

[Dieses Dokument ist ausschließlich
medizinischem Fachpersonal vorbehalten.]

MEDahead

poster

at a glance

neurologie

Natalizumab (Tysabri®)

Bewährte Therapie der MS mit hoch aktivem Verlauf

Die RRMS ist durch wiederkehrende Schübe die sich vollständig oder unvollständig zurückbilden gekennzeichnet. In vielen Fällen bleiben nach dem Schub Symptome bestehen, wodurch es zum Fortschreiten der Behinderung kommt.

Injizierbare krankheitsmodifizierende Therapien (DMT – Disease-modifying Therapies) wie Interferon- β (IFN- β) oder Glatirameracetat (GA) sind in der Lage, die Schubrate und die Behinderungsprogression zu reduzieren. Trotzdem bleibt bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten trotz dieser Therapie die MS weiterhin aktiv. So beträgt das Risiko, innerhalb von zwei Jahren unter injizierbaren DMTs einen Schub zu erleiden, zwischen 55% und 80% und für ein Fortschreiten der Behinderung zwischen 33% und 46%. (1) Eine bewährte Strategie für diese Patienten ist die Therapieoptimierung auf eine Substanz wie Natalizumab, die im Vergleich zu injizierbaren DMTs über größere Effektivität verfügt. (2)

Die Zulassung von Tysabri® durch die FDA erfolgte in den USA 2004 auf Basis der 1-Jahres-Daten der Phase-III-Studien AFFIRM (2) und SENTINEL (3) und 2006 für Europa durch die EMA. Die Studien zeigten eine Reduktion der Schubrate um 68% bzw. 55% und Verringerung der neuen oder sich neu vergrößernden T2-Läsionen um 83% sowie der Gd+-Läsionen um 92% bzw. 89%.



Klinische Daten und die Erfahrung im klinischen Alltag zeigen mittlerweile, dass ein früherer Einsatz von Tysabri® die Behinderungsprogression bei Patienten mit RRMS verzögern kann.

Auch wenn unter der Therapie Schübe auftreten, führt eine geringere Behinderungsprogression während des Schubs zu weniger Behinderung im Langzeitverlauf der MS. (2)

POSTER I

Langzeit-Wirksamkeit von Tysabri® in einem Real-World-Setting

Kappos L et al., ECTRIMS 2016; P1228

Einleitung

Klinische Studien haben gezeigt, dass der Behandlungserfolg mit Tysabri® bei RRMS-Patienten mit geringergradiger Behinderung zu Therapiebeginn größer ist als bei jenen mit bereits weiter fortgeschrittener Behinderung. (1) Die Bestätigung der Hypothese, dass der Nutzen eines frühen Behandlungsbeginns mit Tysabri® über einen langen Zeitraum erhalten bleibt, würde weitere Argumente für die Therapieentscheidung liefern. TOP ist eine laufende, multinationale Beobachtungsstudie, in der RRMS-Patienten unter Tysabri®-Therapie im klinischen Alltag über zehn Jahre nachverfolgt werden. (2)

Ziel ist es, die klinische Entwicklung der TOP-Patienten, bei denen mit der Tysabri®-Therapie in unterschiedlichen Behinderungsstadien begonnen worden war, zu vergleichen.

Methoden

Die TOP-Patienten wurden entsprechend ihrem Ausgangs-EDSS- (Expanded Disability Status Scale-)Wert stratifiziert, wobei die folgende Einteilung getroffen wurde:

- EDSS-Wert $\leq 1,5$ (minimale Behinderung)
- EDSS-Wert 2,0–3,5 (Behinderung ohne Einschränkung der Gehfähigkeit)
- EDSS-Wert 4,0–5,5 (Gehbehinderung ohne Assistenzbedarf)
- EDSS-Wert ≥ 6 (Gehhilfe erforderlich)

Die Daten von TOP-Patienten, die bis zu sieben Jahre in Behandlung waren, sind verfügbar. Analysiert wurden die jährliche Schubrate im Jahr vor Beginn der Tysabri®-Therapie und danach, Veränderungen im EDSS-Wert und die Wahrscheinlichkeit einer über 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression (Erhöhung um $\geq 1,5$ Punkt von einem Wert von 0,0, Erhöhung um ≥ 1 Punkt von einem Wert von 1,0–5,5 oder Erhöhung um 0,5 Punkte von einem Wert ≥ 6) oder Verbesserung (Senkung von ≥ 1 Punkt von einem Wert von $\geq 2,0$).

Ergebnisse

Zu Studieneinschluss war eine stärkere im Vergleich zu einer geringeren Behinderung tendentiell mit höherem Alter, längerer Erkrankungsdauer und mehr krankheitsmodifizierenden Therapien in der Anamnese assoziiert. Unabhängig vom Behinderungsgrad zu Beginn gingen die annualisierte Schubraten nach Initiation der Tysabri®-Behandlung signifikant zurück, wobei die größte Reduktion in der Patientengruppe mit einem EDSS-Wert $\leq 1,5$ Punkte zu beobachten war (Abb.1).

Während der sieben Jahre dauernden Behandlung mit Tysabri® betrug die EDSS-Veränderungen in allen Gruppen $< 1,0$ Punkte (Abb.2, durchgezogene Linien). Die Resultate sind ähnlich, wenn nur Patienten, die über fünf Jahre mit Tysabri® behandelt worden waren, in die Analyse eingeschlossen werden (Abb.2, unterbrochene Linien).

Das Risiko für eine Behinderungsprogression war für Patienten mit einem EDSS-Wert $< 6,0$ Punkte signifikant geringer als für Patienten mit einem EDSS-Wert $\geq 6,0$ Punkte. Bei Patienten mit einem EDSS-Wert zu Beginn von $< 6,0$ Punkten war im Vergleich zu jenen mit einem EDSS-Wert von $\geq 6,0$ Punkten die Wahrscheinlichkeit für eine EDSS-Verbesserung größer als für eine Verschlechterung.

Fazit

Während sieben Jahren Behandlung mit Tysabri® blieben die jährlichen Schubraten und die Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression niedrig und die mittleren EDSS-Werte stabil. Das weist darauf hin, dass Patienten mit RRMS von einer Behandlung mit Tysabri® unabhängig von ihrem Behinderungsstadium zu Therapiebeginn profitieren. Die Daten dieser Analyse zeigen darüber hinaus, dass Patienten mit RRMS, die mit der Tysabri®-Therapie bereits bei geringerem Behinderungsgrad beginnen, langfristig bessere klinische Ergebnisse erzielen, was den Einsatz von Tysabri® bereits im früheren Krankheitsverlauf unterstützt.

Abb.1: Annualisierte Schubrate in Abhängigkeit vom Ausgangs-EDSS-Wert

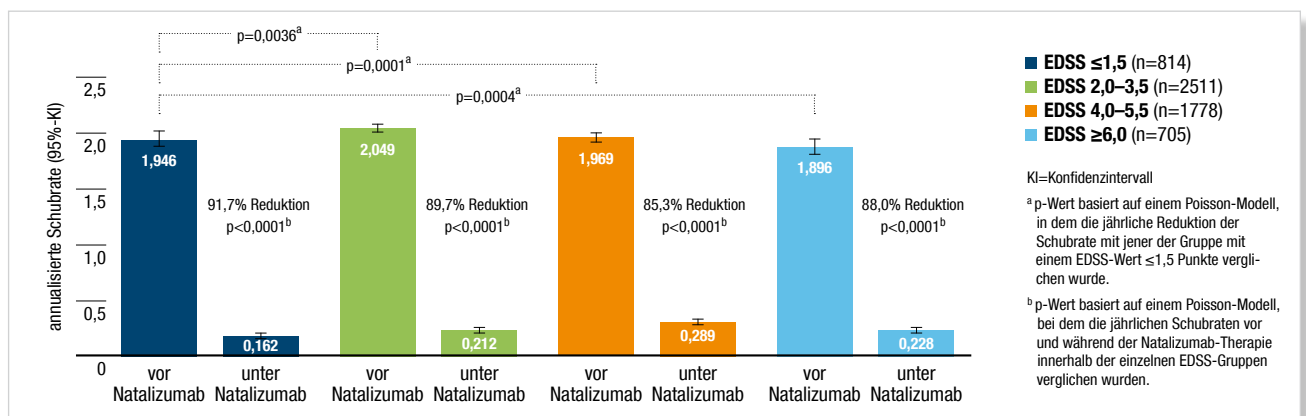
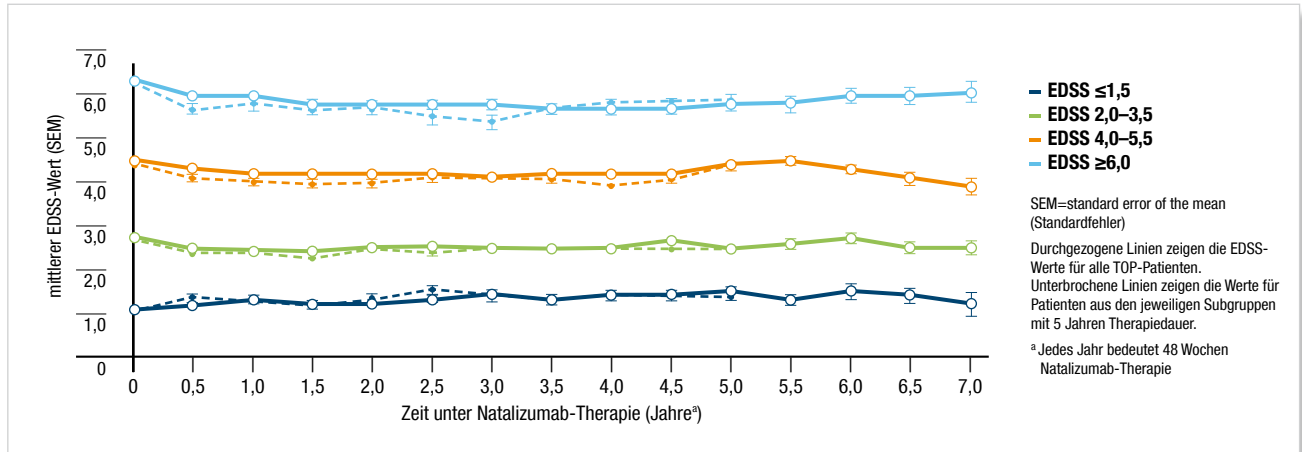


Abb.2: Mittlere EDSS-Werte unter Natalizumab über sieben Jahre



REFERENZEN: (1) Hutchinson M et al., J Neurol 2009; 256:405-415 (2) Butzkueven H et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85:1190-1197

POSTER II

Globale Langzeit-Sicherheitsdaten von Tysabri® in der klinischen Praxis

Foley J et al.,ECTRIMS 2016, P1229

Einleitung

Tysabri® ist eine hoch effektive Therapie zur Behandlung der RRMS, die seit rund zehn Jahren auf dem Markt ist. Bisher wurden zirka 152.000 Patienten behandelt, was mehr als 487.000 Patienten-Jahren entspricht. (1-3) Tysabri® verfügt über ein gut belegtes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil (1-4), in dem Daten über die Inzidenz und Schwere der selten auftretenden PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) enthalten sind. (5)

TYGRIS war eine 5-jährige beobachtende Kohortenstudie, in der die Langzeit-Sicherheitsdaten von mit Tysabri® behandelten Patienten mit MS in der klinischen Praxis erhoben wurden. Ziel war es, in einem großen Post-Marketing-Sample von mit Tysabri® behandelten MS-Patienten die Inzidenz und Muster von schweren unerwünschten Ereignissen (SAE, Severe Adverse Events) zu ermitteln, wobei der Fokus auf schweren Infektionen und Malignitäten lag.

Methoden

Initial wurden Patienten aus den USA und dem Rest der Welt (ROW, Rest of World), darunter auch Österreich, zwischen Mai und November 2006 eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme ins TYGRIS-Protokoll hatten die inkludierten Patienten bereits zumindest drei Tysabri®-Infusionen erhalten. Die Studienärzte beobachteten die Patienten und zeichneten jedes während der Studie auftretende SAE auf.

Die Inzidenz von Malignitäten wurde mit Raten in der SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) sowie der GLOBOCAN-Datenbank verglichen. SAE-Inzidenzraten wurden nach Region und insgesamt zusammengezählt und entsprechend den Patientenjahren unter Tysabri®-Therapie berechnet.

Ergebnisse

Von 6.508 eingeschlossenen Patienten beendeten 4.938 (75,9%) die 5-jährige Studie. Die Patienten erhielten im Mittel 44 (0-77) Tysabri®-Dosen vor/während der Studie, was rund 21.795 Patientenjahre unter Tysabri®-Therapie entspricht.

Von 6.434 Patienten, die Tysabri® erhielten, trat bei 987 (15,3%) ≥1 behandlungsassoziiertes (TE, Treatment Emergent) SAE auf (Tab.), wobei 222 (3,5%) über ≥1 TE SAE, das zum Behandlungsabbruch führte, berichteten. Kein individuelles SAE war bei ≥1% der Patienten zu beobachten.

55 von 6.434 Patienten (0,9%) erlitten ≥1 TE schwere opportunistische Infektionen, wobei es sich bei 44 um eine PML handelte. Die meisten PML-Fälle (42/44) traten nach >24 Infusionen auf. In den verbleibenden zwei Fällen kam es nach der 13. bzw. der 24. Infusion zur PML. 23 Patienten, die eine PML entwickelten, waren ≥6 Monate vor der Diagnose anti-JC Virus-Antikörper-positiv. In 21 Fällen war der

Serostatus ≥ 6 Monate vor der PML-Entwicklung nicht bekannt. Bei zwei Patienten verlief die PML tödlich.

Die Malignitätsraten unter Tysabri® waren jenen der europäischen bzw. US-amerikanischen Gesamtbevölkerung vergleichbar. Bei sechs Patienten traten hepatotoxische Ereignisse, inklusive zytolytischer Hepatitis (n=2), toxischer Hepatitis (n=1) und hepatozelluläre Schäden (n=1) auf. Bei vier von sechs Fällen bestand eindeutige Evidenz für andere Ursachen der SAE oder zumindest eine zusätzliche Ursache.

Der Großteil (94,7%) der 77 Todesfälle war nicht mit der Studienmedikation in Verbindung zu bringen.

Fazit

Die TYGRIS-Daten zur Langzeitsicherheit von Natalizumab umfassen eine Expositionsdauer von etwa 21.795 und eine Beobachtungsdauer von 29.371 Patientenjahren.

Die Art und Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in dieser Real-World-Population waren vergleichbar mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Natalizumab. (6)

Tab.: Inzidenz von TE SAE, die bei $\geq 15\%$ der Gesamtpopulation auftraten

Ereignis Inzidenz, n(%)	USA (n=2.207)	ROW (n=4.227)	Gesamt (n=6.434)
Alle TE SAE	387 (17,5)	600 (14,2)	987 (15,3)
Harnwegsinfektion	28 (1,3)	22 (0,5)	50 (0,8)
Pneumonie	23 (1,0)	23 (0,5)	46 (0,7)
PML	3 (0,1)	41 (1,0)	44 (0,7)
Inflammatorisches Immundefizienzsyndrom	2 (<0,1)	36 (0,9)	38 (0,6)
Krampfanfall	20 (0,9)	9 (0,2)	29 (0,5)
Brustkrebs	6 (0,3)	21 (0,5)	27 (0,4)
MS-Schub	11 (0,5)	15 (0,4)	26 (0,4)
Suizidversuch	8 (0,4)	15 (0,4)	23 (0,4)
Herpes Zoster	3 (0,1)	18 (0,4)	21 (0,3)
Überempfindlichkeit	4 (0,2)	16 (0,4)	20 (0,3)
Sturz	10 (0,5)	8 (0,2)	18 (0,3)
Pyelonephritis	6 (0,3)	11 (0,3)	17 (0,3)
Depression	4 (0,2)	12 (0,3)	16 (0,2)

REFERENZEN: (1) Polman CH et al., N Engl J Med 2006; 354:899-910 (2) Filippini G et al., Cochrane Database Syst Rev 2013; CD008933 (3) Biogen. Medical information website. <https://medinfo.biogen.com/medinfo>. Zugriff 18.7.2016 (4) Butzkueven H et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85:1190-1197 (5) Bloomgren G et al., N Engl J Med 2012; 366:1870-1880 (6) Aktuelle Tysabri® Fachinformation

Fachkurzinformation: ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. **Bezeichnung des Arzneimittels:** TYSABRI 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Konzentrat: Ein Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Natalizumab. Natalizumab ist ein rekombinanter humanisierter Anti $\alpha 4$ Integrin-Antikörper, hergestellt in einer murinen Zelllinie mittels rekombinanter DNA-Technologie. Nach der Verdünnung enthält die Infusionslösung etwa 2,6 mg/ml Natalizumab. **Anwendungsgebiete:** TYSABRI ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert: Patienten mit hochaktiver Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Progressive multifokale Leukoencephalopathie (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 immungeschwächt sind) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs). Bekannte aktive Malignome mit Ausnahme von Patienten mit einem Basaliom. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. **Hilfsstoffe:** Natriumdihydrogenphosphat (Monohydrat), Dinatriumhydrogenphosphat (Heptahydrat), Natriumchlorid, Polysorbit 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** E Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Vereinigtes Königreich. Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektives Immunsuppressivum. **Weitere Informationen sowie Angaben zu Nebenwirkungen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie den Gewöhnungseffekten entnehmen sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** September 2016

Hinweis: Der Inhalt dieser Unterlage ist ausschließlich an ärztliche Fachkreise oder Pflege-Fachkräfte gerichtet. Diese Unterlage darf nicht an Laien (z.B. Patienten, Angehörige) weitergegeben werden.

TYS-AUT-0210, Informationsstand Dezember 2016

IMPRESSUM: poster at a glance ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Chefredaktion: Mag. Harald Leitner. Hinweis: Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Biogen Austria GmbH ermöglicht.