



Fortbildungsveranstaltung
der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
in Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer
7. Februar 2020 in München



Neue Arzneimittel konkret 2019/2020 – eine kritische Bewertung

Ulrich Schwabe

Pharmakologisches Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Erklärung von Interessenkonflikten



**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**

Honorare 2016

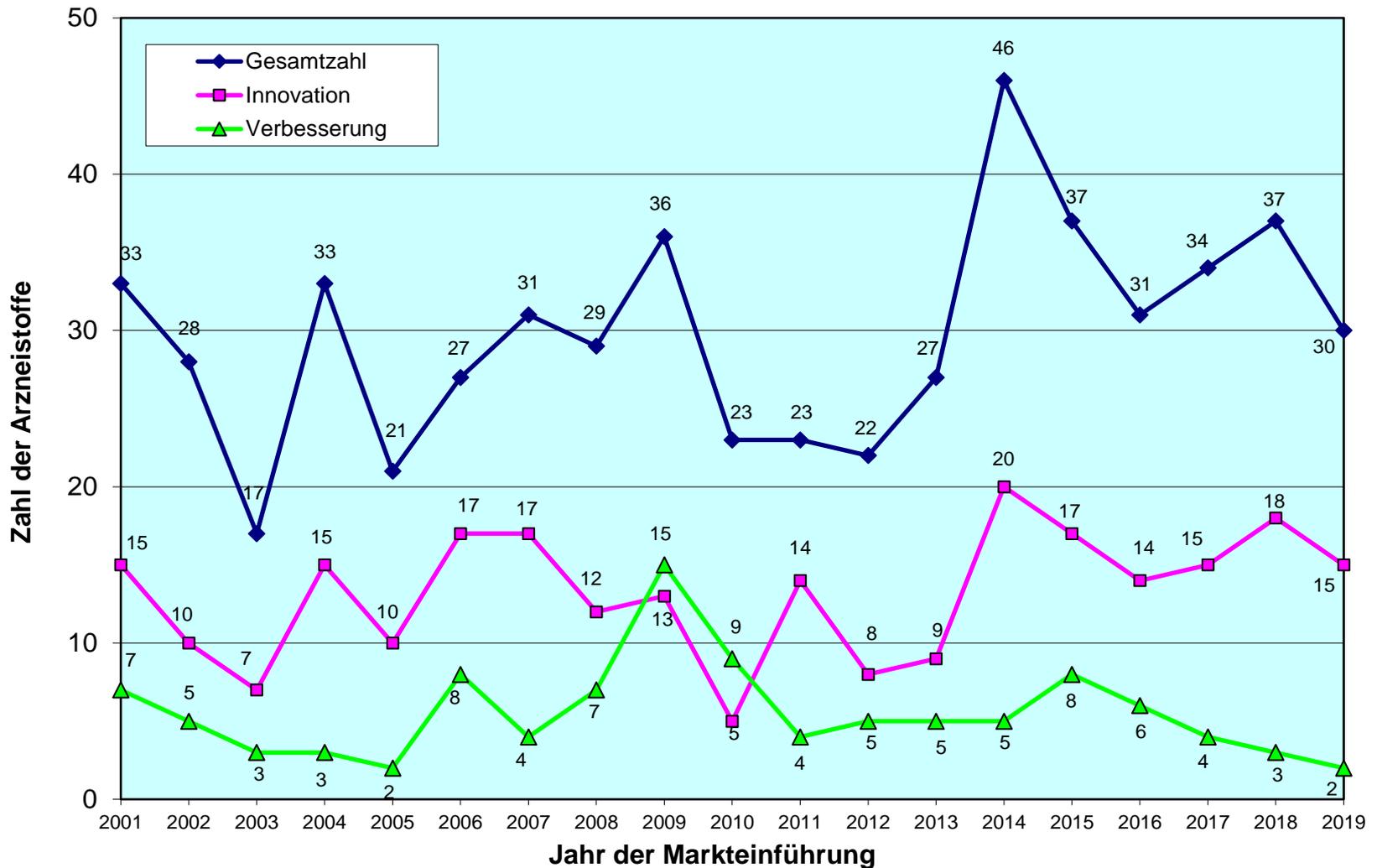
Institution	Art der Tätigkeit	Thema	Zeitpunkt	Honorar, €
Pharma Consult Petersohn, Köln	Telefonkonferenz	Arzneimittelberatung	04.01.2016	238,00
Wolfgang Klein, Pharma Experience, Rechnung 202015	Telefonkonferenz	Arzneimittelberatung	04.01.2016	357,00
Springer-Verlag GmbH, Berlin	Herausgeber, Autor	Arzneiverordnungs-Report 2015	08.01.2016	1.324,00
Baxalta US, 1200 Lakeside Drive, Bannockburn, Illinois, USA	Advisory Board, Frankfurt	Biosimilars	11.01.2016	1.725,00
Evidera Market Access Limited, London, UK	Telefonkonferenz	Arzneimittelberatung	12.01.2016	275,00
GFK NOP Limited, Canada Square, Canary Wharf, London, UK	Telefonkonferenz	Arzneimittelberatung	18.01.2016	115,00
Exeter Pharma Consultancy, LDBA CBPartners, New York, NY, USA	Telefonkonferenz	Arzneimittelberatung	26.01.2016	266,78
Medicys Limited, 152 Staplehurst Road, Sittingbourne, Kent, UK	Telefonkonferenz	Arzneimittelberatung	25.01.2016	175,00
ICON Clinical Research Limited, London, UK	Telefonkonferenz	Arzneimittelberatung	25.01.2016	300,00
L.E.K. Consulting Boston, MA, USA	Telefonkonferenz	Arzneimittelberatung	28.01.2016	319,80

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

Markteinführung neuer Arzneistoffe

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2020

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



Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2019

Wirkstoffe (30)	Präparat	Hersteller	Indikation
Onkologika (12)			
Apalutamid	Erleada [®] 01.02.2019	Janssen	Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
Axicabtagen-Ciloleucel Orphan	Yescarta 01.12.2019	Kite Pharma	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
Brigatinib	Alunbrig [®] 15.01.2019	Takeda	ALK-positives, fortgeschrittenes, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach Behandlung mit Crizotinib
Cemiplimab	Libtayo 01.08.2019	Sanofi Genzyme	Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom
Chlormethin Orphan	Ledaga [®] 15.05.2019	Takeda	Kutanes T-Zell-Lymphom vom Typ der Mycosis fungoides
Dacomitinib	Vizimpro [®] 01.05.2019	Pfizer	Erstlinienbehandlung des metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen
Gilteritinib Orphan	Xospata 01.12.2019	Astellas	Akute myeloische Leukämie mit einer FLT3- Mutation
Larotrectinib	Vitrakvi 15.10.2019	Bayer	Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion
Lorlatinib	Lorviqua 01.06.2019	Pfizer	ALK-positives, fortgeschritt. nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Neratinib	Nerlynx 01.12.2019	Pierre Fabre	Hormonrezeptor-positiver, HER2-überexprimierter Brustkrebs
Ropeginterferon alfa 2b Orphan	Besremi 15.09.2019	AOP Orphan	Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie
Rucaparib Orphan	Rubraca 01.03.2019	Clovis Oncology	Platinsensitives, rezidiertes, high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom
Neurologische Präparate (3)			
Cannabidiol Orphan	Epidyolex 15.10.2019	GW Pharma	Krampfanfälle bei Lennox-Gastaut- oder Dravet-Syndrom
Fremanezumab	Ajovy [®] 15.05.2019	TEVA	Migräneprophylaxe bei mindestens 4 Migränetagen/Monat
Galcanezumab	Emgality [®] 1.04.2019	Lilly	Migräneprophylaxe bei mindestens 4 Migränetagen/Monat

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2019

Wirkstoffe	Präparat	Hersteller	Indikation
Hämophilie-Präparate			
Damoctocog alfa pegol	Jivi® 01.01.2019	Bayer	Hämophilie A
Turocog alfa pegol	Esperoct 01.08.2019	Novo Nordisk	Hämophilie A
Antiinfektiva			
Doravirin	Pifeltro® 15.01.2019	MSD	HIV-Infektion
Doravirin + Lamivudin + Tenofoviridisoproxil	Delstrigo 15.01.2019	MSD	HIV-Infektion
Stoffwechselkrankheiten			
Pegvaliase Orphan	Palyntiq 01.07.2019	BioMarin	Phenylketonurie
Volanesorsen Orphan	Waylivra 15.08.2019	Akcea Therapeutics	Familiäres Chylomikronämie Syndrom
Einzelindikationen			
Andexanet alfa	Ondexxya® 01.09.2019	Portola Netherlands	Aufhebung der Antikoagulation durch Faktor Xa-Inhibitoren (Apixaban oder Rivaroxaban)
Anthraxantigen	BioThrax® 01.05.2019	Emergent Sales	Immunisierung gegen Bacillus anthracis
Darvadtrocel Orphan	Alofosel 01.12.2019	Takeda	Komplexe perianale Fisteln bei nicht-/gering-aktivem luminalen Morbus Crohn
Humane allogene mesenchymale Stromazellen	Obnitix 15.09.2019	Medac	Steroidrefraktäre, akute GvHD-Reaktion (Grad II–IV) nach allogener Stammzelltransplantation
Lanadelumab Orphan	Takhzyro 01.02.2019	Shire	Prophylaxe von Attacken des hereditären Angioödems
Ravulizumab	Ultomiris 01.08.2019	Alexion	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Risankizumab	Skyrizi 01.06.2019	AbbVie	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis
Vonicog alfa	Veyvondi 15.01.2019	Baxalta	Von-Willebrand-Syndrom
Voretigen Neparvowec Orphan	Luxturna 01.05.2019	Novartis	Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie

Larotrectinib (Vitrakvi®)

Erstes Tumor-agnostisches Arzneimittel ohne Organbezug

4.1 Anwendungsgebiete

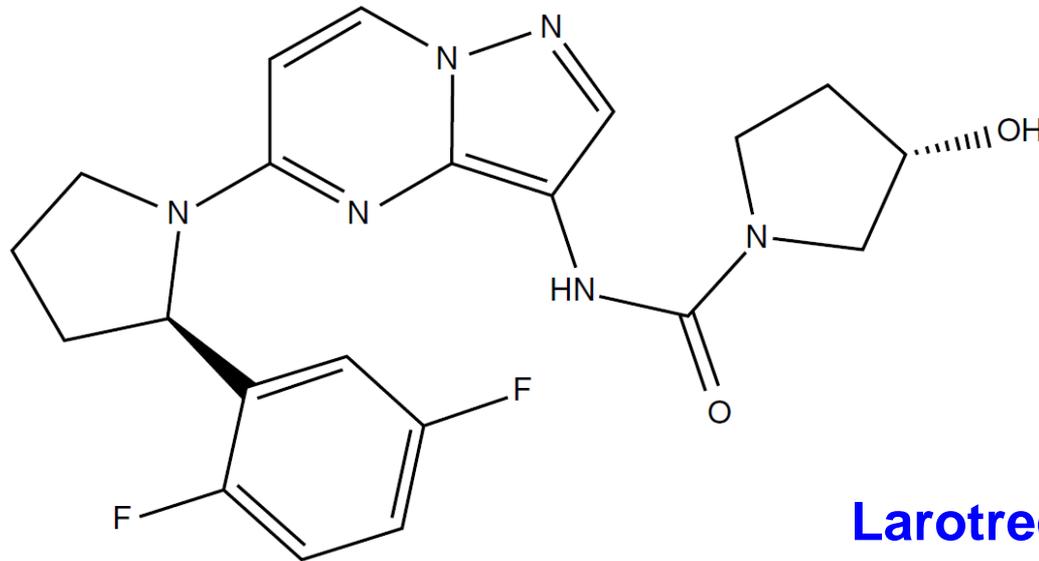
VITRAKVI als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Einleitung der Therapie mit VITRAKVI sollte das Vorliegen einer *NTRK*-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Eigenschaften von Larotrectinib



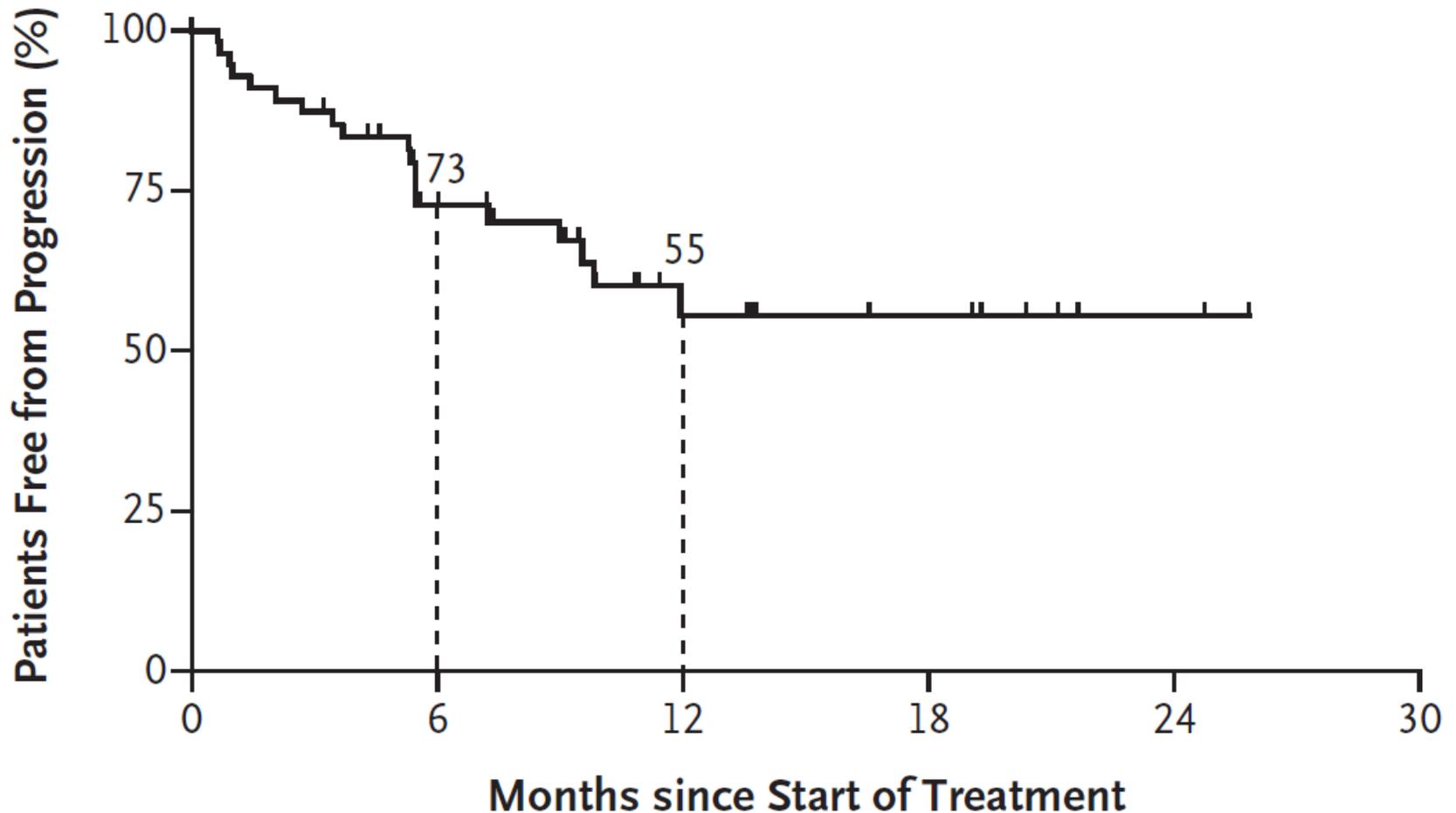
Arzneimittelgruppe	Arzneimittel zur Behandlung von soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion (→onkogen)
Wirkungsmechanismus	NTRK-Rezeptorantagonist
Pharmakodynamik	Verhindert NTRK-Aktivierung (IC ₅₀ 5–11 nmol/l), Induktion einer zellulären Apoptose und Wachstumshemmung von NTRK-Tumoren
Pharmakokinetik	Maximaler Plasmaspiegel 1 Std. nach oraler Gabe, HWZ 2,9 Std.
Dosis	Erwachsene 100 mg 2mal/Tag oral, Kinder 100 mg/m ² 2mal/Tag oral

Larotrectinib bei NTRK-Tumoren

Phase 1–2 Studie an 55 Erwachsenen und Kindern mit Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion. Larotrectinib (2mal tgl. 100 mg oder 100mg/m² oral)

Drilon A et al: New Engl J Med 378: 731–739 (2018)

B Progression-free Survival among All Patients



Zusatznutzen von Larotrectinib (IQWiG)

Tabelle 3: Larotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion ^b , bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Die betrachteten Studien zu Larotrectinib sind noch laufend, sodass Patientinnen und Patienten weiterhin eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018, der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet wurde, lagen nur Angaben zu Patientinnen und Patienten mit folgenden Tumorentitäten vor: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, primärer ZNS-Tumor, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, kongenitales mesoblastisches Nephrom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom. Teilweise sind in den genannten Tumorentitäten nur einzelne Patientinnen und Patienten enthalten.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Larotrectinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 43 727,53 € bis 231 131,23 € für Kinder und Jugendliche und 231 131,23 € für Erwachsene. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

CGRP-Antagonisten

Monoklonale Antikörper gegen Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) und CGRP-Rezeptor

Fremanezumab (Ajovy®)

4.1 Anwendungsgebiete

AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Migräne erfahren sind.

Dosierung

Die Behandlung ist für Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Fremanezumab vorgesehen. Es stehen zwei Dosierungsoptionen zur Verfügung:

- 225 mg einmal monatlich oder
- 675 mg alle drei Monate

Galcanezumab (Emgality®)

4.1 Anwendungsgebiete

Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

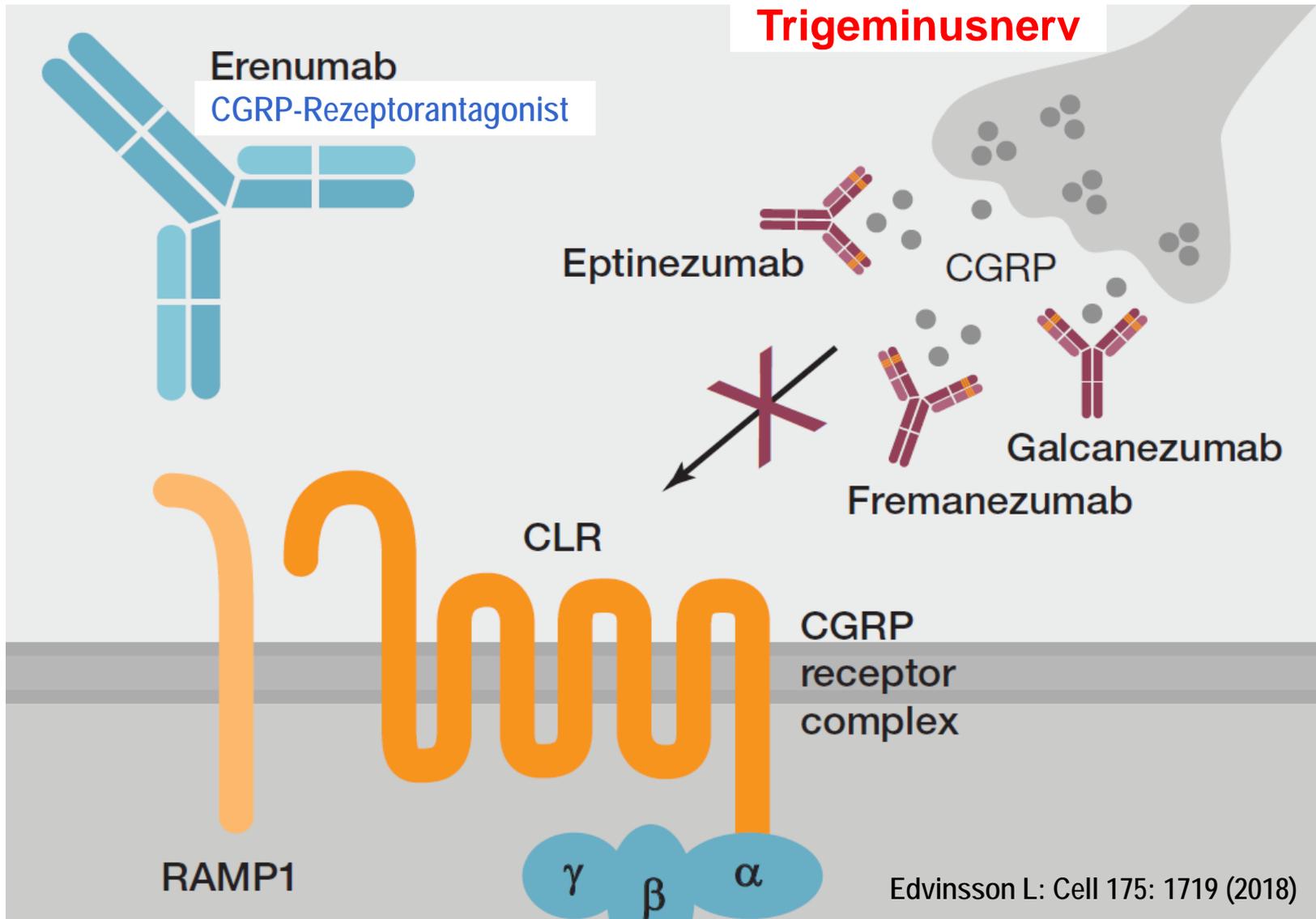
Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Migräne erfahren sind.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg Galcanezumab einmal monatlich mittels subkutaner Injektion, wobei die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 240 mg (2 Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet wird.

CGRP-Antagonisten

Monoklonale Antikörper gegen Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) und CGRP-Rezeptor



CGRP-Antagonisten

Monoklonale Antikörper gegen Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) und CGRP-Rezeptor

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
Präparat	Aimovig®	Ajovy®	Emgality®	ALD403
Zulassung	26.07.2018	28.03.2019	14.11.2018	FDA Februar 2020
Hersteller	Novartis	TEVA	Lilly	Alder/Lundbeck
Antikörper	CGRP-Rezeptor	CGRP-Ligand	CGRP-Ligand	CGRP-Ligand
Wirkung	Hemmt die Vasodilatation durch CGRP freigesetzt aus Trigeminierv			
Indikation	Migräneprophylaxe bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat	Migräneprophylaxe bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat	Migräneprophylaxe bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat	Migräneprophylaxe bei chronischer Migräne
Dosis	70 mg/28 Tage s.c. 140 mg/28 Tage s.c.	225 mg/Monat s.c. 675 mg/Quartal s.c.	120 mg/Monat s.c.	300 mg/Quartal i.v.
HWZ	28 Tage	30 Tage	27 Tage	26 Tage
UAW	Ähnlich wie Placebo	Lokalreaktionen am Injektionsort	Ähnlich wie Placebo	Ähnlich wie Placebo

Ubrogepant (Ubrelvy): Erster oraler CGRP-Rezeptorantagonist, FDA-Zulassung 23.12.2019

Akuttherapie von Migräneattacken

Therapie von
Übelkeit/Erbrechen:

Metoclopramid 10 mg
p.o./ ggf. supp.

oder

Domperidon 10 mg p.o.

Analgetika-Therapie:

- ASS 1000 mg (ASS 900 mg + MCP 10 mg) p.o.
- Ibuprofen 200 mg/400 mg/600 mg p.o.
- Metamizol 1000 mg p.o.
- Diclofenac-Kalium 50 mg/100 mg p.o.
- Kombinationsanalgetika:
2 Tabletten ASS 250 mg/265 mg + Paracetamol
200 mg/265 mg + Koffein 50 mg/65 mg

bei KI gegen NSAR:
Paracetamol 1000 mg
oder
Metamizol 1000 mg
p.o.

Für die (mittel-)schwere Migräneattacke und bei
(bekanntem) fehlendem Ansprechen auf
Analgetika

Triptan-Therapie:

schneller Wirkeintritt:

- Sumatriptan 6 mg s.c.
- Eletriptan 20 mg/40 mg/80 mg p.o.
- Rizatriptan 5 mg/10 mg p.o.
- Zolmitriptan 5 mg nasal

mittelschneller Wirkeintritt &
länger anhaltende Wirkung:

- Sumatriptan 50 mg/100 mg p.o.
- Zolmitriptan 2,5 mg/ 5 mg p.o.
- Almotriptan 12,5 mg p.o.

langsamer Wirkeintritt mit lang anhaltender
Wirkdauer:

- Naratriptan 2,5 mg p.o.
- Frovatriptan 2,5 mg p.o.

*falls Monotherapie
unzureichend:*
Triptan + NSAR

Prophylaxe der Migräne

Auswahl/Abwägen der Prophylaxe in Absprache mit dem Patienten nach:

- Grad der wissenschaftlichen Evidenz
- Kopfschmerzfrequenz/Leidensdruck
- antizipierten Nebenwirkungen und Komorbiditäten
- Lebensumständen (z.B. Schichtdienst)

BSP für Auswahl nach KS-Frequenz (niedrig => hoch):
Magnesium => Betablocker => Topiramamat

Medikamente mit guter Evidenz:

- Betablocker: Propranolol, Metoprolol, (Bisoprolol)
- Flunarizin
- Valproinsäure
- Topiramamat*
- Amitriptylin (TCAs)
- Onabotulinumtoxin A (nur bei chronischer Migräne)*

Medikamente mit geringerer Evidenzlage:

- Opipramol**
- (ASS)
- Magnesium
- Magnesium plus Vitamin B2 plus Coenzym Q 10
- ACE Hemmer** (Lisinopril)
- Sartane** (Candesartan)

Immer Kombination mit nicht medikamentösen Maßnahmen:

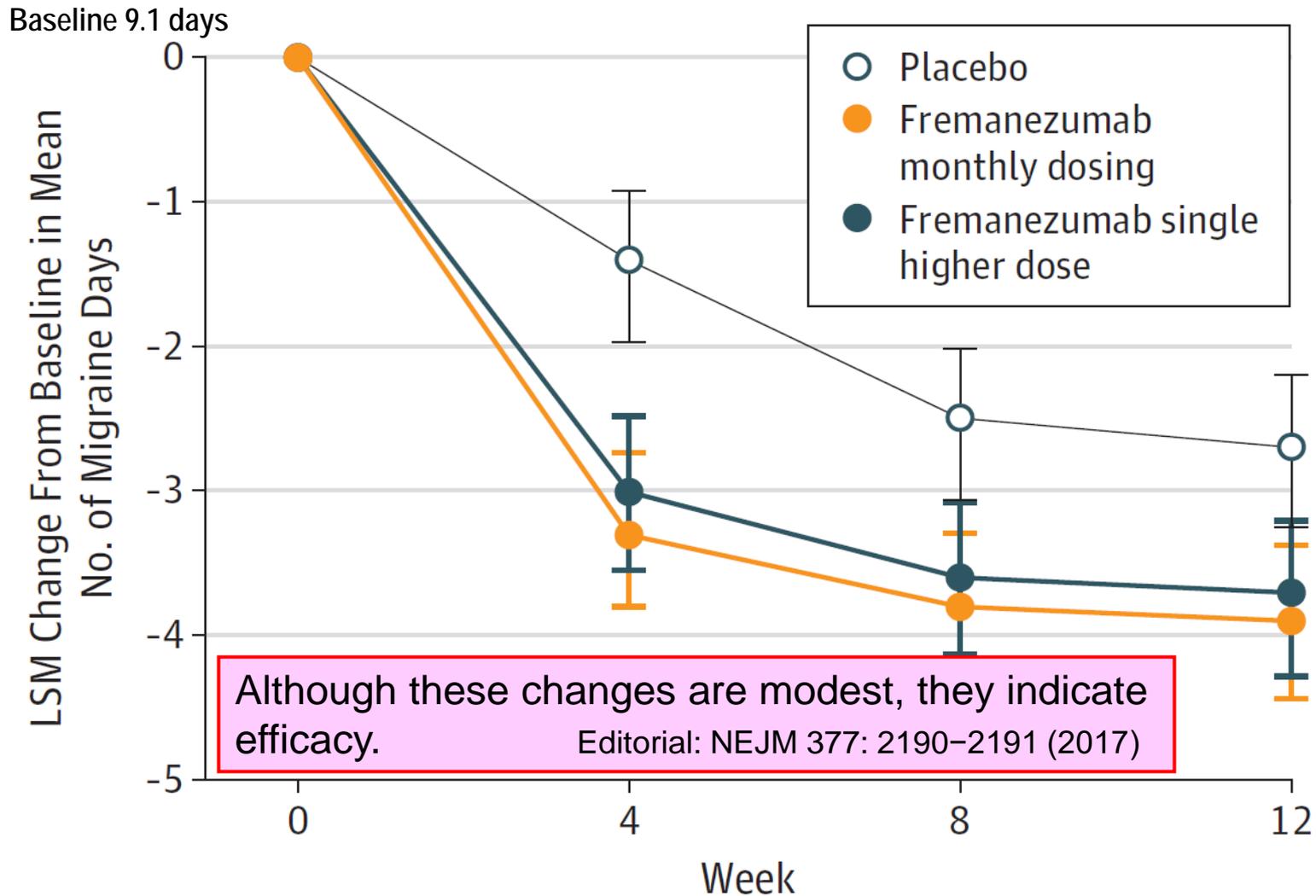
- Regelmäßiger aerober Ausdauersport
- Verhaltenstherapeutische Maßnahmen, z.B.:
 - Entspannungsverfahren
 - Biofeedback
- Psychologische Schmerztherapie, z.B.:
 - Schmerzbewältigung
 - Stressmanagement
- Ggf. kognitive Verhaltenstherapie

*Evidenz aus prospektiven Studien zur chronischen Migräne, Botulinumtoxin kann eingesetzt werden, wenn zwei Prophylaxen zuvor nicht wirksam waren., **Off-Label Anwendung

Fremanezumab zur Migräneprophylaxe

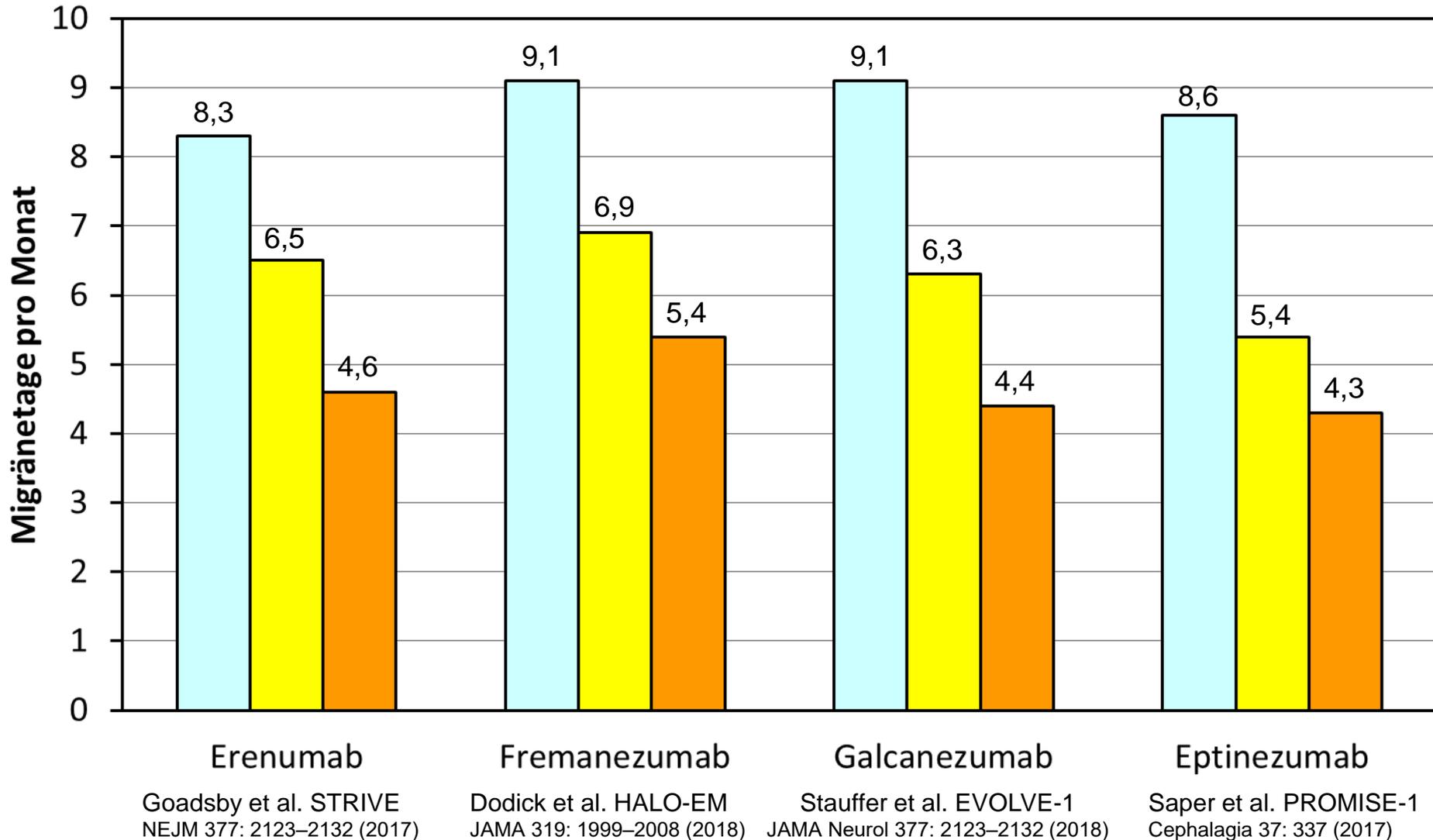
Fremanezumab (225 mg/Monat, 675 mg 1mal/3 Monate s.c.) an 838 Patienten mit episodischer Migräne (4–14 Tage pro Monat)

Dodick D et al: JAMA 319: 1999–2008 (2018)



Vergleich der CGRP-Antagonisten

□ Ausgangswert □ Placebo □ CGRP-Antagonist



CGRP bei Migräneprophylaxe

EDITORIAL

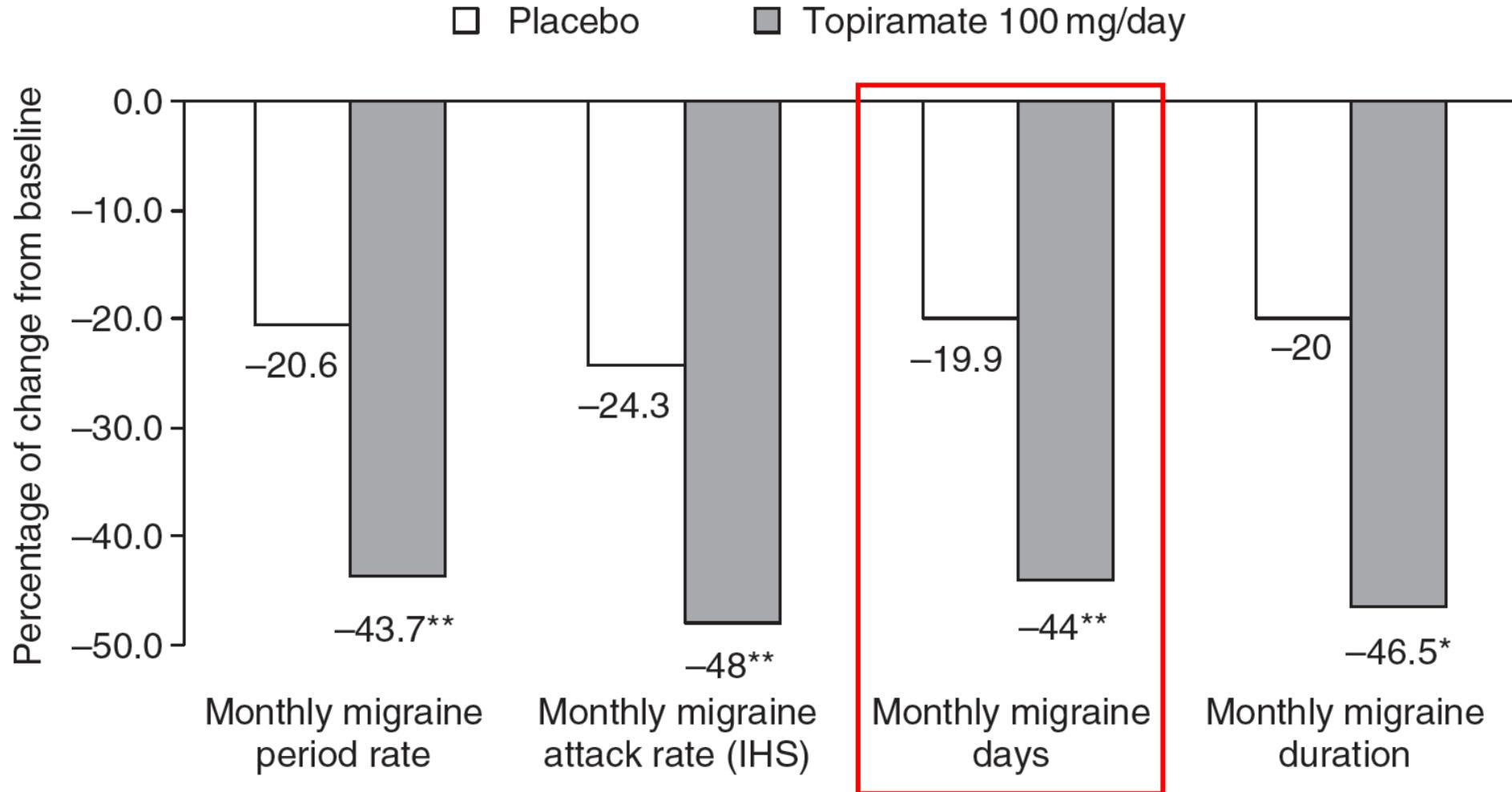
CGRP — The Next Frontier for Migraine

With the ongoing development of four different antibodies targeting the CGRP pathway, it will be difficult to determine whether unique patient populations will have a response to a specific drug or whether one agent is superior to others. Furthermore, many patients will probably still have a response to standard multidisciplinary treatment that is less costly in patient and provider time and dollars. It is of interest that these agents worked rapidly and that a number of patients became completely headache-free.

[Hershey AD: N Engl J Med 377: 2190–2191 \(2017\)](#)

Topiramate bei episodischer Migräne

Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: A pooled analysis of double-blind randomised controlled trials.
Bussone et al.: Int J Clin Pract 59: 961–968 (2005)



Zusatznutzen von Fremanezumab

Fremanezumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. März 2019):

AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind **2,41 Mio. Patienten**

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen **10.500 Patienten**

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen **14.500 Patienten**

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber Best Supportive Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Bewertung: CGRP-Antagonisten

- **Indikation:** Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat
- **Vorteile:** Reduktion der Migränetage pro Monat versus Placebo (1,1–1,9 Tage), wenig Nebenwirkungen.
Bei Nichtansprechen auf andere Migräne-Prophylaktika für Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab ein **beträchtlicher Zusatznutzen** (14.500 von 2,4 Mio. Patienten).
- **Nachteile:** Bei therapienaiven Patienten vermutlich nicht wirksamer als Metoprolol, Topiramaten und andere Migräneprophylaktika.

- **DDD-Bruttokosten**

Aimovig [®] 3 Fertigpen 70 mg (Dosis 70 mg/4 Wochen)	1.465,10 €	6.366 €/Jahr
Ajovy [®] 3 Fertigpen 225 mg (Dosis 225 mg/Monat)	1.465,10 €	5.942 €/Jahr
Emgality [®] 3 Fertigpen 120 mg (Dosis 120 mg/Monat)	2.027,36 €	8.222 €/Jahr
Metohexal [®] 100 Retardtbl. 142,5 mg (DDD 150 mg)	18,41 €	71 €/Jahr
Topiramaten Glenmark 200 Tbl. 100 mg (DDD 100 mg)	123,11 €	225 €/Jahr
Flunarizin acis 100 Kps. 10 mg (DDD 10 mg)	37,66 €	137 €/Jahr

Prophylaxe der Migräne

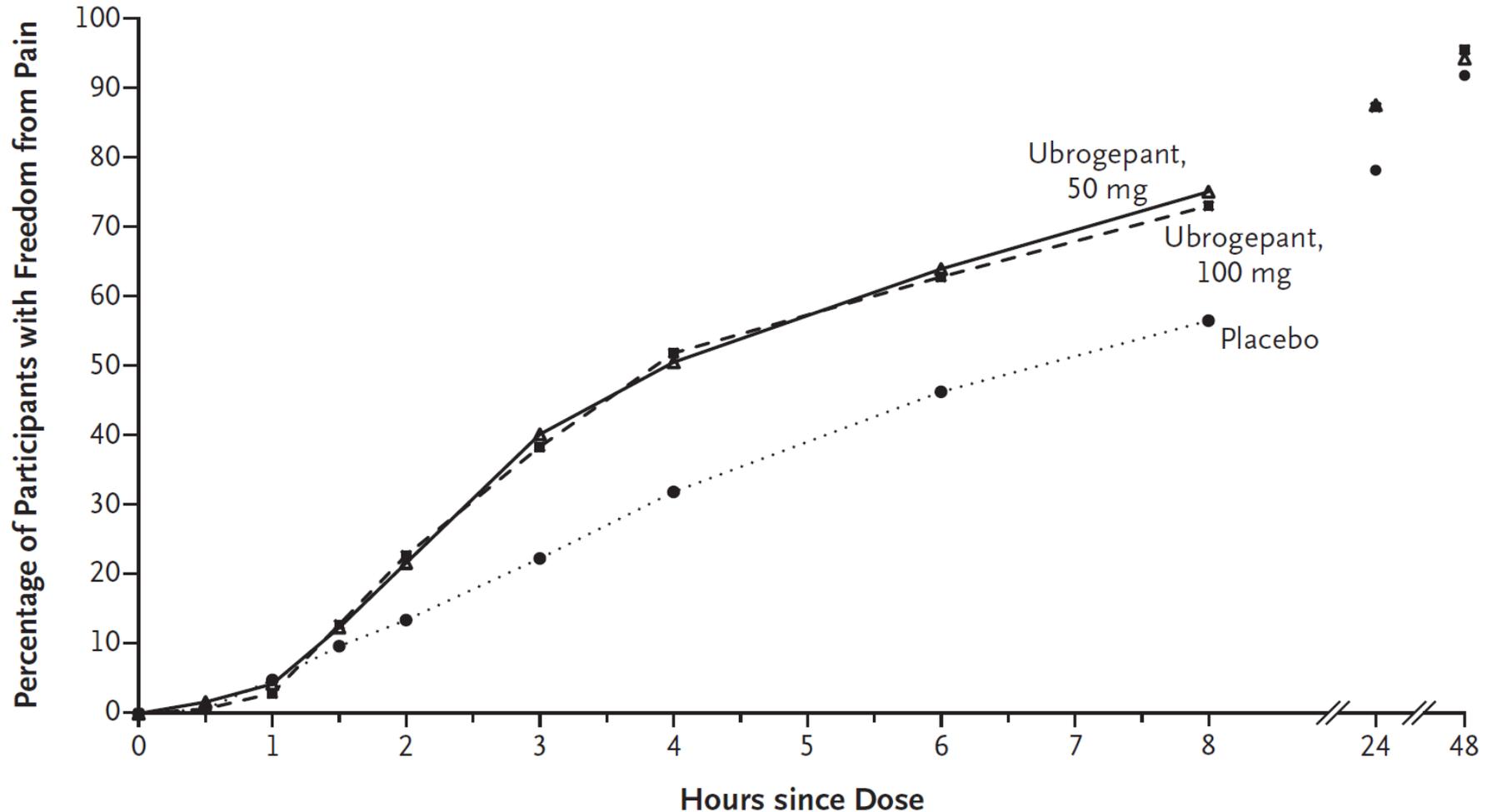
Ergänzung der Leitlinie

3.) Welche Patienten sollten einen monoklonalen Antikörper zur Migräneprophylaxe bekommen?

Die Zulassung besteht für die Behandlung einer Migräne mit mindestens 4 Migränetagen/Monat. Nach dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) ist eine Verordnung bei Patienten mit episodischer Migräne möglich, wenn mindestens 5 Substanzen aus den 4 verfügbaren, zugelassenen medikamentösen pharmakologischen Gruppen wie Betablocker (Metoprolol oder Propranolol), Flunarizin, Topiramat, Valproinsäure oder Amitriptylin nicht wirksam waren, nicht vertragen wurden oder wenn gegen deren Einnahme Kontraindikationen oder Warnhinweise bestehen. Bezüglich Patienten mit chronischer Migräne wird empfohlen, dass diese zusätzlich nicht auf eine Therapie mit OnabotulinumtoxinA angesprochen haben.

Ubrogепant bei akuter Migräne

Placebo-kontrollierte Studie mit Ubrogепant (50–100 mg oral pro Attacke) an 1672 Patienten mit akuter Migräne
Dodick DW et al: N Engl J Med 381: 2230–2241 (2019)



Ubrogepant bei akuter Migräne

The Emperor's New Gepants: Are the Effects of the New Oral CGRP Antagonists Clinically Meaningful?

Peer Tfelt-Hansen, MD, DMSc; Elizabeth Loder, MD, MPH

(Headache 2019;59:113-117)

CONCLUSION

Are the effects of ubrogepant and rimegepant clinically relevant? They appear to have far lower efficacy than the triptans, and are not more effective than simple analgesics that can be purchased without a prescription. Their purported safety or tolerability advantages over triptans are speculative and likely to be relevant for only a small proportion of migraineurs.

We therefore find it justified to suggest that it is very difficult to see the Emperor's new gepants.

Andexanet alfa (Ondexxya®)

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

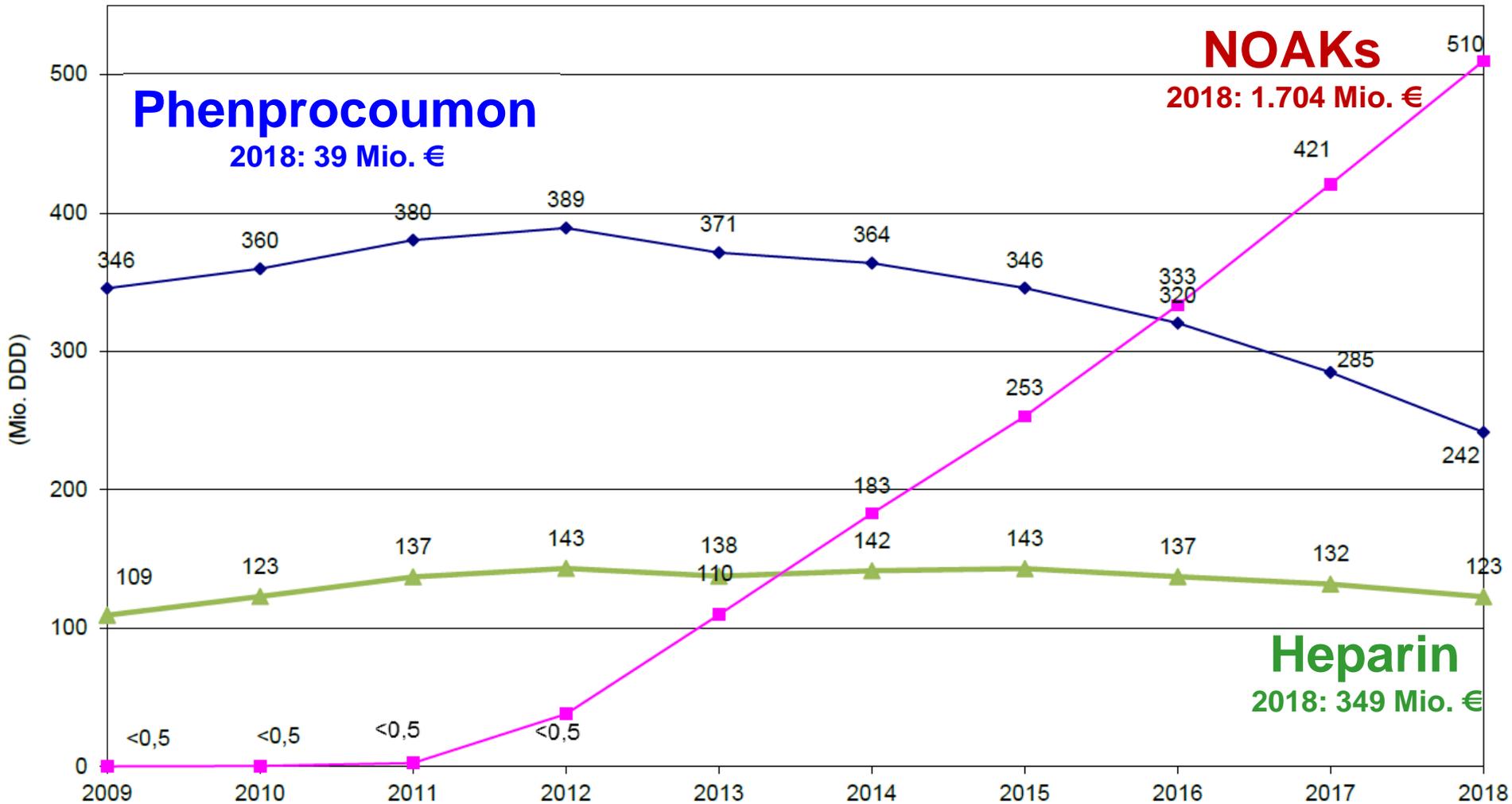
Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

Dosierung

Andexanet alfa wird als intravenöse Bolusgabe, mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis) (siehe Tabelle 1).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Verordnung von Antikoagulantien



Verordnung von Antikoagulantien



1.207 UAW-Verdachtsmeldungen bis 2016 an das BfArM mit tödlichem Ausgang

Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang*

(Kausalzusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels nicht sicher belegt)

Jahr des Eingangs	NOAK				Cumarin-Derivat
	Apixaban (Eliquis)	Dabigatran (Pradaxa)	Edoxaban (Lixiana)	Rivaroxaban (Xarelto)	Phenprocoumon (Marcumar)
2008	0	1	0	0	19
2009	0	4	0	10	15
2010	0	3	0	5	14
2011	1	45	0	4	15
2012	3	95	0	65	32
2013	15	49	0	136	28
2014	28	55	0	168	21
2015	77	30	0	176	21
2016	145	39	6	117	21
Gesamtsumme	269	321	6	681	185

Aufhebung der Wirkung von Antikoagulantien

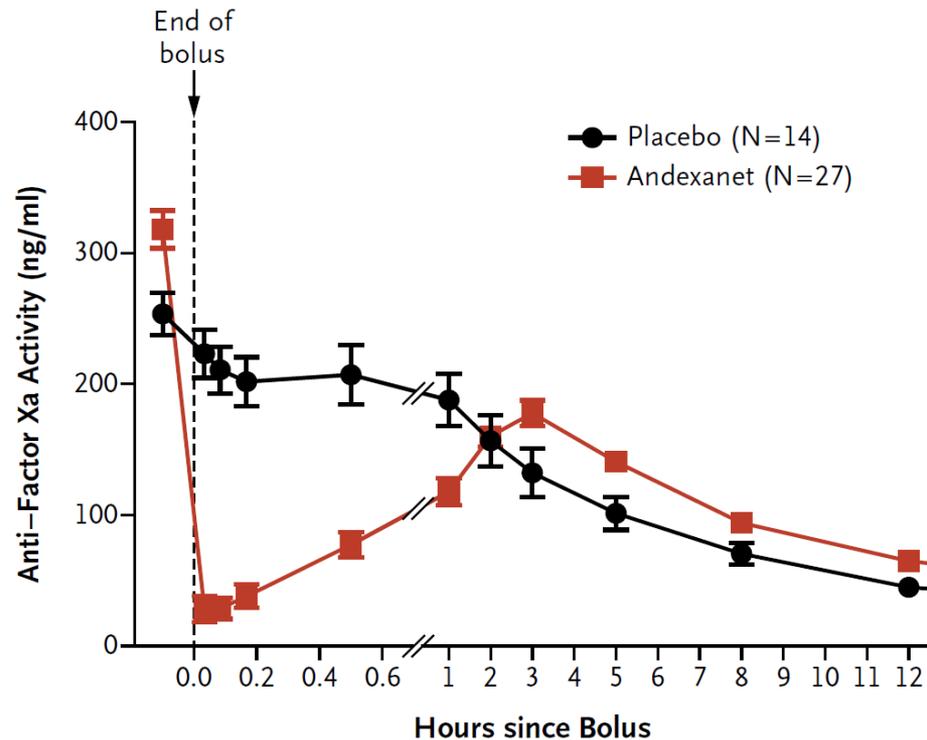
Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung vor Unfall/Verletzung eingenommener Antikoagulantien

Gerinnungshemmer	starke Empfehlung auf Grundlage moderater bis hoher Evidenz
Vitamin-K- Antagonisten (VKAs)	Vitamin K Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB)
direkte Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban)	Andexanet alpha in 03/2019 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zur Zulassung empfohlen und seit 1. 9. 2019 in Deutschland verfügbar
direkte Thrombininhibitoren (Dabigatran)	Idarucizumab Zulassung 11/2015
unfraktionierte Heparine	Protaminsulfat
niedrig-molekulare Heparine (LMWHs)	Protaminsulfat Maegle M: Dtsch Ärztebl 116: 799–806 (2019)

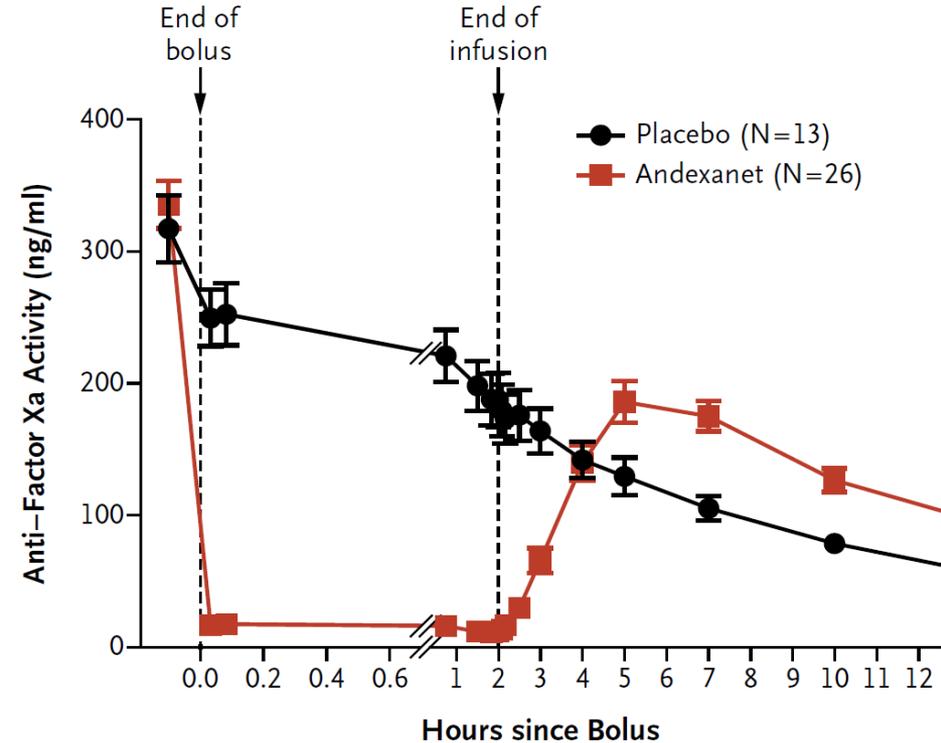
Aufhebung der Rivaroxaban-induzierten Antikoagulation mit Andexanet alfa

Studie an **80 gesunden Probanden**: Andexanet alfa (800 mg Bolus i.v., 8 mg/Minute 120 Minuten Infusion i.v.) nach Einnahme von Rivaroxaban
Siegal DM et al: N Engl J Med 373: 2413–2424 (2015)

B Rivaroxaban Study, Andexanet Bolus



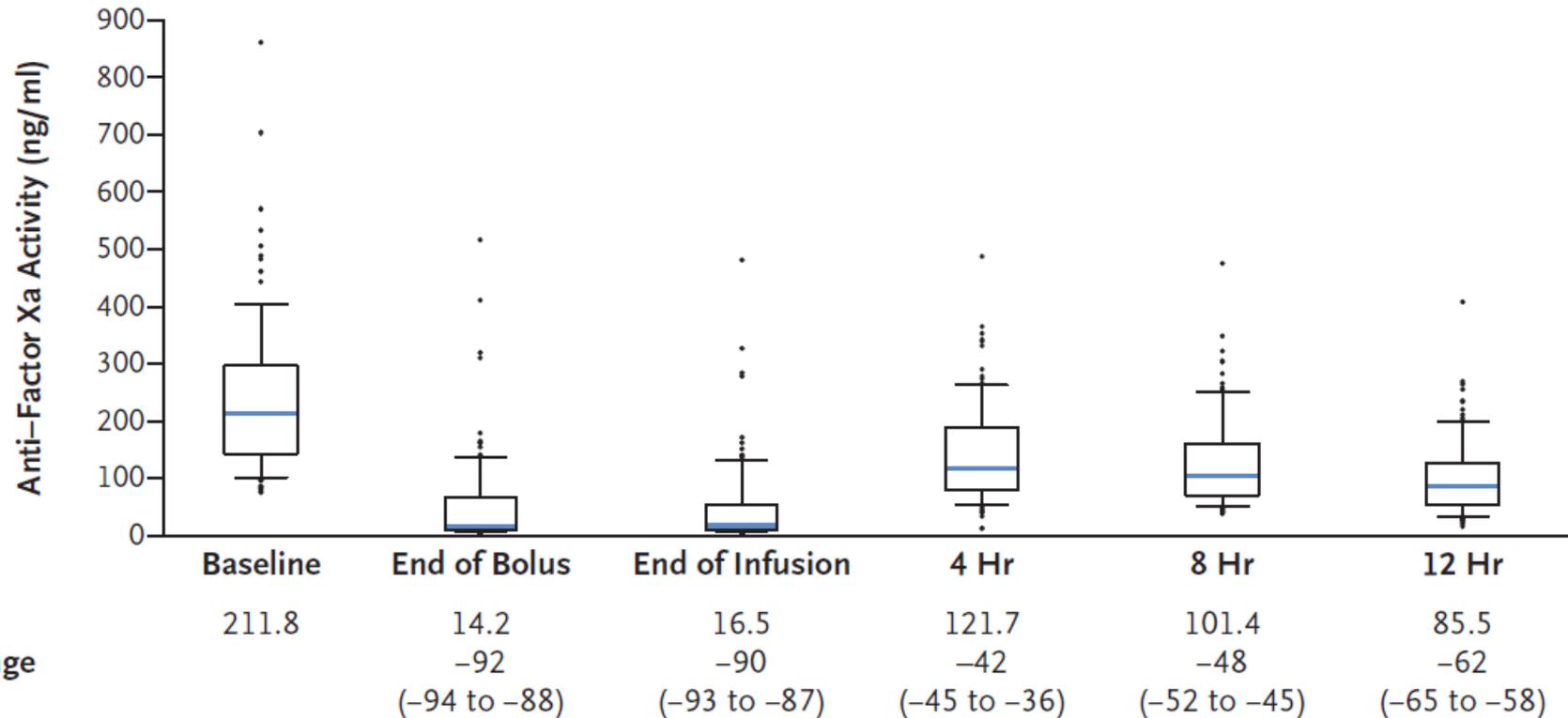
D Rivaroxaban Study, Andexanet Bolus plus Infusion



Aufhebung der Rivaroxaban-induzierten Antikoagulation mit Andexanet alfa

Studie an **352 Patienten mit akuten größeren Blutungen** (mittleres Alter 77 J.) nach Einnahme von Faktor Xa-Inhibitoren. Andexanet alfa (400–800 mg Bolus i.v., anschließend 480–960 mg pro 120 Minuten Infusion i.v.)
Connolly SJ et al: N Engl J Med 380: 1336–1335 (2019)

Patients Who Received Rivaroxaban



Aufhebung der Rivaroxaban-induzierten Antikoagulation mit Andexanet alfa

Studie an **352 Patienten mit akuten größeren Blutungen** (mittleres Alter 77 J.) nach Einnahme von Faktor Xa-Inhibitoren. Andexanet alfa (400–800 mg Bolus i.v., anschließend 480–960 mg pro 120 Minuten Infusion i.v.)
 Connolly SJ et al: N Engl J Med 380: 1336–1335 (2019)

Table 2. Timing of Thrombotic Event and Restarting of Anticoagulation.*

Variable	Safety Population (N = 352)			
	Total	<6 Days after Bolus	6–14 Days after Bolus	15–30 Days after Bolus
	<i>number of patients (percent)</i>			
≥1 Thrombotic event within 30 days†	34 (10)	11	11	12
Myocardial infarction	7	6	1	0
Ischemic stroke or stroke of uncertain classification	14	5	6	3
Transient ischemic attack	1	0	0	1
Deep-vein thrombosis	13	1	5	7
Pulmonary embolism	5	1	0	4
Death within 30 days‡	49 (14)	8	21	20
Restart of any anticoagulation§	220 (62)	145 (41)	46 (13)	29 (8)

Andexanet alfa (Ondexxya®)

Stellungnahme der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) Oktober 2019

Aufgrund dieser Studien hat die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) jetzt eine bedingte Zulassung von Andexanet als Gegenmittel bei schweren Blutungen unter Rivaroxaban und Apixaban ausgesprochen (5)

Für eine normale Zulassung reichte die Datenlage nicht aus. Andexanet alfa ist nicht zur Vorbehandlung vor einer dringenden Operation geeignet. Aufgrund fehlender Daten wird die Anwendung zur Aufhebung der Wirkung von Edoxaban oder Enoxaparin nicht empfohlen. FDA und EMA haben vom Hersteller Portola eine Vergleichsstudie gegen Standardtherapie (z.B. PPSB) gefordert, die gerade anläuft. Ein Entgelt für die Anwendung von Andexanet ist noch nicht vereinbart.

Als Alternative zu Andexanet Alpha stehen insbesondere Prothrombinkomplex-Präparate zur Verfügung, die jedoch ebenfalls nicht in randomisierten Studien untersucht wurden und für die keine explizite Zulassung für Blutungen unter Faktor Xa-Hemmern vorliegt (6). In prospektiven Studien ließ sich mit Prothrombinkomplex-Konzentraten bei 65% bis 81% der Patienten mit schweren Blutungen unter Apixaban oder Rivaroxaban eine gute Blutstillung erreichen (7-9). [Internet: https://www.dsg-info.de/nachrichten/stellungnahmen-der-dsg.html](https://www.dsg-info.de/nachrichten/stellungnahmen-der-dsg.html)

Zusatznutzen von Andexanet alfa (IQWiG)

Tabelle 3: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	eine optimierte Standardtherapie ^b der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p> <p>FXa: Faktor Xa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Kosten von Andexanet alfa (Ondexxya®)

NUB Antrag 2019/2020

Andexanet alfa

Version DGHO NUB Antrag 20_06 Andexanet alfa_Stand 29.09.2019

Die Kostenkalkulation beruht auf Herstellerangaben.

Sachkosten:

Für die Behandlung mit Andexanet alfa stehen Ampullen mit je 200 mg Wirksubstanz zur Verfügung. Eine Verpackungseinheit besteht aus 4 Ampullen. Der Preis für eine Verpackungseinheit beträgt 12.800,00 € zzgl. MwSt. (brutto: 15.232,00 €) Daraus ergeben sich folgende Kosten:

- (A) für die Verabreichung der niedrigen Dosis: 400 mg Bolus + 480 mg Infusion (4mg über 120 min.) = 2 VE / 25.600 € netto (brutto: 30.464,00 €)
- (B) für die Verabreichung der hohen Dosis: 800 mg Bolus + 960 mg Infusion (8 mg über 120 min.) = 3 VE / 38.400 € netto (brutto: 45.696,00 €)

Die Verteilung der Niedrig- und Hochdosierung ist grundsätzlich krankenhausesindividuell. Basierend auf den Angaben der ANNEXA-4 Studie kann eine Verteilung von ca. 90 % für die Niedrigdosierung und 10 % für die Hochdosierung angenommen werden.

Voretigen Neparvovec (Luxturna®)

Gentherapeutikum für die erbliche Netzhautdystrophie

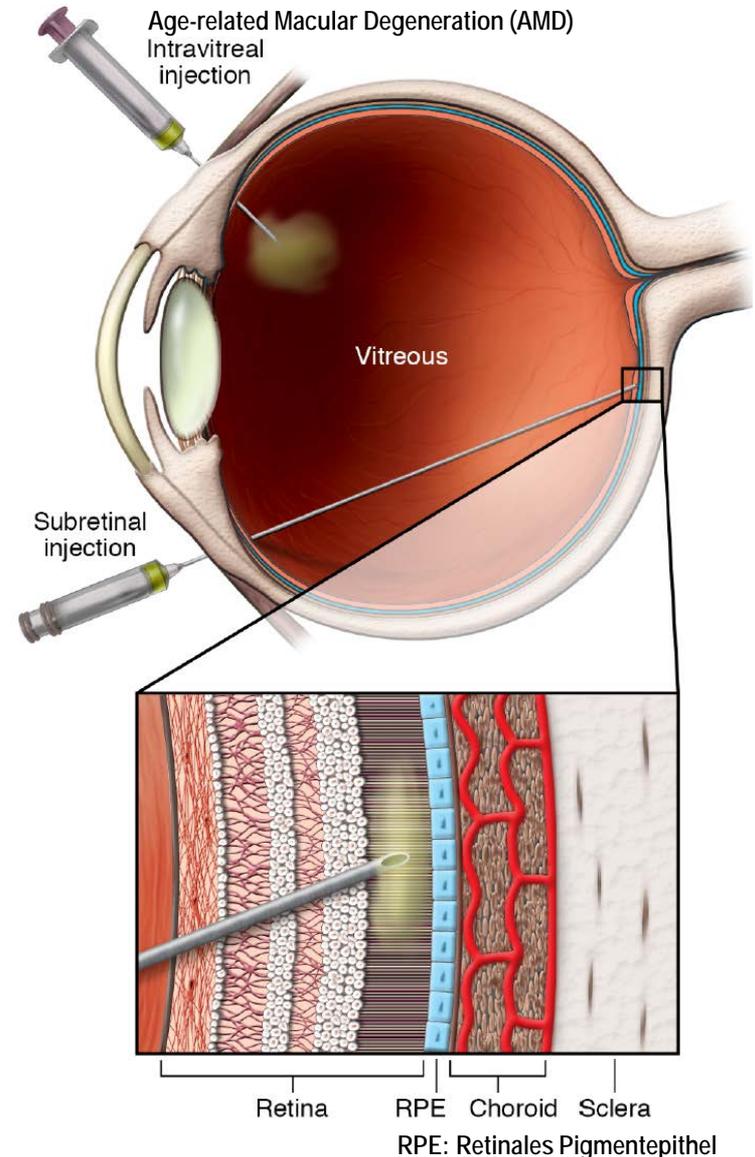
4.1 Anwendungsgebiete

Luxturna wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss durch einen Netzhautchirurgen mit Erfahrung in der Durchführung von Makulaoperationen eingeleitet und durchgeführt werden.

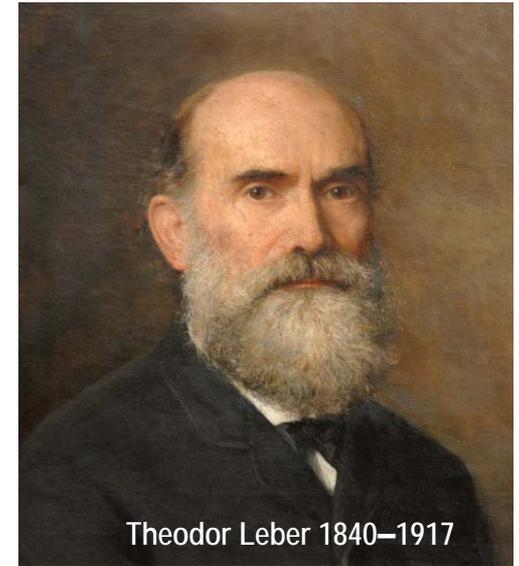
Patienten erhalten jeweils eine Einzeldosis von $1,5 \times 10^{11}$ Vg Voretigen Neparvovec pro Auge. Jede Dosis wird in einem Gesamtvolumen von 0,3 ml in den subretinalen Raum verabreicht. [Fachinformation Luxturna® von Novartis](#)



Erbliche Netzhautdystrophien

Lebersche kongenitale Amaurose, 1869 Erstbeschreibung durch den Heidelberger Ophthalmologen Theodor Leber. Schwerer bilateraler Sehverlust ab erstem Lebenstag oder in den ersten Lebensmonaten. In Deutschland ca. 2000 Patienten.

Schwere frühkindliche Netzhautdegeneration und **Retinitis pigmentosa** sind weitere Formen der erblichen Netzhautdystrophien, die später im Alter von etwa 5 Jahren auftreten. Schädigung der Stäbchen mit Verlust des peripheren Gesichtsfeldes (frühe Nachtblindheit) und Erhalt des zentralen Sehens („Tunnelblick“).



Mutationen

Bisher Mutationen in 25 Genen identifiziert, kodieren zahlreiche Proteine für die Netzhaut, darunter Proteine für Phototransduktion und Sehzyklus.

RPE65-Mutationen

Mutationen mit Defekt im RPE65 Gen kommen bei 5–10% der Patienten vor, das die 65 kD **Retinoid-Isomerohydrolase** im retinalen Pigmentepithel (RPE) kodiert, ca. 200 Patienten in Deutschland.

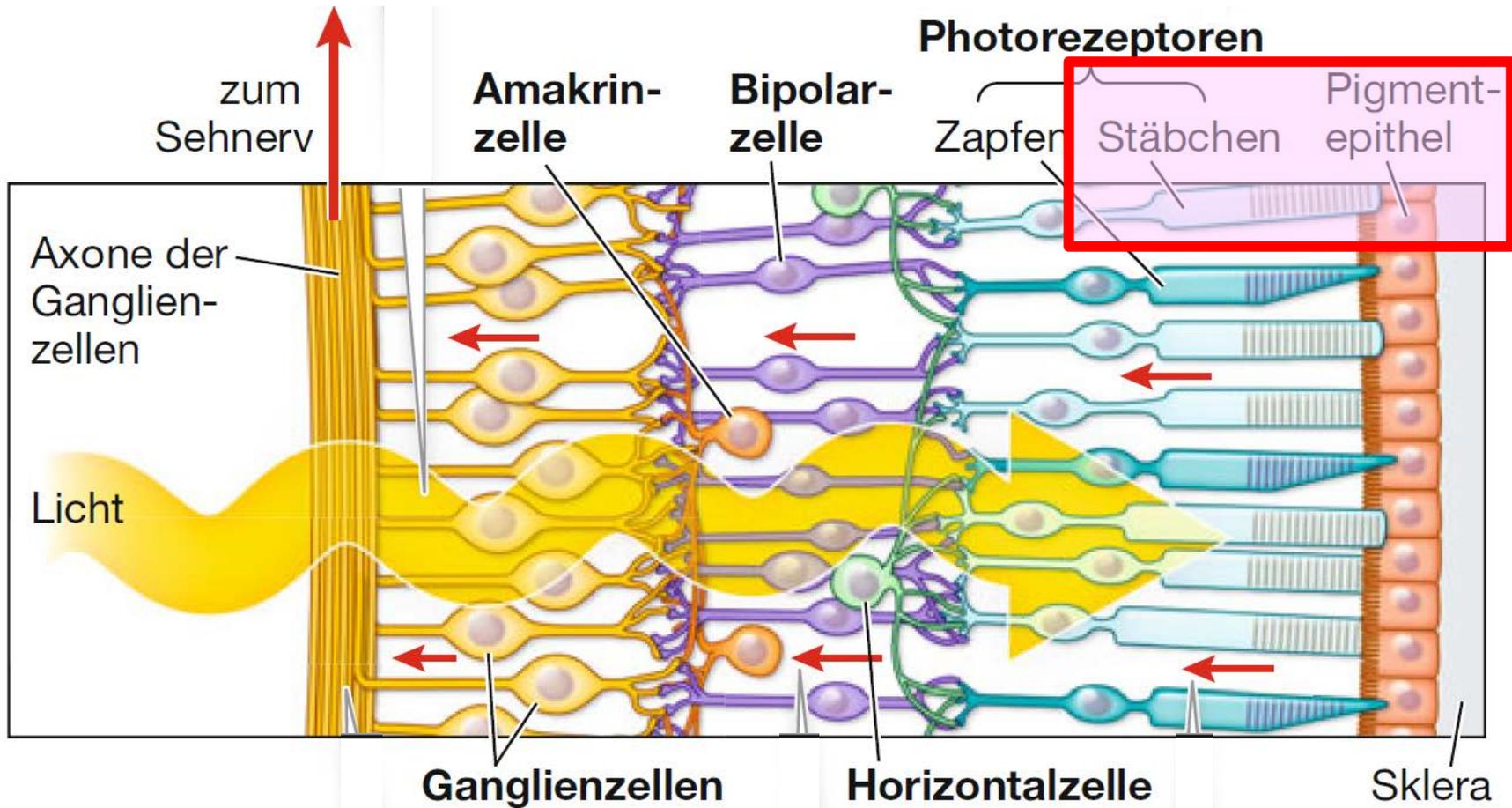
Schlüsselenzym im Sehzyklus für die Umwandlung von all-trans-Retinol in 11-cis-Retinol

→ Toxische Anreicherung von all-trans-Retinol

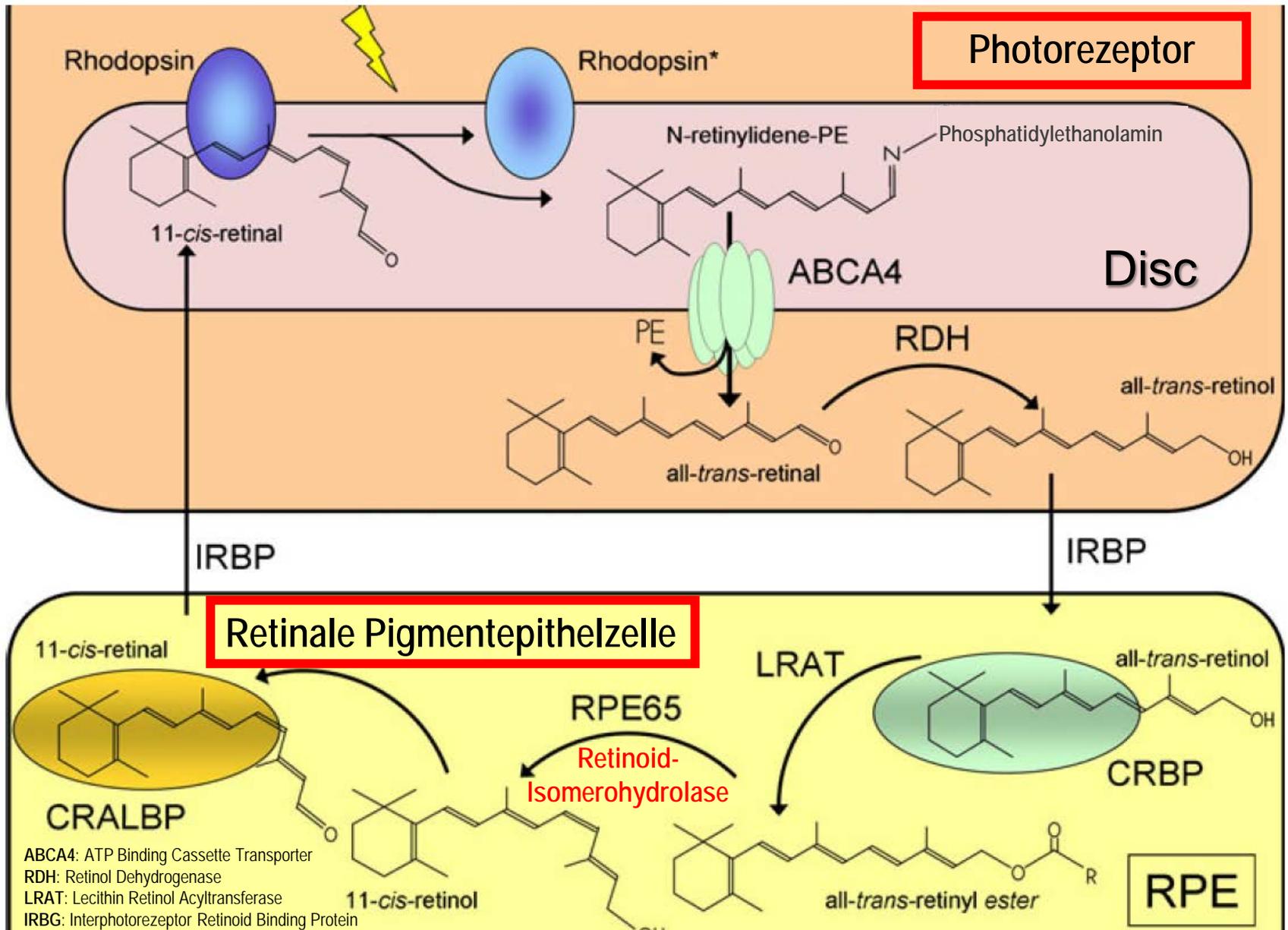
→ progressive Degeneration des retinalen Pigmentepithels (RPE) und des Photorezeptors

Kumaran N et al: Br J Ophthalmol 101: 1147–1154 (2017)

Struktur der Retina



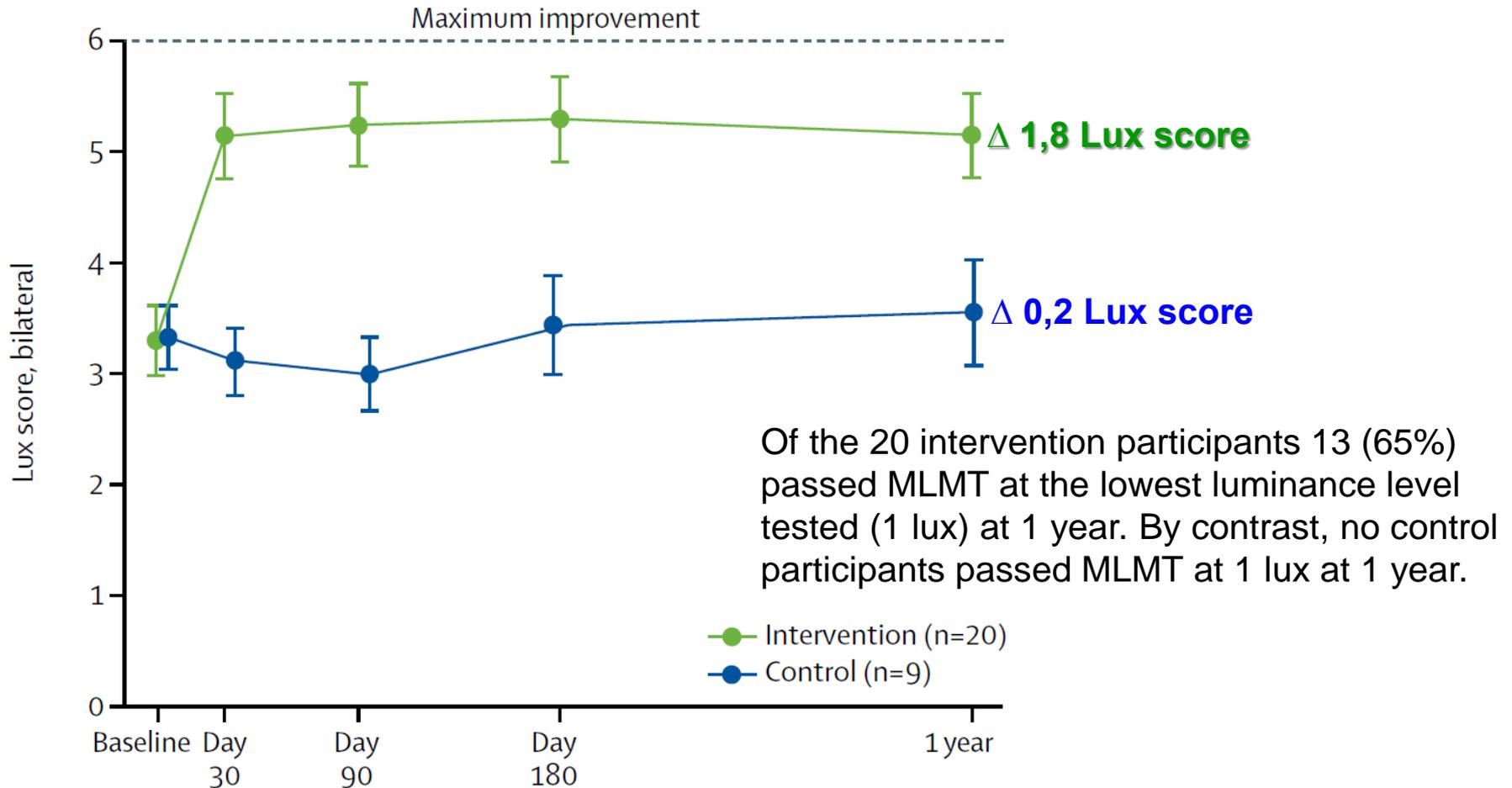
Sehzyklus



Voretigen Neparvovec

bei RPE65-bedingter erblicher Netzhautdystrophie

31 Patienten (mittleres Alter 15 J.) mit biallelischer RPE65-Mutation, bestkorrigierte Sehschärfe 20/60 oder weniger (Abstand 20 cm versus 60 cm bei Sehgesunden), ausreichend lebensfähige Retina. Eine subretinale Injektion von 5×10^{11} Vektorgenomen Voretigen Neparvovec. Primärer Endpunkt: Multi-Luminance Mobility Testing (MLMT), Hindernissparcour mit unterschiedlichen Beleuchtungsintensitäten (Lux). Russell et al: Lancet 390: 849–860 (2017)



Voretigen Neparvovec

bei RPE65-bedingter erblicher Netzhautdystrophie

31 Patienten (mittleres Alter 15 J.) mit biallelischer RPE65-Mutation, bestkorrigierte Sehschärfe 20/60 oder weniger (Abstand 20 cm versus 60 cm bei Sehgesunden), ausreichend lebensfähige Retina. Eine subretinale Injektion von 5×10^{11} Vektorgenomen Voretigen Neparvovec. Primärer Endpunkt: Multi-Luminance Mobility Testing (MLMT), Hindernissparcour mit unterschiedlichen Beleuchtungsintensitäten (Lux). Russell et al: Lancet 390: 849–860 (2017)

	Participants (n=20)	Number of events	Severity	Outcome
Elevated intraocular pressure	4 (20%)	5	Mild	Recovered or resolved
Cataract	3 (15%)	4	Mild	Ongoing in two participants; recovered or resolved in one participant (following extraction)
Retinal tear	2 (10%)	2	Mild to moderate	Recovered or resolved (following laserpexy)
Eye inflammation	2 (10%)	6	Mild	Recovered or resolved
Conjunctival cyst	1 (5%)	1	Mild	Recovered or resolved
Conjunctivitis viral	1 (5%)	1	Mild	Recovered or resolved
Eye irritation	1 (5%)	1	Moderate	Recovered or resolved

Bewertung: Voretigen Neparvovec

Indikation

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie mit biallelischen RPE65-Mutationen.

Ergebnisse

Voretigen Neparvovec verbessert den MLMT-Lichttest um 1,8 versus 0,2 Lichtpunkte.

Mit Voretigen Neparvovec bestanden 65% der Patienten den MLMT-Lichttest bei niedrigster Lichtstärke (1 Lux, mondlose Sommernacht), aber kein Patient der Kontrollgruppe.

Sehschärfe: Keine signifikante Verbesserung.

Gesichtsfeld: Durch Voretigen Neparvovec fast verdoppelt.

Eine eingetretene Netzhautdystrophie ist nicht reversibel.

Nebenwirkungen: Leicht und weitgehend reversibel.

Nutzenbewertung

Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** (G-BA 17.10.2019)

Kosten

Jahrestherapiekosten (für beide Augen): **821 100 €**