

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Tecfidera® (Dimethylfumarat)

Zugelassene Indikation

Tecfidera® ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose.

Bewertung

Tecfidera® (Dimethylfumarat, DMF) ist ein seit langem bekannter Wirkstoff. Er erweitert das zur Verfügung stehende Spektrum an Basistherapeutika zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS).

DMF war in der Schubprophylaxe einer Scheinbehandlung überlegen, das Fortschreiten der Behinderung durch MS wurde nur in einer von zwei Studien verlangsamt. Über die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Basistherapeutika kann anhand der vorliegenden Studien keine Aussage getroffen werden. Bei Patienten, die gut auf eine parenterale Immunmodulation eingestellt sind, ist ein Wechsel auf Tecfidera® nicht zu empfehlen.

Dem Vorteil der oralen Anwendung von DMF steht der Nachteil eingeschränkter Verträglichkeit durch Flush-Symptome und gastrointestinale Beschwerden gegenüber.

Pharmakologie und klinische Studien

Der **Wirkmechanismus von DMF bei MS ist nicht vollständig bekannt**. Es wird angenommen, dass die Wirkung über eine Aktivierung des Nrf2-Transkriptionsweges (nuclear 1 factor (erythroid-derived 2)-like 2 antioxidant response pathway) vermittelt wird und DMF Nrf2-abhängige antioxidative Gene (z. B. NQO1) hochreguliert.

DMF ist als Bestandteil von Fumaderm® bereits **seit 1994** in der Behandlung der Psoriasis vulgaris **zugelassen**.

Für die Zulassung in der Indikation MS wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) der Phase III vorgelegt (Studien CONFIRM, DEFINE). Patienten zwischen 18 und 55 Jahren mit schubförmig remittierender MS (RRMS) erhielten über 96 Wochen entweder DMF 2 x 240 mg/d (zugelassen) oder 3 x 240 mg/d (höhere Dosierung ist nicht zugelassen) oder Placebo. In der CONFIRM-Studie wurde **zusätzlich gegenüber Glatirameracetat (GA) (Copaxone®) 1 x 20 mg/d s.c. getestet**, jedoch war das Studiendesign beider RCT auf die **Testung der Überlegenheit gegenüber Placebo** ausgerichtet. **Primärer Endpunkt** war der Anteil an Patienten in der ITT-Population, die einen Schub erlitten hatten (DEFINE) bzw. die jährliche Schubrate (CONFIRM) nach 96 Wochen. Unter den **sekundären Endpunkten** wurde u. a. die Gesamtzahl neuer oder vergrößerter hyperintenser Läsionen in T2-gewichteten MRT-Bildern sowie der Patientenanteil erfasst, bei dem es zu einem über 12 Wochen anhaltenden Fortschreiten der Behinderung kam.

Die **CONFIRM-Studie** (n = 1417) wurde nur einfach verblindet durchgeführt. Unter der zugelassenen DMF-Dosierung wurde die jährliche Schubrate signifikant stärker gesenkt als unter Placebo (Rate ratio 0,56; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,42–0,74; p < 0,0001). Sie lag nach zwei Jahren bei 0,40 unter Placebo, bei 0,22 unter DMF sowie bei 0,29 unter GA (adaptierte Rate). GA senkte die Schubrate ebenfalls signifikant stärker als Placebo (Rate ratio 0,71; 95 % CI 0,55–0,93; p = 0,0128). Ein direkter Vergleich mit DMF war mittels des gewählten Studiendesigns nicht vorgesehen. DMF hatte keinen signifikanten Effekt auf das Fortschreiten der Behinderung (geschätzter Wert: Placebo 16,9 % vs. DMF 12,8 %; Hazard Ratio [HR] 0,79; 95 % CI 0,52–1,19; p = 0,2536). Sowohl unter DMF als auch unter GA

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

reduzierte sich die Anzahl neuer oder vergrößerter hyperintenser T2-Läsionen signifikant.

In der **DEFINE-Studie** (n = 1234) lag der Patientenanteil mit einem Rückfall unter Placebo bei 46,1 % und unter der zugelassenen DMF-Dosierung bei 27,0 %. DMF war Placebo damit signifikant überlegen (HR 0,51; 95 % CI 0,40–0,66; p < 0,001). Ebenso war unter DMF (2 x täglich) der Anteil an Patienten niedriger, bei dem es zum Fortschreiten der Behinderung gekommen war (geschätzter Wert: Placebo 27,1 %; DMF 16,4 %; HR 0,62; 95 % CI 0,44–0,87; p = 0,0050). Zudem reduzierte DMF die Anzahl neuer oder vergrößerter hyperintenser T2-Läsionen signifikant.

Im Unterschied zu den bereits verfügbaren Basistherapeutika wird DMF oral verabreicht. Diesem Vorteil für die Patienten stehen Nachteile in der **Verträglichkeit** gegenüber, da zu Anfang der Behandlung bei ca. einem Drittel der Patienten Flush-Symptome (u. a. Hitzewallungen, Hitzegefühl, Erythem, Brennen) und bei ca. einem Viertel gastrointestinale Beschwerden (u. a. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Oberbauchbeschwerden) zumeist leichter bis moderater Ausprägung auftreten. Aus der Anwendung von Fumaraten in der Behandlung der Psoriasis ist bekannt, dass es in Einzelfällen nach Langzeitanwendung und bei länger anhaltender Lymphopenie zu einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) gekommen ist.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Hitzegefühl, Diarrhoe, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Abdominalschmerzen, Ketonkörper im Urin.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Gastroenteritis, Lymphopenie, Leukopenie, Brennen, Hitzewallung, Erbrechen, Dyspepsie, Gastritis, gastrointestinale Erkrankung, Pruritus, Ausschlag, Erythem, Proteinurie, Wärmegefühl, Albumin im Urin, AST erhöht, ALT erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt.

Gelegentlich ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Überempfindlichkeit.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Bei der gleichzeitigen Anwendung mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien ist Vorsicht geboten.
- Die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen und von Fumarsäurederivaten (topisch oder systemisch) sollte vermieden werden.
- Die gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (z. B. Aminoglykoside, Diuretika, NSAIDs, Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie) von Tecfidera[®] erhöhen.
- Es wird keine Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva erwartet; trotzdem sollten nicht hormonelle Verhütungsmittel erwogen werden.

Kontraindikation:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil.

Warnhinweise:

- DMF kann die Lymphozytenzahl (im Mittel um 30 %) verringern. Vorsicht bei Behandlung von Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl. Vor Behandlungsbeginn muss ein aktuelles großes Blutbild vorliegen, eine Kontrolle wird nach sechs Monaten sowie danach alle 6–12 Monate empfohlen. Bei Lymphozytenzahlen von $< 0,8$ (bzw. $0,5$) $\times 10^9/l$ zeigte sich in den Zulassungsstudien keine erhöhte Inzidenz schwerwiegender Infektionen.
- Leichte oder mäßiggradige Hitzegefühle treten häufig auf, zumeist im frühen Behandlungsverlauf. Schwerwiegende Hitzegefühle können Symptom einer Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktion sein.
- Vor Behandlungsbeginn, 3–6 Monate nach dessen Beginn und dann alle 6–12 Monate wird eine Prüfung der Nieren- (z. B. Kreatinin, BUN, Urinanalyse) und Leberfunktion (z. B. ALT, AST) empfohlen. Die Bedeutung von Veränderungen, die unter Tecfidera[®] bereits beobachtet wurden, ist aber unbekannt.
- Vorsicht bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.
- Patienten sind anzuweisen, dem Arzt Infektionssymptome mitzuteilen. Bei einer schwerwiegenden Infektion ist das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Tecfidera® (Dimethylfumarat)	
Ältere Patienten	Es liegen keine ausreichenden Daten vor. Eine Dosisanpassung erscheint nicht erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht und nicht zugelassen. Für Kinder unter 10 Jahren gibt es im Anwendungsgebiet keinen Nutzen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Untersuchungen bei dieser Patientengruppe. Eine Dosisanpassung erscheint nicht erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Untersuchungen bei dieser Patientengruppe. Eine Dosisanpassung erscheint nicht erforderlich.
Anwendung bei Schwangeren	Keine hinreichenden Daten bei Schwangeren. Tierexperimentell zeigte sich Reproduktionstoxizität. Eine Anwendung wird nicht empfohlen und sollte nur erfolgen wenn ein eindeutiger Bedarf das Risiko rechtfertigt.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Dimethylfumarat in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Für eine Anwendung müssen Nutzen und Risiken abgewogen werden.

Dosierung und Kosten

Tecfidera® (Dimethylfumarat)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ^{2,3}
magensaftresistente Hartkapseln	Anfangsdosis (Tag 1–7): 2 x 120 mg Erhaltungsdosis (ab Tag 8): 2 x 240 mg	28.322,32

Stand Lauertaxe: 15.05.2014

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³Kostenberechnung für das erste Behandlungsjahr.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Tecfidera®](#), erschienen am 26.02.2014.