

Basel, den 20. Oktober 2011

Phase-II-Studie mit ocrelizumab zeigt eine fast zwei Jahre anhaltende deutliche Reduktion der Krankheitsaktivität bei Patienten mit multipler Sklerose

Ocrelizumab wird in den laufenden Phase-III-Studien in zwei Formen von MS untersucht

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) gab heute die 96-Wochen-Resultate¹ einer Phase-II-Studie mit ocrelizumab bei Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose, der häufigsten klinischen Form² dieser Erkrankung, bekannt. Die Studie zeigte, dass die deutliche Reduktion der Krankheitsaktivität, die anhand der Gesamtzahl der aktiven Entzündungsherde im Gehirn und der Schübe in den ersten 24 Wochen gemessen wurde, über 96 Wochen anhielt. Die Daten werden heute auf dem jährlichen Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), der weltweit grössten internationalen Konferenz über Grundlagen- und klinische Forschung zu multipler Sklerose, vorgestellt.

Patienten mit schubförmig-remittierender MS leiden in Folge der Schädigung des Zentralnervensystems (Gehirn, Rückenmark und Sehnerven) an wiederkehrenden Krankheitsschüben und behindernden Symptomen, die ihre Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können. Die Symptome sind unvorhersehbar und von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Bei den meisten Betroffenen treten die ersten Symptome im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf.

Die Resultate der Studie zeigten während des Behandlungszeitraums von Woche 24-96 bei keinem der Patienten, die eine Dosis von 600 mg ocrelizumab erhielten, neue oder sich vergrössernde Herde im Gehirn (gemessen mittels MRT). Die annualisierte Schubrate (ARR), d. h. die Anzahl der akuten klinischen Krankheitsschübe pro Patient und Jahr, betrug über den 96-wöchigen Zeitraum hinweg weniger als 0,2 Schübe pro Patient pro Jahr. Die Daten zeigten ausserdem, dass zwei Drittel der Patienten in der 600-mg-Gruppe, die die Studie abschlossen, über den 96-wöchigen Behandlungszeitraum hinweg frei von jeglicher Krankheitsaktivität (gemessen mittels MRT, Beobachtung von Schüben oder der neurologischen Progression) blieben.

„Dieser Nachweis der Langzeitwirksamkeit von ocrelizumab bestätigt den überzeugenden Nutzen, der in der

ersten 24-wöchigen Behandlungsphase gezeigt wurde,“ so Dr. Hal Barron, Chief Medical Officer und Leiter der globalen Produktentwicklung von Roche. „Die Resultate versprechen eine hohe Erfolgswahrscheinlichkeit des laufenden Phase-III-Studienprogramms bei Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose. Zusätzlich läuft derzeit eine Studie zur Beurteilung des potenziellen Nutzens von ocrelizumab bei Patienten mit primär progredienter multipler Sklerose.“

Das Sicherheitsprofil von ocrelizumab über 96 Wochen entsprach dem der vorausgegangenen ersten 24-wöchigen Studienphase. Es wurden keine opportunistischen Infektionen beobachtet, und die Infektionsrate (einschliesslich schwerwiegender Infektionen) stieg im Laufe des Behandlungszeitraums nicht. Die Raten schwerwiegender Infektionen waren für ocrelizumab 600 mg (1,97 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) und ocrelizumab 1000 mg (1,93 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) etwa gleich und stiegen während der Behandlung mit ocrelizumab nicht.

Über die Studie

- Eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Phase-II-Studie an 220 Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose.
- Eine Gruppe mit randomisierter, offener, jedoch für die Auswerter verblindeter Behandlung mit Interferon beta-1a (30 µg wöchentlich intramuskulär) diente als aktiver Vergleichsarm.
- In den primären Analysen wurde das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der beiden Dosen von ocrelizumab über 24 Wochen mit einem Placebo verglichen.
- An den Tagen 1 und 15 erhielten die Patienten intravenöse Infusionen von 300 mg ocrelizumab, 1000 mg ocrelizumab oder Placebo. Eine zusätzliche Gruppe erhielt offen Interferon beta-1a (30 µg wöchentlich intramuskulär).
- Wie bereits früher berichtet, reduzierte sich die Gesamtzahl der Gadolinium-verstärkten T1-gewichteten Herde (in MRT-Untersuchungen nach 12, 16, 20 und 24 Wochen) im Studienarm mit 2 x 300 mg signifikant um 89 % und im Studienarm mit 2 x 1000 mg um 92 % verglichen sowohl mit Placebo als auch mit Interferon beta 1-a ($p < 0,0001$ für beide Dosen).
- Die Schubrate reduzierte sich nach 24 Wochen signifikant um 80 % ($p = 0,0005$) mit ocrelizumab 2 x 300 mg und um 73 % ($p = 0,0014$) mit ocrelizumab 2 x 1000 mg verglichen mit dem Placebo.
- In den ersten 24 Wochen traten in den doppelblinden Behandlungsgruppen (Ocrelizumab 600 mg, ocrelizumab 2000 mg vs. Placebo) die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse auf: systemisches Entzündungsreaktionssyndrom [SIRS] (0,0 %, 1,8 % vs. 0,0 %), Überempfindlichkeit (1,8 %, 0,0 % vs. 0,0 %), Mundherpes (0,0 %, 0,0 % vs. 1,9 %), Plattenepithelzellkarzinom der Haut (vorbestehende Erkrankung) (0,0 %, 1,8 % vs. 0,0 %) und Angst (0,0 %, 1,8 % vs. 0,0 %).

- Nach 24 Wochen wurden die Patienten, die das Placebo oder Interferon beta-1a erhielten, auf ocrelizumab in Infusionen von 2 x 300 mg bis Woche 48 und Einzelinfusionen von 600 mg bis Woche 96 umgestellt.
- Patienten, die mit 2 x 300 mg bzw. 2 x 1000 mg ocrelizumab begannen, wurden bis Woche 72 mit Einzelinfusionen von 600 mg bzw. 1000 mg weiterbehandelt und anschliessend bis Woche 96 auf Einzelinfusionen von 600 mg umgestellt.
- Alle Gruppen wurden nach 24 Wochen offen weiterbehandelt.
- Nach 96 Wochen wurden in den Untersuchungen des Gehirns mittels Magnetresonanztomografie (MRT) in den Gruppen mit Ocrelizumab 600 mg und 1000 mg bei keinem Patienten gadoliniumverstärkte T1-Herde beobachtet.
- Von Woche 24 bis 96 wurden bei keinem Patienten in der Gruppe mit ocrelizumab 600 mg neue und/oder grössere T2-Herde beobachtet.
- Die Schubrate in den Wochen 0–96 betrug 0,18 (95%-KI 0,11–0,31) für die ocrelizumab-600-mg-Gruppe und 0,22 (0,13–0,35) für die ocrelizumab-1000-mg-Gruppe.
- 67,3 % der Patienten in der Gruppe mit ocrelizumab 600 mg und 76,4 % der Patienten in der Gruppe mit ocrelizumab 1000 mg hatten keine Krankheitsschübe und keine bestätigte neurologische Progression (EDSS-Score) von Woche 0–96 („frei von klinischer Krankheitsaktivität“); 78,2 % bzw. 80,0 % der Patienten waren frei von Krankheitsschüben.
- Es wurde kein Ungleichgewicht in der Gesamtzahl der schwerwiegenden Nebenwirkungen zwischen den Behandlungsgruppen bis Woche 96 beobachtet.
- Wie bereits früher berichtet, verstarb ein Patient, der 2 x 1000 mg erhielt, in Woche 14 nach kompliziertem Verlauf eines systemischen Entzündungsreaktionssyndroms.
- Die Raten schwerwiegender Infektionen waren für ocrelizumab 600 mg (1,97 Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95%-KI: 0,49–7,98]) und ocrelizumab 1000 mg (1,93 Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95%-KI: 0,48–7,71]) etwa gleich und stiegen während der Behandlung mit ocrelizumab nicht.
- Es wurden keine opportunistischen Infektionen beobachtet, und die Infektionsrate (einschliesslich schwerwiegender Infektionen) stieg im Laufe des Behandlungszeitraums nicht.

Über das klinische Phase-III-Studienprogramm

Das klinische Phase-III-Studienprogramm mit ocrelizumab (Orchestra) besteht aus zwei Studien an Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (Opera I und II) und einer Studie an Patienten mit primär progredienter multipler Sklerose (Oratorio). In alle Studien sind bereits die ersten Patienten aufgenommen

worden. Es gibt noch keine zugelassene Therapie für die primär progrediente multiple Sklerose (PPMS), eine sehr viel seltenere Form der Erkrankung, von der rund 10 % der MS-Patienten betroffen sind.

Über ocrelizumab

Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper in der klinischen Prüfung, der selektiv auf CD20-positive B-Zellen abzielt, die bei multipler Sklerose (MS) vermutlich eine wichtige Rolle spielen. Ocrelizumab unterstützt auf diese Weise das körpereigene Immunsystem dabei, die CD20-positiven B-Zellen zu beseitigen.

Über multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine stark beeinträchtigende Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) und eine der Hauptursachen von neurologischen Behinderungen bei jungen Erwachsenen.^{3,4} Das Immunsystem greift fälschlicherweise gesundes Nervengewebe im ZNS an, wodurch die Übertragung von Nervensignalen vom ZNS an den Rest des Körpers gestört wird.⁵ Die Symptome sind unvorhersehbar und von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Häufige Beschwerden sind Kribbeln, Taubheit, Schmerzen, verwaschene Sprache und verschwommenes Sehen oder Doppeltsehen. Manche Patienten leiden an Muskelschwäche, Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen und Muskelzittern sowie veränderten Sinneempfindungen, Gedächtnis- und Konzentrationsproblemen. Mit der Zeit entwickeln sich (ohne Behandlung) bei den meisten Patienten bleibende Behinderungen wie etwa unvollständige oder vollständige Lähmungen und Seh-, Sprach- und Gedächtnisstörungen. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation leiden weltweit rund 1,3 Millionen Menschen an multipler Sklerose.⁶ Bei den meisten Betroffenen treten die ersten Symptome im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf.⁷ Die schubförmig-remittierende multiple Sklerose (RRMS) ist die häufigste klinische Form von MS, auf die rund 85 % aller Fälle² bei Ausbruch der Erkrankung entfallen. Die schubförmig-remittierende MS ist durch wiederholte akute Krankheitsschübe mit fast vollständigem Abklingen der Symptome zwischen den einzelnen Schüben gekennzeichnet.

Über Roche

Roche mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, ein führendes, forschungsorientiertes Unternehmen, ist spezialisiert auf die beiden Geschäfte Pharma und Diagnostics. Als weltweit grösstes Biotech-Unternehmen entwickelt Roche klinisch differenzierte Medikamente für die Onkologie, Virologie, Entzündungs- und Stoffwechselkrankheiten und Erkrankungen des Zentralnervensystems. Roche, ein Pionier im Diabetesmanagement, ist auch der weltweit bedeutendste Anbieter von In-vitro-Diagnostik und

gewebebasierten Krebstests. Medikamente und Diagnostika, welche die Gesundheit, die Lebensqualität und die Überlebenschancen von Patienten entscheidend verbessern, sind das strategische Ziel der personalisierten Medizin von Roche. 2010 beschäftigte Roche weltweit über 80'000 Mitarbeitende und investierte mehr als 9 Milliarden Franken in die Forschung und Entwicklung. Der Konzern erzielte einen Umsatz von 47,5 Milliarden Franken. Genentech, USA, gehört vollständig zur Roche-Gruppe. An Chugai Pharmaceutical, Japan, hält Roche die Mehrheitsbeteiligung. Für weitere Informationen: www.roche.com.

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

Literatur:

- 1) 'Efficacy and Safety of ocrelizumab in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Week 96 results of a Phase II Randomized, Multicentre Trial', Kappos et al.,ECTRIMS 2011
- 2) Informationsseite der britischen Multiple Sclerosis Society (MSS), What is relapsing and remitting MS? http://www.msociety.org.uk/about_ms/types_of_ms/what_is_rrms.html#
- 3) Ford HL, Gerry E, Johnson M, et al. A prospective study of the incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in Leeds. *J Neurol* 2002; 249:260–265
- 4) Sloka JS, Pryse-Phillips WE, Stefanelli M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newfoundland and Labrador. *Can J Neurol Sci* 2005; 32:37–42
- 5) NINDS-Informationseite über multiple Sklerose, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple_sclerosis/multiple_sclerosis.htm, letzter Zugriff am 30.10.2009
- 6) MS Atlas, Weltgesundheitsorganisation 2008
- 7) NINDS-Informationseite über multiple Sklerose, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple_sclerosis/multiple_sclerosis.htm, letzter Zugriff am 30.10.2009