

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

seit 2018 steht mit Ocrelizumab (Ocrevus®) ein Medikament zur Behandlung der aktiven schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (MS) sowie der frühen primär progredienten (fortschreitenden) MS zur Verfügung, das in einer Dosierung von 600 mg alle 6 Monate über die Vene verabreicht wird („intravenös“).

Ocrevus® ist eine Substanz, die bewirkt, dass bestimmte B-Lymphozyten, eine Untergruppe weißer Blutzellen, die das Merkmal CD20 auf ihrer Oberfläche tragen, zerstört werden. Diese B-Zellen können Auto-Antikörper sowie bestimmte Botenstoffe (Zytokine) produzieren, welche krankheitsvermittelnde T-Lymphozyten stimulieren und die Autoimmun-entzündung aufrechterhalten. Insofern spielen B-Lymphozyten mutmaßlich eine Schlüsselrolle bei der Zerstörung der Myelinscheiden und der Entstehung typischer MS-Entzündungsherde. B-Lymphozyten spielen allerdings auch eine darüber hinausgehende, wichtige Rolle im Immunsystem. Nur sie können auf einen Antigenreiz Antikörper bilden und so eine Immunantwort geben.

Ocrevus® wurde in drei großen klinischen Studien an MS-Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren getestet. Dabei hat sich das Medikament bei Patienten mit schubförmiger Verlaufsform im Vergleich zu einer Behandlung mit Interferon-beta 1a subkutan (44 µg 3 x pro Woche) als wirksamer erwiesen, da die Häufigkeit von Krankheitsschüben stärker verringert und das Risiko des Fortschreitens der Behinderung stärker vermindert werden konnte. Zudem erwies sich Ocrevus® bei Patienten mit früher primär progredienter MS gegenüber einer Scheinbehandlung (Placebo) als wirksam.

In der Europäischen Union ist Ocrevus® bei schubförmiger MS sowohl zur Ersttherapie nach Diagnosestellung als auch zur Zweitlinientherapie als Alternative zu einem der bisherigen immunmodulatorischen Medikamente zugelassen. Zudem ist Ocrevus® bei Patienten mit früher primär progredienter MS mit Hinweisen auf entzündliche Aktivität im Kernspintomogramm zugelassen. Ocrevus® sollte bei beiden Verlaufsformen nur bei klarer klinischer und kernspintomographischer Krankheitsaktivität verabreicht werden.

Wir möchten Sie hiermit über die bisherigen Erkenntnisse mit Blick auf die Wirksamkeit des Medikaments und über mögliche Nebenwirkungen informieren.

Wirkweise und Wirksamkeit:

In der zugelassenen Dosis von 600 mg intravenös, zunächst aufgeteilt auf zwei Infusionen im Abstand von 14 Tagen und danach sechsmonatlich, reduzierte Ocrevus® die durchschnittliche jährliche Schubrate. Das haben zwei klinische Studien gezeigt, in denen etwa 800 MS-Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren für zwei Jahre Ocrevus® erhielten und mit etwa 800 Interferon beta-1a-behandelten Patienten verglichen wurden. In den identisch konzipierten Studien, OPERA I und OPERA II, hatten Patienten, die mit Ocrevus® behandelt wurden, eine signifikante Reduktion der Schubrate verglichen mit Interferon-beta 1a subkutan (44 µg 3 x pro Woche). Die jährliche Schubrate betrug in OPERA I in der Interferon-beta-Gruppe 0,292 (entspricht einem Schub alle drei Jahre)

und in der Ocrevus®-Gruppe 0,156 (entspricht einem Schub alle sechs Jahre), was einer absoluten Schubratenreduktion von 0,136 (erspart einen Schub etwa alle sieben Jahre) entspricht. OPERA II erbrachte nahezu identische Ergebnisse (absolute jährliche Schubratenreduktion zugunsten von Ocrevus® von 0,135). Die sog. „number needed to treat“ betrug in beiden Studien ungefähr 7,4. Das bedeutet, man muss 7,4 Patienten über zwei Jahre mit Ocrevus® behandeln, um einen Schub mehr zu verhindern als unter Interferon-beta 1a. Die Studien OPERA I und OPERA II zeigten zudem eine Reduktion des Risikos für das Fortschreiten der Behinderung. Fasst man die Daten zur Behinderungsprogression aus beiden Studien zusammen, hatten 12 % der mit Interferon-beta 1a behandelten Patienten eine nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression gegenüber 7,6 % der mit Ocrevus® behandelten Patienten. Auch die Krankheitsaktivität im Kernspintomogramm des Kopfes (MRT) war gegenüber der Interferon-Gruppe über den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren um etwa 80 – 90 % reduziert.

In einer weiteren Studie, der ORATORIO Studie, reduzierte Ocrevus® in der zugelassenen Dosis zudem die Behinderungsprogression bei Patienten mit primär progredienter MS. In dieser Studie wurden 732 Patienten mit primär chronisch-progredienter MS über einen Zeitraum von mindestens 120 Wochen untersucht, die im Verhältnis 2:1 Ocrelizumab (600 mg) oder Placebo erhielten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Ocrevus® im Vergleich zu Placebo die Krankheitsprogression signifikant verzögert. In konkreten Zahlen erbrachte die Studie, dass über den Zeitraum von über 2 Jahren bei 35 % aller Placebo-behandelten Patienten eine bestätigte Behinderungsprogression auftrat, und dass die Behandlung mit Ocrelizumab das Risiko hierfür relativ um etwa 24 % senkte. Dies entsprach einer „number needed to treat“ von 16 Patienten. Das bedeutet, man muss 16 Patienten über zwei Jahre mit Ocrevus® behandeln, um eine Behinderungsprogression mehr zu verhindern als mit Placebo und symptomatischer Therapie alleine. Eine weitere Aufschlüsselung dieser Ergebnisse deutet darauf hin, dass dieser Behandlungserfolg vor allem durch ein positives Ansprechen jüngerer Patienten (≤ 45 Jahre) mit aktiven Entzündungsherden im Kernspintomogramm auftrat.

Nebenwirkungen:

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Ocrevus® zählen:

► Infusionsreaktionen

Diese können im Verlauf der Gabe sowie bis zu 24 Stunden danach auftreten. Während der Infusion (in aller Regel vorwiegend bei der ersten Infusion) kann es zu einer solchen Infusionsreaktion kommen, die meist mild ist und mit grippeähnlichen Beschwerden verläuft. Es können Hautausschlag, Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, leichter Blutdruckanstieg oder -abfall auftreten.

Weniger als 1 % der Patienten erleiden eine schwerwiegende Infusionsreaktion mit starkem Blutdruckabfall, Atemnot oder Schwellungen des Gesichtes. Um dieses Risiko zu verringern, erhalten Sie vor der Infusion Medikamente gegen Fieber und allergische Reaktionen, unter anderem auch einmalig Cortison. Außerdem werden Sie während der Infusion und danach für mindestens 1 Stunde sorgfältig überwacht. Schon beim Verdacht auf eine Infusionsreaktion wird die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion kurz unterbrochen. Nach Abschluss der Ocrevus®-Infusion sind Nebenwirkungen insgesamt sehr selten. Es können allerdings schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen noch bis 24 Stunden nach einer Infusion auftreten.

▶ **Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit**

Da es innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion zu Nebenwirkungen wie Schwindel, Müdigkeit und Kopfschmerzen kommen kann und die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigt sein kann, sollten Sie in dieser Zeit nicht selbständig ein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Die Therapie mit Ocrevus® ist eine relativ neue Behandlungsmethode, für die es bei MS-Patienten noch keine Langzeiterfahrungen aus dem klinischen Alltag gibt. Es ist daher nicht auszuschließen, dass noch andere, potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen (wie z. B. Infektionen, Krebserkrankungen) bei der breiten Verwendung von Ocrevus®, insbesondere bei Patienten jenseits des bisherigen Studien-Höchstalters von 55, auftreten. So traten im Rahmen der ORATORIO Studie bei 11 Patienten, die Ocrelizumab erhielten, bösartige Tumoren auf und nur bei 2 Patienten mit Placebo. Wichtig zu erwähnen ist jedoch auch, dass in etwa doppelt so viele Patienten mit Ocrelizumab behandelt wurden und dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war. Des Weiteren traten unter Therapie mit anti-CD20 monoklonalen Antikörpern, vor allem bei Vor- oder Begleittherapie mit anderen Immunsuppressiva, vereinzelt Fälle der Viruserkrankung progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auf, so dass erhöhte Wachsamkeit bezüglich dieser seltenen, aber schwerwiegenden Komplikation angezeigt ist.

Es ist auch nicht ausgeschlossen, dass unter Ocrevus® Schübe auftreten. Falls Sie eine schubhafte Verschlechterung bemerken, sollten Sie sich umgehend bei Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt oder im nächstgelegenen MS-Zentrum vorstellen, um diese untersuchen zu lassen und ggf. die notwendige Schubtherapie zu erhalten. Ocrevus® hat keinen Einfluss auf die Schubtherapie und kann fortgesetzt werden, falls es als Therapie weiterhin infrage kommt.

Schwangerschaft und Stillzeit: Ocrevus® darf nicht während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit verabreicht werden. Es sind zwar bislang keine entwicklungsschädigenden Wirkungen von Ocrevus® bekannt, dennoch können mögliche Effekte nicht ausgeschlossen werden. Daher ist während der Einnahme von Ocrevus® und bis 12 Monate nach Absetzen des Medikaments eine wirksame Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) durchzuführen. Änderungen dieser Verfahrensweise können im Einzelfall abhängig von der individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung in Rücksprache mit spezialisierten MS-Zentren und Gynäkologen vorgenommen werden.

Sicherheitsabstände: Ocrevus® darf nur nach Sicherheitsabstand zu bestimmten anderen MS-Medikamenten eingesetzt werden. Dieser Sicherheitsabstand hängt vom zuvor eingenommenen Medikament ab; zusätzlich ist es möglich, dass bestimmte Nebenwirkungen bzw. Veränderungen der Laborwerte abklingen müssen, bevor die Behandlung mit Ocrevus® begonnen werden kann. Wenn Sie bisher keine andere

MS-Therapie erhalten haben, mit Glatirameracetat, einem Interferon-beta-Präparat (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®, Plegridy®) oder mit Dimethylfumarat (Tecfidera®) behandelt wurden, kann die Behandlung mit Ocrevus® direkt ohne Sicherheitsabstand begonnen werden. Nach der Behandlung mit Teriflunomid (Aubagio®) oder Fingolimod (Gilenya®) muss ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden. Nach einer Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) muss ein Behandlungsabstand von mindestens sechs bis acht Wochen eingehalten werden. Eine Blutuntersuchung, eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten drei Monaten vorliegt) und ggf. eine Lumbalpunktion sind erforderlich. Nach Mitoxantron ist ein Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten einzuhalten. Patienten, die mit Cladribin behandelt wurden, müssen einen Abstand von mindestens sechs Monaten einhalten. Bei Vortherapie mit Alemtuzumab (Lemtrada®) oder anderen Antikörpern, die zielgerichtet Immunzellen zerstören (sogenannten depletierenden Antikörpern), wird ein Abstand von mindestens sechs bis zwölf Monaten angeraten. Eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten drei Monaten vorliegt) sind vor Behandlungsbeginn in jedem Fall erforderlich. Sofern eine Therapie mit erhöhtem PML-Risiko voranging, kann Ihre Ärztin/Ihr Arzt auch eine Lumbalpunktion als sinnvoll erachten.

Therapiekontrolle:

- ▶ Vor der Behandlung mit Ocrevus® muss eine Blutuntersuchung erfolgen, um bestimmte Vorerkrankungen auszuschließen.
- ▶ Während der Behandlung und dreimonatlich danach werden Sie mittels Blutuntersuchungen überwacht.
- ▶ Wir empfehlen, dass Sie alle drei Monate von Ihren behandelnden Ärzten (Neurologen) untersucht werden. Auch empfehlen wir, dass Ihr behandelnder Neurologe mindestens jährlich ein MRT des Schädels anfertigen lässt. Außerdem sollte in der Regel dann ein aktuelles MRT erfolgen, wenn neue neurologische Symptome auftreten.

Weitere wichtige Hinweise:

- ▶ Gegebenenfalls müssen vor dem Behandlungsbeginn mit Ocrevus® Impfungen ergänzt bzw. aufgefrischt werden. Der Erfolg einer Impfung kann unter Ocrevus® eventuell beeinträchtigt sein. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte nach strenger Überprüfung der Indikation erfolgen.
- ▶ Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender neurologischer, psychischer oder allgemeiner Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnden Ärzte (Neurologen).
- ▶ Nehmen Sie keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit Ihren behandelnden Ärzten ein. Insbesondere Chemotherapien oder Immunsuppressiva dürfen unter Ocrevus®-Therapie nicht angewendet werden.
- ▶ Unter der Behandlung mit Ocrevus® kann aufgrund der Wirkungsweise dieses Medikaments ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krebserkrankungen nicht ausgeschlossen werden. Während und nach der Behandlung mit Ocrevus® sollten Sie daher die empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen regelmäßig wahrnehmen.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik- / Praxisstempel)

Einverständniserklärung zur Behandlung mit Ocrevus®

Ich habe die Packungsbeilage von Ocrevus® und die Angaben auf dem Patientenpass gelesen, den ich von meiner behandelnden Ärztin / meinem behandelnden Arzt erhalten habe.

Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden von Frau / Herrn Dr.

Name der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes

beantwortet.

Ich hatte genügend Bedenkzeit vor der Zustimmung zu einer Behandlung und stimme einer Therapie mit Ocrevus® ausdrücklich zu. Ich sage zu, an der Überwachung der Therapie durch die in diesem Aufklärungsbogen aufgeführten Maßnahmen mitzuwirken, insbesondere die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt über neue Beschwerden zu informieren.

Ort, Datum

Unterschrift Patientin / Patient

Anmerkungen der Ärztin / des Arztes zur Aufklärung:

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin / aufklärender Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

1. Leiden Sie an einer chronischen Infektion (z. B. Hepatitis, Tuberkulose, HIV)?

nein ja, nämlich:

2. Leiden Sie an einer Immunschwäche (z. B. HIV-Infektion, erbliche Immunkrankheit)?

nein ja, nämlich:

3. Nehmen oder nahmen Sie Medikamente ein, die das Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva, Chemotherapeutika)?

nein ja, nämlich:

4. Haben oder hatten Sie eine Tumorerkrankung?

nein ja, nämlich:

5. Hatten Sie schon einmal eine heftige Hautreaktion auf ein Medikament?

nein ja, nämlich:

6. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Ist eine Schwangerschaft ausgeschlossen?

nein ja

7. Haben Sie alle von der STIKO empfohlenen Impfungen aufgefrischt bzw. besteht ausreichender Impfschutz (ggf. Rücksprache mit Hausarzt)?

nein ja

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen:

