

Best of Neue Arzneistoffe 2024

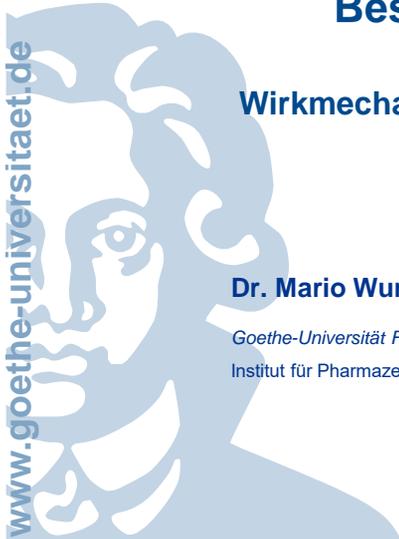
Wirkmechanismen und therapeutische Bedeutung für die Praxis verstehen!

Dr. Mario Wurglics

Goethe-Universität Frankfurt / Main
Institut für Pharmazeutische Chemie

Dr. Christian Ude

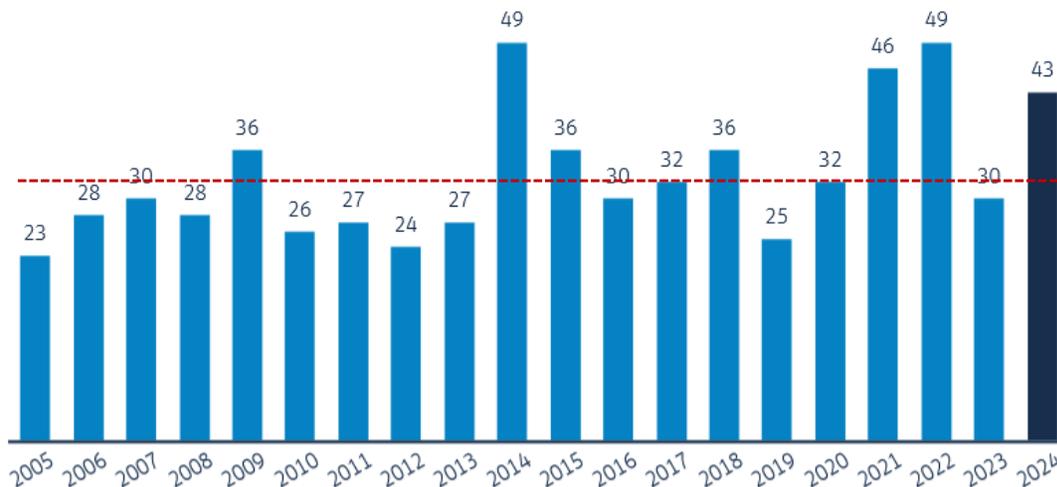
Stern Apotheke Darmstadt
Goethe-Universität Frankfurt / Main



Interessenskonflikte: Dr. Mario Wurglics

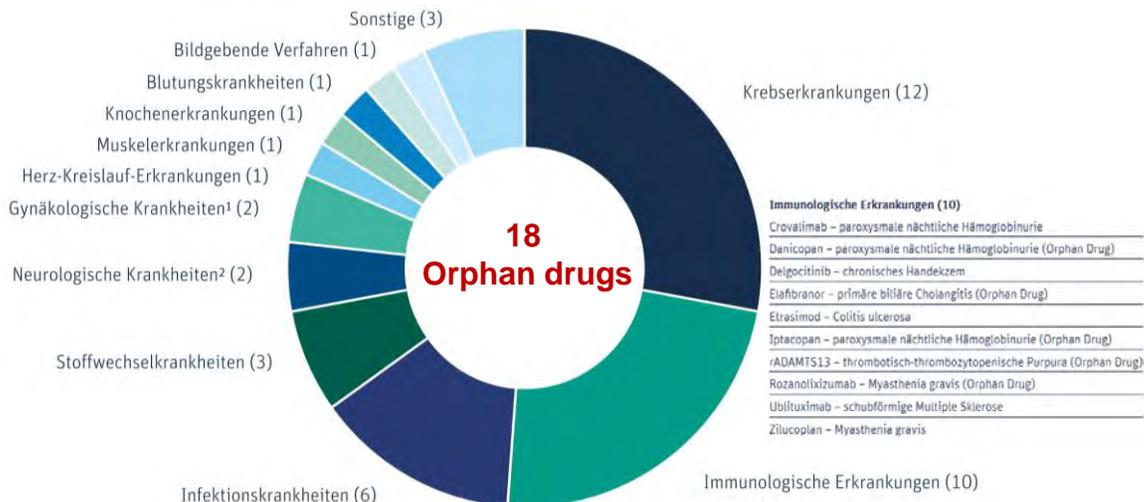
- Arbeitgeber: Goethe Universität Frankfurt/Main
- Honorare für Vortragstätigkeiten: Dr. Wilmar Schwabe GmbH, Spectrum Therapeutics (vormals Bionorica ethics), GEHE, Phoenix, Sanacorp, Pharma4U, Avoxa Mediengruppe, Deutscher Apothekerverlag, diverse Landesapothekerkammern, Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, Cannamedical, Bionorika,
- Honorare für Autoren- und Beratungstätigkeit: Dr. Willmar Schwabe GmbH, Avoxa Mediengruppe, ÖKO-TEST Verlag GmbH, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Walter de Gruyter GmbH, enua Pharma
- Mitglied der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft
- Mitglied der Frankfurter Pharmazieschule e.V.
- Aktien und Patente: keine

Markteinführungen in 2024 in Deutschland



Markteinführungen in 2024 in Deutschland

Anwendungsgebiete der neuen Wirkstoffe



Agenda

Wirkstoff	FAM	Indikation
Delgocitinib	Anzupgo®	Handekzem
Insulin icodect	Awikli®	Ultralangwirksames Basalinsulin
Lecanemab	Leqembi®	Behandlung von Alzheimer im frühen Stadium
Danicopan	Voydeya®	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
Iptacopan	Fabhalta®	
Exagamglogene autotemcel	Casgevy®	Sichelzellkrankheit und β -Thalassämie
Elafibranor	Iqirvo®	Primäre biliäre Cholangitis

Agenda

Wirkstoff	FAM	Indikation
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan	Pluvicto®	Prostatakarzinom
Abaloparatid	Eladynos®	Osteoporose
Artesunat	Amivas®	Schwere Malaria
Capivasertib	Truqap®	ER-positives, HER2-negatives Mammakarzinom
Cedazuridin/Decitabin	Inaqovi®	Akute myeloische Leukämie
Crovalimab	Piasky®	Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)
Efanesoctocog alfa	Altuvoc®	Hämophilie A
Efbemalenograstim alfa	Ryzneuta®	Verkürzung von Neutropenien bei Tumorpatienten
Elranatamab	Elrexio®	Multipl. Myelom
Enmetazobactam	Exblifep®	Komplizierte Harnwegsinfektionen
Etrasimod	Velsipity®	Colitis ulcerosa
Fezolinetant	Veoz®	NK-3-Rezeptor-Antagonist bei Wechseljahrsbeschwerden
Fruquintinib	Fruzaqla®	Metastasierendes Kolorektalkarzinom
Futibatinib	Lytgobi®	Cholangiokarzinom

Agenda

Wirkstoff	FAM	Indikation
Gadopiclenol	Elucirem®	Diagnostikum für MRT
Linzagolix	Yselty®	Mäßige bis schwere Symptome von Uterusmyomen
Mirvetuximab-Soravtansin	Elahere®	Eierstock-, Eileiter- oder primärer Bauchfell-Krebs
Momelotinib	Omjjara®	Splenomegalie bei Patienten mit Anämie
Oma veloxolon	Skyclarys®	Friedreich-Ataxie
Palopegteriparatid	Yorvipath®	Hypoparathyroidismus
Pegzilarginase	Loargys®	Hyperargininämie
Pirtobrutinib	Jaypirca®	Mantelzelllymphom
Quizartinib	Vanflyta®	diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML
Rekombinantes ADAMTS13	Adzynma®	Kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (cTTP)
Rezafungin	Rezzayo®	Invasive Candida-Infektion
Rozanolixumab	Rystiggo®	Generalisierte Myasthenia gravis (Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR- oder Anti-MuSK)
RSV-mRNA-Impfstoff	mResvia®	RSV

Agenda

Wirkstoff	FAM	Indikation
Sotatercept	Winrevair®	Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)
Sparsentan	Filspari®	Primäre IgA-Nephropathie
Tislelizumab	Tevimbra®	Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
Tofersen	Qalsody®	Amyotrophe Lateralsklerose
Tollwut-Impfstoff	Verorab®	Tollwut
Ublituximab	Briumvi®	Schubförmiger Multiple Sklerose
Vadadustat	Vafseo®	Symptomatische Anämie infolge einer chr. Nierenerkrankung
Vamorolon	Agamree®	Duchenne-Muskeldystrophie
Vibegron	Obgemsa®	Überaktive Blase
Zilucoplan	Zilbrysq®	Generalisierte Myasthenia gravis
Zolbetuximab	Vyloy®	Adenokarzinom

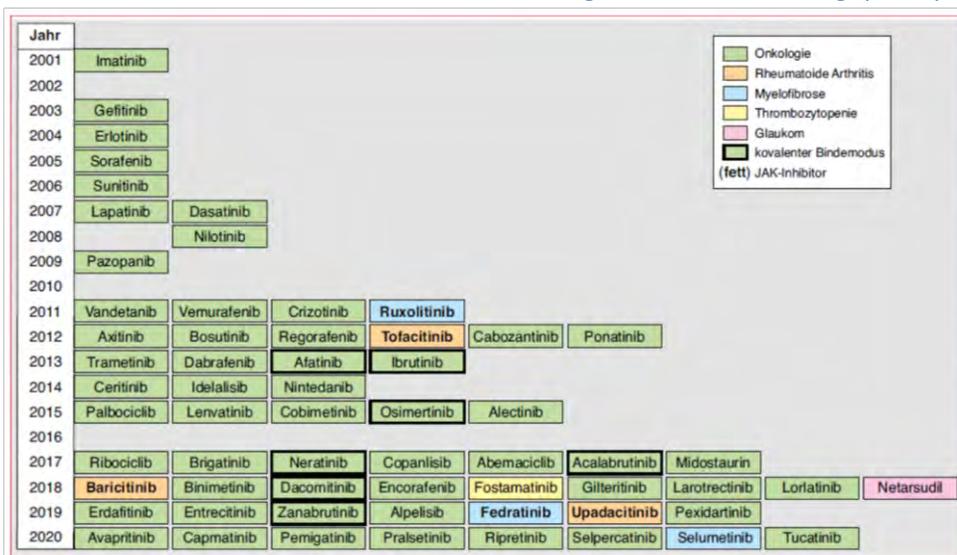


Delgocitinib Anzupgo®

Janus-Kinase-Inhibitor zur Behandlung des chronischen Handekzems

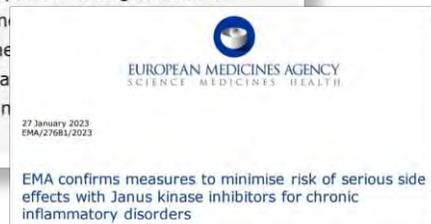
Leo Pharma

Proteinkinase-Inhibitoren – Chronologie der Zulassung (FDA)



Die Behandlung von Hauterkrankungen mit Kinase-Inhibitoren spielte zunächst keine Rolle.

- Janus kinase (JAK) inhibitors used to treat chronic inflammatory disorders have been found to increase the risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke), cancer, blood clots in the lungs and in deep veins, serious infections and death when compared with TNF alpha inhibitors.
- These JAK inhibitors (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq and Jyseleca) are used to treat one or more of the following chronic inflammatory disorders: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, juvenile idiopathic arthritis, axial spondyloarthritis, ulcerative colitis, atopic dermatitis and alopecia areata.
- If you are aged 65 years or above, have an increased risk of major cardiovascular problems or cancer or if you smoke or have done so for a long time in the past, you should only be prescribed these medicines if there are no suitable treatment alternatives for you.
- If you have certain risk factors, your doctor may reduce the dose of your JAK inhibitor or switch treatment depending on your inflammatory disorder and the JAK inhibitor you are taking to treat it.
- If, at any stage during your treatment, you experience chest pain or tightness (arms, jaw, neck and back), shortness of breath, cold sweat, light headedness, weakness in arms and legs or slurred speech, contact your doctor immediately.
- Examine your skin periodically and let your doctor know if you notice any new or changing moles or skin lesions.
- If you have any questions about your treatment, speak to your doctor.



Delgocitinib Anzupgo®

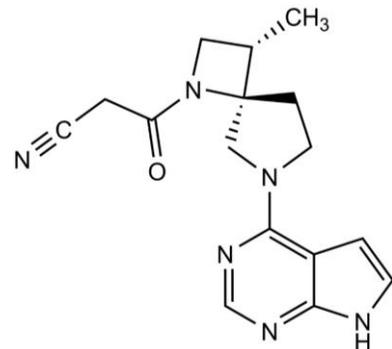
Pan-Kinase-Inhibitor

Hemmung des JAK/STAT-Signalweges

Dosisabhängige Hemmung von JAK1, JAK2, JAK3 und Tyrosinkinase 2 (TYK2)

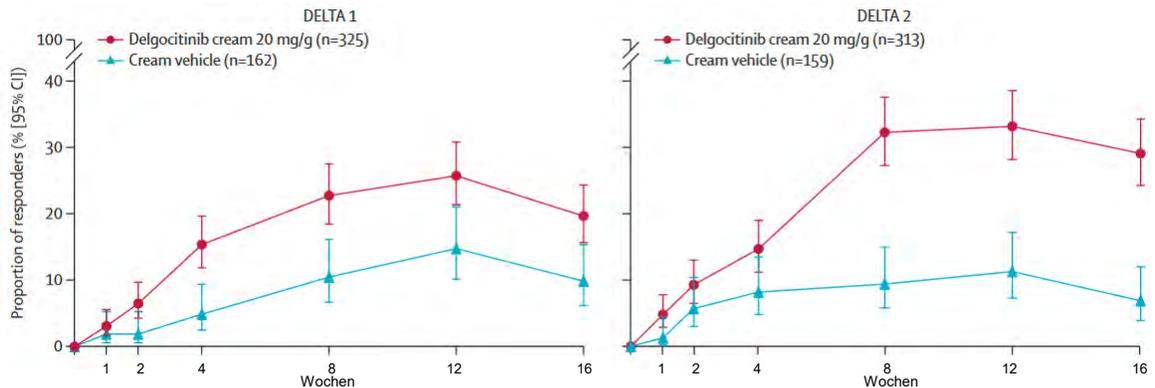
Weitgehende topische Applikation

- 2x täglich am Abstand von 12 h
- Nach Ruxolitinib (Opzelura®) der zweite topische JAK-Hemmer
- Zulassung zur Behandlung des mittelschweren bis schweren chronischen Handekzems, bei Erwachsenen bei denen topische Corticoide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.



Delgocitinib Anzupgo®

DELTA-Studienprogramm (DELTA 1 und DELTA 2); n = 960
randomisierten, doppelblinden, Vehikel-kontrollierten Phase-III-Studien
Endpunkte: Prüfärztliche Beurteilung des Behandlungserfolgs (Summenscores)



UAW: Häufigste Nebenwirkung waren Reaktionen an der Applikationsstelle (1,0 Prozent)

Delgocitinib Anzupgo®

Fazit

- Therapieerfolg bereits nach 4 Wochen
- Gutes Sicherheitsprofil
- Allergische Kontaktdermatitiden traten in keinem Fall auf.
- Regelmäßige Hautuntersuchung – JAK-Inhibitoren könnten eventuell nichtmelanozytären Hautkrebs, vor allem Basalzellkarzinome, auslösen
- In der Schwangerschaft meiden / In der Stillzeit Anwendung möglich
- Delgocitinib zeichnet sich zunehmend als wirksame topische Therapieoption für schwer zu behandelnde chronische Handekzeme ab.





Insulin icodec Awiqli®

Ultralangwirksames Basalinsulin

Novo Nordisk

Basalinsuline

Wirkstoff	I.E./mL	Wirkeintritt [min]	Wirkdauer [h]
NPH Insulin	100	90	8-24
Insulin detemir	100	60	16-20
Insulin degludec	100 / 200	60	-72
Insulin glargin	100	60	20-30
Insulin glargin	300	60	26-34
Insulin glargin-Biosmiliar	100	60	20-30
Insulin icodec	700	2 - 4 Tage	Steady-State 2-4 Wochen

Trotz guter Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wird die (Basal-)Insulintherapie auch bei klarer Indikation oft zu spät initiiert oder die notwendige Insulintitrierung hinausgezögert.

Klinische Trägheit!

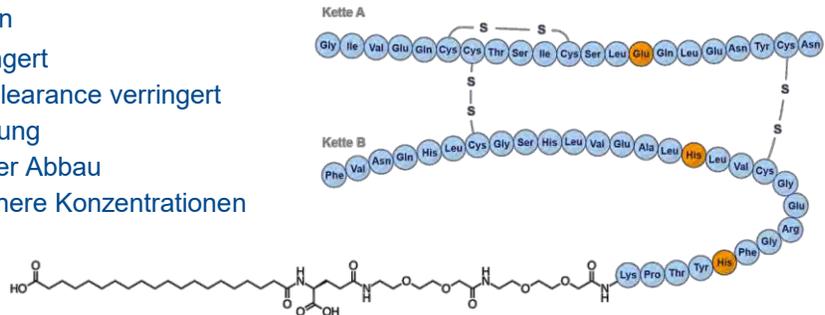
Insulin icodec - SAR

C20-Fettsäurekette

- Starke, aber reversibel Bindung an Plasmaalbumin

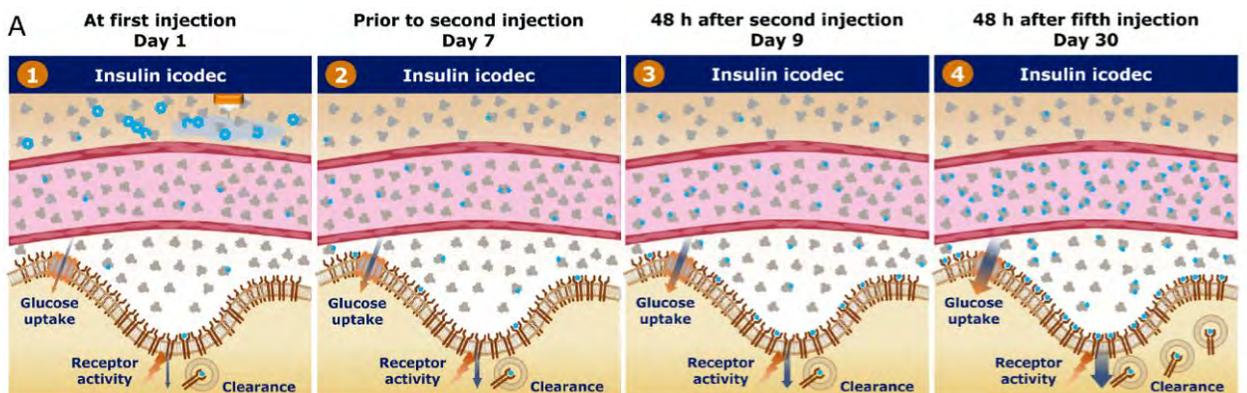
Substitution von 3 Aminosäuren

- Insulinrezeptoraffinität verringert
- Insulinrezeptor vermittelte Clearance verringert
- Verzögerte Rezeptoraktivierung
- Verlangsamter enzymatischer Abbau
- Verbesserte Löslichkeit / höhere Konzentrationen möglich

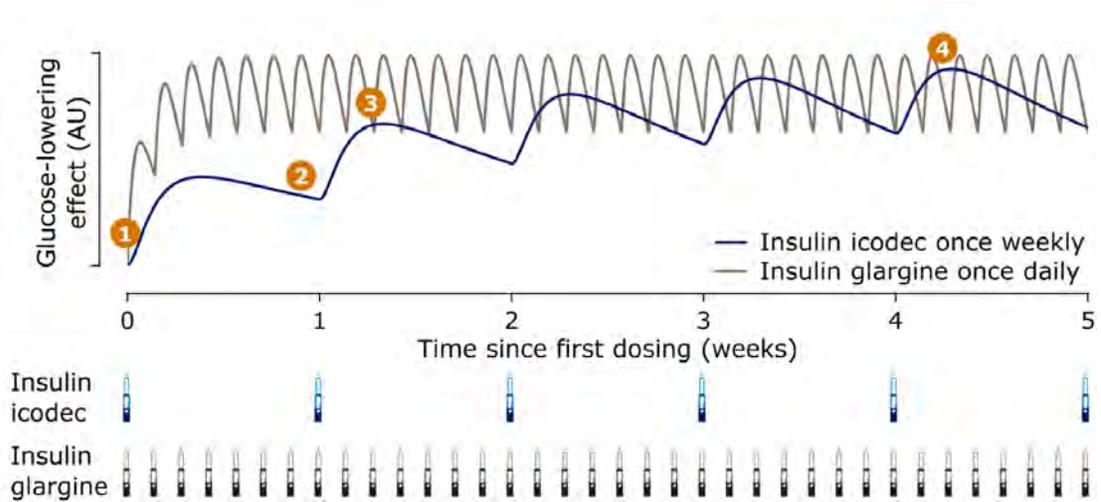


Trotz der geringeren Insulinrezeptoraffinität werden die gleichen Signalwege aktiviert und die gleichen metabolischen Wirkungen wie das natürliche Humaninsulin entfaltet.

Insulin icodec – Aufbau des Steady-State



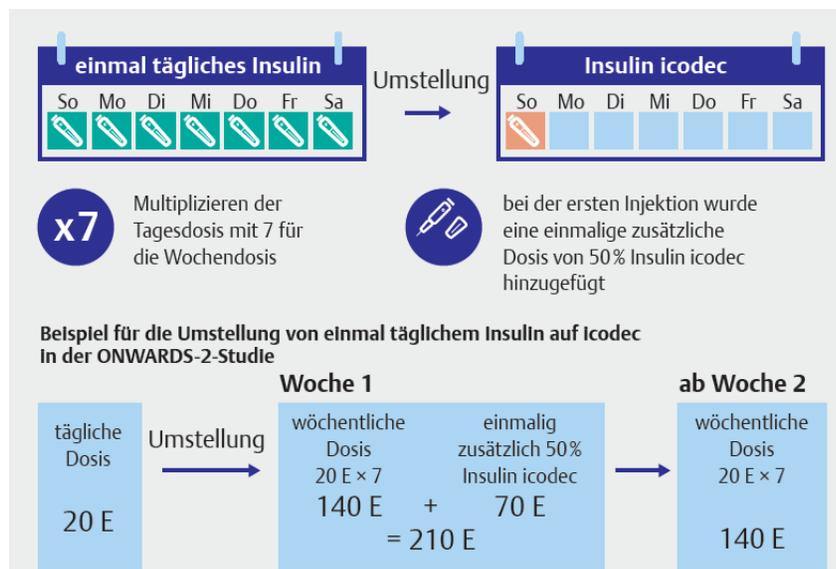
Insulin icodec – Aufbau des Steady-State



Insulin icodec – Klinische Wirksamkeit

	ONWARDS 1 BASAL INITIATION		ONWARDS 3 DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY		ONWARDS 5 ICODEC + TITRATION APP		ONWARDS 2 BASAL SWITCH		ONWARDS 4 BASAL/BOLUS SWITCH		ONWARDS 6 BASAL/BOLUS SWITCH	
Trial duration (weeks)	52 [#]		26		52		26		26		26 [#]	
Baseline HbA1C (%)	8.5		8.5		8.9		8.1		8.3		7.6	
HbA1C Non-inferiority confirmed	✓		✓		✓		✓		✓		✓	
HbA1C Superiority confirmed	✓		✓		✓		✓		✓		✓	
Estimated change from baseline in HbA1C (%)	Icodec -1.55*	Glargine U100 -1.35	Icodec -1.57*	Degludec -1.36	Icodec w/ Dosing Guide App -1.68*	OD basal Insulins [†] -1.31	Icodec -0.93*	Degludec -0.71	Icodec -1.16	Glargine U100 -1.18	Icodec -0.47	Degludec -0.51
Estimated rate of level 2 or 3 hypoglycaemia (event per PYE)	0.3	0.16	0.31	0.15	0.19	0.14	0.73	0.27	5.64	5.62	19.93*	10.37
	Insulin-naïve type 2 diabetes						Insulin-treated type 2 diabetes				Type 1 diabetes	

Insulin icodec – Umstellungsprotokoll



Insulin icodec – Fazit



- Druck durch langwirksame GLP-1 Analoga steigt.
- Lange Halbwertszeit von 196 Stunden macht die einmal wöchentliche Gabe möglich.
- Bei einer Ein- oder Umstellung auf Insulin icodec ist die Blutzuckersenkung bei T2DM genauso effektiv wie bei einmal täglichem Basalinsulin, allerdings muss mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko (bis Faktor 3) gerechnet werden.
- Bei T1DM muss mit Bolusinsulin kombiniert werden.
- Deutlich geringere Anzahl an Injektionen (52 statt 365 pro Jahr)!
- Verbesserte Compliance und Akzeptanz (?)
- In den Studien wurde unter Insulin icodec eine höhere Gewichtszunahme festgestellt (zwischen 0,3 kg und 1,7 kg über der Vergleichsgruppe)
- Achtung: Steady State wird erst nach 3 bis 4 Wochen erreicht.
- Weitere ultralangwirksame Insuline in der Pipeline

Jahrestherapiekosten: ca. 230 bis 970 €



Lencanemab Leqembi®

Antikörper gegen β -Amyloid zur Behandlung von Morbus Alzheimer

Eisai (Japan) und Biogen (USA)

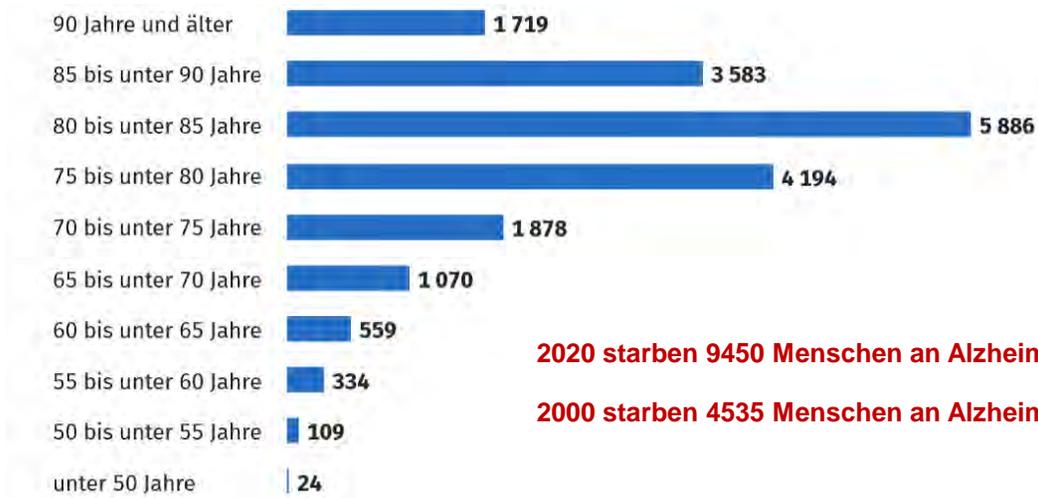
Demenzerkrankungen in Deutschland

Altersgruppe	Mittlere Prävalenzrate in Europa			Geschätzte Zahl Demenzerkrankter in D		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
40-59	0,19%	0,22%	0,21%	22.000	25.000	47.000
60-64	0,86%	0,99%	0,93%	27.000	32.000	59.000
65-69	1,65%	2,02%	1,85%	41.000	55.000	96.000
70-74	3,27%	4,19%	3,79%	67.000	99.000	166.000
75-79	6,55%	8,45%	7,67%	92.000	146.000	238.000
80-84	12,20%	15,64%	14,35%	167.000	295.000	462.000
85-89	19,07%	24,98%	22,96%	149.000	319.000	468.000
90+	29,07%	39,05%	36,32%	72.000	228.000	300.000
65+	6,34%	9,95%	8,46%	588.000	1.142.000	1.730.000
Insgesamt				637.000	1.199.000	1.836.000

Datenbasis: Prävalenzraten für Europa aus dem WHO Global Status Report 2021, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes zum 31.12.2023 (Datenbank Genesis, Statistisches Bundesamt, Tabelle 12411-0013).

Demenzerkrankungen in Deutschland

Krankenhauspatienten mit der Diagnose Alzheimer (2020)



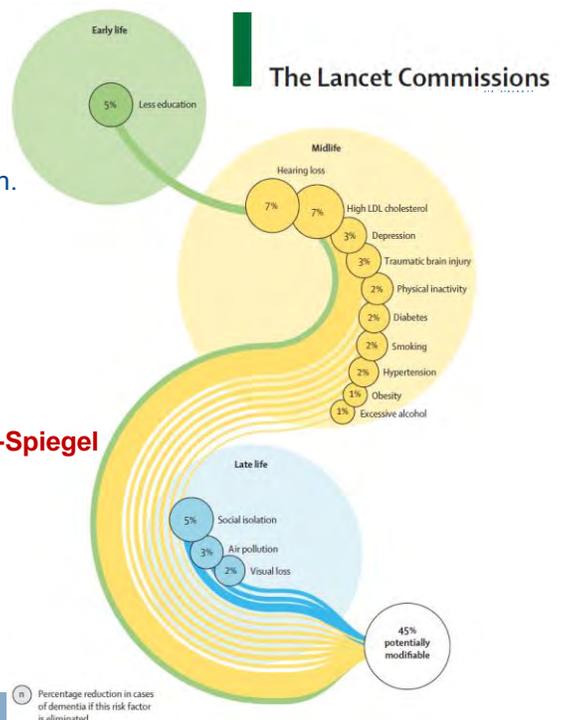
2020 starben 9450 Menschen an Alzheimer
2000 starben 4535 Menschen an Alzheimer

Demenzerkrankungen - Risikofaktoren

Die Bekämpfung der Risikofaktoren für Demenz kann das Risiko der Demenzentwicklung erheblich verringern.

- **Geringere Bildung**
- **Hörverlust**
- Bluthochdruck
- Rauchen
- Adipositas
- Depression
- Bewegungsmangel
- Diabetes
- Übermäßiger Alkoholkonsum
- Schädel-Hirn-Trauma
- Luftverschmutzung
- Soziale Isolation

- **Sehverlust**
- **Hoher LDL-Cholesterolspiegel**



Neurological conditions

20 July 2023



By Afsaneh Gray

Would UK approval of lecanemab be a game changer for people with Alzheimer's disease?

Lecanemab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1) der gegen Aβ-Oligomere und Protofibrillen gerichtet ist.

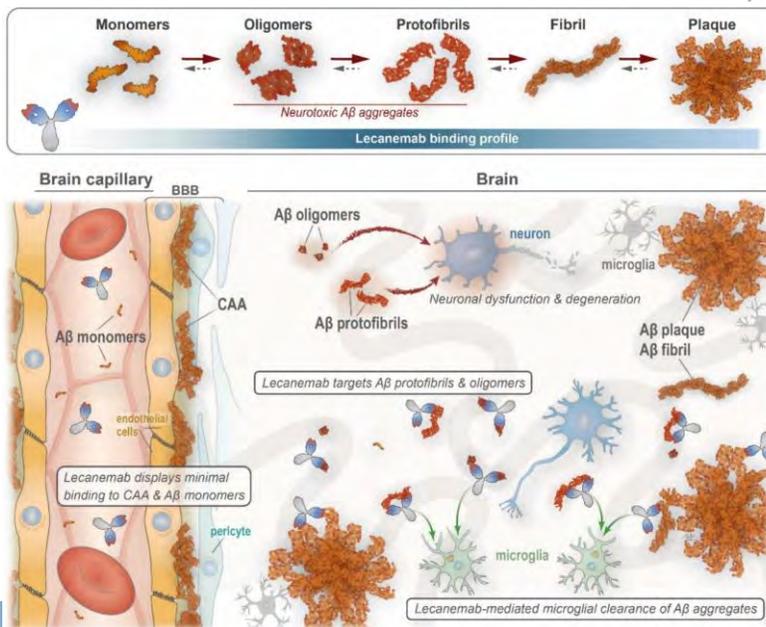
Dosierung ist 10 mg pro kg KG i.v. alle 2 Wochen über etwa 1 Stunde

Lecanemab ist indiziert zur Behandlung einer milden kognitiven Beeinträchtigung bzw. Demenz bei Alzheimer-Erkrankung.



Ude/Wurglics – NA 2024

Lecanemab - Wirkmechanismus



Johannesson M. et al. Molecular and Cellular Neuroscience, 2024, 130, 103949

Ude/Wurglics – NA 2024

Lecanemab – Leqembi®



CLARITY AD

RCT Phase (III), 18 Monate, n = 1795, ♂ 71 Jahre

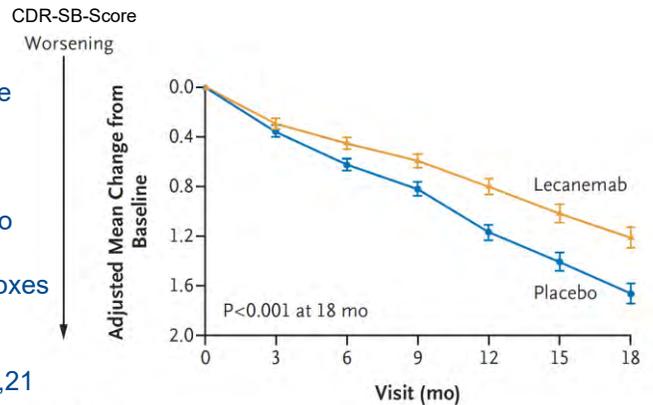
Frühes Stadium von Alzheimer

Lecanemab 10 mg/kg KG alle 2 Wochen / Placebo

Primärer EP: Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes
 Sekundäre EP: ADAS-Cog, Amyloid-Last, ...

CDR-SB Veränderung nach 18 Monaten betrug 1,21 für Lecanemab und 1,66 für Placebo.

Verlangsamung der Verschlechterung um 27%



No. of Participants	0	3	6	9	12	15	18
Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
Placebo	875	849	828	813	779	767	757

Lecanemab – Leqembi®



CLARITY AD

RCT Phase (III), 18 Monate, n = 1795, ♂ 71 Jahre

Frühes Stadium von Alzheimer

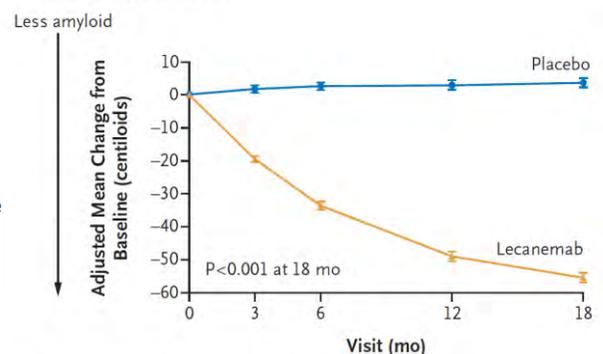
Lecanemab 10 mg/kg KG alle 2 Wochen / Placebo

Primärer EP: Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes
 Sekundäre EP: ADAS-Cog, Amyloid-Last, ...

CDR-SB Veränderung nach 18 Monaten betrug 1,21 für Lecanemab und 1,66 für Placebo.

Verlangsamung der Verschlechterung um 27%

B Amyloid Burden on PET



No. of Participants	0	3	6	12	18
Lecanemab	354	296	275	276	210
Placebo	344	303	286	259	205

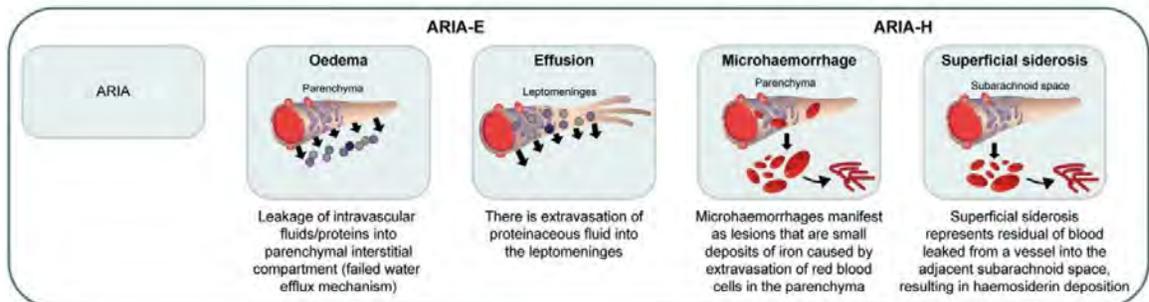
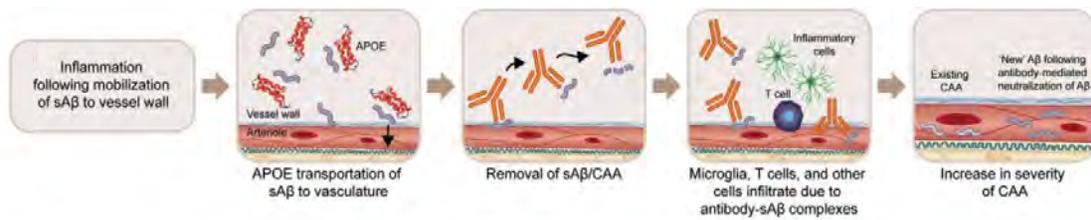
Lecanemab – Leqembi®

CLARITY AD

Event	Lecanemab (N = 898)	Placebo (N = 897)
Overall — no. (%)		
Any adverse event	798 (88.9)	735 (81.9)
Adverse event related to lecanemab or placebo†	401 (44.7)	197 (22.0)
Serious adverse event	126 (14.0)	101 (11.3)
Death	6 (0.7)	7 (0.8)
Adverse event leading to discontinuation of the trial agent	62 (6.9)	26 (2.9)
Adverse event that occurred in ≥5% of participants in either group		
Infusion-related reaction	237 (26.4)	66 (7.4)
ARIA with microhemorrhages or hemosiderin deposits	126 (14.0)	69 (7.7)
ARIA-E	113 (12.6)	15 (1.7)
Headache	100 (11.1)	73 (8.1)
Fall	93 (10.4)	86 (9.6)
Urinary tract infection	78 (8.7)	82 (9.1)
Covid-19	64 (7.1)	60 (6.7)
Back pain	60 (6.7)	52 (5.8)
Arthralgia	53 (5.9)	62 (6.9)
Superficial siderosis of central nervous system	50 (5.6)	22 (2.5)
Dizziness	49 (5.5)	46 (5.1)
Diarrhea	48 (5.3)	58 (6.5)
Anxiety	45 (5.0)	38 (4.2)

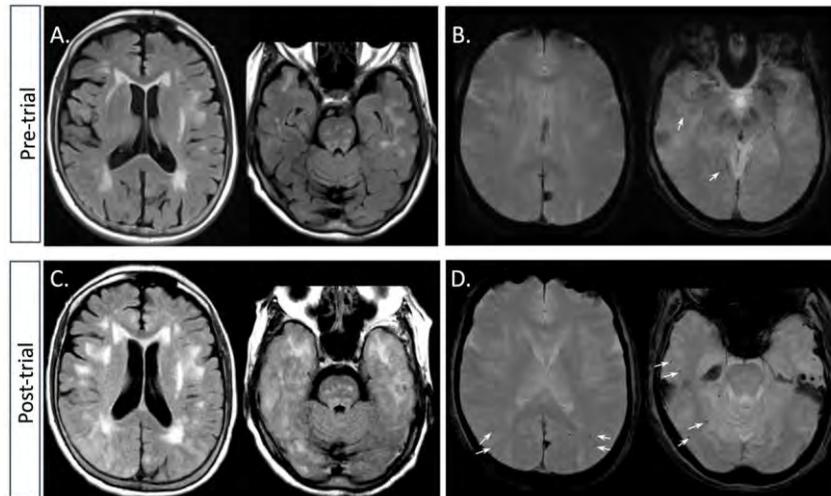
Lecanemab – Leqembi®

ARIA (Amyloid-assozierte Bildgebungsanomalien)



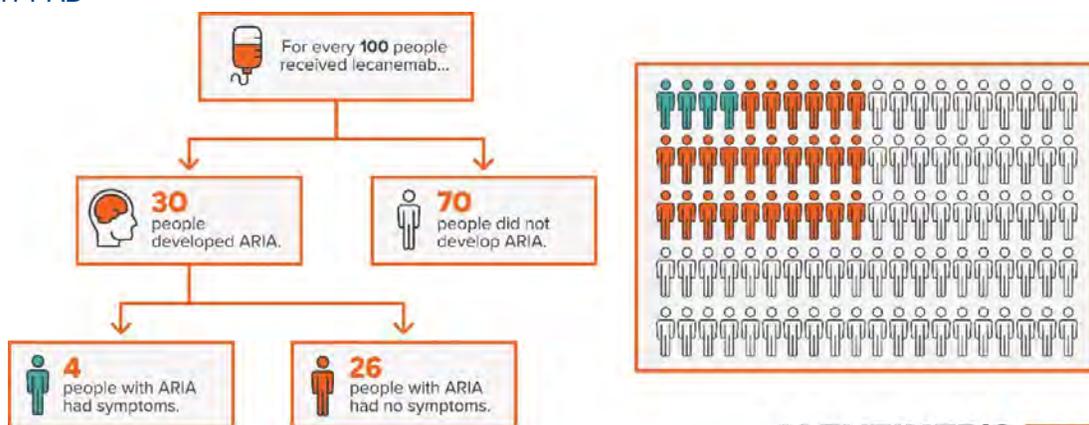
Lecanemab – Leqembi®

ARIA (Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien)



Lecanemab – Leqembi®

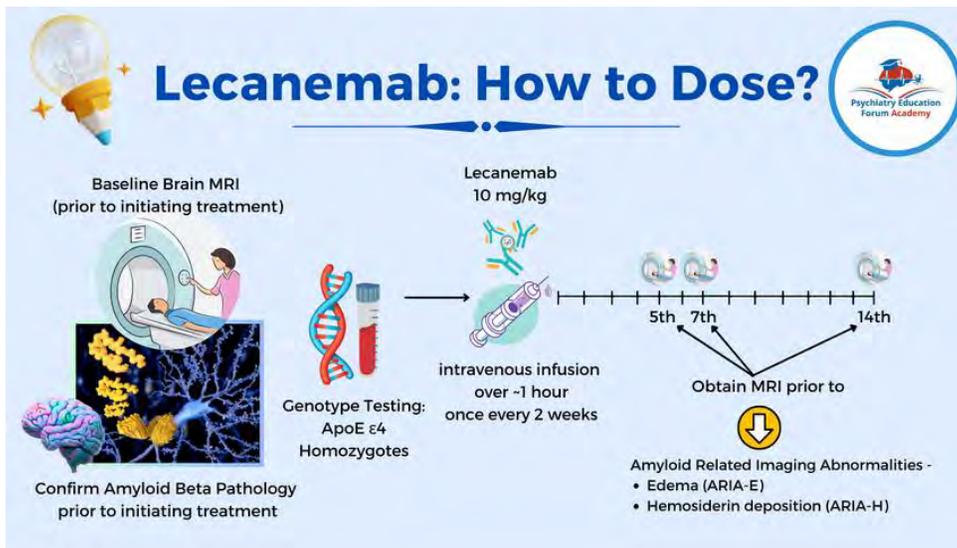
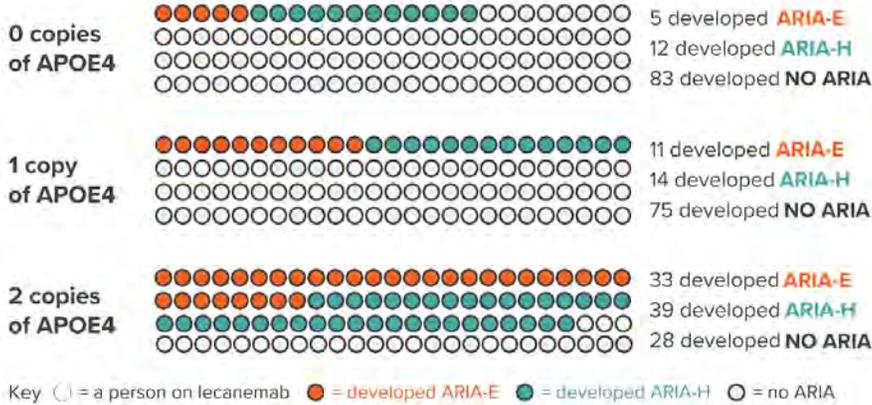
CLARITY AD



Data from CLARITY-AD trial (2022).

CLARITY AD

For every 100 people on lecanemab with...



Lecanemab – Leqembi®

Fazit

- Prävention wird unterschätzt! Bis zu 45% der Demenzen lassen sich durch Prävention vermeiden oder verzögern.
- Lecanemab wirkt nur in sehr frühen Stadien bei leichten kognitiven Einschränkungen oder beginnender Alzheimer-Demenz
- Genetische Testung auf ApoE4 ist notwendig. ApoE4-Homozygote Patienten sind ausgeschlossen.
- Regelmäßige MRT-Untersuchungen
- Weitere Risiken: Hypertoniker, Patienten, die Antikoagulation einnehmen
- Nicht mehr als 10% würden letztendlich wirklich behandelt werden können.
- In den USA belaufen sich die Therapiekosten auf etwa 26.000 US-Dollar pro Jahr, hinzu kommen die Kosten für Diagnostik und Durchführung der Therapie.



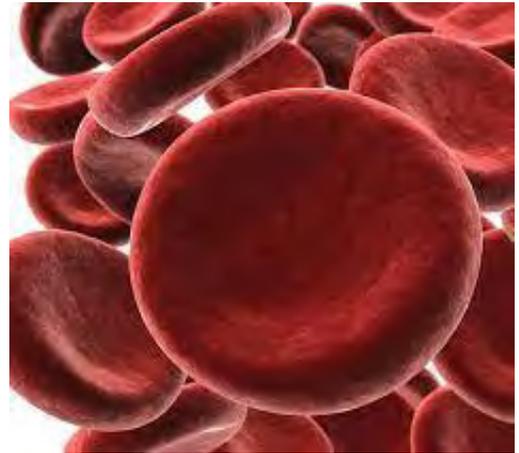
Danicopan Voydeya®
Iptacopan Fabhalta®

Zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen
Hämoglobinurie (PNH)

Alexion Europe SAS
Novartis Pharma

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

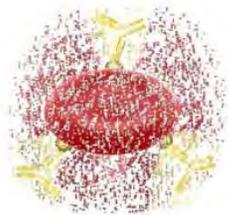
- Seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarkes
- Prävalenz (geschätzt) von bis zu 16 Fällen / 1 Million
- Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen / 1 Million
- Erkrankungshöhepunkt im 4. Lebensjahrzehnt
- Frauen und Männer sind etwa gleich häufig betroffen



Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Klinisches Bild

Hämolytische Anämie

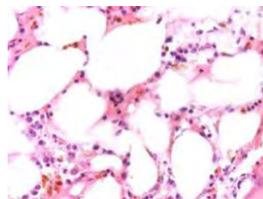


www.transfusionsmedizin-vorlesung.de

Intravaskuläre Hämolyse

- Anämie, Fatigue
- Hämoglobinurie
- Bauchschmerzen
- Dyspnoe
- Dysphagie
- Niereninsuffizienz (ca. 60%)

Zytopenie



[Wien. Klin. Wochenschr. Educ 2015 · 10:15–28](#)

Knochenmarksversagen

- Ausprägung variabel => isolierte Thrombopenie bis zur aplastischen Anämie
- Selektion des PNH-Klons
- Geht oft der PNH voraus

Thrombophilie

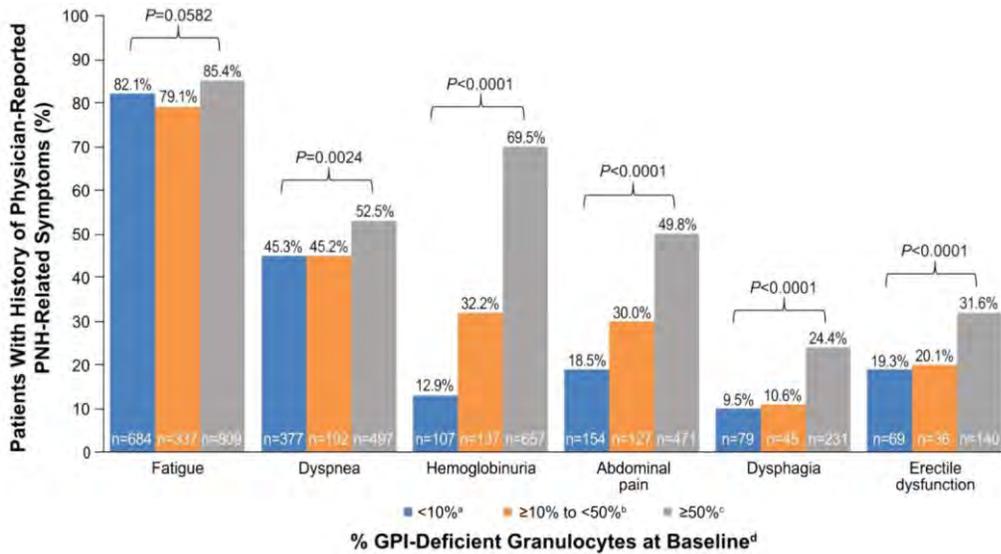


www.mitosis.gr

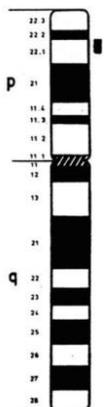
Thrombosen

- Venös, arteriell
- Besonders Leber/Gehirn
- 29-44% der Patienten
- 40-67% tödlicher Verlauf

PNH - Symptome

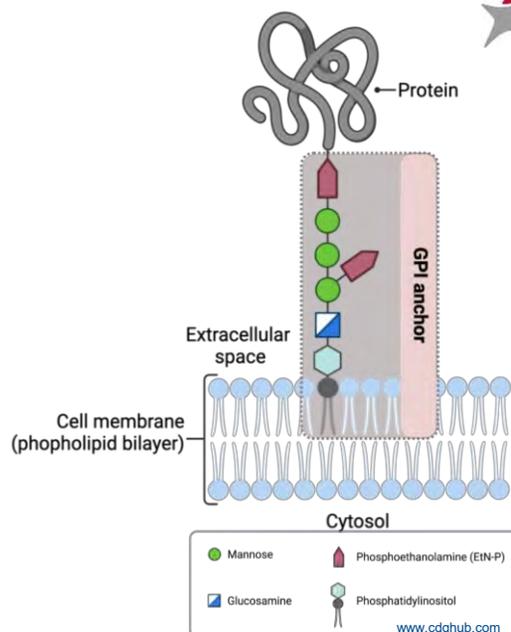


PNH - Pathogenese



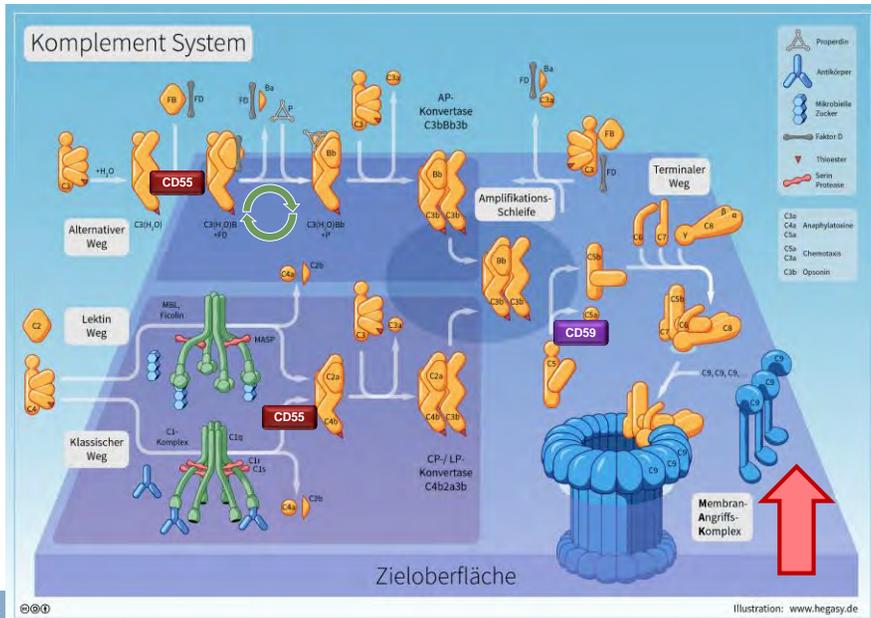
Das PIG-A Genprodukt ist entscheidend für die Synthese des GPI-Ankers

PIG-A Mutationen bei PNH betreffen eine oder mehrere hämatopoetische Stammzellen



- GPI-Aps:
- CD 14
 - CD 16
 - CD 24
 - CD 48
 - CD 52
 - CD 55**
 - CD 59**
 - CD 66
 - ...

PNH – Komplement System



Ude/Wurglics – NA 2024

PNH – Komplement System



PNH-Erythrocyten



Keine Therapie

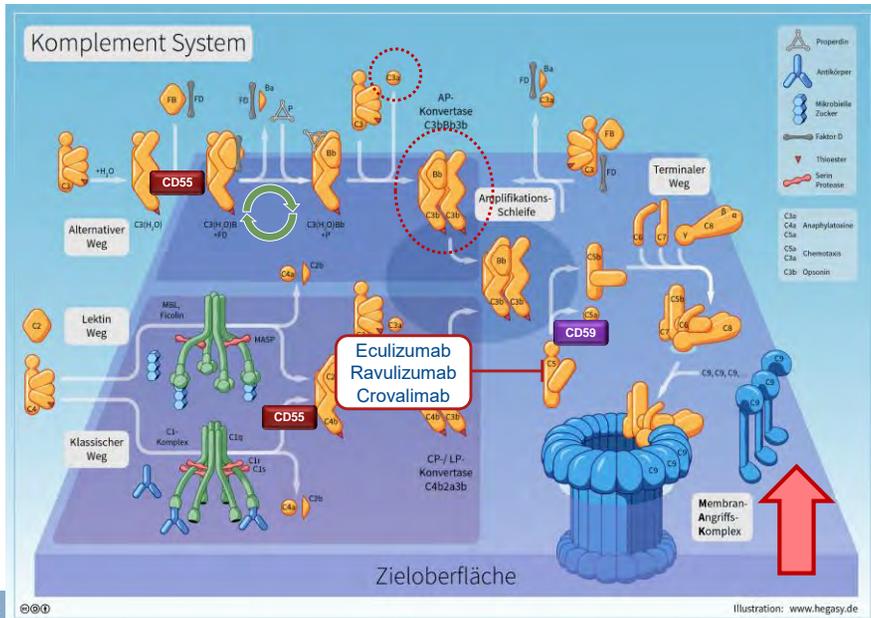


„Intravasale“ Hämolyse

Ude/Wurglics – NA 2024

Luzzatto L, et al. Haematologica 2010;95, 4, 523–26; Harder M, et al. Blood 2017, 129, 8, 970–980

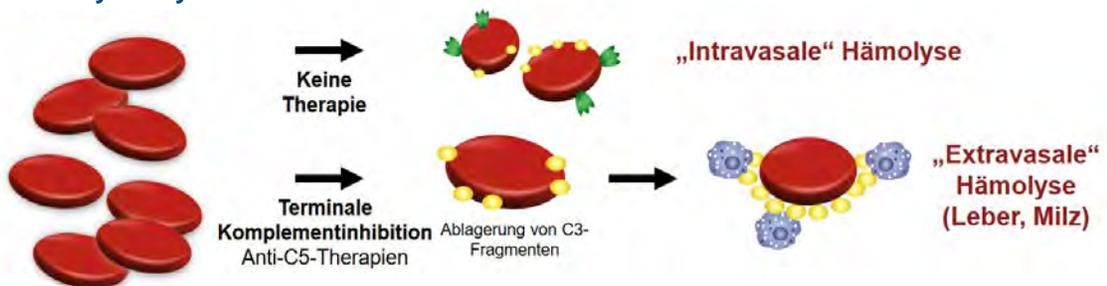
PNH – Komplement System



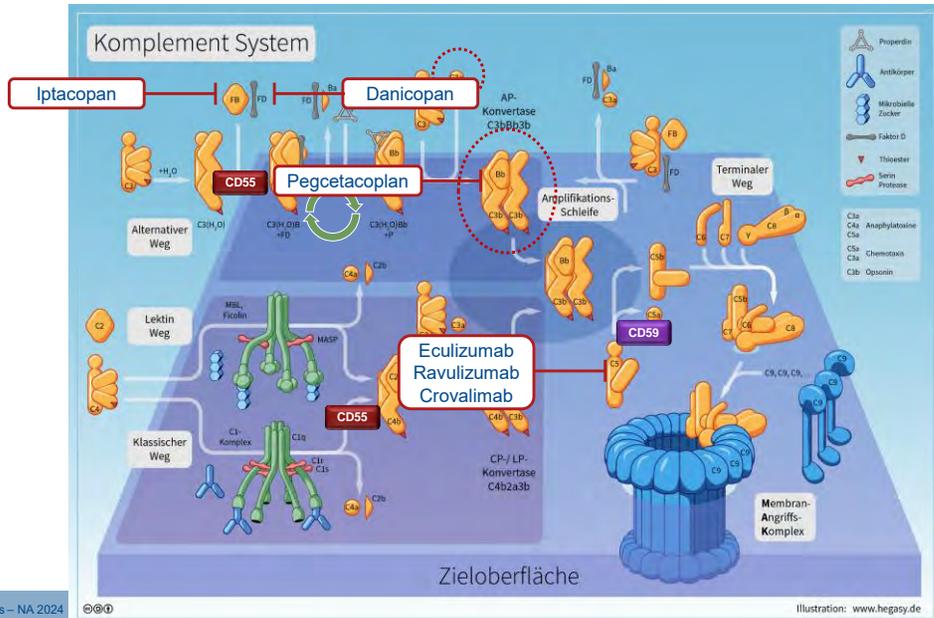
PNH – Komplement System



PNH-Erythrocyten



PNH – Komplement System



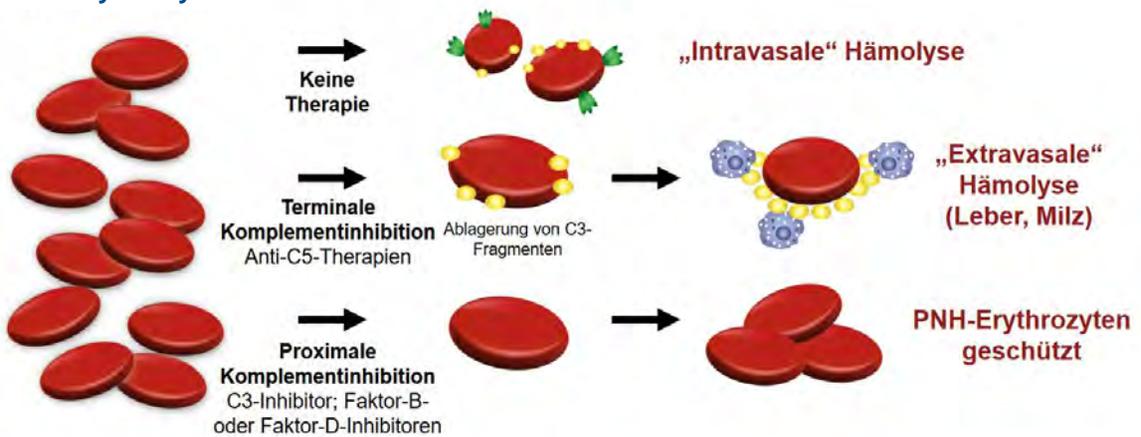
Ude/Wurglics – NA 2024

Illustration: www.hegasy.de

PNH – Komplement System



PNH-Erythrocyten

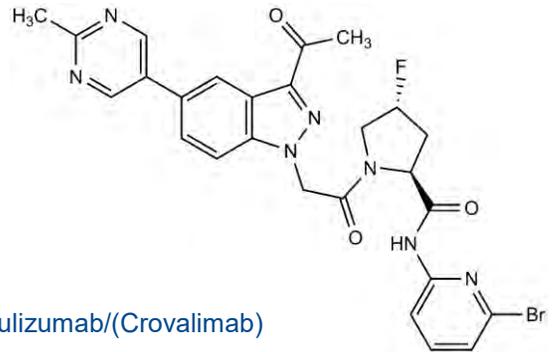


Ude/Wurglics – NA 2024

Luzzatto L, et al. Haematologica 2010, 95, 4, 523–26; Harder M, et al. Blood 2017, 129, 8, 970–980

Danicopan – Faktor D Inhibitor

- Small molecule, oral verfügbar
- Reversible Blockade des Komplement-Faktor D
- Tablette, 3x täglich 150-200 mg
- T_{max} 3,7 Stunden
- Fette Nahrung erhöht die C_{max} und AUC signifikant (25% und 93%) => Einnahme zur Mahlzeit
- Beeinflussung der extravasalen Hämolyse
- Zulassung nur in Kombination mit Eculizumab/Ravulizumab/(Crovalimab)
- WW: Leichter Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp)
- Impfungen gegen Meningokokken notwendig!



Danicopan – Klinische Wirksamkeit

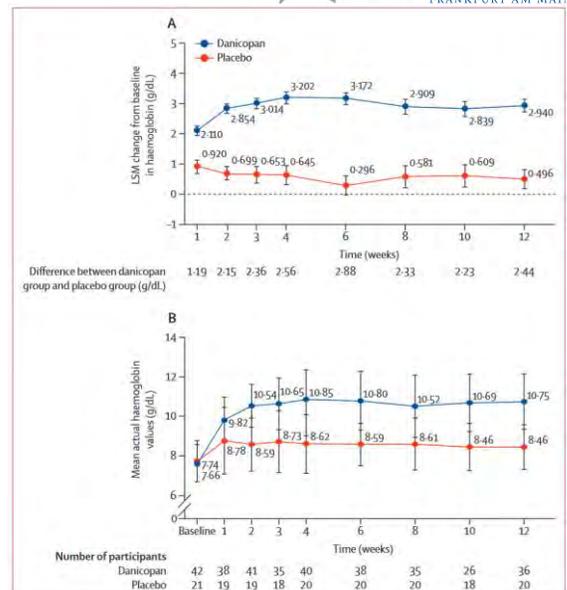
Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial

Jong Wook Lee, Morag Griffin, Jin Seok Kim, Lily Wong Lee Lee, Caroline Platek, Jun-ichi Nishimura, Cynthia Carrillo Infante, Deepak Jain, Peng Liu, Gleb Filippov, Flore Sicre de Fontbrune, Antonio Risitano, Austin G Kulasekararaj, on behalf of the ALXN2040-PNH-301

Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase(III)-Studie
n=86; hämolytische Anämie trotz Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab

+ 3x tgl Danicopan oder Placebo über 12 Wochen

- Primärer Endpunkt: Veränderung des Hb-Werts
=> Signifikant verbessert
- Sekundäre Endpunkte: Fatigue, Bluttransfusionen, Bilirubin-Werte
=> Signifikant verbessert

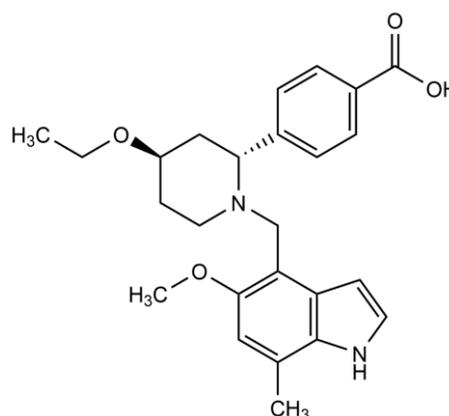


Danicopan – Verträglichkeit

	Danicopan plus ravulizumab or eculizumab (n=49)			Placebo plus ravulizumab or eculizumab (n=24)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4-5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4-5
Anaemia	0	0	0	2 (8%)	1 (4%)	0
Asthenia	0	0	0	3 (13%)	1 (4%)	0
Cholecystitis	0	1 (2%)	0	0	0	0
Contusion	1 (2%)	0	0	3 (13%)	0	0
COVID-19	1 (2%)	1 (2%)	0	0	0	0
Diarrhoea	4 (8%)	0	0	3 (13%)	0	0
Headache	5 (10%)	0	0	1 (4%)	0	0
Increased ALT concentrations	0	2 (4%)	0	0	0	0
Increased AST concentrations	1 (2%)	1 (2%)	0	2 (8%)	0	0
Increased blood pressure	0	1 (2%)	0	0	0	0
Insomnia	0	0	0	3 (13%)	0	0
Leukopenia*	0	1 (2%)	0	0	0	0
Neutropenia*	0	2 (4%)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0	1 (4%)	0

Iptacopan – Faktor B Inhibitor

- Small molecule, oral verfügbar
- Blockade des Komplement-Faktor B
- Tablette, 2x täglich 200 mg
- T_{max} 2 Stunden
- Beeinflussung der extravasalen Hämolyse
- Zulassung zur Monotherapie oder in Kombination mit C5-Inhibitoren
- WW: Geringes Potential, event. Induktion von CYP3A4
- Impfung gegen Meningokokken und Streptokokken notwendig!
Impfung gegen Hämophilus influenza empfohlen!



Iptacopan – Klinische Wirksamkeit

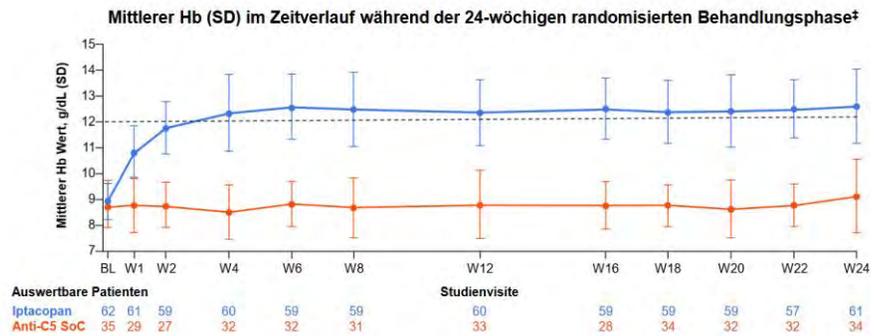
APPLY-PNH

Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase(III)-Studie
n=97;

hämolytische Anämie trotz
Behandlung mit Eculizumab
oder Ravulizumab

Iptacopan Monotherapie oder
Kombination mit C5 Inhibitor

Primärer Endpunkt: Anstieg
des Hb-Spiegel



=> Orale Therapie war deutlich überlegen

Iptacopan – Klinische Wirksamkeit

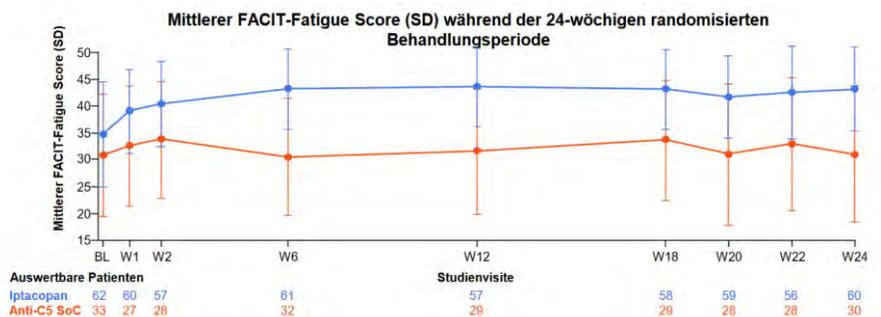
APPLY-PNH

Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase(III)-Studie
n=97;

hämolytische Anämie trotz
Behandlung mit Eculizumab
oder Ravulizumab

Iptacopan Monotherapie oder
Kombination mit C5 Inhibitor

Primärer Endpunkt: Anstieg
des Hb-Spiegel



=> Orale Therapie war deutlich überlegen

Iptacopan – Verträglichkeit

Event	APPLY-PNH		APPOINT-PNH
	Anti-C5 therapy (N = 35)	Iptacopan (N = 62)	Iptacopan (N = 40)
Any adverse event	28 (80)	51 (82)	37 (92)
Severity			
Mild	13 (37)	20 (32)	26 (65)
Moderate	12 (34)	28 (45)	10 (25)
Severe [§]	3 (9)	3 (5)	1 (2)
Events occurring in ≥4 patients in either trial†			
Headache	1 (3)	10 (16)	11 (28)
Diarrhea	2 (6)	9 (15)	3 (8)
Nasopharyngitis	2 (6)	7 (11)	0
Nausea	1 (3)	6 (10)	2 (5)
Arthralgia	1 (3)	5 (8)	0
Coronavirus disease 2019	9 (26)	5 (8)	6 (15)
Urinary tract infection	1 (3)	5 (8)	0
Abdominal pain	1 (3)	4 (6)	2 (5)
Increase in LDH level	3 (9)	4 (6)	0
Dizziness	0	4 (6)	1 (2)
Upper respiratory tract infection	3 (9)	2 (3)	5 (12)
Breakthrough hemolysis	6 (17)	2 (3)	0

Faktor B und Faktor D Inhibitoren

Fazit

- Management und Therapie der PNH bleiben 2024 weiterhin eine Herausforderung.
- Relevante Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten und des -ergebnis durch terminale und proximale Komplementinhibitoren.
- Wichtig: Konsequente Schutzimpfungen und Auffrischimpfungen, Beachtung möglicher Krankheitssymptome einer Infektion z. B. Fieber und ggf. Stand-by Therapie (750 mg Ciprofloxacin)!
- Neue Wirkstoffe für die PNH befinden sich in klinischen Studien bzw. sind bereits zugelassen u. a. in unterschiedlichen Applikationsformen mit verbessertem Ansprechen aber auch neuen Sicherheitsprofilen bzw. möglichen Komplikationen (extravasale Hämolyse, Infektkomplikationen oder Durchbruchhämolysen)



www.goethe-universitaet.de

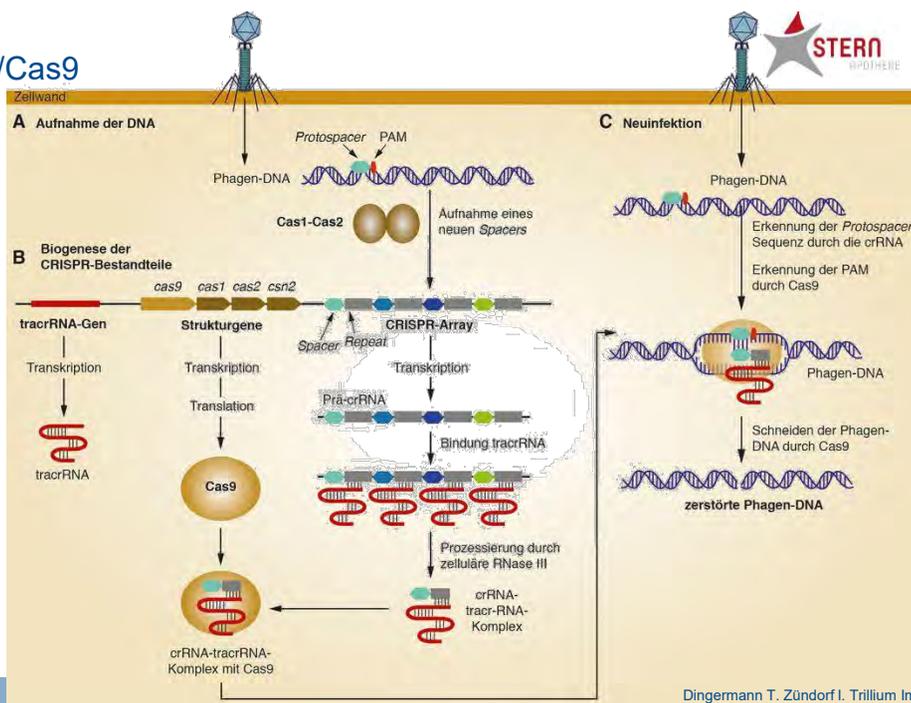


Exagamglogene autotemcel Casgevy®

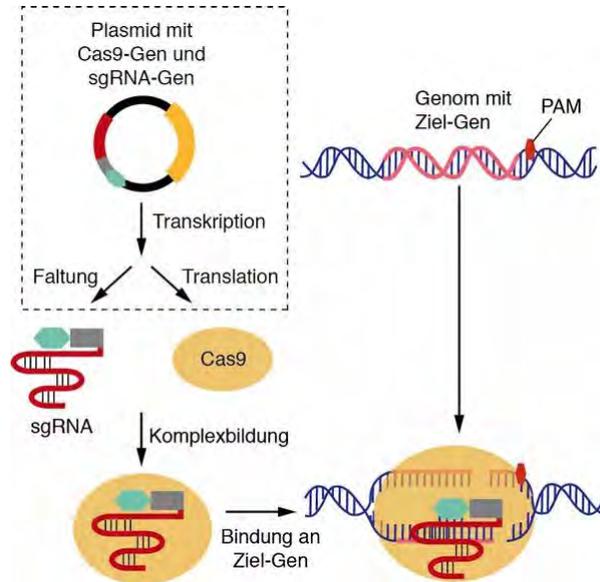
CRISPR/Cas9 Genom-editierte Zelltherapie zur Behandlung der Sichelzellkrankheit und transfusionabhängigen Beta-Thalassämie

Vertex Pharmaceuticals

CRISPR/Cas9

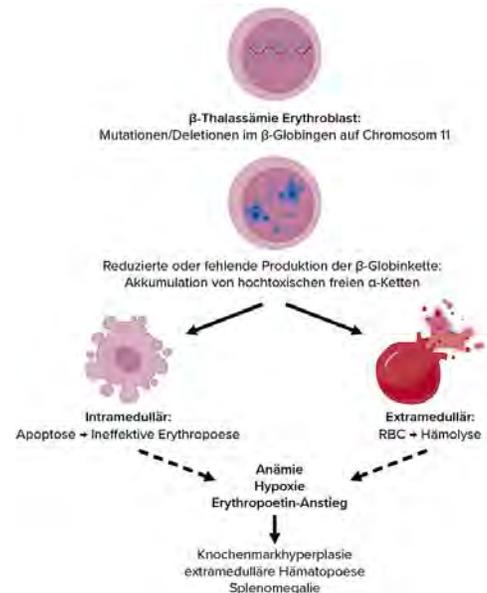


CRISPR/Cas9



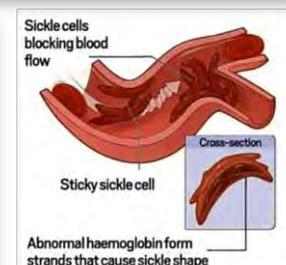
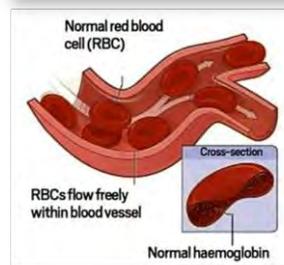
Beta-Thalassämien

- β -Thalassämien gehören zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen.
- In Mitteleuropa ist die Zahl der Betroffenen in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich angestiegen.
- Meist liegen den β -Thalassämien Punktmutationen im β -Globin-Gen zugrunde.
- Der Mangel an β -Globinketten führt zur Hämoglobinbildungsstörung mit hypochromer Anämie, hochgradig ineffektiver Erythropoese und geringgradiger Hämolyse.



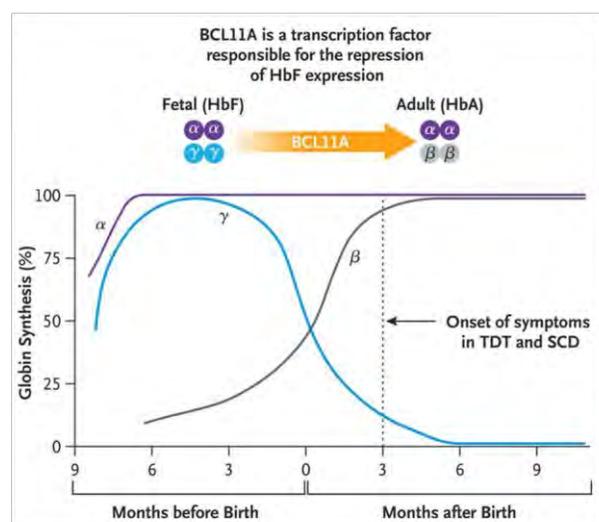
Sichelzellkrankheit (sickle cell disease, SCD)

- 1910 Erstbeschreibung
- Punktmutation führt zum Austausch einer Aminosäure (Glu/Val) in Position 6 der Sequenz der Hämoglobin- β -Untereinheit und zur Bildung von Hämoglobin S (HbS)
- Betroffen sind die Erythrozyten, die eine sichelförmige Gestalt annehmen.
- Folgen: Vermindert Löslichkeit des Hämoglobins, hämolytische Anämie, vasookklusive Krisen, erhöhtes Risiko für Schlaganfall



Sichelzellkrankheit

Da die Sichelzellmutation die β -Globin-Kette betrifft und diese erst nach der Geburt die γ -Globinkette im fetalen Hämoglobin (HbF) ersetzt, können die Symptome der SCD erst nach dem Umschalten von der fetalen zur adulten Globin-Synthese in etwa ab dem 3 bis 4 Lebensmonat auftreten.

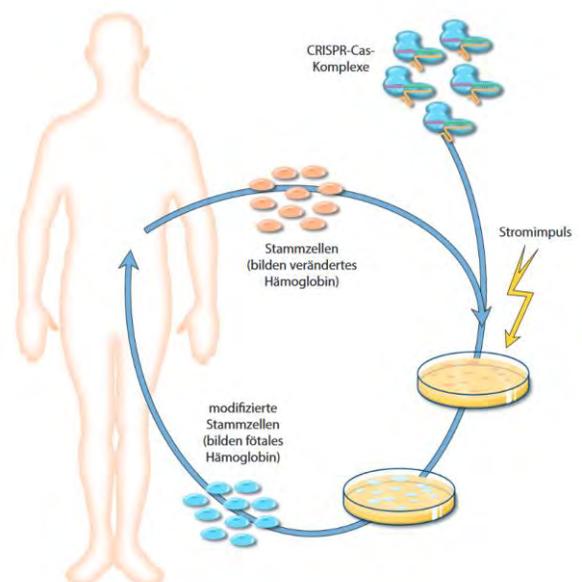


Aktuelle Empfehlungen

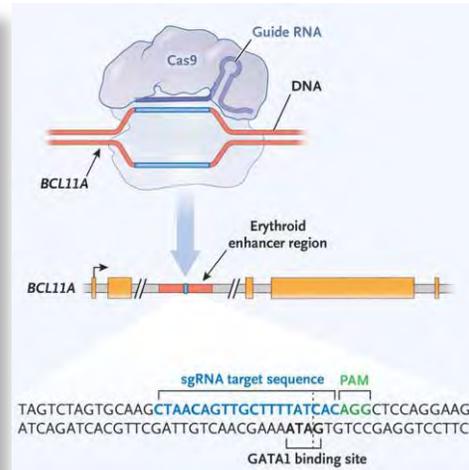
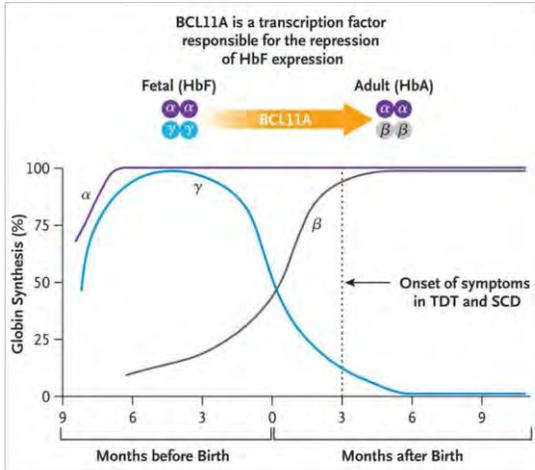
- Alle Neugeborenen in Deutschland sollten auf das Vorliegen einer SCD gescreent werden, damit Morbidität und Mortalität durch unerkannte Erkrankungen reduziert werden können.
- Bei allen Kindern mit SCD sollte nach Vollendung des zweiten Lebensjahres ein Behandlung mit Hydroxycarbamid erwogen werden, gegebenenfalls auch schon früher.
- Die Stammzelltransplantation ist eine wichtige Option zur Behandlung der SCD und sollte daher mit allen Betroffenen bzw. deren Sorgeberechtigten unter Beachtung der aktuellen Empfehlungen zur Spenderauswahl besprochen werden.
- Alle Kinder und Jugendliche mit einer SCD sollten jährlich eine transkraniale Dopplersonografie im Rahmen der primären Schlaganfallprophylaxe erhalten.

Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)

- Einmalbehandlung in spezialisierten Zentren
- Stammzellentnahme (CD34⁺) nach Stimulation
- Ex-vivo-Gentherapie
- Hochdosis-Chemotherapie
- Infusion der modifizierten Stammzellen
- Exagamglogene autotemcel nutzt die Genschere CRISPR(Cas9) für die Produktion von fetalem Hämoglobin (HbF)
- Die Produktion des Proteins BCL11A wird blockiert, welches die Bildung von fetalem Hämoglobin hemmt.

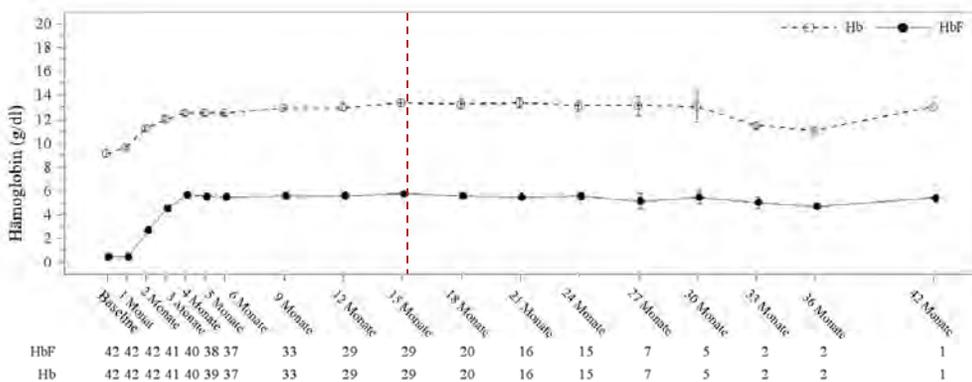


Exagamgogene autotemcel (Casgevy®)



Exagamgogene autotemcel - Wirksamkeit

Mittlere Gesamt-Hb- und HbF-Spiegel im Zeitverlauf bei Patienten mit SCD



Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten, die keine schwere VOC in 12 M hatten: 28 von 29 (96,6%)

Sekundärer Endpunkt: Anteil von Patienten ohne Hospitalisierung wegen schwerer VOC für mindestens 12 M: 29 von 29 (100%)

Exagamglogene autotemcel - Sicherheit

Nebenwirkungen bei Patienten mit TDT und SCD (n = 97)

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie ^{†,‡}	Thrombozytopenie [†] , Neutropenie [†] , Anämie [†] , Leukopenie [†]
Erkrankungen des Immunsystems		Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokalzämie [†]
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen [†] , Parästhesie
Herzkrankungen		Tachykardie [†]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Akutes Atemnotsyndrom, idiopathisches Pneumonie-Syndrom [†] , Epistaxis [†]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag ^{†,‡} , Petechien [†]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schüttelfrost [†] , Fieber [†]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verzögertes Engraftment [†] , infusionsbedingte Reaktionen*

Fazit

Mit Casgevy® wurde Anfang des Jahres erstmals ein Gentherapeutikum auf Basis der CRISPR/Cas9-Technologie in Europa zugelassen. Ein Beginn auf dem Gebiet der therapeutischen Genomkorrekturen!

Limitationen und Fallstricke

- Gut geeignet, um punktuell im Genom Korrekturen vorzunehmen
- CRISPR/Cas9 führt zu DNA-Doppelstrangbrüchen, welche durch zelleigene Reparaturmechanismen wieder geschlossen werden müssen.
- „Fehlerhafte“ Reparaturen können zu Off-Target-Effekten führen.
- **Chemotherapie zur Zerstörung der Stammzellen notwendig**
- **Ex-vivo-Therapie**
- **(Noch) keine kurative Therapie**

Therapiekosten: geschätzt 2 Millionen €



www.goethe-universitaet.de

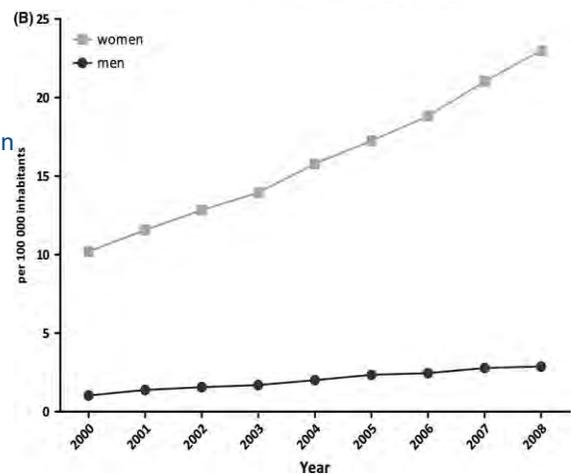
Elafibranor Iqirvo®

Zur Behandlung der Primär biliären Cholangitis (PBC)
(bedingte Zulassung)

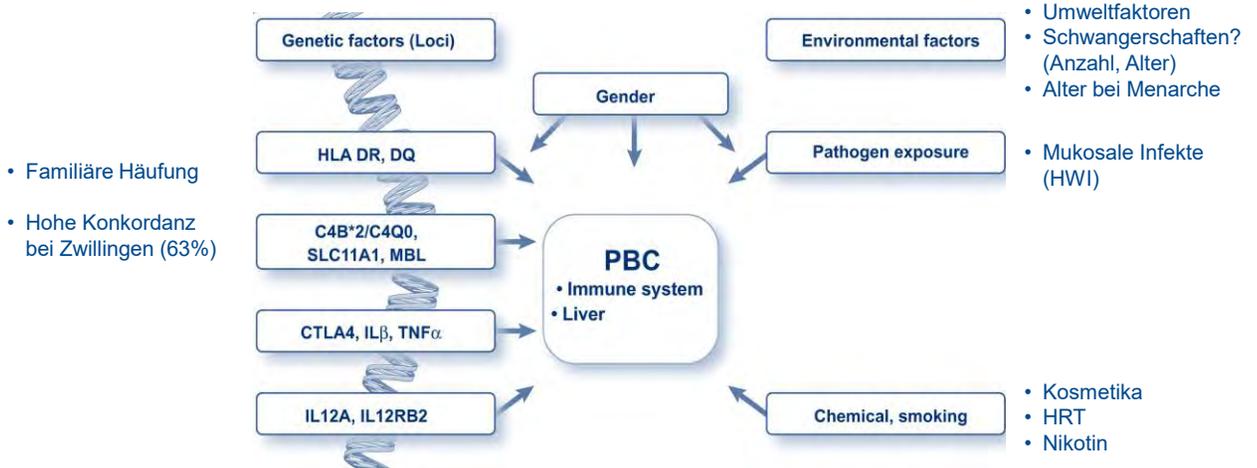
Ipsen

Primäre biliäre Cholangitis (PBC)

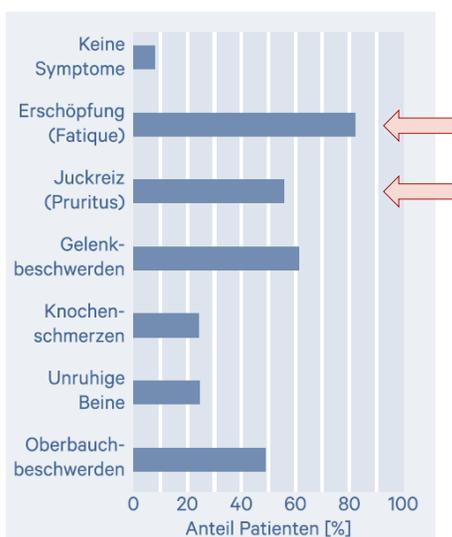
- Früher Primäre biliäre Zirrhose (PBC)
- Prävalenz: 20 – 40 pro 100.000
- Autoimmunerkrankung
- chronisch progrediente Entzündung der intrahepatischen Gallengänge
 - ⇒ Zerstörung der Gallengänge
 - ⇒ Lebertransplantation!
- Altersgipfel: 50. Lebensjahr
- Frauen häufiger betroffen (9:1)
- Erkrankungshäufigkeit steigt



Primäre biliäre Cholangitis Ursachen



Primäre biliäre Cholangitis Symptome und Komplikationen



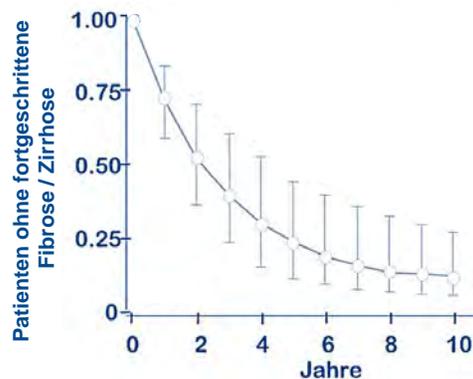
- Vitaminmangel (A, D, E, K)
- Osteoporose (50%)
- Hyperlipidämie (80%)

Primäre biliäre Cholangitis Diagnose

- Der Verdacht auf diese Erkrankung liegt bei Frauen im mittleren Alter vor, die typische Symptome wie Müdigkeit und Juckreiz aufweisen.
- Laborparameter
 - alkalische Phosphatase (AP) ↑
 - Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) ↑
 - Bilirubin ↑ (im fortgeschrittenem Stadium)
- Bildgebende Verfahren
 - Magnetresonanztomografie (MRT) des Gallengangsystems
- Antikörper-Nachweis: Antikörper gegen Mitochondrien
 - AMA vom Subtyp M2 bei 95% der Patienten
 - PBC-spezifische ANA anti-sp100 oder anti-gp210
- Biopsie

Primäre biliäre Cholangitis Therapieoptionen

- Krankheitsfortschritt in der Regel langsam
- Erste Symptome treten nach 2 Jahren auf (manchmal deutlich später)
- Lebenserwartung nach Auftreten erster Symptome ca. 10 Jahre
- Linderung der Symptome
 - Juckreiz
 - Fatigue
- Verzögerung der Krankheitsprogression
 - Ursodesoxycholsäure (UDCA)
 - Obeticholsäure (OCA)



Primäre biliäre Cholangitis Leitliniengerechte Therapie

S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen

AWMF-Reg. Nr. 021-27



31.07.2024

Ocaliva (Obeticholsäure): Empfehlung zum Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union aufgrund eines nicht bestätigten klinischen Nutzens

Aktuell in Überarbeitung

EMPFEHLUNG 61

Bei Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen ist eine Zweitlinientherapie mit Obeticholsäure (OCA) in Kombination mit UDCA und ebenso bei UDCA-Intoleranz als Monotherapie zugelassen (Anfangsdosis 5 mg/Tag, Steigerung nach Ansprechen und Toleranz auf 10 mg/Tag nach 6 Monaten). In der Zulassungsstudie (POISE-Studie) wurde ein unzureichendes Ansprechen auf UDCA als das > 1,67-Fache des oberen Normwerts der AP oder eine Erhöhung des Serumbilirubins bis zum 2-Fachen des oberen Normwerts definiert. Der Einsatz von OCA sollte nach Bewertung des individuellen Progressions-

- **Außerhalb einer klinischen Studie sollten keine neuen Patienten mit Ocaliva behandelt werden. Für Patienten, die derzeit mit Ocaliva behandelt werden, sollten die verfügbaren Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden.**

Primäre biliäre Cholangitis PPAR α - und PPAR δ -Agonisten

Elafibranor (Iqirvo[®]): PPAR α/δ -Agonist

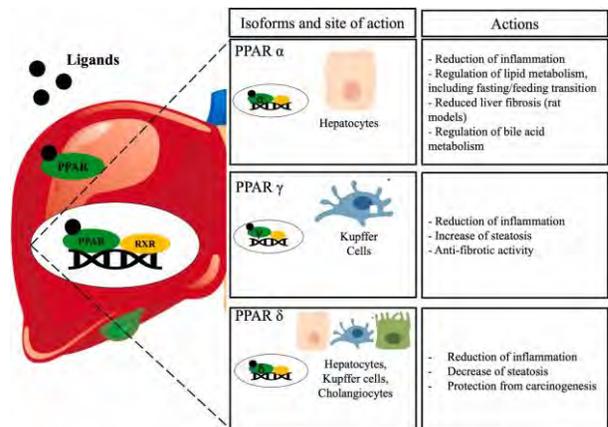
Seladelpar (Livdelzi[®]): Selektiver PPAR δ -Agonist

PPARs spielen bedeutende Rolle im Fettstoffwechsel und vermitteln antientzündliche Effekte.

Gemischte Ergebnisse aus Phase-(III)-Studien.

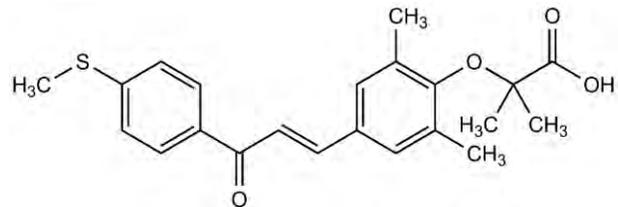
Zulassung für Elafibranor in Kombination mit UDCA oder in der Monotherapie!

Zulassungsantrag für Seladelpar gestellt.



Primäre biliäre Cholangitis Elafibranor

- Dualer Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor (PPAR) α/δ Agonist
- Aktiver Metabolit (GFT1007)
- Oral verfügbar
- 80 mg 1x tgl
- T_{max} ca. 1,25 h
- 99,7% Plasmaproteinbindung
- HWZ: Elafibranor 62,2 h, GFT1007 15,4 h
- Geringes Wechselwirkungspotential
- Zulassung als Second-Line Therapeutikum



Primäre biliäre Cholangitis Elafibranor – Klinische Wirksamkeit

- ELATIVE - Placebokontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie (n=161)
wenn UDCA nicht vertragen wird
(Verum:Placebo = 2:1); 52 W

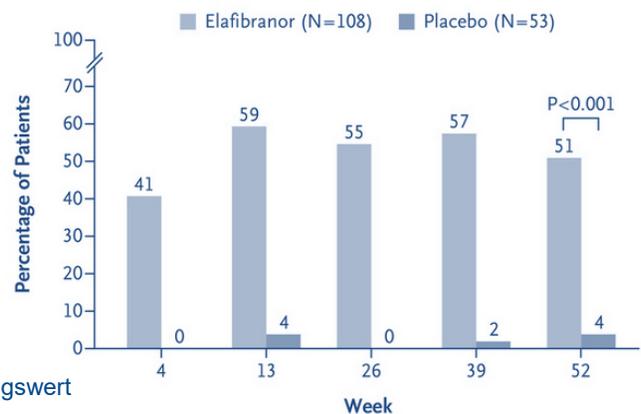
Primäre Endpunkte

- Biochemisches Ansprechen
(Alkalischen Phosphatase $<1,67$ mal des oberen Grenzwerts und Senkung von $\geq 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert)
- Normale Gesamtbilirubinwerte

Sekundäre Endpunkte:

- Normalisierung des AP-Wertes
- Veränderung der Juckreizintensität vom Ausgangswert

A Biochemical Response



Primäre biliäre Cholangitis Elafibranor – Klinische Wirksamkeit

- ELATIVE - Placebokontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie (n=161)

wenn UDCA nicht vertragen wird
(Verum:Placebo = 2:1); 52 W

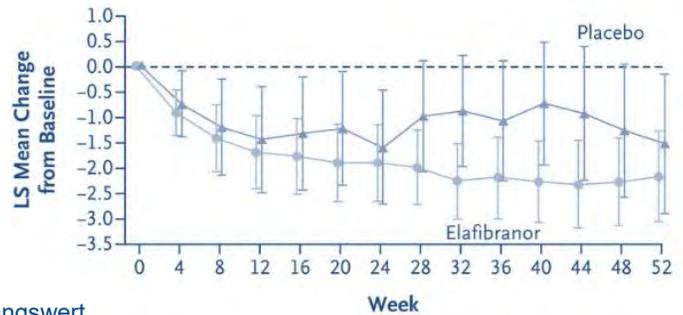
Primäre Endpunkte

- Biochemisches Ansprechen
(Alkalischen Phosphatase <1,67 mal des oberen Grenzwerts und Senkung von ≥15% gegenüber dem Ausgangswert)
- Normale Gesamtbilirubinwerte

Sekundäre Endpunkte:

- Normalisierung des AP-Wertes
- Veränderung der Juckreizintensität vom Ausgangswert

Change in Score on the Worst Itch Numeric Rating Scale (WI-NRS)



Primäre biliäre Cholangitis Elafibranor – Sicherheit

Event	Elafibranor (N=108)	Placebo (N=53)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event that emerged during treatment period*	104 (96)	48 (91)
Covid-19	31 (29)	20 (38)
Pruritus	22 (20)	14 (26)
Abnormal weight gain	21 (19)	10 (19)
Abdominal pain, including upper and lower abdomen	12 (11)	3 (6)
Diarrhea	12 (11)	5 (9)
Nausea	12 (11)	3 (6)
Urinary tract infection	12 (11)	10 (19)
Vomiting	12 (11)	1 (2)
Fatigue	10 (9)	7 (13)
Headache	9 (8)	6 (11)
Back pain	4 (4)	6 (11)
Any severe adverse event†	12 (11)	6 (11)
Any adverse event attributed to the trial regimen that emerged during treatment period‡	42 (39)	21 (40)
Any serious adverse event that emerged during treatment period§	11 (10)	7 (13)
Any adverse event leading to discontinuation of the trial regimen that emerged during treatment period	11 (10)	5 (9)
Any fatal adverse event	2 (2)	0

Primäre biliäre Cholangitis Elafibranor – Fazit



- Wichtige weitere Therapieoption für PBC
- Oral verfügbar; gut verträglich
- Juckreiz konnte deutlich verringert werden

- Endpunkte in der Studie sind nur Surrogat-Parameter (vgl. RESOLVE-IT Studie!)
- Reduktion der Anzahl an nötigen Lebertransplantationen?
- Vorteile bei der Fibrosierung der Leber?
- Keine Langzeitdaten!

Ude/Wurglics – NA 2024



Wer neue Heilmittel scheut,
muss alte Übel dulden.

Sir Francis von Verulam Bacon

Dr. Mario Wurglics

wurglics@pharmchem.uni-frankfurt.de

Goethe-Universität Frankfurt / Main
Institut für Pharmazeutische Chemie

Dr. Christian Ude

ude@pharmchem.uni-frankfurt.de

Stern-Apotheke Darmstadt
Goethe-Universität Frankfurt / Main
Institut für Pharmazeutische Chemie

