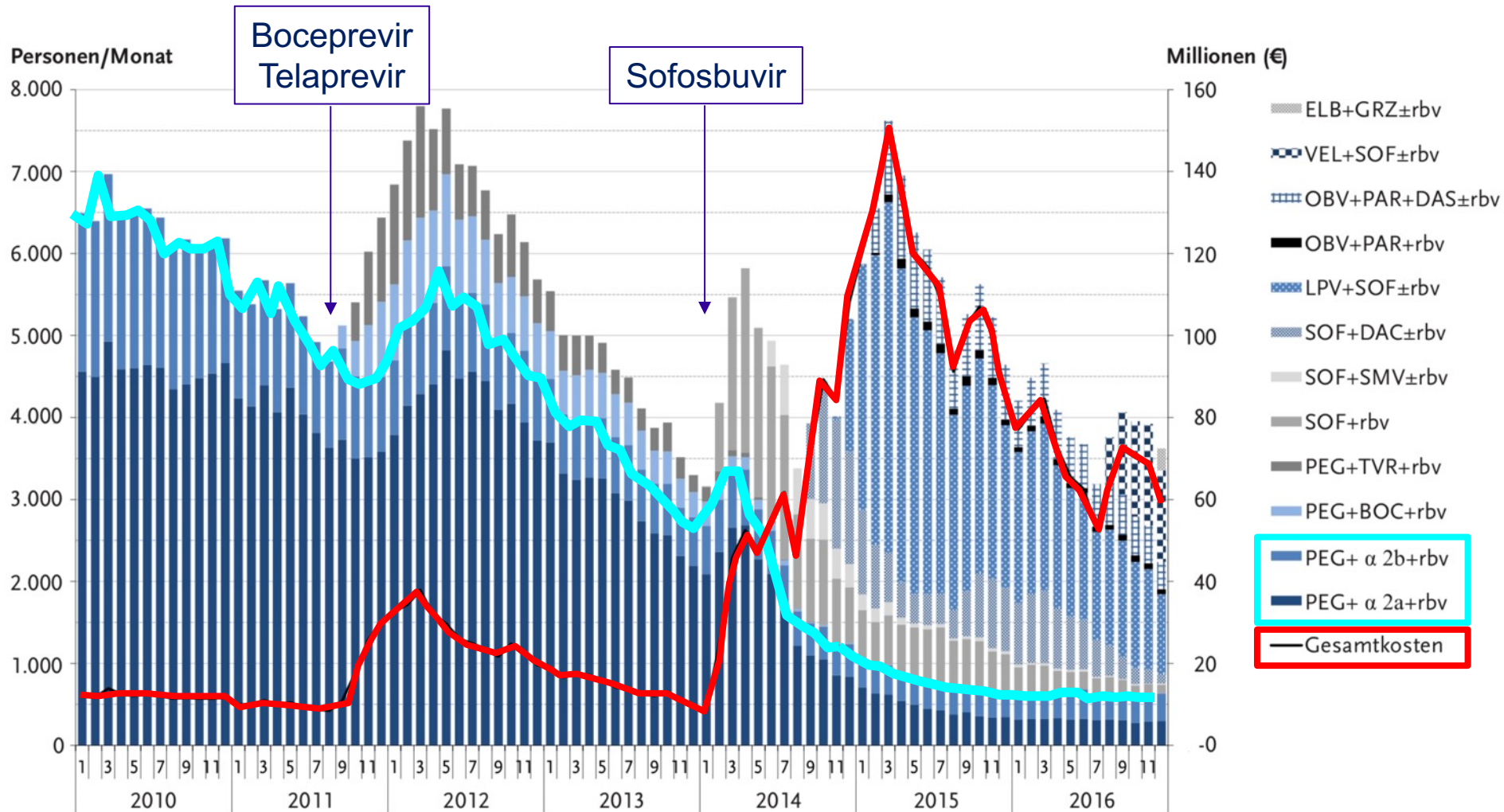
Hepatitis C Medikamente →

Preisübersicht verfügbare HCV-DAA (Rabattverträge nicht berücksichtigt)

Stand 16. September 2017

Apotheken- verkaufspreis (AVP)	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	Anmerkung
Exviera®+ Viekirax®	17.478,72	34.957,44	52.436,16	
Epclusa®	17.478,72	34.957,44	52.436,16	Hersteller Zwangsrabatt beim AVP bereits abgezogen
Daklinza®	8.964,08	17.928,16	26.892,24	
Harvoni®	17.478,72	34.957,44	52.436,16	Hersteller Zwangsrabatt beim AVP bereits abgezogen
Maviret®	17.478,72	34.957,44	52.436,16	
Olysio®	9.359,53	18.719,06	28.078,59	
Sovaldi®	16.808,56	33.617,12	50.425,68	
Vosevi®	22.260,88	44.521,76	66.782,64	
Viekirax®	15.924,68	31.849,36	47.774,04	Nur GT4
Zepatier®	10.970,41	21.940,82	32.911,23	Hersteller Zwangsrabatt beim AVP bereits abgezogen

Hepatitis C-Medikamente – Verordnungen



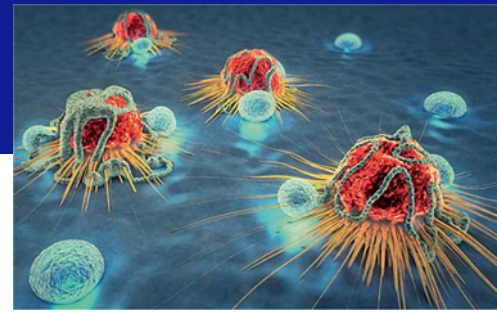
Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2018

<u>Wirkstoff</u>	<u>Beginn des Bewertungsverfahrens</u>
Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen	15.01.2018
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (neues Anwendungsgebiet: Patienten ab 6 Jahren)	15.01.2018
Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom – CTCL)	15.01.2018
Dapagliflozin/Metformin (Erneute Nutzenbewertung §14)	01.01.2018
Dapagliflozin (Erneute Nutzenbewertung §14)	01.01.2018
Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)	01.01.2018

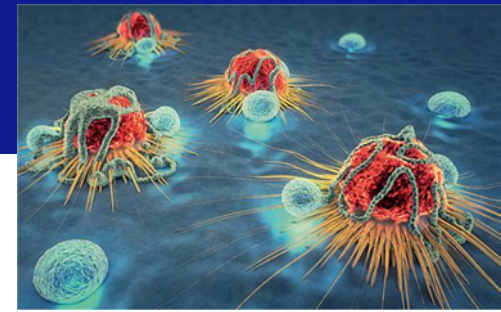
2018 – "Das Jahr der Zellen"

Seit Januar 2018:

- **Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen (Zalmoxis®)**
 - Ind.: Hämatopoetische Stammzelltransplantation, Graft-versus-Host Disease (GvHD)



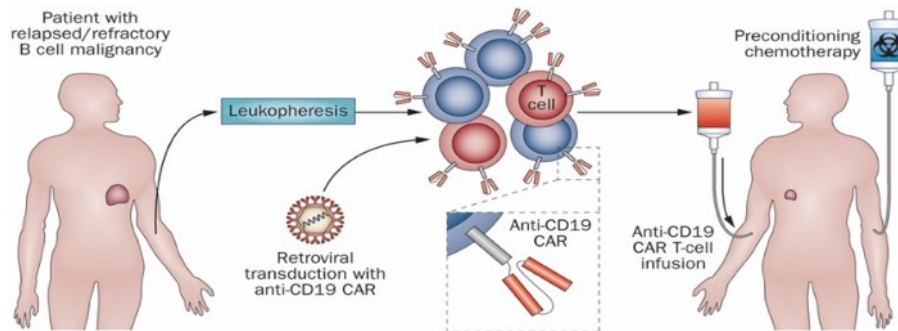
2018 – "Das Jahr der Zellen"



Im EMA-Zulassungsverfahren (FDA 2017 zugelassen):

CAR-T-Zellen (*chimeric antigen receptor*)

- **Axicabtagen ciloleucel (Yescarta™)**
 - Ind.: Non-Hodgkin-Lymphome
- **Tisagenlecleucel (Kymriah™)**
 - Ind.: ALL und diffuse großzellige B-Zell-Lymphome



- **Cave:**
 - Gefahr schwerer Nebenwirkungen – **Zytokinsturm**
 - **Kosten** (Kymriah™ 475.000 US\$)