

## **Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) Neue Praxisdaten untermauern Stellenwert von Tecfidera® bei schubförmig remittierender MS**

Mannheim (22. September 2016) - Neue Daten über einen Zeitraum von bis zu 7 Jahren aus dem Praxisalltag stützen die bekannte starke<sup>1</sup> und langanhaltende Wirksamkeit von Tecfidera® (Dimethylfumarat, DMF) bei schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS).<sup>2</sup> Auf dem 89. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) stellten Experten die Daten als Ergänzung zu den positiven Erkenntnissen aus randomisierten, klinischen Studien zu dem Wirkstoff vor.<sup>3,4</sup> Ziel ist es „Freiheit von klinischer und kernspintomografischer Krankheitsaktivität“ zu erreichen.<sup>5</sup> Auch zu weiteren Wirkstoffen von Biogen präsentierten Neurologen aktuelle Ergebnisse, darunter Daclizumab (Zinbryta®) – der neuen Therapieoption bei schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) – sowie zu Natalizumab (Tysabri®) und Peginterferon beta-1a (Plegridy®).<sup>6,7</sup>

Die verschiedenen Wirkstoffe für die Therapie der Multiplen Sklerose (MS) werden je nach Krankheitsaktivität orientiert an den Therapiezielen eingesetzt. Neben einem möglichst frühen Therapiestart mit einem möglichst wirksamen MS-Präparat<sup>8</sup> spielen hierfür weitere Faktoren wie die persönliche Situation der Patienten, deren Alltag sowie soziale und berufliche Anforderungen eine immer stärkere Rolle.<sup>5</sup> Der Verlauf der Erkrankung ist individuell und deshalb oft sehr unterschiedlich. Der Weg der Patienten wird entsprechend als „MS Patient Journey“ beschrieben und gewinnt im Praxisalltag immer mehr an Relevanz. Ärzte können durch die erweiterten Therapieoptionen heute noch gezielter auf die Bedürfnisse von Menschen mit MS eingehen. Ziel ist das langfristige Erreichen des Therapieziels „Freiheit von klinischer und kernspintomografischer Krankheitsaktivität“, dessen zentrale Parameter Schubfreiheit (in der Regel  $\geq 1$  Jahr), Freiheit von

Behinderungsprogression (bestätigt nach 12 und/oder 24 Wochen) sowie keine messbare Krankheitsaktivität im MRT sind.<sup>5</sup>

## **Dimethylfumarat: Therapienaive und vorbehandelte Patienten können profitieren**

Einen wichtigen Beitrag zum Erreichen der Therapieziele leistet der Wirkstoff Dimethylfumarat. Der orale Immunmodulator ist im Alltag leicht anwendbar und sowohl bei vorbehandelten Patienten als auch bei therapienaiven Patienten stark und langanhaltend wirksam.<sup>9,10</sup> Bekannt ist, dass insbesondere die Schubaktivität zu Beginn einer MS-Erkrankung eine wichtige Rolle für den Therapieverlauf spielt: Eine erhöhte Schubanzahl in den ersten beiden Jahren der MS kann mit einer insgesamt beschleunigten Behinderungsprogression korrelieren.<sup>11</sup> Darüber hinaus birgt jeder Schub das Risiko irreversibler Behinderung.

Vor diesem Hintergrund sind die aktuellen Auswertungen zum Einsatz von Dimethylfumarat bei nicht vorbehandelten Patienten mit MS-Neudiagnose zu werten: Den Ergebnissen einer Langzeitstudie zufolge blieben unter DMF die jährliche Schubrate (Annualised Relapse Rate, ARR) und der Anteil der MS-Patienten mit einer nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression nach über 7 Jahren niedrig.<sup>2</sup> Für Patienten, die nach zwei Jahren von Placebo auf DMF wechselten, reduzierte sich die kumulative ARR signifikant um 61 Prozent (Zeitraum 0-2 Jahre vs. 3-7 Jahre). Auch vorbehandelte Patienten profitierten in diesem Zeitraum deutlich, insgesamt blieben über 50 Prozent aller Studienteilnehmer schubfrei und frei von Behinderungsprogression. <sup>2</sup>

Weitere Ergebnisse zu bereits vorbehandelten Patienten zeigen, dass eine Therapie mit Dimethylfumarat (n = 415) das Risiko für einen ersten Schub gegenüber einer Therapie mit Glatirameracetat (n = 382), Interferon beta-1a (n = 420) sowie Teriflunomid (n = 256) deutlich reduzieren kann (Glatirameracetat: 28 Prozent; HR: 0,72; 95%KI: 0,54, 0,95; Interferon beta- 1a: 26 Prozent; HR: 0,74; 95%KI: 0,57, 0,97; Teriflunomid: 34 Prozent; HR: 0,66; 95%KI: 0,45, 0,99).<sup>12</sup> Die Ergebnisse aus diesem weltweit größten MS-Register „MSBase“ zeigen zudem, dass die Wirksamkeit vergleichbar mit der von Fingolimod (n = 415) war.<sup>12</sup> MSBase ist ein prospektives Beobachtungsregister mit Daten von fast 40.000 MS-Patienten aus 72 Ländern. Per Propensity-Score-Matching verglichen die Forscher unter anderem die annualisierten Schubraten von DMF-Patienten mit den Informationen zu anderen verlaufsmodifizierenden Therapien.

Die Nutzen-Risiko-Bilanz ist positiv und Erfahrungen nach bis zu 9 Jahren zeigen, dass sich anhand der Lymphozytenzahl die Behandlung mit DMF hinsichtlich des Risikos einer opportunistischen Infektion gut monitorieren lässt.<sup>13</sup>

## **Daclizumab – neues Wirkprinzip in der MS-Behandlung**

Seit Juli 2016 ist mit Daclizumab eine neue Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit RMS zugelassen, die die Möglichkeiten der Therapie nochmals erweitert.<sup>14</sup> Das Arzneimittel kann dem Wunsch von Patienten nach einer wirksamen Therapie mit möglichst langem, monatlich subkutanem Therapieintervall entgegen kommen.

Daclizumab bietet mit einem neuen, selektiven und reversiblen Wirkmechanismus eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Interferon beta-1a (Avonex®) mit überzeugenden Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten aus großen Studien über 6 Jahre mit über 2.200 Patienten.<sup>15,16,17,18</sup>

Eine aktuelle Interimsanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeittherapie mit dem monoklonalen Antikörper zeigt den Unterschied zu Interferon beta-1a für bis zu 5 Jahre.<sup>19</sup> 597 Patienten erhielten nach einer Therapie mit Interferon beta-1a 30 µg 1x wöchentlich in der Studie „EXTEND“ Daclizumab 150 mg einmal alle 4 Wochen (IFN/DAC). 606 Patienten erhielten bereits in der vorangegangenen DECIDE-Studie Daclizumab und wurden mit diesem Wirkstoff weiterbehandelt (DAC/DAC). Daclizumab reduzierte nach dem Wechsel von Interferon beta-1a in der EXTEND-Studie die ARR – ähnlich stark wie in der DECIDE-Studie – signifikant von 0,317 auf 0,152 Schübe. Im kombinierten DECIDE/EXTEND Studienzeitraum hatten die mit IFN/DAC bzw. DAC/DAC behandelten Patienten zwischen Baseline und Woche 192 eine relative Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression (bestätigt nach 24 Wochen) von 21 Prozent im Vergleich zu IFN beta-1a (HR: 0,79; 95%KI: 0,62, 1,00; p = 0,047). Weitere Analysen zur Pivotalstudie DECIDE zeigen zudem den positiven Einfluss von Daclizumab auf das Therapieziel „Freiheit von Krankheitsaktivität“. 20 Ergebnisse der klinischen DECIDE-Studie haben konsistente Behandlungseffekte in der hochaktiven Krankheitssubgruppe nachgewiesen.<sup>14</sup> Daclizumab kann damit auch für Patienten mit aktiver MS eine geeignete Therapieoption sein.

## **Anhaltende Wirksamkeit von Peginterferon beta-1a**

Mit Peginterferon beta-1a steht ein Arzneimittel zur Verfügung,<sup>21</sup> das robuste Wirksamkeitsdaten mit einer geringen Anwendung mit niedriger 2-wöchentlicher subkutaner Applikationsfrequenz vereint. Die Wirksamkeit von Peginterferon beta-1a ist in Studien bei bis zu 5 Jahre lang behandelten Patienten belegt. <sup>22</sup> Die jährliche Schubrate war über den Studienzeitraum anhaltend niedrig zwischen 0,203 und 0,055. Das bestätigt die anhaltende Wirksamkeit der Langzeittherapie. Mit 15,3 Prozent zeigte zudem ein geringer Anteil der Patienten eine 3

bestätigte Behinderungsprogression: 84,7 Prozent der Patienten blieben über den gesamten 5-Jahreszeitraum ohne Progression der Behinderung. Radiologisch blieb die Zahl neuer T1- Läsionen, neuer oder vergrößerter T2-Läsionen und Gd+-Läsionen ebenfalls anhaltend niedrig. Zudem konnte durch eine Post-hoc-Analyse die Wirksamkeit hinsichtlich der geringen Bildung von „Black Holes“ unter kontinuierlicher Peginterferon beta-1a-Therapie als irreversible Gewebeschäden bestätigt werden. <sup>23</sup> Peginterferon beta-1a weist auch nach 5 Jahren weiterhin ein günstiges Sicherheitsprofil auf.<sup>24</sup>

## **92 Prozent Schubratenreduktion unter Natalizumab**

Aufgrund der Krankheitsphasen bei MS gilt es, so früh und so wirksam wie möglich zu behandeln.<sup>8</sup> Insbesondere bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität sollte das therapeutische Fenster entsprechend optimal ausgeschöpft und eine adäquate Sequenz genutzt werden. Hierfür steht mit Natalizumab ein stark wirksamer alfa4-Integrin-Inhibitor zur Verfügung, der sich beim Wechsel von anderen krankheitsmodifizierenden Substanzen als wirksam und mit einer etablierten Risikostratifizierung gut handhabbar erwies, was zuletzt

Daten der prospektiven, nicht-interventionellen TRUST-Studie mit einer deutschen Kohorte belegen.<sup>25</sup> Die jährliche Schubrate im Jahr vor Beginn der Natalizumab-Therapie reduzierte sich von 2,17 auf 0,17 während der Natalizumab-Therapie ( $p < 0,0001$ ). Dabei erhielten 91,3 Prozent der Patienten vor Beginn eine andere verlaufsmodifizierende Therapie. Der Anteil der schubfreien Patienten im Jahr vor Therapiebeginn nahm von 8,9 Prozent auf 61,5 Prozent unter Natalizumab zu (Therapiedauer  $\geq 1$  Jahr).

Die Daten werden durch weitere aktuelle Auswertungen der TOP\*-Studie gestützt: Butzkueven et al. zeigten, dass Patienten in allen Gruppen bei einem Wechsel von Interferon beta/Glatirameracetat ( $n = 4.638$ ) und Fingolimod ( $n = 147$ ) auf Natalizumab profitieren. Gegenüber den Vergleichssubstanzen zeigten sie eine signifikant höhere Reduktion der ARR ( $p < 0,0001$ ).<sup>26</sup> Bei Patienten ohne Vorbehandlung war der Effekt auf die jährliche Schubrate sogar noch stärker. Auch der Behinderungsgrad verbesserte sich unter Therapie im Beobachtungszeitraum über bis zu 2 Jahre um  $\geq 1$  Punkt (anhaltend über 24 Wochen bei einem EDSS  $\geq 2$  bei Baseline).

Das Sicherheitsprofil von Natalizumab ist gut belegt. Die europäische Arzneimittelbehörde führte im Februar 2016 einen aktualisierten Algorithmus für die Stratifizierung des PML-Risikos ein, die dazu führt, dass die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung noch differenzierter durchgeführt werden kann.<sup>27</sup>

Die vorgestellten Daten zu den verschiedenen MS-Therapeutika zeigen, dass die aktuellen Therapieziele durch einen frühzeitigen und individuell passenden Einsatz einer MS-Behandlung erreicht werden können. Patienten können so vom Erhalt ihrer physischen und

psychischen Funktion sowie ihrer Lebensqualität profitieren.

## **Hoher Medical Need für optimierte Therapie**

Wie wichtig nicht nur medizinisch, sondern auch unter sozialen und volkswirtschaftlichen Aspekten eine optimierte MS-Therapie ist, zeigen europäische Daten zu über 16.000 MS-Patienten, die auf dem 32. Kongress des Europäischen Komitees für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose (ECTRIMS) zwischen dem 14. und 17. September in London vorgestellt wurden. Vor allem Arbeitsunfähigkeit sowie soziale und familiäre Unterstützungsmaßnahmen stellten sich als Kostenfaktor heraus.<sup>28</sup> Durch eine rechtzeitige Anpassung der Behandlung bei nicht optimal eingestellten Patienten bietet sich hier deutliches Verbesserungspotenzial. Die europaweite Studie zeigt zudem den Zusammenhang zwischen kognitiven Störungen, Fatigue und gesundheitsbezogener Lebensqualität als wichtigen Faktor für die Wahrnehmung des Therapieerfolgs.<sup>29</sup>

## **Anmerkungen**

- \* TOP = Tysabri Observational Program

## **Literaturverweise**

1. Viglietta V et al. Ann Clin Translat Neurol 2015; 2: 103–118
2. Gold R et al. ECTRIMS 2016; P631
3. Gold R et al. N engl J med 2012; 367: 1098–1107
4. Fox RJ et al. N engl J med 2012; 367: 1087–1097
5. Gold R et al. Nervenheilkunde 2015; 34: 915–923
6. Mellion M et al. ECTRIMS 2016; P588
7. Freeman S et al. ECTRIMS 2016; P675
8. Leray E et al. Brain 2010; 133: 1900–1913
9. Fernández O et al. ECTRIMS 2015; EP1318
10. Kremenchutzky M et al. ECTRIMS 2015; P1063
11. Scalfari A et al. Brain 2010; 133: 1914–1929
12. Spelman T et al. ECTRIMS 2016; P1157
13. Fox RJ et al. ECTRIMS 2016; P716
14. Fachinformation Zinbryta®, Stand: Juli 2016
15. Gold R et al. Lancet 2013; 381: 2167–2175
16. Giovannoni G et al. Lancet Neurol 2014; 13: 472–481
17. Kappos L et al. New Engl J Med 2015; 373: 1418–1428 (online supplemental appendix)
18. Kappos L et al. New Engl J Med 2015; 373: 1418–1428
19. Kappos L et al. ECTRIMS 2016; P653
20. Giovannoni G et al. ECTRIMS 2016; P664
21. Fachinformation Plegridy®, Stand: Oktober 2015
22. Fiore D et al. AAN 2016; P4.010
23. You X et al. AAN 2016; P3.091
24. Cui Y et al. AAN 2016; P5.403
25. Ziemssen T et al. AAN 2016; P2.147
26. Butzkueven H et al. AAN 2016; P2.069
27. Fachinformation Tysabri®, Stand: Juni 2016
28. Kobelt G et al. ECTRIMS 2016; P908
29. Kobelt G et al. ECTRIMS 2016; P871

**Über die Biogen GmbH**



Biogen nutzt innovative Erkenntnisse aus Wissenschaft und Medizin für die Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln zur Behandlung der Multiplen Sklerose, neurodegenerativer Erkrankungen sowie seltener und genetischer Erkrankungen. Gegründet im Jahr 1978 ist Biogen das älteste unabhängige Biotechnologie-Unternehmen der Welt. Patienten können weltweit von führenden Original-Biologika zur Behandlung der Multiplen Sklerose und der Hämophilie sowie von Biosimilars zur Therapie immunologischer Erkrankungen profitieren. Seit 1997 ist das Unternehmen mit einer Niederlassung in Deutschland vertreten. Die Biogen GmbH in Ismaning vertreibt innovative Medikamente zur Behandlung der Multiplen Sklerose, der Psoriasis sowie Biosimilars.

- Für weitere Informationen besuchen Sie [www.biogen.de](http://www.biogen.de)

---

*Quelle: Biogen Idec, 22.09.2016 (tB).*