

Neue Daten vom AAN 2019 in Philadelphia

Bessere Prognose durch frühzeitige Ein-/Umstellung auf Ocrelizumab

In den Zulassungsstudien hat sich Ocrelizumab bei schubförmigen und bei progredienten MS-Verläufen als wirksam erwiesen.^{1,2} Auf der 71. Jahrestagung der American Academy of Neurology präsentierte Daten belegen jetzt, dass die Therapieeffekte auf die Behinderungsprogression (CDP48) über (mindestens) fünf Jahre anhalten und die frühzeitige Ein- bzw. Umstellung auf den CD20-Antikörper gegenüber einem verzögerten Therapiestart den prognostisch größeren Nutzen hat.^{3,4} Erstmals wurde außerdem gezeigt, dass die Höhe der Ocrelizumab-Exposition den beobachteten Effekt auf die Behinderungsprogression beeinflusst – bei unverändert günstigem Sicherheitsprofil.⁵

Ocrelizumab (Ocrevus®▼) ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit RMS (s. Textkasten re.) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, sowie Erwachsener mit früher primär progredienter MS (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und des Grades der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind.⁶ Weltweit wurden bisher mehr als 100.000 MS-Patienten mit dem monoklo-

nalen, gegen CD20 exprimierende B-Zellen gerichteten Antikörper behandelt.

Sicherheitsprofil über fünf Jahre

Die jetzt beim AAN vorgestellten gepoolten Sicherheitsdaten* zu Ocrelizumab umfassen 4.501 Patienten mit RMS und PPMS sowie 12.559 Patientenjahre (PJ) (Stand Juli 2018).⁷ Sie beschreiben ein über mehr als fünf Jahre konsistentes Nutzen-Risikoprofil. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren erwartungs-

RMS = RRMS und rSPMS

■ Die schubförmige MS (RMS) fasst die schubförmig-remittierende MS (RRMS) und die sekundär progrediente MS (SPMS) mit aufgesetzten Schüben (rSPMS) zusammen.

■ Bei den SPMS-Formen, die bekanntlich aus der RRMS hervorgehen, wird die akut-entzündliche Aktivität in Form abgrenzbarer Schübe immer seltener und fehlt schließlich ganz. Es dominieren zunehmend die neurodegenerativen ZNS-Veränderungen – und die Behinderung nimmt stetig zu.

gemäß infusionsbedingte Reaktionen (IRR). Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche traten aber insgesamt relativ selten auf (1,15/100 PJ). Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE) betrug 7,52 pro 100 PJ. Schwerwiegende Infektionen traten mit einer Rate von 2,1/100 PJ auf. Hier zeigte sich bei RMS- und PPMS-Patienten mit zunehmender Behandlungsdauer ein Anstieg, wobei dieser bei den RMS-Patienten geringer ausfiel. Die Inzidenz aller malignen Erkrankungen (einschl. Brustkrebs) lag unter Ocrelizumab auf dem Niveau epidemiologischer Bevölkerungsdaten.

RMS und PPMS: Langzeitdaten sprechen für frühzeitige Therapie

Kontinuierlich mit Ocrelizumab behandelte RMS- und PPMS-Patienten profitieren dauerhaft. Dies zeigen u.a. neue Langzeitdaten der offenen Verlängerungsphasen (Open Label Extensions, OLE),^{3,4} in denen erstmals die bestätigte Behinderungsprogression (Confirmed Disability Progression, CDP) über 48 Wochen (CDP48) untersucht wurde. So kam es in der OPERA OLE³ bei den von Anfang an mit Ocrelizumab behandelten

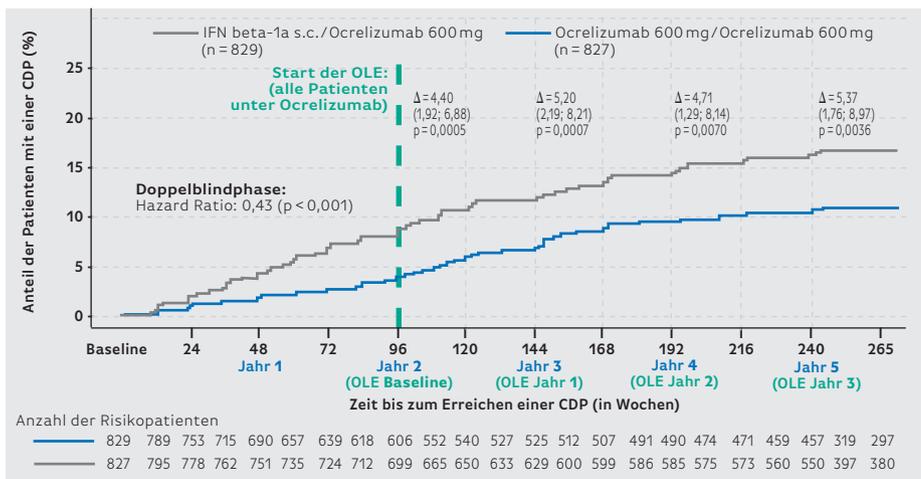


Abb. 1: Doppelblindphasen (DBP) von OPERA I und II sowie offene Verlängerungsphase (OLE): Die Zeit bis zum Erreichen einer nach 48 Wochen bestätigten Behinderungsprogression (CDP48) war bei den RMS-Patienten unter kontinuierlichem Ocrelizumab zu allen Zeitpunkten deutlich länger als bei den erst zwei Jahre später (von IFNβ-1a s.c.) auf Ocrelizumab umgestellten Patienten. Mod.nach [3]

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).

RMS-Patienten gegenüber jenen, die erst nach zwei Jahren von IFN β -1a s.c. auf Ocrelizumab wechselten, über insgesamt fünf Jahre zu einer deutlichen Stabilisierung des Verlaufs: Der Anteil von Patienten mit einer CDP48 war deutlich geringer (10,4 % vs. 15,7 %; $p = 0,004$; Risikoreduktion 57%) (s. S. 1, Abb. 1).³ Tatsächlich zeigen diese Ergebnisse einen deutlicheren Effekt als die Daten zur CDP über 24 Wochen (16,1 % vs. 21,3 %; $p = 0,014$; Risikoreduktion 40%)⁸ und geben somit einen noch valideren Hinweis auf eine dauerhaft reduzierte Progression.

Einen ähnlichen, nicht mehr einholbaren Vorsprung ergaben auch die Daten der erweiterten kontrollierten Beobachtungsphase (ECP) der ORATORIO-Studie und ihrer OLE zur PPMS:⁴ Eine CDP48 war in der Gruppe, die über 5,5 Jahre den CD20-Antikörper erhielt, deutlich seltener als bei den Patienten, die erst nach der 120-wöchigen Doppelblindphase von Placebo auf Ocrelizumab umgestellt wurden (43,7 % vs. 53,1 %; $p = 0,03$).⁴ Auf dem AAN vorgestellte Daten zur Hirnatrophie-Rate zeigten den gleichen Trend.⁹

Weniger Behinderungsprogression bei hoher Ocrelizumab-Exposition

Einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Höhe der Ocrelizumab-Exposition und einer reduzierten Behinderungsprogression, legte Stephen L. Hauser, San Francisco, auf einer Scientific Session beim AAN dar: Die mit einer höheren Exposition einhergehende stärkere B-Zelldepletion war mit einem verringerten Risiko einer CDP24 assoziiert (Hazard

Ratio obere vs. untere Expositions-Quartile: 0,34 vs. 0,70).⁵ Die Verringerung von jährlicher Schubrate (ARR) und entzündlichen Läsionen (Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen, neue/vergrößerte T2-Läsionen) waren dagegen vom Ausmaß der Ocrelizumab-Exposition unabhängig. Zudem blieb das Sicherheitsprofil unverändert – eine höhere Exposition hatte keinen Einfluss auf das Risiko für Nebenwirkungen.⁵

Das Dosisintervall einhalten

Gemeinsam mit den Langzeitdaten zur Verringerung der Krankheitsprogression, fasste Hauser zusammen, sprechen diese pharmakodynamischen Daten für den frühzeitigen Beginn der Therapie im Krankheitsverlauf. Die Daten implizieren nicht zuletzt, das derzeitige Dosierungsintervall (Einmalinfusion von 600 mg Ocrelizumab alle sechs Monate nach Initialdosis) einzuhalten, um eine effektive B-Zelldepletion und die daraus resultierende Stabilisierung des Krankheitsverlaufs sicherzustellen.

*Die „Ocrelizumab all-exposure population“ besteht aus allen RMS- und PPMS-Patienten, die in klinischen Studien mindestens eine Ocrelizumab-Infusion erhalten haben. Dies betrifft Phase-II- und Phase-III-Studien sowie die assoziierten offenen Verlängerungsphasen, darunter VELOCE, CHORDS, CASTING, OBOE und ENSEMBLE.⁷

Literatur

1. Hauser SL et al., *N Engl J Med* 2017; 376: 221-34; 2. Montalban X et al., *N Engl J Med* 2017; 376: 209-20. Hauser SL et al., AAN 2019, Poster P3.2-054; 4. Wolinsky JS et al., AAN 2019, Poster P3.2-031; 5. Hauser SL, AAN-Session N4; 08.05.2019; 6. Fachinformation Ocrevus®, Stand Oktober 2018; 7. Hauser SL et al., AAN 2019, Poster P4.2-025; 8. Hauser SL et al., ECTRIMS 2018, Poster P590; 9. Arnold DL et al., AAN 2019, Poster P3.2-042; 10. Clardy S, Plenary Session Neurology Year in Review, 10.05.2019; 11. Wingerchuk DM et al., *Neurology* 2015; 85: 177-89, 12. Jarius S et al., *J Neuroinflammation* 2016; 13: 280

MS von NMOSD abgrenzen

Auf dem AAN 2019 wurden zur Behandlung der Neuromyelitis optica – Spektrumserkrankungen (NMOSD) Daten zu drei neuen Antikörper-Therapien präsentiert, die sich auf dem Weg zur Zulassung befinden.¹⁰

Früher als Unterform der MS betrachtet, stellen die NMOSD eine eigene Krankheitsentität dar, die durch besonders schwere schubhafte Verläufe mit häufiger Blindheit (nach Optikusneuritis), starker motorischer Behinderung (nach Transverser Myelitis) und einer sehr hohen Mortalität gekennzeichnet ist. Die 2015 publizierten erweiterten NMOSD-Kriterien erleichtern die Diagnosestellung durch Unterteilung nach dem Aquaporin 4 (AQP4)-Antikörper-Status, insbesondere bei Patienten mit NMOSD ohne AQP4-Antikörper-Nachweis.¹¹

Im Behandlungsalltag ist die Unterscheidung von MS und NMOSD von höchster Relevanz, da einige etablierte MS-Therapien (z. B. Beta-Interferone) den NMOSD-Verlauf deutlich verschlechtern können.¹² Zu der Differenzialdiagnose MS/NMOSD können AQP4-Antikörper-Tests (vor allem in Form zellbasierter Assays) beitragen.

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.: Verschiedene Poster und Scientific Sessions beim 71. Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), 4. bis 10. Mai in Philadelphia/USA.
Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2019 GFI.
Mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Ocrelizumab. **Zusammensetzung:** 1 Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml. Sonstige Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** RMS: Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. PPMS: Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; aktuell vorliegende, aktive Infektion; schwer immunsupprimierter Zustand; bekannte aktive Malignome. **Nebenwirkungen:** Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Influenza, Immunglobulin M im Blut erniedrigt, Infusionsbedingte Reaktionen (u.a. Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Flush, Hypotonie, Pyrexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Rachenreizung, oropharyngeale Schmerzen, Dyspnoe, Pharynx- oder Larynxödeme, Übelkeit, Tachykardie), Sinusitis, Bronchitis, oraler Herpes, Gastroenteritis, Infektion der Atemwege, virale Infektion, Herpes zoster, Konjunktivitis, Zellulitis, Husten, Katarrh, Immunglobulin G im Blut erniedrigt, Neutropenie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2018.