

Eine Einmal-Gentherapie zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie

— Die spinale Muskelatrophie (SMA) wird meist durch homozygote Deletionen im Gen Survival-of-Motoneuron 1 (SMN1) verursacht, die zu einer irreversiblen Degeneration von Motoneuronen führen. Mit dem Gentherapeutikum Onasemnogen-Abepravovec (Zolgensma®) von Novartis Gene Therapies steht in Deutschland seit Juli 2020 eine Einmal-Gentherapie zur Verfügung, die an der genetischen Ursache der SMA ansetzt. Durch die Gentherapie wird das funktionslose oder fehlende SMN1-Gen in den Motoneuronen ersetzt, was das Fortschreiten der Krankheit aufhalten kann. In mehreren klinischen Studien wurde für Onasemnogen-Abepravovec ein bedeutender therapeutischer Nutzen bei günstigem Sicherheitsprofil dokumentiert. Die häufigste Nebenwirkung war eine vorübergehende Erhöhung der Transaminasewerte. An der einarmigen Phase-III-Studie STRIVE-US etwa nahmen 22 symptomatische Patienten mit SMA Typ 1 im Alter unter sechs

Monaten teil. 10,5 Monate nach der Einmal-Gentherapie waren 95,5% von ihnen ereignisfrei. Dies war bei einem natürlichen Krankheitsverlauf noch nie beobachtet worden. Ein Ereignis war definiert als Tod oder permanente Beatmung. 81,1% der Kinder benötigten im Alter von 18 Monaten keine Beatmungsunterstützung. Bereits einen Monat nach der Behandlung war der CHOP-INTEND-Score, mit dem Verbesserungen der motorischen Funktion erfasst werden, bei allen Kindern um 6,9 Punkte und nach drei Monaten um 11,7 Punkte gestiegen.

Erstmals wurde in dieser Studie auch die Entwicklung verbindlich als Endpunkt berücksichtigt. Dieser Endpunkt setzte sich zusammen aus den Komponenten konstante, altersgemäße Gewichtszunahme, Füttern ohne Hilfe sowie der Fähigkeit, dünne Flüssigkeiten zu schlucken. Im Alter von 18 Monaten erreichten ihn neun der 22 Kinder (40,9%).

Dr. Silke Wedekind

Wirksame Anfallskontrolle beim therapieschwierigen Dravet-Syndrom

— Die Behandlung des Dravet-Syndroms, einer seltenen, genetisch bedingten und im frühen Kindesalter beginnenden epileptischen Enzephalopathie, ist schwierig, da sehr häufig eine Therapieresistenz besteht. Fenfluramin als Lösung zum Einnehmen (Fintepla® 2,2 mg/ml) von Zogenix ist eine neue Option, um die Anfallshäufigkeit zu reduzieren. Das serotoninerg wirkende Antiepileptikum wurde im Dezember 2020 zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika bei Patienten ab einem Alter von zwei Jahren zugelassen und ist seit Februar 2021 in Deutschland erhältlich.

Wichtige Grundlage für die Zulassung waren die Ergebnisse aus drei randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien sowie die Sicherheitsdaten der Zwischenanalyse einer laufenden nicht verblindeten Verlängerungsstudie. Teilgenommen hatten Patienten mit Dravet-Syndrom, deren Anfälle mit

mindestens einem Antiepileptikum oder einer anderen Art von Epilepsiebehandlung nur unzureichend kontrolliert werden konnten.

Ein wichtiger Endpunkt war die Veränderung der mittleren monatlichen Frequenz konvulsiver Anfälle („monthly convulsive seizure frequency“, MCSF) gegenüber dem Ausgangswert. In der Studie, in der Stiripentol-naive Patienten Fenfluramin oder Placebo zusätzlich zu einem bestehenden Behandlungsregime erhalten haben, wurde eine klinisch bedeutsame Reduktion der MCSF ($\geq 50\%$) erreicht.

Die MCSF reduzierten sich bei einer täglichen Dosierung von 0,7 mg/kg KG Fenfluramin um 68% und um 38% unter 0,2 mg/kg KG Fenfluramin, unter Placebo hingegen lag die Reduktion bei 12%. Darüber hinaus ließ sich unter Fenfluramin eine deutliche Zunahme der Zahl anfallsfreier Tage beobachten.

Dr. Silke Wedekind

Dreifachkombination bei zystischer Fibrose

— Die autosomal-rezessiv vererbte Multiorganerkrankung zystische Fibrose (CF) zeichnet sich durch die Produktion von zähem Schleim aus, der die Atemwege belegt und die Funktion verschiedener Drüsen stört. Ursächlich sind Mutationen im Gen Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), wobei die F508del-Mutation am häufigsten auftritt. Folge dieser Mutation ist eine zu geringe Aktivität sowie reduzierte Menge des CFTR-Proteins an der Zelloberfläche. Mit CFTR-Modulatoren lässt sich die Gesamtaktivität des CFTR-Proteins erhöhen.

Die Triple-Therapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX; Kaftrio®) von Vertex ist zugelassen für alle CF-Patienten ab zwölf Jahren und mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen. Die empfohlene Dosis beträgt zwei Tabletten der Dreifachkombination morgens und eine Tablette IVA 150 mg (Kalydeco®) abends. Die Zulassung für die Dreifachkombination plus IVA beruht auf drei Phase-III-Studien, in denen eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion sowie eine Reduktion der akuten Exazerbationsrate nachgewiesen wurden. Zudem nahm die Schweißchlorid-Konzentration ab und die lungenfunktionsbezogene Lebensqualität verbesserte sich.

Dr. Thomas Meißner

Kandidaten für den Galenus-Preis 2021

Der Galenus-von-Pergamon-Preis wird für herausragende Arzneimittelinnovationen vergeben. Seit 2014 wird der Preis für die drei Kategorien „Primary Care“, „Specialist Care“ und „Orphan Drugs“ ausgeschrieben. Mit dem Preis in Form einer Medaille wird ein zugelassenes und auf den Markt gebrachtes innovatives Medikament ausgezeichnet. Über die Preisvergabe entscheidet eine Jury aus unabhängigen Wissenschaftlern, Medizinern oder Pharmazeuten. Überreicht wird der Preis bei einem Festakt am 21. Oktober 2021 in Berlin.