

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)
Einsteinstraße 1
81675 München

Ansprechpartner für die Medien:

Lisa Hochmair (Pressereferentin)
Tel.: +49 89 4140-7973
Fax: +49 89 4140-4655
E-Mail: lisa.hochmair@kkn-ms.de
Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de



Medien: Alle Medien
Ressort: Medizin/Gesundheit/Wissenschaft
Zeichen (inkl. Leerzeichen): 7.025
Datum: 27. März 2018

STELLUNGNAHME

Empfehlungen zur Medikamentenumstellung von Daclizumab

Vorstände von KKNMS und Ärztlichem Beirat des DMSG- Bundesverbands nehmen Stellung

München/Hannover, 27.03.2018 – Die Zulassung für das MS-Medikament Daclizumab (Zinbryta®) wurde am 2. März 2018 von der Herstellerfirma Biogen zurückgenommen. Patienten dürfen nicht mehr behandelt werden. Dies erfordert ein rasches Reagieren beteiligter Ärzte und Patienten und erzeugt ein hohes Maß an Unsicherheit: Wie soll die Behandlung fortgesetzt werden und wie kann die Umstellung erfolgen? Gerade bei den Patienten, die zuletzt noch mit Daclizumab behandelt werden konnten, ist die Abwägung zwischen dem Risiko neu auftretender MS-Aktivität und unerwünschten Arzneimittelwirkungen infolge additiver Effekte verschiedener Therapien schwierig.

Daclizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der seit Juli 2016 für die Behandlung der aktiven schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (RRMS) unter bestimmten Voraussetzungen zugelassen war. Im März 2018 wurde er nach Evaluierung des Sicherheitsprofils durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) vom Hersteller (Biogen) vom Markt zurückgezogen. Die Zulassung ruht derzeit und das Medikament ist nicht mehr verfügbar.

Die ursprüngliche Zulassung bestand für die Behandlung der (hoch)aktiven RRMS basierend auf zwei randomisierten Phase-III Studien (SELECT, DECIDE). Nach einem Todesfall aufgrund akuten Leberversagens hatte die EMA die Indikation des Medikaments im Juni 2017 eingeschränkt. Aufgrund vier weiterer Fälle von schweren

Leberschädigungen wurde die Indikation im Oktober 2017 weiter verschärft (1). Bis März 2018 war die Zulassung von Daclizumab eingeschränkt für Patienten mit RRMS, die auf mindestens zwei krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) nicht ausreichend angesprochen hatten und bei denen eine Behandlung mit anderen DMT kontraindiziert oder ungeeignet ist.

Nach Auftreten von zwölf Fällen einer immunvermittelten Enzephalitis/Enzephalopathie (4 davon tödlich) unter der Behandlung mit Daclizumab verzichtete der Hersteller auf Anraten der EMA zum 02.03.2018 auf die Zulassung. Auch laufende klinische Studien zu Daclizumab wurden vom Hersteller gestoppt und verbleibende Chargen des Arzneimittels wurden zurückgerufen.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und die EMA empfehlen (2):

- dass Ärzte keine neuen Patienten mit Daclizumab behandeln,
- dass Ärzte ihre mit Daclizumab behandelten Patienten so rasch wie möglich kontaktieren, um Daclizumab abzusetzen und alternative Therapieoptionen gemeinsam zu besprechen.
- dass Patienten, die Daclizumab absetzen, wegen der lang anhaltenden Wirkungen des Arzneimittels entsprechend der Fachinformation nachbeobachtet werden (u.a. Kontrolle der Leberwerte ALT, AST und Bilirubin bis zu *sechs* Monate nach Absetzen des Medikaments). Die biologische Wirkung von Daclizumab kann nach Absetzen mindestens 3 Monate anhalten.

Allgemeine Empfehlungen

Es ist davon auszugehen, dass vor allem Patienten mit einer (hoch)aktiven RRMS mit Daclizumab behandelt wurden. Somit kommen entsprechend der Zulassungsindikationen als Alternativen vor allem Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab (in alphabetischer Reihenfolge) als Wirkstoffe in Frage. Im Folgenden äußern wir Empfehlungen für Umstellung zu diesen Alternativen. Sie haben einen niedrigen Evidenzgrad (IV, Expertenmeinung).

Eine Übersicht notwendiger Kontrolluntersuchungen vor Beginn der jeweiligen Folge-Behandlung können Sie dem KKNMS-Qualitätshandbuch entnehmen (3). Die folgenden Empfehlungen gelten für alle Patienten, deren Behandlung von Daclizumab auf eine andere Therapie umgestellt wird.

- Es ist ein Sicherheitsabstand von mindestens 6-8 Wochen einzuhalten.
- Aufgrund des Risikos schwerwiegender Leberschäden sollten unbedingt auch bei bisher normalen Leberwerten die GOT-, GPT- und Bilirubinwerte monatlich **bis 6 Monate** nach der letzten Daclizumab-Gabe überprüft werden.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)
Einsteinstraße 1 • 81675 München

Ansprechpartner für die Medien: Lisa Hochmair (Pressereferentin) • Tel.: +49 89 4140-7973
Fax: +49 89 4140-4655 • E-Mail: lisa.hochmair@kkn-ms.de
Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

- Es sollten weder klinisch noch laborchemisch Hinweise auf *aktive Infektionen* (z.B. Fieber), auf *dermatologische Nebenwirkungen* (z.B. Exanthem) oder eine *Leberschädigung* (z.B. Ikterus, Oberbauchschmerz) bestehen. Daher sollte eine klinische Untersuchung erfolgen, einschließlich Untersuchung der Haut. Vor Umstellung sollte ein sorgfältiges Labor Workup (Differentialblutbild, CRP, GOT, GPT, Bilirubin) sowie ein cMRT durchgeführt werden, damit potentielle Nebenwirkungen der Daclizumabtherapie (v.a. Enzephalitis) ausgeschlossen werden und damit eine Basiserhebung vor Umstellung vorliegt. Es sollte sichergestellt werden, dass Leukozyten und Lymphozyten im Normbereich liegen.

Empfehlung zur Umstellung von Daclizumab auf Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod und Natalizumab

Hier wird im Wesentlichen auf die Handbücher verwiesen für konkretere Maßgaben, die über die oben genannte Gesamtübersicht hinausgehen. Für die Umstellung auf Natalizumab wird zur grundsätzlichen Einschätzung des Risikos die Bestimmung des JCV-Antikörperstatus sowie des -index als sinnvoll erachtet. Dieser beeinflusst nicht unmittelbar das Risiko in den ersten 18 Monaten, hilft jedoch für eine Basiseinschätzung der Risikokategorie sowie der Dynamik unter Therapie mit Natalizumab (Bestimmung alle 6 Monate empfohlen).

Empfehlung zur Umstellung von Daclizumab auf Ocrelizumab

Zur Umstellung von Daclizumab auf Ocrelizumab verweisen wir auf das in den nächsten Wochen erscheinende Handbuch, das über die Webseite des KKNMS abgerufen werden kann.

Krankheitsaktivität in der Umstellungsphase: Behandlung von MS-Schüben

Wie bei jeder Umstellung kann es in der Phase zwischen Absetzen und Eintritt der Wirksamkeit eines neuen Wirkprinzips zum Wiederauftreten von Krankheitsaktivität kommen. Die biologische Wirksamkeit von Daclizumab endet ca. nach 3 Monaten. Aus der SELECT-Studie mit Absetzen (und Wiederansetzen) von Daclizumab ist bekannt, dass es zu einem Wiederanstieg der Krankheitsaktivität kommt. Fälle eines echten „Rebound“ (verstärkte Krankheitsaktivität, so wie in manchen Fällen nach Absetzen immunsequestrierender Therapeutika wie Fingolimod oder Natalizumab) sind nicht beschrieben. Es wird empfohlen, in diesen Phasen den Maßgaben zur Behandlung von MS-Schüben zu folgen. Für die prophylaktische Gabe von Kortikosteroiden oder anderer Überbrückungsregimes in der Übergangsphase besteht gegenwärtig keine Datenlage.

Literatur

1. http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2017/11/KKNMS_DMSG_PM_Daclizumab_Sicherheitshinweise_20171107_final_frei-1.pdf
2. http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2018/03/KKNMS_EMA-PEI_Sicherheitshinweise_Daclizumab-Therapie_Stand_März-2018.pdf
3. http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2017/09/KKNMS_Qualit%C3%A4tshandbuch_2017_webfrei.pdf
4. http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2018/01/KKNMS_Qualit%C3%A4tshandbuch_Cladribin_20180131_webfrei.pdf

Federführende Autoren:

Prof. Dr. H. Wiendl, PD Dr. G. Meyer zu Hörste

Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie
Universitätsklinikum Münster

* * *

Der Abdruck ist frei.

* * *

Über das KKNMS:

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) ist eines von bundesweit 21 Kompetenznetzen in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung initiiert wurden. Sie alle verfolgen das Ziel, Forscher zu spezifischen Krankheitsbildern bundesweit und interdisziplinär zusammenzubringen, um einen schnellen Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zu ermöglichen.

Der Fokus der aktuellen KKNMS-Projekte liegt auf der langfristigen Verbesserung der MS-Diagnose, -Therapie und -Versorgung. Die Geschäftsstelle ist am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München angesiedelt.

Über die DMSG:

Der DMSG-Bundesverband e.V., 1952/1953 als Zusammenschluss medizinischer Fachleute gegründet, vertritt die Belange Multiple Sklerose Erkrankter und organisiert deren sozialmedizinische Nachsorge.

Die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft mit Bundesverband, 16 Landesverbänden und derzeit 900 örtlichen Kontaktgruppen ist eine starke Gemeinschaft von MS-Erkrankten, ihren Angehörigen, 4.230 engagierten ehrenamtlichen Helfern und 245 hauptberuflichen Mitarbeitern. Insgesamt hat die DMSG rund 45.000 Mitglieder.

Mit ihren umfangreichen Dienstleistungen und Angeboten ist sie heute Selbsthilfe- und Fachverband zugleich, aber auch die Interessenvertretung MS-Erkrankter in Deutschland. Schirmherr des DMSG-Bundesverbandes ist Christian Wulff, Bundespräsident a.D.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)
Einsteinstraße 1 • 81675 München

Ansprechpartner für die Medien: Lisa Hochmair (Pressereferentin) • Tel.: +49 89 4140-7973
Fax: +49 89 4140-4655 • E-Mail: lisa.hochmair@kkn-ms.de
Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de