

„Theorie und Praxis“ in der Therapie der hochaktiven RRMS  
**Real-World-Daten zu Natalizumab ergänzen die Evidenz aus Studien**

Bei seiner Einführung hat Natalizumab (Tysabri®) bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) eine bis dahin ungekannte Wirksamkeit auf die klinischen und radiologischen MS-Parameter entfaltet – und ist heute mit weltweit ca. 190.800 behandelten Patienten ein bewährtes Arzneimittel.<sup>1</sup> Die in randomisierten-kontrollierten Studien (RCTs) an selektierten Patienten erlangte Evidenz für die rasch einsetzende und anhaltende Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers zeigt sich auch im Praxisalltag. Interimsanalysen des zehnjährigen Tysabri® Observational Program (TOP)<sup>2</sup> belegen u.a. eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 92,5 %. Wie die Real-World-Daten zur Natalizumab-Therapie die klinische Studienlage ergänzen, wurde auf einer Pressekonferenz in München erläutert.

Die der Zulassung vorausgehenden, als RCT konzipierten Phase-III-Studien werden unter streng definierten Bedingungen durchgeführt. Dabei dienen möglichst homogene Patientenkollektive, strikte Behandlungsvorgaben und Kontrolle auf systematische Fehler dazu, Wirkung und unerwünschte Ereignisse einer Therapie mit hoher Zuverlässigkeit zu bewerten (Abb. 1).<sup>3,4</sup> Damit liefern RCTs auf wissenschaftlicher Basis wertvolle Erkenntnisse zur Nutzen-Risiko-Bewertung eines Medikamentes. „In unseren Wartezimmern sitzt allerdings kein homogenes MS-Patientenkollektiv“, schilderte Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum. Der MS-Patient in der neurologischen Praxis ist bspw. oft älter und weist häufig eine längere Erkrankungsdauer so-

wie deutlich ausgeprägtere körperliche Funktionsbeeinträchtigungen auf als die RCT-Teilnehmer.<sup>5</sup>

**Statistische Aufbereitung der Versorgungsdaten**

Für Arzt und Betroffene besonders relevant ist der längerfristige Nutzen eines Arzneimittels in der täglichen Praxis mit ihren individuellen Therapieentscheidungen. Um die Vergleichbarkeit der z.B. in Beobachtungsstudien und Behandlungsregistern beobachteten Therapieeffekte in diesen (meist größeren) gemischten Patientenkollektiven herzustellen, sind statistische Verfahren unverzichtbar.

Mit Hilfe z.B. des Propensity Score Matchings (PSM) sowie rigoroser Sensitivitätsanalysen können die Therapieeff-

ekte in den untersuchten Patientenkollektiven angeglichen und Therapieeffekte zuverlässig eingeschätzt werden. Die so aus dem Versorgungsalltag gewonnenen Ergebnisse erreichen zwar nicht den Evidenzgrad der RCTs, so *Gold*, beschreiben aber sehr gut den Nutzen eines Arzneimittels in der klinischen Routine. Auch für den anti-α4-Integrin-Antikörper Natalizumab werden die RCT-Daten durch Anwendungsdaten ergänzt – und bestätigt.

**AFFIRM-Daten zu Natalizumab**

In der zulassungrelevanten Phase-III-Studie AFFIRM<sup>6</sup> führte die Infusion von Natalizumab alle vier Wochen nach einem Jahr zu einer relativen Verringerung der jährlichen Schubrate (ARR) gegenüber der Placebo-Gruppe von 68 % (p < 0,001), berichtete Prof. Dr. Dr. Sven Meuth, Münster. Natalizumab verringerte außerdem das relative Risiko einer Behinderungsprogression vs. Placebo über zwei Jahre um 42 % (p < 0,001). In der Bildgebung fanden sich u.a. weniger neue bzw. vergrößerte T2- bzw. Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen (-83 % bzw. -92 %).

**Spürbar bessere Lebensqualität**

Unter der Therapie mit Natalizumab kam es in klinischen Studien aber nicht nur zu deutlichen Verbesserungen der MS-Kernparameter, es liegt auch eine umfangreiche Datenlage zur Verbesserung patientenberichteter Outcome-Parameter (Patient reported outcomes, PRO) vor.

So verlangsamte sich unter Natalizumab die Akkumulation kognitiver Beeinträchtigungen, und die Fatigue wurde gelindert.<sup>7-10</sup> Darüber hinaus konnten motorische Funktionen wie Gehgeschwindigkeit und Hand-Arm-Funktion sowie Blasensymptome und die gestörte Sehfunktion signifikant verbessert werden.<sup>11-16</sup>

Neben dem spürbaren Rückgang der MS-bedingten Beschwerden zeigte sich unter der Natalizu-

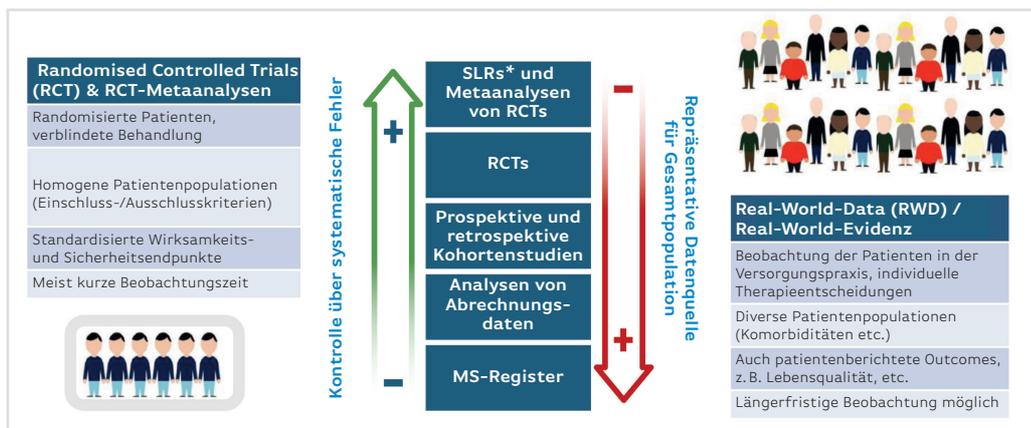


Abb. 1: Statistisch aufgearbeitete Daten aus der Versorgungspraxis (RWD) können klinische Daten aus RCTs um wichtige Informationen zum Nutzen einer Therapie unter Alltagsbedingungen ergänzen. Mod. nach [3] [4]; \*Systematische Literaturrecherchen

mab-Therapie auch ein Anstieg der physischen und mentalen Lebensqualität nach dem Fragebogen Short Form 12 bzw. 36 (SF-12 bzw. -36).<sup>7,17</sup>

### Praxisalltag in TOP bestätigt die Studienlage

Aktuelle Resultate aus dem Tysabri® Observational Program (TOP), einer laufenden, internationalen, offenen und prospektiven Zehn-Jahres-Beobachtungsstudie, untermauern die Wirksamkeit und Sicherheit der Natalizumab-Therapie unter Alltagsbedingungen.<sup>2</sup> Die Zwischenauswertung der Daten (bis 1. Nov. 2017) umfasste 6.148 Patienten mit median 38 Natalizumab-Infusionen. Über median 62 Monate kam es zu einer signifikanten Verringerung der jährlichen Schubrate (ARR) um 92,5% im Vergleich zum Jahr vor Therapiebeginn (Abb. 2).<sup>2</sup> In den Jahren 3-10 betrug die ARR stets <0,20. Dabei wurde bei Patienten mit den niedrigsten EDSS-Ausgangswerten (≤1,5) und bei therapienaiven Patienten die stärkste ARR-Reduktion (>94%) beobachtet.<sup>2</sup> „Das sind für den Patienten wichtige Daten“, betonte Meuth in München. Zudem sank die Wahrscheinlichkeit von Schüben, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, im Vergleich zum Jahr vor Therapiebeginn um 91% und die von Schüben, die eine Kortison-Stoßtherapie erforderten, um 89%.<sup>18</sup>

Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Behinderung nach EDSS betrug 33,1%, die einer EDSS-Verschlechterung nur 27,8%.<sup>2</sup> „Diese Langzeitdaten aus der Praxis zeigen deutlich die Verbesserung der Beschwerden unter Natalizumab auch unter Alltagsbedingungen“, sagte Meuth.

### Natalizumab bei JCV-negativen Patienten

Das Risiko einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) durch Reaktivierung des John-Cunningham-Virus (JCV) ist stark abhängig vom Antikörper-Titer im anti-JCV-Antikörpertest. In der randomisierten Phase-III-Studie ASCEND wurde belegt, dass die mittleren anti-JCV-Antikörper-Indexwerte über zwei Jahre in der Placebo- und der Natalizumab-Gruppe stabil blieben.<sup>19</sup>

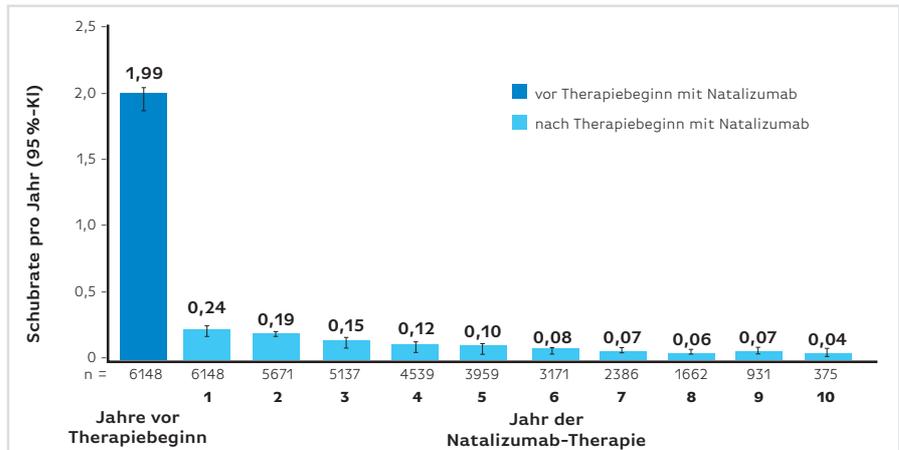


Abb. 2: Langzeitdaten aus der Real World aus dem Tysabri® Observational Program (TOP): Im Vergleich zum Jahr vor Therapiebeginn ergab sich unter der Infusion von Natalizumab alle vier Wochen eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) um 92,5%. Die ARR blieb im weiteren Verlauf über die gesamten zehn Jahre anhaltend niedrig. Mod. nach [2]

Biogen entwickelte auf Basis der zusammengefassten Kohorte von 21.696 Patienten, die an den klinischen Studien STRATIFY-2, TOP, TYGRIS und STRATA teilgenommen hatten, einen Algorithmus zur Vorhersage des individuellen PML-Risikos. Dieses ist bei negativem anti-JCV-Antikörper-Status mit 0,07 pro 1.000 behandelten Patienten „extrem niedrig“, so Meuth.<sup>20</sup> Bei JCV-negativen Patienten sind für ein leitliniengerechtes Monitoring ein anti-JCV-Antikörpertest alle sechs Monate sowie ein kranelles MRT einmal im Jahr ausreichend.<sup>21</sup> „Vor allem bei Patienten mit negativem Antikörperstatus“, betonte der Neurologe in München, „ist Natalizumab eine effektive und in den Praxisalltag gut integrierbare Therapie“.

### Fazit: Anhaltende Krankheitskontrolle auch in der Real World

Praxisrelevante Langzeitdaten bestätigen die schnell einsetzende und anhaltende Krankheitskontrolle unter Natalizumab. Die Real-World-Daten aus TOP belegen über zehn Jahre u.a. eine signifikante Reduktion der ARR – unabhängig von der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn oder der Anzahl der Vortherapien sowie eine Stabilisierung des EDSS. Zudem existieren aussagekräftige Daten zur spürbaren Verbesserung patientenberichteter Parameter wie Kognition

und Fatigue unter dem anti-α4-Integrin-Antikörper. Für den Behandlungsalltag hervorzuheben ist, dass Natalizumab weiterhin ein insgesamt positives Sicherheitsprofil aufweist und einen fest etablierten Stellenwert im Rahmen der zeitgemäßen MS-Therapie innehat.

### Literatur

- Biogen, data on file; 2. Kappos L et al., P908,ECTRIMS 2018, Berlin; 3. Sherman RE et al., N Engl J Med 2016; 375(23): 2293-7; 4. Kalincik T et al., Mult Scler 2016; 22: 1642-8; 5. Pellegrini F et al., P351,ECTRIMS/ACTRIMS 2017, Paris; 6. Polman CH et al., N Engl J Med 2006; 354: 899-910; 7. Svenningson A et al., PLoS One 2013; 8: e58643; 8. Wilken J et al., Int J MS Care 2013; 15: 120-8; 9. Stephenson J et al., Health Qual Life Outcomes 2012; 10: 155; 10. Morrow SA et al., Mult Scler 2010; 16: 1385-92; 11. Cadavid D, PLoS ONE 2013; 8: e53297; 12. Belachew S et al., Eur J Neurol 2011; 18: 240-5; 13. Munschauer F et al., P434,ECTRIMS, 2009, Düsseldorf; 14. Belachew S et al., P1.120,ECTRIMS 2013, Kopenhagen; 15. Balcer LJ et al., Neurology 2007; 68: 1299-1304; 16. Khatri P et al., P1.040,ECTRIMS 2011, Amsterdam; 17. Rudick RA et al., Ann Neurol 2007; 62: 335-46; 18. Trojano M et al., P597 ECTRIMS 2018, Berlin; 19. Mason L et al., P924,ECTRIMS 2018, Berlin; 20. Ho PR et al., Lancet Neurol 2017; 16(11): 925-33; 21. Arzt-Information und Management-Leitlinien für Multiple Sklerose-Patienten, die Tysabri® erhalten, Version 17, genehmigt vom Paul-Ehrlich-Institut: 21. Juli 2017.

### Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
 V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer  
 Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München  
 Berichterstattung: Jörg Lellwitz  
 Quelle u.a.: Fachpressekonferenz „MS-Therapie: Von der Theorie in die Praxis – Was können wir aus Real-World-Daten lernen?“ 26.2.2019 in München  
 Druck: Vogel Druck, Hönberg, © 2019 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning