



(20570) COSYREL, Servier (Suisse) SA

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2017

1 Zulassung Swissmedic

COSYREL wurde von Swissmedic per 23. September 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

„Cosyrel 5 mg/5 mg, Cosyrel 10 mg/5 mg

Behandlung der arteriellen Hypertonie und/oder der stabilen koronaren Herzkrankheit und/oder der stabilen chronischen Herzinsuffizienz als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die mit gleichzeitig eingenommenem Bisoprolol und Perindopril in entsprechenden Dosierungen bereits gut eingestellt sind.

Cosyrel 5 mg/10 mg, Cosyrel 10 mg/10 mg

Behandlung der arteriellen Hypertonie und/oder der stabilen koronaren Herzkrankheit als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die mit gleichzeitig eingenommenem Bisoprolol und Perindopril in entsprechenden Dosierungen bereits gut eingestellt sind.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

COSYREL ist ein Kombinationsarzneimittel mit den zwei Wirkstoffen Bisoprolol (ein selektiver β_1 -Adrenorezeptorenblocker) und Perindopril (ein ACE-Hemmer). Bisoprolol und Perindopril sind bekannte Wirkstoffe, von denen je bereits Monopräparate in der SL aufgeführt sind und deren blutdrucksenkende Wirkung unbestritten ist. Die Wirksamkeit der Kombination der beiden Wirkstoffe in den Indikationen „stabile koronare Herzkrankheit“ und „stabile chronische Herzinsuffizienz“ wurde mit den folgenden beiden Studien belegt:

Studie 1: Bertrand ME et al. Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA) subanalysis. American Heart J 2015;170:1092-8.

Die EUROPA-Studie war eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie über 4 Jahre bei Patienten (n=12'218) mit dokumentierter **stabiler koronarer Herzkrankheit** (KHK) und tiefem kardiovaskulären Risiko. In dieser post-hoc-Subanalyse wurden EUROPA-Patienten ausgewertet, die Baseline einen β -Blocker (n=7534) und entweder zusätzlich Perindopril (n=3789) oder zusätzlich Placebo erhielten (n=3745).

Der kombinierte primäre Endpunkt umfassend kardiovaskuläre Mortalität, nicht-fataler Myokardinfarkt und erfolgreiche Wiederbelebung nach Herzstillstand ergab 214 (5.7 %) Ereignisse in der Perindopril/ β -Blocker-Gruppe und 295 (7.9 %) Ereignisse in der Placebo/ β -Blocker-Gruppe. Die Therapie mit Perindopril/ β -Blocker war somit im Vergleich zur Therapie mit Placebo/ β -Blocker mit einer relativen Risikoreduktion (RRR) von 24 % verbunden (HR, 0.76; 95 % KI, 0.64-0.91; p=0.002).

Von den sekundären Endpunkten fielen die Hospitalisierungen aufgrund eines Myokardinfarktes mit 22 (0.6 %) Ereignissen in der Perindopril/ β -Blocker-Gruppe gegenüber 42 (1.1 %) Ereignissen in der Placebo/ β -Blocker-Gruppe (HR, 0.55; 95 % KI, 0.33-0.93; $p=0.025$) sowie die fatalen oder nicht-fatalen Myokardinfarkte mit 158 (4.2 %) Ereignissen respektive 230 (6.1 %) Ereignissen (HR, 0.72; 95 % KI, 0.59-0.88; $p=0.001$) zu Gunsten der Perindopril/ β -Blocker-Gruppe statistisch signifikant aus. Die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität zeigten hingegen mit 94 (2.5 %) Ereignissen gegenüber 114 (3.0 %) Ereignissen (HR, 0.87; 95 % KI, 0.66-1.14; $p=0.32$) respektive mit 71 (1.9 %) Ereignissen gegenüber 83 (2.2 %) Ereignissen (HR, 0.90; 95 % KI, 0.66-1.24; $p=0.53$) nicht statistisch signifikant weniger Ereignisse in der der Perindopril/ β -Blocker-Gruppe.

Studie 2: CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. Lancet 1999;353:9-13

Die CIBIS II-Studie ist eine der Zulassungsstudien des Bisoprolol Monopräparates CONCOR. Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 2647 symptomatischen Patienten mit **Herzinsuffizienz** NYHA Klasse III oder IV mit links-ventrikulärer Auswurfraction von 35 % oder weniger, welche eine Standardtherapie mit Diuretika und ACE-Hemmer erhielten. Die Patienten wurden randomisiert zu einer Therapie mit Bisoprolol 1.25 mg/d (N=1327) oder Placebo (N=1320). Die Bisoprolol-Dosierung wurde je nach Verträglichkeit auf 2.5 mg, 3.75 mg, 5 mg oder bis auf ein Maximum von 10 mg/d erhöht. Der Follow-up betrug im Durchschnitt 1.3 Jahre. Die Studie wurde frühzeitig gestoppt (nach der 2. Interimsanalyse), da Bisoprolol einen signifikanten Überlebensvorteil zeigte.

Die Verabreichung von Bisoprolol zusätzlich zu einem Diuretikum und ACE-Hemmer bewirkte bei diesen NYHA-III/IV-Patienten eine hochsignifikante Verminderung der Gesamtsterblichkeit (11.8 % in der Bisoprolol-Gruppe gegenüber 17.3 % in der Placebo-Gruppe). Die RRR betrug 34 % (HR 0.66; 95 % KI, 0.54-0.81; $P<0.0001$). Ausserdem kam es zu einer deutlichen Verringerung der Fälle von plötzlichem Herztod (3.6 % versus 6.3 %, RRR 44 %) und der Anzahl von Spitaleinweisungen wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz (12 % versus 17.6 %, RRR 36 %). Schliesslich wurde eine signifikante Besserung der Herzfunktionen nach der NYHA-Einteilung aufgezeigt. Der Zustand der am Anfang der Studie ausschliesslich in die Klassen III und IV eingestufteten Patienten hat sich während der Studie so verbessert, dass nach 6 Monaten 25.6 %, nach 12 Monaten 32.3 % und nach 18 Monaten 35.1 % der Patienten in die NYHA-Klasse II eingeteilt wurden bzw. nach 6 Monaten 1.7 %, nach 12 Monaten 2.8 % und nach 18 Monaten 3.3 % in die NYHA-Klasse I. Mit 15 % war der Anteil der dauerhaften Behandlungsabbrüche für Bisoprolol ähnlich hoch wie in der Placebo-Gruppe.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) für Bisoprolol sind Kopfschmerzen, Schwindel, Bradykardie, Verschlechterung der Herzinsuffizienz, arterielle Hypotonie, kalte Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Verstopfung, Asthenie und Fatigue beschrieben. Die UAW von Perindopril entsprechen den UAW der ACE-Hemmer. Die in klinischen Studien im Zusammenhang mit Perindopril am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Vertigo, Gleichgewichtsstörungen, Sehstörungen, Tinnitus, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, abdominale Schmerzen, Verstopfung, Diarrhö, Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Hautauschlag, Muskelkrämpfe und Asthenie. Das Sicherheitsprofil von COSYREL entspricht demjenigen der Monopräparate.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Mit den vier angemeldeten Fixdosiskombinationen und der Teilbarkeit von zwei dieser Kombinationen stehen 6 Dosiskombinationen zur Verfügung: 5 mg / 5 mg, 5 mg / 10 mg, 10 mg / 5 mg, 10 mg / 10 mg, 2.5 mg / 2.5 mg und 2.5 mg / 5 mg. Analog zu anderen Präparaten, die zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden, werden für alle Dosisstärken Monats- (30 Filmtabletten) und Dreimonatspackungen (90 Filmtabletten) angeboten.

Medizinischer Bedarf

Es gibt bisher noch kein Fixkombinationspräparat mit Bisoprolol und Perindopril. Ein Vorteil von diesem Kombinationspräparat könnte eine verbesserte Compliance sein.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Generika-Preisniveaus der Perindopril-Monopräparate zu 100 % und der Bisoprolol-Monopräparate zu 50 %,
- bezüglich der FAP der Packungen zu 90 Filmtabletten ist gemäss den Richtlinien betreffend Preisrelationen zwischen verschiedenen Packungsgrössen (Handbuch betreffend die SL, Anhang 5a) ein Preiseinschlag von 15 % eingehalten,
- ohne Innovationszuschlag,
- zu folgenden Preisen:

	FAP	PP
30 Filmtabletten 5 mg/5 mg (teilbar)	Fr. 12.21	Fr. 26.30
90 Filmtabletten 5 mg/5 mg (teilbar)	Fr. 31.14	Fr. 52.15
30 Filmtabletten 5 mg/10 mg (teilbar)	Fr. 14.46	Fr. 28.90
90 Filmtabletten 5 mg/10 mg (teilbar)	Fr. 36.87	Fr. 58.75
30 Filmtabletten 10 mg/5 mg	Fr. 14.74	Fr. 29.20
90 Filmtabletten 10 mg/5 mg	Fr. 37.59	Fr. 59.55
30 Filmtabletten 10 mg/10 mg	Fr. 16.99	Fr. 35.90
90 Filmtabletten 10 mg/10 mg	Fr. 43.32	Fr. 66.15