

Stellungnahme Medizin/Therapie *Nr. 3 / 2017*

Stellungnahme des Vorstandes des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V.

**Informationen für MS Erkrankte zum Thema:
Erstes Medikament zur Behandlung der primär chronisch progredienten MS vor Zulassung, sind die hohen Erwartungen an Ocrelizumab gerechtfertigt?**

Hannover, 07.02.2017 – Mit Ocrelizumab wird in absehbarer Zeit ein weiteres Medikament zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) zur Verfügung stehen. Kürzlich zeigten drei klinische Studien, dass Ocrelizumab nicht nur bei der schubförmigen MS, sondern auch bei Patienten mit primär-chronisch progredienter MS wirksam ist. Für diese Patientengruppe gibt es bisher keine zugelassenen Medikamente.

B-Zell Depletion bei MS

Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an das Protein CD20 auf der Oberfläche von B-Lymphozyten (einer Subgruppe der weißen Blutkörperchen) bindet und diese letztendlich über nachgeschaltete Mechanismen zerstört. Dies führt zur Beseitigung der B-Lymphozyten im zirkulierenden Blut, genannt „B-Zell Depletion“. Die Rolle von B-Zellen bei der MS wurde lange unterschätzt.

Die aktuellen Studien mit Ocrelizumab, aber auch weitere Studien mit Rituximab, einem ebenfalls gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper aus der Tumor- und Rheumabehandlung, verdeutlichen, dass B-Zellen ein zentraler Bestandteil der Autoimmunreaktion bei der MS sind. Die Wirksamkeit bei der primär progredienten MS legt darüber hinaus nahe, dass die durch B-Zellen aufrechterhaltene Entzündungsreaktion auch eine direkte oder indirekte Rolle bei der Neurodegeneration der MS spielen könnte.

Studiendaten OPERA und ORATORIO

Kürzlich erschienen im renommierten *New England Journal of Medicine* zwei Artikel, die drei Phase III-Studien mit Ocrelizumab beschreiben [1, 2].

Die beiden identischen Studien OPERA I und II mit insgesamt 1656 Patienten zeigten, dass die Infusion von 600 mg Ocrelizumab alle 24 Wochen bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS zu einer Reduktion der Schubrate um fast 50% gegenüber einer Behandlung mit Rebif® 44µg 3x/Woche führt. Auch die Zahl der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression (= bestätigte Verschlechterung des neurologische Befunds über 12 Wochen) und die Anzahl neuer MRT-Läsionen waren signifikant niedriger in den mit Ocrelizumab behandelten Gruppen.

Die ORATORIO-Studie untersuchte die Wirksamkeit von 600 mg Ocrelizumab alle 24 Wochen gegenüber Placebo in 732 Patienten (Alter 18-55 Jahre, Erkrankungsdauer maximal 10-15 Jahre, Gehstrecke mindestens 20 m) mit primär-progredienter MS. Interessanterweise verringerte sich das Risiko für eine bestätigte Behinderungsprogression um etwa 25% bei Ocrelizumab-Behandlung. Konkret zeigte sich über einen Zeitraum von 120 Wochen eine bestätigte Behinderungsprogression bei 39,3% der mit Placebo und 32,9% der mit Ocrelizumab behandelten Patienten. Dies bedeutet, dass im Beobachtungszeitraum etwa 6 von 100 Patienten von einer Ocrelizumab-Behandlung hinsichtlich der Behinderungsprogression profitierten. Deutlicher war das Ergebnis im 25-Fuß-Gehtest. Nach 120 Wochen verschlechterten sich 55,1% der Placebo-Patienten, aber nur 38,9% der Ocrelizumab-Behandelten. Das Ausmaß der MRT-Läsionen verringerte sich im Beobachtungszeitraum unter Ocrelizumab-Behandlung, wohingegen es unter Placebo-Behandlung zunahm. Schließlich zeigte sich unter Ocrelizumab-Behandlung auch eine geringere Abnahme des Hirnvolumens als unter Placebo. Ocrelizumab ist somit die erste Substanz die eine nachgewiesene Wirksamkeit bei primär-progredienter MS hat. Bisher gibt es für diese Verlaufsform der MS keine zugelassenen Medikamente.

Welche Patienten mit primär-progredienter MS profitieren insbesondere von Ocrelizumab?

Nicht für alle Patienten mit primär-progredienter MS ist die Wirksamkeit einer B-Zell Depletion erwiesen. Zwar stehen bisher Subgruppenanalysen der ORATORIO-Studie aus, die Studienpopulation weist aber einige Besonderheiten auf, die für die Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtheit der Patienten mit primär-progredienter MS bedeutsam sind. Die Patienten der ORATORIO-Studie waren im Mittel mit 45 Jahren relativ jung, hatten im Mittel erst seit 3 Jahren die Diagnose einer primär-progredienten MS und zu 27.5% aktive, Kontrastmittel-aufnehmende MRT-Läsionen. Somit wurde eine Patientengruppe mit kurzer Erkrankungsdauer und hoher Erkrankungsaktivität untersucht. Interessanterweise zeigte sich bereits 2009 in der OLYMPUS-Studie mit Rituximab, dass insbesondere jüngere Patienten (<51 Jahre) mit hoher Erkrankungsaktivität (mind. 1 aktive, Kontrastmittel-aufnehmende MRT-Läsion) von einer B-Zell Depletion profitieren. Für Patienten mit sekundär-progredienter MS wurden bisher keine Studien mit Ocrelizumab oder anderen Medikamenten zur B-Zell Depletion durchgeführt.

Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen

Trotz des berechtigten Patienteninteresses an einer Therapie mit Ocrelizumab bei primär-chronisch progredienter MS müssen potentielle Nebenwirkungen beachtet werden. Die B-Zell Depletion ist eine selektive Immunsuppression und kann als solche das Risiko von Infektionen und potentiell durch die verminderte Anti-Tumor-Immunität auch das Risiko von Tumoren erhöhen. Tatsächlich zeigte sich in den Ocrelizumab-Studien für MS bei insgesamt gutem Sicherheitsprofil eine leicht erhöhte Rate an Herpesvirus-Reaktivierungen und in der Studie für primär-progrediente MS eine leicht erhöhte Zahl an Tumoren, insbesondere Mamma-Karzinomen. Daneben besteht für Ocrelizumab wahrscheinlich auch ein sehr geringes Risiko einer progressiv multifokalen Leukenzephalopathie (PML), da unter anderen B-Zell-depletierenden Medikamenten einzelne PML Fälle beobachtet wurden. Eine PML ist bisher unter Ocrelizumab allerdings nicht aufgetreten, jedoch sollten insbesondere beim Wechsel von Natalizumab (Tysabri®) bei JCV-Antikörper positiven Patienten Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Daneben sollten generell chronische Infektionen, beispielsweise mit Hepatitisviren, HIV oder Tuberkulose, vor Beginn einer B-Zell-depletierenden Therapie ausgeschlossen werden. Mögliche seltene Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Ocrelizumab wie auch die Relevanz der leicht erhöhten Tumorzahl in einer der drei Studien sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht sicher beurteilbar.

Fazit

Mit Ocrelizumab befindet sich das erste Medikament mit nachgewiesener, wenn auch limitierter, Wirksamkeit bei primär-progredienter MS im Zulassungsprozess. Besonders Patienten mit kurzer Erkrankungszeit und rascher klinischer Verschlechterung oder hoher kernspintomographischer Erkrankungsaktivität scheinen von diesem Medikament zu profitieren und zeigen ein verlangsamtes Voranschreiten der Erkrankung. Der generelle Einsatz bei allen Patienten mit primär-progredienter MS ohne Berücksichtigung der Erkrankungsaktivität kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht empfohlen werden. Abzuwarten bleiben die von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zugelassene Indikation und im Verlauf die Empfehlungen des GBA zur Therapie in Deutschland. Ab März 2017 soll Ocrelizumab in Deutschland im Rahmen eines „compassionate use“-Programms für ausgewählte Patienten mit primär-progredienter MS zur Verfügung stehen.

Federführende Autoren für den Vorstand des Ärztlichen Beirates

Prof. Dr. med. Ralf Gold

Vorstandsmitglied des Ärztlichen Beirates im DMSG-Bundesverband

Klinikdirektor der Neurologischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital Bochum

Prof. Dr. med. Ingo Kleiter

Oberarzt Neurologie, Leiter der Neurologischen Studienambulanz der Neurologischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital Bochum

Quellen

- [1] Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis
Hauser et al., N Engl J Med 2017; 376:221-234, January 19, 2017
- [2] Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis
Montalban, N Engl J Med 2017; 376:209-220, January 19, 2017

Hannover, den 07. Februar 2017

**Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
Bundesverband e.V.
Krausenstr. 50
30171 Hannover**

**Tel.: 0511 / 9 68 34 0
Fax: 0511 / 9 68 34 50**

**E-Mail-Adresse: dmsg@dmsg.de
Internet: www.dmsg.de**