

Dimethylfumarat – wirksame Option für die Langzeittherapie der RRMS

Intensive Forschung und erweiterte Therapieerfahrungen haben das Verständnis der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) erheblich vertieft. Möglichst frühzeitig eingesetzte innovative Wirkstoffe erlauben eine immer effektivere Behandlung, so dass die Freiheit von klinischer und messbarer Krankheitsaktivität inzwischen ein realistisches Ziel geworden ist. Mit dem oralen Dimethylfumarat (DMF; Tecfidera®) steht ein Medikament zur Verfügung, das für die Langzeitbehandlung therapienaiver wie vorbehandelter Patienten eine wirksame Option darstellt. Dies belegen u. a. aktuell beim 31. ECTRIMS-Kongress vorgestellte Studiendaten über bis zu sechs Jahre.

Derzeit werden drei Kriterien als zentrale Therapieziel-Parameter bei RRMS postuliert: a) Freiheit von klinischen Schüben (über mindestens ein Jahr andauernd), b) Freiheit von Behinderungsprogression (bestätigt nach zwölf und/oder 24 Wochen) und c) Freiheit von messbarer MS-Aktivität im MRT¹ (Abb. 1). Durch das breite Therapieangebot lässt sich die Versorgungsqualität der Patienten heute durch individuell ausgewählte Medikamente erhöhen. Die individuelle Auswahl kann auch die Adhärenz verbessern.

Orale Therapieoption DMF

Orale Therapien wie das 2014 zugelassene DMF^{2,3} können dazu entscheiden

beitragen.⁴ DMF erweitert die Behandlung erwachsener RRMS-Patienten um eine orale Therapieoption mit starker und anhaltender Wirksamkeit auf klinische und paraklinische Endpunkte^{5,6} und erfasster Sicherheit und Verträglichkeit über nunmehr sechs Jahre.⁷ In den beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien DEFINE² (n = 1234) und CONFIRM³ (n = 1417) über zwei Jahre hatten die Patienten DMF, Placebo [PBO] oder Glatirameracetat [GA] erhalten. Ein Teil der Patienten beider Studien nimmt an der noch laufenden, auf acht Jahre angelegten Verlängerungsstudie ENDORSE teil, in der die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von DMF weiter geprüft werden. Die Teilnehmer mit auswertbaren MRT-Untersuchungen bildeten die „MRT-Kohorten“. Dass DMF eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität über sechs Jahre ermöglichen kann – unabhängig davon, ob die Patienten neu diagnostiziert oder zuvor mit verlaufsmodifizierenden Therapien behandelt wurden – zeigen beim ECTRIMS präsentierte Daten.

Niedrige MRT-Last über 6 Jahre ...

Resultate einer unabhängigen Kohortenstudie⁸ zeigen, dass eine Korrelation zwischen Läsionslast und Krankheitsverlauf, gemessen an der Behinderungsprogression, besteht. Unter DMF haben Patienten mit geringerer Zunahme der T2-Läsionslast in den ersten fünf Erkrankungs-

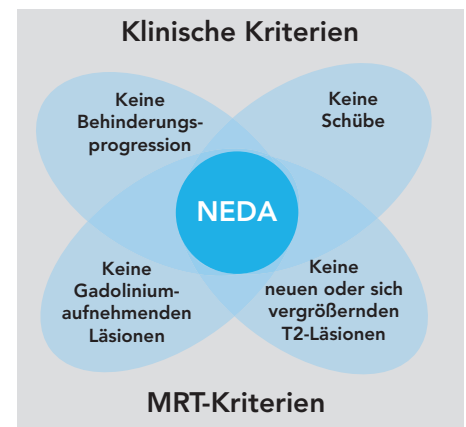


Abb. 1: Kriterien für die Freiheit von klinischer und mittels MRT messbarer Krankheitsaktivität („No evidence of disease activity“, NEDA).¹

jahren einen günstigeren Verlauf. Die Sechsjahresdaten⁹ der MRT-Kohorte (n = 745) aus DEFINE, CONFIRM und ENDORSE zeigen, dass nach sechs Jahren kontinuierlicher DMF-Therapie (n = 211) 73% der Patienten keine neuen/vergrößerten T2-Läsionen aufwiesen (Abb. 2).

... und langfristig stabiler EDSS

Der langfristige Nutzen der kontinuierlichen Therapie mit Senkung der T2-Läsionslast spiegelt sich auch in der Behinderung wider: Bei kontinuierlich mit DMF behandelten Patienten blieb der EDSS-Wert in ENDORSE über sechs Jahre konstant niedrig, und hatte sich im Durchschnitt vs. Baseline sogar verbessert (Abb. 3).¹⁰

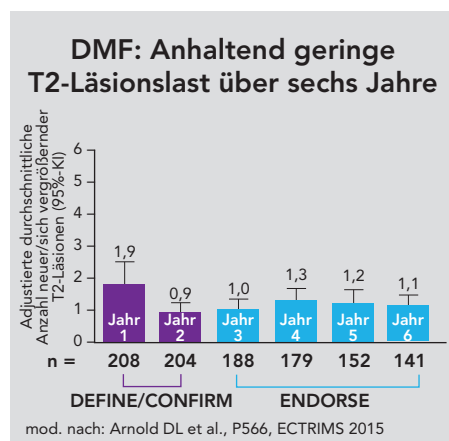


Abb. 2 In den MRT-untersuchten Patienten der Studien DEFINE, CONFIRM und ENDORSE hält DMF (240 mg; zweimal täglich) die T2-Läsionslast über 6 Jahre anhaltend niedrig.

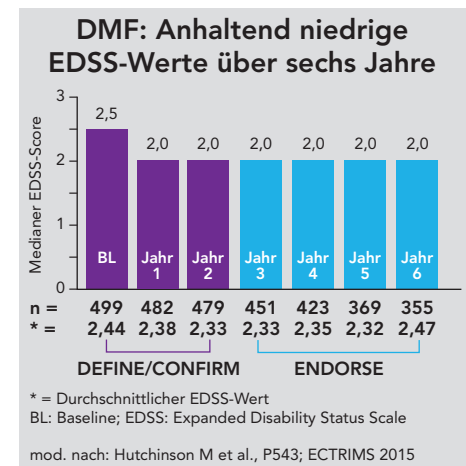


Abb. 3 Die niedrige T2-Läsionslast unter DMF (zweimal täglich 240 mg) spiegelt sich u. a. in den konstant niedrigen EDSS-Werten wider, die sich initial vs. Baseline sogar verbesserten.

Wirksam bei IFN-Vorthherapie ...

Post hoc wurden die Therapieeffekte von DMF bei den 224 Teilnehmern untersucht, die vor Randomisierung mindestens drei Monate lang mit Interferon (IFN) behandelt worden waren und eine geringe Aktivität (< 2 Schübe im Jahr vor Einschluss/≥ 1 Gd+-Läsion 6 Wochen vor Randomisierung in DEFINE/CONFIRM) aufwiesen.¹¹ Danach profitieren die 113 Patienten von DMF nach zwei Jahren mit einer hohen, vs. PBO (n = 112) signifikant stärkeren Schubratenreduktion von 55% (Rate Ratio: 0,452; p = 0,0009). In der MRT-Kohorte dieser Patienten bewirkte DMF (n = 49) außerdem eine gegenüber PBO (n = 52) starke Reduktion der MS-Aktivität: Die Zahl an Gd+-Läsionen war um 95%, die an T2-Läsionen um 91% und die an T1-Läsionen um 80% verringert (je p < 0,0001). Mit der Einschränkung, dass dies eine post-hoc-Analyse und die Patientenzahl gering ist, sprechen diese Resultate dafür, dass DMF auch für jene Patienten eine wirksame Therapie darstellt, die wegen geringfügiger Krankheitsaktivität früh im Verlauf von IFN auf DMF wechseln.

... und bei Vorbehandlung mit GA

In der ITT-Population der Studie CONFIRM hatten 359 Patienten DMF, 350 GA und 363 Placebo erhalten, die MRT-Kohorte umfasste 169, 175 und 167 Patienten. Wie beim ECTRIMS präsentierte Daten zeigen, reduziert DMF auch vs. GA über zwei Jahre signifikant das Risiko für eine „Inflammatorische Krankheitsaktivität“, gemessen an Schub und/oder Gd+-Läsion oder neue/vergrößerte T2-Läsion.¹² Den Endpunkt aus zwei Parametern (ohne Schub/Gd+-Läsion) erreichten unter DMF vs. GA signifikant mehr Patienten: in Woche 0–24 (70 vs. 60%), Woche 24–48 (61 vs. 48%) und Woche 48–96 (48 vs. 40%). Die Hazard Ratio [HR] unter DMF betrug 0,71 (p = 0,0237).

Anhaltende Langzeitwirksamkeit

Die Sechsjahresdaten einer integrierten Post-hoc-Analyse¹³ der Studien DEFINE, CONFIRM und ENDORSE zeigen im

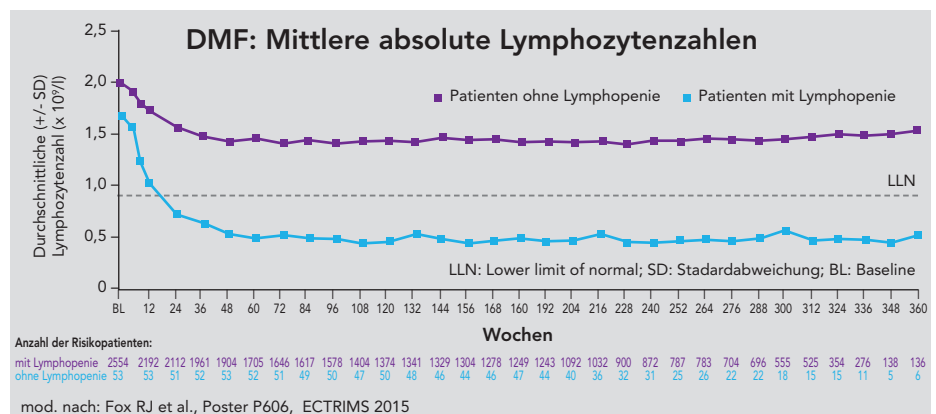


Abb. 4 Mittlere absolute Lymphozytenzahlen über 360 Wochen bei RRMS-Patienten mit einer ≥ 6 Monate persistierenden Lymphopenie (Zellzahl < 0,5 x 10⁹/l) vs. allen anderen Patienten.

Durchschnitt anhaltende Effekte der DMF-Langzeitbehandlung auf Schubrate und Behinderungsprogression bei neu diagnostizierten MS-Kranken. Bei diesen Patienten (sechs Jahre DMF/DMF) blieb die ARR über mit 0,14 (0,10–0,19) gering. Die Risikoreduktion gegenüber Patienten, die erst im dritten Jahr von Placebo auf DMF umgestellt worden waren (PBO/DMF ARR: 0,17), betrug 19% (HR: 0,81; p = 0,3988). Die Langzeitwirksamkeit betraf auch die Behinderungsprogression: 84,3% der Patienten mit kontinuierlicher DMF-Therapie sind nach sechs Jahren ohne (über 24 Wochen bestätigte) EDSS-Progression; die Risikoreduktion gegenüber den PBO/DMF-Patienten (progressionsfrei: 75,7%) betrug signifikante 49% (HR: 0,51; p = 0,0397).

Über 6 Jahre erfasste Sicherheit

Die auf dem ECTRIMS vorgestellte Langzeit-Sicherheitsanalyse⁷ der Studien DEFINE, CONFIRM und ENDORSE belegt ein weiterhin günstiges Nutzen-Risiko-Profil von DMF über sechs Jahre. Unter den Patienten, die für mindestens sechs Monate mit DMF behandelt wurden (n = 2098), zeigten mit einem Anteil von 2,5% wenige Patienten Lymphozytenzahlen, die über mindestens sechs Monate unterhalb von 500 Zellen/μl lagen (Abb. 4).¹⁴ Die Lymphozytenzahlen sollten laut Fachinformation unter Therapie mit DMF anhand des Differenzialblutbildes regelmäßig kontrolliert werden.⁶ Laut Pozilli et al.⁷ ist kein erhöhtes Risiko für schwere opportunistische Infektionen unter DMF zu beob-

achten, mit Ausnahme von sehr seltenen Fällen einer PML bei anhaltender Lymphopenie.

Fazit: DMF – Wertvolle orale Langzeittherapie-Option

Aktuelle Daten vom ECTRIMS bestätigen, dass DMF eine wirksame Behandlungsoption für therapienaive wie mit IFN oder GA vorbehandelte RRMS-Patienten darstellt. Sie belegen auch, dass frühzeitig und kontinuierlich behandelte Patienten stärker von DMF profitieren, als jene, die erst verzögert auf DMF eingestellt werden. Zudem zeigen Daten über inzwischen sechs Jahre, dass DMF mit seiner anhaltenden Wirksamkeit und erfassten Sicherheit über nunmehr sechs Jahre auch eine effektive Option für die Langzeittherapie der RRMS ist.

Literatur

- 1 Gold R et al., Nervenheilkunde 2015; 34: 915–923
- 2 Gold R et al., N Engl J Med 2012; 367: 1098–1107
- 3 Fox RJ et al., N Engl J Med 2012; 367: 1087–1097
- 4 Utz KS et al., Ther Adv Neurol Disord 2014; 7(6): 26–75
- 5 Vignietta V et al., Ann Clin Transl Neurol 2015; 2(2): 103–118
- 6 Fachinformation Tecfidera®, Stand: Oktober 2014
- 7 Pozilli C et al., Poster P544, 31. ECTRIMS 2015
- 8 Brex PA et al., N Engl J Med 2002; 346: 158–164
- 9 Arnold DL et al., Poster P566, 31. ECTRIMS 2015
- 10 Hutchinson M et al., Poster P543, 31. ECTRIMS 2015
- 11 Fernández O et al., Poster EP1318, 31. ECTRIMS 2015
- 12 Kremenchutzky M et al., Poster P1063, 31. ECTRIMS 2015
- 13 Marantz JL et al., Poster P564, 31. ECTRIMS 2015
- 14 Fox RJ et al., Poster P606, 31. ECTRIMS 2015

Impressum

Herausgeber: GfI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GfI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Quelle u. a. Diverse Poster beim 31. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 7.–10. Okt. 2015, Barcelona
Druck: Vogel Druck, Hohenberg
© 2015 GfI

Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning