

Ocrelizumab – erster Wirkstoff für Behandlung von primär progredienter MS steht vor Zulassung

Datum: 02.01.2018

Original Titel:

Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis.

Typisch für die MS-Erkrankung ist der Verlauf in wiederkehrenden Schüben, nach denen sich die Symptome vollständig oder teilweise zurückbilden. Später kann ein schubförmiger Verlauf in einen schleichenden Krankheitsprozess mit stetig fortschreitender Behinderung übergehen. Dann spricht man von einer sekundär progredienten MS (SPMS). Doch nicht bei allen Patienten beginnt die Erkrankung mit Schüben. Ein von Beginn an stetig fortschreitender Krankheitsprozess wird primäre progrediente MS genannt und betrifft etwa 10 % aller MS-Patienten (PPMS). Bisher gab es keinen Wirkstoff, der für eine krankheitsmodifizierende Therapie bei PPMS zugelassen war.

Das soll sich bald mit der Zulassung von Ocrelizumab ändern. In den USA, Osteuropa, der Schweiz und Australien ist der Antikörper bereits zugelassen. Eine Einführung in der EU wird vermutlich Anfang 2018 folgen, die Europäische Arzneimittelagentur sprach sich im November 2017 für eine Zulassung aus. Ocrelizumab soll dann bei erwachsenen Patienten mit einer schubförmigen aktiven MS sowie bei frühen Stadien der PPMS eingesetzt werden können, die genauen Vorgaben zur Anwendung in Deutschland werden noch bekannt gegeben. Ein Härtefallprogramm des Herstellers für ausgewählte Patienten läuft bereits seit dem Frühjahr in Deutschland.

Ocrelizumab ist ein Antikörper, der sich gegen bestimmte weiße Blutkörperchen, die B-Zellen richtet. Der Wirkstoff ist eine Weiterentwicklung von Rituximab, einem Antikörper der ersten Generation, der schon länger bei der Behandlung von Krebs und Rheuma eingesetzt wird und auch für MS getestet wurde. Bei Immuntherapien mit Antikörpern wird genutzt, dass alle unsere Zellen unterschiedliche Kombinationen von Oberflächeneiweißen aufweisen. Diese Oberflächeneiweiße sind eine Art Ausweis der Zelle. So kann unser Immunsystem fremd von körpereigenen unterscheiden, sie zeigen, ob eine Zelle gesund oder krank ist, und dient der Kommunikation zwischen Zellen. Ocrelizumab bindet an ein spezielles Oberflächeneiweiß von B-Zellen in bestimmten Reifestadien, das CD20 heißt.

B-Zellen sind an Entzündungsprozessen im Körper beteiligt, indem sie fremde Eiweiße, die sie auf ihren Patrouillen durch den Körper entdecken, anderen Immunzellen zeigen und diese so aktivieren. Außerdem können sie bestimmte Botenstoffe ausschütten, die eine Entzündung entweder fördern oder bremsen, und Antikörper bilden. Diese Antikörper können ganz spezifisch an das Ziel des Angriffs der B-Zellen binden und markieren diese so für die Zerstörung durch das Immunsystem. Eine ganz besondere Fähigkeit der B-Zellen ist außerdem die Bildung von Gedächtniszellen, die sich an Erreger erinnern und bei einem erneuten Kontakt sofort Alarm schlagen. Die Vorläufer der B-Zellen werden im Knochenmark gebildet. Dabei entstehen immer wieder auch B-Zellen, die gegen Zellen des eigenen Körpers gerichtet sind. Diese sogenannten autoreaktiven B-Zellen werden normalerweise zum Großteil wieder aussortiert. Bei der Multiplen Sklerose wird inzwischen vermutet, dass diese fehlprogrammierten B-Zellen jedoch ihren Angriff auf die Nervenzellen ausführen können und daher eine wichtige Rolle bei der Entstehung von MS spielen.

Ocrelizumab greift genau dort ein. Durch die Markierung mit dem Antikörper wird die Zerstörung der B-Zellen eingeleitet, die CD20 auf ihrer Oberfläche tragen. Das nennt man eine B-Zellen-Depletion. Im Blut der Patienten sind dann keine B-Zellen mehr nachweisbar. Vorläufer der B-Zellen im Knochenmark und Gedächtniszellen für die Infektabwehr bleiben aber erhalten, sie tragen kein CD20 auf ihrer Oberfläche. Durch die geringere Zahl an B-Zellen wird die Entzündungsaktivität bei den Patienten gebremst oder gar unterbrochen.

Die Wirksamkeit von Ocrelizumab wurde in drei Phase III-Studien untersucht. Die Ergebnisse dazu sind in zwei Artikeln im renommierten *New England Journal of Medicine* veröffentlicht worden. In den beiden identischen Studien OPERA I und II wurden Patienten alle vier Monate mit 600 mg Ocrelizumab als Infusion behandelt. Bei der schubförmigen Verlaufsform zeigten die mit Ocrelizumab behandelten Patienten im Vergleich zu solchen, die stattdessen Interferon beta erhielten, eine Senkung der Schubrate um fast 50 %. Unter Ocrelizumab traten außerdem weniger neue MRT-Läsionen auf und der Fortschritt der Behinderung war ebenfalls geringer.

Bei der ORATORIO-Studie wurde über zweieinhalb Jahre gezielt untersucht, wie wirksam der Wirkstoff bei der Behandlung von PPMS ist. Die Patienten erhielten entweder alle vier Monate eine Infusion mit 600 mg Ocrelizumab oder ein Placebo. Das Risiko für einen bestätigten Fortschritt der Behinderung senkte sich unter Ocrelizumab um 25 % gegenüber der Placebobehandlung. Nach zweieinhalb Jahren war die Behinderung bei den mit Placebo behandelten Patienten um 39,3 % vorangeschritten, bei mit Ocrelizumab behandelten Patienten lag die Zunahme der Behinderung bei 32,9 %. Auf 100 Menschen gerechnet bedeutet das, dass 6 von 100 Patienten von der Behandlung mit Ocrelizumab profitieren, was das Fortschreiten der Behinderung angeht. Für den 25-Fuß-Gehtest, bei dem die benötigte Zeit um 8 Meter zu gehen, gemessen wird, waren die Ergebnisse noch deutlicher. Nach den zweieinhalb Jahren verschlechterte sich dieser Wert bei den Placebo-Patienten um 55,1 %, bei den mit Ocrelizumab behandelten Patienten aber nur um 38,9 %.

Außerdem nahm das Ausmaß von im MRT sichtbaren Läsionen bei der Ocrelizumabbehandlung ab, bei Patienten, die das Placebo erhielten, jedoch zu. Auch die Abnahme des Hirnvolumens war mit Ocrelizumab geringer als beim Placebo.

Die Lebensqualität verbesserte sich in diesem Zeitraum aber nicht deutlich. In einer weiteren Studie des Herstellers sollen Teilnehmer, deren Krankheit unter Ocrelizumab zum Stillstand kam außerdem von einem deutlichen Rückgang von Fatigue berichtet haben. Ob sich dieser Effekt in anderen Studien ebenfalls nachweisen lässt, ist aber noch offen.

Der Bundesverband der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft hatte sich im Februar 2017 bereits positiv zu den Ergebnissen der Studien OPERA I, II und ORATORIO geäußert. Er gibt aber auch zu bedenken, dass die Behandlung vermutlich nicht für alle Patienten mit einer primär progredienten MS geeignet ist, da die Wirksamkeit einer B-Zell-Depletion noch nicht für alle Patientengruppen erwiesen ist. Die Studienteilnehmer der ORATORIO-Studie waren nämlich alle relativ jung (im Mittel 45 Jahre), hatten im Schnitt erst seit 3 Jahren die Diagnose PPMS und wiesen eine hohe Erkrankungsaktivität auf. Damit lassen sich die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf alle Patienten übertragen. Bereits aus einer Studie aus dem Jahre 2009 mit dem Vorläuferwirkstoff Rituximab war bekannt, dass anscheinend besonders jüngere Patienten (jünger als 51 Jahre) mit hoher Erkrankungsaktivität von der Behandlung profitieren. Bei Patienten mit sekundärer progredienten MS wurden sogar noch gar keine Studien mit Medikamenten zur B-Zell-Depletion durchgeführt. Daher rät der Bundesverband vom „generelle[n] Einsatz bei allen Patienten mit primär-progredienter MS ohne Berücksichtigung der Erkrankungsaktivität“ ab, da dazu noch nicht genügend Daten vorlägen. Das liegt auch daran, dass Ocrelizumab z. B. in den USA in einem beschleunigten Verfahren zugelassen wurde.

Aus allen drei Studien wurde berichtet, dass das Medikament gut vertragen wurde. Als häufigste Nebenwirkungen werden häufigere Infektionen der oberen Atemwege, Reaktivierung von

Herpesviren und Reaktionen auf die Infusion beschrieben. Aber die Studiendaten zeigen auch, dass vermutlich das Krebsrisiko, besonders für Brustkrebs, während der Behandlung mit Ocrelizumab leicht steigt. Einer Krebshäufigkeit von 0,8 % bei der Placebogruppe stehen 2,3 % bei der Behandlung mit Ocrelizumab gegenüber. Wieso das so ist, ist noch nicht untersucht. Vermutlich werden veränderte Zellen durch die geringere Immunüberwachung im Körper seltener erkannt und so die Entstehung von Krebs begünstigt. Auch von einem Fall von progressiver multifokale Leukenzephalopathie (PML) wird im Zusammenhang von Ocrelizumab berichtet. Dabei ist aber unklar, ob die Erkrankung durch die neue Therapie oder die vorherige Behandlung mit Natalizumab ausgelöst wurde. Von der Behandlung mit Natalizumab weiß man, dass ein erhöhtes Risiko für PML besteht. PML wird durch die Reaktivierung des JC-Virus ausgelöst, den viele Menschen in sich tragen. Bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem kann die reaktivierte Infektion Nerven angreifen und ähnliche Symptome wie MS hervorrufen. Die Erkrankung kann zu starken Behinderungen führen und verläuft potenziell tödlich. Der Bundesverband der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft weist darauf hin, dass ein geringes Risiko für eine PML auch vermutlich unter Ocrelizumab besteht, da auch bei anderen Medikamenten, die eine B-Zell-Depletion bewirken, einzelne PML-Fälle auftraten. Er empfiehlt daher Patienten, die JCV-Antikörper positiv sind und zuvor mit Natalizumab behandelt werden, zu Vorsichtsmaßnahmen. Chronische Infektionen wie HIV, Tuberkulose oder Hepatitisviren sollten vor dem Beginn einer Behandlung mit Medikamenten, die eine B-Zell-Depletion bewirken, ebenfalls ausgeschlossen werden. Der Bundesverband betont außerdem, dass sowohl seltene Nebenwirkungen bei einer Langzeittherapie und auch wie bedeutsam die leichte Erhöhung von Krebsfällen tatsächlich ist, noch nicht beurteilt werden könne.

Diese Begleiterscheinungen dieser neuen krankheitsmodifizierenden Therapien zeigen, wie wichtig es ist, entsprechende Mindestabstände zwischen verschiedenen Behandlungen einzuhalten und mit seinem MS-Arzt gemeinsam Vor- und Nachteile jeder Behandlung genau abzuwägen. Dennoch macht die neue Entwicklung Hoffnung auf weitere Medikamente auch für progrediente Verlaufsformen.

Update 15.01.18: Ocrelizumab ist jetzt für schubförmige Multiple Sklerose und für frühe Stadien der primär progredienten Multiplen Sklerose zugelassen.

Referenzen:

1. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
2. [Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376\(3\):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.](#)
3. [Artikel der Aktion Multiple Sklerose Erkrankter, Landesverband der DMSG in Baden-Württemberg e.V. \(AMSEL\) "EMA-Ausschuss empfiehlt die Zulassung von Ocrelizumab gegen Multiple Sklerose" vom 13.11.17](#)
4. [Pressemitteilung der EMA zu Ocrelizumab vom 09.11.2017](#)
5. [Artikel der Aktion Multiple Sklerose Erkrankter, Landesverband der DMSG in Baden-Württemberg e.V. \(AMSEL\) "PML unter Ocrelizumab?" vom 29.05.17](#)
6. [Artikel der Aktion Multiple Sklerose Erkrankter, Landesverband der DMSG in Baden-Württemberg e.V. \(AMSEL\) "Ocrelizumab könnte Fatigue senken" vom 04.05.17](#)
7. [Artikel der Aktion Multiple Sklerose Erkrankter, Landesverband der DMSG in Baden-Württemberg e.V. \(AMSEL\) "Ocrelizumab in USA zugelassen" vom 29.03.17](#)
8. [Pressemitteilung des Herstellers Roche zu Ocrelizumab vom 9.03.2017](#)
9. [Stellungnahme des Vorstandes des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft \(DMSG\), Bundesverband e.V. zu Ocrelizumab vom 07.02.2017](#)
10. [Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie "Multiple Sklerose: Was können wir wirklich von Ocrelizumab erwarten?" vom 17.01.2017](#)