19. Jahrgang, 1. Ausgabe 2025, 1-27

- - - Rubrik Neue Arzneimittel - - -

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2024

Teil 1: Seltene Erkrankungen: Sparsentan und Elafibranor

IgA Nephropathie (IgAN)

IgA1-Gal^{-}-Immunkomplexe

Angiotensin II / Endothelin-1

Primäre biliäre Cholangitis

Autoimmunerkrankung

Leberzirrhose

Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2024

Seltene Erkrankungen: Sparsentan und Elafibranor

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe DGPT,
Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität
Universitätsstr. 5, 40225 Düsseldorf
kojda@uni-duesseldorf.de

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum **Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier:

https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html

Titelbild: Universitätsbibliothek New York, Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

hhu Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2024?

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe DGPT, Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Fortbildungsbeauftragter Apothekerverband Köln e.V.
Herausgeber „Fortbildungstelegramm Pharmazie"
Institut für Pharmakologie,
Universitätsklinikum, Düsseldorf,

Der Autor erhielt in den letzten fünf Jahren weder Forschungsgelder noch dienstlich genehmigte Beratungs- und Referentenhonorare von Arzneimittelherstellern

kojda.de

GK

hhu. UKD.

Übersicht

Hinweise

Nutzenbewertung

Die angegebene Nutzenbewertung entspricht der Webseite des g-BA (nach www.g-ba.de, Stand 20.01.2025).

Kosten

Soweit nicht anders angegeben erfolgte die Berechnung der Tages-Therapiekosten auf der Basis des Apothekenverkaufspreises, der jeweils größten erhältlichen Packung und der vom Hersteller empfohlenen Dosierung.

Indikationserweiterungen

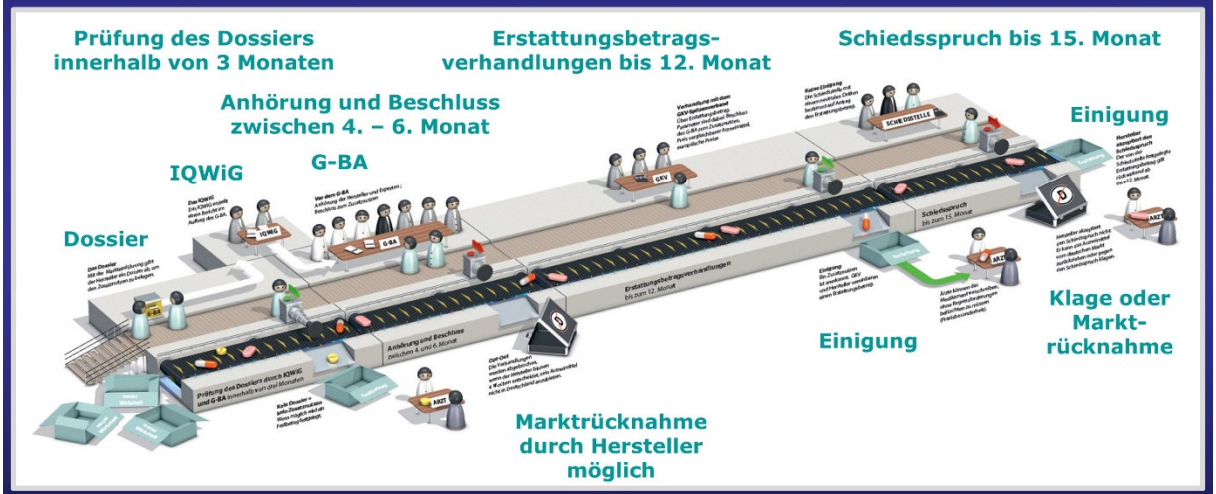
In jedem Jahr erhalten einige bereits zugelassene Arzneistoffe die Zulassung für weitere Indikationen. Im Jahr 2024 betraf dies insgesamt 22 Arzneistoffe, u.a. Dupilumab (COPD), Peginterferon alfa-2a (Essenzielle Thrombozythämie, Polycythaemia vera), Riskankizumab (Colitis Ulcerosa), Tenecteplase (Schlaganfall) sowie viele Zytostatika
https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/neueinfuehrungen/neueinfuehrungen-und-zulassungserweiterungen-seit-2003.html

kojda.de

Übersicht

Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG

erheblich > beträchtlich > gering und nicht quantifizierbar (z.B. bei Orphan-Drugs)
Bewertung erfolgt im Verhältnis zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie".



Die neu eingeführten Impfstoffe sind von der Nutzenbewertung ausgenommen und für Vibegron (Obgemsa®) mit der Indikation symptomatische Therapie überaktiver Blase wurde das Verfahren ausgesetzt.

Abb. modifiziert nach: http://www.vfa.de/de/download-manager/_infografik-amnog-fruehe-nutzenbewertung.pdf

kojda.de

Übersicht

41 neue Arzneistoffe in 2024

Nicht alle neuen Zytostatika, die zur Behandlung einer seltenen Tumorerkrankung zugelassen wurden, sind Orphan Drugs! Gleiches gilt für einige neue Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen, die 2024 die größte Gruppe darstellt.*

Zytostatika

Capivasertib (Truqap®)
Elranatamab (Elrexfio®)
Fruquintinib (Fruzaqla®)
Futibatinib (Lytgobi®)
(Lutetium(177Lu)vipivotidtetraxetan (Pluvicto®)
Mirvetuximab-Soravtansin (Elahere®)
Pirtobrutinib (Jaypirca®)
Quizartinib (Vanflyta®)
Tislelizumab (Tevimbra®)
Zolbetuximab (Vyloy™)

Seltene Erkrankungen

Artesunat (Artesunate Amivas®)
Crovalimab (Piasky®)
Danicopan (Voydeya®)
Efanesoctocog alfa (Altuvoct™)
Elafibranor (Iqirvo®)
Iptacopan (Fabhalta®)
Momelotinib (Omjjara®)
Omaveloxolon (Skyclarys™)
Pegzilarginase (Loargys®)
Rekombinantes ADAMTS13 (Adzynma®)
Rezafungin (Rezzayo®)
Rozanolixizumab (Rystiggo®)
Sotatercept (Winrevair®)
Sparsentan (Filspari®)
Tofersen (Qalsody™)
Vamorolon (Agamree®)
Zilucoplan (Zilbrysq®)

*Vollständige Liste erhältlich unter: https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html

kojda.de

Übersicht

41 neue Arzneistoffe in 2024

Zugelassen wurden 15 Biologika (davon 7 Antikörper), 2 Impfstoffe und 1 Gentherapeutika (>40% der Arzneistoffe, 2023 waren es >70%). Dennoch setzt sich damit der Trend zu dieser Art von Therapeutika gegenüber niedermolekularen Wirkstoffen auch weiterhin fort .

Impfstoffe/Antiinfektiva
Enmetazobactam (Exblifep®)
RSV-mRNA-Impfstoff (mResvia®)
Tollwut-Impfstoff (Verorab®)
Vaborbactam/Meropenem (Vaborem®)

Autoimmunerkrankungen
Etrasimod (Velsipity®)
Ublituximab (Briumvi®)

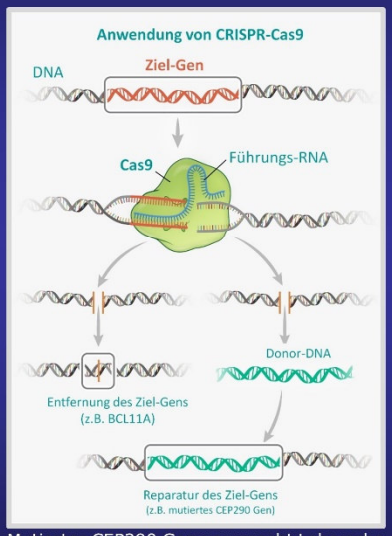
Andere
Abaloparatid (Eladynos®)
Delgocitinib (Anzupgo®)
Efbemalenograstim alfa (Ryzneuta®)
Fezolinetant (Veoza®)
Insulin icodec (Awiqli®)
Linzagolix (Yselty®)
Vadadustat (Vafseo®)
Vibegron (Obgemsa®)

Vollständige Liste erhältlich unter: https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html

kojda.de

Übersicht

Gentherapie



Mutiertes CEP290 Gen verursacht Lebersche Kongenitale Amaurose (Erblindung)[2]

In den letzten Jahren sind immer mehr Therapien vor allem für **seltene Erkrankungen** verfügbar geworden, die auf einer direkten Beeinflussung der Synthese körpereigener Proteine durch modifizierte Nukleinsäure-Fragmente (RNA oder DNA) sowie vollständiger kodierender Sequenzen und auch nicht körpereigener Sequenzen beruhen.

Eine weitere bislang noch weitgehend experimentelle Möglichkeit besteht darin körpereigene Gene mittels der CRISPR/Cas-Methode zu modifizieren um auf diese Weise auch autosomal-dominante Erberkrankungen behandeln zu können (Gen-Editierung).

Nobelpreis für Chemie 2020 an Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna

Ende 2023 wurde in Großbritannien und den USA ein auf dieser Methode (ex-vivo) basierendes Arzneimittel zur Behandlung der Sichelzellkrankheit* zugelassen: **Exagamglogen autotemcel (exa-cel)**, CASGEVY™

***siehe hierzu auch:**
Hoßbach A, Mitze MM. Hämoglobinopathien. Teil 1: Bewährte und neue Therapieoptionen bei Sichelzellkrankheit. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2021;15(3):152-175
Hoßbach A, Mitze MM. Hämoglobinopathien. Teil 2: Bewährte und neue Therapieoptionen bei ß-Thalassämie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2021;15(4):176-197
https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2021

kojda.de

Übersicht

Seltene Erkrankungen

Auswirkungen bei dysfunktionalem Leptin
aus: N Engl J Med 2015; 372:48-54

Es hat sich ebenfalls gezeigt, dass seltene Mutationen nicht die Bildung oder Sekretion von Proteinen mit konsekutiver Defizienz sondern deren biologische Aktivität vermindern.

Erst kürzlich wurde erneut über genetische Varianten des Peptidhormons Leptin mit einem Austausch von Pro64Ser oder Gly59Ser berichtet, die nicht zu einer Leptin-Defizienz führen, sondern die Signalgebung des Leptin-Rezeptors nicht auslösen können. In Anwesenheit von nicht variantem Leptin* wirken diese Varianten zusätzlich als kompetitive Antagonisten.

Da Leptin über seinen Rezeptor die Bildung appetitstimulierender Neuropeptide (AgRP, NPY) hemmt und gleichzeitig die Bildung appetit-zügelnder Proteine (POMC, CART) fördert, entwickeln die betroffenen Patienten eine erhebliche Adipositas (BMI 40->50!) mit Hyperinsulinämie, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Lebersteatose.

Wabitsch M et al., N Engl J Med 2015; 372:48-54
Funcke JB et al., N Engl J Med 2023; 388:2253-2261
*endogen oder therapeutisch (Metreleptin, Myalepta®, seit Mai 2019 verfügbar)

AgRP= Agouti-related Protein; NPY=Neuropeptid Y;
POMC=Proopiomelanocortin;
CART=Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript

kojda.de

Übersicht

Neu zugelassene RNA-Wirkstoffe

Zu den RNA-Wirkstoffen gehören Antisense-Oligonukleotide (ASO) und small interfering RNA (siRNA), die zu einer Hemmung der Synthese pathologisch wirksamer Proteine führen, oder die Immunisierung durch Virus-mRNA (z.B. Comirnaty®).

ASOs und siRNAs sind synthetische und chemisch stabilisierte RNA- und DNA-Moleküle, die nach parenteraler Applikation wahrscheinlich über eine Endozytose in die Zielzellen aufgenommen werden.

- mResvia® (Respiratorisches-Synzytial-Virus(RSV)-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert), verkapselt in Lipid-Nanopartikeln, seit 1.11.2024
- Tofersen (Qalsody®) DNA-Antisense-Oligonukleotid (Gapmer-ASO), bewirkt den Abbau der mRNA für SOD1

Verzeichnis verfügbar unter: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES

kojda.de

Übersicht

Zugelassene DNA-Wirkstoffe

Zu weiteren DNA-Wirkstoffen gehören vollständige kodierende Sequenzen fehlerhafter bzw. fehlender körpereigener Proteine und nicht körpereigener Proteine. Die DNA wird dabei über nicht Replikations-fähige Viren (Vektoren) in die Zielzellen geschleust. Bei entsprechender Modifizierung kann die DNA (episomale DNA) evtl. lebenslang die Protein-Synthese steuern.

Eine andere Möglichkeit besteht in der Transfektion körpereigener T-Lymphozyten ex-vivo mit artifizieller DNA, welche nach Infusion zu einer Zerstörung von Tumorzellen führen, die das jeweilige Onkogen exprimieren (CAR-T-Zellen).

Beispiele aus dem Jahr 2023 sind:

zum Ersatz fehlender körpereigener Proteine
- Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®), Faktor IX

als Tumortherapeutika (nicht körpereigene Proteine)
- Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®), CAR-T, Multiples Myelom

als Epstein-Barr-Virus spezifische T-Zell-Immuntherapie
- Tabelecleucel (Ebvallo®)

Verzeichnis verfügbar unter: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES

kojda.de

Übersicht

Gruppe Seltene Erkrankungen

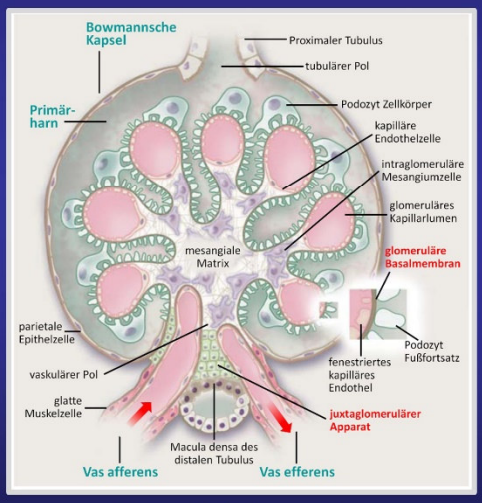
Seltene Erkrankungen (ohne Zytostatika)			
Sparsentan (Filspari®) O	hochselektiver Antagonist für den Endothelin-Typ-A-Rezeptor und den Angiotensin-II-(Ang-II)-Typ-1-Rezeptor, die beide an der Pathophysiologie seltener proteinurischer glomerulärer Erkrankungen beteiligt sind	Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von >= 1,0 g/Tag	noch nicht festgelegt
Tofersen (Qalsody®) O	DNA-Antisense-Oligonukleotid (Gapmer-ASO), komplementär zu einem Teil der mRNA für menschliche Superoxid-Dismutase 1 (SOD1), die Bindung (Hybridisierung) bewirkt den Abbau der mRNA für SOD1 und verringert die SOD1-Proteinsynthese unabhängig von allen bekannten SOD1-Mutationen.	Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Vamorolon (Agamree®) O	Vamorolon ist ein Steroid und wirkt als selektiver Agonist des Glukokortikoid-Rezeptors und als Antagonist des Mineralokortikoid-Rezeptors	Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Zilucoplan (Zilbrysq®) S	Peptid mit 15 Aminosäuren, bindet an Komplementfaktor(C)5 und hemmt die Spaltung in C5a und C5b sowie die Zell-Zytolyse initiiert durch Autoantikörper gegen den nikotinergen AChR, die Bindung an C5b von C5 blockiert auch die Bindung von gebildetem C5b an C6	als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor-(AChR)-Antikörperpositiv sind	nicht belegt

Vollständige Liste erhältlich unter: https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html

kojda.de

IgA Nephropathie (IgAN)

Epidemiologie und Klinik



Normaler Glomerulus
Abb. modifiziert nach: N Engl J Med 2011; 365:2398-2411

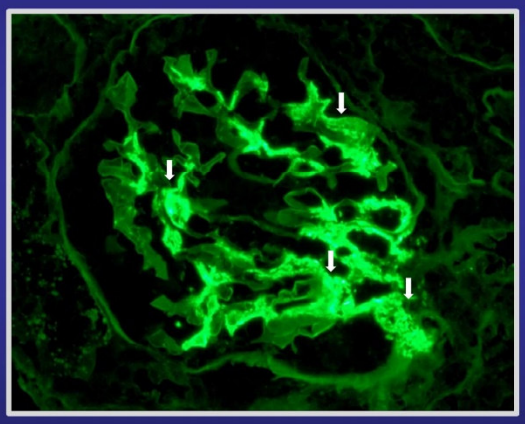
- häufigste primäre Glomerulonephritis mit einer Prävalenz von etwa 2,5/100.000
- die Erkrankung tritt bei Männern doppelt so häufig auf als bei Frauen (in Asien 1:1)
- ist eine systemische Erkrankung mit progredienter Schädigung der Nieren (kehrt nach Transplantation einer gesunden Niere zurück)
- manifestierst sich bei Kindern und in der Adoleszenz als makroskopische Hämaturie während einer Erkrankung der oberen Atemwege oder des Magen-Darm-Trakts
- manifestiert sich bei älteren Erwachsenen als Proteinurie, mikroskopische Hämaturie oder Bluthochdruck, allein oder in Kombination
- weist ein breites klinisches Spektrum auf
- kann auch sekundär auftreten, z.B. bei M. Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie, Leberzirrhose oder Infektionen (HBV, HCV, HIV)

kojda.de

Schimpf J et al., Wien Klin Wochenschr. 2023 Aug;135(Suppl 5):621-627
Wyatt RJ, Julian BA. N Engl J Med. 2013;368(25):2402-14
D'Agati VD et al., N Engl J Med 2011; 365:2398-2411

IgA Nephropathie (IgAN)

Klinik und Prognose



Geschädigter Glomerulus bei IgAN
Immunfluoreszenzfärbung mit Anti-IgA-Antikörpern zeigt eine nahezu globale, granuläre, auf das Mesangium begrenzte Färbung für IgA (Pfeile markieren starke IgA-Ablagerungen).
Abb. modifiziert nach: Am J Med Sci. 2021 Feb;361(2):176-194.

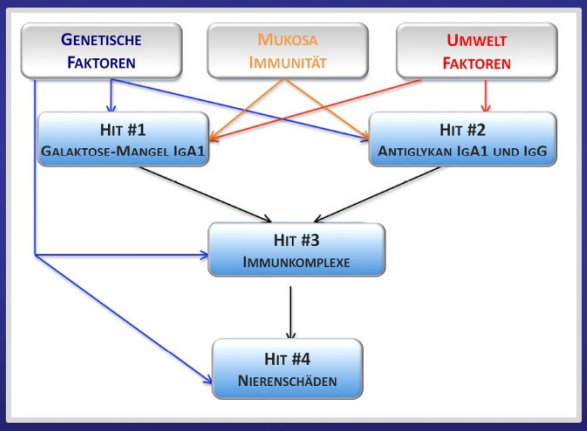
- verläuft oft mit nur geringer klinischer Ausprägung und nur geringfügig veränderten Urinbefunden (bleibt daher oft unentdeckt)
- seltene Verlaufsformen sind nephrotisches Syndrom (Proteinurie > 3,5 g/Tag), schnell progressive Glomerulonephritis und akute Nierenschädigung
- etwa 20-40 % der Patienten mit IgAN entwickeln innerhalb von 10 bis 20 Jahren nach der Diagnose ein Nierenversagen
- auch bei optimaler supportiver Therapie über 7 Jahre entwickeln 50% der Patienten schwere Nierenschäden, u.a. mit Todesfolge, und 25% werden Dialyse-pflichtig
- die Diagnose erfordert eine Nierenbiopsie mit nachfolgender Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz (siehe Abbildung)

kojda.de

Schimpf J et al., Wien Klin Wochenschr. 2023 Aug;135(Suppl 5):621-627
Wyatt RJ, Julian BA. N Engl J Med. 2013;368(25):2402-14
Rajasekaran et al., Am J Med Sci. 2021 Feb;361(2):176-194.

IgA Nephropathie (IgAN)

Pathogenese



Multi-Hit-Mechanismen in der Pathogenese der IgA-Nephropathie
Abb. modifiziert nach: N Engl J Med. 2013;368(25):2402-14

- Genetische Faktoren, angeborene und erworbene Faktoren der mukosalen Immunantwort sowie Umweltfaktoren wie Hygiene und Mikroben sind beteiligt.
- **HIT #1:** erhöhte Synthese von IgA1 mit Galaktose-Mangel durch eine Unterpopulation von IgA1-sezernierenden Zellen.
- **HIT #2:** Bildung von Autoantikörpern mit spezifischen Merkmalen der variablen Region der schweren Kette, die IgA1 mit Galaktose-Mangel erkennen.
- **HIT #3:** Bildung pathogener Immunkomplexe aus Autoantigen (Galaktose-Mangel IgA1) und Autoantikörper (Antiglykan-IgG oder IgA1).
- **HIT #4:** Die Immunkomplexe aktivieren Mesangialzellen zur Proliferation und zur Ausschüttung einer Vielzahl von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, die Nierenschäden verursachen.

kojda.de

Schimpf J et al., Wien Klin Wochenschr. 2023 Aug;135(Suppl 5):621-627
Wyatt RJ, Julian BA. N Engl J Med. 2013;368(25):2402-14

IgA Nephropathie (IgAN)

Struktur von humanem IgA1

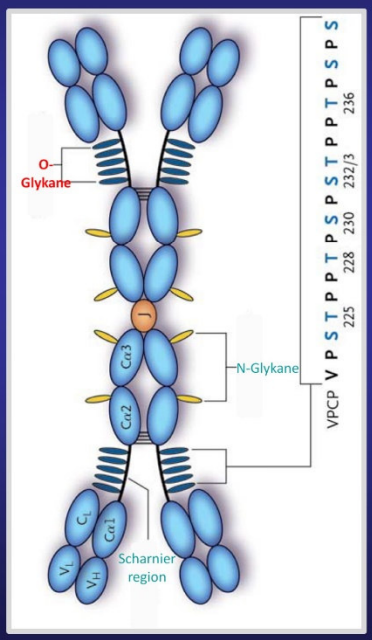


Abb. modifiziert nach:
Wyatt RJ, Julian BA. N Engl J Med. 2013;368(25):2402-14

- IgA kommt im Blutkreislauf als Monomere, Dimere, Trimere, größere Polymere und sekretorisches IgA vor
- Das dargestellte IgA1-Dimer besteht aus zwei durch eine Verbindungskette (J) verbundenen Monomeren
- In den 4 IgA1-Scharnierregionen sind je 3-6 (hier 5) **O-Glykane** an Serin- oder Threonin-Reste gebunden
- Patienten mit IgA-Nephropathie haben deutlich mehr zirkulierende IgA1-Moleküle mit O-Glykanen in der Scharnierregion, die keine Galaktose enthalten (**IgA1-Gal$^-$**)
- Dies beruht auf einem Ungleichgewicht der Aktivitäten der relevanten Enzyme in follikulären B-Zellen des Darm-assoziierten lymphatischen Gewebes
- Das in IgA1-Gal$^-$ freiliegende N-Acetylgalactosamin wird als IgA1-Neoepitop durch natürliche IgG- oder IgA1-Antikörper erkannt und führt zur Bildung von Immunkomplexen
- Nephrotoxische IgA1-Gal$^-$-Immunkomplexe akkumulieren bevorzugt im glomerulären Mesangium

kojda.de

Schimpf J et al., Wien Klin Wochenschr. 2023 Aug;135(Suppl 5):621-627
Wyatt RJ, Julian BA. N Engl J Med. 2013;368(25):2402-14

IgA Nephropathie (IgAN)

Nephrotoxizität der IgA1-Gal$^-$-Immunkomplexe

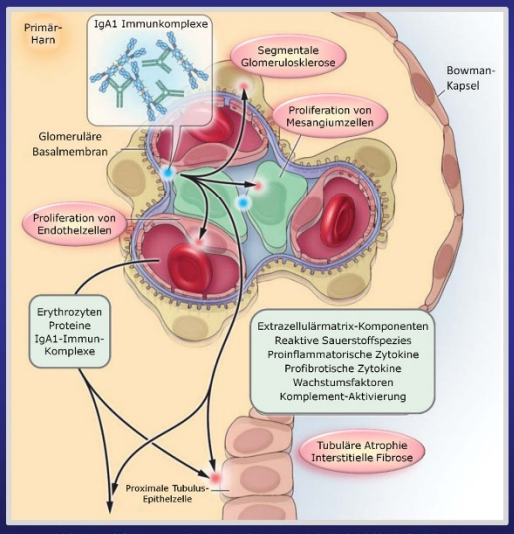


Abb. modifiziert nach: N Engl J Med. 2013;368(25):2402-14

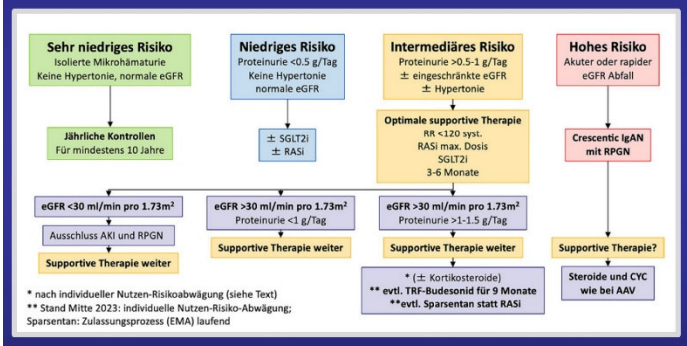
- komplexiertes IgA1-Gal$^-$ bindet im Mesangium an Fibronektin oder Typ-IV-Kollagen in der extrazellulären Matrix oder direkt an Mesangialzellen
- aktiviert diese zur Synthese von extrazellulärer Matrix, Stickstoffmonoxid sowie von Mediatoren wie Angiotensin II, Aldosteron, proinflammatorischen und profibrotischen Zytokinen sowie Wachstumsfaktoren
- Folgen sind u.a. mesangiale Hyperzellularität, Apoptose, oxidativer Stress, Aktivierung von Komplement, Ausdehnung der mesangialen Matrix, Schädigung von Podozyten und Epithelzellen des proximalen Tubulus, erhöhte glomeruläre Permeabilität sowie Vernarbung in den glomerulären und interstitiellen Kompartimenten und Nierenschädigung
- führt zu letztlich zu Bluthochdruck, Proteinurie, Hämaturie und fortschreitender Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

kojda.de

Schimpf J et al., Wien Klin Wochenschr. 2023 Aug;135(Suppl 5):621-627
Wyatt RJ, Julian BA. N Engl J Med. 2013;368(25):2402-14

IgA Nephropathie (IgAN)

Therapie



Risiko-adaptierter Einsatz der unterstützenden Therapie

Abb. aus: Wien Klin Wochenschr. 2023 Aug;135(Suppl 5):621-627

- Hauptaugenmerk ist die optimierte unterstützende Behandlung
- Einleitung geeigneter Maßnahmen bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko
- Ratschläge zur Lebensführung, einschließlich Einschränkung der Natriumzufuhr, Raucherentwöhnung, Gewichtskontrolle und körperlicher Betätigung
- Pharmakotherapie mit **ACE-Hemmern oder Sartanen** in maximal tolerierbarer Dosierung,
- bei Proteinurie von >0,5 g/d unabhängig von der Hypertonie
- zusätzliche Gabe eines **SGLT2-Hemmers** wie Dapagliflozin oder Empagliflozin bis zu einer eGFR von 20ml/min/1,73m^2 sinnvoll

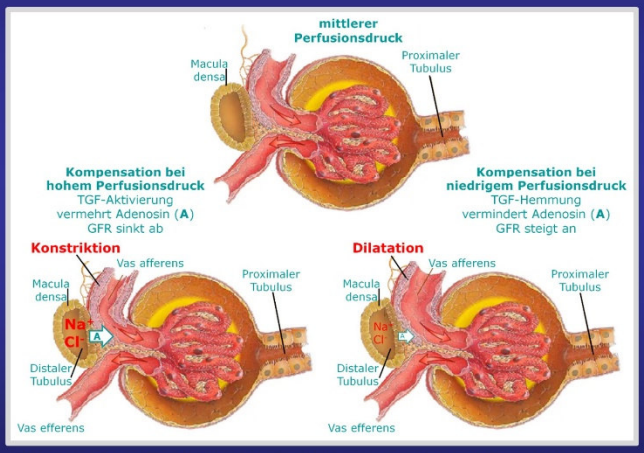
kojda.de

Schimpf J et al., Wien Klin Wochenschr. 2023 Aug;135(Suppl 5):621-627
Wyatt RJ, Julian BA. N Engl J Med. 2013;368(25):2402-14
KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021 Oct;100(4S):S1-S276

Hämodynamische Faktoren

Störungen der glomerulären Filtrationsbarriere

Nephroprotektive Arzneistoffe reduzieren intraglomerulären Druck und Hyperfiltration



Schematische Darstellung der Bedeutung der tubuloglomerulären Rückkopplung (TGF) für die Regulation glomerulären Filtrationsrate (GFR).**

SGLT-2-Hemmer korrigieren u.a. durch die Reduktion des Na^+-Transportes im proximalen Tubulus die Hyperfiltration, da das vermehrt im Tubulus-Lumen verbleibende Na^+ über die Macula densa gesteuerte Tubuloglomeruläre Rückkopplung (TGF) eine **Konstriktion des Vas afferens** durch Adenosin induziert.*

Zwar macht sich die Aktivierung des TGF zuerst durch einen Abfall der GFR bemerkbar, danach jedoch wirkt die dadurch induzierte Verringerung von intraglomerulärem Druck und Hyperfiltration einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion entgegen.

**Abb nach: Kojda G. Auf Herz und Nieren: Die Gliflozine. Teil 2: Nephroprotektion und Sicherheit. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2023;17(4):185-211
https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2023

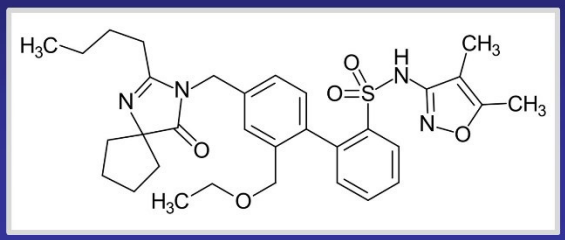
kojda.de

*Heerspink HJ et al., Circulation. 2016 Sep 6;134(10):752-72

Sparsentan (Filspari®)

Arzneistoff

Sparsentan (Filspari®)



Sparsentan ist ein hochselektiver dualer Antagonist für den Endothelin-Typ-A-Rezeptor und den Angiotensin-II-(Ang-II)-Typ-1-Rezeptor

Indikation

Zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von ≥1,0 g/Tag

Zusatznutzen

noch nicht festgelegt

Hersteller

Vifor Pharma Deutschland GmbH, München

kojda.de

*Abb.: https://de.wikipedia.org/wiki/Sparsentan

Sparsentan (Filspari®)

Wirkungsmechanismus

Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
Metabolische Effekte

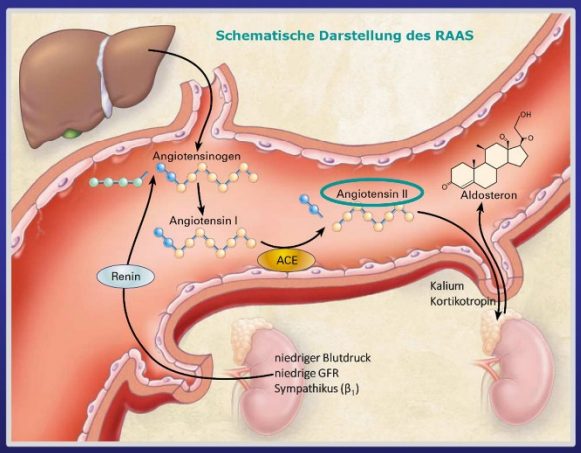


Abb. modifiziert nach: Weber KT. N Engl J Med 2001; 345:1689-1697

Angiotensin II (ANG II) wirkt, hauptsächlich über AT1-Rezeptoren, auf praktisch alle Nierenkompartimente und Zelltypen.

Es löst hämodynamische Wirkungen aus, die zu einer Vasokonstriktion und einer Erhöhung des intraglomerulären Drucks führen (siehe unten).

Es fördert ebenfalls das Zellwachstum und die Produktion von extrazellulärer Matrix und so die Entwicklung von Glomerulosklerose und tubulointerstitieller Fibrose.

Es fördert auch prooxidative und entzündliche Effekte sowie Wirkungen, die sich auf die Pathophysiologie der Podozyten und die Pathogenese der Proteinurie auswirken.

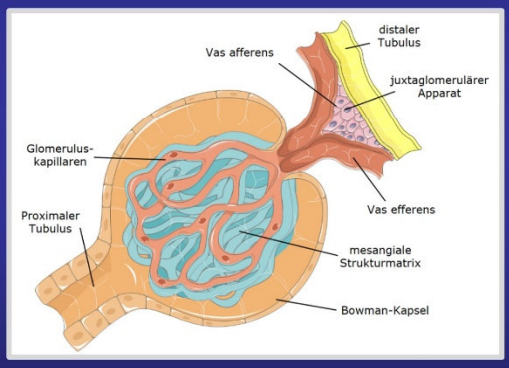
kojda.de

Komers R, Plotkin H. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016 May 15;310(10):R877-84

Sparsentan (Filspari®)

Wirkungsmechanismus

Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
Hämodynamische Effekte



Gleichzeitig werden auch metabolische Faktoren positiv beeinflusst (siehe oben)**

Die nephroprotektive Wirkung von **ACE-Hemmern** und **Sartanen** beruht u.a. auf einer Verminderung der **ANG II** vermittelten Verengung der efferenten Arteriole, die zu einer Senkung von intraglomerulärem Druck und Hyperfiltration führt.

Bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR<30ml/min) kann sich dieser Effekt auch negativ auswirken, da Angiotensin II in solchen Situationen zur Aufrechterhaltung der niedrigen GFR beiträgt. Aus dem gleichen Grund sind die Arzneistoffe auch bei Nierenarterienstenose, beidseitig und einseitig bei funktioneller oder anatomischer Einzelniere, kontraindiziert

Abb aus: Sendur M, El Yaouti Y. Diabetische Nephropathie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2019;13(5):203-218
https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2019

** Lytvyn Y, et al. Endocr Rev. 2020 Apr 1;41(2):202-31

kojda.de

*Heerspink HJ et al., Circulation. 2016 Sep 6;134(10):752-72

Sparsentan (Filspari®)

Wirkungsmechanismus

Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
Metabolische Effekte

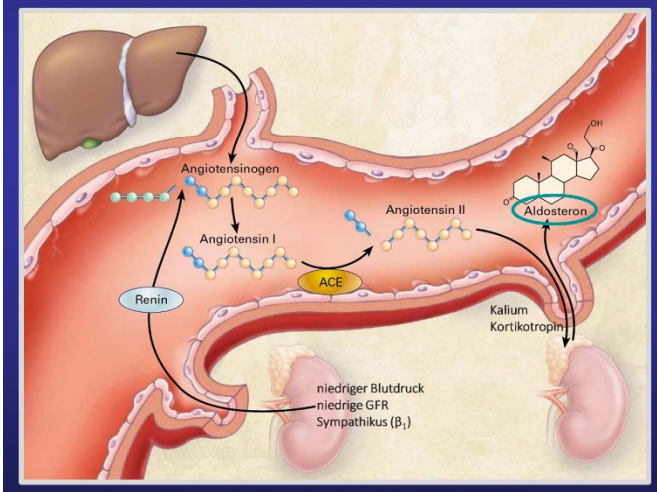


Abb. modifiziert nach: Weber KT. N Engl J Med 2001; 345:1689-1697

Zusätzlich zu seinen Hauptaufgaben bei der Kontrolle der Natrium/Kalium-Homöostase und des Blutdrucks löst auch **Aldosteron**, ähnlich wie Ang II, proskelerotische, fibrogene und "proteinurische" Wirkungen aus.

Die Spezifität der Aktivierung des MR durch Aldosteron in den tubulären Epithelzellen und anderen Zellen beruht auf der Expression der 11-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-2 (11β-HSD2), die das ebenfalls aktivierende Glukokortikoid Kortisol zu inaktivem Kortison oxidiert.

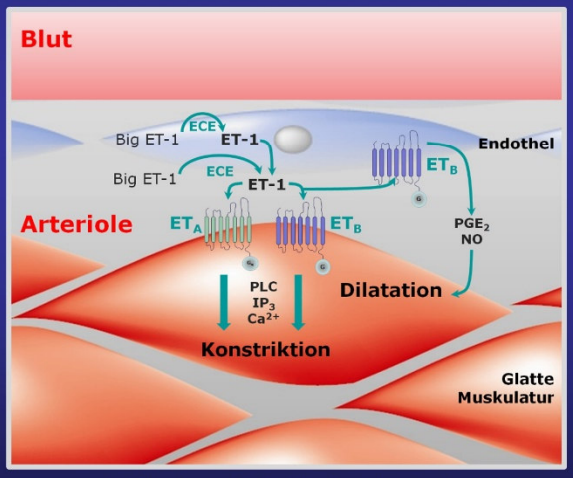
Die Hemmung des RAAS führt zu einer zumindest teilweisen Unterdrückung der pathophysiologischen Wirkungen von Ang II und Aldosteron während der Entwicklung und des Fortschreitens der Nierenerkrankung.

Komers R, Plotkin H. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016 May 15;310(10):R877-84

Sparsentan (Filspari®)

Wirkungsmechanismus

Hemmung des Endothelin-Systems



PLC=Phospholipase C; IP_3=1,4,5-Inositoltrisphosphat;
ECE=Endothelin Converting Enzym

Das Endothelin(ET)-System besteht aus

- den 3 ET-Peptiden ET-1, ET-2 und ET-3
- sowie den ET-Rezeptoren ET_A und ET_B.

Der ET_A hat eine höhere Bindungsaffinität für ET-1 und ET-2 als für ET-3, während der ET_B alle drei Peptide mit ähnlicher Affinität bindet.

ET-1 entsteht aus der Vorstufe Big ET-1 durch Splicing-Varianten des Converting Enzyms ECE-1 (intrazellulär 1a und 1b, membranär 1c und 1d) und ist entscheidend für die renale Physiologie und Pathophysiologie.

ET-1 ist besonders wichtig für die Regulation von Blutdruck sowie der Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase.

Nur die spezifische Hemmung von ET_A hat sich als nützlich bei Nephropathien erwiesen, während eine kombinierte Hemmung beider ET Rezeptoren entweder wirkungslos oder sogar schädlich ist.

Kohan DE et al., Compr Physiol. 2011 Apr;1(2):883-919
Davenport AP et al., Pharmacol Rev. 2016 Apr;68(2):357-418
Kohan DE et al., Kidney Int Rep. 2023 Aug 4;8(11):2198-2210
Moedt E, et al., Nephrol Dial Transplant. 2025;40(Supplement_1):i37-i46

Sparsentan (Filspari®)

Wirkungsmechanismus

Hemmung des Endothelin-Systems
Metabolische Effekte

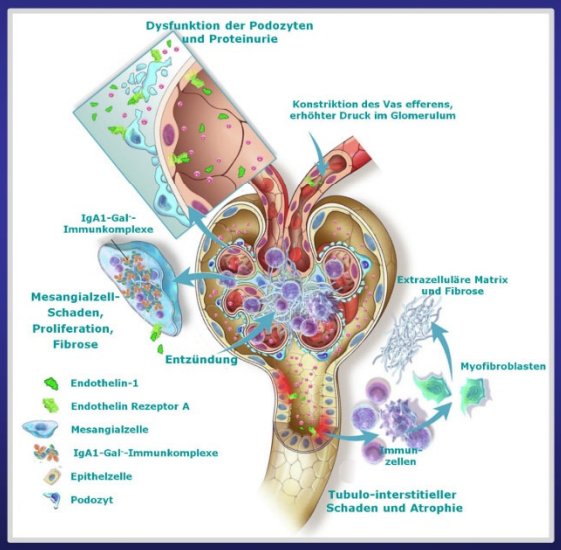


Bild modifiziert nach: Kohan DE et al., Kidney Int Rep. 2023 Aug 4;8(11):2198-2210

Die Aktivierung von ET_A, vor allem durch ET-1, führt in verschiedenen renalen Zellen zu vielen pathophysiologischen Effekten, darunter

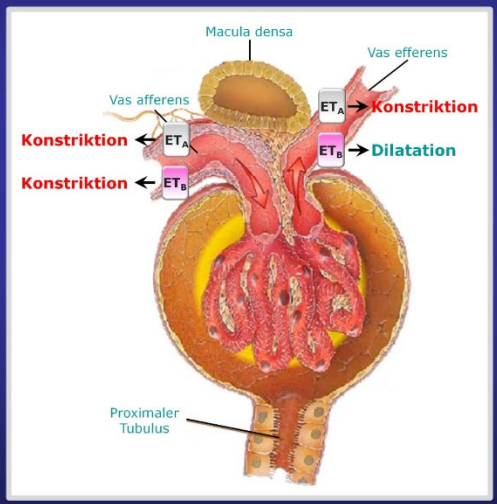
- Aggregation und Adhäsion von Thrombozyten,
- Migration von Immunzellen und Produktion von Zytokinen,
- Kontraktion der Mesangiumzellen und der glatten Muskulatur der Blutgefäße,
- Podozytenabbau und Proteinurie,
- Zellproliferation und -migration,
- Akkumulation der extrazellulären Matrix und Fibrose sowie
- Induktion anderer schädlicher Mediatoren, beispielsweise Ang II und Aldosteron.

kojda.de

Sparsentan (Filspari®)

Wirkungsmechanismus

Hemmung des Endothelin-Systems
Hämodynamische Effekte



Die nephroprotektive Wirkung von selektiven **Endothelin Rezeptor A (ET_A) Antagonisten** beruht u.a. auf einer Verminderung der Endothelin-1 (ET-1) induzierten und durch die in der glatten Gefäßmuskulatur exprimierten ET_A vermittelten Konstriktion der efferenten Arteriole, die zu einer Senkung des intraglomerulären Drucks führt. Diese günstige Wirkung auf die renale Hämodynamik tritt vor allem bei chronischen Nierenerkrankungen und gleichzeitiger Behandlung mit ACE-Hemmern oder Sartanen auf.

Im Gegensatz dazu sind die Effekte von ET-1 in der afferenten Arteriole deutlich schwächer ausgeprägt und die Hemmung der ET_B, die im Gefäßendothel exprimiert sind und im Vas efferens eine endothel-abhängige Dilatation vermitteln, hat sich als nach-teilig erwiesen, auch wegen der Verstärkung der Konstriktion der efferenten Arteriole.

Abb nach: Kojda G. Auf Herz und Nieren: Die Gliflozine. Teil 2: Nephroprotektion und Sicherheit. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2023;17(4):185-211
https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2023

kojda.de

Kohan DE et al., Kidney Int Rep. 2023 Aug 4;8(11):2198-2210

Sparsentan (Filspari®)

Klinische Effektivität

Head-to-Head Phase 3 Studie gegen Irbesartan an je 202 Patienten (PROTECT), im mittleren Alter von 46 Jahren (30% weiblich) mit histologisch bestätigter IgAN und einer einem Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnis von 1,3 g/g und einer mittleren eGFR von 57 mL/min/per 1,72qm (bei 62% <60 mL/min/per 1,72qm)

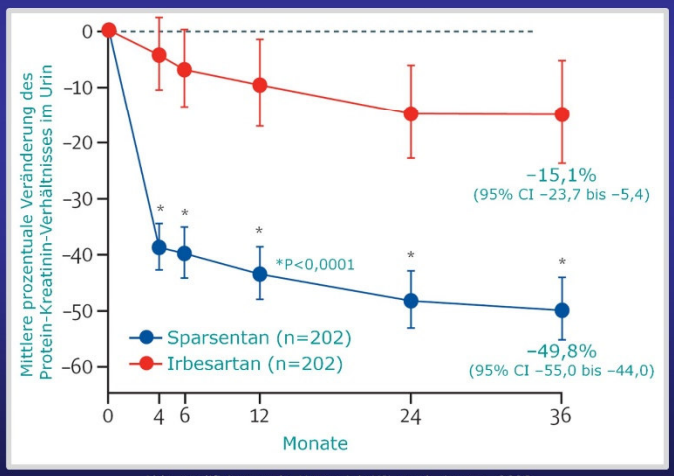


Abb. modifiziert nach: Heerspink HJL et al., Lancet. 2023 May 3;401(10388):1584-1594

Behandelt wurde nach einer 1:1 Randomisierung täglich mit jeweils 300mg Irbesartan oder 400mg Sparsentan, die laufende Therapie mit RAAS-Blockern wurde abgesetzt.

Primärer Endpunkt war die Veränderung des Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnisses gegenüber dem Ausgangswert nach 36 Wochen basierend auf einer 24-Stunden-Urinprobe (Abb.)

Der Vorteil von Sparsentan blieb in allen Subgruppen, wie klinischen und demografischen Merkmalen und der Begleitmedikation unverändert. Dies galt auch für die eGFR und die Proteinurie

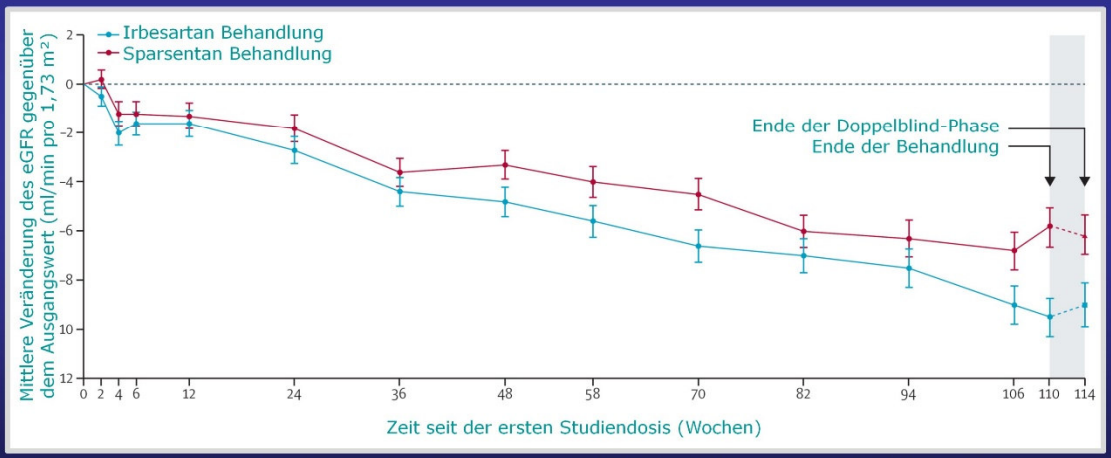
kojda.de

Sparsentan (Filspari®)

Klinische Effektivität

Ein wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkte in PROTECT war der chronische Abfall der eGFR zwischen Woche 6 und Woche 110.

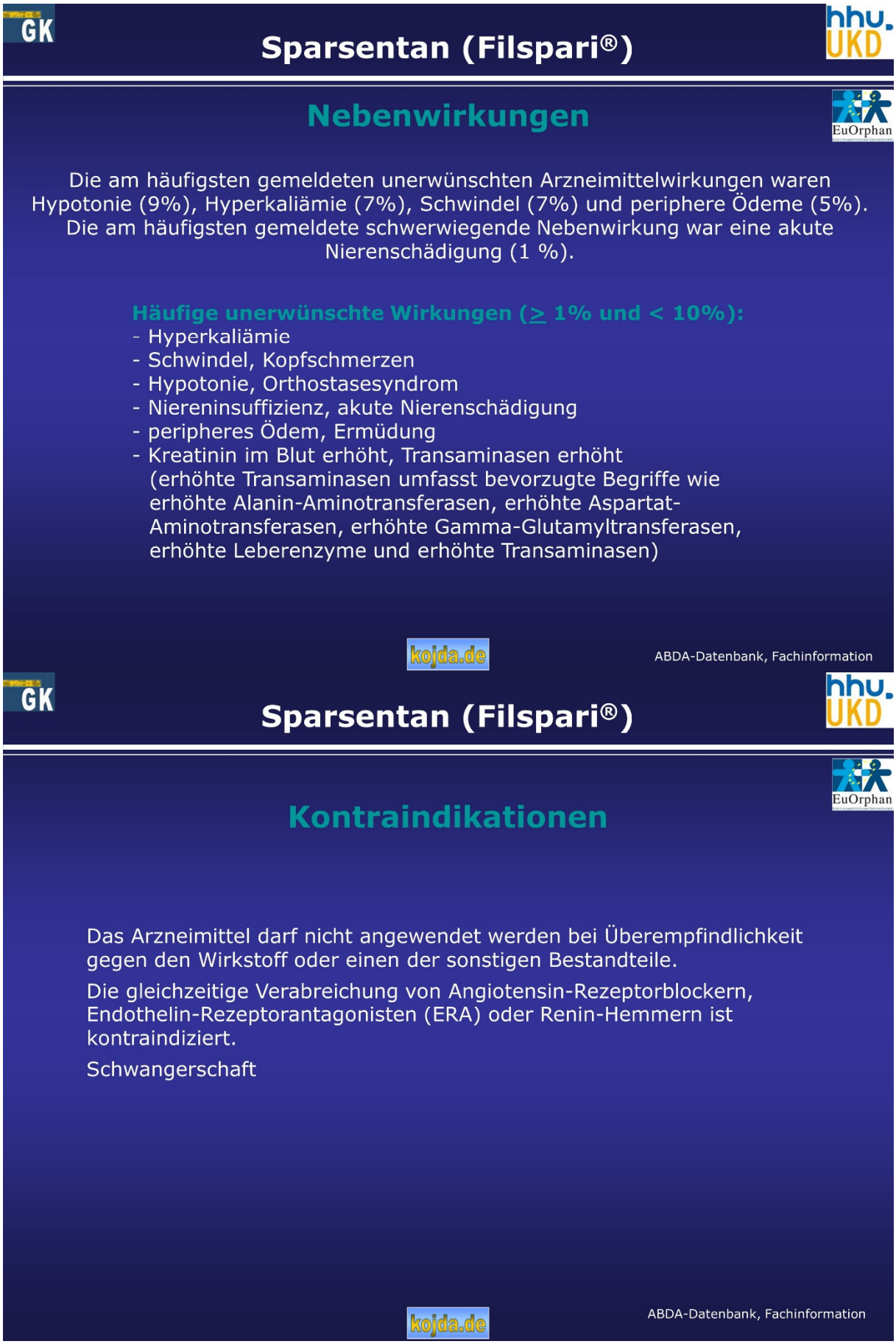
Dieser betrug -2,7 ml/min pro 1,73 m^2 pro Jahr bei Sparsentan und -3,8 ml/min pro 1,73 m^2 pro Jahr bei Irbesartan, (Differenz: 1,1 ml/min pro 1,73 m^2 pro Jahr; P=0,037).



Der zweite wichtige sekundäre Endpunkt, der Gesamtabfall der eGFR von Tag 1 bis Woche 110, war nicht signifikant (Differenz: 1,0 ml/min pro 1,73 m^2 pro Jahr; P=0,058)

kojda.de

Abb. modifiziert nach: Rovin BH et al., Lancet. 2023 Dec 2;402(10417):2077-2090.


Sparsentan (Filspari®)
Nebenwirkungen
Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Hypotonie (9%), Hyperkaliämie (7%), Schwindel (7%) und periphere Ödeme (5%). Die am häufigsten gemeldete schwerwiegende Nebenwirkung war eine akute Nierenschädigung (1 %).
Häufige unerwünschte Wirkungen (≥ 1% und < 10%):
- Hyperkaliämie
- Schwindel, Kopfschmerzen
- Hypotonie, Orthostasesyndrom
- Niereninsuffizienz, akute Nierenschädigung
- peripheres Ödem, Ermüdung
- Kreatinin im Blut erhöht, Transaminasen erhöht (erhöhte Transaminasen umfasst bevorzugte Begriffe wie erhöhte Alanin-Aminotransferasen, erhöhte Aspartat-Aminotransferasen, erhöhte Gamma-Glutamyltransferasen, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen)
kojda.de
ABDA-Datenbank, Fachinformation
Sparsentan (Filspari®)
Kontraindikationen
Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Die gleichzeitige Verabreichung von Angiotensin-Rezeptorblockern, Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder Renin-Hemmern ist kontraindiziert.
Schwangerschaft
kojda.de
ABDA-Datenbank, Fachinformation

Sparsentan (Filspari®)

Warnhinweise

bei Frauen im gebärfähigen Alter Schwangerschaft ausschließen und wirksame Kontrazeption einsetzen

Bei Hypotonie andere Antihypertensiva evtl. ausschleichen, oder Dosis reduzieren, oder 2-wöchiges Pausieren

Bei eingeschränkter Nierenfunktion regelmäßige Kontrollen von Serumkreatinin- und Serumkaliumwerten bei Risikopatienten, bei beidseitiger Stenose der Nierenarterie vorsichtige Anwendung, bei einer eGFR <30 ml/min/1,73 qm wird die Anwendung nicht empfohlen

bei sich entwickelnder Flüssigkeitsretention wird die Behandlung mit Diuretika empfohlen, bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorsichtige Anwendung

Serum-Aminotransferase-Werte und das Gesamtbilirubin vor der Behandlung und alle 3 Monate danach überwachen, bei anhaltenden Erhöhungen Behandlung abrechen, bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung vorsichtige Anwendung

bei bestehender oder sich entwickelnder Hyperkaliämie mit >5,5 mmol/l Behandlung nicht beginnen oder Abbrechen erwägen

Schwangerschaft: Anwendung ist kontraindiziert

Stillzeit: keine Anwendung vermeiden oder stillen abbrechen

Fertilität: keine Daten am Menschen, kein Einfluss in tierexperimentellen Studien

kojda.de

ABDA-Datenbank, Fachinformation

Sparsentan (Filspari®)

Fazit

Sparsentan ist ein hochselektiver dualer Antagonist für den Endothelin-Typ-A-Rezeptor und den Angiotensin-II-(Ang-II)-Typ-1-Rezeptor, der vielfältige durch Angiotensin-II und Endothelin verursachte pathologische metabolische Veränderungen bei IgAN vermindern kann, beispielsweise die Förderung von Zellproliferation –migration und Fibrose sowie die Akkumulation extrazellulärer Matrix und Fibrose. Gleichzeitig nimmt durch die Reduktion des Tonus von Vas efferens der intraglomeruläre Druck ab, was die renale Hämodynamik verbessert.

In der Phase 3 Studie PROTECT zeigte Sparsentan sowohl beim primären Endpunkt, der Veränderung des Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnisses gegenüber dem Ausgangswert nach 36 Wochen, als auch bei einem wichtigen sekundären Endpunkt, dem chronischen Abfall der eGFR zwischen Woche 6 und Woche 110 eine signifikante Überlegenheit gegenüber dem vergleichend geprüften Irbesartan.

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (≥ 1%, < 10%) waren Hypotonie, Hyperkaliämie, Schwindel und periphere Ödeme. Die am häufigsten gemeldete schwerwiegende Nebenwirkung war eine akute Nierenschädigung. Sparsentan darf nicht mit Sartanen, ET-Rezeptorantagonisten und Renin-Hemmern kombiniert werden.

Die Therapie kostet bei der empfohlenen Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich 164,54 €/Tag.

kojda.de

Übersicht

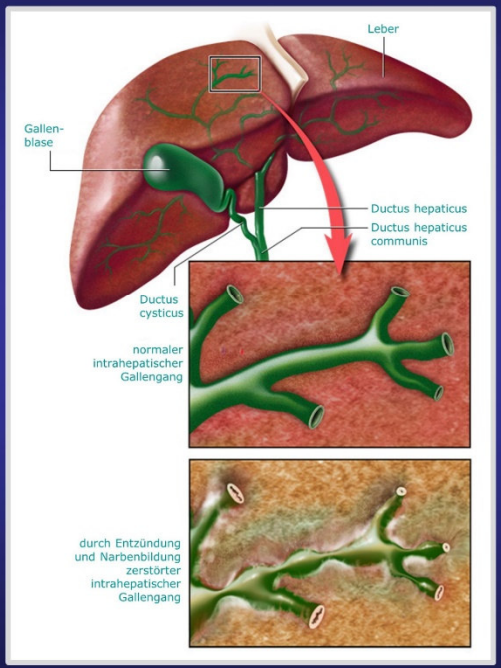
Gruppe Seltene Erkrankungen

Seltene Erkrankungen (ohne Zytostatika)			
Danicopan (Voydeya®) O	hemmt selektiv die Protease „Komplementfaktor D" und damit die durch den alternativen Weg vermittelte Ablagerung von C3-Fragmenten auf Erythozyten mit konsekutiver extravaskulärer Hämolyse bei PNH	Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und hämolytischer Anämie wegen extravaskulärer Hämolyse	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Efanesoctocog alfa (Altuvoct®) O	Rekombinante mit einer von Willebrand-Faktor Domäne und weiteren Peptiden fusionierte Faktor VIII Variante mit verlängerter Halbwertszeit (1 Woche)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A bei allen Altersgruppen	nicht belegt
Elafibranor (Iqirvo®) O	Dualer Agonist an Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR), Aktivierung von PPARα verringert Synthese von Gallensäuren, erhöht deren Entgiftung und moduliert die Ausscheidung; Aktivierung von PPARδ reguliert Transporter, die Gallenbestandteile absorbieren und ausscheiden und reduziert so die Gallentoxizität und verbessert die Cholestase	Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) oder als Monotherapie	noch nicht festgelegt
Iptacopan (Fabhalta®) O	hemmt das Akute-Phase-Protein Komplementfaktor B und die Aktivierung der C3 Konvertasen C3bBb und C3(H_2O)Bb und damit den alternativen Weg der Komplementaktivierung sowie die intra- und extravaskuläre Hämolyse	Monotherapie bei Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie und hämolytischer Anämie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Vollständige Liste erhältlich unter: https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html

kojda.de

Primäre biliäre Cholangitis



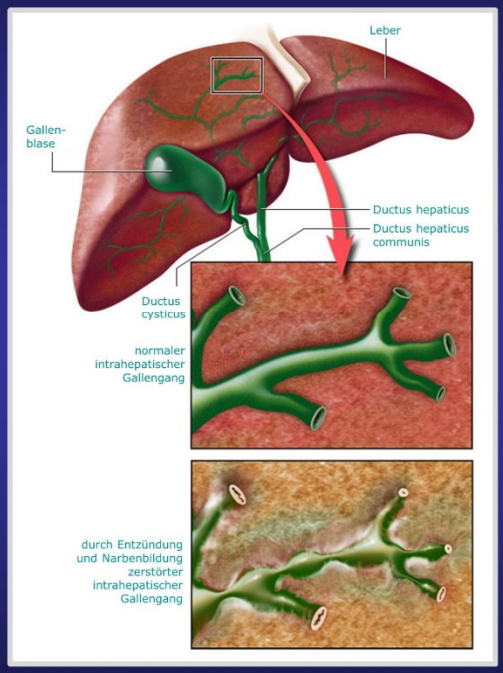
Veränderung der Gallengänge
Abb. nach: https://www.mayoclinic.org

- Die primäre biliäre Cholangitis (PBC) ist eine seltene Autoimmunerkrankung der Leber, die durch eine Zerstörung der Gallengänge, eine progressiv verlaufende Cholestase und eine sich möglicherweise entwickelnde Leberzirrhose gekennzeichnet ist.
- Die Prävalenz der Erkrankung zeigt weltweit starke Schwankungen und liegt zwischen 19,1 und 492 Fällen pro Million Einwohner.[1]
- Die Erkrankung tritt vor allem bei Frauen auf, wobei auch hier die Daten stark schwanken und Verhältnisse w/m zwischen 10:1 und 2:1 publiziert sind.[1]
- Die PCB ist mit erhöhten Konzentrationen von Cholestase-Parametern assoziiert, vor allem alkalischer Phosphatase (ALP).
- Bei >90% der Patienten lassen sich antimitochondriale Antikörper (AMAs) nachweisen.[1,2]
- Auch der Nachweis von PBC-spezifischen antinukleären Antikörpern (ANAs), wie sp100 (nuclear dots), ACA (Zentromere) und gp210 (Kernmembran) unterstützt die Diagnose.[2]

kojda.de

[1]Lleo A et al., Hepatol Int (2017) 11:485–499
[2]S3-Leitlinie Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter, 2024

Primäre biliäre Cholangitis



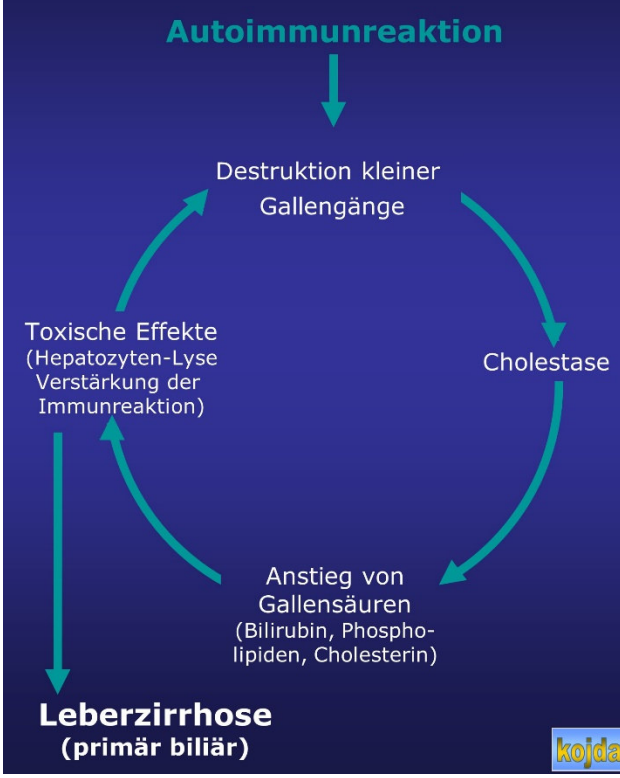
Veränderung der Gallengänge
Abb.: https://www.mayoclinic.org

- Die Erstmanifestation erfolgt meist in der 5. Lebensdekade, wobei heute zum Zeitpunkt der Diagnose viele Patienten noch symptomfrei sind (chronisch erhöhte Cholestase-Parameter).[1]
- Die Symptomatik der PBC ist hauptsächlich durch Ermüdungserscheinungen (Fatigue) und Pruritus gekennzeichnet.
- Beide Symptome führen zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität.
- Ein Anstieg von Cholesterol und/oder Triglyceriden tritt bei bis zu 85% der Patienten auf.[1]
- Weitere Auffälligkeiten sind Xanthelasmen, Hyperpigmentierung der Haut und Hepatosplenomegalie.[2]
- Im späteren Verlauf können eine Zirrhose und evtl. ein Leberzellkarzinom auftreten
- PBC ist oft mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert.

kojda.de

[1]S3-Leitlinie Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter, 2024
[2]Lleo A et al., Hepatol Int (2017) 11:485–499

Primäre biliäre Cholangitis



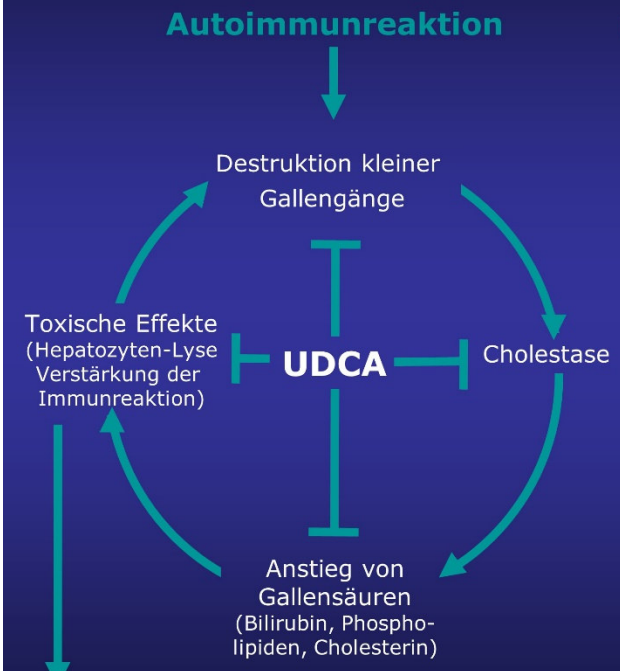
Pathophysiologie der PBC

- Autoimmunerkrankung
- charakterisiert durch eine progressive Destruktion der kleinen Gallengänge
- ist durch frühes Auftreten einer Cholestase charakterisiert
- zuerst alkalische Phosphatase (ALP) erhöht, Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) ist weniger spezifisch
- Senkung der ALP-Spiegel ist mit einer Verbesserung der Prognose assoziiert
- Anstieg von Serumbilirubin in fortgeschrittenem Stadium
- Nachweis anti-mitochondrialer Antikörper (AMA)
- Erhöhung von IgM

kojda.de

Lindor K. N Engl J Med 2007; 357:1524-1529

Primäre biliäre Cholangitis



Empfohlene Standardtherapie

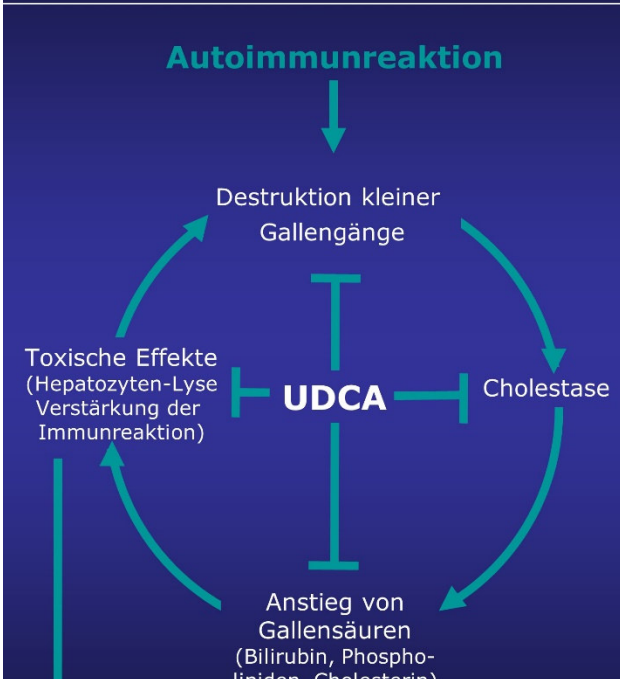
Ursodeoxycholsäure (UDCA)

- natürlich vorkommende Gallensäure (3%)
- bei Substitution kann der Anteil bis zu 50% betragen (veränderter Gallensäure-Pool)
- verringert die enterale Resorption toxischer Gallensäuren
- reduziert die Sekretion von Gallensäuren in die Gallenkapillaren
- stimuliert die Cholerese
- beeinflusst den Ca^{2+}-Stoffwechsel der Zelle und die Exozytose
- stabilisiert die Membranstruktur und -funktion
- stabilisiert die Mitochondrien-Funktion
- exprimiert Gallensäure-Transporter
- wirkt auf Zellkernfunktionen über Kernrezeptoren
- wirkt anti-apoptotisch

Lindor K. N Engl J Med 2007; 357:1524-1529

kojda.de

Primäre biliäre Cholangitis



Ursodeoxycholsäure (UDCA)

Die Langzeitbehandlung mit 13-15 mg UDCA/kg/Tag kann bei Patienten mit PBC die Leberwerte verbessern und das Überleben bis zur Transplantation verlängern. In früheren Stadien kann UDCA die histologische Progression verzögern.[1]

Werden niedrigere Dosierungen verwendet, können diese Effekte nicht nachgewiesen werden.[2]

Eine systematische Analyse kommt zu dem Schluss, dass die Qualität der Evidenz für UDCA für Effekte auf Mortalität und die Zeit bis zur Lebertransplantation gering ist.[3]

Daten einer Kohortenstudie zeigen jedoch eine gute klinische Effektivität hinsichtlich Mortalität und Lebertransplantation.[4]

[1]Shi et al. Am J Gastroenterol. 2006 Jul;101(7):1529-38
[2]Gong et al., Am J Gastroenterol. 2007 Aug;102(8):1799-807
[3]Saffioti F et al., Cochrane Database Syst Rev. 2017;3:CD011648
[4]Harms et al., Gut. 2020 Aug;69(8):1502-1509

kojda.de

GK

Primäre biliäre Cholangitis

hhu. UKD

Empfohlene Zweitlinientherapie Obeticholsäure

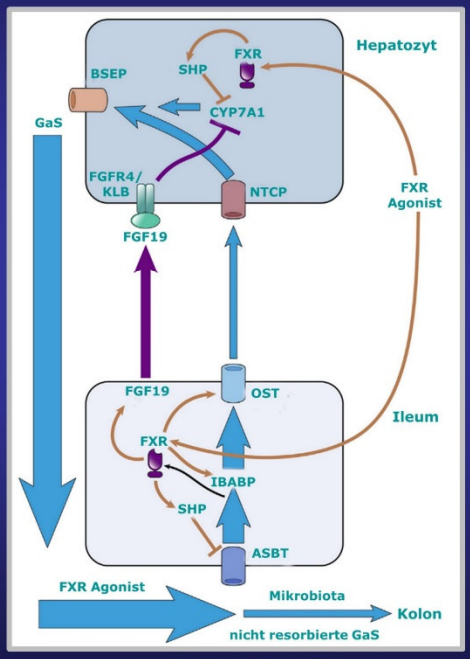


Abb. nach: Keely SJ, Walters JR.
Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016 Aug 29;2(6):725-732

- Obeticholsäure ist ein Agonist am Farnesyl X Rezeptor (**FXR**), der eine etwa 100-fach höhere Affinität aufweist als Chenodesoxycholsäure, während UDCA den FXR nicht aktiviert.
- Der FXR ist ein Transkriptionsfaktor und wesentlich an der Regulation des enterohepatischen Kreislaufs von Gallensäuren (**GaS**) beteiligt.
- Bei der Synthese der GaS in Hepatozyten ist die Hydroxylierung durch **CYP7A1** der Geschwindigkeits-bestimmende Schritt.
- GaS werden nach Konjugation mit Taurin oder Glycin über die „bile salt export pump" (**BSEP**) in die Gallengänge transportiert und treten so in den enterohepatischen Kreislauf ein.
- Nach Sekretion der GaS ins Duodenum werden sie im Ileum durch den „apikal sodium-linked bile transporter" (**ASBT**) wieder in die Enterozyten aufgenommen.
- Nur ein kleiner Teil (5%) geht als nicht resorbierte GaS über den Stuhl verloren.

kojda.de

GK

Primäre biliäre Cholangitis

hhu. UKD

Empfohlene Zweitlinientherapie Obeticholsäure

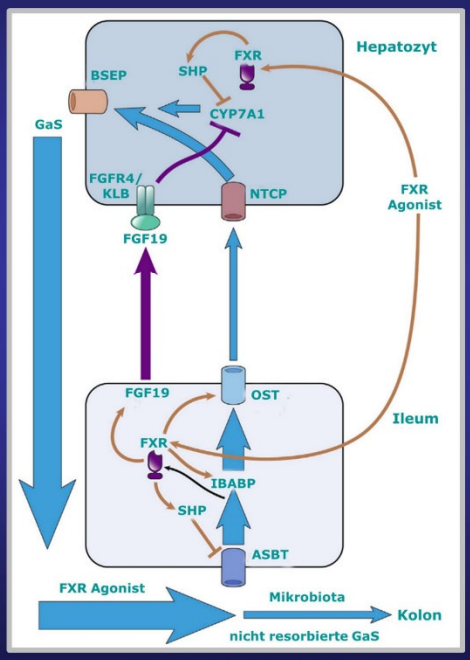


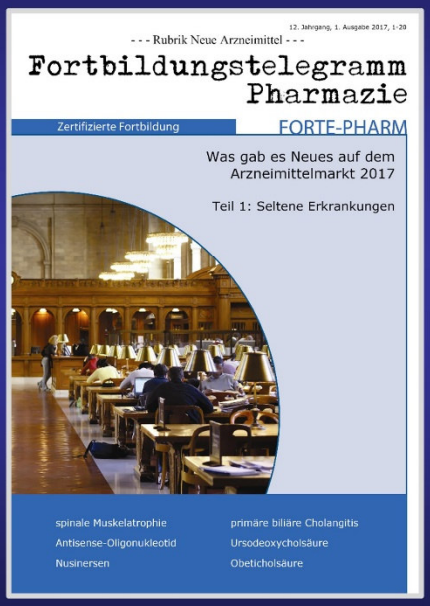
Abb. nach: Keely SJ, Walters JR.
Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016 Aug 29;2(6):725-732

- In Enterozyten binden GaS an das „ileal bile acid binding protein" (**IBABP**) und gelangen durch den basolateralen „organic solute transporter" (**OST**) in die Portalvene.
- Die Wiederaufnahme in die Hepatozyten erfolgt über den Transporter „Na^+-taurocholate co-transporting polypeptide" (**NTCP**).
- Die Aktivierung des FXR durch GaS stellt einen Rückkopplungsmechanismus dar, der durch Hemmung von CYP7A1 die GaS-Synthese und durch Hemmung von ASBT die Rückresorption von GaS hemmt, so dass vermehrt GaS ausgeschieden wird (Cholerese).
- Die Hemmung von CYP7A1 in Hepatozyten beruht auf der Induktion des Proteins „short heterodimeric partner" (**SHP**) und der Aktivierung des „fibroblast growth factor 19"(**FGF19**) Rezeptors „FGF 4–Klotho-ß" (**FGF4/KLB**).
- Obeticholsäure verstärkt diese Rückkopplung und reduziert bzw. begrenzt auf diese Weise den Gallensäure-Pool (normal 4-6 g).

kojda.de

Primäre biliäre Cholangitis

Empfohlene Zweitlinientherapie Obeticholsäure



„Obitecholsäure ist nach UDCA erst die zweite in Deutschland zugelassene Pharmakotherapie bei PBC.

Der Arzneistoff bewirkt ein rasch ansteigendes Ansprechen hinsichtlich des primären Endpunktes bei etwa 50 % der Patienten, eine stabile Reduktion der mittleren Plasmaspiegel von ALP sowie einen Anstieg der Plasmaspiegel von FGF19.

Ob Patienten-relevante Endpunkte wie Zeit bis zur Transplantation oder Tod reduziert werden, ist unbekannt.

Die Behandlung zeigte keine signifikanten Effekte auf die Symptome und bei Patienten, die mit 10 mg behandelt wurden, verschlechterte sich der Pruritus.

Obeticholsäure bleibt damit zunächst ein Reservemittel."*

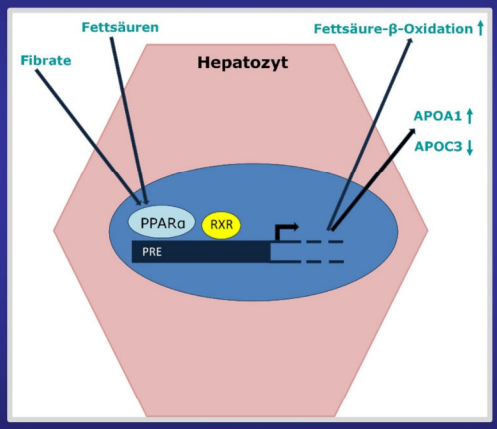
Hinweis: Trotz Widerrufung der bedingten Zulassung durch die EMA vom 28.6.24 ist Ocaliva in Deutschland noch erhältlich
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocaliva

*Kojda G. Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2017. Teil 1: Seltene Erkrankungen. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2018;12(1):1-20
https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de//FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2018

kojda.de

Primäre biliäre Cholangitis

Empfohlene Zweitlinientherapie Fibrate (Bezafibrat)



- Ist zugelassen bei schwerer Hypertriglyzeridämie und gemischter Hyperlipidämie, nicht bei PBC
- Wirkt als Agonist am Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPARa)
- Dimerisiert mit dem Retinoid-Rezeptor RXR und wirkt als Transkriptionsfaktor
- Beeinflusst u.a. die Expression von Genen, die die Bildung von HDL fördern (APOA1) und die Hemmung der Triglycerid-spaltenden Lipoprotein-Lipase durch APOC3 vermindern
- In einer Phase3 Studie add-on zu UDCA erreichte nur Bezafibrat (400mg pro Tag) bei 31% den primären Endpunkt vollständiges biochemisches Ansprechen (normale Werte für Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, Aminotransferasen und Albumin) sowie einen normalen Prothrombin-Index (Placebo 0%) nach 2 Jahren.[1]
- Gleichzeitig zeigte sich eine ähnlich starke Reduktion für den Juckreiz (keine Zulassung!)

Abb. aus: Kadah L, Storm M. Hypertriglyceridämie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2024;18(3):97-120
https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html#2024

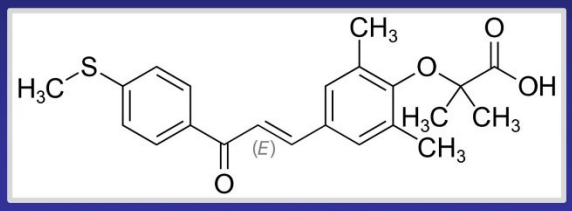
kojda.de

[1]Corpechot C. et al., N Engl J Med 2018;378:2171-2181

Elafibranor (Iqirvo®)

Arzneistoff

Elafibranor (Iqirvo®)



Elafibranor ist ein dualer Agonist an Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) PPARα und PPARδ

Indikation

Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) oder als Monotherapie

Zusatznutzen

noch nicht festgelegt

Hersteller

IPSEN PHARMA GmbH, München

kojda.de

*Abb.: https://de.wikipedia.org/wiki/Elafibranor

Elafibranor (Iqirvo®)

Wirkungsmechanismus

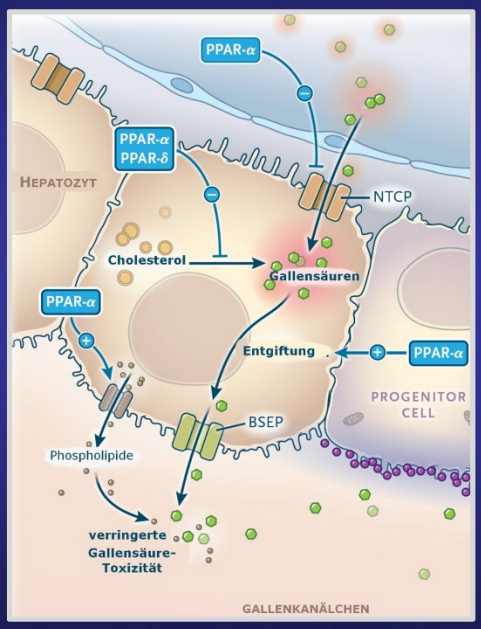


Abb. nach: Schnabel B. N Engl J Med 2024 29;390(9):855-858 (BSEP=Gallensalz-Exportpumpe)

- Elafibranor ist ein dualer PPAR-α- und PPAR-δ-Agonist.
- PPAR-α- und PPAR-δ-Agonisten modulieren mehrere komplementäre Signalwege.
- Ein zentraler Mechanismus bei der Behandlung der primär biliären Cholangitis ist die Unterdrückung der Gallensäuresynthese durch PPAR-α- und PPAR-δ
- Darüber hinaus ist bekannt, dass der PPAR-α-Agonismus Gallensäuren durch Sulfatierung, Glukuronidierung und Freisetzung von Phospholipiden in die Gallenkanälchen entgiftet
- und die Aufnahme von Gallensäuren über das Na^+-Taurocholat-Kotransport-Polypeptid (NTCP) in die Hepatozyten verringert.
- Diese anticholestatischen Eigenschaften sind für die Wirksamkeit von Elafibranor entscheidend.

kojda.de

Elafibranor (Iqirvo®)

Klinische Effektivität

Phase III Studie an 161 Patienten (ELATIVE) im mittleren Alter von 57 Jahren (96% weiblich) mit einer 8 Jahre dauernden PBC und unzureichendem Ansprechen auf UDCA (ALP>1,67-fach des oberen Limits). Einschlusskriterien waren u.a. ALP>1,67-fach des oberen Limits oder ein um das ≤2-fache des oberen Limits erhöhtes Bilirubin.

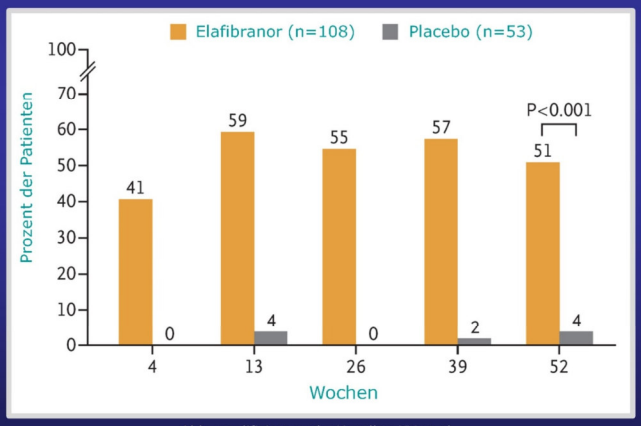


Abb. modifiziert nach: Kowdley KV et al., N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):795-805

Behandelt wurde nach einer 2:1 Randomisierung täglich mit jeweils 80 mg Elafibranor, wobei 95% der Patienten gleichzeitig UDCA erhielten.

Der zusammengesetzte primäre Endpunkt war ein ALP<1,67-fach des oberen Limits mit einer Reduktion von ≥15% vom Ausgangswert sowie ein Bilirubin Spiegel ≤ des oberen Limits.

Die Behandlung führte bereits nach 52 Wochen zu einer stabilen Verbesserung gegenüber Placebo (Abbildung).

ALP=alkalische Phosphatase

Elafibranor (Iqirvo®)

Klinische Effektivität

Zentrale sekundäre Endpunkte waren die Normalisierung der ALP und die Veränderung des WI-NRS-Wertes* gegenüber dem Ausgangswert

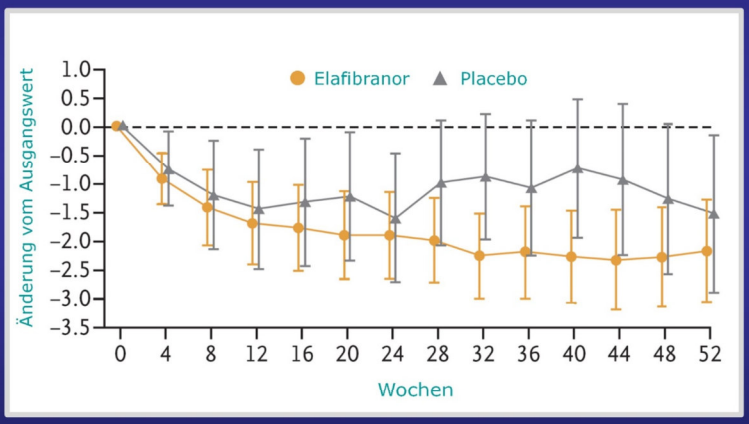


Abb. modifiziert nach: Kowdley KV et al., N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):795-805

Die Behandlung mit Elafibranor führte bei 15% der Patienten zur Normalisierung der ALP (0% Placebo, P=0,002).

Dabei wurde eine stabile Senkung der ALP von ca. 40% erreicht.

Im Gegensatz dazu war der Effekt auf den Juckreiz bei den Patienten nicht signifikant (Abbildung).

*Worst Itch Numeric Rating Scale, Juckreiz-Skala: 0-10 (schlimmster Juckreiz)

Elafibranor (Iqirvo®)

Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die bei mehr als 10% der Studienteilnehmer und mit einer höheren Inzidenz als in der Placebogruppe auftraten, waren Bauchschmerzen (11,1% vs. 5,7%), Durchfall (11,1% vs. 9,4%), Übelkeit (11,1% vs. 5,7%) und Erbrechen (11,1% vs. 1,9%).

Es handelte sich um nicht schwerwiegende, leichte bis moderate Nebenwirkungen, die zu Beginn der Behandlung auftraten und in der Regel innerhalb weniger Tage bis Wochen ohne Dosisänderung oder unterstützende Maßnahmen abklangen.

Die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung führte, war ein erhöhter Creatin-Kinase (CK)-Wert im Blut (3,7 %).

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen (≥ 10%):
- Abdominalschmerz (einschließlich Schmerzen im Ober- und im Unterbauch)
- Diarrhoe
- Übelkeit
- Erbrechen

Häufige unerwünschte Wirkungen (≥ 1% und < 10%):
- Kopfschmerzen
- Obstipation
- Cholelithiasis
- Myalgie
- Creatin-Kinase im Blut erhöht

kojda.de

ABDA-Datenbank, Fachinformation

Elafibranor (Iqirvo®)

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

bekannte oder vermutete Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden.

Warnhinweise

bei PBC kein relevanter Nutzen von Elafibranor bei Kindern und Jugendlichen (unterhalb von 18 Jahren)

Schwangerschaft: an trächtigen Tieren Reproduktionstoxizität (Verlust des Fetus, Missbildungen, Totgeburten und/oder perinatale Todesfälle) bei klinisch relevanter Exposition mit Elafibranor

Stillzeit: Anwendung vermeiden, mindestens 3 Wochen nach der letzten Dosis nicht Stillen

Fertilität: keine Daten am Menschen, kein Einfluss in tierexperimentellen Studien

kojda.de

ABDA-Datenbank, Fachinformation

Elafibranor (Iqirvo®)

Fazit

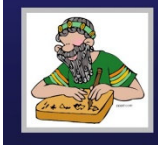
Elafibranor ist ein dualer Agonist an Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) PPARα und PPARδ. Die Aktivierung dieser Kernrezeptoren bewirkt eine Unterdrückung der Gallensäuresynthese durch PPAR-α- und PPAR-δ. Darüber hinaus führt der PPAR-α-Agonismus zur Entgiftung der Gallensäuren durch Sulfatierung, Glukuronidierung und Freisetzung von Phospholipiden in die Gallenkanälchen und zur Verringerung der Aufnahme von Gallensäuren in die Hepatozyten verringert.

Elafibranor ist nach UDCA und Obitecholsäure die dritte in Deutschland zugelassene Pharmakotherapie bei PBC. Der Arzneistoff bewirkt ein rasch ansteigendes Ansprechen hinsichtlich des primären Endpunktes bei 51 % der Patienten, eine stabile Reduktion der mittleren Plasmaspiegel von ALP von 40% sowie eine Normalisierung der ALP bei 15% der Patienten. Im Gegensatz dazu war der Effekt auf den Juckreiz bei den Patienten nicht signifikant. Ob Patienten-relevante Endpunkte wie Zeit bis zur Transplantation oder Tod reduziert werden, ist unbekannt.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Bauchschmerzen (11,1%), Durchfall (11,1%), Übelkeit (11,1%) und Erbrechen (11,1%). Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile und Schwangerschaft Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden.

Die Therapie kostet bei der empfohlenen Dosierung von täglich 80 mg
196,69 €/Tag

(UDCA bei 63-78 kg KG: 1,57 €/Tag).



Hinweise

1) Die Bezeichnung Zusatznutzen bezieht sich auf das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts (AMNOG), wonach der G-BA eine Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel nach § 35 a SGB V durchführt.

2) Die Informationen zu den Arzneimitteln sind verkürzt dargestellt. Ausführlichere Informationen finden besonders interessierte Leser unter **Weblink 1 und Weblink 2**.

3) Eine vollständige Liste der im Jahr 2024 zugelassen Arzneistoffe mit Indikationen und Zusatznutzen bei dieser Indikation ist unter folgendem Link erhältlich:
https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2025

Weblinks

1) wissenschaftliche Diskussion der Arzneistoffdaten einschließlich Nutzen-Risiko Einschätzung in den European Public Assessment Reports (EPAR, nur in englischer Sprache) sowie der Produktinformationen (Fachinformation) der Zulassungsbehörde European Medicinal Agency (EMA), verzeichnet nach Handelsnamen (Suche auf Startseite möglich), abgelegt unter Assessment History
https://www.ema.europa.eu/en

2) Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit einer Übersicht der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchführt oder bereits abgeschlossen hat. Dort sind die Gutachten des IQWiG sowie die tragenden Gründe der Beschlüsse einsehbar.
http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/

Literatur

Zitate zu Leitlinien, Phase III-Studien und anderer verwendeter Literatur sind - soweit nicht aufgeführt - auf Nachfrage beim Autor erhältlich

Impressum:
https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html