

### Glatirameracetat bei MS: Effektiv, sicher und in patientenfreundlicher Dosierung



Die Therapielandschaft bei der Multiplen Sklerose (MS) wird immer weiter, die Entscheidung für die bestmögliche Behandlung im Einzelfall aber nicht unbedingt leichter. Auf einem Symposium betonten Experten die Notwendigkeit, nicht nur auf die Effektivität, sondern im Besonderen auch auf die Sicherheit zu schauen. Glatirameracetat (GA) hat sich bereits über mehr als 2 Jahrzehnte und mit über 2 Mio. Patientenjahren Erfahrung als anhaltend sicheres und wirksames Therapeutikum bewährt. Die neue Formulierung mit 40 mg 3 × pro Woche macht die Substanz bei unverändert guter Wirksamkeit noch anwenderfreundlicher.

Moderne Therapiekonzepte sollten konsistent und sehr systematisch Sicherheit, die Lebenssituation des Patienten, Machbarkeit und Praktikabilität genauso in die gemeinsame Entscheidung mit dem Patienten implementieren wie den Therapieerfolg, äußerte Prof. Sven Schippeling, Zürich (Schweiz). Der Neurologe zeigte sich überzeugt, dass Glatirameracetat [1] auf Grund der soliden Wirksamkeit, der Langzeitsicherheit und des einzigartigen Wirkmechanismus dabei nach wie vor eine wichtige Rolle spielt.

#### Auch nach 20 Jahren sicher und wirksam

GA wurde im Jahr 1996 in den USA und 2000 in Europa als Fertigspritze zur subkutanen Injektion in der Dosierung von 20 mg 1 × tgl. zugelassen. Somit ergibt sich eine solide Datenbasis, um die Frage

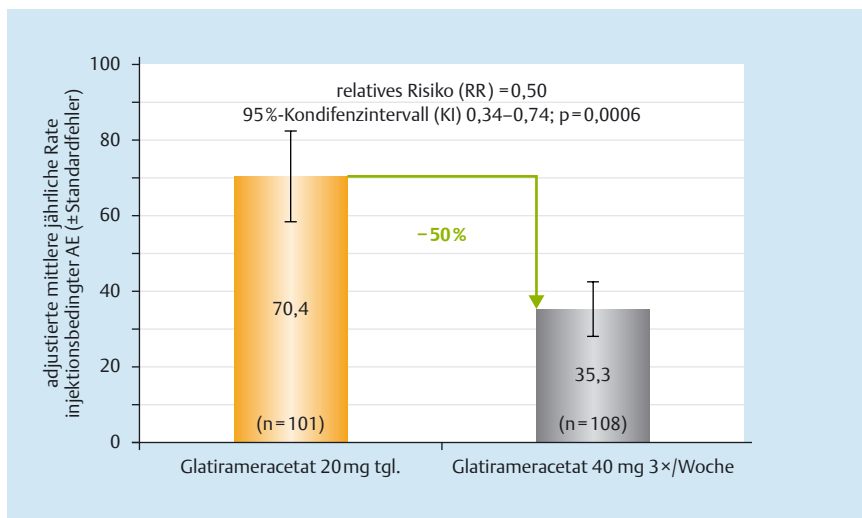
nach eventuellen langfristig auftretenden Risiken oder einem Wirkverlust zu klären. Antworten liefert eine Fortsetzung einer der ursprünglichen Zulassungsstudien [2, 3]. Unter GA konnte die Schubrate damals gegen Placebo um 29 % reduziert werden. Diese Studie wurde mit mehreren „Open-label-Phasen“ fortgeführt und dokumentiert mittlerweile einen Behandlungszeitraum von 20 Jahren und eine Erkrankungsdauer von bis zu 27 Jahren bei immer noch 32 % der ursprünglichen Studienteilnehmer [4]. Damit handelt es sich um die längste prospektive Untersuchung zur immunmodulatorischen Therapie bei der schubförmigen MS, so Prof. Thomas Berger, Innsbruck (Österreich). Die Schubraten dieser Patienten bewegen sich auch nach 20 Jahren immer noch auf dem niedrigen Niveau, das sie nach Beginn der ursprünglichen Studie durch die GA-Therapie erreicht hatten. Das bedeutet, so Berger, es tritt keine Toleranzentwicklung ein. Die Therapie wirkt, so lange sie eingesetzt wird. In entsprechender Weise gilt dies auch für den Behinderungsgrad. Immer noch 63 % der Patienten wiesen einen EDSS (Expanded Disabi-

lity Status Scale)-Score unter 4 auf. Nach dieser langen Zeit fanden sich zudem keine neuen oder unvorhergesehenen Nebenwirkungen. Der Immunmodulator Glatirameracetat gehört zur Klasse der NBCDs (Non Biological Complex Drug). Diese zeichnen sich durch ihre hohe molekulare Komplexität und ihren speziellen Herstellungsprozess aus und können daher auch nicht so einfach substituiert werden.

#### Mit 40 mg GA 3 × die Woche weniger Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit

Seit April 2015 steht GA nunmehr auch in einer Dosierung mit 40 mg 3 × wöchentlich zur Verfügung. Als Rationale hierfür nannte Berger den Wunsch, bei gleichbleibender Wirksamkeit eine für die Patienten noch angenehmere und attraktivere Therapieform zu schaffen. Zwei Studien belegen die Vorteile dieser neuen Formulierung. In der GALA (Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration)-Studie [5] wurde die neue Dosierung mit 3 × wöchentlich 40 mg GA subkutan ge-

Pressegespräch „Zug um Zug die Herausforderungen meistern: neu Copaxone®-Dosierung für ein individuelles Therapiemanagement“, am 11. Dezember 2015 in München; veranstaltet von TEVA Pharma GmbH



**Abb. 1** GLACIER: Rate injektionsbedingter Nebenwirkungen; Glatirameracetat 40 mg 3×/Woche reduziert die AE's um 50% vs. Glatirameracetat 20 mg tgl.; mod. nach [6].

gen Placebo an über 1400 Patienten untersucht. Nach 12 Monaten war die jährliche Schubrate unter Verum relativ zu Placebo signifikant um 34,4% reduziert. Ebenfalls Signifikanz vs. Placebo ergab sich bei der Untersuchung von MRT-Endpunkten. Nach 6 und nach 12 Monaten war die kumulative Anzahl neuer Kontrastmittel anreichernder T1-Läsionen um 44,8% sowie sich vergrößernder T2-Läsionen um 34,7% (jeweils  $p < 0,0001$ ) geringer. Als einzig relevante Nebenwirkung wurden Reaktionen an der Einstichstelle beobachtet. Die Patientenzufriedenheit im Vergleich beider Therapieregime mit GA stand im Fokus der GLACIER (Glatirameracetate Low-Frequency Safety and Patient Experience)-Studie [6]. Injektionsbedingte Nebenwirkungen traten unter GA 40 mg 3×/Woche um 50% seltener auf als unter GA 20 mg 1× tgl. (Abb. 1). Diese erhebliche Abnahme der hautbedingten Nebenwirkungen bedeutet für die Patienten einen großen Vorteil und wirkt sich nachhaltig auf die Lebensqualität aus.

### Unbedingt frühzeitig mit der Therapie beginnen

Schippling verwies auf die Notwendigkeit, früh mit der Behandlung zu beginnen, denn: Der axonale Schaden ist in den ersten Jahren am größten, ohne dass dies notwendigerweise mit einer klinisch offensichtlichen Störung einhergehen muss. Belegt ist das Konzept der Frühtherapie in der PreCIS-Studie [7] unter Einschluss von insgesamt 481 Pa-

tienten. Nach einem einzelnen, klar definierten, monofokalen neurologischen Ereignis (CIS) und einem MRT-Befund, der auf MS hindeutete, begann die Behandlung mit tgl. 20mg GA subkutan ( $n=243$ ) bzw. Placebo ( $n=238$ ). Die Placebogruppe wurde nach max. 3 Jahren und damit verzögert ebenfalls auf GA umgestellt. Es hat sich gezeigt, dass die frühere Gabe von GA die Konversion zur klinisch gesicherten MS mit einem 2. Schub (CDMS) deutlich hinauszögert. Konkret reduzierte sich das Risiko, eine CDMS zu entwickeln, nach 5-jähriger Frühtherapie relativ zu einem späteren Therapiebeginn um 41% ( $p=0,0005$ ). PreCIS hat auch deutliche Effekte auf die neurodegenerativen Prozesse aufgezeigt. So hat der frühe Einsatz die Reduktion des Hirnvolumens um 28% verringert. Schippling: Atrophie spielt nicht nur in frühen Stadien der Krankheit eine Rolle, vielmehr können wir sie mit einem frühen Therapiebeginn verzögern.

### Glatirameracetat: Schwangerschaft nicht ausgeschlossen

Auch aus Sicht von Berger ist die Zeit der „Injectables“ definitiv nicht vorbei. Durch die vielfältigen Vorteile sei es möglich, verschiedenen Krankheitsverläufen, unterschiedlichen Wünschen und besonderen Situationen der Patienten gerecht zu werden. Berger kam dabei auf die Bedeutung der Therapiesicherheit zu sprechen. Diese spielt bei der MS als einer Erkrankung, die überwiegend Frauen betrifft und bei der das Erstmanifestationsalter zwischen dem 20. und 30. Lebens-

jahr liegt, eine besondere Rolle. Viele Patientinnen fürchten nämlich, mit der Diagnose MS ihren Wunsch nach Familienplanung und Schwangerschaft ad acta legen zu müssen. Dies gilt jedoch glücklicherweise nicht für alle Therapien. Nach einer Untersuchung der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) [8] schneidet GA unter allen untersuchten MS-Medikamenten bezüglich deren Einfluss auf Fertilität und Teratogenität am günstigsten ab. Damit, so Berger, könnten Patientinnen die Therapie im Grunde so lange durchführen, bis eine Schwangerschaft feststeht, also ohne Risiko bis 4 Wochen nach Beginn der Schwangerschaft. Berger wies auch darauf hin, dass MS-Patienten unter der Behandlung mit GA weniger oft in ihrer Arbeit ausfallen. In einer Studie von Lage MJ et al. [9] fielen die Fehlzeiten pro Jahr unter GA signifikant geringer aus als unter Interferonen. Außerdem fühlen sich die Patienten trotz ihrer MS besser, wenn sie ihrer Arbeit nachgehen können ( $p < 0,001$ ) [10].

### Literatur

- 1 Copaxone®, TEVA Pharma GmbH, Berlin
- 2 Johnson KP et al. Neurology 1995; 45: 1268–1276
- 3 Johnson KP et al. Copolymer 1 Study Group Neurology 1998; 50: 701–708
- 4 Ford C et al. Abstract ECTRIMS 2013. Multiple Sclerosis Journal 2013; 19 (S1): 74–558
- 5 Khan O et al. Ann Neurol 2013; 73: 705–713
- 6 Wolinsky JS et al. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2015; 4: 370–376
- 7 Comi G et al. Mult Scler 2013; 19: 1074–1083
- 8 Cree B et al. Mult Scler 2013; 19: 835–843
- 9 Lage MJ et al. Work 2006; 27: 143–151
- 10 Jones KH et al. PLoS ONE 2013; 8: e65640

### Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift Aktuelle Neurologie, 43. Jahrgang, Heft 2, März 2016

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Aktuelle Neurologie.

Berichterstattung: Martin Bischoff, Planegg

Redaktion: Dr. Isabelle Berndt, Stuttgart

Titelbild: Shotshop

Eine Sonderpublikation unterstützt von Teva Pharma GmbH, Berlin.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2016 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart