

## FAZIT

- Im Vergleich zu Placebo erhöhte Natalizumab die kumulative Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Besserung des Behinderungsgrades im zweijährigen Studienzeitraum signifikant.
- Sensitivitätsanalysen ergaben, dass der Effekt von Natalizumab auf den Behinderungsgrad für Besserungszeiträume von bis zu 48 Wochen robust ist.
- Diese Analyse liefert erste Belege dafür, dass Natalizumab bei Patienten mit schubförmiger MS nicht nur die Behinderungsprogression verlangsamt oder verhindert, sondern mit einer signifikanten Besserung des Funktionsstatus assoziiert ist.
- Bei Patienten mit hochaktiver MS ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Natalizumab-Therapie mit einer anhaltenden Besserung der Behinderungsprogression assoziiert ist, offenbar höher.
- Die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Besserung des Behinderungsgrades ist konsistent mit vorangegangenen Analysen der gleichen Studie, die zeigten, dass Natalizumab mit einer Erhöhung der Lebensqualität und mit einer Besserung von Parametern des Multiple Sclerosis Functional Composite assoziiert ist.
- Künftige prospektive klinische Studien sollten die Wirksamkeit von MS-Therapeutika nicht nur in Bezug auf die Verlangsamung der Behinderungsprogression prüfen, sondern auch die Besserung des Behinderungsgrades untersuchen.

## Literatur

1. Polman CH, et al. *N Engl J Med* 2006; 354:899-910.
2. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. TYSABRI® (natalizumab) Zusammenfassung der Produkteigenschaften (Fachinformation); 2008.
3. Galetta SL, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Vorgestellt auf der 60. Jahrestagung der American Academy of Neurology; 12.-19. April 2008; Chicago, Illinois, USA.



**TYSABRI®** ist zugelassen als Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierender MS bei Patienten mit

- $\geq 1$  Schub unter Interferon-beta Therapie innerhalb der vergangenen 12 Monate und
  - $\geq 1$  Gadolinium-anreichernden Läsion ODER  $\geq 9$  T2-hyperintensiven Läsionen
- $\geq 2$  Schüben mit Behinderungsprogression innerhalb der vergangenen 12 Monate und
  - $\geq 1$  Gadolinium-anreichernden Läsion ODER signifikanter Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einem in jüngerer Zeit angefertigten MRT.\*

Quelle:

Munschauer F. et al., Natalizumab Significantly Increases the Cumulative Probability of Sustained Improvement in Physical Disability; Presented at the World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, September 17-20, 2008, Montreal, Canada

\* siehe Fachinformation Tysabri®

TYSABRI® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung • **Wirkstoff:** Ein Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Natalizumab • **Sonstige Bestandteile:** Natriumdihydrogenphosphat (Monohydrat), Dinatriumhydrogenphosphat (Heptahydrat), Natriumchlorid, Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke • **Anwendungsgebiete:** TYSABRI® ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder Patienten mit rasch fortschreitender, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Natalizumab oder einen der sonstigen Bestandteile, Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML), Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen wie immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher Patienten, die aktuell eine immunsuppressive Behandlung erhalten oder durch frühere Therapien, z.B. mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid, immungeschwächt sind), Kombination mit Interferon beta oder Glatirameracetat, bekannte aktive Malignome (Ausnahme: Basaliom), Kinder und Jugendliche • **Warnhinweise:** Nach Markteinführung wurden spontane schwere Nebenwirkungen in Form von Leberschädigungen berichtet. Die Patienten sind anzuweisen, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung auftreten, beispielsweise Gelbsucht oder Erbrechen. Bei schwerer Leberschädigung ist TYSABRI® abzusetzen. Die Anwendung von TYSABRI® wurde mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PML in Zusammenhang gebracht. Für den Fall, dass Verdacht auf eine PML besteht, muss die Gabe von TYSABRI® so lange ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann. • **Nebenwirkungen:** Häufige Nebenwirkungen: Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Urtikaria, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgie, Rigor, Fieber, Fatigue; Seltene Nebenwirkungen: Überempfindlichkeit; Opportunistische Infektionen, Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML); In klinischen Studien wurde über PML-Fälle berichtet. PML führt gewöhnlich zu schwerer Behinderung oder zum Tod. In zulassungsrelevanten klinischen Studien traten zwei Fälle, darunter einer mit tödlichem Verlauf, bei MS-Patienten auf, die begleitend über mehr als 2 Jahre mit einer Interferon beta-1a-Therapie behandelt worden waren. In einer anderen Studie entwickelte ein Patient mit Morbus Crohn, der in der Vorgeschichte lange mit Immunsuppressiva behandelt worden war und eine damit assoziierte Lymphozytopenie aufwies, ebenfalls PML und starb. Nach der Markteinführung gab es vereinzelte Berichte über PML bei Patienten, die eine TYSABRI®-Monotherapie erhalten haben. In klinischen Studien traten Herpesinfektionen (Varizella-Zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus) bei Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten geringfügig häufiger auf. Nach Markteinführung gab es Berichte schwerwiegender Fälle einschließlich eines tödlich verlaufenden Falles von Herpesenzephalitis. Nach Markteinführung wurden schwere Leberschädigungen, erhöhte Leberenzymwerte sowie Hyperbilirubinämie berichtet. • **Inkompatibilitäten:** TYSABRI® darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Verschreibungspflichtig! Elan Pharma International Ltd., Monksland, Athlone, County Westmeath, Irland; Vertrieb in Deutschland: Biogen Idec GmbH, Carl-Zeiss-Ring 6, 85737 Ismaning

ArNr.: XXXX

Diese Studien wurden unterstützt von Biogen Idec, Inc. und Elan Pharmaceuticals, Inc.

biogen idec™

élan

ALLE 4 WOCHEN  
**TYSABRI®**  
(natalizumab)

biogen idec™

élan

ALLE 4 WOCHEN  
**TYSABRI®**  
(natalizumab)

## Neue Daten zur Wirksamkeit von Natalizumab vom **WCTRIMS 2008**

- Effekt von Natalizumab auf die anhaltende Besserung der Behinderung von MS-Patienten untersucht
- Natalizumab kann nicht nur das Fortschreiten der Behinderung verlangsamen, sondern sogar eine **anhaltende Besserung des EDSS bewirken**
- Natalizumab-Patienten mit hochaktiver MS\* profitieren von einer **143% höheren Wahrscheinlichkeit einer EDSS-Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt\*\***



Einzigste Phase-III-Studie mit signifikantem Lebensqualitäts-Benefit\*\*\*

\*  $\geq 2$  Schübe im Jahr vor Studienbeginn und  $\geq 1$  Gd-aufnehmende Läsion bei Studienbeginn  
\*\* anhaltend über 12 Wochen  
\*\*\* gemessen über 2 Jahre; Rudick, R.A. et al. *Ann. Neurol.* 2007; 62: 335-346

F. Munschauer<sup>1</sup>, G. Giovannoni<sup>2</sup>, F. Lublin<sup>3</sup>, P.W. O'Connor<sup>4</sup>, J.T. Phillips<sup>5</sup>, C.H. Polman<sup>6</sup>, A. Pace<sup>7</sup>, R. Kim<sup>7</sup> und M.A. Panzara<sup>7</sup>

1) Jacobs Neurological Institute, Buffalo, NY, USA; 2) Institute of Cell and Molecular Science, Barts and The London Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, London, Großbritannien; 3) Mount Sinai School of Medicine, New York City, New York, USA; 4) St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Kanada; 5) Multiple Sclerosis Center at Texas Neurology, Dallas, Texas, USA; 6) VU Medical Centre, Amsterdam, Niederlande; 7) Biogen Idec, Inc., Cambridge, Massachusetts, USA

**HINTERGRUND**

- Natalizumab ist ein  $\alpha 4$ -Integrin-Antagonist, der die Schubrate und die Behinderungsprogression bei schubförmiger Multipler Sklerose (MS) reduziert.
  - In der 2-jährigen zulassungsrelevanten Phase-III-Studie AFFIRM reduzierte Natalizumab das Risiko einer anhaltenden Behinderungsprogression gegenüber Placebo signifikant um 42-54% und verminderte die jährliche Schubrate ebenfalls signifikant um 68%.<sup>1</sup>
  - Bei Patienten mit hochaktiver MS ( $\geq 2$  Schübe im Jahr vor Studienbeginn und  $\geq 1$  Gadolinium-aufnehmende Läsion bei Studienbeginn) reduzierte Natalizumab das Risiko einer anhaltenden Behinderungsprogression gegenüber Placebo um 53-64% und verminderte die jährliche Schubrate um 81%.<sup>2</sup>
- Post-hoc-Analysen zeigten, dass 2 Jahre nach Studienbeginn in der Natalizumab-Gruppe signifikant mehr Patienten nach klinischen und kernspintomographischen Kriterien frei von MS-Krankheitsaktivität waren.<sup>3</sup>
  - In der AFFIRM-Gesamtpopulation war der Anteil krankheitsfreier Patienten unter Natalizumab signifikant höher als unter Placebo (37% vs. 7%;  $P < 0,0001$ ).
  - Ähnliche Ergebnisse zeigte die Analyse der Subpopulation mit hochaktiver MS (Natalizumab 27% vs. Placebo 2%;  $P < 0,0001$ ).
- Angesichts dieser signifikanten Suppression der Krankheitsaktivität durch Natalizumab stellte sich die Frage, ob die Natalizumab-Therapie mit einer Besserung der neurologischen Funktionen und dadurch auch mit einer Reduktion des neurologischen Behinderungsgrades assoziiert ist.
  - In der herkömmlichen Kaplan-Meier-Analyse lässt sich nur die Progression der Behinderung beurteilen, da Patienten mit gebessertem und unverändertem Status gemeinsam den Patienten mit Zustandsverschlechterung gegenübergestellt werden.
  - Zum statistischen Nachweis einer anhaltenden Behinderungsreduktion bzw. einer funktionellen Besserung müssen also die Patienten mit anhaltender Verbesserung der gemeinsamen Subgruppe mit unverändertem und verschlechtertem Status gegenübergestellt werden.

**ZIEL**

- Untersuchung des Effekts von Natalizumab auf die anhaltende Verbesserung der Behinderung über 2 Jahre in der AFFIRM-Studie.

**METHODEN**

- Details der Methodik der AFFIRM-Studie wurden bereits zuvor publiziert.<sup>1</sup>
- In die post hoc durchgeführten Analysen zur anhaltenden Besserung des Behinderungsgrades wurden Patienten mit einem initialen EDSS-Score  $\geq 2,0$  eingeschlossen.
- Als Grenzwert wurde ein EDSS von  $\geq 2,0$  gewählt, da es sich um einen Behinderungsgrad handelt, bei dem im Kollektiv der AFFIRM-Studie mit einer wirksamen Therapie messbare Besserungen erzielbar sind.
- Die Besserung des Behinderungsgrades war definiert als eine über 12 Wochen anhaltende Abnahme des EDSS-Wertes um mindestens 1 Punkt.
- Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer über 12 Wochen anhaltenden Besserung des Behinderungsgrades in 2 Jahren wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
  - Patienten mit unverändertem und gestiegenem EDSS wurden gemeinsam der Kategorie „keine Besserung“ zugeordnet.
- Therapieeffekte wurden mit dem Cox Proportional Hazards Modell, korrigiert für den initialen EDSS-Wert, analysiert.
  - Für beide Therapiearme wurde auch die Verteilung der Patienten mit anhaltender Besserung nach initialen EDSS-Wert ermittelt.
- Zusätzlich wurden für den Effekt der Therapie auf die anhaltende Besserung des Behinderungsgrades folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:
  - Die geforderte Dauer der anhaltenden Besserung wurde auf 24, 36 und 48 Wochen verlängert.
  - Die Gesamtanteile der Patienten mit anhaltender Besserung des Behinderungsgrades in den beiden Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen.
  - Die Subpopulation der Patienten mit hochaktiver MS bei Studienaufnahme und einem initialen EDSS-Wert  $\geq 2,0$  wurde getrennt analysiert.

**ERGEBNISSE**

- Patienten**
  - In der AFFIRM-Gesamtpopulation waren die demographischen und initialen MS-spezifischen Charakteristika der Patienten in der Placebo-Gruppe (n = 315) und der Natalizumab-Gruppe (n = 627) ähnlich verteilt (Tabelle 1).
  - Das mittlere Alter lag bei 36,0 Jahren, die Mehrzahl der Patienten (70%) war weiblich.
  - Die mittlere Schubanzahl im Jahr vor Studienaufnahme lag bei 1,5; der mediane EDSS-Score war 2,0.

- Insgesamt 620 Patienten (Placebo: n = 203; Natalizumab: n = 417) hatten einen initialen EDSS-Wert von  $\geq 2,0$ .
- In der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver MS waren die demographischen und initialen MS-spezifischen Charakteristika der Patienten in der Placebo-Gruppe (n = 61) und der Natalizumab-Gruppe (n = 148) ähnlich verteilt (Daten nicht gezeigt).
  - Das mittlere Alter lag bei 34,5 Jahren, die Mehrzahl der Patienten (78%) war weiblich.
  - Die mittlere Schubanzahl im Jahr vor Studienaufnahme lag bei 2,4; der mediane EDSS-Score war 2,0.
  - Insgesamt 143 Patienten (Placebo: n = 40; Natalizumab: n = 103) hatten einen initialen EDSS-Wert  $\geq 2,0$ .

**Tabelle 1. Demographische und initiale MS-spezifische Charakteristika der AFFIRM-Patienten**

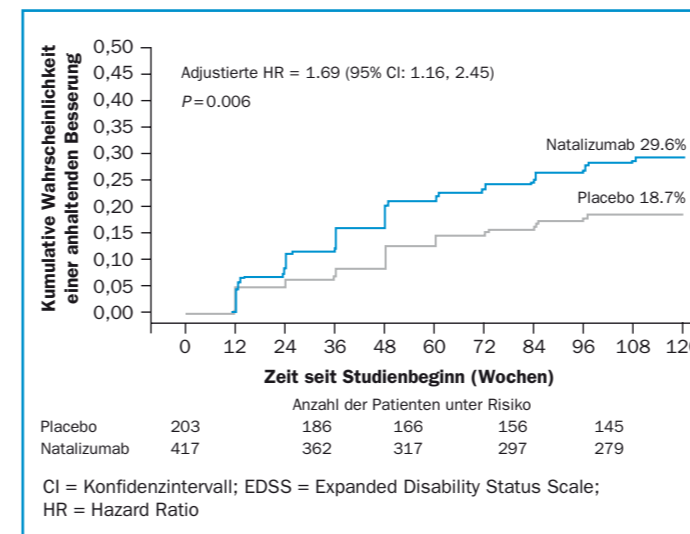
	Placebo (n = 315)	Natalizumab (n = 627)
Alter, Jahre, Mittelwert $\pm$ SD	36,7 $\pm$ 7,8	35,6 $\pm$ 8,5
Geschlecht, weiblich, %	67	72
Rasse/Ethnie, weiß, %	94	96
Mittlere Schubanzahl im Jahr vor Studienbeginn $\pm$ SD	1,50 $\pm$ 0,77	1,53 $\pm$ 0,91
Medianes Intervall vom letzten Schub vor der Studie bis zum Studienbeginn, Tage (min.; max.)	173 (51; 407)	170 (31; 421)
Initialer EDSS-Score, n (%)		
0	18 (6)	31 (5)
1,0-1,5	94 (30)	179 (29)
2,0-2,5	103 (33)	208 (33)
3,0-3,5	63 (20)	130 (21)
4,0-4,5	28 (9)	60 (10)
5,0	7 (2)	17 (3)
$\geq 5,5$	2 (<1)	2 (<1)
Mittelwert $\pm$ SD	2,3 $\pm$ 1,2	2,3 $\pm$ 1,2
Mittlere Anzahl der Gd(+)-Läsionen, $\pm$ SD	2,0 $\pm$ 4,8	2,2 $\pm$ 4,7
Anzahl der T2-Läsionen, (%)		
<9	15 (5)	29 (5)
$\geq 9$	299 (95)	597 (95)

EDSS = Expanded Disability Status Scale; Gd(+) = Gadolinium-aufnehmend; SD = Standardabweichung.

**Anhaltende Besserung des körperlichen Behinderungsgrades**

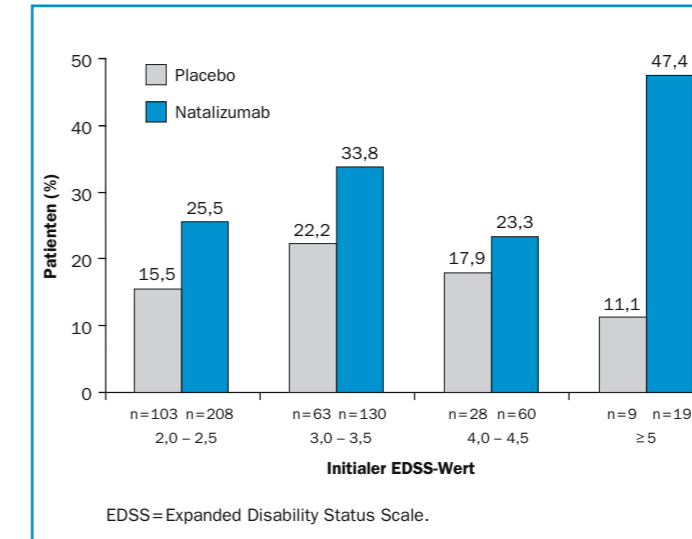
- Bei Patienten mit einem initialen EDSS-Wert  $\geq 2,0$  erhöhte die Therapie mit Natalizumab die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Besserung des Behinderungsgrades signifikant um 69% gegenüber Placebo (Hazard Ratio [HR] = 1,69; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,16; 2,45;  $P = 0,006$ ) (Abbildung 1).
- Im 2-jährigen Studienzeitraum betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Besserung des Behinderungsgrades in der Natalizumab-Gruppe 29,6% gegenüber 18,7% in der Placebogruppe.

**Abbildung 1. Anhaltende Besserung des Behinderungsgrades bei Patienten mit initialen EDSS-Wert  $\geq 2,0$**



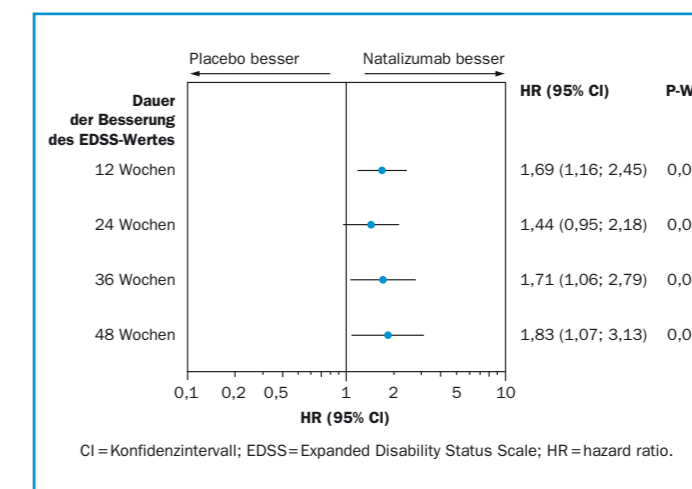
- Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Patienten mit anhaltender Besserung des Behinderungsgrades nach initialen EDSS-Wert für beide Gruppen.
  - Der Anteil der Patienten mit anhaltender Besserung des Behinderungsgrades war in der Natalizumab-Gruppe für alle initialen EDSS-Bereiche höher als in der Placebogruppe.

**Abbildung 2. Verteilung der Patienten mit Besserung des Behinderungsgrades nach initialen EDSS**



- Natalizumab erhöhte signifikant die Wahrscheinlichkeit einer über 36 bzw. 48 Wochen anhaltenden Besserung des EDSS-Wertes (Abbildung 3). Das Ergebnis für 24 Wochen anhaltende Besserungen zeigte einen ähnlichen Trend, der jedoch bei einem Niveau von 0,05 statistisch nicht signifikant war.

**Abbildung 3. Hazard Ratios für die anhaltende Besserung des Behinderungsgrades über bis zu 48 Wochen**



- Sensitivitätsanalysen bei Patienten mit anhaltender Besserung zeigten ähnlich positive Ergebnisse für Natalizumab (Tabelle 2).

**Tabelle 2. Anteil der Patienten mit initialen EDSS-Wert  $\geq 2,0$ , die eine Besserung des EDSS-Scores um mindestens 1 Punkt erfuhren**

Dauer der Besserung des Behinderungsgrades	Placebo (n = 203)	Natalizumab (n = 417)	P-Wert <sup>a</sup>
12	17,7%	28,8%	0,003
24	14,8%	20,9%	0,069
36	10,3%	17,5%	0,020
48	8,4%	15,1%	0,019

<sup>a</sup>Chi-Quadrat-Test  
EDSS = Expanded Disability Status Scale

- Bei Patienten mit hochaktiver MS und einem initialen EDSS-Wert  $\geq 2,0$  erhöhte die Therapie mit Natalizumab die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Besserung des Behinderungsgrades signifikant um 143% gegenüber Placebo (HR = 2,43; 95% CI: 1,02; 5,77;  $P = 0,045$ ) (Abbildung 4).
- Im zweijährigen Studienzeitraum betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Besserung des Behinderungsgrades in der Natalizumab-Gruppe 35,5%, gegenüber 15,4% in der Placebogruppe.

**Abbildung 4. Anhaltende Besserung des Behinderungsgrades bei Patienten mit hochaktiver MS und initialen EDSS-Wert  $\geq 2,0$**

