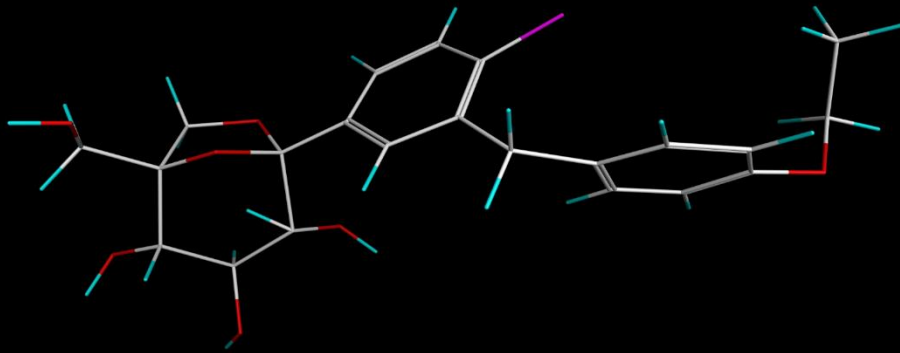
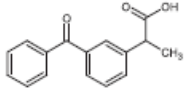
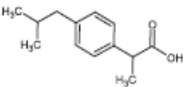
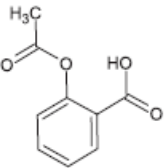
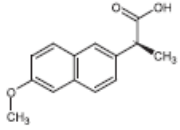
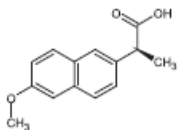
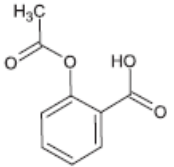
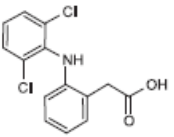
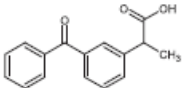
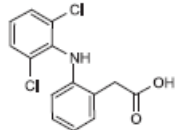
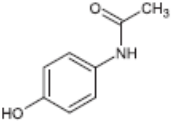
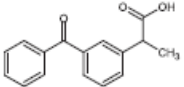
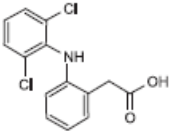
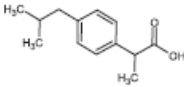
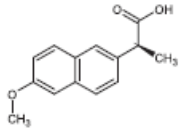


Neue Arzneistoffe des Jahres 2018



Sven Siebenand,
Eschborn

Einteilung gemäß DPhG

- Sprunginnovation:** Substanzen, die einen neuen Wirkmechanismus haben und/oder für eine neue Indikation zugelassen wurden. Dazu gehören meistens auch die Orphan Drugs.
- Schrittinnovation:** Substanzen, die einen Fortschritt in einer bekannten Indikation bedeuten – pharmakokinetisch, pharmakodynamisch und/oder klinisch.
- Analogpräparat:** Substanzen, die in dieser Hinsicht keinen Fortschritt bringen.

Jahresbilanz

Im Jahr 2018 kamen insgesamt
33 neue Arzneistoffe auf den Markt:

- 14 Sprunginnovationen
- 10 Schrittinnovationen
- 9 Analogpräparate

Analogpräparate

- Abemaciclib (Verzenios®)
- Binimetinib (Mektovi®)
- Bictegravir (Biktarvy®)
- Desfesoterodin (Tovedeso®)
- Encorafenib (Braftovi®)
- Ertugliflozin (Steglujan®)
- Semaglutid (Ozempic®)
- Sonidegib (Odomzo®)
- Tildrakizumab (Ilumetri®)

Schrittinnovationen

- Benralizumab (Fasenra®)
- Cariprazin (Reagila®)
- Durvalumab (Imfinzi®)
- Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)
- Inotersen (Tegsedi®)
- Patiomer (Veltassa®)
- Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
- Streptozocin (Zanosar®)
- Tezacaftor (Symkevi®)
- Trientintetrahydrochlorid (Cuprior®)

Sprunginnovationen

- Bezlotoxumab (Zinplava®)
- Burosumab (Crysvita®)
- Caplacizumab (Cablivi®)
- Emicizumab (Hemlibra®)
- Erenumab (Aimovig®)
- Genmodifizierte T-Zellen
inkl. eines Suizid-Gens (Zalmoxis®)
- Letermovir (Prevymis®)
- Metreleptin (Myalepta®)
- Ocrelizumab (Ocrevus®)
- Padeliporfin (Tookad®)
- Patisiran (Onpattro®)
- Tisagenlecleucel (Kymriah®)
- Velmanase alfa (Lamzede®)
- Vestronidase alfa (Mepsevii®)

Erenumab (Aimovig[®], Novartis)

- Einsatzgebiet: Migräneprophylaxe
- Sprunginnovation

Migräne

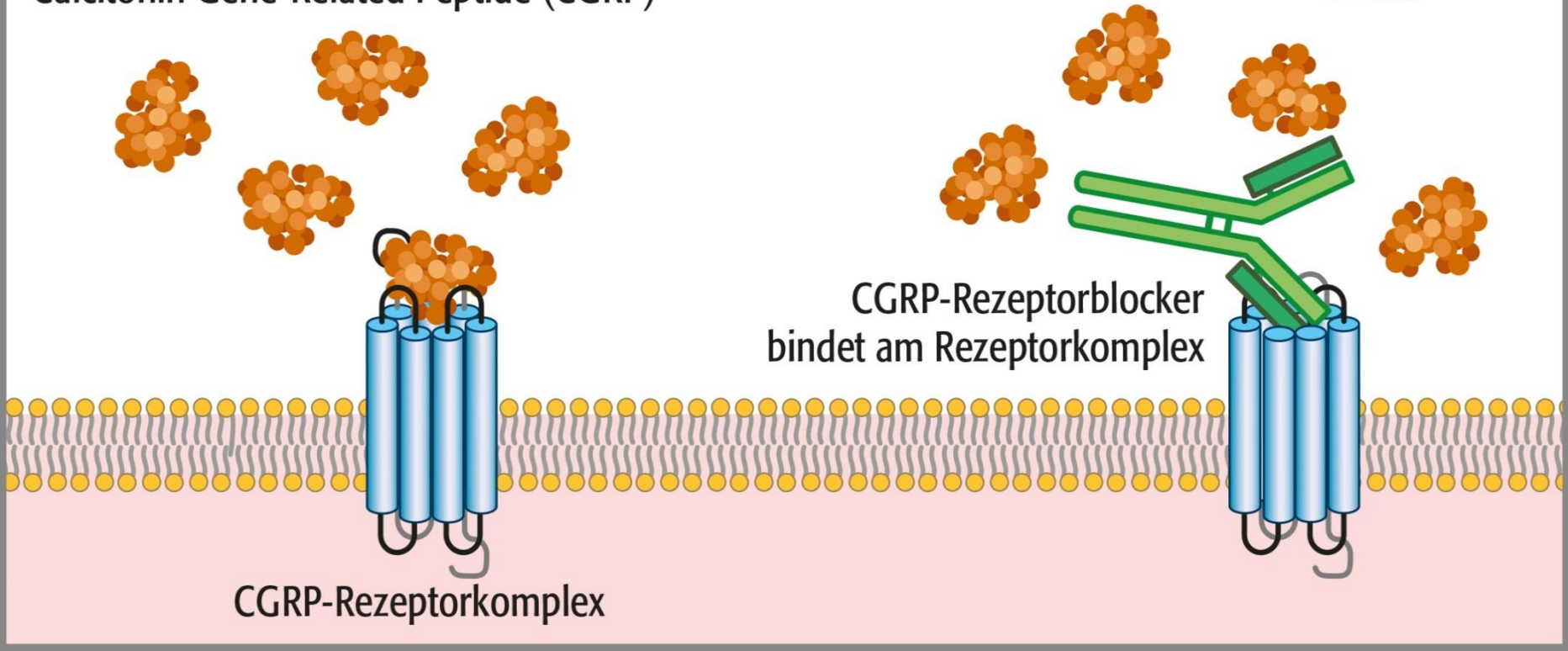
- eine der häufigsten Kopfschmerzformen
- Unterscheidung in episodische und chronische Form
- je nach Häufigkeit und Stärke der Attacken ist eine Migräne-Prophylaxe angezeigt
- zum Beispiel Betablocker, Antiepileptika, Antidepressiva kommen zum Einsatz, haben aber bestimmte Nachteile
- CGRP-Antikörper greifen zielgerichtet in den Migräne-Entstehungsprozess ein

Calcitonin Gene-related Peptide

- CGRP an Entstehung der Migräne beteiligt
- Blutspiegel steigen bei einem Migräne-Anfall
- CGRP wirkt gefäßerweiternd und ist an der Schmerzverarbeitung beteiligt
- CGRP besitzt weitere Funktionen im Körper
- wirkt über Bindung an den CGRP-Rezeptorkomplex

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)

PZ GRAFIK



Erenumab

- zugelassen zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat
- blockiert den CGRP-Rezeptor
- keine Interaktion zwischen CGRP und CGRP-Rezeptor mehr möglich
- erster im Handel verfügbarer CGRP-Rezeptor-Antikörper

Erenumab

- alle vier Wochen 70 mg subkutan zu injizieren
- nach spätestens drei Monaten Therapieerfolg evaluieren
- wenige Therapieabbrüche
- gute Verträglichkeit
- häufigste Nebenwirkungen Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, Obstipation, Juckreiz, Muskelkrämpfe

Studie chronische Migräne

- randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie über 12 Wochen mit 667 Patienten mit chronischer Migräne
- monatliche Migränetage zu Beginn der Studie durchschnittlich 18 Tage pro Monat
- etwa zwei Drittel der Patienten hatten eine oder mehrere prophylaktische Pharmakotherapien aufgrund fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgebrochen
- 70 oder 140 mg Erenumab alle vier Wochen oder Placebo

Ergebnisse chronische Migräne

- Verringerung der monatlichen Migränetage unter Erenumab (70 oder 140 mg) 6,6 Tage versus 2,5 Tage unter Placebo
- mindestens 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage: 40 beziehungsweise 41 versus 24 Prozent
- mittlere Änderung der monatlichen Akutmedikationstage: -3,5 beziehungsweise -4,1 versus -1,6 Tage

Studienfazit

- Erenumab ist im indirekten Vergleich nicht wirksamer als andere pharmakologische Migräne-Prophylaktika
- Vorteil ist die gute Verträglichkeit und Adhärenz
- Langzeitsicherheit ist noch zu klären
- nicht-medikamentöse Ansätze ebenfalls nicht aus den Augen verlieren

Tipps für das Beratungsgespräch

- subkutan in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm spritzen
- Injektionsstellen rotieren lassen
- Therapie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten sicherheitshalber hinterfragen
- keine Anwendung in der Schwangerschaft
- nach Entnahme aus dem Kühlschrank darf das Präparat höchstens 14 Tage bei maximal 25 °C gelagert werden

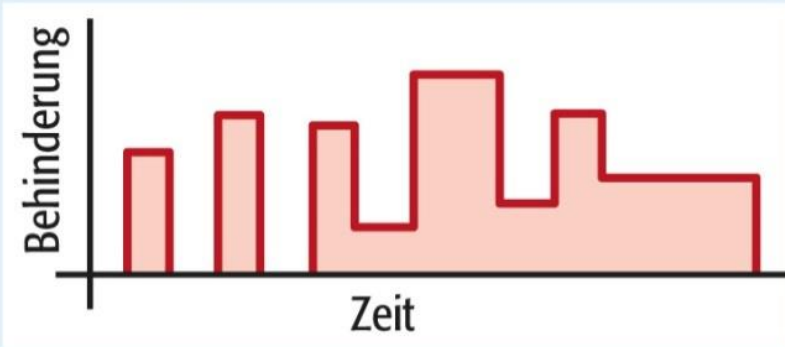
Ocrelizumab (Ocrevus[®], Roche)

- Einsatzgebiet: Multiple Sklerose
- Sprunginnovation

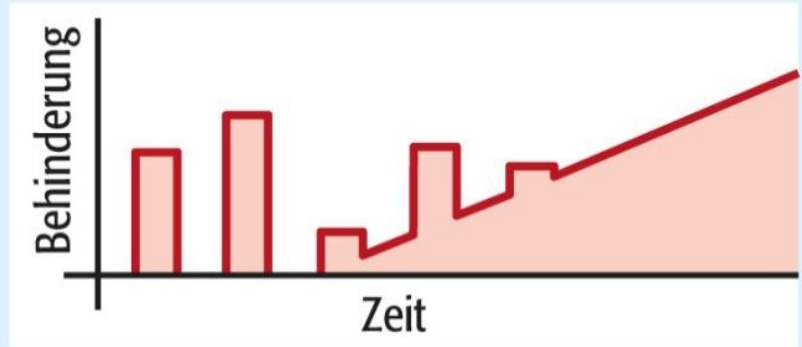
Multiple Sklerose

- autoimmunvermittelte, chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems
- rund 200.000 Menschen in Deutschland von Multipler Sklerose (MS) betroffen
- Symptome können vielfältig sein
- Pathogenese noch nicht eindeutig geklärt

Schubförmig remittierende MS (relapsing-remitting, RRMS)

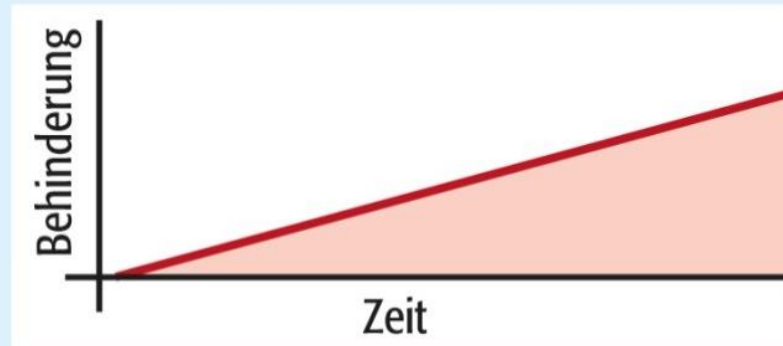


Sekundär progrediente MS (SPMS)



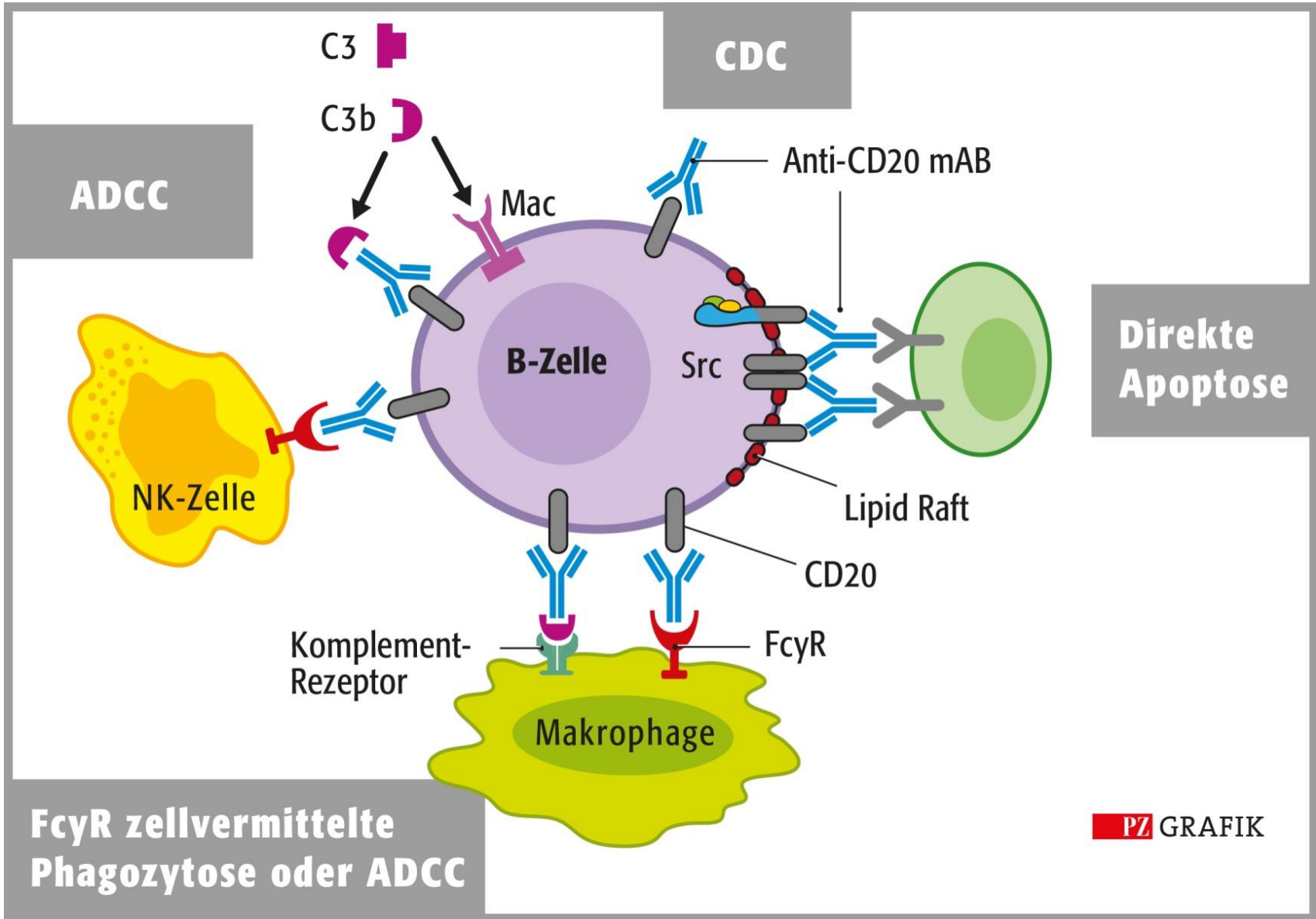
Primär progrediente MS (PPMS)

PZ GRAFIK



Ocrelizumab

- bei aktiver schubförmiger MS (RMS) sowie bei früher primär progredienter MS (PPMS) zugelassen
- erster Wirkstoff mit Zulassung bei PPMS
- B-Zellen spielen bei MS eine wichtige Rolle im Entzündungsgeschehen
- Ocrelizumab ist ein B-Zell-gerichteter Wirkstoff und bindet an das Oberflächenprotein CD20 auf B-Zellen



Studiendaten bei PPMS

- placebokontrollierte Phase-III-Studie
ORATORIO (n=727)
- Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression
als primärer Endpunkt
- gegenüber Placebo reduzierte Ocrelizumab das
Risiko für eine Progression der Behinderung über
12 beziehungsweise 24 Wochen signifikant
(33 versus 39 Prozent und 30 versus 36 Prozent)

Anwendung

- initial 600 mg, verteilt auf zwei getrennte intravenöse Infusionen mit je 300 mg im Abstand von zwei Wochen
- danach alle sechs Monate eine Infusion mit 600 mg
- Infusion läuft über drei bis vier Stunden
- Prämedikation mit intravenösen Corticoid und einem Antihistaminikum
- häufig Infusionsreaktionen und Infektionen der oberen Atemwege als Nebenwirkung

Vergleich mit Rituximab

- Rituximab wurde in der Vergangenheit bereits erfolgreich, jedoch off label bei MS eingesetzt
- identischer Wirkmechanismus
- Rituximab enthält als chimärer Antikörper murine Anteile, Ocrelizumab ist dagegen ein humanisierter Antikörper
- Antidrug-Antikörper bei Ocrelizumab deutlich geringer, was bessere Verträglichkeit und weniger Risiko für Wirkverlust bedeuten kann

Tipps für das Beratungsgespräch

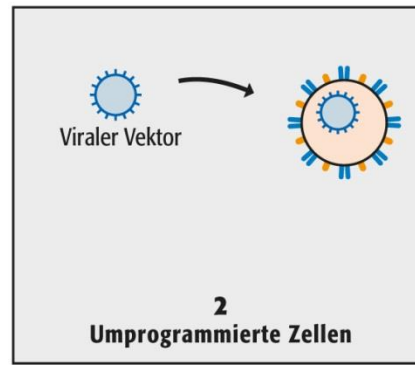
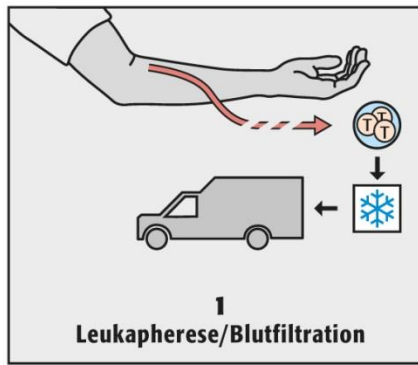
- Impfstatus hinterfragen
- Anwendung verschieben bei aktiver Infektion und Patienten sollen auf Anzeichen einer Infektion achten
- keine Gabe anderer Immunsuppressiva gleichzeitig
- sicher verhüten unter Behandlung und für zwölf Monate nach letzter Infusion

Tisagenlecleucel (Kymriah[®], Novartis)

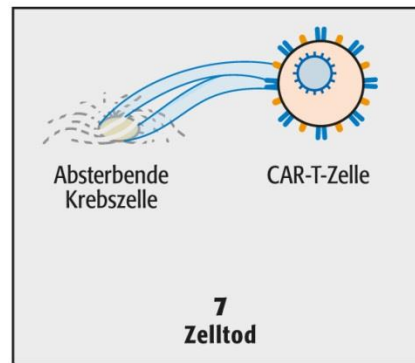
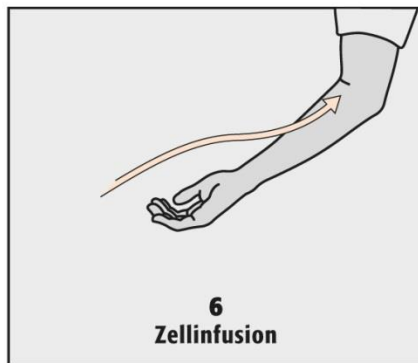
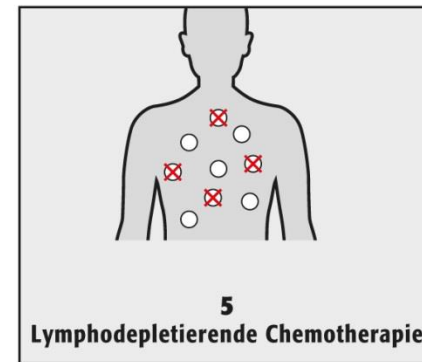
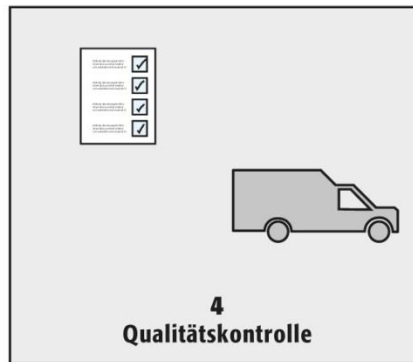
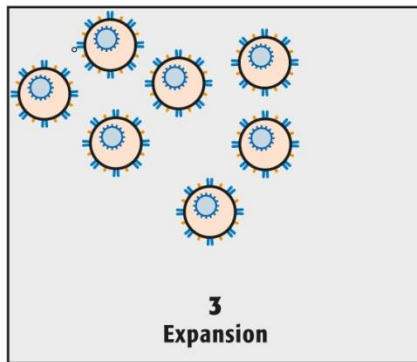
- Einsatzgebiet: Blutkrebs
- Sprunginnovation

CAR-T-Zellen

- CAR ist die Abkürzung für chimärer Antigen-Rezeptor
- CAR-T-Zelltherapeutika zählen zu Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products)
- individualisierte Therapie
- patienteneigene T-Zellen werden mit neuem Genkonstrukt ausgestattet, das aus mehreren Informationseinheiten besteht (chimärer Antigen-Rezeptor)



PZ GRAFIK



Studienergebnisse

- ELIANA-Studie bei ALL: Gesamtansprechen 81 Prozent, komplette Remission 60 Prozent
- JULIET-Studie bei DLBCL: Gesamtansprechrates 52 Prozent, 40 Prozent komplette Remission

Risiken der CAR-T-Zelltherapie

- Zytokin-Freisetzungssyndrom sehr häufig (ON-Target-Nebenwirkung)
- IL-6-Rezeptor-Antagonist als Behandlungsoption
- Neurotoxizität als häufige Nebenwirkung
- erhöhte Infektanfälligkeit

Wie geht's weiter?

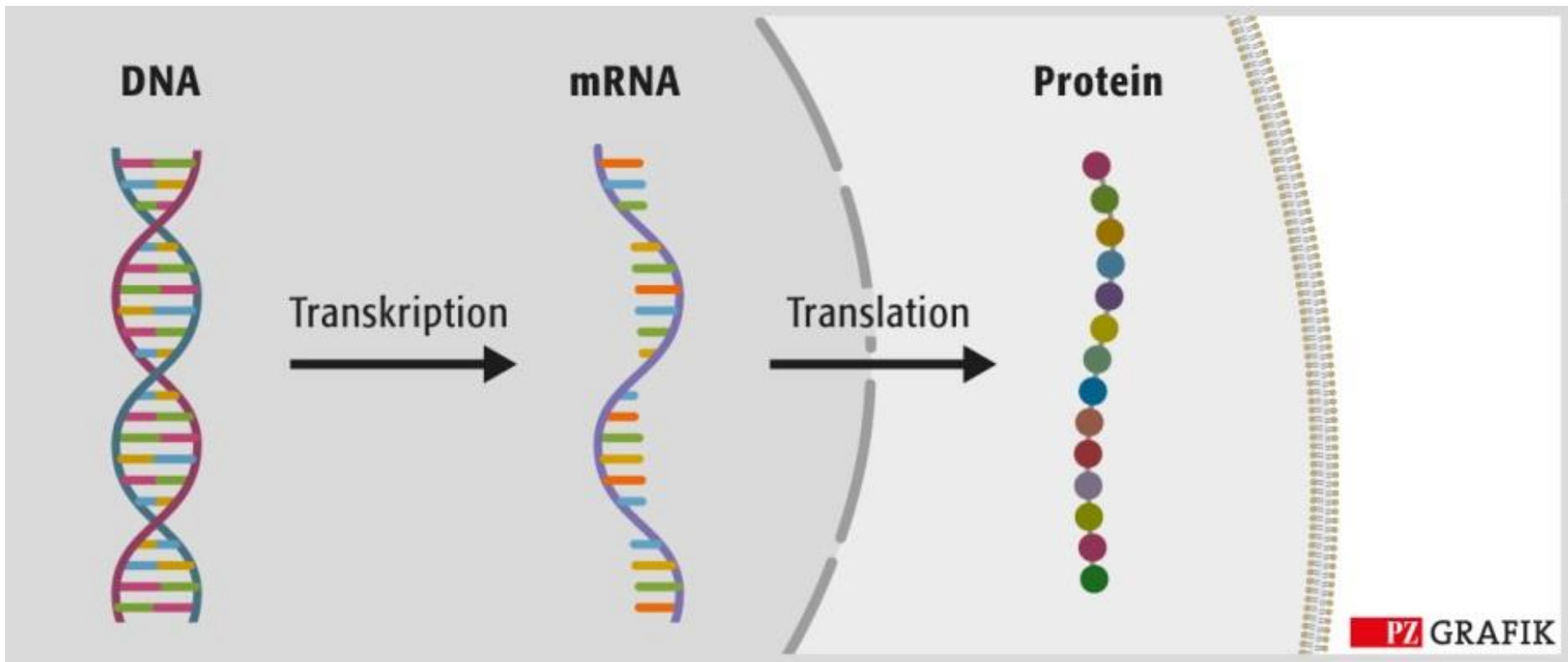
- CAR-T-Zellen der nächsten Generation in der Entwicklung
- CAR-T-Zelltherapeutika für die Behandlung solider Tumoren in der Entwicklung
- universelle CAR-T-Zellen
- mit Sicherheitsmodulen ausgestattete CAR-T-Zellen

Tipps für das Beratungsgespräch

- Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminikum, keine Glucocorticoide einsetzen
- Produkt auftauen, innerhalb von 30 Minuten Reinfusion notwendig
- Tocilizumab immer vorrätig halten

Patisiran (Onpattro[®], Aplylam)

- Einsatzgebiet: hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose (hATTR)
- Sprunginnovation

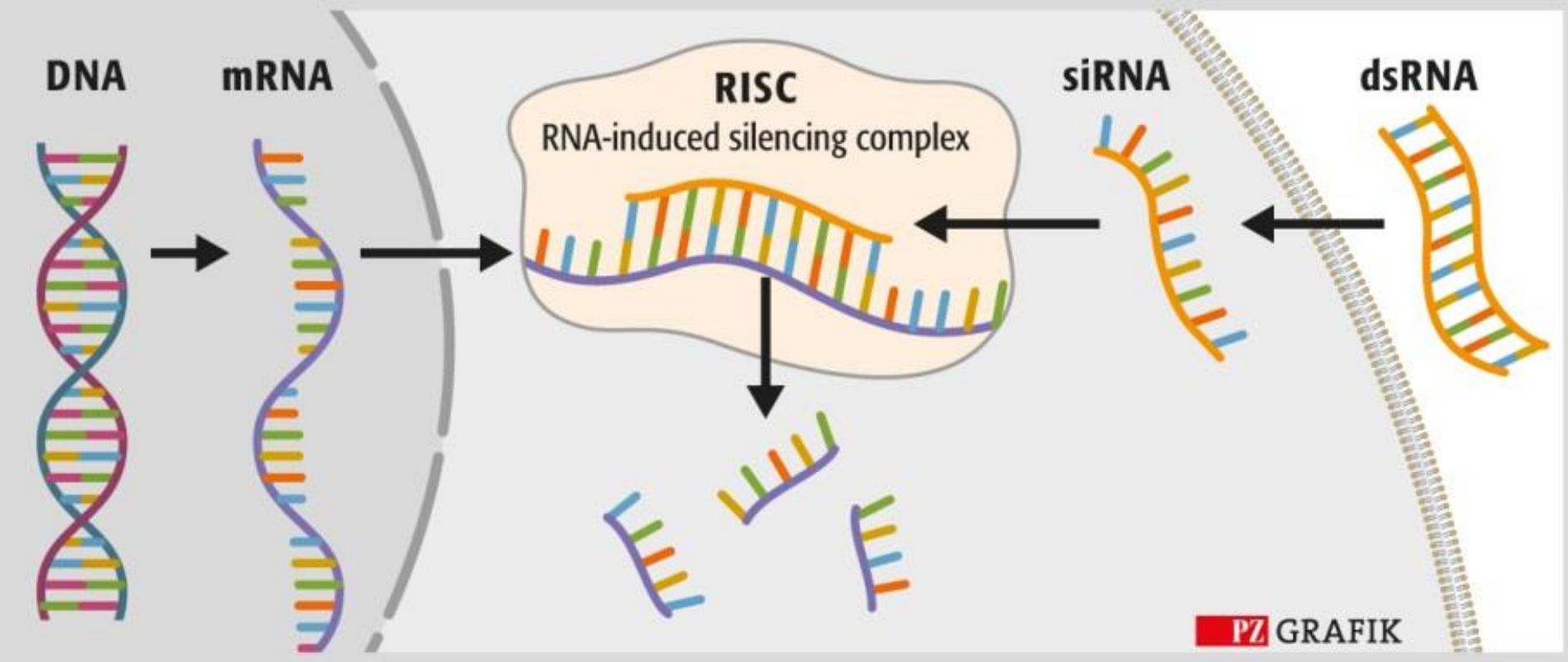


Ribonukleinsäure

- Ribonukleinsäure (RNA) zentraler Bestandteil der Proteinbiosynthese, indem sie in Form der mRNA als Matrize zur Proteinherstellung dient
- RNA besitzt aber auch eine regulatorische Funktion
- kleine doppelsträngige RNA-Moleküle (small interfering RNA, siRNA) übt in Körperzellen diese Funktion aus
- Gen-Stillegung möglich, ohne ins Erbgut einzugreifen

RNAi-Therapeutika

- nutzen einen natürlichen Mechanismus
- unterdrücken Proteinbiosynthese auf Ebene der mRNA
- potenziell jedes Gen im Genom regulierbar
- modulierbare Dauer
- Entwicklung eines neuen Arzneistoffkandidaten relativ schnell möglich



Patisiran

- Einsatz bei der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR)
- durch Mutation im Gen für das Trägerprotein Transthyretin (TTR) lagern sich abnormale Amyloid-Proteine ab und zerstören körpereigene Organe und Gewebe
- oft Polyneuropathie und Kardiomyopathie
- Patisiran legt TTR-Gen lahm

Cariprazin (Reagila[®], Recordati Pharma)

- Einsatzgebiet: Schizophrenie
- Schrittinnovation

Schizophrenie

- mehr als 20 Millionen Betroffene weltweit, schätzungsweise rund 800.000 Patienten in Deutschland
- eigentliche Ursachen unbekannt, wahrscheinlich multifaktoriell bedingt
- multimodale Therapie
- Symptome können in Kriterien eingeteilt werden

Positivsymptomatik

- zum Beispiel Wahnvorstellungen und Halluzinationen
- oft in Akutphasen der Erkrankungen
- gut mit Medikamenten adressierbar
- Wirkung gegen Positivsymptomatik gut belegt mit Antagonismus am Dopamin D₂-Rezeptor zu verbinden

Negativsymptomatik

- Störung der Expression
- Störung der Motivation und Bedürfnisbefriedigung
- oft in der chronischen Phase
- mit Medikamenten bislang schwer beeinflussbar
- Negativsymptome führen zu einer langfristigen Verschlechterung des Funktionsniveaus des Patienten

Herausforderung

- Dopamin-Überschuss im mesolimbischen System
- Dopamin-Defizit im Cortex
- Plussymptomatik therapierbar mit Dopamin-Antagonisten
- Minussymptomatik bessert sich dadurch nicht;
bei hohen Dosen möglicherweise sogar Verschlechterung

Cariprazin

- zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit Schizophrenie
- partieller Agonist an Dopamin D_2 - und D_3 -Rezeptoren
- bis zu zehnfach höhere Affinität zu D_3 als zu D_2
- D_3 -Rezeptor ist ein Autorezeptor
- Cariprazin wirkt als Antagonist und blockiert den negativen Feedback-Mechanismus; dadurch steigt das cortikale Dopamin-Angebot

Studie zu Negativsymptomatik

- Studie an 461 Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik über 26 Wochen
- primärer Endpunkt PANSS-FSNS
- Cariprazin war ab 14. Woche Risperidon signifikant überlegen (-8,9 versus -7,4 Punkte)
- auch stärkere funktionelle Verbesserung
- Zusatznutzen bei Patienten mit Negativsymptomatik vom GBA anerkannt

Anwendung

- 1,5 mg einmal täglich als Startdosis
- kann in 1,5 mg-Schritten bis maximal 6 mg/d gesteigert werden
- Umstellung von einem anderen Antipsychotikum auf Cariprazin per sukzessiver Kreuztitration

Tipps für das Beratungsgespräch

- starke oder moderate CYP3A4-Induktoren und -Hemmer kontraindiziert, ebenso Anwendung bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und mindestens zehn Wochen danach zuverlässig verhüten
- insgesamt gutes Verträglichkeitsprofil
- lange Halbwertszeit bedenken

Patiromer (Veltassa[®], Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma)

- Einsatzgebiet: Hyperkaliämie
- Schrittinnovation

Hyperkaliämie

- Erregbarkeit von Muskelzellen erhöht, was insbesondere Gefahr von Herzrhythmusstörungen birgt
- Serum-Kaliumkonzentration über 5,2 mmol/l
- verschiedene Ursachen möglich, unter anderem Medikamenteneinnahme
- Substanzen, die am RAAS-System angreifen, können Hyperkaliämie auslösen

Patiromer

- nicht resorbierbarer, natriumfreier Kationenaustauscher
- Calcium-Sorbitol-Komplex, der im Magen-Darm-Trakt Kalium bindet und so für dessen vermehrte Ausscheidung sorgt
- Wirkbeginn nach einigen Stunden, daher kein Mittel zur Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie

Anwendung

- Therapiestart mit 8,4 g Patiromer einmal täglich
- Dosis kann in 8,4-g-Schritten erhöht oder gesenkt werden
- maximale Tagesdosis beträgt 25,2 g
- zwischen den einzelnen Dosisanpassungen sollte mindestens eine Woche vergehen

Herstellung der Suspension

- komplette Dosis in circa 40 ml kaltes Wasser geben und umrühren
- danach weitere 40 ml hinzufügen und umrühren
- Mischung innerhalb einer Stunde trinken
- bei Pulverrückständen werden diese mit weiterer Flüssigkeit vermischt und sofort getrunken

Tipps für das Beratungsgespräch

- zwischen der Einnahme oraler Arzneistoffe und der Anwendung von Patiromer Zeitabstand von drei Stunden
- Magnesium- und Calciumspiegel überwachen
- Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt möglich
- bei 2-8 °C lagern und transportieren; Patienten können Patiromer bei Temperaturen unter 25 °C bis zu sechs Monate lang aufbewahren

Bictegravir (Biktarvy[®], Gilead)

- Einsatzgebiet: HIV-Infektion
- Analogpräparat

Biktarvy®

- enthält mit Bictegravir einen neuen HIV-Integrasehemmer
- in fixer Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid
- bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion
- einmal tägliche Einnahme

Single-Tablet-Regime

- **Atripla[®] und Generika:** Tenofovir-D, Emtricitabin, Efavirenz
- **Biktarvy[®]:** Bictegravir, Tenofovir-A, Emtricitabin
- **Eviplera[®]:** Tenofovir-D, Emtricitabin, Rilpivirin
- **Genvoya[®]:** Tenofovir-A, Emtricitabin, Elvitegravir, Cobicistat
- **Juluca[®]:** Dolutegravir, Rilpivirin
- **Odefsey[®]:** Rilpivirin, Tenofovir-A, Emtricitabin
- **Stribild[®]:** Tenofovir-D, Emtricitabin, Elvitegravir, Cobicistat
- **Symtuza[®]:** Darunavir, Cobicistat, Tenofovir-A, Emtricitabin
- **Triumeq[®]:** Lamivudin, Abacavir, Dolutegravir

Tipps für das Beratungsgespräch

- nicht empfohlen bei schlechter Nieren- oder Leberfunktion
- gleichzeitige Gabe von Johanniskraut und Rifampicin kontraindiziert
- starke CYP3A-Inhibitoren in der Kombination nicht empfohlen
- nicht zusammen mit Aluminium- und/oder Magnesium-haltigen Antacida einnehmen

Ertugliflozin (Steglujan[®], MSD)

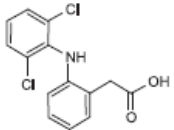
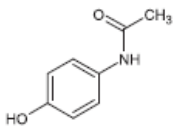
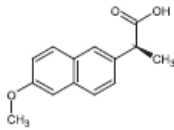
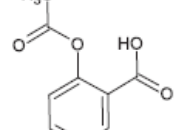
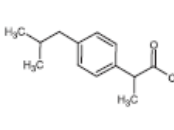
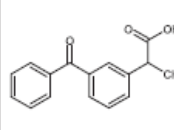
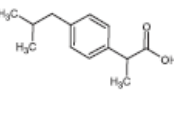
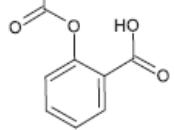
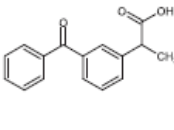
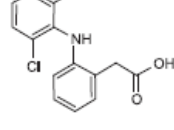
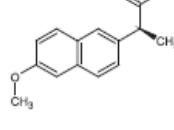
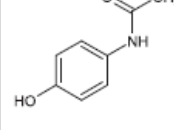
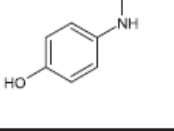
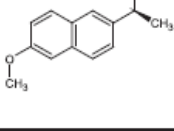
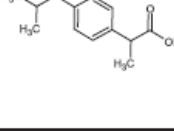
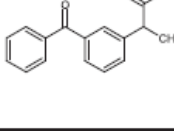
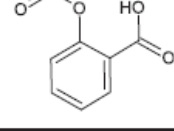
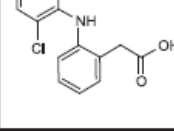
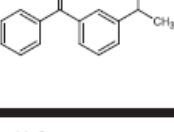
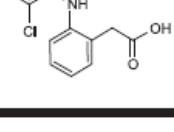
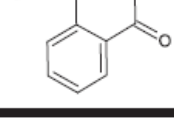
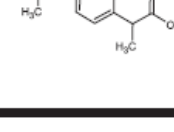
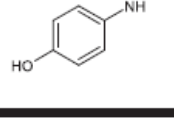
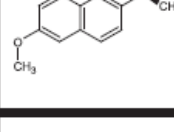
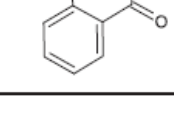
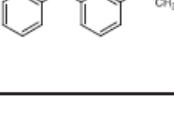
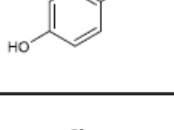
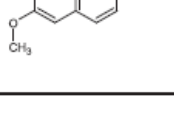
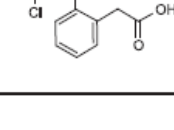
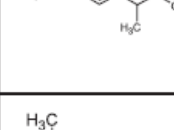
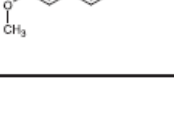
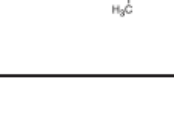
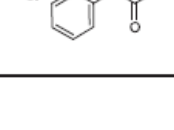
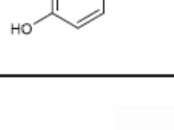


- Einsatzgebiet: Typ-2-Diabetes
- Analogpräparat

SGLT-2-Hemmer

- normalerweise wird Glucose in der Niere glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus aktiv resorbiert
- Haupttransporter dafür ist das Protein SGLT2 (sodium dependant glucose transporter 2)
- Zucker wird über Nieren ausgeschieden
- Blutzucker sinkt, Gewicht und Blutdruck ebenso

Tipps für das Beratungsgespräch

- Urintest sinnlos
- auf Füße und Zehen besonders achten
- Genitalinfektionen als Nebenwirkung möglich
- bei Typ-1-Diabetes zur Zulassung empfohlen



Weitere Informationen zu neuen Arzneistoffen
finden Sie auf der Website der PZ unter

www.pharmazeutische-zeitung.de