

## Placebo-gecontroleerde studie naar orale fingolimod in relapsing multipale sclerose

**Bron:** Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.

**Door:** mw. dr. N.F. Kalkers, neuroloog, Amsterdam.

**Achtergrond.** Oraal fingolimod, een sfingosine-1-fosfaat-receptormodulator die de migratie van lymfocyten uit de lymfeklier tegengaat, verbetert significant het aantal relapsen en eindpunten gemeten met MRI, vergeleken met placebo of intramusculair interferon bèta-1a, in fase II-en III-studies bij multipale sclerose.

**Method.** In deze 24 maanden durende, dubbelblinde, gerandomiseerde studie zijn patiënten met relapsing-remitting multipale sclerose (RR-MS) geïncludeerd, van 18-55 jaar oud, met een score van 0-5,5 op de 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS; deze heeft een schaal van 0-10 waarbij hogere scores een grotere mate van invaliditeit inhouden). Zij hadden één of meer relapsen in het laatste jaar of 2 of meer in de voorafgaande 2 jaar. Patiënten kregen oraal fingolimod met een dosis van 0,5 mg of 1,25 mg per dag of placebo. Eindpunten behelsden het geannualiseerde relaps-aantal (primaair eindpunt) en de tijd tot progressie van invaliditeit (secundair eindpunt).

**Resultaten.** In totaal completeerden 1.033 van 1.272 (81,2%) patiënten de studie. Het geannualiseerde relaps-aantal bedroeg 0,18 met 0,5 mg fingolimod, 0,16 met 1,25 mg fingolimod en 0,40 met placebo ( $p < 0,001$  voor elke dosis versus placebo). Zowel de 0,5 mg als 1,25 mg dosis fingolimod gaf significante reductie van het risico op progressie van invaliditeit in 24 maanden ('hazard ratio' (HR): 0,70 en 0,68 respectievelijk;  $p = 0,02$  versus placebo voor beide vergelijkingen). De cumulatieve waarschijnlijkheid tot progressie van invaliditeit (bevestigd na 3 maanden) was 17,7% met 0,5 mg fingolimod, 16,6% met 1,25 mg fingolimod en 24,1% met placebo. Beide doses fingolimod waren superieur ten opzichte van placebo voor wat betreft de MRI-maten (aantal nieuwe of vergrootte laesies op T2-gewogen opnamen, aantal aankleurende laesies en verlies van hersenvolume;  $p < 0,001$  voor alle vergelijkingen op 24 maanden). Redenen voor studieonderbreking en 'adverse events' gerelateerd aan fingolimod behelsden bradycardie, atrioventriculair conductieblok bij initiatie van fingolimod, macula-oedeem, verhoogde leverenzymwaarden en lichte hypertensie.

**Conclusies.** Vergeleken met placebo geven beide doses fingolimod een verbetering van het aantal relapsen, het risico op progressie van invaliditeit en de MRI-eindpunten. Deze voordelen moeten worden afgewogen tegen mogelijke langetermijnrisico's.

## Commentaar:

Eindelijk lijkt er een werkzaam oraal middel op de markt te komen voor patiënten met multipale sclerose (MS). Onlangs werden in *The New England Journal of Medicine* 3 studies beschreven waarin orale therapie bij MS-patiënten is toegepast. Het betreft vergelijkende studies naar fingolimod versus placebo, naar cladribine versus placebo, en naar fingolimod versus interferon bèta-1a.

In de eerstgenoemde studie beschrijven Kappos et al. een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie naar fingolimod, een sfingosine-1-fosfaat-receptormodulator die de migratie van lymfocyten uit de lymfeklier tegengaat. Hierdoor komt er een gereduceerd aantal auto-agressieve lymfocyten in het centraal zenuwstelsel waardoor de auto-immunactiviteit vermindert. In totaal 1.272 patiënten zijn gedurende 2 jaar gevolgd, waarbij eenderde dagelijks placebo kreeg, eenderde 0,5 mg fingolimod en eenderde 1,25 mg fingolimod.

Het primaire eindpunt was het jaarlijks aantal gedocumenteerde relapsen. De secundaire eindpunten omvatten de tijd tot gedocumenteerde progressie van fysieke beperkingen, de tijd tot de eerste relaps, de verandering in score op de EDSS (een uitkomstmaat voor beperkingen met een schaal van 0-10, waarbij een hoge score meer beperkingen inhoudt), de toename van het aantal laesies op MRI (T2-gewogen en gadolinium-positief) en de mate van hersenweefselverlies. Voorts zijn de opgetreden bijwerkingen beschreven.

Alle klinische en MRI-uitkomstmaten vielen gunstig uit voor beide doses fingolimod versus placebo. Het jaarlijkse relapspercentage werd in de fingolimodgroepen in gelijke mate gereduceerd ten opzichte van placebo (0,5 mg groep: relatieve reductie 54%; 1,25 mg groep: 60%). Daarnaast werd de eerste aanval na het starten van fingolimod uitgesteld, werd het risico op fysieke achteruitgang verlaagd (HR: 0,70 (0,5 mg groep) en 0,68 (1,25 mg groep);  $p = 0,02$  versus placebo), en werd een lager aantal nieuwe laesies gezien (zowel T2-gewogen als gadolinium-positief). Ook de mate van hersenweefselverlies reduceerde na 6 maanden gebruik van fingolimod ten opzichte van placebo. Overigens is dit laatste mogelijk een tijdelijk of pseudo-effect door afname van ontstekingsactiviteit. Dus een zeker bewijs dat fingolimod ook een neuroprotectief effect heeft, is er niet.

Het slikken van fingolimod blijft echter niet zonder bijwerkingen. Bij beide doses fingolimod werd frequent bradycardie gezien (0,5 mg groep: 9 patiënten; 1,25 mg groep: 14 patiënten; placebo: 3 patiënten) die met name optrad na de eerste gift, alsook een eerste- of tweedegraads atrioventriculair blok. Bij 73% van de patiënten ontstond na 1 maand een lymfocytopenie en een leverenzym-

stoomnis (0,5 mg groep: 8,5%; 1,25 mg groep: 12,5%), die beide reversibel bleken na staken van de medicatie. Zowel in deze studie als in de vergelijkende studie tussen fingolimod en interferon bèta-1a werd een toename in herpesinfecties gezien (0,5 mg groep: 7 patiënten; 1,25 mg groep: 4 patiënten; placebo: 3 patiënten), waaronder ook 2 gevallen met dodelijke afloop bij fingolimodgebruik. Ook was het aantal lageluchtweginfecties verhoogd (0,5 mg groep: 9,6%; 1,25 mg groep: 11,4%, placebo: 6%). De groep met 1,25 mg fingolimod per dag had de meeste klachten, waarbij in 13 gevallen macula-oedeem optrad. Veel genoemd is de angst voor het ontwikkelen van een maligniteit; Kappos et al. vonden geen toename van het aantal maligniteiten na fingolimod versus placebo. In de dubbelblinde studie van fingolimod versus interferon bèta-1a (i.m.) kwamen er wel meer maligniteiten voor (4 patiënten met mammacarcinoom, 3 met melanoom en 5 met basaalcelcarcinoom versus 1 bij interferon bèta-1a-gebruik).

Tot nu toe zijn de enige (matig) effectieve middelen bij MS interferon bèta, glatirameeracetaat en natalizumab. Voor deze patiënten is er echter een drempel om te starten met deze middelen vanwege de bijwerkingen en de toedieningsvorm (i.v., i.m. of subcutaan). Er is dus behoefte aan een middel met een grotere effectiviteit die gemakkelijker toepasbaar is. Een middel per os (bijvoorbeeld fingolimod, cladribine) kan de kwaliteit van leven verbeteren en de bereidheid bevorderen om eerder met medicatie te starten. Meer en meer wordt immers gesuggereerd dat vroeg starten met de therapie de beste manier is om latere beperkingen zoveel mogelijk te reduceren. Inmiddels zijn er diverse fase III-studies gaande met veelbelovende medicatie, zoals laquinomod (per os), alemtuzumab en rituximab (i.v.). Het lijkt erop dat er met fingolimod en cladribine (met een vergelijkbare reductie van het aantal relapsen) een nieuwe tijd is aangebroken

voor patiënten met RR-MS. De studies naar fingolimod en cladribine zijn kwalitatief goed uitgevoerd in grote groepen patiënten. De middelen lijken effectief maar gaan ten koste van bijwerkingen. Bijwerkingen op de korte termijn zijn nu deels bekend. De ervaringen met natalizumab (progressieve multifocale leuko-encefalopathie) en mitoxantron (cardiomyopathie) onderschrijven echter de noodzaak tot gedegen en langdurige monitoring van de (huidige) studiepopulatie en toekomstige patiënten. Het centraal bijhouden, en publiceren, van bijwerkingen is van groot belang voor de veiligheid van de patiënt.

1. Kappos L, Radue EW, O'Conner P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
2. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:416-26.
3. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.