

## Die Hirnatrophie im Fokus

Für Patienten mit verschiedenen Aktivitätsgraden der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) existieren mit dem Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®) und dem einmal täglichen oralen Teriflunomod (Aubagio®) zwei individuelle Therapieoptionen, die sich gegen die T- und die B-Zellen richten. Jetzt belegen beim ECTRIMS-Kongress präsentierte Daten, dass zwei initiale Behandlungsphasen von Alemtuzumab den Großteil der Patienten auch über fünf Jahre frei von jeglicher MS-Aktivität halten. Sowohl der Antikörper als auch Teriflunomod können die Hirnatrophie-Zunahme der Patienten reduzieren.

### Alemtuzumab

Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab bindet selektiv an CD52-exprimierende T- und B-Zellen und depletiert diese. Anschließend erfolgt eine Repopulation und eine Art „Reset des Immunsystems“. Er wird in zwei Behandlungsphasen (über 5 bzw. 3 Tage) im Jahresabstand verabreicht. Alemtuzumab ist indiziert für Patienten mit einer „aktiven“ RRMS.<sup>1</sup>

### Langzeitwirksamkeit belegt

Die beim ECTRIMS-Kongress vorgestellten Daten belegen, dass die in den zweijährigen Phase-III-Zulassungsstudien CARE-MS I<sup>2</sup> und CARE-MS II<sup>3</sup> (vs. hochdosierte Interferon-beta 1a s.c.) mit Alemtuzumab erzielten Therapieerfolge auch in Jahr 3, 4 und 5 anhielten – obwohl 68% bzw. 60% bis einschließlich Monat 60 keine weitere Alemtuzumab-Therapie erhielten.<sup>4</sup> Die Langzeiteffekte umfassen die Hirnatrophie, Schubrate, MRT-Aktivität und Behinderungszunahme sowie jegliche Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA).

### Hirnatrophie-Zunahme verringert

So zeigen die in Barcelona präsentierten Fünfjahresdaten unter Alemtuzumab eine Verlangsamung des Hirnvolumen-

verlustes auf die Rate der alterungsbedingten Atrophie Gesunder.<sup>4,5</sup> Die Abnahme vs. IFNβ-1a s.c. nach zwei Jahren hatte 42% bzw. 24% in CARE MS-I und II betragen.<sup>2,3</sup> Nach den Werten der Hirnparenchymfraktion (BPF) im MRT lag der mediane jährliche Hirnvolumenverlust in Jahr 3, 4 und 5 zwischen 0,07% und maximal 0,20% (Abb. 1) – er war damit niedriger als während der zweijährigen Studien CARE-MS I und II.<sup>2,3,4</sup>

### Schubrate anhaltend niedrig

Die niedrige jährliche Schubrate in der zweijährigen Zulassungsstudie CARE-MS II (0,27)<sup>3</sup> nahm in den folgenden Jahren weiter ab. Sie lag in Jahr 3 bei 0,22 und in Jahr 5 bei 0,18.<sup>6</sup> Schubfrei (über Jahr 3 bis 5) blieben 58% der Patienten.<sup>6</sup>

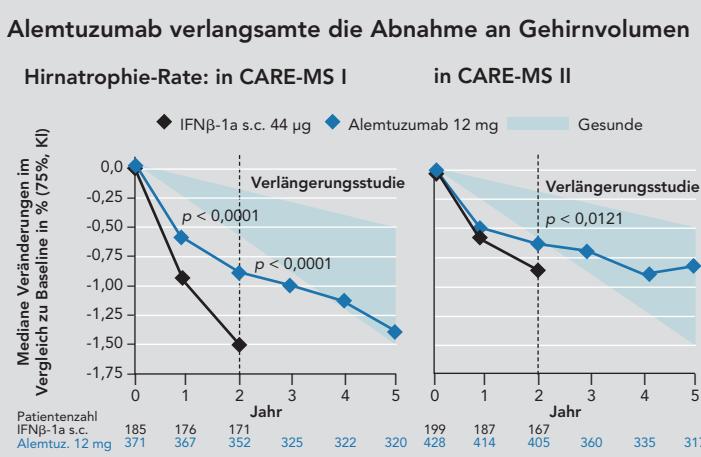


Abb. 1: Die Studien CARE-MS I und II und ihre Verlängerungen zeigen unter Alemtuzumab über fünf Jahre eine anhaltend niedrige Hirnatrophie-Rate bei den RRMS-Patienten, obwohl 68% bzw. 60% nach den ersten beiden Phasen keine weitere Alemtuzumab-Behandlungsphasen erhielten. Mod. nach<sup>2,3,4,5</sup>

Beim Großteil der Studienteilnehmer fand sich unter Alemtuzumab in Jahr 3, 4 und 5 der Verlängerungsstudie eine Freiheit von jeglicher MS-Aktivität im MRT: bei 54%<sup>7</sup> und 49%<sup>8</sup> in CARE-MS I bzw. II.

### EDSS stabilisiert und gebessert

Bis einschließlich Jahr 5 trat bei 80%<sup>9</sup> bzw. 76%<sup>6</sup> der Patienten in der Verlängerung von CARE-MS I und II keine über sechs Monate bestätigte Behinderungsprogression nach EDSS ein. Eine weitere Analyse über vier Jahre zeigt, dass eine Verringerung vorbestehender Behinderungen mit einer andauernden Verbesserung der Lebensqualität assoziiert ist.<sup>10</sup>

### No Evidence of Disease Activity

Frei von jeglicher erkennbarer Krankheitsaktivität (NEDA) waren zwischen Jahr 3 und Jahr 5 in beiden Verlängerungsstudien 40%<sup>8</sup> bzw. 27%<sup>7</sup> der mit Alemtuzumab behandelten Patienten.

### Sicherheitsprofil bestätigt

Gegenüber dem bekannten Sicherheitsprofil von Alemtuzumab mit erkenn- und behandelbaren Nebenwirkungen fanden sich über fünf Jahre keine neuen Sicherheitssignale. So war die Inzidenz der meisten unerwünschten Ereignisse (UE) ähnlich wie in den Zulassungsstudien oder sogar niedriger.<sup>11</sup> Zu achten ist bei der Behandlung auf Infusionsreaktionen und auf ein in den ersten Monaten nach der Therapie leicht bis moderat erhöhtes Infektionsrisiko.

Im weiteren Verlauf besteht ferner ein erhöhtes Risiko für das Auftreten sekundärer Autoimmunerkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Nephropathien), die jedoch bei frühzeitiger Diagnose meist gut behandelbar sind.<sup>1</sup>

## Teriflunomid

Das einmal täglich oral eingenommene Teriflunomid ist ein Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der nach derzeitigem Wissensstand u. a. über eine Senkung der Zahl aktiverer T- und B-Lymphozyten im ZNS wirkt.<sup>12</sup> Die gepoolten Daten der beiden Phase-III-Zulassungsstudien TEMSO<sup>13</sup> und TOWER<sup>14</sup> zeigten in einer post-hoc-Analyse unter Teriflunomid vs. Placebo\* einen signifikanten Rückgang der Schübe mit Residuen um 53%.<sup>15</sup> In einer Subgruppenanalyse wurde die Behinderungsprogression bei Patienten mit aktiverer MS ( $\geq 2$  Schübe/Jahr vor Studieneinschluss) vs. Placebo\*\* signifikant um 46% reduziert.<sup>16</sup> Zudem wurde auch die Gesamt-Läsionslast in der MRT verringert, die Zahl Gd-anreichender T1-Läsionen reduzierte sich in TEMSO vs. Placebo signifikant um 80%.<sup>13</sup>

## Hirnparenchymverlust verringert

Beim ECTRIMS präsentierte Neuauswertungen der MRT-Daten aus TEMSO zeigen, dass Teriflunomid bei den RRMS-Patienten den krankheitsbedingten Verlust an Hirnvolumen signifikant verringert.<sup>17</sup> Anders als zuvor anhand der Parenchymfraktion mittels MRI Image Analysis Package (MRIAP) gemessenen Veränderungen zeigte die mittels Structural Image

Evaluation using Normalization of Atrophy (SIENA) gemessene Hirnatrophie-Zunahme über zwei Jahre eine signifikante Verlangsamung versus Placebo.<sup>17</sup>

In Monat 12 betrug die mediane prozentuale Abnahme des Hirnvolumens in TEMSO gegenüber dem Ausgangswert 0,39 unter Teriflunomid (14 mg) versus 0,61 unter Placebo (Abb. 2). Damit war der Hirnvolumen-Verlust unter Teriflunomid um 36,9% ( $p = 0,0001$ ) geringer als in der Placebo-Gruppe. Der signifikante Unterschied bestand auch in Monat 24 fort: Die mediane prozentuale Hirnvolumen-Abnahme gegenüber dem Ausgangswert lag jetzt bei 0,90 vs. 1,29 unter Placebo – dies entspricht einer Reduktion vs. Placebo um 30,6% ( $p = 0,0001$ ) (Abb. 2).

Häufigste Nebenwirkungen unter Teriflunomid (14 mg) in klinischen Studien sind eine leichte Erhöhung der Leberwerte, eine meist reversibel verminderte Haardichte (Rückbildung in 87,1%, Behandlungsabbruch in 1,3% der Fälle) sowie Übelkeit und Diarrhöen.<sup>12</sup>

Mike Panzara, M.D., Therapeutic Area Head of MS & Neurology, Genzyme

## „Bei der zugrunde liegenden Pathophysiologie ansetzen“

**Mr. Panzara, wie bewerten Sie die auf dem ECTRIMS-Kongress vorgestellten Studienergebnisse zur MS-Therapie mit Alemtuzumab und Teriflunomid?**

Das sind bemerkenswerte Daten. Wir stellten die Fünf-Jahres-Daten zu den klinischen und MRT-Outcomes unter Alemtuzumab vor. Obwohl 60% bzw. 68% der Patienten in diesem Zeitraum nur zwei Therapiephasen erhielten, waren über 5 Jahre bei sehr vielen Patienten keine Krankheitsprogression, keine Schübe und auch keine MRT-Aktivität zu beobachten. Die Hirnatrophie hat sich sogar den Normalwerten angenähert. Das ist faszinierend.

Alemtuzumab ist eine Klasse für sich – diese Substanz stellt eine Art Paradigmenwechsel

dar. Sie könnte einige der MS zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen und das Langzeit-Outcome der Patienten von Grund auf verändern. Und hinter den Daten zu Teriflunomid steht eine echte Erfolgsstory. Haben die Zulassungsstudien die Reduktion von Schubaktivität und Verlangsamung der Behinderungsprogression und gute MRT-Outcomes belegt, zeigt die SIENA-Analyse, dass diese positiven Effekte mit einer signifikanten Verlangsamung der Hirnatrophie einhergehen. Beide Produkte – Teriflunomid und Alemtuzumab – zeigen diese positive Auswirkung auf den neurodegenerativen Prozess, bei dem wir ansetzen müssen. Das ist eine faszinierende Beobachtung von großer Tragweite.

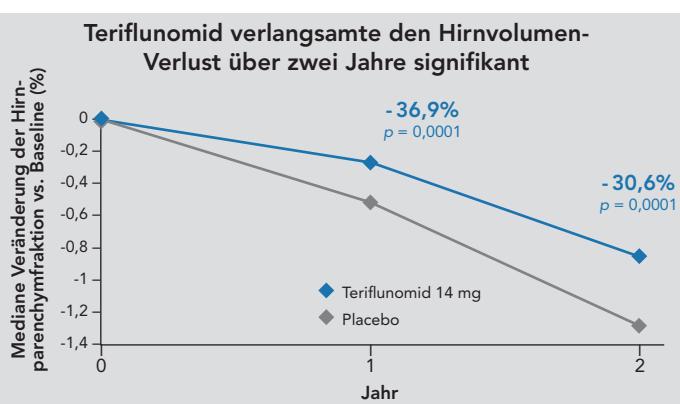


Abb. 2: Neuauswertung der TEMSO-Studie: Teriflunomid (14 mg) verringert die Hirnatrophie-Zunahme (nach der SIENA-Methode) über zwei Jahre gegenüber Placebo signifikant.<sup>17</sup>

\*. \*\* Die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt in TEMSO und TOWER betrug 31,5% bzw. 31,3% vs. Placebo. Die Reduktion der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt in TEMSO und TOWER betrug 29,8% bzw. 31,5% vs. Placebo. Je-weils unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und post-hoc- bzw. Subgruppenanalyse der gepoolten Daten bei der Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung.

## Literatur

- 1 Fachinformation Lemtrada®, Stand Dezember 2013
- 2 Cohen JA et al., Lancet 2012; 380(9856): 1819-1828
- 3 Coles AJ et al., Lancet 2012; 380(9856): 1829-1839
- 4 Barkhof F et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, Platform, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ecrims/2015/31st/116687/frederik.barkhof.alemtuzumab.slowsls.brain.volume.loss.over.5.years.in.patients.html>
- 5 De Stefano N et al., CNS Drugs 2014; 28: 147-156
- 6 Fox EJ et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, P1102, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ecrims/2015/31st/116149/durable.efficacy.of.alemtuzumab.on.clinical.outcomes.over.5.years.in.care-ms.html>
- 7 Traboulsi E et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, P1103, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ecrims/2015/31st/116156/anthony.traboulsi.alemtuzumab.demonstrates.durable.reduction.of.mri.activity.html>
- 8 Arnold DL et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, P1100; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ecrims/2015/31st/116062/douglas.arnold.alemtuzumab.demonstrates.durable.reduction.of.mri.activity.over.html>
- 9 Havrdova E et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, Platform; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ecrims/2015/31st/116625/eva.havrdova.durable.efficacy.of.alemtuzumab.on.clinical.outcomes.over.5.years.html>
- 10 Moreau T et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, P1095, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ecrims/2014/ACTRIMS-ECTRIMS2014/63751/moreau.thibault.alemtuzumab.improves.quality.of.life.in.relapsing-remitting.html>
- 11 Wiendl H et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, Platform, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ecrims/2015/31st/116938/heinz.wiendl.ecrims.highlights.basic-research.html>
- 12 Fachinformation Aubagio®, Stand Juni 2015
- 13 O'Connor P et al., N Engl J Med 2011; 365: 1293-1303
- 14 Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014; 13(3): 247-256
- 15 Macdonell et al., Mult Scler 2013; 19: (S1) 74-558, P1095
- 16 Kappos L et al., Mult Scler 2013; 19: (S1) 74-558, P618
- 17 Radue EW et al., 31. ECTRIMS 2015, Barcelona, Late breaking news, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ecrims/2015/31st/116702/ernst.wilhelm.radue.teriflunomide.slowsls.brain.volume.loss.in.relapsing.ms.a.html>

# = letzter Zugriff: 30.11.2015

## Impressum

Herausgeber: GFI Corporate Media  
V. i. S. d. P: Michael Himmelstoß  
Redaktion: GFI Gesellschaft für medizinische Information mbH, München  
Quelle: Satellitensymposium Genzyme, Scientific Sessions und diverse Poster präsentiert auf dem 31. ECTRIMS, 7.-10. Okt. 2015, Barcelona  
Druck: Vogel Druck, Höchberg  
© 2015 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Genzyme GmbH