

Basel 12. Januar 2018

OCREVUS (Ocrelizumab) von Roche erhält Zulassung in der Europäischen Union für schubförmige multiple Sklerose und primär progrediente multiple Sklerose

- **Erstes und einziges in der Europäischen Union (EU) zugelassenes krankheitsmodifizierendes Medikament für Patienten mit primär progredienter multipler Sklerose (PPMS) im Frühstadium**
- **Eine wichtige neue Behandlungsoption für Patienten mit aktiver schubförmiger MS (RMS), die drei Hauptmarker der Krankheitsaktivität und der fortschreitenden Einschränkung im Vergleich zu Rebif (Interferon beta-1a) signifikant unterdrückte**
- **Drei grosse Phase-III-Studien mit vielfältiger Patientenpopulation, einschliesslich Patienten im Frühstadium der Erkrankung, zeigten ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil**
- **OCREVUS wird alle sechs Monate als intravenöse Infusion ohne zwischenzeitliche Routinetests verabreicht**

Wie Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) heute bekannt gab, hat die Europäische Kommission die Zulassung von OCREVUS® (Ocrelizumab) für folgende Patientengruppen erteilt: Patienten mit aktiver schubförmiger multipler Sklerose, die anhand bildgebender oder klinischer Befunde bestätigt wurde, sowie Patienten mit früher primär progredienter multipler Sklerose unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer, des Grads der Behinderung und bildgebender Befunde, die auf eine entzündliche Aktivität hinweisen. Multiple Sklerose (MS) betrifft etwa 700'000 Patienten in Europa, und rund 96'000 von ihnen haben die stark behindernde primär progrediente Verlaufsform.^{1,2} Die meisten Patienten mit MS haben zum Zeitpunkt der Diagnose eine schubförmige (RMS) oder primär progrediente MS (PPMS).³

„Für Patienten mit MS in Europa bedeutet die heutige Zulassung von OCREVUS durch die Europäische Kommission einen wichtigen Fortschritt in der Behandlung ihrer Erkrankung“, so Sandra Horning, Chief Medical Officer und Leiterin der globalen Produktentwicklung von Roche. „OCREVUS ist das erste Medikament, das für primär progrediente MS, eine schwere Verlaufsform von MS mit rasch zunehmender irreversibler Behinderung, zugelassen wurde, und das gleichzeitig auch eine hochwirksame Therapieoption für Patienten mit schubförmiger MS ist. Wir werden uns dafür einsetzen, dass Patienten mit RMS und PPMS in den EU-Mitgliedstaaten so schnell wie möglich Zugang zu OCREVUS erhalten.“

„Es ist sehr erfreulich, dass OCREVUS heute in der Europäischen Union zugelassen wurde, denn dieses Medikament kann unsere Denkweise über und die Behandlung von MS bedeutend verändern“, so Gavin Giovannoni, Professor für Neurologie an der Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University London. „Vor OCREVUS gab es für Patienten mit primär progredienter MS, die oft auf Gehhilfen, einen Rollstuhl oder Hilfe durch Betreuer angewiesen sind und ihren Beruf aufgeben mussten, kein zugelassenes Medikament, das das Fortschreiten ihrer Erkrankung verlangsamte. Und Patienten mit schubförmiger MS müssen häufig schwierige Kompromisse zwischen Sicherheit und höherer Wirksamkeit eingehen. OCREVUS wird alle sechs Monate verabreicht, ohne dass eine beschwerliche Überwachung erforderlich ist. Dadurch müssen die Patienten nicht jeden Tag oder jede Woche an Ihre Therapie denken.“

Die EU-Zulassung stützt sich auf Daten von drei Phase-III-Studien des ORCHESTRA-Studienprogramms mit 2388 Patienten, die die Kriterien für die primären und fast alle wichtigen sekundären Endpunkte erreichten. Die Daten von zwei identischen Phase-III-Studien bei schubförmiger MS (OPERA I und OPERA II) zeigten, dass OCREVUS im Verlauf der zweijährigen kontrollierten Behandlungsphase wirksamer als hoch dosiertes Interferon beta-1a (Rebif®) war: Rund 80 Prozent der Patienten blieben schubfrei, und das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamte sich wesentlich. Ausserdem erhöhte OCREVUS die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität (Hirnläsionen, Schübe und fortschreitende Behinderung) aufwies, signifikant um 64 Prozent in OPERA I und um 89 Prozent in OPERA II im Vergleich zu hoch dosiertem Interferon beta-1a ($p < 0,0001$ bzw. $p < 0,0001$).

In einer separaten Phase-III-Studie bei PPMS (ORATORIO) war OCREVUS das erste und einzige Medikament, das über eine mediane Nachbeobachtungsdauer von drei Jahren im Vergleich zu Placebo das Fortschreiten der Behinderung deutlich verlangsamte und die Anzeichen der Krankheitsaktivität im Gehirn (MRT-Läsionen) reduzierte. Bei den mit OCREVUS behandelten Patienten war die Wahrscheinlichkeit für ein Fortschreiten der Behinderung innerhalb von drei Monaten um 24 Prozent und innerhalb von 6 Monaten um 25 Prozent geringer ($p = 0,0321$ bzw. $p = 0,0365$). Zudem verlangsamte OCREVUS signifikant das Fortschreiten der mittels „Timed 25 Foot Walk“- Test gemessenen Gehbehinderung um 29,4 Prozent im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0404$).

Die häufigsten Nebenwirkungen von OCREVUS in allen Phase-III-Studien waren Infusionsreaktionen und Infektionen der oberen Atemwege, die überwiegend leicht bis mittelschwer verliefen.

OCREVUS ist bereits in verschiedenen Ländern in Nordamerika, Südamerika, im Nahen Osten, Osteuropa sowie in Australien und in der Schweiz zugelassen. Über 30'000 Patienten wurden bislang mit OCREVUS behandelt.

Über OCREVUS (Ocrelizumab)

OCREVUS ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gezielt gegen CD20-positive B-Zellen gerichtet ist. CD20-positive B-Zellen sind spezielle Immunzellen, die vermutlich wesentlich zur Schädigung der Myelinscheide (Isolations- und Stützstruktur um Nervenfasern) und der Axone (Nervenzellfortsätze) beitragen. Diese Schädigung der Nervenzellen kann bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) zu schwerer Behinderung führen. Wie präklinische Studien gezeigt haben, bindet OCREVUS an CD20-Oberflächenproteine, die auf bestimmten B-Zellen, nicht jedoch auf Stammzellen oder Plasmazellen, exprimiert werden. Deshalb bleiben wichtige Funktionen des Immunsystems erhalten.

OCREVUS wird alle sechs Monate als intravenöse Infusion verabreicht. Die Initialdosis wird in zwei 300-mg-Infusionen im Abstand von zwei Wochen verabreicht. Die nachfolgenden Dosen werden als einzelne Infusionen von 600 mg gegeben.

Über die Studien OPERA I und OPERA II bei schubförmiger MS

OPERA I und II sind randomisierte, doppelblinde, globale, multizentrische Double-Dummy-Studien der Phase III, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von OCREVUS (600 mg, verabreicht durch intravenöse Infusion alle sechs Monate) im Vergleich zu Interferon beta-1a (44 µg verabreicht als subkutane Injektion dreimal pro Woche) bei 1656 Menschen mit schubförmiger MS untersuchten. Im Rahmen der Studien umfasste RMS sowohl schubförmige remittierende multiple Sklerose (relapsing-remitting MS, RRMS) als auch sekundär progrediente MS (SPMS) mit Schüben. In diesen RMS-Studien war der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen und schweren Infektionen in der OCREVUS-Gruppe ähnlich gross wie in der Gruppe unter hoch dosiertem Interferon beta-1a.

Über die ORATORIO-Studie bei primär progredienter MS

ORATORIO ist eine randomisierte, doppelblinde, globale, multizentrische Phase III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von OCREVUS (600 mg als intravenöse Infusion alle sechs Monate, verabreicht in zwei getrennten 300-mg-Infusionen im Abstand von zwei Wochen) im Vergleich zu Placebo bei 732 Menschen mit PPMS untersuchte.

Der verblindete Behandlungszeitraum der ORATORIO-Studie wurde fortgesetzt, bis alle Teilnehmer mindestens 120 Wochen OCREVUS oder Placebo erhalten hatten und in der Studie insgesamt eine vorgegebene Anzahl von Ereignissen für ein bestätigtes Fortschreiten der Behinderung erreicht war. In dieser PPMS-Studie war der Anteil der Patienten mit unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen in der OCREVUS-Gruppe ähnlich gross wie in der Placebo-Gruppe.

Resultate mit OCREVUS in entscheidender Phase-III-Studie

Die Daten der Studien OPERA I, OPERA II und ORATORIO, auf die sich die EU-Zulassung stützt, werden im Folgenden zusammengefasst.

Die wichtigsten Resultate bei RMS-Patienten unter Behandlung mit OCREVUS waren:

- Eine 46-prozentige bzw. 47-prozentige relative Reduktion der annualisierten Schubrate (ARR) im Vergleich zu Interferon beta-1a über die zweijährige Beobachtungsdauer in OPERA I bzw. OPERA II (jeweils $p < 0,0001$).
- Eine 40-prozentige relative Risikoreduktion bezüglich der bestätigten Progression der Behinderung (Confirmed Disability Progression, CDP) über 12 Wochen gegenüber Interferon beta-1a in einer zusammengefassten Analyse der Studien OPERA I und OPERA II, gemessen mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS) ($p = 0,0006$).
- Eine 94-prozentige bzw. 95-prozentige relative Reduktion der Gesamtzahl an T1-gewichteten Gadolinium-anreichernden Läsionen im Vergleich zu Interferon beta-1a in OPERA I bzw. OPERA II (jeweils $p < 0,0001$).
- Eine 77-prozentige bzw. 83-prozentige relative Reduktion der Gesamtzahl an neuen und/oder sich vergrössernden T2-Läsionen im Vergleich zu Interferon beta-1a in OPERA I bzw. OPERA II (jeweils $p < 0,0001$).
- Ein 64-prozentiger bzw. 89-prozentiger relativer Anstieg des Anteils an Patienten ohne Nachweis einer Krankheitsaktivität (NEDA = No Evidence of Disease Activity) im Vergleich zu Interferon beta-1a in OPERA I bzw. OPERA II (jeweils $p < 0,0001$).

Die wichtigsten Resultate bei PPMS-Patienten unter Behandlung mit OCREVUS waren:

- Eine 24-prozentige relative Risikoreduktion bezüglich des mittels EDSS gemessenen bestätigten Fortschreitens der Behinderung (CDP) für mindestens 12 Wochen im Vergleich zu Placebo ($p=0,0321$).
- Eine 25-prozentige relative Risikoreduktion bezüglich des mittels EDSS gemessenen bestätigten Fortschreitens der Behinderung (CDP) für mindestens 24 Wochen im Vergleich zu Placebo ($p=0,0365$).
- Eine 29,4-prozentige relative Risikoreduktion bezüglich des Fortschreitens der mittels „Timed 25 Foot Walk“- Test gemessenen Gehbehinderung über 120 Wochen im Vergleich zu Placebo ($p=0,0404$).
- Eine 3,4-prozentige Reduktion des Hirnvolumens der hyperintensiven T2-Läsionen über 120 Wochen gegenüber einer 7,4-prozentigen Zunahme bei den Patienten unter Placebo ($p<0,0001$).

Die häufigsten Nebenwirkungen von OCREVUS in allen Phase-III-Studien waren Infusionsreaktionen und Infektionen der oberen Atemwege, die überwiegend leicht bis mittelschwer verliefen.

Über multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, bislang unheilbare Erkrankung, von der geschätzt 2,3 Millionen Menschen weltweit betroffen sind.^{4,5} MS wird durch eine Fehlfunktion des Immunsystems verursacht, das die Isolations- und Stützsicht um die Nervenzellen (Myelin- oder Markscheide) im Gehirn, im Rückenmark und im Sehnerv angreift. Dies führt zur Entzündung und irreversiblen Schädigung der betroffenen Nerven. Die Nervenschädigung kann ein breites Spektrum von Symptomen, wie z.B. Muskelschwäche, Erschöpfung und Sehstörungen, verursachen und schliesslich zu Behinderungen führen.^{6,7,8} Bei den meisten Patienten mit MS treten die ersten Symptome im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf. Die Erkrankung ist daher die Hauptursache für nicht traumatisch bedingte Behinderungen bei jüngeren Erwachsenen.⁵

Schubförmig-remittierende MS (RRMS) ist die häufigste Form der Erkrankung. Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass sich Phasen, in denen neue Symptome auftreten oder die Symptome sich verschlimmern (Schübe), mit Phasen abwechseln, in denen die Symptome nachlassen.^{9,10} Bei rund 85 Prozent der Patienten lautet die Erstdiagnose RRMS.³ Bei den meisten Patienten mit RRMS geht die Erkrankung schliesslich in die sekundär progrediente Form von MS (SPMS) über, bei der die Behinderung kontinuierlich fortschreitet.³ Unter die schubförmige MS (RMS) fallen Patienten mit RRMS und Patienten mit SPMS, bei denen nach wie vor Schübe auftreten.

Die primär progrediente MS (PPMS) ist eine schwere Form von multipler Sklerose, die durch einen kontinuierlich fortschreitenden Verlauf ohne akute Schübe oder Phasen mit nachlassenden Symptomen gekennzeichnet ist.¹¹ Bei rund 15 Prozent der Patienten mit MS wird die primär progrediente Form der Erkrankung diagnostiziert.³ Die Behinderung schreitet bei PPMS doppelt so schnell fort wie bei RMS. Daher sind Patienten mit PPMS oft früher auf Mobilitätshilfen oder einen Rollstuhl angewiesen, nicht mehr arbeitsfähig oder benötigen Pflegekräfte.¹²

Ausserdem wurde in einem vor kurzem veröffentlichten Artikel im Multiple Sclerosis Journal festgestellt, dass die Lebensqualität bei MS-Patienten mit schwerer Behinderung (Expanded Disability Status Scale >7), gemessen anhand des mittleren EQ-5D Wertes, eine der schwersten aller chronischen Erkrankungen ist.¹³ Patienten mit PPMS haben einen hohen Leidensdruck und müssen unbedingt so früh wie möglich behandelt werden, um die Krankheitsaktivität unter Kontrolle zu bringen und das Fortschreiten der Behinderung aufzuhalten.

Die Krankheitsaktivität – Entzündung im Nervensystem und dauerhaftes Absterben von Nervenzellen im Gehirn – besteht bei Patienten mit allen Formen von multipler Sklerose, auch wenn keine klinischen Symptome erkennbar sind oder die Symptome scheinbar nicht fortschreiten.¹⁴ Ein wichtiges Ziel der MS-Therapie ist die möglichst schnelle Reduktion der Krankheitsaktivität, um das Fortschreiten der Behinderung aufzuhalten.¹⁵ Trotz der verfügbaren krankheitsmodifizierenden Therapien zeigen viele Patienten mit RMS nach wie vor eine Krankheitsaktivität und eine fortschreitende Behinderung.

Über Roche in der Neurowissenschaft

Die Neurowissenschaften sind ein Schwerpunkt der Forschung und Entwicklung bei Roche. Das Ziel des Unternehmens ist, Behandlungsmöglichkeiten auf der Grundlage der Biologie des Nervensystems zu entwickeln, um das Leben von Patienten mit chronischen und potenziell verheerenden Erkrankungen zu verbessern. Roche hat über ein Dutzend Prüfmedikamente für Krankheiten wie multiple Sklerose, Alzheimer-Krankheit, spinale Muskelatrophie, Parkinson-Krankheit und Autismus in der klinischen Entwicklung.

Über Roche

Roche ist ein globales Unternehmen mit Vorreiterrolle in der Erforschung und Entwicklung von Medikamenten und Diagnostika und ist darauf fokussiert, Menschen durch wissenschaftlichen Fortschritt ein besseres, längeres Leben zu ermöglichen. Dank der Kombination von Pharma und Diagnostika unter einem Dach ist Roche führend in der personalisierten Medizin – einer Strategie mit dem Ziel, jedem Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen.

Roche ist das grösste Biotech-Unternehmen weltweit mit differenzierten Medikamenten für die Onkologie, Immunologie, Infektionskrankheiten, Augenheilkunde und Erkrankungen des Zentralnervensystems. Roche ist auch der bedeutendste Anbieter von In-vitro-Diagnostika und gewebebasierten Krebstests und ein Pionier im Diabetesmanagement.

Seit der Gründung im Jahr 1896 erforscht Roche bessere Wege, um Krankheiten zu verhindern, zu erkennen und zu behandeln und leistet einen nachhaltigen Beitrag zur gesellschaftlichen Entwicklung. Zum Ziel des Unternehmens gehört es, durch Kooperationen mit allen relevanten Partnern den Zugang von Patienten zu medizinischen Innovationen zu verbessern. Auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation stehen heute 30 von Roche entwickelte Medikamente, darunter lebensrettende Antibiotika, Malariamittel und Krebsmedikamente. Ausgezeichnet wurde Roche zudem bereits das neunte Jahr in Folge als das nachhaltigste Unternehmen innerhalb der Pharma-, Biotechnologie- und Life-Sciences-Branche im Dow Jones Sustainability Index (DJSI).

Die Roche-Gruppe mit Hauptsitz in Basel, Schweiz ist in über 100 Ländern tätig und beschäftigte 2016 weltweit über 94'000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Im Jahr 2016 investierte Roche CHF 9,9 Milliarden in Forschung und Entwicklung und erzielte einen Umsatz von CHF 50,6 Milliarden. Genentech in den USA gehört vollständig zur Roche-Gruppe. Roche ist Mehrheitsaktionär von Chugai Pharmaceutical, Japan. Weitere Informationen finden Sie unter www.roche.com.

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt. Rebif ist eine eingetragene Marke von Merck KGaA und EMD Serono, Inc.

Medienstelle Roche-Gruppe

Telefon: +41 61 688 8888 / E-Mail: <mailto:media.relations@roche-global.com>

- Nicolas Dunant (Leiter)
- Patrick Barth
- Ulrike Engels-Lange
- Simone Oeschger
- Anja von Treskow

Literatur

¹ European Multiple Sclerosis Platform. MS Facts. Verfügbar unter: <http://www.emsp.org/about-ms/>

² Geschätzt nach <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2015/08/MS-in-EU-access.pdf> auf 15% aller MS-Fälle pro Land.

³ National Multiple Sclerosis Society. Types of MS. Verfügbar unter: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.

⁴ National Institutes of Health-National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Multiple Sclerosis: Hope Through Research. Verfügbar unter: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-Sclerosis-Hope-Through-Research>.

⁵ Multiple Sclerosis International Federation. (2013). Atlas of MS 2013. Verfügbar unter: <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>.

⁶ Ziemssen T. (2005). Modulating processes within the central nervous system is central to therapeutic control of multiple sclerosis. *J Neurol*, 252(Suppl 5), v38-v45.

⁷ Hauser S.L. et al. (2012). Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In *Harrison's Principles of Internal Medicine* (pp.3395-3409). New York, NY: McGraw Hill Medical.

⁸ Hadjimichael O. et al. (2007). Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain*, 127(1-2):35-41.

⁹ Lublin F.D., Reingold S.C. (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4):907-11.

¹⁰ Lublin F.D. et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*, 83(3):278-86.

¹¹ Multiple Sclerosis International Federation. Types of MS. Verfügbar unter <http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/>.

¹² Raghavan K., et al. (2015). Progression rates and sample size estimates for PPMS based on the CLIMB study population. *Mult Scler*, 21(2):180-8.

¹³ Kobelt, Gisela New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe 2017. Verfügbar unter: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458517694432>

¹⁴ Erbayat A, et al. (2013). Reliability of classifying multiple sclerosis disease activity using magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis clinic. *JAMA Neurol*, 70(3):338-44.

¹⁵ MS Brain Health. Time Matters in Multiple Sclerosis. Verfügbar unter <http://msbrainhealth.org/perch/resources/time-matters-in-ms-report-may16.pdf>.