

25. August 2017

## **Europäische Kommission erteilt Zulassung für Mavenclad® (Cladribin-Tabletten)**

- **Erste in Europa zugelassene orale Kurzzeitbehandlung für schubförmige Multiple Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität**
- **MAVENCLAD® erzielt bei oraler Verabreichung an maximal 20 Tagen innerhalb eines Behandlungszeitraums von zwei Jahren nachweislich eine bis zu vier Jahre anhaltende klinische Wirkung**
- **Zulassung für alle 28 Länder der Europäischen Union (EU); erste Markteinführungen in Deutschland und Großbritannien**

Darmstadt, 25. August 2017 – Merck, ein führendes Wissenschafts- und Technologieunternehmen, hat heute bekannt gegeben, dass die Europäische Kommission (EC) die Marktzulassung für MAVENCLAD® 10 mg (Cladribin-Tabletten) für die Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (MS) bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität\*<sup>1</sup> in den 28 Ländern der Europäischen Union (EU) und in Island, Liechtenstein und Norwegen erteilt hat. MAVENCLAD® ist die erste orale Kurzzeittherapie, die bei MS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität bezüglich der Schlüsselkriterien Behinderungsprogression, jährliche Schubrate und Krankheitsaktivität gemäß Magnetresonanztomographie (MRT)-Befund wirkt.

„Multiple Sklerose (MS) ist weltweit eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Wir freuen uns, dass wir mit der EU-Zulassung von MAVENCLAD® Patienten und Ärzten eine neue Behandlungsoption mit innovativem

---

\* Definiert als: Patienten mit 1 Schub im vorausgegangenen Jahr und  $\geq 1$  T1-Gd+-Läsion oder  $\geq 9$  T2-Läsionen unter Behandlung mit anderen Basistherapeutika; ODER Patienten mit  $\geq 2$  oder mehr Schüben im vorausgegangenen Jahr unabhängig von einer erfolgten Basistherapie.



## Pressemitteilung

Verabreichungskonzept für Patienten mit schubförmiger MS mit hoher Krankheitsaktivität anbieten können“, sagte Belén Garijo, CEO Healthcare und Mitglied der Geschäftsleitung von Merck. „Dies ist ein entscheidender Fortschritt bei der Behandlung von MS, der erneut unser unermüdliches Engagement für die Verbesserung der Patientenversorgung belegt.“

Die Marktzulassung für MAVENCLAD® basiert auf Daten von über 10.000 Patientenjahren mit mehr als 2.700 Patienten, die in das klinische Studienprogramm eingeschlossen waren,<sup>2</sup> darunter Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu mehr als 10 Jahren. Das klinische Entwicklungsprogramm umfasste Daten der drei Phase-III-Studien CLARITY<sup>3,4</sup>, CLARITY EXTENSION<sup>5</sup> und ORACLE MS<sup>6</sup>, der Phase-II-Studie ONWARD<sup>7</sup> sowie Daten der Langzeitnachbeobachtung aus dem prospektiven Register PREMIERE<sup>8</sup> mit einer Laufzeit von acht Jahren. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse dieser Studien ermöglichten eine umfassendere Charakterisierung des Nutzen-Risiko-Profiles von MAVENCLAD®.

„Dies ist ein aufregender Moment, der die MS-Behandlung entscheidend verändern kann“, sagte Gavin Giovannoni, Professor für Neurologie am Barts and The London School of Medicine and Dentistry der Queen Mary University of London. „MAVENCLAD® ist eine selektive Immunrekonstitutionstherapie (SIRT) mit einem vereinfachten Verabreichungskonzept: Die Patienten erhalten innerhalb von vier Jahren lediglich in zwei aufeinanderfolgenden Jahren über jeweils einen kurzen Zeitraum die Tabletten. Dabei können sie über einen längeren Zeitraum von der Behandlung profitieren, ohne kontinuierlich Medikamente einnehmen oder sich häufigen# Kontrolluntersuchungen unterziehen zu müssen.“

Die Zulassung folgt auf die positive Stellungnahme des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP), die im Juni 2017 abgegeben wurde. MAVENCLAD® soll Patienten in Europa in den nächsten Monaten per ärztlicher Verschreibung zur Verfügung stehen. Erste Markteinführungen in Deutschland und Großbritannien werden schon im September 2017 erwartet. Darüber hinaus plant Merck weitere Einreichungen auf Marktzulassung in anderen Ländern, unter anderem in den USA.

---

# Für MAVENCLAD® sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen vorgesehen.

## Pressemitteilung

„Multiple Sklerose betrifft über 700 000 Menschen in ganz Europa und kann bis heute nicht geheilt werden“, sagte Anne Winslow, Präsidentin der Europäischen MS-Plattform (EMSP). „Neue Behandlungsoptionen können entscheidend dazu beitragen, die Lebensqualität der Menschen mit aktiver schubförmiger MS zu verbessern.“

Post-hoc-Analysen der zweijährigen Phase-III-Studie CLARITY<sup>3,4</sup> zeigten, dass MAVENCLAD<sup>®</sup> bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität die jährliche Schubrate um 67 % und das Risiko einer bestätigten EDSS-Progression in einem Zeitraum von sechs Monaten um 82 % im Vergleich zu Placebo senkte. Die Phase-III-Erweiterungsstudie CLARITY EXTENSION<sup>5</sup> belegte, dass im dritten und vierten Studienjahr keine weitere Behandlung mit MAVENCLAD<sup>®</sup> erforderlich war. Der umfassende Datensatz hat Kenntnisse über die Anforderungen an Dosierung und Überwachung vermittelt. Die relevantesten klinischen Nebenwirkungen waren Lymphopenie und Herpes zoster. Die Lymphozytenzahl muss vor und während der Behandlung mit MAVENCLAD<sup>®</sup> bestimmt werden. MAVENCLAD<sup>®</sup> ist bei bestimmten Gruppen wie immunkompromittierten Patienten und Schwangeren kontraindiziert.

### Über MAVENCLAD<sup>®</sup>

MAVENCLAD<sup>®</sup> (Cladribin-Tabletten) ist in der Europäischen Union für die Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose\* mit hoher Krankheitsaktivität (RMS) zugelassen. MAVENCLAD<sup>®</sup> ist eine orale Kurzzeittherapie, die selektiv und periodisch auf Lymphozyten abzielt, die maßgeblich am Krankheitsgeschehen der schubförmigen MS (RMS) beteiligt sein sollen. MAVENCLAD<sup>®</sup> ist in den USA oder Kanada noch nicht zur Behandlung zugelassen. Im August 2017 erteilte die Europäische Kommission (EC) in den 28 Ländern der Europäischen Union und in Island, Liechtenstein und Norwegen die Marktzulassung für MAVENCLAD<sup>®</sup> für die Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität (RMS).

Das klinische Entwicklungsprogramm zu MAVENCLAD<sup>®</sup> umfasst folgende Studien:

- CLARITY (CLAdRIbine Tablets Treating MS Orally): Zweijährige placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von MAVENCLAD<sup>®</sup> als Monotherapie bei Patienten mit RRMS.
- CLARITY EXTENSION: Zweijährige placebokontrollierte Erweiterungsstudie der Phase III zu CLARITY zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von MAVENCLAD<sup>®</sup> bei verlängerter Verabreichung über vier Jahre.
- ORACLE MS (ORAI Cladribine in Early MS): Zweijährige placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von MAVENCLAD<sup>®</sup> als Monotherapie bei Patienten mit Risiko für die Entwicklung von MS (Patienten, bei denen ein erstes klinisches Ereignis auf MS hinweist).
- ONWARD (Oral Cladribine Added ON To Interferon beta-1a in Patients With Active Relapsing Disease): Placebokontrollierte Phase-II-Studie primär zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von MAVENCLAD<sup>®</sup> als Zusatztherapie bei Patienten mit schubförmiger MS, bei denen während der etablierten Behandlung mit Interferon beta ein aktiver Schub stattgefunden hat.
- PREMIERE (Prospective Observational Long-term Safety Registry of Multiple Sclerosis Patients Who Have Participated in Cladribine Clinical Studies): Interimsdaten der Langzeitnachbeobachtung aus dem prospektiven Register PREMIERE zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von MAVENCLAD<sup>®</sup>. Hierzu zählen Daten von über 10 000 Patientenjahren mit mehr als 2700 Patienten, die in das klinische Studienprogramm

## Pressemitteilung

eingeschlossen waren, darunter Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu mehr als 10 Jahren.

- Zu den Nebenwirkungen von MAVENCLAD® zählen reduzierte Lymphozytenzahlen, Infektionen (einschließlich Herpes zoster) und ein mögliches erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. In klinischen Studien entwickelten 20 bis 25 % der Patienten, die mit einer kumulativen Cladribindosis von 3,5 mg/kg über 2 Jahre in Monotherapie behandelt wurden, eine transiente Lymphopenie vom Grad 3 oder 4. Patienten mit Überempfindlichkeit gegen das Produkt, HIV-Infektion, aktiver chronischer Infektion oder maligner Erkrankung, die eine Immunsuppression oder beeinträchtigte Nierenfunktion aufweisen, sowie schwangere oder stillende Frauen dürfen MAVENCLAD® nicht einnehmen. Männer sowie Frauen im reproduktionsfähigen Alter müssen aufgrund des Risikos möglicher Schädigungen des Feten während der Behandlung mit MAVENCLAD® bis mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmaßnahmen anwenden.

### EU-Indikation

MAVENCLAD® (Cladribin-Tabletten) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) mit hoher Krankheitsaktivität gemäß definierter klinischer oder bildgebender Kriterien.

### Wichtige EU-Sicherheitsinformationen

#### Gegenanzeigen:

MAVENCLAD® ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, HIV-Infektion, aktiver chronischer Infektion (Tuberkulose oder Hepatitis), aktiver maligner Erkrankung, mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) sowie bei schwangeren oder stillenden Frauen. MAVENCLAD® ist außerdem bei immungeschwächten Patienten kontraindiziert einschließlich Patienten, die aktuell eine immunsuppressive oder myelosuppressive Therapie erhalten.

#### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Die relevantesten klinischen Nebenwirkungen waren Lymphopenie und Herpes zoster.

#### Blutbildkontrollen

In klinischen Studien wurden reduzierte Werte bei Neutrophilen, Erythrozyten, Hämatokrit, Hämoglobin bzw. Thrombozyten im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet, jedoch bleiben diese Parameter in der Regel im Normalbereich bleiben.

Weitere hämatologische Nebenwirkungen sind zu erwarten, wenn Cladribin vor oder gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen verabreicht wird, die sich auf das hämatologische Profil auswirken.

Die Lymphozytenzahl muss bestimmt werden, und zwar

- vor Therapiebeginn mit MAVENCLAD® im 1. Behandlungsjahr,
- vor Therapiebeginn mit MAVENCLAD® im 2. Behandlungsjahr,
- sowie 2 und 6 Monate nach Behandlungsbeginn in jedem Behandlungsjahr. Bei einer Lymphozytenzahl unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> sollten aktive Kontrollen erfolgen, bis die Werte wieder steigen.

#### Infektionen

Cladribin kann die körpereigene Immunabwehr schwächen und damit die Wahrscheinlichkeit von Infektionen erhöhen. Vor Therapiebeginn mit Cladribin müssen eine HIV-Infektion, aktive Tuberkulose und aktive Hepatitis ausgeschlossen werden.

Die Inzidenz von Herpes zoster war bei Patienten unter Behandlung mit Cladribin erhöht. Sinkt die Lymphozytenzahl unter 200 Zellen/mm<sup>3</sup>, sollte eine Anti-Herpes-Prophylaxe gemäß der lokalen Standardpraxis erwogen werden, solange eine Lymphopenie Grad 4 vorliegt. Eine Unterbrechung oder Verzögerung der MAVENCLAD®-Behandlung bis zur Ausheilung der Infektion kann erwogen werden.

Unter parenteraler Behandlung mit Cladribin im Rahmen eines anderen Therapieschemas bei Patienten mit Haarzelleukämie sind Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) berichtet worden.

In der klinischen Studiendatenbank zu Cladribin bei MS (1976 Patienten, 8650 Patientenjahre) ist kein Fall von PML erfasst. Vor Therapiebeginn mit MAVENCLAD® sollte jedoch eine Baseline-Kernspintomographie (MRT) erfolgen (in der Regel innerhalb von 3 Monaten).

## Pressemitteilung

### Über Multiple Sklerose (MS)

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und die häufigste nicht traumatische, zu Beeinträchtigungen führende neurologische Erkrankung bei jungen Erwachsenen. Die schubförmig remittierende Erkrankung (RRMS) ist die häufigste Form der MS, von der etwa 85 % aller MS-Patienten betroffen sind.<sup>9</sup> Die genaue Ursache von MS ist unbekannt. Man geht jedoch davon aus, dass das körpereigene Immunsystem Myelin angreift, wodurch der Informationsfluss über die Nerven beeinträchtigt wird. Derzeit ist MS nicht heilbar. Es stehen jedoch Behandlungen zur Verfügung, die zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs beitragen.

Sämtliche Pressemeldungen von Merck werden zeitgleich mit der Publikation im Internet auch per E-Mail versendet: Nutzen Sie die Web-Adresse [www.merck.de/newsabo](http://www.merck.de/newsabo), um sich online zu registrieren, die getroffene Auswahl zu ändern oder den Service wieder zu kündigen.

### Über Merck

Merck ist ein führendes Wissenschafts- und Technologieunternehmen in den Bereichen Healthcare, Life Science und Performance Materials. Rund 50.000 Mitarbeiter arbeiten daran, Technologien weiterzuentwickeln, die das Leben bereichern – von biopharmazeutischen Therapien zur Behandlung von Krebs oder Multipler Sklerose über wegweisende Systeme für die wissenschaftliche Forschung und Produktion bis hin zu Flüssigkristallen für Smartphones oder LCD-Fernseher. 2016 erwirtschaftete Merck in 66 Ländern einen Umsatz von 15,0 Milliarden Euro.

Gegründet 1668 ist Merck das älteste pharmazeutisch-chemische Unternehmen der Welt. Die Gründerfamilie ist bis heute Mehrheitseigentümerin des börsennotierten Konzerns. Merck mit Sitz in Darmstadt besitzt die globalen Rechte am Namen und der Marke Merck. Einzige Ausnahmen sind die USA und Kanada, wo das Unternehmen als EMD Serono, MilliporeSigma und EMD Performance Materials auftritt.

---

<sup>1</sup> Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) für MAVENCLAD®, August 2017

<sup>2</sup> Merck-Daten in den Akten

<sup>3</sup> Giovannoni G, Comi G, Cook S et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. 2010 New England Journal of Medicine 362:416-426

<sup>4</sup> Giovannoni G et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis Lancet Neurol 2011; 10:329–337

<sup>5</sup> EU Clinical Trials Register. A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Completed Trial 25643 (CLARITY). Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000381-20/results>. Letzter Abruf: August 2017

<sup>6</sup> Leist T, Comi G, Cree B et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. Lancet Neurol 2014; 13: 257-67

<sup>7</sup> EU Clinical Trials Register. A phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability and efficacy study of add-on Cladribine tablet therapy with Rebif New Formulation in Multiple Sclerosis Subjects with Active Disease. Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003366-33/results>. Letzter Abruf: August 2017

<sup>8</sup> Schreiner T, Miravalle A,. Current and Emerging Therapies for the Treatment of Multiple Sclerosis: Focus on Cladribine. Journal of Central Nervous System Disease. 2012; 4. 1-14