

8. September 2017

Mavenclad® (Cladribin-Tabletten) erzielt bei oraler Verabreichung an maximal 20 Tagen eine bis zu vier Jahre anhaltende klinische Wirkung

- **Im *MS Journal* veröffentlichte Daten von CLARITY EXTENSION belegen Schubfreiheit über vier Jahre bei 75 % der Patienten, die zwei kurze Behandlungszyklen mit Mavenclad® (Cladribin-Tabletten) in aufeinanderfolgenden Jahren erhielten**
- **Bei den meisten Patienten mit Lymphopenie Grad 3 in den Behandlungsjahren 1 und 2 kehrten die Werte bis Studienende auf Grad 0 bis 1 zurück**

Darmstadt, 5. September 2017 – Merck, ein führendes Wissenschafts- und Technologieunternehmen, hat heute die Veröffentlichung der Studienergebnisse von CLARITY EXTENSION im *Multiple Sclerosis Journal* bekannt gegeben. Die Studie, eine Erweiterung der Phase-III-Studie CLARITY, zeigte, dass die zweijährige Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS) mit MAVENCLAD® (Cladribin-Tabletten) gefolgt von zweijähriger Behandlung mit Placebo einen klinischen Nutzen erzielte, der vergleichbar mit einer vierjährigen Behandlung mit MAVENCLAD® war, aber mit einem geringen Risiko für schwere Lymphopenie einherging.

In die Studie CLARITY EXTENSION waren 806 der 1184 Patienten eingeschlossen, die die CLARITY-Studie beendet hatten. Die Erweiterungsstudie untersuchte mehrere klinische Wirksamkeitsendpunkte einschließlich der jährlichen Schubrate (ARR) und der bestätigten Progression im Zeitraum von drei Monaten gemäß Expanded Disability Status Scale (EDSS). Der Anteil der Patienten mit Schubfreiheit am Ende der vier Jahre entsprach dem der Patienten (75,6 %), die Cladribin-



Pressemitteilung

Tabletten 3,5 mg/kg (CLARITY) gefolgt von Placebo (CLARITY EXTENSION) bzw. in beiden Studien Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg erhalten hatten. Der Anteil der Patienten ohne EDSS-Progression im Zeitraum von drei Monaten war bei diesen Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar (72,4 % bzw. 77,4 %).

„Die heutige Veröffentlichung untermauert die bisherige Beweislage, die für den Einsatz von MAVENCLAD® bei MS spricht. Die Daten zeigen einen signifikanten, anhaltenden Therapienutzen bei Patienten, die nach den zwei kurzen Behandlungszyklen keine weitere Wirkstoffbehandlung erhielten“, sagte Prof. Gavin Giovannoni, einer der leitenden Prüfarzte der CLARITY-Studien und Professor für Neurologie am Barts and The London School of Medicine and Dentistry. „Die Daten aus dieser Veröffentlichung und weiteren kürzlich erschienenen Artikeln lassen darauf schließen, dass MAVENCLAD® selektiv auf das adaptive Immunsystem – insbesondere das B-Zell-Kompartiment – einwirkt und ihm dadurch eine Rekonstitution ermöglicht und gleichzeitig bei den meisten der behandelten MS-Patienten die Krankheitsaktivität verhindert.“

Die Sicherheitsergebnisse waren vergleichbar mit denen, die in CLARITY beobachtet wurden. Die Nebenwirkungsraten der Patienten, die Cladribin-Tabletten (CLARITY) gefolgt von Placebo (CLARITY EXTENSION) bzw. in beiden Studien Cladribin-Tabletten erhalten hatten, waren ebenfalls ähnlich. In der CLARITY-Studie erhielten Patienten mit aktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose randomisiert entweder Placebo oder 1 von 2 kumulativen Dosen Cladribin-Tabletten (3,5 oder 5,25 mg/kg Körpergewicht) in einem Zeitraum von zwei Jahren. In der CLARITY-Erweiterungsstudie wurden die Patienten entweder mit Placebo oder einer kumulativen Dosis Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg Körpergewicht behandelt. Bei den Patienten, die in der CLARITY-Studie Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg und in der CLARITY-Erweiterungsstudie Placebo erhalten hatten, kehrte eine Lymphopenie Grad > 3 bei den meisten Betroffenen bis zum Abschluss von CLARITY EXTENSION auf Grad 0 bis 1 zurück. Die meisten unerwünschten Ereignisse wurden als leicht bis mittelschwer eingestuft. 3,1 % der Patienten unter Placebobehandlung in CLARITY EXTENSION, die zuvor in der CLARITY-Studie mit Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg behandelt worden waren, brachen wegen unerwünschter Ereignisse ab. Als häufigstes unerwünschtes Ereignis trat bei den mit Cladribin-Tabletten

Pressemitteilung

behandelten Patienten von CLARITY EXTENSION Lymphopenie auf. Die Lymphopeniefälle wurden mehrheitlich als leicht oder mittelschwer eingestuft. Bei den meisten Patienten mit Lymphopenie \geq Grad 3 handelte es sich tatsächlich nur um Grad 3. In der CLARITY-Erweiterungsstudie traten Infektionen mit Herpes zoster am häufigsten bei den Patienten auf, die die höchste kumulative Dosis Cladribin-Tabletten (4,8 %) erhalten hatten. Die Inzidenz von Herpes zoster war jedoch in allen anderen Behandlungsgruppen unabhängig von der kumulativen Dosis ähnlich (1,1 – 2.0 %).

„Die heute veröffentlichten Daten ergänzen die Evidenz für die Verwendung von MAVENCLAD® bei Patienten mit schubförmiger MS mit hoher Krankheitsaktivität“, sagte Luciano Rossetti, Leiter der globalen Forschung und Entwicklung im Biopharma-Geschäft von Merck. „Bei Merck sind wir begeistert über die positiven Auswirkungen, die MAVENCLAD® im Leben der Patienten mit dieser schwer beeinträchtigenden Erkrankung bewirken könnte.“

Im August erteilte die Europäische Kommission (EC) in den 28 Ländern der Europäischen Union plus Island, Liechtenstein und Norwegen die Marktzulassung für MAVENCLAD® für die Behandlung von Erwachsenen mit schubförmiger Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität*. Merck plant weitere Einreichungen auf Marktzulassung in anderen Ländern, u. a. in den USA.

* 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 2 oder mehr Schüben im vorausgegangenen Jahr unabhängig von einer erfolgten Basistherapie.

Studiendesign von CLARITY EXTENSION

In die Studie CLARITY EXTENSION waren 806 der 1184 Patienten der CLARITY-Studie eingeschlossen, wodurch eine Bewertung der Therapieeffekte einer um zwei Jahre verlängerten Behandlung mit Cladribin-Tabletten über das 2-Jahres-Therapieschema von CLARITY hinaus möglich war. Patienten, die in der CLARITY-Studie Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg oder 5,25 mg/kg erhalten hatten, wurden in CLARITY EXTENSION randomisiert entweder mit Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg oder Placebo behandelt, während Patienten unter Placebo in der vorausgegangenen CLARITY-Studie in CLARITY EXTENSION Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg erhielten.

Über MAVENCLAD®

Am 22. August 2017 erteilte die Europäische Kommission (EC) in den 28 Ländern der Europäischen Union und in Island, Liechtenstein und Norwegen die Marktzulassung für MAVENCLAD® für die Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität (RMS). MAVENCLAD® ist eine orale Kurzzeittherapie, die selektiv und vorübergehend Lymphozyten reduziert; diese sind maßgeblich am Krankheitsgeschehen der schubförmigen MS (RMS) beteiligt. MAVENCLAD® ist in den USA oder Kanada noch nicht zur Behandlung zugelassen.

Pressemitteilung

Das klinische Entwicklungsprogramm zu MAVENCLAD® umfasst folgende Studien:

- CLARITY (CLAdRiBine Tablets Treating MS Orally): Zweijährige placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von MAVENCLAD® als Monotherapie bei Patienten mit RRMS.
- CLARITY EXTENSION: Zweijährige placebokontrollierte Erweiterungsstudie der Phase III zu CLARITY zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von MAVENCLAD® über insgesamt vier Jahre.
- ORACLE MS (ORAI Cladribine in Early MS): Zweijährige placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von MAVENCLAD® 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 zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von MAVENCLAD® 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®.

Das klinische Entwicklungsprogramm umfasste Daten von über 10 000 Patientenjahren mit mehr als 2700 Patienten, die in das klinische Studienprogramm eingeschlossen waren, darunter Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu mehr als 10 Jahren.

- Zu den häufigsten Nebenwirkungen von MAVENCLAD® zählen gemäß Fachinformation reduzierte Lymphozytenzahlen, Infektionen (z.B. Herpes Zoster), Ausschlag, Alopezie und Verminderung der Netrophilenzahl. 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 moderate Lymphopenie (Zellzahlen unter 500 Zellen/mm³). Eine schwerwiegende Lymphopenie mit Zellzahlen unter 200 Zellen/mm³ war mit unter 1% selten. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Behandlungsbeginn mit MAVENCLAD® in Jahr 1 und 2 eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Eine Schwangerschaft muss zudem während der Behandlung mit Cladribin und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis durch eine zuverlässige Verhütungsmethode verhindert werden. Da Cladribin die DNA-Synthese beeinflusst, sind unerwünschte Wirkungen auf die Gametogenese beim Menschen zu erwarten. Daher müssen männliche Patienten während der Behandlung mit Cladribin sowie für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Vorkehrungen treffen, damit bei ihrer Partnerin keine Schwangerschaft eintritt.

Die Lymphozytenzahl muss bestimmt werden, und zwar

- vor Therapiebeginn mit MAVENCLAD® im 1. Behandlungsjahr müssen die Lymphozyten im Normbereich liegen (>1000 Zellen/mm³)
- vor Therapiebeginn mit MAVENCLAD® im 2. Behandlungsjahr müssen die Lymphozyten >800 Zellen/mm³ liegen
- 2 und 6 Monate nach Behandlungsbeginn in jedem Behandlungsjahr. Bei einer Lymphozytenzahl unter 500 Zellen/mm³ 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/mm³, sollte eine Anti-Herpes-Prophylaxe gemäß der lokalen Standardpraxis erwogen werden. Der Beginn der Behandlung mit MAVENCLAD® sollte verschoben werden, bis eine Infektion angemessen behandelt wurde. Auch bei Patienten mit akuter Infektion sollte solange mit dem Beginn der Behandlung mit Cladribin gewartet werden bis die Infektion erfolgreich behandelt worden ist.

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 (nicht älter als 3 Monate).

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. 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, 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.