

MS: Immunmodulator bewährt sich in höherer Dosierung

Weniger Injektionen, höhere Patientenzufriedenheit

Im Rahmen des EAN-Kongresses wurden in Berlin aktuelle Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Glatirameracetat 40 mg zur dreimal wöchentlichen Applikation präsentiert. Diese in der Schweiz derzeit nicht zugelassene Option dürfte wirksam und verträglich sein. Die selteneren Injektionen scheinen die Patientenzufriedenheit zu erhöhen.

Glatirameracetat ist auch nach Zulassung diverser neuerer Therapien eine First-line-Option in der Therapie der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (MS). Grosse Bedeutung hat es beim klinisch isolierten Syndrom, bei dem gegenwärtig keine der neuen Therapien zugelassen ist. Seit Kurzem ist Glatirameracetat in den USA und vielen europäischen Ländern nicht nur in der Standarddosierung von 20 mg täglich (GA20) verfügbar, sondern auch in 40 mg zur subkutanen Injektion dreimal die Woche (GA40). In Berlin wurden mehrere Studien zu dieser neuen Formulierung des lange bekannten Medikaments vorgestellt – darunter auch die Ergebnisse der dreijährigen Extension der Zulassungsstudie (1).

Erfreuliche 97,2 Prozent der Probanden konnten aus der plazebokontrollierten Phase in die offene Studie übernommen werden. In dieser wurde unterschieden zwischen «Early Start» (ES), also jenen Patienten, die in der kontrollierten Phase Verum bekommen hatten, und «Delayed Start» (DS), den Patienten aus der ursprünglichen Plazebogruppe, die nach 12 Monaten auf GA40 umgestellt wurden. Die Studie belegte die anhaltende Wirksamkeit für GA40. Patienten, die von Anfang an damit behandelt worden waren, zeigten hinsichtlich sämtlicher Endpunkte, darunter der annualisierten Schubrate über 36 Monate, ein besseres Outcome als die später aus der Plazebogruppe übernommenen Patienten. Die Entwicklung chronischer *Black Holes* aus aktiven Läsionen war bei ES-Patienten seltener. Im Vergleich zur kontrollierten Phase war die Inzidenz unerwünschter und schwerer unerwünschter Ereignisse in der Verlängerungsstudie geringer. Es traten keine bislang nicht bekannten Nebenwirkungen auf.

Ebenfalls vorgestellt wurden die Ergebnisse einer Extension der GLACIER-Studie, in der Patienten randomisiert von GA20 einmal täglich auf GA40 dreimal die Woche umgestellt wurden (2). Nach Abschluss der Studie wurden auch die in die GA20-Gruppe randomisierten Patienten auf GA40 umgestellt und in die Verlängerungsstudie übernommen. GA40 Patienten verblieben bei diesem Regime. Es gelang, 99 Prozent der Patienten zur Teilnahme an der Extension zu motivieren. Erhoben wurden dabei vor allem Parameter für Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit, Letztere mit dem Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9 (TSQM-9). Hinsichtlich der Nebenwirkungen (Immediately Reportable Adverse Events – IRAE) fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch in dieser Extensionsstudie waren Nebenwirkungen deutlich seltener als in der ursprünglichen Studie. Patienten, die von GA20 auf GA40 umstiegen, zeigten eine Verbesserung

im Convenience Score von 78,0 auf 82,2 bei der letzten Evaluation. Bei Patienten, die von Anfang an GA40 bekommen hatten, war der Score bei Beginn der Extension mit 85,1 höher und blieb über den Beobachtungszeitraum konstant.

Mangels Direktvergleich simulierte Metaanalyse

Auch ein indirekter Vergleich zwischen GA20 (täglich) und GA40 (dreimal pro Woche) auf Basis einer Metaanalyse plazebokontrollierter Studien wurde in Berlin präsentiert (3). Ziel der Studie war es, aus GALA sowie vier plazebokontrollierten Studien mit GA20 die Vergleichbarkeit der beiden Regime zu evaluieren. Zunächst wurden aggregierte und individuelle Metaanalysen durchgeführt, um den Effekt von GA20 auf die annualisierte Schubrate und die Zahl neuer T2-Läsionen zu ermitteln. Daraus wurde ein Vergleich zwischen der Wirksamkeit von GA20 gegen Plazebo und der Wirksamkeit von GA40 gegen Plazebo in GALA errechnet. GA20 zeigte je nach Rechenmethode eine ARR-Reduktion von 28 bis 30 Prozent im Vergleich zu Plazebo. In GALA wurde mit GA40 die ARR gegenüber Plazebo um 34 Prozent reduziert. Allerdings überlappten die Konfidenzintervalle deutlich, weshalb die Analyse im Wesentlichen die Gleichwertigkeit der beiden Therapien zeigt. GA20 QD reduzierte die neuen T2-Läsionen um 43 Prozent versus Plazebo, während in GALA mit GA 40 eine Reduktion von 35 Prozent erreicht wurde. Auch hier legen die statistischen Verhältnisse die Gleichwertigkeit von GA20 und GA40 nahe.

In Ermangelung direkter Vergleichsdaten gewinnen statistische Rechenmodelle für den Vergleich der beiden Dosierungen und Regime an Bedeutung. Dazu wurden auf Basis von Regressionsmodellen die annualisierten Schubraten unter GA40 von Patienten simuliert, die in klinischen Studien GA20 bekommen hatten. Mit dem gleichen Verfahren wurde errechnet, welche Schubraten bei den Patienten aus GALA zu erwarten gewesen wären, wenn diese statt GA40 GA20 erhalten hätten (4). Auch dieses Modell zeigte für die beiden Dosierungen von Glatirameracetat vergleichbare Wirksamkeit. In den Studien REGARD und BEYOND war die für die GA40 berechnete Wirksamkeit der mit GA20 beobachteten vergleichbar. In CONFIRM war sie sogar etwas überlegen. Umgekehrt ergab die Simulation auf Basis von GALA ebenfalls gleiche Wirksamkeit, wenn die Patienten statt GA40 GA20 erhalten hätten.

Reno Barth

Referenzen:

1. Khan O et al.: Efficacy and safety of a 3 times weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-frequency Administration (GALA) open-label extension study. EAN 2015, Abstract F3060.
2. Wynn D et al.: Patient experience with glatiramer acetate 40 mg/1 ml three-times weekly treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the GLACIER extension study. EAN 2015, Abstract F4126.
3. Cutter G et al.: Comparable clinical and MRI efficacy of glatiramer acetate 40 mg TIW and 20 mg QD: Results of a systematic review and meta-analysis. EAN 2015, Abstract F4112.
4. Cutter G et al.: Indirect comparison of effects of glatiramer acetate 40 mg TIW and 20 mg QD dosing regimens on relapse rates: results of a predictive statistical model. EAN 2015, Abstract F4111.

Quelle: Kongress der European Academy of Neurology (EAN), 20. bis 23. Juni 2015 in Berlin.