



Fortbildungsveranstaltung
der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
in Zusammenarbeit mit der Ärztekammer des Saarlandes und
der Kassenärztlichen Vereinigung Saarland
7. November 2018 in Saarbrücken



Neue Arzneimittel 2017/2018 – eine kritische Bewertung

Ulrich Schwabe

Pharmakologisches Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Erklärung von Interessenkonflikten



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

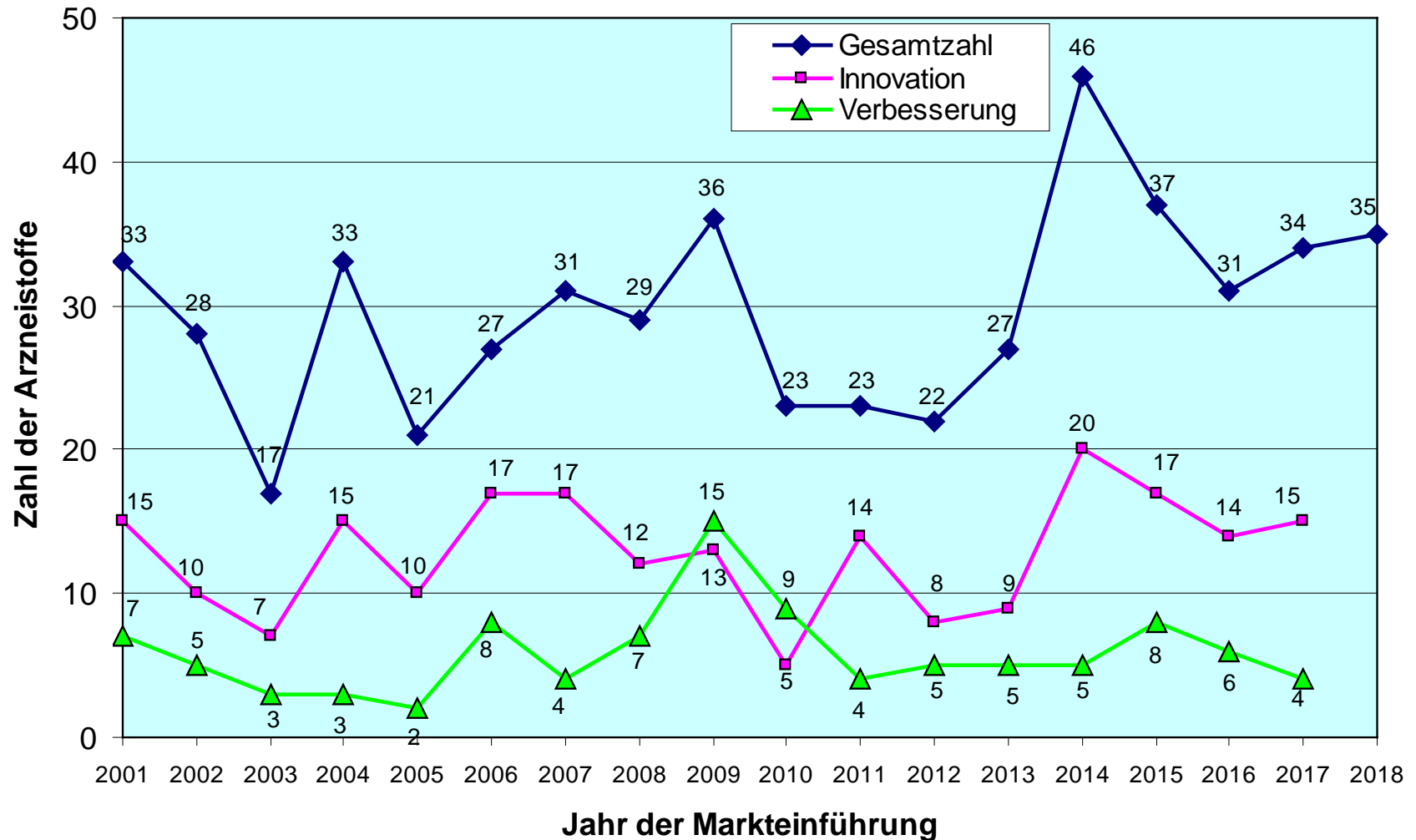
Honorare 2016

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

Markteinführung neuer Arzneistoffe

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2018

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



Häufig verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2017

■ Tabelle 3.2 Verordnungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen und neuen Indikationen bekannter Wirkstoffe 2017. Angegeben sind definierte Tagesdosen (DDD), Verordnungen und Nettokosten der Präparate mit mindestens 5.000 Verordnungen im Jahr 2017.

Präparat	Wirkstoff	DDD Mio.	Verordnungen	Nettokosten Mio. €
Neue Wirkstoffe				
Olumiant	Baricitinib	0,576	9,604	30,50
Xeljanz	Tofacitinib	0,258	6,051	12,59
		0,834	15,655	43,09
Neue Indikationen				
Skilarence	Dimethylfumarat	0,170	5,683	1,53
Summe		1,004	21,337	44,62

Januskinase-Inhibitoren

Baricitinib

Olumiant® (*Lilly*)

Markteinführung 1. April 2017

4.1 Anwendungsgebiete

Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen).

EMA-Zulassung 13. Februar 2017

FDA-Ablehnung der Zulassung 14. April 2017

FDA-Zulassung 31. Mai 2018

Januskinase-Inhibitoren

Tofacitinib

Xeljanz® (Pfizer)

Markteinführung 1. Mai 2017

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

FDA-Zulassung Juni 2012

EMA-Ablehnung der Zulassung April 2013

EMA-Zulassung 22. März 2017

Psoriasis-Arthritis

Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

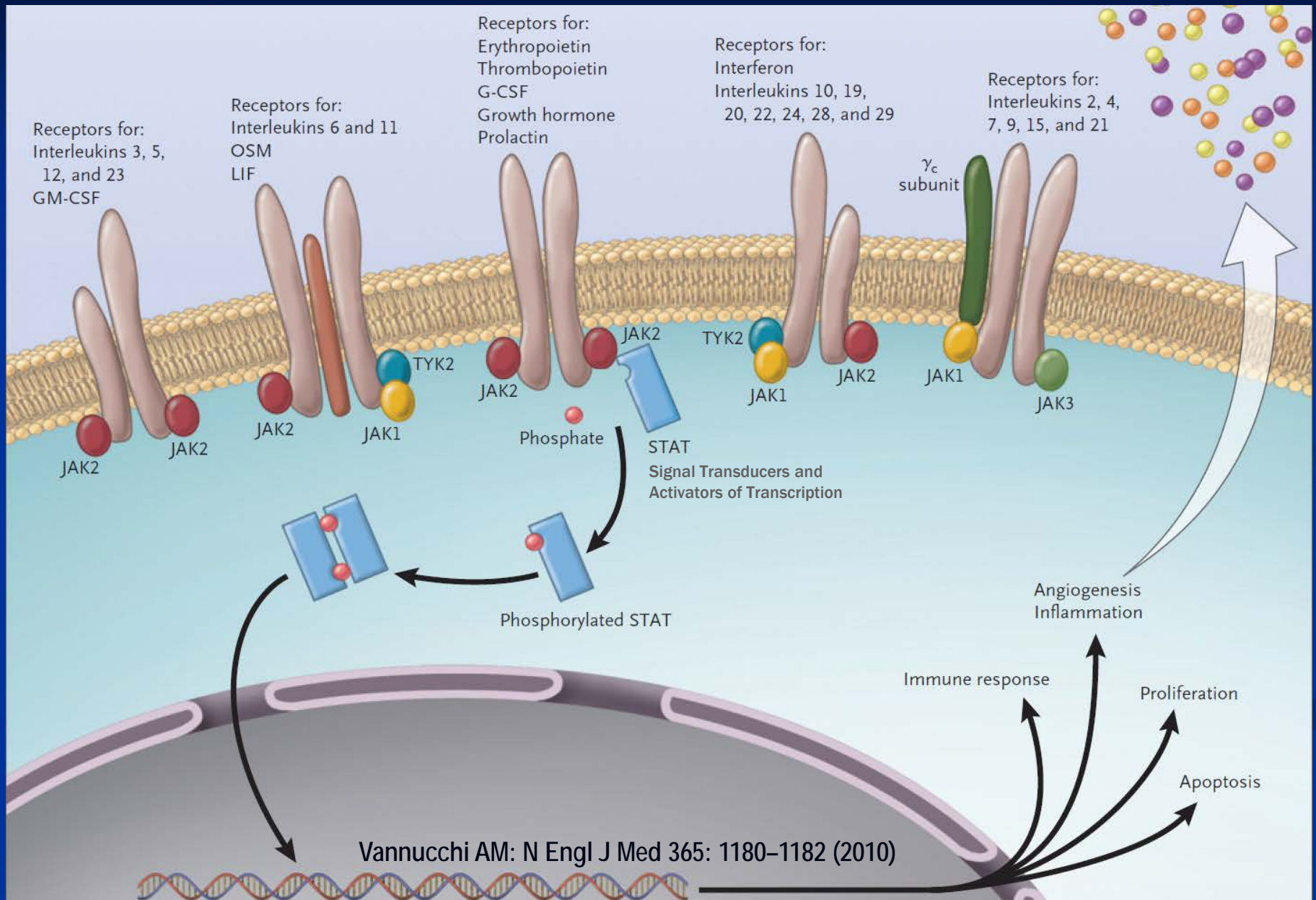
EMA-Zulassung 25. Juni 2018

Colitis ulcerosa

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

EMA-Zulassung 26. Juli 2018

Bedeutung der Januskinasen (JAK)



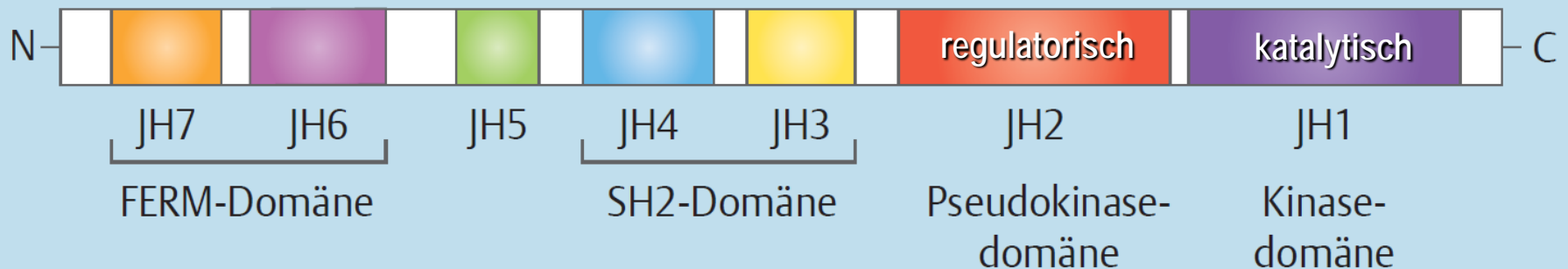
Bedeutung der Januskinasen (JAK)



Römischer Gott des Anfangs und des Endes,
Symbol der Dualität ewiger Gesetze

Struktur der Januskinasen

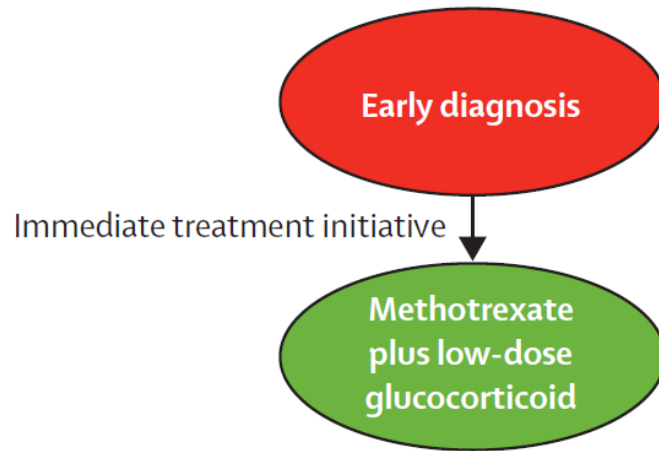
Döke et al. Dtsch Med Wschr 139: 1003–1008 (2014)



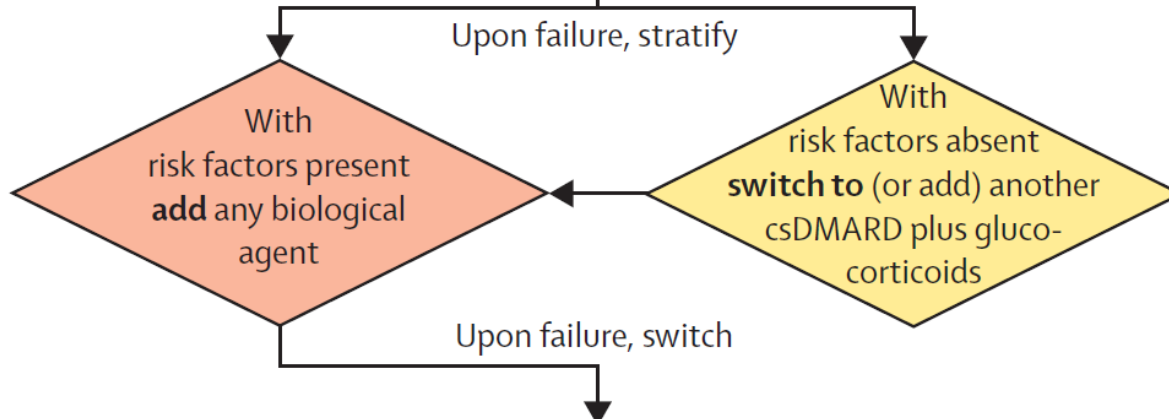
Therapie der rheumatoiden Arthritis

B

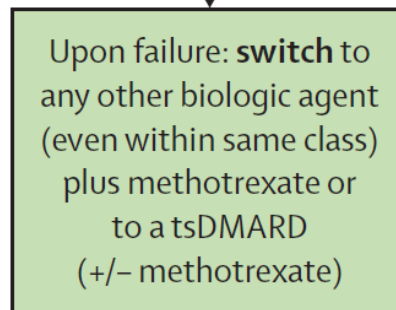
Smolen et al. Lancet 388: 2023–2038 (2016)



C



D

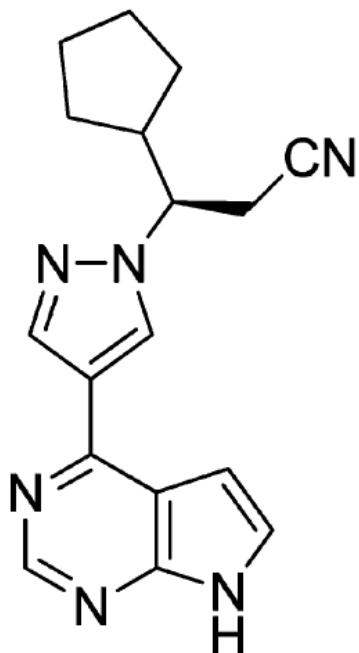


tsDMARD: Targeted synthetic DMARD
→ **JAK-Inhibitor**

Follow up patients using a composite measure of disease activity that comprises joint counts. Aim at clinical remission (ACR-EULAR criteria) or at least low disease activity within 6 months (this requires about 80% improvement of disease activity within 3 months of starting treatment)

JAK-Inhibitoren

Clark JD et al.: J Med Chem 57: 5023–5038 (2014)



Ruxolitinib

Jakavi® (2012)

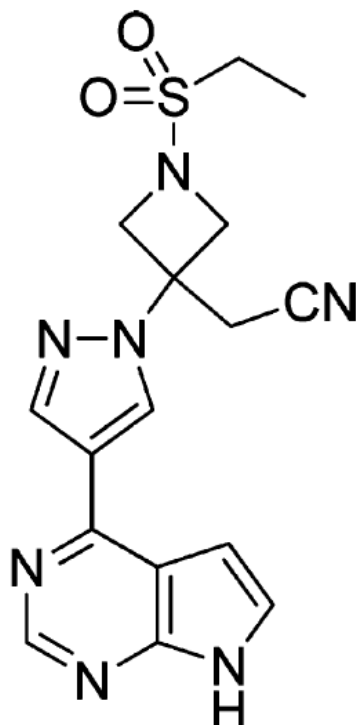
IC₅₀ JAK 1: 6,4 nmol/l

JAK 2: 8,8 nmol/l

Dosis: 15 mg oral 2mal/d

Indikation

Myelofibrose,
Polycythaemia vera



Baricitinib

Olumiant® (2017)

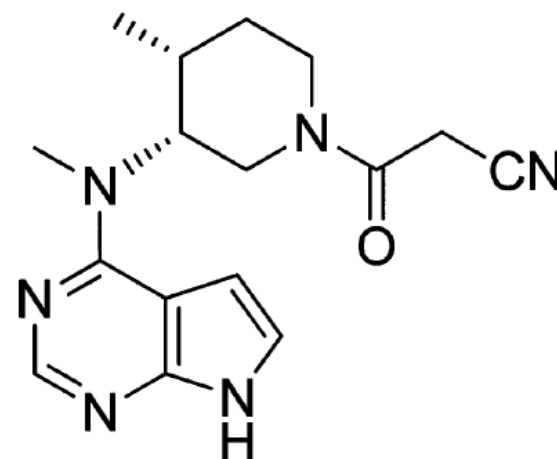
IC₅₀ JAK 1: 4,0 nmol/l

JAK 2: 6,6 nmol/l

Dosis: 4 mg oral 1mal/d

Indikation

Rheumatoide Arthritis



Tofacitinib

Xeljanz® (2017)

IC₅₀ JAK 1: 15,1 nmol/l

JAK 2: 77,4 nmol/l

Dosis: 5 mg oral 2mal/d

Indikation

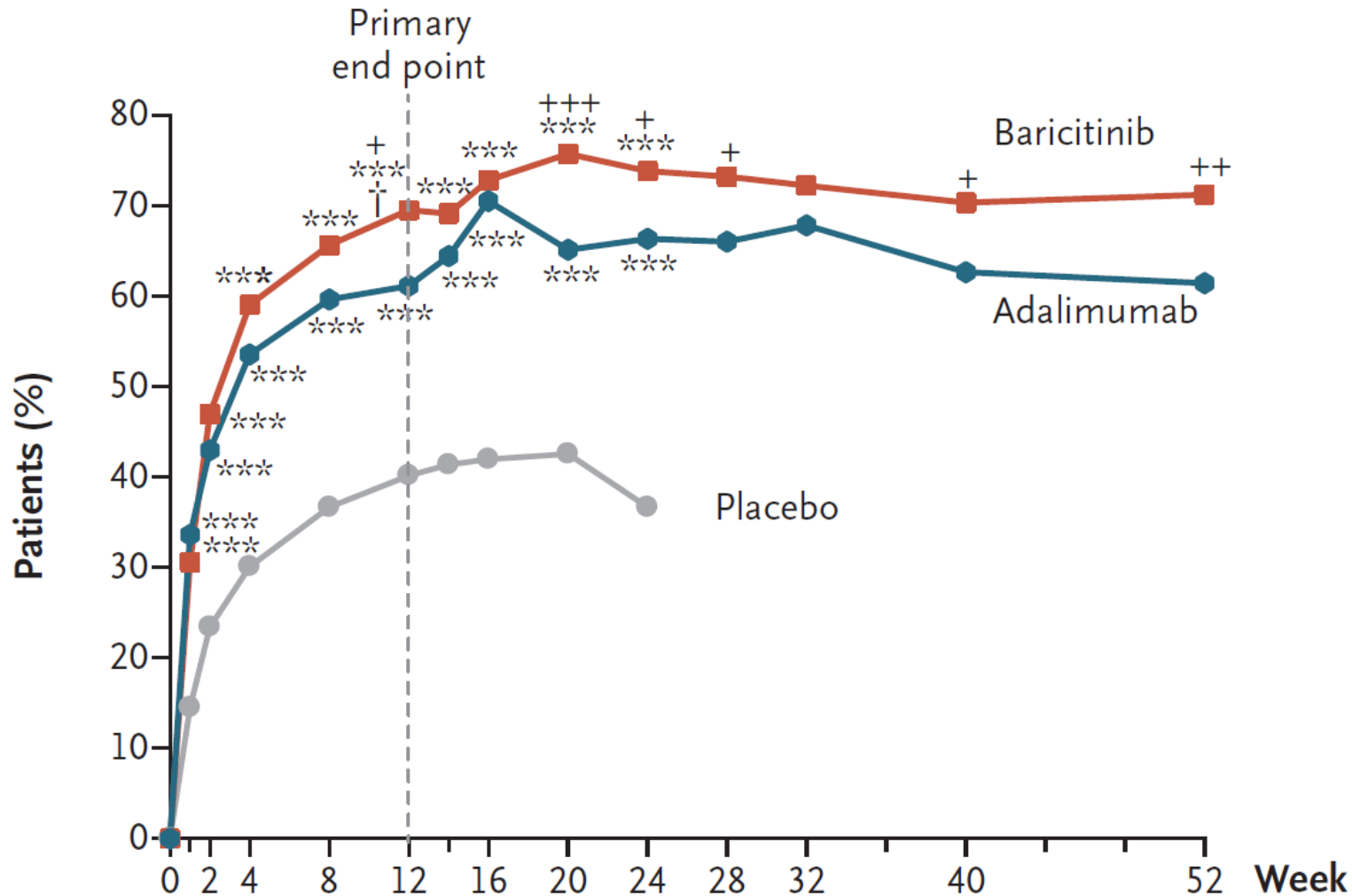
Rheumatoide Arthritis,
Psoriasisarthritis, Colitis ulcerosa

Baricitinib bei rheumatoider Arthritis

1307 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, unzureichende Therapie mit Methotrexat, primärer Endpunkt ACR20-Response. Taylor et al.: N Engl J Med 376: 552–562 (2017) **RA-BEAM**

ACR: American College of Rheumatology

A ACR20 Response



Baricitinib bei rheumatoider Arthritis

1307 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, unzureichende Therapie mit Methotrexat, primärer Endpunkt ACR20-Response. Taylor et al.: N Engl J Med 376: 552–562 (2017) RA-BEAM

Table 2. Safety and Laboratory Data, Week 0 to Week 24 and Week 0 to Week 52.*

Variable	Week 0 to Week 24		
	Placebo (N=488)	Baricitinib (N=487)	Adalimumab (N=330)
Safety data			
Treatment exposure — patient-yr	197.7	215.0	141.9
Serious adverse events — no. (%) [†]	22 (5)	23 (5)	6 (2)
Any adverse event after start of therapy — no. (%)	295 (60)	347 (71)	224 (68)
Withdrawal because of adverse event — no. (%)	17 (3)	24 (5)	7 (2)
Infection — no. (%)	134 (27)	176 (36)	110 (33)
Herpes zoster — no. (%)	2 (<1)	7 (1)	4 (1)
Tuberculosis — no. (%)	0	0	1 (<1)
Serious infection — no. (%)	7 (1)	5 (1)	2 (<1)
Cancer — no. (%)	3 (<1)	2 (<1)	0
Nonmelanoma skin cancer — no. (%)	1 (<1)	0	0
Breast cancer — no. (%)	1 (<1)	1 (<1)	0
Squamous-cell cancer — no. (%)	0	1 (<1)	0
Ovarian cancer — no. (%)	1 (<1)	0	0
Clear-cell renal carcinoma — no. (%)	0	0	0
Major adverse cardiovascular event — no. (%) [‡]	0	1 (<1)	0
Gastrointestinal perforation — no. (%)	0	0	0

Nutzenbewertung von Baricitinib

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Baricitinib

Vom 21. September 2017

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

b1) Baricitinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

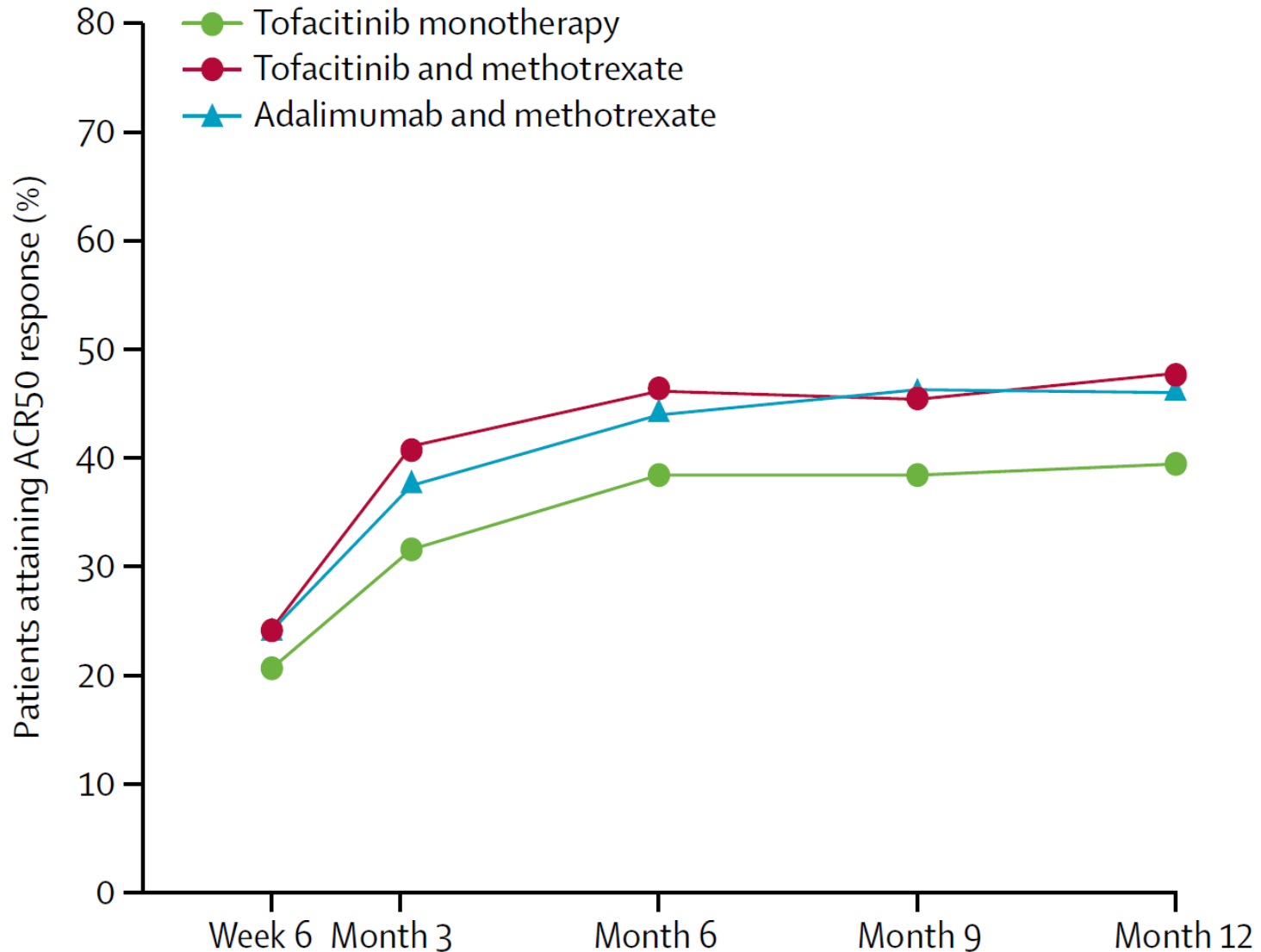
biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Tofacitinib bei rheumatoider Arthritis

1146 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, unzureichende Therapie mit Methotrexat, primärer Endpunkt ACR50-Response. Taylor et al.: Lancet 390: 547–568 (2017) **ORAL Strategy**

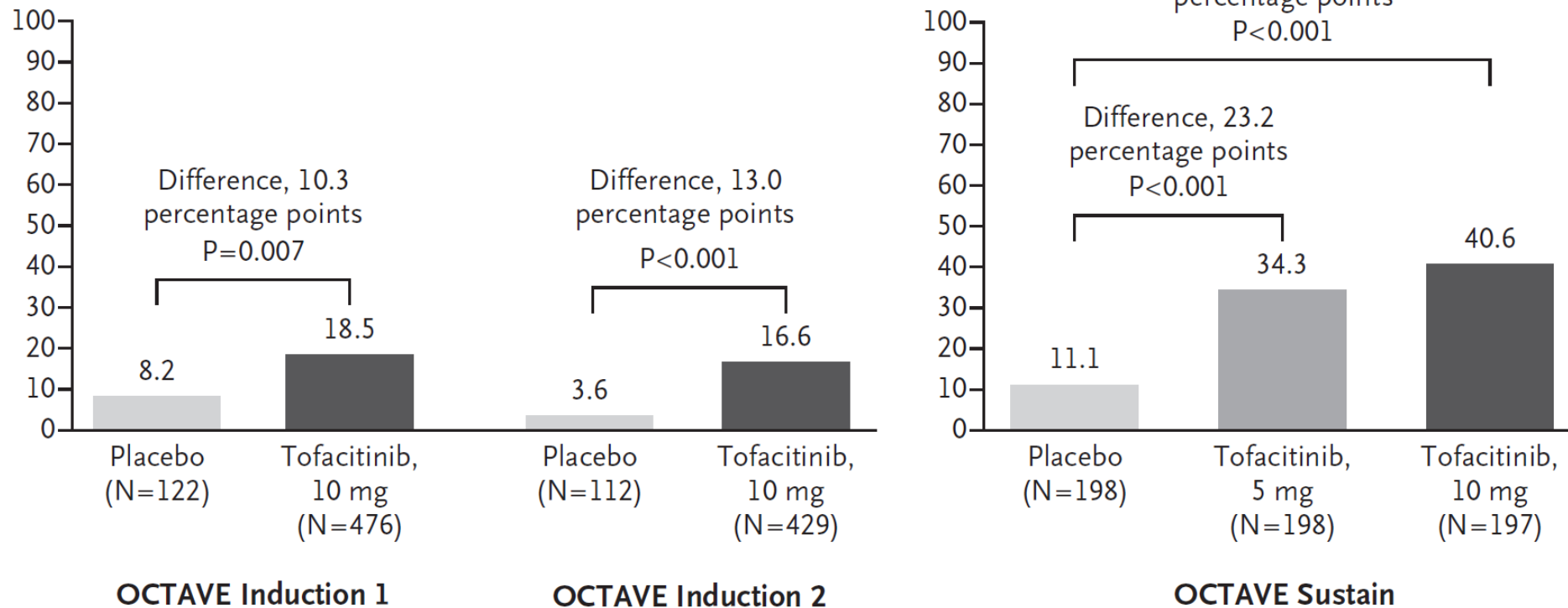


Tofacitinib bei Colitis ulcerosa

1139 Patienten mit Colitis ulcerosa (598 in OCTAVE 1, 516 in OCTAVE 2) mit unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapie oder Biologika, Tofacitinib 5 mg oder 10 mg/Tag oral 8 Wochen. Induktion: Primärer Endpunkt Remission nach 8 Wochen (Gesamt-Mayo-Score ≤ 2), Erhaltungstherapie: Primärer Endpunkt Remission nach 52 Wochen.

Sandborn et al: N Engl J Med 376: 1623–1736 (2017)

Patients in Remission (%)



Bewertung: Baricitinib und Tofacitinib

- **Indikation:** Rheumatoide Arthritis bei unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika.
Tofacitinib: Zusätzlich Psoriasisarthritis und Colitis ulcerosa
- **Vorteile:** Nichtunterlegen vs. Adalimumab, orale Therapie.
Colitis ulcerosa: Wirksam bei Therapieversagen.

- **DDD-Bruttokosten**

Olumiant [®] 98 Tbl. 4 mg (DDD 4 mg)	4.430,16 €	16.500 €/Jahr
Xeljanz [®] 182 Tbl. 5 mg (DDD 10 mg)	3.877,14 €	15.551 €/Jahr
Humira [®] 6 Fertigpens 40 mg (DDD 2,9 mg)	5.324,49 €	23.482 €/Jahr
Hyrimoz [®] 6 Fertigpens 40 mg (DDD 2,9 mg)	3.354,43 €	14.776 €/Jahr
Enbrel [®] 12 Fertigpens 50 mg (DDD 7 mg)	5.324,49 €	22.673 €/Jahr
Benepali [®] 12 Fertigpens 50 mg (DDD 7 mg)	4.231,35 €	18.018 €/Jahr

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2018

Wirkstoffe (35, Orphan 13)	Präparat	Hersteller	Indikation
Allogene T-Zellen Orphan	Zalmoxis [®] 15.01.2018	MolMed	Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation
Abemaciclib	Verzenio [®] 01.11.2018	Eli Lilly	Hormonrezeptor-positiver, HER2-negativer lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs
Benralizumab	Fasenra [®] 15.02.2018	AstraZeneca	Schweres eosinophiles Asthma
Bezlotoxumab	Zinplava [®] 01.04.2018	MSD	Prävention einer Clostridium difficile Infektion
Bictegravir-Kombination	Bictarvy [®] 01.04.2018	Gilead	HIV-Infektion
Binimetinib	Mektovi [®] 15.10.2018	Pierre Fabre	Melanom mit BRAF-V600-Mutation
Burosumab Orphan	Crysvita [®] 15.04.2018	Kyowa Kirin	X-chromosomale Hypophosphatämie mit Nachweis einer Knochenerkrankung
Caplizumab Orphan	Caplivi [®] 01.10.2018	Ablynx	Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
Cariprazin	Reagila [®] 15.04.2018	Gedeon Richter	Schizophrenie
Desfesoteridin	Tovedeso [®] 01.03.2018	Ratiopharm	Erhöhte Harnfrequenz, Harndrang, Dranginkontinenz
Durvalumab	Imfinzi [®] 15.10.2018	AstraZeneca	Nicht-kleinzellig. Lungenkarzinom mit PD-L1-Expression
Emicizumab	Hemlibra [®] 01.04.2018	Roche	Hämophilie A mit Faktor VIII-Hemmkörpern
Encorafenib	Braftovi [®] 15.10.2018	Pierre Fabre	Melanom mit BRAF-V600-Mutation
Erenumab	Aimovig [®] 01.11.2018	Novartis	Migräneprophylaxe
Ertugliflozin + Sitagliptin	Steglujan [®] 15.05.2018	MSD	Typ 2 Diabetes mellitus
Gemtuzumab Ozogamicin Orphan	Ravicti [®] 01.03.2018	Pfizer	CD33-positive akute myeloische Leukämie
Glycerolphenylbutyrat Orphan	Ravicti [®] 01.03.2018	Horizon Pharma	Harnstoffzyklusstörungen
Inotersen Orphan	Tegsedi [®] 01.10.2018	Akcea Therapeutics	Polyneuropathie bei hereditärer Transthyretin-Amyloidose

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2018

Wirkstoffe (35, Orphan 13)	Präparat	Hersteller	Indikation
Letemovir Orphan	Prevymis® 01.10.2018	MSD	Prophylaxe der Cytomegalievirus-Reaktivierung bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation
Methacetin	LiMAXetin® 01.06.2018	Humedics	Quantifizierung der Leberfunktionskapazität bei Erwachsenen vor einer Leberoperation
Metreleptin Orphan	Myalepta® 01.10.2018	Aegerion Pharmaceuticals	Leptinmangel bei Patienten mit Lipodystrophie
Ocrelizumab	Ocrevus® 01.02.2018	Roche	Schubförmige multiple Sklerose
Padeliporfin	Tookad® 01.04.2018	Staba Biotech	Niedrigrisiko-Adenokarzinom der Prostata
Patiromer	Veltassa® 01.04.2018	Vifor Fresenius	Hyperkaliämie
Patisiran Orphan	Onpattro® 01.10.2018	Ionis	Polyneuropathie bei heredit. Transthyretin-Amyloidose
Rurioctocog alfa pegol	Adynovi® 15.02.2018	Baxalta	Hämophilie A
Semaglutid	Ozempic® 01.10.2018		Unzureichend kontrollierter Diabetes mellitus Typ 2
Sonidegib	Odomzo® 15.02.2018	Novartis	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom
Streptozocin Orphan	Zanosar® 01.11.2018	Riemser	Inoperable, fortgeschrittene oder metastasierte, gut differenzierte, neuroendokrine Pankreastumoren
Tilmanocept	Lymphoseek 15.09.2018	Norgine	Diagnostikum zur Bildgebung und intra-operativen Detektion von Wächterlymphknoten
Tisagenlecleucel Orphan	Kymriah® 15.09.2018	Novartis	Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, großzelliges B-Zell-Lymphom
Trientin	Cuprior® 01.10.2018	gmp-orphan	Morbus Wilson
Varicella-Zoster-Virus-Glykoprotein-E-Antigen	Shingrix® 01.05.2018	GSK	Vorbeugung von Herpes zoster und postzosterischer Neuralgie
Velmanase alfa Orphan	Lamzede 01.05.2018	Chiesi Farmaceutici	Nicht neurologische Manifestationen bei leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose
Vestronidase alfa Orphan	Mepsevi 01.10.2018	Ultragenix	Mucopolysaccharidose VII (Sly-Syndrom)

Shingrix[®], Varicella-Zoster-Virus1-Glykoprotein-E-Antigen

4.1 Anwendungsgebiete

Shingrix ist indiziert zur Vorbeugung von Herpes Zoster (HZ) und postzosterischer Neuralgie (PZN) bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung von Shingrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Grundimmunisierungsschema besteht aus zwei Dosen mit jeweils 0,5 ml. Nach der ersten Dosis folgt eine zweite Dosis 2 Monate später.

Herpes zoster

ROBERT KOCH INSTITUT



Wer kann an Herpes zoster erkranken?

Prinzipiell kann jeder, der an Varizellen erkrankt war, auch an Herpes zoster erkranken. Die Krankheit tritt in allen Altersgruppen auf, am häufigsten sind über 50-Jährige betroffen. Außerdem haben Patienten mit einem geschwächten Immunsystem ein höheres Risiko, an Herpes zoster zu erkranken.

Ein Herpes zoster wird nicht durch Kontakt zu einem an Varizellen oder an Herpes zoster Erkrankten ausgelöst. Personen, die allerdings keine Varizellen durchgemacht haben und nicht gegen Varizellen geimpft sind, können sich bei einem Patienten mit Herpes zoster durch Kontakt mit den infektiösen Herpes-zoster-Bläschen mit dem Varizella-zoster-Virus anstecken und zunächst an Varizellen erkranken.

In Deutschland erkranken nach Untersuchungen des RKI auf der Basis von Daten der Gesetzlichen Krankenversicherungen jährlich deutlich mehr als 400.000 gesetzlich Krankenversicherte an Herpes zoster und etwa 5% von ihnen entwickeln eine Komplikation in Form einer Postherpetischen Neuralgie. Die jährliche Erkrankungsrate liegt im Alter von 50 Jahren bei ca. 6 pro 1.000 Personen und steigt bis zum Alter von 90 Jahren auf 13 Fälle pro 1.000 Personen an.

Stand: 05.05.2014

Internet: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Herpes_zoster/FAQ-Liste.html

Herpes zoster



Der Hautbefall ist typischerweise streng einseitig und auf ein Nervensegment beschränkt

Therapie des Herpes zoster

Tab. 2 Antivirale Therapie des Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen

Präparat	Applikation	Dosis	Dauer
<i>„First line“</i>			
Aciclovir	Oral	800 mg 5-mal täglich	7 Tage
Oder Aciclovir	i.v.	10 mg/kg Körpergewicht 3-mal täglich	7 Tage
Oder Brivudin	Oral	125 mg 1-mal täglich	7 Tage
<i>„Second line“</i>			
Valaciclovir	Oral	1000 mg 3-mal täglich	7 Tage
Famciclovir	Oral	250 mg 3-mal täglich	7 Tage

Die antivirale Behandlung ist innerhalb der ersten 72 h einzuleiten. Die Erstlinientherapie besteht in der Gabe von **Aciclovir**. Die perorale Dosierung bei Erwachsenen sollte 5-mal 800 mg/Tag betragen. Die orale Applikation erzielt nur eine begrenzte Bioverfügbarkeit und ist der intravenösen Gabe deutlich unterlegen. Intravenös sollten 3-mal 500 mg/Tag bei unkompliziertem Verlauf verabreicht werden. Bei schweren Fällen ist die intravenöse Gabe in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) 3- bis 5-mal täglich über 5 bis 7 Tage zu bevorzugen. Im Falle einer Immunsuppression ist über 10 Tage zu behandeln [27].

Therapie der postherpetischen Neuralgie

Antiviral treatment for preventing nerve pain after shingles (postherpetic neuralgia)

Review question

We reviewed the evidence about the effect of antiviral medicines for preventing postherpetic neuralgia (PHN).

Background

PHN is a painful condition that can occur after shingles (herpes zoster) in the area where the rash occurred. Many people with PHN find that treatments work only a little or not at all. Attention has therefore turned to stopping the development of PHN. Some people suggested that medicines that target the virus that causes shingles (antiviral medicines), given at the time of the rash, might prevent PHN. The aim of this review was to assess whether antiviral medicines are able to prevent PHN.

Study characteristics

We identified six clinical trials that met our standards for inclusion in the review. They included a total of 1319 participants. We decided that our main measure of whether antiviral medicines work in preventing PHN would be whether or not PHN had developed six months after a first attack of shingles (some of the studies we included of aciclovir measured PHN at four months).

Key results and quality of the evidence

Aciclovir, which is an antiviral medicine, was used in five trials (900 participants) and was not better than a placebo (dummy pill) in preventing PHN. In the other trial (419 participants), famciclovir, which is another antiviral drug, was no better than placebo in preventing pain following healing of the shingles rash. The number of side effects with aciclovir and famciclovir was not very different from the number with placebo. The trials did not have any major problems of design or conduct that put the results in doubt, although most of the reports did not provide enough information to fully assess every aspect. We conclude that according to high quality evidence, oral aciclovir was ineffective in reducing the incidence of PHN and there is not enough evidence on other antiviral treatments. There need to be further well-designed trials of famciclovir or other new antiviral agents with a greater number of participants. Future trials should pay more attention to the severity of pain and quality of life of participants, and should include different groups of people, such as those who have lowered immunity.

Chen N et al: Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD006866

Zostavax[®], Impfstoff Varicella-Zoster-Virus (lebend, attenuiert)

A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults

M.N. Oxman, M.D., M.J. Levin, M.D., G.R. Johnson, M.S., K.E. Schmader, M.D., S.E. Straus, M.D., L.D. Gelb, M.D., R.D. Arbeit, M.D., M.S. Simberkoff, M.D., A.A. Gershon, M.D., L.E. Davis, M.D., A. Weinberg, M.D., K.D. Boardman, R.Ph.,

RESULTS

More than 95 percent of the subjects continued in the study to its completion, with a median of 3.12 years of surveillance for herpes zoster. A total of 957 confirmed cases of herpes zoster (315 among vaccine recipients and 642 among placebo recipients) and 107 cases of postherpetic neuralgia (27 among vaccine recipients and 80 among placebo recipients) were included in the efficacy analysis. The use of the zoster vaccine reduced the burden of illness due to herpes zoster by 61.1 percent ($P < 0.001$), reduced the incidence of postherpetic neuralgia by 66.5 percent ($P < 0.001$), and reduced the incidence of herpes zoster by 51.3 percent ($P < 0.001$). Reactions at the injection site were more frequent among vaccine recipients but were generally mild.

CONCLUSIONS

The zoster vaccine markedly reduced morbidity from herpes zoster and postherpetic neuralgia among older adults.

Zostavax[®], Impfstoff Varicella-Zoster-Virus (lebend, attenuiert)

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI

Wissenschaftliche Begründung für die Entscheidung, die Herpeszoster-Lebendimpfung nicht als Standardimpfung zu empfehlen

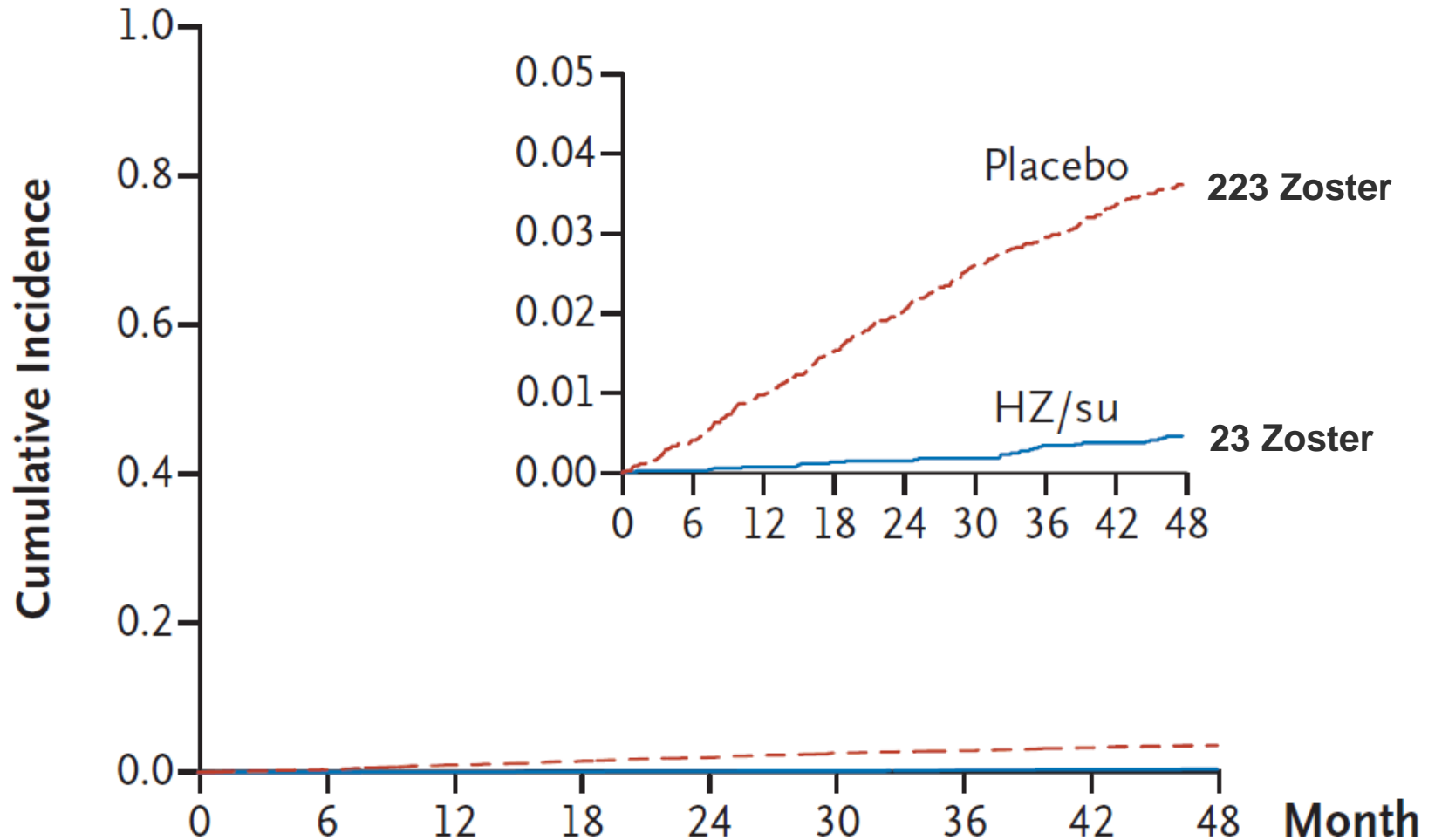
Seit 2006 ist ein attenuierter Lebendimpfstoff (Zostavax[®]) gegen Herpes zoster (HZ) und die postherpetische Neuralgie (PHN) für Personen ab 50 Jahre zugelassen und seit September 2013 in Deutschland verfügbar. Vor dem Hintergrund, dass keine generell effektive und nachhaltige Reduzierung der Krankheitslast des HZ mit dem gegenwärtig zugelassenen Impfstoff erreicht werden kann, sieht die STIKO zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ab, die HZ-Impfung als Standardimpfung zu empfehlen. Die aktuelle Entscheidung basiert auf der systematischen Bewertung der vorhandenen Daten zur Wirksamkeit, Schutzdauer und Sicherheit des Impfstoffs und wird durch die Ergebnisse der mathematischen Modellierung bekräftigt. Es wurden die gegenläufigen Tendenzen von Krankheitslast und Impfstoffwirksamkeit bei zunehmendem Lebensalter berücksichtigt. Die Wahrscheinlichkeit an HZ zu erkranken und die Schwere der Erkrankung nehmen mit dem Alter deutlich zu. Die Wirksamkeit der Impfung hingegen nimmt mit zunehmendem Alter ab und reicht von 70 % bei den 50- bis 59-Jährigen über 41 % bei den 70- bis 79-Jährigen bis zu weniger als 20 % bei den ≥ 80 -Jährigen.

Robert Koch-Institut: [Epid Bull 36: 391–411 \(2017\)](#)

Shingrix[®], Varicella-Zoster-Virus1-Glykoprotein-E-Antigen

Phase-3-Studie an 13.900 Personen im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-70) mit 2 Impfdosen im Abstand von 2 Monaten. Cunningham et al: N Engl J Med 375: 1019–1032 (2016)

Total Vaccinated Cohort in ZOE-70



Shingrix[®], Varicella-Zoster-Virus1-Glykoprotein-E-Antigen

Phase-3-Studie an 13.900 Personen im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-70) mit 2 Impfdosen im Abstand von 2 Monaten.
Cunningham et al: N Engl J Med 375: 1019–1032 (2016)

Table 1. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in the Modified Vaccinated Cohort.*

Condition and Cohort	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy [†]
	Participants	Cases	Cumulative Follow-up Period [‡]	Incidence Rate	Participants	Cases	Cumulative Follow-up Period [‡]	Incidence Rate	
	<i>number</i>		<i>person-yr</i>	<i>cases/1000 person-yr</i>	<i>number</i>		<i>person-yr</i>	<i>cases/1000 person-yr</i>	
Herpes zoster									
ZOE-70									
Age group									
Overall	6,541	23	24,405.1	0.9	6,622	223	24,167.8	9.2	89.8 (84.2 to 93.7)
70–79 yr	5,114	17	19,346.5	0.9	5,189	169	19,247.5	8.8	90.0 (83.5 to 94.4)
≥80 yr	1,427	6	5,058.5	1.2	1,433	54	4,920.3	11.0	89.1 (74.6 to 96.2)
Year [§]									
1	6,541	2	6,464.7	0.3	6,622	68	6,511.2	10.4	97.0 (88.8 to 99.7)
2	6,379	6	6,281.0	1.0	6,372	68	6,240.4	10.9	91.3 (79.9 to 96.9)
3	6,137	9	6,043.5	1.5	6,076	48	5,943.0	8.1	81.6 (61.9 to 92.1)
4	5,898	6	5,615.9	1.1	5,776	39	5,473.2	7.1	85.1 (64.4 to 94.9)
Postherpetic neuralgia									
Pooled ZOE-70 and ZOE-50									
≥70 yr [¶]	8,250	4	30,760.3	0.1	8,346	36	30,942.0	1.2	88.8 (68.7 to 97.1)
≥50 yr	13,881	4	53,171.5	0.1	14,035	46	53,545.0	0.9	91.2 (75.9 to 97.7)

Shingrix[®], Varicella-Zoster-Virus1-Glykoprotein-E-Antigen

Table 2. Vaccine Reactogenicity and Safety Overall.

Cunningham et al: N Engl J Med 375: 1019–1032 (2016)

Time Period and Event	HZ/su Group		Placebo Group	
	<i>no. of participants/ total no.</i>	<i>% (95% CI)</i>	<i>no. of participants/ total no.</i>	<i>% (95% CI)</i>
Within 7 days after vaccination in the reactogenicity subgroup*				
Any reaction	399/505	79.0 (75.2–82.5)	149/505	29.5 (25.6–33.7)
Grade 3 reaction†	60/505	11.9 (9.2–15.0)	10/505	2.0 (1.0–3.6)
Injection-site reaction	374/505	74.1 (70.0–77.8)	50/505	9.9 (7.4–12.8)
Pain	347/505	68.7 (64.5–72.7)	43/505	8.5 (6.2–11.3)
Redness	198/505	39.2 (34.9–43.6)	5/505	1.0 (0.3–2.3)
Swelling	114/505	22.6 (19.0–26.5)	2/505	0.4 (0.0–1.4)
Grade 3 injection-site reaction† über 100 mm ø	43/505	8.5 (6.2–11.3)	1/505	0.2 (0.0–1.1)
Systemic reaction	267/504	53.0 (48.5–57.4)	127/505	25.1 (21.4–29.2)
Fatigue	166/504	32.9 (28.8–37.2)	77/505	15.2 (12.2–18.7)
Myalgia	157/504	31.2 (27.1–35.4)	41/505	8.1 (5.9–10.9)
Headache	124/504	24.6 (20.9–28.6)	55/505	10.9 (8.3–13.9)
Shivering	75/504	14.9 (11.9–18.3)	22/505	4.4 (2.7–6.5)
Fever	62/504	12.3 (9.6–15.5)	13/505	2.6 (1.4–4.4)
Gastrointestinal symptoms	55/504	10.9 (8.3–14.0)	40/505	7.9 (5.7–10.6)
Grade 3 systemic reaction† normale Aktivität verhindert	30/504	6.0 (4.1–8.4)	10/505	2.0 (1.0–3.6)

* Reports within 7 days after vaccination in the reactogenicity subgroup (a randomly selected subgroup of age-stratified participants)

Shingrix[®], Varicella-Zoster-Virus1-Glykoprotein-E-Antigen

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut (RKI)
Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut – 2018/2019

Herpes zoster

Adjuvantierter Subunit-Totimpfstoff: Seit März 2018 ist ein adjuvantierter Subunit-Totimpfstoff (Shingrix[®]) zur Verhinderung von Herpes zoster (HZ) und postherpetischer Neuralgie (PHN) für Personen ab dem Alter von 50 Jahren zugelassen. Dieser Impfstoff ist seit Mai 2018 in Deutschland verfügbar. Nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung kann die Impfung sinnvoll sein.

Bewertung: Shingrix[®]

Indikation: Vorbeugung von Herpes Zoster und postzosterischer Neuralgie bei Erwachsenen ab 50 Jahren

- **Vorteile:** Hochwirksam in allen Altersgruppen (auch über 80 Jahre)
Impfschutz ca. 4 Jahre

- **Ungeklärt:** Wirksamkeit bei immungeschwächten Patienten

- **Bruttokosten**

Shingrix [®] 1 Durchstechfl. 50 µg (2 Impfdosen)	113,40 €	226,80 €/Impfung
Zostavax [®] 1 Flasche 19400 PBE (1 Impfdosis)	178,31 €	178,31 €/Impfung

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

4.1 Anwendungsgebiete

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

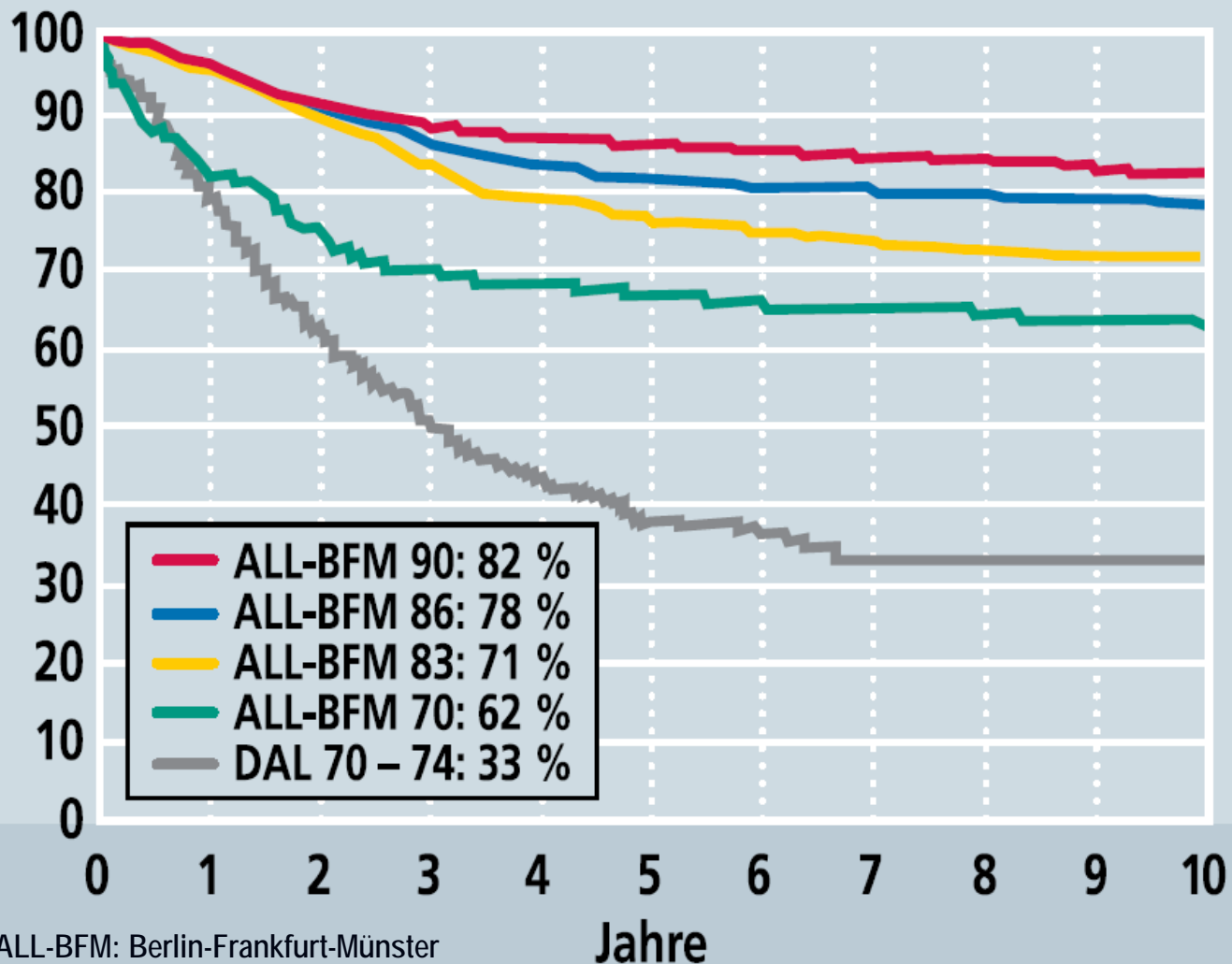
Tumorimmuntherapie mit genetisch modifizierten T-Zellen
CAR-T-Zellen (CAR → Chimärer Antigen-Rezeptor)

Akute lymphatische Leukämie

Überlebensrate bei Kindern und Jugendlichen

Überlebensrate (Prozent)

Creutzig et al: Dtsch Arztebl 100: A842-A852 (2003)



Akute lymphatische Leukämie

S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter

aktueller Stand: 04/2016

Tabelle 3: Wichtigste Zytostatika der ALL-Therapie

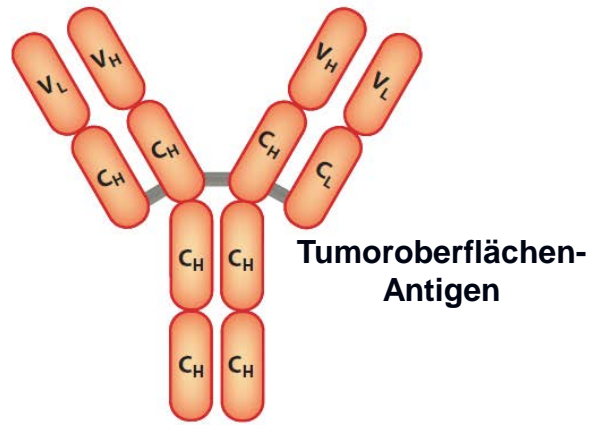
(Grundsätzlich kommt nur eine Auswahl der genannten Substanzen in festgelegter Abfolge zum Einsatz.)

Behandlungsteil*	Zytostatika
I. Induktionstherapie (5 Wo.) mit anschließender Induktionskonsolidierung (4 Wo.)	Prednison (PRED), oder Dexamethason, (DEXA), Vincristin (VCR), Daunorubicin (DNR), Asparaginase (ASP), Methotrexat (MTX), Cyclophosphamid (CPM), Cytarabin (ARA-C), 6-Mercaptopurin (MP), Etoposid, Thioguanin (TG)
II. Extrakompartimenttherapie (8 Wo.)	MP, MTX
III. Reinduktionstherapie (7 Wo.)	DEXA, ASP, Doxorubicin (DOX), VCR, ARA-C, CPM, TG)
IV. Erhaltungstherapie (bis zum Ablauf von 2 Jahren n. Diagnose)	MP (oder TG), MTX

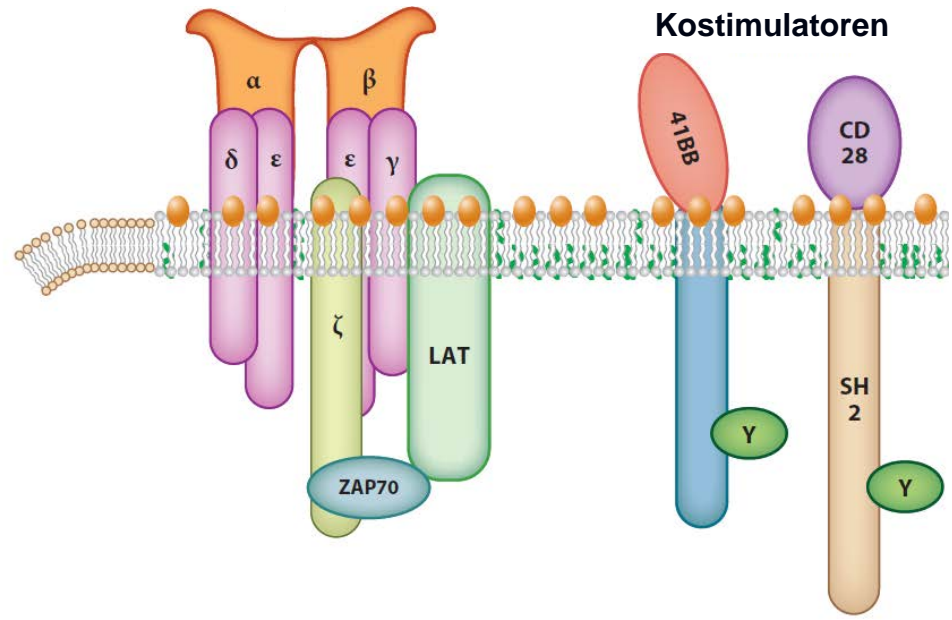
*Die Terminologie wird in den Behandlungsprogrammen unterschiedlich verwendet; die angegebenen Zeiten beziehen sich auf die Therapieabschnitte der Studien ALL-BFM (12). Wo.= Wochen

CoALL: Induktionskonsolidierung 9 bzw. 14 Wo, Extrakompartimenttherapie 4 Wo, Reinduktionstherapie 4-9 Wo

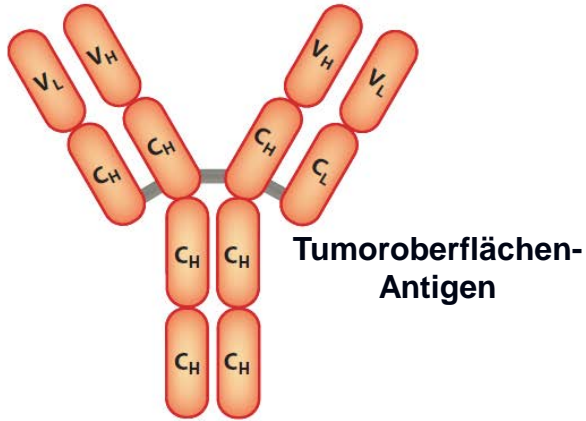
T-Zellrezeptor



Endogener T-Zellrezeptor



T-Zellrezeptor → Chimärer Antigenrezeptor

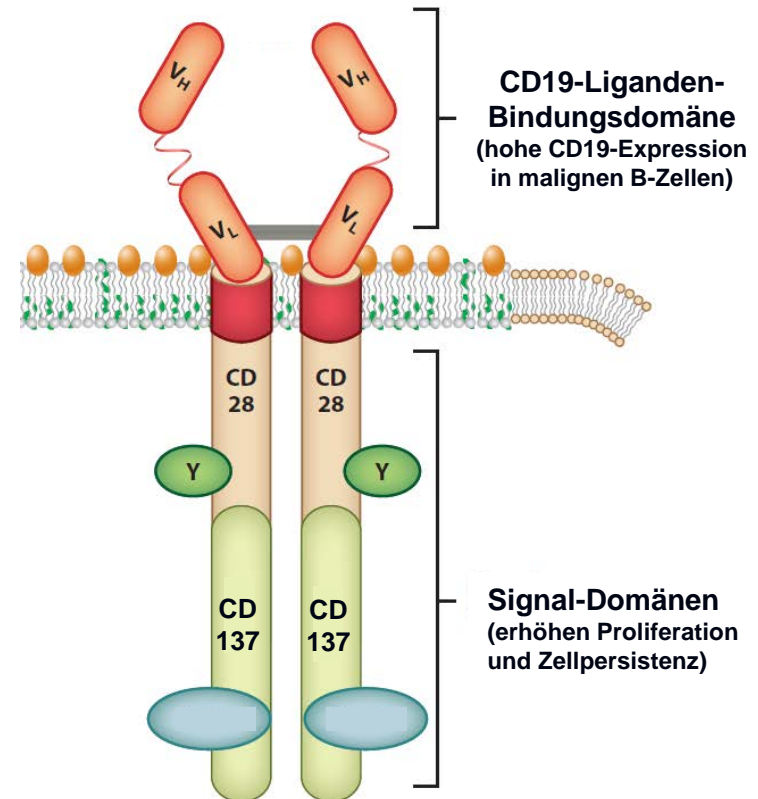
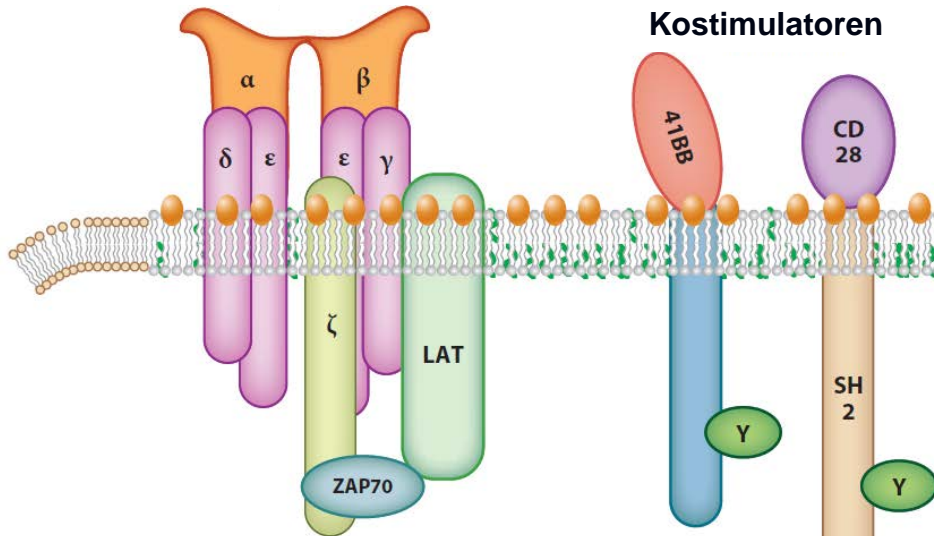


Chimäre Mischwesen der griechischen Mythologie

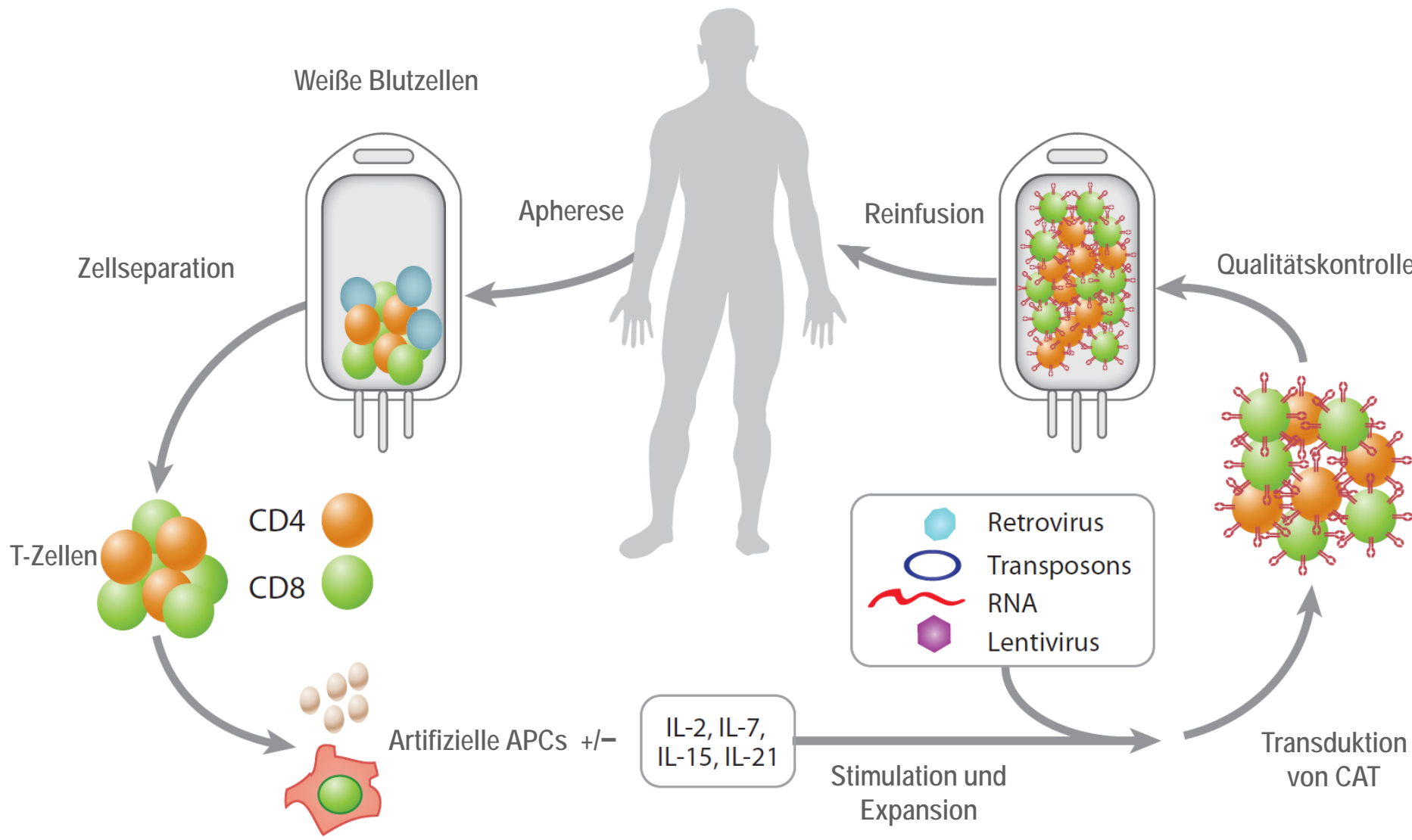


Chimärer Antigenrezeptor (CAR)

Endogener T-Zellrezeptor



Therapie mit CAR-T-Zellen



Erste Therapie mit CAR-T-Zellen

In 2010, 5-year-old Emily Whitehead was diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Though her parents were told that if you had to have a kid with cancer, ALL was the best one to have, Emily's course was hardly typical. After two rounds of chemotherapy, necrotizing fasciitis developed in both legs and she barely avoided amputation. Sixteen months later, she had a relapse. Bone marrow transplantation was recommended, but the Whiteheads, concerned about toxic effects, sought a second opinion at Children's Hospital of Pennsylvania. There they learned about a new therapy, developed by University of Pennsylvania investigators and known as CART-19, which involved genetically engineering the patient's own T cells to kill tumor cells.

Unfortunately, a clinical trial had not yet been cleared by the Food and Drug Administration (FDA), and Emily's leukemic cells were doubling daily. So Emily returned to her local hospital and received another round of intensive chemotherapy, which bought her 3 weeks but no remission. Out of options, one oncologist recommended hospice.

But her parents opted to enroll her in a study, and she became the first child to receive CART-19. As a result, not only is she now a thriving 12-year-old, but her survival helped reenergize a line of research that was nearing failure. In August 2017, the FDA approved the first chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy, Novartis's tisagenlecleucel.

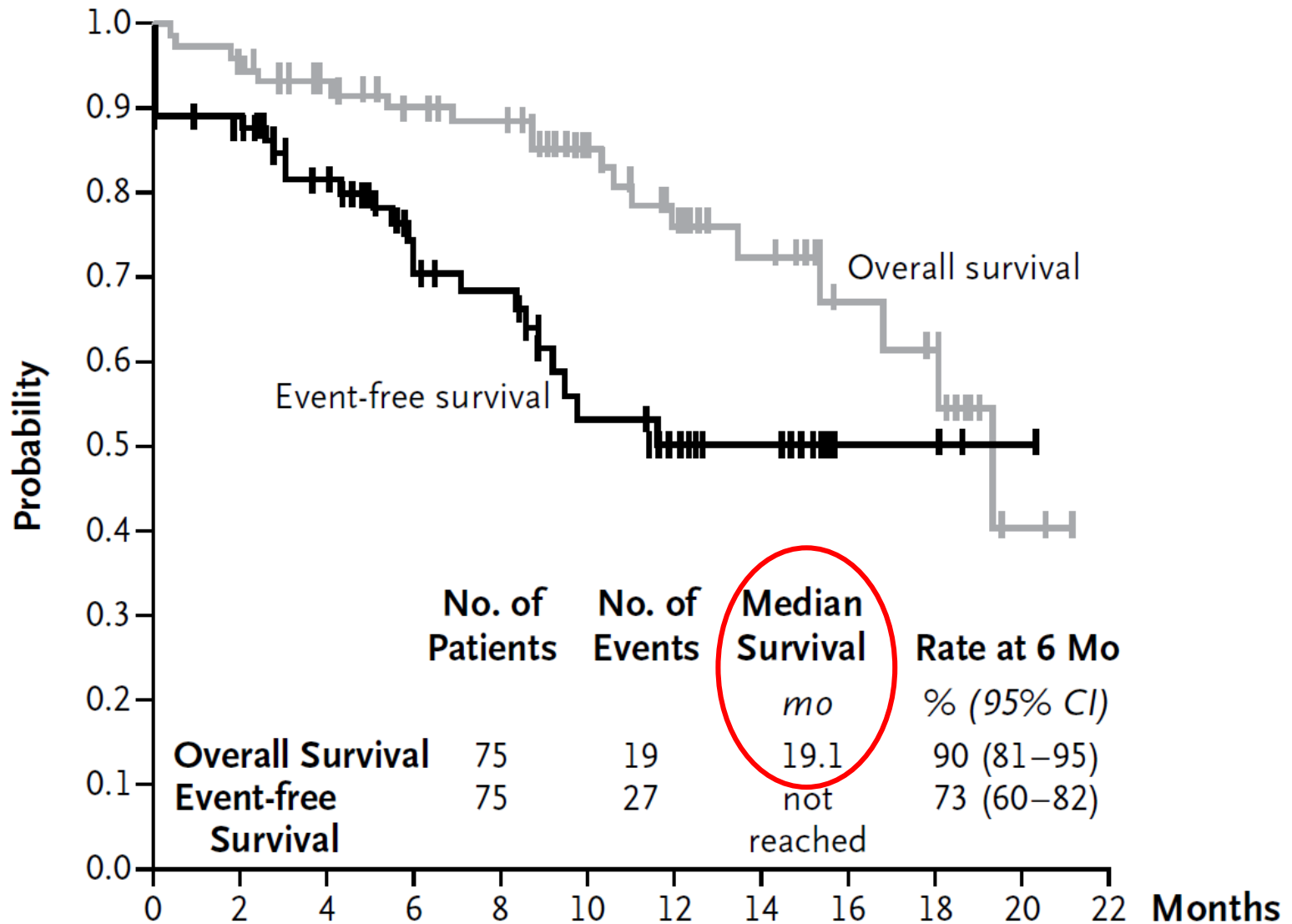
Rosenbaum CJ et al.: N Engl J Med 378: 1313–1315 (2017)



Emily Whitehead was the first child to receive CAR-T cell therapy.

Tisagenlecleucel bei ALL

Einarmige Phase-2-Studie an 75 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).
 Maude et al.: N Engl J Med 378: 439–448 (2018)



Tisagenlecleucel bei ALL

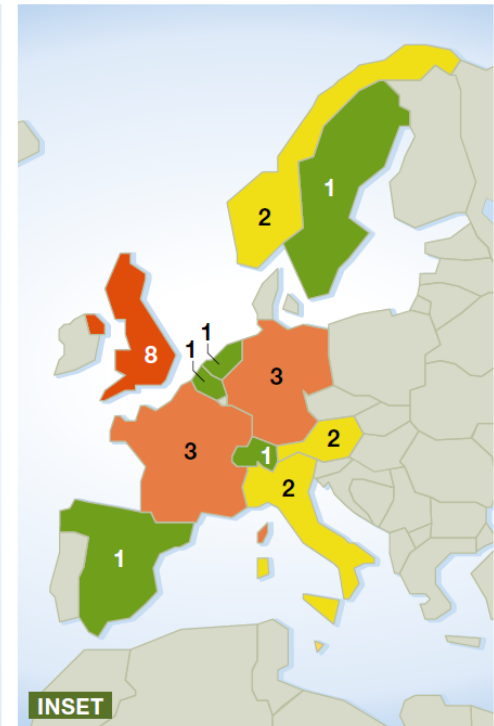
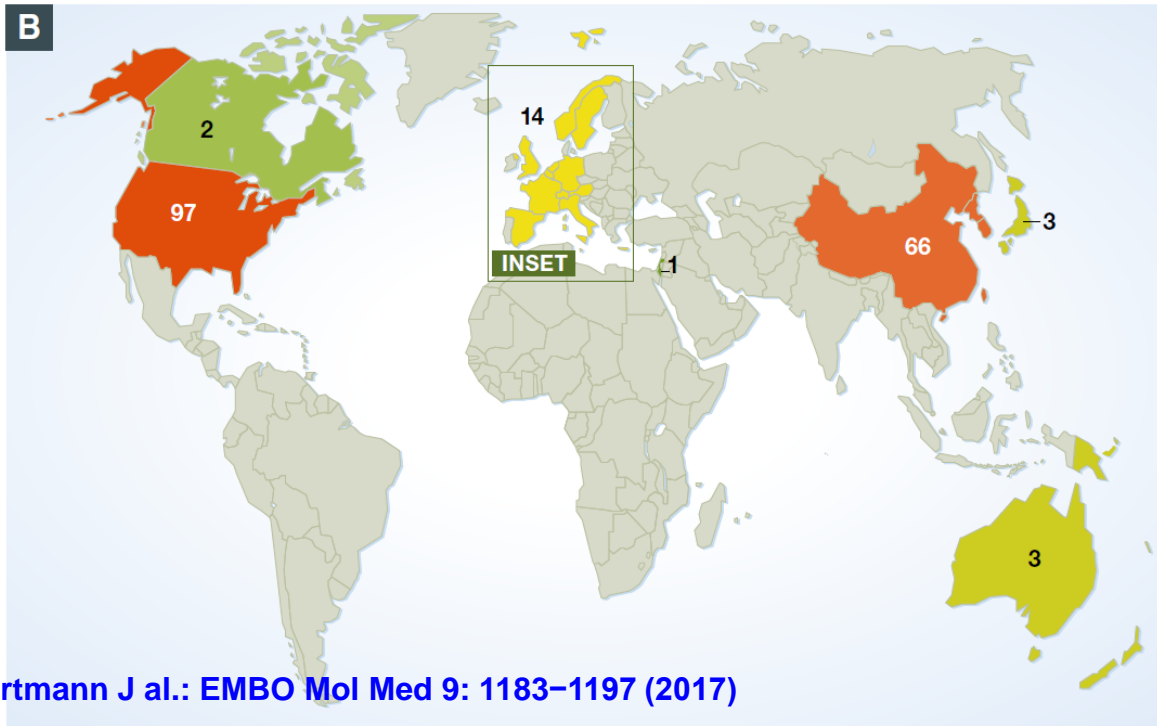
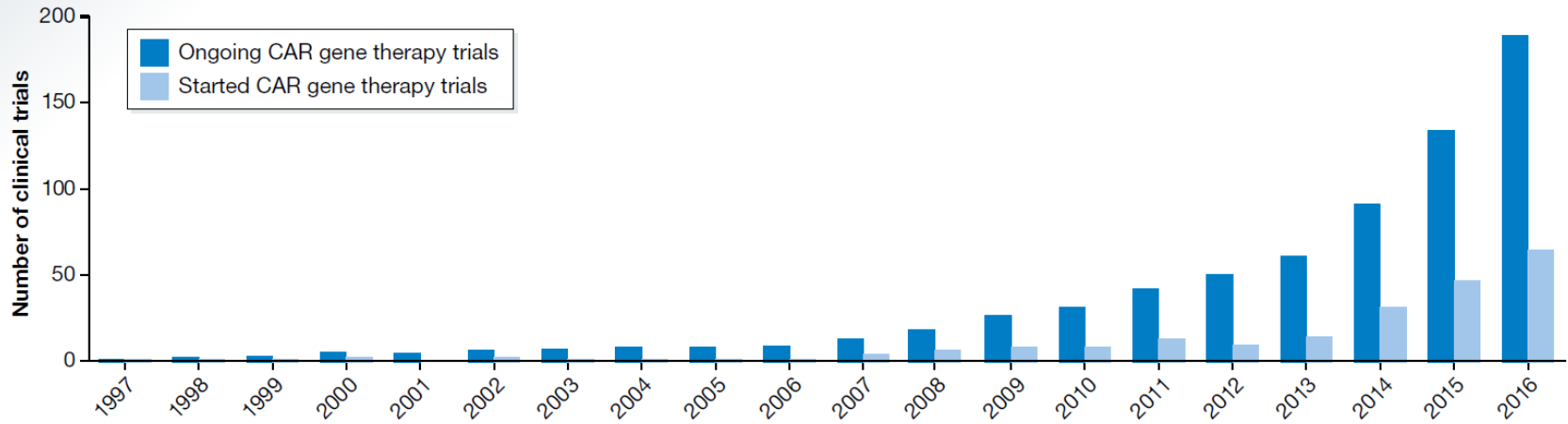
Einarmige Phase-2-Studie an 75 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).
Maude et al.: N Engl J Med 378: 439–448 (2018)

Table 3. Adverse Events of Special Interest within 8 Weeks after Infusion, Regardless of Relationship to Tisagenlecleucel.*

Type of Event	Any Grade (N = 75)	Grade 3 (N = 75)	Grade 4 (N = 75)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Any adverse event of special interest	67 (89)	26 (35)	30 (40)
Cytokine release syndrome*	58 (77)	16 (21)	19 (25)
Neurologic event	30 (40)	10 (13)	0
Infection	32 (43)	16 (21)	2 (3)
Febrile neutropenia	26 (35)	24 (32)	2 (3)
Cytopenia not resolved by day 28	28 (37)	12 (16)	12 (16)
Tumor lysis syndrome**	3 (4)	3 (4)	0

*High fever, hypotension, hypoxia, multiorgan toxicity, **hyperuricaemia, hyperphosphataemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia

Klinische Studien mit CAR-T-Zellen



Bewertung: Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Indikation: Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter **akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)**. Rezidiviertes oder refraktäres diffus **großzelliges B-Zell-Lymphom** nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

- **Vorteile:** ALL: Medianes Gesamtüberleben (19 Monate) besser als Clofarabin (3 Mo.) oder Blinatumomab (7,5 Mo.).
- **Nachteile:** Geringere Wirksamkeit als Erstlinien-Chemotherapie (84% Gesamtüberleben nach 10 Jahren), schwere Nebenwirkungen (Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom).
- **Bruttokosten**
Kymriah® 2,5x10⁶ bis 2,5x10⁸ CAR-positive T-Zellen Infusionsdispersion **475.000 US-\$**