

# Latuda® (Lurasidon)

[Latuda](#) ist ein atypisches Antipsychotikum was zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt wird.

## Zugelassene Indikation:

[Latuda](#)® ist zugelassen zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren.

## Bewertung

[Latuda](#)® ([Lurasidon](#)) war in den drei für das Zulassungsverfahren akzeptierten klinischen Studien einer Placebobehandlung in der Reduzierung von Schizophrenie-Symptomen (PANSS-Gesamtwerte) nach sechs Wochen überlegen. Die Ergebnisse waren jedoch für einzelne Dosierungsstärken uneinheitlich, so dass eine konsistente Dosis-Wirkungs-Beziehung fehlt. In zwei der drei Zulassungsstudien wurde auch eine aktive Kontrolle (Quetiapin XR, [Olanzapin](#)) geprüft. Ein statistischer Vergleich mit Lurasidon war nicht vorgesehen. Numerisch war die Wirkung von [Lurasidon](#) auf den primären Endpunkt geringer als die der Vergleichstherapien. Das Spektrum der Nebenwirkungen erscheint zum jetzigen Zeitpunkt in etwa mit dem anderer Antipsychotika vergleichbar. Es wäre daher möglich, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lurasidon gegenüber dem anderer Antipsychotika unterlegen ist.

## Pharmakologie und klinische Studien

[Lurasidon](#) ist ein hochaffiner Antagonist an Dopamin-D2- und Serotonin-5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Hierin ist es vielen neueren Antipsychotika ähnlich. Eine Besonderheit sind der Antagonismus an 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren und der Partialagonismus an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren. [Lurasidon](#) bindet zudem an  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren, mit mäßiger Affinität auch an  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2A$ -Adrenozeptoren. Die Wirkung auf 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren, Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoren und muskarinische Acetylcholinrezeptoren ist zu vernachlässigen.

Zur Zulassung wurden fünf doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) vorgelegt, von denen das CHMP drei als pivotale Studien akzeptierte und zwei aufgrund von hohen Abbruchraten und kleinen Populationen nur einen niedrigen Stellenwert einräumte.

In den akzeptierten Studien D1050229, D1050231 und D1050233 wurden je 489 (ITT-Population), 473 und 482 Patienten eingeschlossen, bei denen seit mindestens einem Jahr eine Schizophrenie vorlag; sie mussten in den zwei Monaten vor Rekrutierung eine akute psychotische Exazerbation erlitten haben und mindestens 80 Punkte in der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) aufweisen. Primärer Endpunkt war jeweils die Veränderung in der PANSS gegenüber Baseline nach sechs Wochen. Die nachfolgend angegebenen Wertestellen die Differenz zu den Veränderungen unter Placebo dar.

In Studie D1050229 wurden [Lurasidon](#) 40 mg, 80 mg und 120 mg 1 x täglich gegen Placebo getestet. Nur im 80-mg-Behandlungsarm zeigte sich signifikante Überlegenheit

von [Lurasidon](#) (–6,4 Punkte; 95 % Konfidenzintervall [CI] –11,3 bis –1,5;  $p = 0,011$ ). Weder die 40 mg (–2,1 Punkte; 95 % CI –7,0 bis +2,8;  $p = 0,394$ ) noch die 120 mg Dosierung (–3,5 Punkte; 95 % CI –8,4 bis +1,4;  $p = 0,163$ ) warden Scheinbehandlung in der Reduzierung der PANSS-Werte überlegen.

In Studie D1050231 wurden ebenfalls [Lurasidon](#) 40 mg, 120 mg und [Olanzapin](#) 15mg 1 x täglich gegen Placebo getestet. Der [Olanzapin](#)-Arm diente nur der Frage der Assay-Sensitivität, ein Vergleich mit [Lurasidon](#) (z. B. Testung der Nichtunterlegenheit) war nicht vorgesehen. Sowohl [Lurasidon](#) 40 mg (–9,7 Punkte; 95% CI –15,3 bis –4,1;  $p < 0,001$ ) als auch 120 mg (–7,5 Punkte; 95 % CI –13,4 bis –1,7;  $p = 0,011$ ) waren signifikant besser wirksam als Placebo. Der numerisch größte Rückgang der PANSS-Werte zeigte sich jedoch im [Olanzapin](#)-Arm (–12,6 Punkte; 95 % CI –18,2 bis –7,1;  $p < 0,001$ ).

in Studie D1050233 wurden [Lurasidon](#) 80 mg, 120 mg sowie Quetiapin XR 600mg 1 x täglich gegen Placebo getestet. Auch in dieser Studie diente der Quetiapin Arm nur der Frage der Assay-Sensitivität. Sowohl [Lurasidon](#) 80 mg (–11,9 Punkte; 95 % CI –16,9 bis –6,9;  $p < 0,001$ ) als auch 120 mg (–16,2 Punkte; 95 % CI –21,2 bis –11,2;  $p < 0,001$ ) waren signifikant besser wirksam als Placebo. Auch in dieser Studie war der numerisch größte Rückgang der PANSS-Werte im Quetiapin-Arm zu beobachten (–17,5 Punkte, 95 % CI –22,2 bis –12,4;  $p < 0,001$ ).

Somit waren die Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunkts für die einzelnen Dosierungen uneinheitlich, es zeigte sich keine konsistente Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Veränderung im CGI und unterschiedliche Auswertungen des PANSS waren unter den sekundären Endpunkten. Als „tertiäre/weitere Endpunkte“ wurden mehrere unterschiedlich definierte Ansprechraten berichtet. Aus Sicht des CHMP stellt ein Rückgang im PANSS-Summenscore von mindestens 30 % eine klinisch relevante Veränderung dar. Eine entsprechende Analyse, in der Studienabbrucher als Nonresponder gewertet wurden, zeigte, dass Patienten unter [Olanzapin](#), Quetiapin und [Lurasidon](#) 160 mg signifikant häufiger Verbesserungen von  $\geq 30$  % erreichten als unter Placebo. Unter der 40-mg- und der 80-mg-Dosierung waren die Ansprechraten nur in jeweils einer von zwei Studien besser als unter Placebo, während sich unter 120 mg [Lurasidon](#) in keiner der Studien ein signifikanter Effekt zeigte.

In zwei Studien zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von [Lurasidon](#) 40 bis 160 bzw. 120 mg/d wurde Nichtunterlegenheit gegenüber Quetiapin XR 200 bis 800mg/d (Studie D1050234), aber geringere Wirksamkeit im Vergleich mit Risperidon 2 bis 6 mg/d (Studie D1050237) in der Reduzierung der Rückfallwahrscheinlichkeit über einen Zeitraum von zwölf Monaten gezeigt. Die Effekte von [Lurasidon](#) auf die Blutfette und den Blutzucker waren eher gering und die Gewichtszunahme moderat. Damit scheint [Lurasidon](#) weniger metabolische Nebenwirkungen als etwa [Olanzapin](#) und Quetiapin aufzuweisen; dies bedarf jedoch weiterer Bestätigung durch vergleichende klinische Langzeitstudien. Das übrige Spektrum der Nebenwirkungen war insgesamt mit dem anderer neuerer Antipsychotika vergleichbar. Übelkeit und Erbrechen trat jedoch häufiger auf, die extrapyramidale Störung Akathisie zählte mit 12,9 % zu den häufigsten Nebenwirkungen. Zudem gilt es das Risiko von Interaktionen mit starken CYP-3A4-Hemmern und -Induktoren zu berücksichtigen

(Kontraindikationen).

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Sehr häufig (? 1/10): Akathisie, Somnolenz.

Das Nebenwirkungsspektrum ähnelt dem vieler neuerer Antipsychotika. Für eine Auflistung der Nebenwirkungen und ihrer Häufigkeit siehe Fachinformation.

### **Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise/Interaktionen:**

[Lurasidon](#) und sein aktiver Metabolit werden hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung

- mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Diltiazem, Erythromycin u. a.) kann die Exposition gegenüber [Lurasidon](#) wahrscheinlich um das 2–5-Fache erhöhen
- mit dem CYP3A4-Hemmer Grapefruitsaft sollte vermieden werden
- mit geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren (z. B. Prednison oder Modafinil u. a.) führt bis zu zwei Wochen nach deren Beendigung zu einer < 2-fachen Verringerung der Exposition von [Lurasidon](#). Die Wirkung von [Lurasidon](#) sollte in diesen Fällen überwacht werden. Eine Dosisanpassung kann notwendig werden.
- mit Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, führte zu einer < 1,5-fach erhöhten Exposition von Midazolam
- mit CYP3A4-Substraten die eine enge therapeutische Breite besitzen (z. B. Terfenadin, Ergotamin u. a.) wird eine Überwachung empfohlen.

### **Kontraindikation:**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin etc.) und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital u. a.). Warnhinweise:
- Vorsicht bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung; bei QT-Zeitverlängerung in der Familienanamnese; bei Hypokaliämie; in Kombination mit Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern; bei Krampfanfällen oder herabgesetzter Anfallsschwelle; bei älteren Patienten mit Demenz und Risikofaktoren für einen Schlaganfall.
- Folgende klinische Überwachung wird empfohlen/sollte stattfinden: der Suizidalität bei Patienten mit hohem Risiko für Suizidalität; des Blutzuckers bei Diabetikern oder Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren; der Vitalparameter bei Patienten mit Risiko für eine orthostatische Hypotonie; des Gewichts.
- Folgende Risiken sollten berücksichtigt werden: die Verschlechterung der Krankheitssymptome bei Patienten mit Morbus Parkinson, Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie.

### **[Lurasidon \(Latuda\)](#) – vom deutschen Markt genommen**

Veröffentlicht am [13.01.2016](#)

Wir hatten am 27.03.2014 in den Kompendium-News über die Zulassung von [Lurasidon](#)

zur Schizophrenie-Behandlung in der EU berichtet (s. auch Kompendium, 10.A., S. 406-408). Seit November 2014 stand [Lurasidon](#) (Handelsname [Latuda](#)) auch in Deutschland zur Behandlung von Erwachsenen mit Schizophrenie zur Verfügung.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in einer Dossierbewertung überprüft, ob [Lurasidon](#) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ([Amisulprid](#), [Aripiprazol](#), [Olanzapin](#), [Paliperidon](#), Quetiapin, [Risperidon](#), Ziprasidon; Vergleich v.a. mit [Risperidon](#)) einen Zusatznutzen bei der Akutbehandlung und der Rückfallprophylaxe bietet. Mittlerweile hat auch die entsprechend des AMNOG-Verfahrens in Deutschland für Neuzulassungen vorgesehene Zusatznutzenprüfung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden und keinen Zusatznutzen gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien bei der Akutbehandlung und der Rückfallprophylaxe festgestellt (Beschluss vom 16.04.2015).

Für die Bewertung der Akutbehandlung (Vergleiche mit [Risperidon](#), [Olanzapin](#) oder Quetiapin XR) waren laut G-BA die vorgelegten Studien nicht hinreichend aussagekräftig, bei der Rückfallprophylaxe wurde das Studienziel (Nichtunterlegenheit gegenüber [Risperidon](#)) nicht erreicht. Der Hersteller (Takeda) nahm das Präparat am 01.03.2015 vom deutschen Markt. Im ärztlich begründeten Einzelfall können Patienten auch von der GKV die Kostenerstattung nach Antrag für [Lurasidon](#) ggf. erhalten, das Präparat ist als EU-Import (z.B. Dänemark) offensichtlich weiterhin erhältlich.

#### Literatur

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/147/>

<https://www.iqwig.de/de/presse/pres...elegt.6543.html>