

Ataluren (Translarna™)

## Erste kausale Therapie für Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation zugelassen

Aufgrund der medizinischen Dringlichkeit und der vorliegenden Studiendaten erteilte die Europäische Kommission im Herbst 2014 Ataluren (Translarna™, PTC Therapeutics) die bedingte Marktzulassung in der Europäischen Union zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation (nmDMD) bei gehfähigen Patienten im Alter von mindestens fünf Jahren. Die bisher vorliegenden Daten sprechen dafür, dass Ataluren die Progression bei nmDMD-Patienten verlangsamen kann, auch wenn die konfirmatorische Phase-3-Studie (ACT DMD) noch abgeschlossen werden muss. Erste Ergebnisse der 48-wöchigen Studie mit 220 Patienten in 54 Zentren weltweit sollen im Herbst 2015 vorliegen.

Die Duchenne-Muskeldystrophie ist die häufigste Ursache für eine Muskeldystrophie im Kindes- und Jugendalter (1:3.600–6.000 männliche Neugeborene). Da die Krankheit meist zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr zum Tod führt, benötigen Patienten und Ärzte dringend Therapieoptionen, die die Krankheitsprogression verlangsamen.

Bei ca. 13% aller Duchenne-Patienten liegt eine Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen vor, die zu einem Stopp der Ablesung des Gens und der Proteinproduktion in der Muskelzelle führt. Ataluren überdeckt den mutierten Bereich in der genetischen Information, so dass dieser Fehler »überlesen« wird und am Ende das Dystrophin-Eiweiß in der Muskelzelle gebildet werden kann (s. Abb.). Der spezifische Wirkmechanismus von Ataluren greift damit direkt in die gestörte Dystrophinbildung ein und ist somit ein kausaler Wirkansatz bei nmDMD.

Die Zulassung beruht auf den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 48-wöchigen Studie mit 174 nmDMD-Patienten [1] sowie zusätzlichen retrospektiven Analysen von Studiendaten. Primärer Endpunkt war die Wirkung von Ataluren auf die Gehfähigkeit: Beurteilt wurde die Veränderung der zurückgelegten Gehstrecke mittels der »Sechs-Minuten-Gehstrecke« (6MWD) während des »Sechs-Minuten-Gehstests« (6MWT). Das Ergebnis der post-hoc-Analyse: Bei Patienten, die Ataluren dreimal täglich in einer Dosierung von 40 mg/kg/Tag erhielten, nahm die durchschnittliche Gehstrecke in der 6MWD nach

48 Wochen im Vergleich zur Baseline nur um 12,8 m ab – im Vergleich zu einer durchschnittlichen Verschlechterung der Gehstrecke um 44,1 m bei den Patienten der Kontrollgruppe (p=0,056). Noch deutlicher war der Unterschied bei stärker betroffenen Patienten, deren Baseline-Gehstrecke in der 6MWD weniger als 350 Meter betrug: In der Ataluren-Gruppe verloren diese Patienten durchschnittlich 68 m weniger Gehstrecke in der 6MWD als die Placebogruppe.

In einer retrospektiven Analyse schnitten Patienten, die die Behandlung erhielten, außerdem bei sekundären Endpunkten wie Zeit-Funktionsstests zum Hinauf- und Hinabsteigen von Treppen besser ab [1], was ebenfalls als Hinweis auf eine Verlangsamung der nmDMD-Progression im Vergleich zu Placebo gewertet wurde.

Die Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit zeigten, dass Ataluren im Allgemeinen gut vertragen wurde. Ernsthafte Nebenwirkungen waren selten und wurden nicht mit der Verabreichung von Ataluren assoziiert. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen bei der empfohlenen Dosis waren Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Diese unerwünschten Nebenwirkungen erforderten im Allgemeinen kein ärztliches Eingreifen, und keiner der Patienten setzte Ataluren aufgrund einer unerwünschten Nebenwirkung ab. |BB|

1. Bushby K, Finkel R, Wong B, et al., PTC124-GD-007-DMD Study Group. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014; 50(4): 477-87.

Quelle: Pressegespräch im Rahmen der Neurowoche am 18.09.2014. Veranstalter: PTC Therapeutics

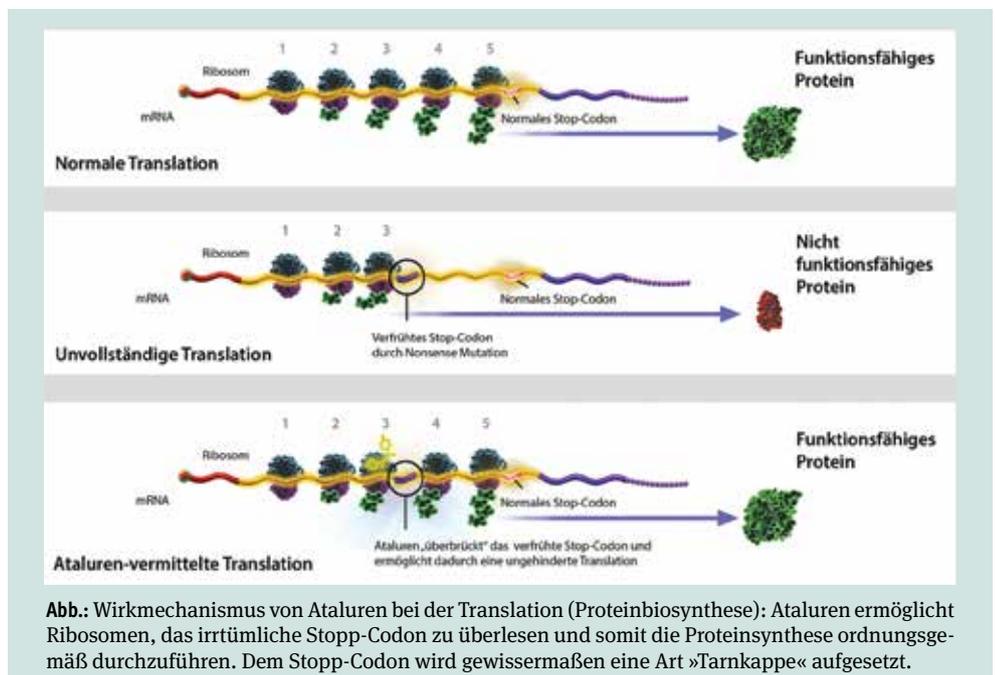


Abb.: Wirkmechanismus von Ataluren bei der Translation (Proteinbiosynthese): Ataluren ermöglicht Ribosomen, das irrtümliche Stopp-Codon zu überlesen und somit die Proteinsynthese ordnungsgemäß durchzuführen. Dem Stopp-Codon wird gewissermaßen eine Art »Tarnkappe« aufgesetzt.

## MS-Therapie mit Dimethylfumarat

# Gute Wirksamkeit und Sicherheit auch nach fünf Jahren

Die moderne MS-Therapie soll ein Leben frei von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität ermöglichen. Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum, präsentierte kürzlich Studienergebnisse, denen zufolge unter Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera®) immerhin 42,5 % der Patienten dieses ambitionierte Ziel auch nach fünf Jahre erreichten.

Die gezeigten Daten stammen aus einer aktuellen Interimsanalyse der ENDORSE-Studie [1, 2] nach drei von geplanten acht Jahren. Insgesamt 1.736 Patienten mit schubförmig-remittierender MS waren nach Abschluss der zweijährigen Phase-III-Studien DEFINE [3] beziehungsweise CONFIRM [4] in diese Fortsetzungsstudie eingeschlossen worden. Während die Therapie vorher entweder aus DMF, Placebo oder Glatirameracetat (GA) bestand, wurden nun alle MS-Patienten offen mit DMF (2 x 240 mg beziehungsweise 3 x 240 mg) weiter behandelt oder darauf umgestellt. Die vorgestellten 5-Jahres-Ergebnisse beziehen sich auf die Gruppe, die die Dosierung mit 2 x 240 mg erhielt.

Von den Patienten, die durchgehend mit DMF behandelt wurden, waren nach fünf Jahren 60 % schub-

frei. Der Krankheitsverlauf der anderen Patienten hatte sich trotz schlechterer Ausgangslage ähnlich gut gebessert, so Gold. Die mittlere Schubrate betrug im fünften Jahr unter kontinuierlichem DMF 0,138. Ohne bestätigte Behinderungsprogression waren 81 % dieser Teilnehmer.

Auch die Kernspinaktivität erwies sich als nachhaltig vermindert: Bei 88 % der Patienten wurden nach fünf Jahren DMF keine Gd<sup>+</sup>-Läsionen, bei 73 % keine neuen T<sub>1</sub>-Läsionen und bei 63 % keine neuen T<sub>2</sub>-Läsionen gefunden.

Frei von jeglicher klinischer oder MR-tomographisch detektierbarer Krankheitsaktivität nach NEDA (no evidence of disease activity) waren 42,5 % (kontinuierlich DMF), 43,2 % (vorher Placebo) und 31,6 % (vorher GA). Die NEDA-Raten lagen bei den

Patienten mit kontinuierlicher DMF-Therapie über den gesamten Zeitraum von fünf Jahre über denen der Wechsel-Patienten.

### Unverändert gutes Sicherheitsprofil

DMF zeigte in ENDORSE ein weiterhin günstiges Sicherheitsprofil. Die Inzidenz von schweren Infektionen oder malignen Erkrankungen blieb niedrig. Neu exponierte Patienten wiesen ein Sicherheitsprofil auf wie in den Studien DEFINE und CONFIRM. Dort waren als wichtigste therapieassoziierte Nebenwirkungen bei 35 % der Patienten Flush, bei 40 % gastrointestinale Beschwerden und bei 3 % eine leicht ausgeprägte Lymphopenie aufgetreten. Therapieabbrüche bei Patienten mit erstmaliger DMF-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ereigneten sich mehrheitlich in den ersten sechs Monaten der Behandlung, sagte Gold.

| Martin Bischoff |

1. Gold R et al. ACTRIMS/ECTRIMS 2014; P 110
2. Arnold DL et al. ACTRIMS/ECTRIMS 2014; P 059
3. Gold R et al., NEJM 2012; 367(12): 1098-1107
4. Fox R et al., NEJM 2012; 367(12): 1087-109

Pressekonferenz »Heute für morgen – 1 Jahr Tecfidera®«, Veranstalter Biogen Idec, München, 23. Februar 2015

## Safinamide bei Parkinson Syndrom

# Erste Neuzulassung seit zehn Jahren

Die Europäische Kommission erteilte die Marktzulassung für XADAGO® als Zusatztherapie zu L-Dopa allein oder in Kombination mit anderen Parkinson-Therapeutika bei Parkinson-Patienten im mittleren bis späten Erkrankungsstadium mit motorischen Fluktuationen.

Die Pharmafirma Zambon und ihr Partnerunternehmen Newron Pharmaceuticals gaben Ende Februar bekannt, dass die Europäische Kommission die Anwendung von Xadago® (Safinamid) für die Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms genehmigt hat. Xadago® wurde für Parkinson-Patienten mit Wirkungsfuktuationen im mittleren bis späten Erkrankungsstadium als Zusatztherapie zu Levodopa allein oder

in Kombination mit anderen Parkinson-Therapeutika zugelassen. Zu letzteren gehören Dopaminagonisten, Entacapon, Amantadin und/oder Anticholinergika.

Diese Entscheidung erfolgte im Anschluss an die positive Stellungnahme des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) vom 18. Dezember 2014 und gilt für alle 28 EU-Mitgliedsstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen.

### Dualer Wirkmechanismus

Safinamid verfügt über einen zweifachen Wirkmechanismus. Es führt zu einer selektiven, reversiblen Hemmung des Dopamin abbauenden Enzyms MAO-B und zu einer verminderten Freisetzung von Glutamat. Da die übermäßige Glutamatfreisetzung mit dem Entstehen von motorischen Fluktuationen in Verbindung gebracht wird, könnte Xadago® (Safinamid) medikamentös ausgelöste Überbewegungen bei Parkinson-Patienten lindern oder verhindern. In klinischen Studien wurde eine deutliche Verlängerung der On-Zeit nachgewiesen; diese Wirkung blieb auch langfristig (über zwei Jahre) erhalten. Dabei kam es nicht zum vermehrten Auftreten von Levodopa-induzierten Dyskinesien. | BB |

Quelle: Zambon

## Multiple Sklerose

## Neue Dosierung: Copaxone® 40 mg nur noch dreimal wöchentlich

Ab April 2015 steht Copaxone® (Glatirameracetat) auch zur dreimal wöchentlichen Anwendung mit jeweils 40 mg für erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) zur Verfügung. So werden rund 60% der subkutanen Injektionen eingespart und injektionsbedingte Nebenwirkungen um 50% reduziert. Dabei bleiben die verlässliche Wirksamkeit und Verträglichkeit des Wirkstoffs bestehen.

Grundlage für die europäische Zulassung waren die Daten aus der Phase-III-Studie Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration (GALA), an der mehr als 1.400 Patienten teilnahmen. Sie zeigte, dass die 40mg Dosis von Glatirameracetat bei dreimal wöchentlich subkutaner Verabreichung die Schubrate bei Patienten mit RRMS im Vergleich zu Placebo nach 12 Monaten signifikant reduzierte und ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufwies [1]. Darüber hinaus konnte die kumulative Anzahl neuer sich vergrößernder T2-Läsionen und die kumulative Anzahl kontrastmittelanreichernder T1-Läsionen versus Placebo signifikant verringert werden. Die Konversion von aktiven Läsionen zu Black Holes konnte unter GA 40 mg/ml vs Placebo um 24% signifikant reduziert werden [2].

### Bessere Verträglichkeit bei gleicher Wirksamkeit

In der GLACIER Studie (Glatiramer Acetate Low-Frequency Safety and patient Experience) [3] wurden die beiden Therapieregime von Glatirameracetat direkt miteinander verglichen. Die injektionsbedingten Nebenwirkungen konnten um 50% reduziert werden, was sich positiv auf die allgemeine Lebensqualität der Patienten auswirkte. Auch in dieser Studie zeigten die Ergebnisse, dass die dreimal wöchentliche Gabe hinsichtlich Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der herkömmlichen Dosierung nicht nachsteht. »Erfahrungen aus den USA zeigen seit Anfang 2014, dass die neue Formulierung sehr gut angenommen wird und eine enorme Erleichterung für die Patienten darstellt«, sagte Prof. Dr. Bernd C. Kieseier, Düsseldorf. Unterstützt wird diese einfache und gut

verträgliche Anwendung durch den neuen Injektor CSYNC®, der seit Februar 2015 verfügbar ist.

### An den Bedürfnissen der Patienten orientiert

Neben der Wirksamkeit einer Behandlung spielen für MS-Patienten Themen wie Sicherheit, Kinderwunsch und Lebensqualität eine große Rolle. Bezüglich dieser Parameter steche der Immunmodulator Glatirameracetat, für den inzwischen Erfahrungen aus über zwei Millionen Patientenjahren vorliegen [4], die mit Daten im »Real World Setting« gut belegt sind, positiv hervor, sagte Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden. Aktuelle Daten einer Langzeit-Open-Label-Studie zur Monotherapie mit Glatirameracetat bei RRMS zeigten, dass die Patienten auch nach 20 Jahren von der Therapie profitierten. Von den kontinuierlich mit Glatirameracetat behandelten Patienten aus der Zulassungsstudie verblieben 23,3% schubfrei und weitere 47,3% erlitten keinen zweiten Schub. Über 60% der Patienten haben nach 27 Erkrankungsjahren immer noch einen EDSS unter 4 [5]. Zum bekannten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bezüglich injektionsbedingter Reaktionen und Symptomen und der positiv zu wertenden Tatsache, dass es keine Grippe-ähnlichen Nebenwirkungen gibt, kamen keine neueren Hinweise hinzu. |BB|

1. Khan O et al. Ann Neurol. 2013; 73: 705-713.
2. Zivadinov R et al. AAN 2014. Abstract P3.026
3. Wolinsky JS et al. Presented at AAN 2014; Abstract S31.002.
4. Ziemssen T et al. CONy 2014. Abstract.
5. Ford C et al. ECTRIMS 2013; Abstract.

Quelle: Pressegespräch der TEVA Pharma GmbH: »Bewährter Wirkstoff trifft auf neue Dosierung: Patient im Mittelpunkt der MS-Therapie«, Frankfurt, 12. März 2015.

## MS und Spastik

## Oromukosalspray zeigt positive Erfolge

In Deutschland leben etwa 200.000 Menschen mit Multipler Sklerose (MS), wobei die MS-induzierte Spastik eine der Hauptursachen für eine Behinderung ist. Der Endocannabinoid-System-Modulator Sativex® wird erfolgreich als Add-on-Therapie bei der Spastikbehandlung eingesetzt.

Vor allem bei den 10% der MS-Patienten mit primär chronisch progredienter Verlaufsform steht die Spastik im Vordergrund, berichtete Alexander Simonow, Sundern. Dabei kann es aufgrund der Spastik zu folgenden Beschwerden kommen:

- Schmerzen
- Blasenstörung
- Erschöpfung (Fatigue)
- Beweglichkeitsstörungen



Bei der Spastik sind die Beine häufiger als die Arme betroffen, Para-, Hemi- und Tetraspastik sind häufiger als eine Monospastik. Die Muskelspannung kann dauerhaft erhöht sein (tonische Spastik), die Spastik kann aber auch plötzlich einschießen (plastische Spastik). Diese Symptome treten in der überwiegenden Zahl der Fälle vor allem in der Nacht auf. Nicht selten dauert eine Spastik nur ein bis zwei Sekunden, sie kann aber auch zwei bis drei Minuten anhalten.

### Lebensqualität des Patienten bei der Behandlung entscheidend

Eine effektive Behandlung der Multiplen Sklerose sollte folgende Ziele verfolgen: Verringerung der Spastizität und der Schmerzen, Erleichterung der Pflege, Vermeidung von Komplikationen (Wundgeschwüre) und vor allem Verbesserung der Lebensqualität. Bei der Behandlung der MS-induzierten Spastik ist neben der medikamentösen Therapie auch die Physiotherapie ein wichtiger Bestandteil. Zu den therapeutischen Möglichkeiten gehört der Oromukosalspray Sativex®. Das Spray ist dann indiziert, so Simonow, wenn andere antispastische Arzneimittel nicht angesprochen haben, und wird als Add-On-Therapie empfohlen. Klinische Studien konnten nachweisen, dass die in Sativex® enthaltenen Cannabinoide THC und CBD eine Interaktion mit den humanen CB1- und CB2-Rezeptoren aufweisen und damit die MS-induzierte Spastik signifikant verbessern, ohne dass es zu einer Muskelschwäche kommt.

Mit der Verabreichung von Sativex® konnten die schmerzhaften Spasmen und auch deren Häufigkeit reduziert werden. Die Fahrtauglichkeit bleibt mit dem Cannabinoidpräparat in den meisten Fällen bestehen. Dies bestätigte eine prospektive Beobachtungsstudie. In einzelnen Fällen kann es allerdings vorkommen, dass es zu zentralnervösen Effekten wie Schwindel kommt. Deshalb ist es unbedingt notwendig, dass die Patienten vor der Verabreichung noch einmal explizit darauf hingewiesen werden.

| Michaela Biedermann-Hefner |

Pressegespräch »Stellenwert der symptomatischen Therapie bei MS-induzierter Spastik – Aktuelle Praxiserfahrungen mit Sativex® am 4. März 2015 in Berlin. Veranstalter: Almirall, Reinbek