

Weiterentwicklung mit verbesserter gastrointestinaler Verträglichkeit

Dr. Alexander Kretzschmar, München

Der seit Anfang 2022 verfügbare Wirkstoff Diroximelfumarat (DRF) zur oralen Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (RRMS) ist eine Weiterentwicklung von Dimethylfumarat (DMF) mit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil zugunsten einer geringeren Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen. Dies führt zu weniger Beeinträchtigungen der Alltagsfunktionen, weniger beruflichen Fehlzeiten sowie weniger Therapieabbrüchen. Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten wurden bei einer virtuellen Pressekonferenz der Firma Biogen vorgestellt.

Seit seiner Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit RRMS in 2014 hat sich DMF (Tecfidera®) als eine Standardtherapie etabliert [6]. In der Extensionsstudie ENDORSE der Phase-III-Studien DEFINE und CONFIRM blieb die jährliche Schubrate für bis zu zehn Jahren anhaltend niedrig. Insgesamt 45 % der Patienten blieben in diesem Zeitraum schubfrei, 73 % der Patienten waren frei von Behinderungsprogression [4, 5]

DRF als Fumarat-Zweitgenerationsmolekül

Das Ziel für die Entwicklung von DRF (Vumerity®; Abb. 1) war die Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit. In randomisierten kontrollierten (RCT) und Real-World-Studien gehörten gastrointestinale Nebenwirkungen zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen unter DMF. In Real-World-Studien gaben bis zu 88 % der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen an. Zugleich waren in den Beobachtungsstudien die Abbruchraten aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen höher als in den Zulassungsstudien (5–14 % vs. 3–5 %) [1, 3, 10]. Durch das Hinzufügen einer Ringstruktur an das DMF-Molekül soll eine verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit, unter an-

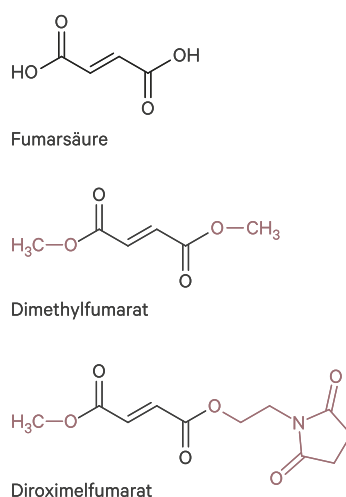


Abb. 1. Diroximelfumarat, Vergleich der Molekülstruktur mit Fumarsäure und Dimethylfumarat

derem durch eine geringere Bildung von Methanol im Magen und weniger Lokalreaktionen im Gastrointestinaltrakt, erzielt werden [9]. Der aktive Metabolit, Monomethylfumarat (MMF), wird in gleichem Maße aus DRF wie DMF gebildet. Die European Medicines Agency (EMA) akzeptierte die Bioäquivalenz von DRF (462 mg/Tag) gegenüber DMF (240 mg/Tag) [11], deshalb wurde unter der Annahme einer ähnlichen Wirksamkeit wie bei DMF die Zulassung erteilt.

In der Phase-III-Studie EVOLVE-MS-2 wurde die gastrointestinale Verträglich-

keit von DRF vs. DMF bei 506 Patienten evaluiert. Unter DRF traten nach fünf Wochen im Vergleich zu DMF weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auf (34,8 % vs. 49,0 %). Eine anfallsweise Hautrötung mit Hitzegefühl (Flush) wurde unter DRF in 32,8 % vs. 40,6 % unter DMF beobachtet. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 1,6 % vs. 5,6 %. Unter DRF brachen weniger Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen (1,6 % vs. 5,6 %) oder GI-Nebenwirkungen (0,8 % vs. 4,8 %) ab [8].

Patienten, die an EVOLVE-MS-2 teilnahmen, konnten in die über 96 Wochen laufende offene Phase-III-Studie EVOLVE-MS-1 zur Sicherheit und Wirksamkeit von DRF eingeschlossen werden. Eine Interimsanalyse von 696 Patienten zeigte eine signifikante Reduktion Kontrastmittel-aufnehmender Herde im MRT (77 % vs. Baseline; $p < 0,0001$). Die Schubrate wurde über zwei Jahre signifikant um 81 % auf 0,013 reduziert ($p < 0,0001$). Zu Woche 48 waren 93,8 % der Gesamtpopulation frei von einer anhaltenden Behinderungsprogression [7]. Bisher wurden auf der Basis des Sicherheitsprofils von DMF unter DRF keine neue Signale beobachtet. Nach einer mittleren DRF-Exposition von zwei Jahren klagten insgesamt weniger DRF-behandelte Patienten über gastrointestinale Nebenwirkungen (34,8 % vs. 49,0 % unter DMF). Sie waren in rund 80 % der Fälle leicht oder mittelschwer [7].

Blickwinkel aus der Praxis

Auch in der Praxis zeigte sich für DRF als Fumarat der zweiten Generation anhand der vorliegenden Daten insgesamt eine bessere Verträglichkeit und eine geringere Abbruchrate als DMF. Die Therapie mit DRF beeinträchtigt laut Studiendaten die Alltagsaktivitäten deutlich weniger, auch die Anzahl der Fehlstunden am Arbeitsplatz sowie der Gebrauch von Antazida als Zeichen von GI-Unverträglichkeiten waren deutlich niedriger als unter DMF [12]. Zum Ein-

fluss auf die Lebensqualität liegen erst wenige Daten aus EVOLVE-MS 1 und 2 vor. DRF kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden [2]. Im Normalfall sind im ersten Jahr 3-monatliche Laborkontrollen ausreichend [2].

Quelle

Jun.-Prof. Dr. med. Simon Faissner, Bochum, Dr. med. Birte Elias-Hamp, Hamburg, virtuelle Launch-Fachpressekonferenz „Multiple Sklerose – Fumarat-Therapie weitergedacht: Mehr Flexibilität im Alltag“, 8. Dezember 2021, veranstaltet von Biogen GmbH.

Literatur

1. Everage N et al. Safety and effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis patients treated in routine medical practice: the first interim analysis of ESTEEM. ECTRIMS 2016; Poster EP1485.
2. Fachinformation Vumerity®, Stand November 2021.
3. Gold R, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2017;23:253–65.
4. Gold R, et al. Overall safety and efficacy through 10 years of treatment with delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *ACTRIMS/ECTRIMS 2020*; Abstract FC02.05
5. Gold R, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler* 2021;(Sep 1):13524585211037909
6. Hemmer B, et al. S2k-Leitlinie, 2021. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) Online: www.dgn.org/leitlinien (Zugriff am 13.12.201).
7. Naismith RT, et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler J* 2020;26:1729–39.
8. Naismith RT, et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs* 2020;34:1885–99.
9. Palte MJ, et al. Improving the gastrointestinal tolerability of fumaric acid esters: Early findings on gastrointestinal events with diroximel fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from the phase 3, open-label EVOLVE-MS-1 study. *Adv Ther* 2019;36:3154–65.
10. Sammarco C, et al. Strategies to reduce adverse events related to oral dimethyl fumarate. *ECTRIMS 2014*; Poster P311.
11. Wehr A, et al. Relative bioavailability of monomethyl fumarate after administration of ALKS 8700 and dimethyl fumarate in healthy subjects. *AAN* 2018; Poster P403.
12. Wundes A, et al. Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:1756286421993999.

Multiple Sklerose



Hydroxychloroquin zur Therapie der primär progredienten multiplen Sklerose (PPMS)

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer offenen Studie mit 35 Patienten mit primär progredienter multipler Sklerose hatte eine Therapie mit Hydroxychloroquin möglicherweise einen positiven Effekt auf die Zunahme der Behinderung. Hydroxychloroquin sollte daher in randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studien weiter untersucht werden.

Die primär progrediente multiple Sklerose (PPMS) spricht nicht gut auf immunmodulatorische oder immunsuppressive Behandlungen an. Pathophysiologisch wird eine chronische Aktivierung der Mikroglia vermutet. Das Antimalariamittel Hydroxychloroquin reduziert die Aktivität menschlicher Mikroglia und hat in vitro bei entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) neuroprotektive Wirkungen gezeigt.

Studiendesign

Es handelt sich um eine einarmige Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit von Hydroxychloroquin in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich über 18 Monate untersucht wurde. Ziel der Studie war es, eine Zunahme der Behinderung durch die multiple Sklerose (MS) zu reduzieren. Eingeschlossen wurden 49 Patienten mit primär progredienter MS, bei denen im Magnetresonanztomogramm keine Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen erkennbar waren. Der primäre End-

punkt war eine $\geq 20\%$ ige Verschlechterung beim 25-Foot-Walk-Test, gemessen jeweils nach sechs und 18 Monaten nach Beginn der Nachbeobachtung. Auf der Grundlage früherer Studiendaten wurde bei 40 % der eingeschlossenen Patienten eine Verschlechterung der MS erwartet. Bei einer Fehlerquote von 5 % und einer Power von 80 % würde die Hydroxychloroquin-Behandlung als erfolgreich gelten, wenn bei weniger als 10 von 35 Teilnehmern eine klinisch signifikante Verschlechterung eintritt.

Ergebnisse

Von den ursprünglich 49 Patienten wurden protokollgemäß die ersten 35 mit vollständigen Daten aus der 18-monatigen Nachbeobachtung zur Endauswertung herangezogen. Es handelte sich um 22 Männer und 13 Frauen mit einem mittleren Alter von 56 Jahren. Die MS bestand im Mittel seit 9,8 Jahren und der mittlere Wert der Expanded Disability Status Scale (EDSS) betrug 5,6. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, da sich nur bei 8 von 35 Teilnehmern die MS innerhalb des Follow-ups verschlechterte. Bei 82 % der Studienteilnehmer wurden unerwünschte