

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Aktuelles: Tecfidera® und
Plegridy® – MS-Therapie heute**

Leitner H

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2016; 17 (4), 146-148

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Aktuelles

Tecfidera® und Plegridy® – MS-Therapie heute

H. Leitner

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste nicht-traumatische Ursache von Behinderung im jungen Erwachsenenalter, von der in Österreich rund 12.500 und weltweit etwa 2,3 Millionen Menschen betroffen sind. „Die Erkrankung betrifft vor allem Menschen am Zenit ihrer beruflichen Laufbahn und führt innerhalb einer Dekade bei der Hälfte der Betroffenen zu Arbeitslosigkeit oder Berufsunfähigkeit“ so Univ.-Prof. Dr. Fritz Leutmezer, Universitäts-Klinik für Neurologie, Wien.

In den letzten 10 Jahren haben sich die Therapiemöglichkeiten der MS dramatisch verändert, mittlerweile ist eine Vielzahl an Medikamenten mit unterschiedlicher Wirksamkeit und Verträglichkeit, aber auch unterschiedlichen Wirkmechanismen und Risikoprofilen verfügbar.

■ Tecfidera®: 7-Jahresdaten der oralen MS-Therapie

Tecfidera® (Dimethylfumarat) ist seit Jänner 2014 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen [1] und wird seit dem 1. August 2015 in Österreich erstattet.

In den Phase-III-Studien DEFINE [2] und CONFIRM [3] wurde Tecfidera® vs. Placebo (DEFINE/CONFIRM) untersucht: Tecfidera® erzielte bei erwachsenen Patienten mit RRMS eine signifikante Reduktion der klinischen und MRT-Aktivitäten und zeigte ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil.

Auch die aktuellen Ergebnisse der Extensionsstudie ENDORSE [4] bestätigen das vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil von Tecfidera®¹⁾. Wie bereits die Interimsanalyse vom ECTRIMS 2015 zeigen konnte, weist Tecfidera® auf einen belegbaren Nutzen über einen Zeitraum von 6 Jahren hin. In den Ergebnissen von ENDORSE blieb die jährliche kumulierte Schubrate bei den Patienten, die 6 Jahre kontinuierlich mit Tecfidera® behandelt wurden, mit 0,164 (n = 501) anhaltend niedrig [5].

Wirksamkeit bei neu diagnostizierten Patienten

Beim ECTRIMS 2016 wurden die Ergebnisse der integrierten Analyse der DEFINE-, CONFIRM- und ENDORSE-Studien zur klinischen Wirksamkeit von Tecfidera® bei neu diagnostizierten RRMS-Patienten²⁾ präsentiert [4]. Wie die Ergebnisse zeigen, lag nach 7 Jahren die jährliche Schubrate in diesem Kollektiv bei kontinuierlicher Tecfidera®-Therapie (n = 144) bei 0,13, bei Patienten, die nach 2 Jahren Placebo-Behandlung auf Tecfidera® umgestellt worden waren (n = 85) bei 0,16, was einer relativen Risikoreduktion von 17 % entspricht. Bei den Placebo-Patienten wurde in den ersten 2 Jahren eine jährliche Schubrate von 0,26, nach dem Wechsel zu Tecfidera® in den Jahren 3 bis 7 eine Schubrate von 0,10 beobachtet, die somit um 61 % niedriger war als in den ersten beiden Jahren. Insgesamt belegen die Daten, dass die Behandlung mit Tecfidera® bei neu diagnostizierten Patienten klinisch effektiv und anhaltend wirksam ist³⁾. Tecfidera® wurde in den Zulassungsstudien [2, 3] allgemein

gut vertragen⁴⁾, Nebenwirkungen waren überwiegend leicht oder mäßiggradig [1].

Die 6-Jahresdaten aus der Interimsanalyse ENDORSE vom ECTRIMS 2015 bestätigen im Wesentlichen das Sicherheitsprofil für Tecfidera® aus den Zulassungsstudien [6].

Fazit

„Das Produktprofil von Tecfidera® ist gekennzeichnet durch eine in zwei Phase-III-Studien nachgewiesene und konstante Wirksamkeit, welche zwischen den bisherigen Medikamenten für den milden/moderaten Verlauf und Therapeutika für den aktiven Verlauf einzustufen ist, bei einem gleichzeitig überschaubaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Das Produktprofil ist dadurch, zusammen mit der zweimal täglichen oralen Verabreichung, als vorteilhaft für unsere Patienten einzustufen“ sagt Dr. Michael Guger, Klinik für Neurologie 2, Med Campus III, Kepler Universitätsklinikum, Linz.

■ Plegridy®: Das erste pegylierte s.c.-Interferon-β-1a in der Therapie der RRMS

Im Juli 2014 wurde mit Plegridy® das erste pegylierte Interferon-β-1a für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen [7]. Seit August 2015 wird Plegridy® in Österreich erstattet (gelbe Box, RE1) [8]. Mit Plegridy® steht österreichischen

¹⁾Bei der Auswertung handelt es sich um ein Post-hoc-Analyse mit nur geringer Patientenzahl, weshalb die Aussagekraft limitiert ist.

²⁾Patienten mit MS-Neudiagnose waren definiert als Patienten, bei denen eine RRMS innerhalb von 1 Jahr vor Studieneinschluss diagnostiziert wurde und die vorher keine MS-Therapie erhalten hatten oder mit Kortikosteroiden allein behandelt wurden.

³⁾In der zweiten Phase-III-Studie (CONFIRM) wurde die Behinderungsprogression um 21 % gesenkt (nicht signifikant).

⁴⁾Patienten, die mit Tecfidera® behandelt werden, können eine schwere, anhaltende Lymphopenie entwickeln. Unter Tecfidera® und anderen Fumarat-haltigen Präparaten sind bei Patienten mit ausgeprägter und anhaltender Lymphopenie Fälle von PML aufgetreten. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Tecfidera® sollte erwogen werden bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten [1]. Bei Patienten mit Lymphozytenzahlen von $\geq 0,5 \times 10^9/l$ und $< 0,8 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten ist das Nutzen-/Risiko-Verhältnis zu bewerten. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Hitzegefühl (Flushing) und gastrointestinale Ereignisse. Ausprägung meist leicht oder mäßiggradig. In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Tecfidera® (9 %) im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (7 %) die Häufigkeit einer Proteinurie erhöht. Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen bei Nieren und Harnwegen war bei Tecfidera®- und Placebo-Patienten vergleichbar. Es gab keine Berichte über schwerwiegendes Nierenversagen [1].

RRMS-Patienten somit ein weiteres Basistherapeutikum zur Verfügung, das sich durch eine gute anhaltende Wirksamkeit bei bewährter Verträglichkeit und Sicherheit sowie der geringsten Applikationsfrequenz von 14 Tagen in der Wirkstoffgruppe der Interferone auszeichnet [9–12]. Eine robuste Datenlage und Langzeiterfahrungen geben Sicherheit im Umgang mit Interferon- β -Präparaten [13].

Wirksamkeit und Sicherheit von Plegridy®

Die Phase-III-Zulassungsstudie ADVANCE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie über 2 Jahre mit einem placebokontrollierten Zeitraum von 1 Jahr: 1.512 RRMS-Patienten erhielten entweder Placebo s.c., Plegridy® 125 μ g s.c. alle 2 Wochen (Q2W) oder Plegridy® 125 μ g s.c. alle 4 Wochen (Q4W) [9]. Der primäre Endpunkt war die jährliche Schubrate nach 1 Jahr. Unter Plegridy® s.c. Q2W konnte die jährliche Schubrate statistisch signifikant um 36 % im Vergleich zu Placebo reduziert werden ($p = 0,0007$). Das Schubrisiko unter Plegridy® s.c. Q2W war um 39 % gegenüber Placebo reduziert ($p = 0,0003$). Darüber hinaus zeigte sich eine Risikoreduktion einer über 12 Wochen anhaltenden Behinderungsprogression von 38 % unter Plegridy® s.c. Q2W vs. Placebo ($p = 0,0383$) [9]. In einer Post hoc-Analyse konnte eine 54 %ige Risikoreduktion einer über 24 Wochen anhaltenden Behinderungsprogression nachgewiesen werden ($p = 0,0069$) [10].

Die Ergebnisse bei den radiologisch messbaren Parametern untermauern die gute Wirksamkeit von Plegridy® s.c. Q2W vs. Placebo: Die Anzahl neuer oder sich neu vergrößernder T2-Läsionen war unter Plegridy® statistisch signifikant um 67 % ($p < 0,0001$) geringer als unter Placebo. Die Anzahl an T1-Läsionen war unter Plegridy® s.c. Q2W um 53 % niedriger als unter Placebo ($p < 0,0001$) und auch die Anzahl an Gd⁺-Läsionen wies unter Plegridy® s.c. Q2W eine signifikante Reduktion über 86 % im Vergleich zu Placebo auf ($p < 0,0001$) [9, 10].

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zählten IFN-typische Nebenwirkungen wie grippeähnliche Symptome und Reaktionen an der Injektions-

stelle, die vorwiegend mild bis moderat waren [9].

5-Jahres-Daten

Die 2-Jahres-Daten der ADVANCE-Studie zeigten eine anhaltende Wirksamkeit in allen untersuchten Endpunkten. Darüber hinaus konnte die jährliche Schubrate unter Plegridy® s.c. Q2W weiter auf 0,178 reduziert werden [11]. Das Sicherheitsprofil von Plegridy® s.c. Q2W war vergleichbar mit dem des ersten Behandlungsjahres. Unter Plegridy® s.c. Q2W traten über 2 Jahre < 1 % neutralisierende Antikörper auf [11].

Im Anschluss an die 2-jährige ADVANCE-Studie wurden die Patienten in der für weitere zwei Jahre angesetzten Extensionsstudie ATTAIN unter Plegridy®-Therapie weitergeführt. Die gute und anhaltende Wirksamkeit von Plegridy® wurde durch die Ergebnisse [9, 14] bestätigt. Die jährliche Schubrate unter der Therapie mit PEG-INF beta-1a Q2W blieb über 5 Jahre niedrig. Vergleichbare Parameter zeigten sich in den MRT-Daten: Die Anzahl der neuen T1-Läsionen wie auch der neuen oder sich neu vergrößerten T2-Läsionen und Gd⁺-Läsionen blieb im Zeitraum von 4 Jahren ebenso konstant niedrig [9, 14].

Die Auswertung der Sicherheitsdaten von ATTAIN bestätigte auch über 5 Jahre das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aus der ADVANCE-Studie. Es war allerdings zu beobachten, dass die Inzidenz der Symptome im Laufe der Jahre abnahmen [9, 15]. In ADVANCE waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Erytheme an der Injektionsstelle, grippeähnliche Zustände und Fieber [9], die überwiegend mild oder moderat ausfielen.

Plegridy®-Fertigpen

Die multizentrische, einarmige, 8-wöchige Substudie der ATTAIN hatte zum Ziel, die Sicherheit, Verträglichkeit, Handhabung und Patientenzufriedenheit des Plegridy®-Fertigpens zu evaluieren. Hierfür wurden 39 Patienten aus der ATTAIN-Studie eingeschlossen, die jeweils zwei subkutane Injektionen mit der Plegridy®-Fertigspritze, gefolgt von zwei subkutanen Injektionen mit dem Plegridy®-Fertigpen, durchführten [16]. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in der Anwendung des Fertigpens im Vergleich zu Fertigspritze war

ähnlich. Rund 90 % der Patienten empfanden die Durchführung der Injektion als sehr einfach bis einfach und waren mit dem Fertigpen sehr zufrieden bis zufrieden [16].

Fazit

„Die niedrige Injektionsfrequenz mit Injektionen alle zwei Wochen verleiht Plegridy® eine Sonderstellung unter den Interferonen. Auch die Langzeitverträglichkeit und Sicherheit sollte mit herkömmlichen Interferonen vergleichbar sein. In einer rezenten Metaanalyse wurde gezeigt, dass Plegridy® unter den Interferonen auch eine vergleichbare Wirksamkeit in dieser Therapeutikagruppe bieten kann [17]. Innerhalb der Gruppe der Interferone hat Plegridy® ein gutes Potential, sich als Erste-Wahl-Produkt zu etablieren, eben aufgrund der o.a. Injektionsfrequenz. D.h. bei Patienten, bei welchen aus verschiedenen Gründen keine oralen oder Infusions-therapien in Frage kommen, wird Plegridy® einen wichtigen Stellenwert haben“, so Univ.-Prof. Florian Deisen-

hammer, MD, MSc, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck.

Quelle: Biogen Pressekonferenz, 31.08.2016, Wien

Literatur:

1. Aktuelle Tecfidera®-Fachinformation.
2. Gold R et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–107.
3. Fox RJ et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or Glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.
4. Gold R et al. Seven-year follow-up of the efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Integrated analysis of DEFINE, CONFIRM and ENDORSE. *ECTRIMS* 2016; Poster P631.
5. Hutchinson M et al. Six-year follow up of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: integrated clinical efficacy data from the DEFINE, CONFIRM and ENDORSE studies. *ECTRIMS* 2015; Poster P543.
6. Pozzilli C et al. Long-term follow-up of the safety of delayed release dimethyl fumarate in RRMS: interim results from the ENDORSE extension study. *ECTRIMS* 2015; Poster P544.
7. <http://www.ema.europa.eu/ema>
8. Österreichischer Erstattungskodex: www.hauptverband.at
9. Calabresi PA et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657–65.
10. Newsome SD et al. CSMC Meeting 2014, Poster DX57 (Studiendetails siehe Referenz 9).

11. Kieseier BC et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015; 21: 1025–35.
12. Kremenutzky M et al. Long-term safety and tolerability of peginterferon beta-1a: interim analysis from ATTAIN, a phase 3 extension study. *AAN* 2015; Platform Presentation.
13. Marziniak M, Meuth S. Current perspectives on interferon Beta-1b for the treatment of multiple sclerosis. *Adv Ther* 2014; 31: 915–31.
14. Fiore D et al. ADVANCE phase 3 extension study (ATTAIN): Peginterferon beta-1a 125 mcg every 2 weeks demonstrated sustained efficacy in RMS patients treated up to 5 years. *AAN* 2016; P4.010.
15. Cui Y et al. ADVANCE phase 3 extension study (ATTAIN): Peginterferon beta-1a safety and tolerability remain favorable in RMS patients with up to 5 years of treatment. *AAN* 2016; P5.403.
16. Seddighzadeh A et al. Single-use autoinjector for peginterferon- β 1a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: safety, tolerability and patient evaluation data from the Phase IIIb ATTAIN study. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11: 1713–20.
17. You X et al. A matching-adjusted indirect comparison of clinical effectiveness of subcutaneous peginterferon beta-1a and subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. 8th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 19–21 November 2015, Seoul, Korea (PACTRIMS 2015), Poster P-33.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation

Bezeichnung des Arzneimittels: Plegridy 63 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen, Plegridy 94 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen, Plegridy 125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Fertigspritze oder Fertigpen Plegridy 63 Mikrogramm enthält 63 Mikrogramm Peginterferon beta-1a in 0,5 ml Injektionslösung. Eine Fertigspritze oder Fertigpen Plegridy 94 Mikrogramm enthält 94 Mikrogramm Peginterferon beta-1a in 0,5 ml Injektionslösung. Eine Fertigspritze oder Fertigpen Plegridy 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a in 0,5 ml Injektionslösung. **Anwendungsgebiete:** Plegridy wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder Peginterferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft, Patienten mit aktueller schwerer Depression und/oder Suizidgedanken. Sonstige Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99%, Argininhydrochlorid, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Vereinigtes Königreich. Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Immunstimulanzien; Interferone. ATC-Code: L03AB13. **Weitere Informationen sowie Angaben zu Nebenwirkungen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie den Gewöhnungseffekten entnehmen sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)