

ALS-Therapie

Neue Daten zur Langzeitanwendung von oralem Edaravone in verschiedenen Dosierungsschemata

Edaravone ist eines von drei in der Schweiz zugelassenen Medikamenten, das den Verlauf der amyotrophen Lateralsklerose verlangsamen kann. Mittlerweile ist neben der intravenösen Gabe auch eine orale Suspension etabliert. In zwei kürzlich publizierten Studien wurden die Dosierungsschemata verglichen und neue Langzeitdaten über 48 Wochen analysiert.

Für die Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) sind sowohl intravenöse als auch On/Off-Dosierungen von oralem Edaravone durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Die im Folgenden beschriebenen Studien liefern neue Daten für den Vergleich zwischen einer investigativen Dosierung von Edaravone 105 mg einmal täglich und der zugelassenen On/Off-Dosierung. Außerdem wurden Daten zum Vergleich zwischen einer Langzeitanwendung von oralem Edaravone und Placebo auf den funktionellen Verfall und das Gesamtüberleben generiert.^{1, 2}

Vergleich zwischen Dosierung einmal täglich und On/Off-Dosierung

Um zu beurteilen, ob eine investigativen Dosierung von Edaravone 105 mg einmal täglich der zugelassenen On/Off-Dosierung hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen ist, führten Rothstein et al. eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie der Phase-IIb-Studie durch. Zusätzlich wurde das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der beiden Dosisschemata beurteilt. Die Studie randomisierte 384 Patient:innen in einem Verhältnis von 1:1, um eine orale Suspension von Edaravone 105 mg einmal täglich (n=192) oder eine On/Off-Dosierung von Edaravone 105 mg (n=192) zu erhalten. Im Zuge der On/Off-Dosierung nahmen Patient:innen an 14 Tagen im Monat Edaravone in einer Dosis von

105 mg ein, gefolgt von einer 14-tägigen Behandlungspause.¹

Die Teilnehmer:innen hatten eine bestätigte oder wahrscheinliche ALS laut El Escorial/Revised Airlie House Criteria und einen Score von ≥ 2 bei jedem Item der Revised ALS Functional Rating Scale (ALS-FRS-R) bei Baseline. Außerdem musste der Symptombeginn der ALS innerhalb von zwei Jahren diagnostiziert werden. Wesentliche Ausschlusskriterien umfassten eine laufende onkologische Behandlung, Schwangerschaft, Suizidalität und eine vorangegangene Behandlung mit Edaravone. Der primäre Endpunkt der Studie war der Combined Assessment of Function and Survival Score (CAFS Score) in Woche 48. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem die Veränderung der prozentualen Slow Vital Capacity (% SVC) in Woche 48, Veränderungen gegenüber Baseline im ALS Assessment Questionnaire-40 (ALSAQ-40) in Woche 48 und die Zeit bis zum Todesfall. Außerdem wurde die Verträglichkeit des Arzneimittels anhand von unerwünschten Ereignissen, Nebenwirkungen und behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE) evaluiert.¹

Die Einnahme von 105 mg Edaravone einmal täglich zeigte mit einem Unterschied von 3,0 Punkten (95 % CI: -18,0 bis 24,1; p=0,777) im CAFS Score keine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber der zugelassenen On/Off-Dosierung des Arzneimittels in Woche 48. Auch bei den sekundären End-

punkten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dosierungsschemata gezeigt werden (Tab. 1).¹

Insgesamt berichteten 165 Patient:innen (85,9 %) mit der Dosierung einmal täglich und in der On/Off-Dosisgruppe 178 Patient:innen (93,2 %) von mindestens einem TEAE. Die häufigsten Ereignisse umfassten Sturz, Covid-19, Dysphagie und Obstipation. Schwerwiegende TEAE wurden bei 52 (27,1 %) beziehungsweise 55 Patient:innen (28,8 %) der jeweiligen Behandlungsgruppen festgestellt, wobei von Dysphagie am häufigsten berichtet wurde. Insgesamt verstarben während der Behandlung 8 Patient:innen (4,2 %), die einmal täglich Edaravone in einer Dosis von 105 mg einnahmen, und 13 Patient:innen (6,8 %), die Edaravone im On/Off-Dosischema erhielten. Zwischen den Behandlungsgruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bei TEAE, schwerwiegenden TEAE und Todesfällen identifiziert. Letztere wurden der natürlichen Progression der Erkrankung oder unspezifischen Symptomen zugeschrieben und entsprachen erwarteten Ereignissen, die nicht als mit Edaravone in Verbindung stehend beurteilt wurden.¹

Funktioneller Verfall und Sterblichkeit bei Langzeitanwendung von oralem Edaravone

Um die Verlangsamung des funktionellen Verfalls und die Sterblichkeit bei Patient:innen mit ALS durch die Langzeitan-

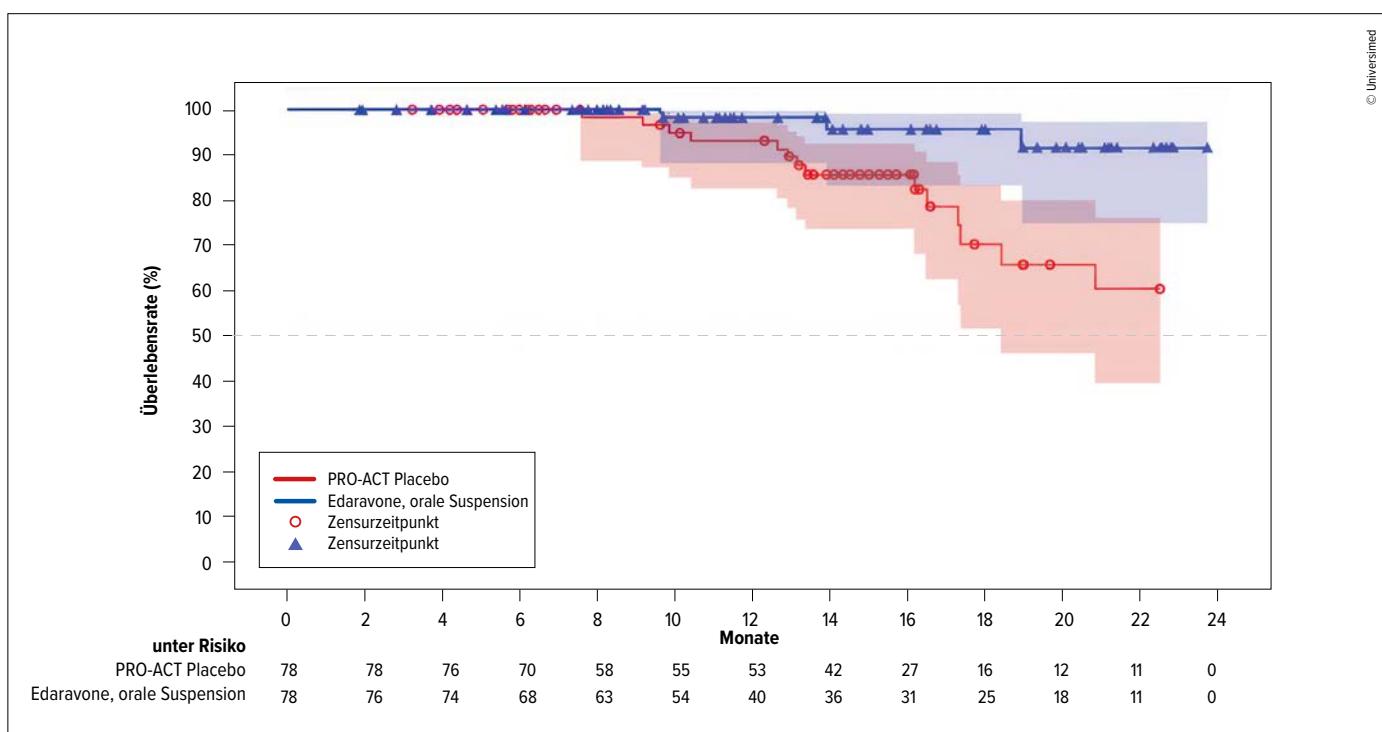


Abb. 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurve unter Behandlung mit einer oralen Edaravone-Suspension (blau) und Placebo (rot) über einen Zeitraum von 24 Monaten hinweg (modifiziert nach Takahashi F et al.)²

wendung einer oralen Suspension von Edaravone zu beurteilen, führten Takahashi et al. eine retrospektive Beobachtungsstudie durch.²

Die primäre Analysegruppe umfasste Patient:innen aus der oben beschriebenen Studie MT-1186-A02 von Rothstein et al.¹ Patient:innen, die an der 48-wöchigen Verlängerungsstudie MT-1186-A04 teilnahmen, wurden ebenfalls in die Analysegruppe eingeschlossen. Außerdem wurde anhand einer Post-hoc-Auswertung die Wirksamkeit von Edaravone in einer breiteren ALS-Population evaluiert. Hierfür wurden Patient:innen aus der unverblindeten Phase-III-Studie MT-1186-A01 weiterbeobachtet, welche die Wirksamkeit einer Langzeitanwendung der zugelassenen On/Off-Dosierung von Edaravone 105 mg über einen Zeitraum von 48 Wochen hinweg beurteilte. Ähnlich wie die primäre Analysegruppe wurde auch diese Population um Patient:innen aus der entsprechenden Verlängerungsstudie MT-1186-A03, mit zusätzlichen Daten über 96 Wochen hinweg, erweitert.²

Die Vergleichsgruppe umfasste Patient:innen aus der Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Database, die abgesehen von Riluzol in historischen externen ALS-Studien keine aktive Behand-

lung erhielten (PRO-ACT-Placebogruppe). Patient:innen wurden anhand eines Propensity-Score-Matching-Algorithmus einerseits prospektiv mit der primären Analysegruppe aus den Studien MT-1186-A02 und MT-1186-A04 und andererseits retrospektiv mit der erweiterten Analysegruppe der kombinierten Studien MT-1186-A01/02/03/04 verglichen.²

Der primäre Endpunkt dieser Beobachtungsstudie umfasste die Zeit bis zum Todesfall in der primären Analysegruppe bis

Woche 48. Der sekundäre Endpunkt war die Veränderung des ALSFRS-R-Scores gegenüber Baseline bis Woche 48.²

In der Analyse zeigte die primäre Analysegruppe ($n=78$) einen Überlebensvorteil gegenüber der entsprechenden Placebogruppe ($n=78$) von 670 Tagen und ein reduziertes Risiko für einen Todesfall von 84% (Hazard-Ratio [HR]: 0,16; 95% CI: 0,043–0,562; $p=0,005$; Abb. 1). Die Ergebnisse wurden in der Post-hoc-Analyse mit der erweiterten ALS-Population bestätigt.

Parameter	Edaravone 105 mg täglich ($n=192$)	Edaravone 105 mg im On/Off-Schema ($n=191$)	Differenz [95% CI]; p-Wert
Primärer Wirksamkeitsendpunkt			
CAFS-Score	187,2	184,2	3,0 [-18,0; 24,1] $p=0,777$
Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte			
Veränderung % SVC bis Woche 48	-26,94 [-31,79, -22,09]	-22,15 [-27,05, -17,26]	-4,78 [-11,62; 2,05] $p=0,169$
Veränderung ALSAQ-40 bis Woche 48	34,09 [29,48, 38,69]	31,51 [26,84, 36,18]	2,57 [-3,73; 8,88] $p=0,422$
Zeit bis Tod, Ereignisse	9 (4,7%)	16 (8,3%)	HR: 0,512 [0,225; 1,164] $p=0,134$
<i>Anmerkung: Die Werte verstehen sich als Mittelwert [95% CI] oder n (%).</i>			

Tab. 1: Primärer und wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte von Edaravone 105 mg einmal täglich und Edaravone 105 mg in On/Off-Dosierung (modifiziert nach Rothstein J et al.)¹

Hier zeigte Edaravone 105 mg (n=210) einen Überlebensvorteil von 66% (HR: 0,34; 95%CI: 0,22–0,52; p<0,001) gegenüber der entsprechenden Placebogruppe (n=210).²

Auch bei der Reduktion des ALSFRS-R-Scores zeigte sich die primäre Analysegruppe mit einem Unterschied von 5,6 Punkten (95%CI: 2,8–8,4; p<0,001) und die erweiterte Analysegruppe mit einem Unterschied von 2,4 Punkten (95%CI: 0,6–4,2) den entsprechenden Placebogruppen signifikant überlegen.²

Fazit

Die Einnahme von Edaravone 105 mg im üblichen, zugelassenen On/Off-Schema erwies sich als geeignete Dosierung, da kein Mehrwert durch die tägliche Gabe nachgewiesen werden konnte hinsichtlich der Wirksamkeit (CAFS Score), bei sekundären Endpunkten wie % SVC, ALSAQ-40 oder hinsichtlich dem Gesamtüberleben. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil unterschied sich nicht wesentlich zwischen den beiden Dosierungsschemata. Die retrospektive Analyse lieferte positive Signale für die langfristige orale Edaravon-Therapie, sowohl in einer prospektiv ausgewählten Propensity-Score-gematchten Kohorte wie auch in einer retrospektiv ausgewählten breiteren Kohorte. Die Behandlung mit Edaravone zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil sowie eine langsamere Verschlechterung des funktionellen Verfalls (ALSF-R) im Vergleich zu unbehandelten Patient:innen. Damit stellt Edaravone 105 mg eine klinisch relevante Option für bestimmte ALS-Patient:innengruppen dar. ■

Bericht:

Dipl.-Ing. Dr. **Manuel Spalt-Zoidl**

■19

Literatur:

- 1 Rothstein J et al.: Efficacy and safety of once daily dosing vs. approved on/off dosing of edaravone oral suspension up to 48 weeks in patients with amyotrophic lateral sclerosis (Study MT-1186-A02). *Muscle Nerve* 2025; 0(0): 1-10 **2**
- 2 Takahashi F et al.: Analysis of long-term function and survival of edaravone oral suspension–treated patients with amyotrophic lateral sclerosis using PRO-ACT data as historical placebo controls. *Muscle Nerve* 2025; 0: 1–11