

[Ein strukturierter Kommentar](#)

# Besonderheiten der Immuntherapie der Multiplen Sklerose in der Schweiz

**Dr. med. Lutz Achtnichts<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Andrew Chan<sup>b</sup>, Prof. Dr. med. Adam Czaplinski<sup>c</sup>, Prof. Dr. med. Tobias Derfuss<sup>d</sup>, Prof. Dr. med. Renaud Du Pasquier<sup>e</sup>, Dr. med. Oliver Findling<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Claudio Gobbi<sup>f</sup>, Dr. med. Robert Hoepner<sup>b</sup>, Dr. med. Nicole Kamber<sup>b</sup>, PD Dr. med. Christian P. Kamm<sup>b,g</sup>, PD Dr. med. Jens Kuhle<sup>d</sup>, Prof. Dr. med. Patrice Lalive<sup>b</sup>, Prof. Dr. med. Andreas Lutterotti<sup>i</sup>, Prof. Dr. med. Roland Martin<sup>i</sup>, med. pract. Stefanie Müller<sup>i</sup>, Dr. med. Athina Papadopoulou<sup>d,1</sup>, Prof. Dr. med. Caroline Pot<sup>e</sup>, Dr. med. Anke Salmen<sup>b</sup>, Prof. Dr. med. Sven Schippling<sup>i,k</sup>, PD Dr. med. Chiara Zecca<sup>f</sup>; in Kooperation mit dem wissenschaftlichen Beirat der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft und der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft\***

<sup>a</sup> Klinik für Neurologie, Kantonsspital Aarau; <sup>b</sup> Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital Bern und Universität Bern; <sup>c</sup> Neurozentrum Bellevue, Zürich; <sup>d</sup> Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel; <sup>e</sup> Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), et Université de Lausanne, Lausanne; <sup>f</sup> Neurocentro della Svizzera italiana (NSI), Centro Sclerosi Multipla (CSM), Ospedale Civico, Lugano, und Faculty of biomedical Sciences, Università della Svizzera Italiana (USI), Lugano; <sup>g</sup> Zentrum für Neurologie und Neurorehabilitation, Luzerner Kantonsspital, Luzern; <sup>h</sup> Unité de neuroimmunologie et des maladies neuromusculaires, Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève; <sup>i</sup> Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich und Universität Zürich; <sup>j</sup> Klinik für Neurologie, Kantonsspital St.Gallen; <sup>k</sup> Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ), Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich und Universität Zürich

\* Autoren in alphabetischer Reihenfolge

<sup>1</sup> Aktuelle Adresse: NeuroCure klinisches Forschungszentrum (NCRC), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Die Artikel in der Rubrik «Richtlinien» geben nicht unbedingt die Ansicht der SMF-Redaktion wieder. Die Inhalte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppe.

## Zusammenfassung

Für die krankheitsmodifizierende Immuntherapie der Multiplen Sklerose (MS) stehen mittlerweile mehr als ein Dutzend Substanzen zur Verfügung. Allerdings unterscheidet sich die Zulassung in der Schweiz (Swissmedic) für einige Substanzen teils deutlich von der Zulassung in benachbarten Ländern («European Medicines Agency» [EMA]). Daneben haben in der Schweiz Limitationen, die in der Spezialitätenliste (SL) durch das Bundesamt für Gesundheit (BAG) aufgeführt sind, wesentliche Auswirkungen auf die Anwendung im klinischen Alltag. Im Folgenden stellen wir Konsensempfehlungen vor, die mit dem wissenschaftlichen Beirat der Schweizerischen Multiplen Sklerose Gesellschaft (SMSG) und mit der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) abgestimmt worden sind. Wir fokussieren dabei explizit auf praxisrelevante Unterschiede in der Zulassung von MS-Immuntherapien in der Schweiz im Vergleich zum EMA-Raum und erörtern weiterführende Limitationen (SL) und ihre Auswirkungen auf die Anwendung im klinischen Alltag. Immunthera-

pien mit identischen Zulassungen in der Schweiz und im EMA-Raum beziehungsweise symptomatische Therapien und die Akuttherapie des MS-Schubes werden in diesem Rahmen nicht besprochen.

## Einleitung

In kaum einem Gebiet der Neurologie ist der therapeutische Fortschritt so deutlich fassbar wie in der Immuntherapie der MS. Mehr als ein Dutzend Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, Applikationsarten, Zielgruppen und Nutzen-Risiko-Profilen sind mittlerweile für schubförmige Formen der MS zugelassen. Daneben steht für die bis vor Kurzem nicht immuntherapeutisch behandelbare primär progrediente MS erstmals ein verlaufsmodifizierendes Medikament zur Verfügung. Allerdings unterscheiden sich die Zulassungen für die einzelnen Substanzen je nach Zulassungsgebiet deutlich. Für die Schweiz ist dies von besonderer Bedeutung, da in den unmittelbar angrenzenden Nachbarländern (EMA-Zulassungsraum) teils erheblich von der Schweiz abweichende Zulassungen (z.B. Erstlinien- vs. Zweitlinientherapie) existieren. Daneben bestehen für einige Substanzen auch differierende Sicherheitsauflagen. Zusätzlich erfolgt unabhängig von der Nutzen-Risiko-Evaluation im Rahmen der Zulassung in der Schweiz prozedural und institutionell

getrennt eine Kosten-Nutzen-Evaluation durch das BAG, die sich in der SL widerspiegelt. Diese führt die von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung vergüteten Präparate sowie potentielle Limitationen auf. Die besonderen regulatorischen Bedingungen in der Schweiz führen im klinischen Alltag teils zu Unterschieden in der Anwendung, die in bisherigen europäischen oder nationalen Leitlinien anderer Länder nicht abgebildet sind.

Ziel dieses strukturierten Kommentares ist eine Darstellung von immuntherapeutischen Substanzen, für die eine besondere Zulassung, Sicherheitsauflagen oder eine Einschränkung in der SL in der Schweiz herrschen. Dabei werden Besonderheiten in den Definitionen (z.B. bezüglich der Krankheitsaktivität) diskutiert und potentielle Differenzen zu den Studiendaten erörtert. Ein Schwerpunkt der Darstellung liegt auf der Patientenselektion sowie speziellen Sicherheitserwägungen, die der Zulassung beziehungsweise etwaigen Restriktionen in der Schweiz zugrunde liegen. Falls relevant, werden auch Aspekte der Kostenübernahme diskutiert. Folgende Substanzen werden besprochen (in alphabetischer Reihenfolge, Wirkstoffname/Handelsname®): Alemtuzumab (Lemtrada®), Cladribin (Mavenclad®), Daclizumab (Zinbryta®), Fingolimod (Gilenya®), Ocrelizumab (Ocrevus®). Aus Gründen der Systematik sind dabei auch Substanzen eingeschlossen, die mittlerweile wieder vom Markt genommen wurden, aber zuvor teils unterschiedliche Handhabungen in der Schweiz im Vergleich zum EMA-Raum aufwiesen (Daclizumab [Zinbryta®]). Da die autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation (aHSCT) seit Juli 2018 in der Schweiz unter Voraussetzungen zur Leistung in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung zugelassen wurde, in den meisten Ländern im EMA-Zulassungsraum aber individuell unterschiedlich gehandhabt wird, gehen wir hierauf ebenfalls in einem kurzen Abschnitt ein.

Für die übrigen, letztlich identisch zum EMA-Zulassungsraum zu handhabenden Substanzen wird auf aktuelle Leitlinien verwiesen [1]. Ebenfalls wird nicht die symptomatische Therapie beziehungsweise Akuttherapie des MS-Schubes besprochen.

Dieser strukturierte Kommentar ist bereits in englischer Sprache publiziert [2].

## Methoden

Die Autorengruppe setzt sich aus Mitgliedern aus den französisch-, deutsch- und italienischsprachigen Landesteilen der Schweiz zusammen. Neurologen aus Zentren mit einem speziellen Schwerpunkt in der Therapie der MS wurden eingeladen, an der Erarbeitung

des Manuskriptes mitzuwirken. Dabei handelte es sich um Neurologen aus universitären und nicht-universitären Zentren sowie aus dem niedergelassen ambulanten Bereich. Ebenfalls konnten sich sämtliche Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates der SMSG an der Erstellung des Manuskriptes beteiligen. Unter der Koordination des korrespondierenden Autors (AC) erstellten mindestens zwei Autoren einen Kommentar für eine Substanz in ihrer jeweiligen Muttersprache. Zusätzlich zu der angegebenen Literatur stellten dabei die aktuellen Fachinformationen durch die Swissmedic und die EMA sowie die SL des BAG die Grundlage für die Kommentare dar. Eine weitere systematische Literatursuche fand nicht statt. Alle Kommentare wurden zusammengeführt und im Anschluss von separaten Mitgliedern der Autorengruppe gegengelesen, die nicht bei der initialen Erstellung der Kommentare beteiligt waren. Die revidierte Version wurde von allen Autoren in einem Konsensus erstellt, allerdings ohne formalisierten Kriterien (z.B. DELPHI-Methode) zu folgen. Es handelt sich somit vom Prozess um einen strukturierten Kommentar der Autoren, ohne den formellen Ansprüchen an eine Leitlinie gerecht zu werden.

Das Manuskript wurde im Anschluss an die Erstellung dem wissenschaftlichen Beirat der SMSG sowie der SNG für weitere Kommentierungen vorgelegt. Die finale Version wurde im Anschluss auf Französisch, Deutsch und Englisch übersetzt.

Es wurde nur auf Aspekte fokussiert, die bezüglich der Indikation, besonderer Sicherheitsaspekte oder formaler Aspekte für Anwender in der Schweiz im Vergleich zum EMA-Raum unterschiedlich sind respektive von der Autorengruppe als besonders relevant für die Schweiz erachtet wurden. Die Struktur des Kommentares für die Substanzen wurde wie folgt festgelegt:

- Name/Handelsname der Substanz;
- vergleichende Aufstellung der Indikation gemäss Schweizer Fachinformation, der SL veröffentlicht vom BAG sowie der Indikation gemäss der EMA («Summary of Product Characteristics» [SmPC]);
- Anmerkungen zur Patientenselektion;
- Anmerkungen zu Sicherheitsaspekten;
- Anmerkungen zur Kostengutsprache (falls relevant).

Aufgrund der Marktrücknahme für Daclizumab wurde bei dieser Substanz von der Struktur abgewichen. Seit der Veröffentlichung der englischen Version sind in der Schweiz das orale Cladribin sowie Fingolimod für pädiatrische Patienten zugelassen worden, sodass der hier vorliegende deutsche und französische Kommentar diesbezüglich weiterführende Angaben enthält. Ebenso wird auf eine aktuelle Einschränkung bezüglich des Alemtuzumab eingegangen, die noch nicht im engli-

schen Manuskript enthalten ist. Sowohl die SMSG als auch die SNG unterstützten die Erstellung des Kommentars mit Übersetzungen sowie weiteren administrativen Arbeiten. Potentielle Interessenskonflikte jedes einzelnen Autors wurden durch das Ombudsgremium der SMSG überprüft.

Im Folgenden sind die Kommentare zu den einzelnen Substanzen aufgeführt.

## Alemtuzumab (Lemtrada®)

### Indikation gemäss Fachinformation CH [3, 4].

Lemtrada® wird angewendet bei Erwachsenen mit aktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch mindestens zwei klinische Schubereignisse in den zwei Jahren vor Beginn der Therapie, davon mindestens ein Schub in dem Jahr vor Therapiebeginn.

### 14.06.2019: Einschränkung der Anwendung bei Multipler Sklerose aufgrund von Sicherheitsbedenken

Während der Überprüfung von der EMA sind die folgenden Massnahmen mit Swissmedic vereinbart, bis die Überprüfung abgeschlossen ist:

Eine neue Behandlung sollte nur bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) eingeleitet werden, wenn zuvor eine vollständige und adäquate Behandlung mit mindestens zwei anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (disease modifying treatments – DMTs) durchgeführt wurde, oder bei Patienten mit hochaktiver RRMS erfolgen, bei denen alle anderen DMTs kontraindiziert oder aus anderen Gründen nicht geeignet sind. Patienten, die mit Lemtrada® behandelt werden und davon profitieren, können in Absprache mit ihrem Arzt die Behandlung fortsetzen.

### Indikation gemäss Spezialitätenliste CH [5].

Als Monotherapie bei aktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) trotz Behandlung mit mindestens einem Basistherapeutikum oder nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Vertrauensarzt bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer primär hochaktiven Verlaufsform.

Dosierung: 5 Infusionen im 1. Jahr und 3 Infusionen im 2. Jahr. Behandlung durch den Neurologen FMH mit zeitlichem Zugang zu MRI.

### 01.08.2019:

Bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), wenn zuvor eine vollständige und adäquate Behandlung mit mindestens zwei anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (disease modifying treatments – DMTs) durchgeführt wurde, oder bei Patienten mit hochaktiver RRMS, bei denen alle anderen DMTs kontraindiziert sind oder aus anderen Gründen nicht geeignet sind.

Lemtrada® kann aufgrund des Sicherheitsprofils nur von erfahrenen Fachärzten der Neurologie FMH als Reservemittel in den Universitätsspitalern angewendet werden.

Es können maximal 4 Behandlungszyklen Lemtrada® vergütet werden.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

### Indikation gemäss Fachinformation EMA [6, 7].

Lemtrada® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

### 12.04.2019: Einschränkung der Anwendung bei Multipler Sklerose aufgrund von Sicherheitsbedenken

Eine neue Behandlung sollte nur bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) eingeleitet werden, wenn zuvor eine vollständige und adäquate Behandlung mit mindestens zwei anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (disease modifying treatments – DMTs) durchgeführt wurde, oder bei Patienten mit hochaktiver RRMS erfolgen, bei denen alle anderen DMTs kontraindiziert oder aus anderen Gründen nicht geeignet sind. Patienten, die mit Lemtrada® behandelt werden und davon profitieren, können in Absprache mit ihrem Arzt die Behandlung fortsetzen.

## Kommentar

*Anmerkungen zur Patientenselektion: schubförmig remittierende Multiple Sklerose («relapsing remitting MS» [RRMS])*

### Bisherige Zulassung und Limitatio

Die Definition der Krankheitsaktivität erfolgte in der Schweizer Fachinformation rein klinisch aufgrund von Schüben, dies unabhängig von einer etwaigen Vortherapie. *Zusätzlich* bestand eine Einschränkung in der SL, wonach Alemtuzumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer «primär hochaktiven» Verlaufsform verwendet werden sollte, ohne dass dieser Begriff weiter definiert wurde.

Neben erwähnte die SL ein Therapieversagen unter einer vorgängigen Immuntherapie als weitere Möglichkeit, die Therapie einzusetzen, ohne dass hier Details wie zum Beispiel Zeitintervalle oder Art der Vortherapie angegeben wurden. Im Gegensatz zur schweizerischen Zulassung bestand gemäss EMA eine relativ offene Indikation für die aktive schubförmig remittierende MS, die nicht weiter definiert wurde. Zudem konnten im EMA-Raum neben klinischen auch bildgebende Parameter zur Aktivitätsbeurteilung herangezogen werden.

Die oben wiedergegebenen Kriterien entsprechen teilweise den Einschlusskriterien der entsprechenden zulassungsrelevanten Studien. Dabei wurden in einer Studie (CARE MS I) Patienten ohne vorgängige Immuntherapie eingeschlossen, die mindestens zwei Schübe in den vorausgegangenen zwei Jahren, davon mindestens einen Schub im letzten Jahr, aufgewiesen hatten (entsprechend der Zulassung durch die Swissmedic) [8]. In einer separaten Studie (CARE MS II) wurden vortherapierte Patienten eingeschlossen, die mindes-

tens zwei Schübe in den vorangegangenen zwei Jahren mit mindestens einem Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, davon mindestens ein Schub unter einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit einem Interferon-beta oder Glatirameracetat [9]. Diese Kriterien waren teilweise in der SL widergespiegelt, die aber die Vortherapien nicht spezifiziert. Dies entspricht der klinischen Praxis, sodass ein Therapieversagen unseres Erachtens nicht auf eine Vortherapie mit Interferon-beta oder Glatirameracetat beschränkt sein, sondern auch für andere zugelassene Immuntherapien der MS gelten sollte.

#### **Aktuelle Einschränkung der Zulassung**

Am 12.04.2019 hat die EMA aufgrund mehrerer Fälle mit schweren immunvermittelten und kardiovaskulären Nebenwirkungen einschliesslich mehrerer Todesfälle (siehe Anmerkungen zu Sicherheitsaspekten) eine Sicherheitüberprüfung von Alemtuzumab eingeleitet und für den Zeitraum der Überprüfung die Indikation im Sinne einer Drittlinientherapie bei hochaktiver RRMS geändert (s. Kasten oben). Diese Indikationseinschränkung ist mittlerweile auch in der Schweiz gültig. Ebenso wurde die Limitatio in der SL seitens des BAG verschärft (s.u.).

#### *Anmerkungen zu Sicherheitsaspekten*

Bezüglich der allgemeinen Sicherheitserwägungen sei auf die Fachinformation verwiesen. Diese sieht unter anderem vor, dass die Behandlung von einem in der Behandlung von MS-Patienten erfahrenen Neurologen begonnen und überwacht werden muss. Unter Alemtuzumab ist auch mehrere Monate nach Umstellung von Natalizumab (Tysabri®) eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) möglich («carry over»). Um dieses Risiko zu vermindern, empfehlen wir, möglichst zeitnahe vor Therapiebeginn mit Alemtuzumab die Durchführung einer magnetresonanztomographischen Untersuchung des Schädels (kraniale MRI, inkl. Kontrastmittel und Diffusionswichtung). Die Befundung sollte bevorzugt durch einen in der Diagnostik entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems erfahrenen (Neuro-)Radiologen erfolgen. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer PML (Anti-JCV-Antikörper positiv, ≥2 Jahre Therapiedauer mit Natalizumab; oder vorangegangene Immunsuppression) ist ebenfalls die Durchführung einer kranialen MRI nach Beginn der Therapie empfohlen. Daneben ist bei dieser Patientengruppe eine Lumbalpunktion mit Bestimmung der JC-Virus-DNA vorzugsweise in einem hochsensitiven Assay vor Therapieumstellung ratsam. Da auch die Substanz Fingolimod das Risiko für eine PML erhöhen kann (s.u.),

empfehlen wir bezüglich des Wechsels von Fingolimod auf Alemtuzumab die Durchführung einer kranialen MRI wie oben beschrieben. Einige Zentren führen ebenfalls bei diesem Wechsel eine Lumbalpunktion mit Bestimmung der JC-Virus-DNA durch, wobei es bezogen auf die Gesamtschweiz keinen Konsensus bezüglich dieses Vorgehens gibt. Insgesamt ist das beschriebene Vorgehen zur Risikoreduktion der Entwicklung einer PML im Rahmen eines Therapiewechsels zwar nicht evidenzbasiert, folgt aber bisherigen Erfahrungen und Überlegungen zur pathophysiologischen Entwicklung der PML [10].

Aufgrund vereinzelter Fälle von Listeriosen beziehungsweise Listerienmeningitiden unter der Therapie mit Alemtuzumab sollte gemäss Schweizer Fachinformation über vier Wochen nach der letzten Infusion auf den Verzehr von rohem oder nicht durchgegartem Fleisch, Weichkäse und nicht-pasteurisierten Milchprodukten verzichtet werden. In der Fachinformation im EMA-Raum wird empfohlen, bereits ab zwei Wochen vor Beginn, während und bis mindestens einen Monat nach der Alemtuzumab-Infusionsbehandlung den Konsum oben genannter Lebensmittel zu vermeiden. Dieser Empfehlung schliessen wir uns aufgrund der Inkubationszeit der Listeriose an. Die Kombination von Sulfamethoxazol und Trimethoprim kann zur Listerioseprävention über einen Monat nach Beginn der Behandlung erwogen werden.

Wie oben geschildert, hat die europäische Zulassungsbehörde im April 2019 eine Sicherheitüberprüfung aufgrund von neuen Berichten teils schwerer Nebenwirkungen mit einer Indikationsrestriktion veranlasst. Hierbei handelt es sich um immunvermittelte Nebenwirkungen (autoimmune Hepatitis, hämophagozytische Lymphohistiozytose), kardiovaskuläre Komplikationen (Lungenblutung, Herzinfarkte, Schlaganfälle ischämisch und hämorrhagisch, arterielle Dissektionen zervikozephalärer Arterien) sowie schwere Neutropenien. Besonders die kardiovaskulären Komplikationen traten vor allem innerhalb von 1–3 Tagen unter der Therapie auf. Aus diesem Grund sollten Vitalparameter vor und während der Alemtuzumab-Infusion überwacht werden. Bei klinisch relevanten Auffälligkeiten sollte die Infusion gegebenenfalls unterbrochen und der Patient weitergehend (z.B. EKG) untersucht werden. Laborchemische Untersuchungen (Leberwerte) sollten vor und während der Behandlung durchgeführt werden und bei Veränderung der Leberwerte sollte Alemtuzumab nur nach sorgfältiger Abklärung weiter gegeben werden.

Patienten, die Symptome und Zeichen einer pathologischen Immunaktivierung zeigen (hyperinflammatorisches Syndrom klinisch sepsisartig; u.a. prolongiertes Fieber, Hepatosplenomegalie/Lymphadenopathie, Haut-

ausschlag, Aszites/Pleuraerguss, Auftreten bis zu vier Jahre nach Beginn der Behandlung), sollten unter der Differentialdiagnose einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose sofort untersucht werden. Eine entsprechende Patientenschulung bezüglich suggestiver Symptome oben genannter potentieller Nebenwirkungen sollte ebenfalls erfolgen.

Diese Empfehlungen werden nach erfolgter Sicherheitsprüfung der EMA erneut evaluiert und angepasst.

### *Anmerkungen zur Kostengutsprache*

#### **Bisherige Regelung**

Gemäss SL war eine Kostengutsprache im Falle nicht vorbehandelter Patienten mit einer hochaktiven Verlaufsform gefordert. Kritisch ist anzumerken, dass keine allgemeingültige Definition des Begriffes «hochaktiv» existiert und die Einschätzung auf die individuelle Situation bezogen ist. Es handelt sich somit um einen Ermessensbegriff, der einer entsprechenden Einschätzung im konkreten Fall zugänglich ist. Das Ermessen liegt beim behandelnden Arzt. Zu fordern ist, dass die Kostengutsprache nicht zu einer zeitlichen Verzögerung dieser dringlichen Therapie bei einer vulnerablen Patientengruppe führt.

#### **Aktuelle Regelung**

Mit Datum vom 1. August 2019 hat auch das BAG die Anwendung des Alemtuzumab eingeschränkt (<http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx>). Zusätzlich zur temporären Indikationseinschränkung soll Alemtuzumab nur durch erfahrene Neurologen in Universitätsspitalern und als Reservemittel angewandt werden.

Die Autorengruppe, welche aus nationalen MS-Experten, dem wissenschaftlichen Beirat der SMSG und Repräsentanten der SNG besteht, möchte klar hervorheben, dass eine umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der MS, einschliesslich der Behandlung mit Alemtuzumab, an verschiedenen Zentren in der Schweiz vorliegt, unabhängig von ihrem akademischen Status. Die Gruppe möchte ebenfalls betonen, dass Erfahrung und Qualität in der Patientenversorgung nicht an ein spezifisches akademisches Umfeld gebunden ist. Die Gruppe hält den akademischen Status allein nicht für ein ausreichendes Kriterium, um die Verfügbarkeit eines bestimmten Medikamentes zu beschränken. Allerdings stimmen wir überein, dass die Anwendung von hochspezialisierten Medikamenten wie zum Beispiel Alemtuzumab auf erfahrene Zentren beschränkt sein sollte. Wir entwickeln derzeit einen Vorschlag für unterschiedliche Kriterien, die am besten diese Erfahrung widerspiegeln können. Um das

Wohl und die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, werden die MS-Zentren gemeinsam ihr Netzwerk für eine kollegiale Betreuung der Patienten weiter ausbauen. Innerhalb dieser Netzwerke werden das Risiko-Management, die Gabe von Alemtuzumab, sofern indiziert, und die kontinuierliche Betreuung und das Monitoring durch den initial behandelnden Neurologen gewährleistet. Patienten beziehungsweise Ärzte von Patienten mit einer geplanten Alemtuzumab-Infusion sollten ihr MS-Zentrum kontaktieren, wo alle weiteren notwendigen Schritte eingeleitet werden.

## **Autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation (aHSCT)**

**Verordnung des Eidgenössischen Departements des Inneren (EDI) über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV) vom 29. September 1995 (Stand am 1. März 2019) [11].**

#### **Hämatopoietische Stammzell-Transplantation:**

*Massnahmen:* autolog

*Leistungspflicht:* Ja

*Voraussetzungen:*

In Evaluation

– bei Multipler Sklerose

Am Universitätsspital Zürich im Rahmen einer Registerstudie.

Indikationsstellung durch interdisziplinäres MS-Stammzell-Transplantationsboard des Universitätsspitals Zürich.

*Gültig ab:* 01.07.2018 bis 30.06.2024.

#### **Kommentar**

Die aHSCT ist unter den Autoimmunerkrankungen für die Sklerodermie zugelassen. Im EMA-Raum steht die aHSCT in einzelnen Ländern als zugelassenes Behandlungsverfahren für die MS zu Verfügung (z.B. Schweden), in einigen kann sie nach Expertenmeinung eingesetzt werden, in anderen Ländern ist sie nicht zugelassen. In der Schweiz wurde die intensive Immunsuppression gefolgt von der aHSCT am 1.7.2018 vom BAG für die MS unter Auflagen zur Erstattung durch die obligatorische Krankenversicherung freigegeben (z.B. Erfassung behandelter Patienten in einem Register). Entsprechende Details werden gerade erarbeitet und das Register geschaffen. Aufgrund der insbesondere für die schubförmigen Verlaufsformen bestehenden therapeutischen Alternativen, der bisher fehlenden kontrollierten, randomisierten Studien höchster Evidenzklasse sowie der Invasivität der Behandlung mit potentiell schweren Nebenwirkungen wird diese Therapie in der Schweiz kontrovers diskutiert. Somit soll die Behandlung vorerst nur in sorgfältig ausgewählten Fällen eingesetzt werden. Entsprechende Kriterien umfassen zum Beispiel hochaktive Verläufe,

möglichst niedriger oder moderater Behinderungsgrad von bis zu EDSS 6,5 («Expanded Disability Status Scale»), Patienten bis zu 50 Jahren mit Erkrankungsdauer von nicht mehr als zehn Jahren, sowie das Versagen einer vorherigen, hochaktiven zugelassenen Therapie [12, 13]. Da die Indikationsstellung multidisziplinär und individualisiert erfolgen muss, empfehlen wir die Beurteilung nur an spezialisierten akademischen Zentren. Für Details zur Behandlung und bisherige Evidenz zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen verweisen wir auf entsprechende Literatur [12–14].

### Cladribin (Mavenclad®)

#### Indikation gemäss Fachinformation CH [15].

Mavenclad® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS) definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

#### Indikation gemäss Spezialitätenliste CH [16].

Befristete Limitation bis 30.05.2022.

Als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (in der Regel während mindestens 6 Monaten), oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungscharakter in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRI des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einem kürzlich durchgeführten MRI.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenkensicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Behandlung durch einen Facharzt der Neurologie FMH mit zeitlichem Zugang zu MRI.

#### Indikation gemäss Fachinformation EMA [17].

Mavenclad® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

### Kommentar

#### Anmerkungen zur Patientenselektion: schubförmig remittierende Multiple Sklerose («relapsing remitting MS» [RRMS])

Cladribin-Tabletten wurden jüngst in der Schweiz zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer hochaktiven schubförmig remittierenden MS zugelassen, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde. Im EMA-Raum sind Cladribin-Tabletten bereits seit August 2017 zur Behandlung hochaktiver schubförmiger MS-Formen zugelassen [18]. Dies bedeutet eine etwas

erweiterte Anwendungsmöglichkeit im EMA-Raum, da zwischen Schüben nicht notwendigerweise eine Verbesserung eintreten muss beziehungsweise auch eine gewisse Progredienz mit überlagerten Schüben denkbar ist. In der zugrunde liegenden Zulassungsstudie wurden schubförmig remittierende Verlaufsformen untersucht [19]. In der EMA-Zulassung sowie auch in der schweizerischen Limitation der SL sind konkrete klinische und bildgebende Kriterien zum Beispiel mit Anzahl von Schüben und MRI-Läsionen festgelegt. Kritisch ist anzumerken, dass solche Definitionen zwar durch methodologisch limitierte Post-hoc-Analysen unterstützt werden, eine biologisch fundierte, evidenzbasierte Definition einer hochaktiven MS jedoch fehlt. Die Therapie wird peroral verabreicht und besteht aus zwei kurzen Therapiezyklen innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Jahren mit einer kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht [19]. Die Tabletten werden jeweils über wenige Wochen zu Beginn des jeweiligen Behandlungsjahres verabreicht. In Jahr 3 und 4 ist keine weitere Behandlung vorgesehen. Dennoch sollten Patienten auch über diese Zeit weiterhin überwacht werden.

#### Anmerkungen zu Sicherheitsaspekten

Laut Schweizer Fachinformation stellen eine Überempfindlichkeit gegen die Substanz und Bestandteile, eine HIV-Infektion, schwere aktive oder aktive chronische Infektionen (z.B. Tuberkulose, Hepatitis), eine Anwendung bei immungeschwächten Patienten, aktive Malignome, eine PML in der Vorgeschichte, eine mittelschwere oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion, Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sowie Schwangerschaft und Stillzeit Gegenanzeigen für die Anwendung dar. Innerhalb der Cladribin-Studien kam es zu vermehrten Herpesinfektionen in der Phase der Lymphopenie. Es erscheint deshalb ratsam, Patienten vor Beginn der Therapie auf VZV-IgG zu untersuchen und VZV-IgG-negative Patienten entsprechend zu impfen.

Die Einleitung und Überwachung der Cladribin Therapie darf nur durch einen in der Behandlung von MS-Patienten erfahrenen Neurologen vorgenommen werden, gemäss SL mit zeitlichem Zugang zu einer MRI. Im Gegensatz zur EMA-Zulassung wird in der schweizerischen Zulassung explizit eine vorgängige PML-Erkrankung als Kontraindikation benannt. Bisher sind unter peroralem Cladribin bei MS keine PML-Fälle bekannt geworden. Bei parenteraler Gabe von Cladribin bei Haarzelleukämie-Patienten wurden mit einem anderen Behandlungsschema PML-Fälle berichtet. Aufgrund des Wirkmechanismus der Substanz mit einer protrahierten, aber reversiblen Lymphozytenreduktion halten wir insbesondere bei medikamentöser

Umstellung von Patienten mit einem hohen PML-Risiko eine höhere Vigilanz für nötig. So empfehlen wir möglichst zeitnahe vor Therapiebeginn mit Cladribin die Durchführung einer kranialen MRI inklusive Kontrastmittel und Diffusionswichtung. Die Befundung sollte bevorzugt durch einen in der Diagnostik entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems erfahrenen (Neuro-)Radiologen erfolgen. Bei mit Natalizumab vorbehandelten Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer PML (Anti-JCV-Antikörper positiv,  $\geq 2$  Jahre Therapiedauer mit Natalizumab; oder vorangegangene Immunsuppression) ist ebenfalls die Durchführung einer kranialen MRI nach Beginn der Cladribin-Therapie empfohlen. Daneben ist bei dieser Patientengruppe eine Lumbalpunktion mit Bestimmung der JC-Virus-DNA vorzugsweise in einem hochsensitiven Assay vor Therapieumstellung ratsam. Da auch die Substanz Fingolimod das Risiko für eine PML erhöhen kann (s.u.), empfehlen wir bezüglich des Wechsels von Fingolimod auf Cladribin die Durchführung einer kranialen MRI wie oben beschrieben. Einige Zentren führen ebenfalls bei diesem Wechsel eine Lumbalpunktion mit Bestimmung der JC-Virus-DNA durch, wobei es bezogen auf die Gesamtschweiz keinen Konsensus bezüglich dieses Vorgehens gibt. Im Rahmen der Cladribin-Therapie ist auf regelmässige Tumorvorsorge und Nachsorgeuntersuchungen zu achten. Gemäss Schweizer Fachinformation müssen Frauen im gebärfähigen Alter und Männer während der Cladribin-Behandlung und bis sechs Monate nach der letzten Cladribin-Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden. Für weitere Details zu Sicherheitsmassnahmen verweisen wir auf die Schweizer Fachinformation.

#### *Anmerkungen zur Kostengutsprache*

Gemäss SL ist eine Kostengutsprache für die Therapie gefordert. Auch bei dieser Substanz ist kritisch anzumerken, dass keine allgemeingültige Definition des Begriffes «hochaktiv» existiert und es sich somit um einen Ermessensbegriff handelt, der einer entsprechenden Einschätzung im konkreten Fall zugänglich ist. Das Ermessen liegt beim behandelnden Arzt. Auch hier ist zu fordern, dass die Kostengutsprache nicht zu einer zeitlichen Verzögerung dieser dringlichen Therapie bei einer vulnerablen Patientengruppe führt.

### **Daclizumab beta (Zinbryta<sup>®</sup>, seit März 2018 vom Markt genommen)**

#### **Kommentar**

Der monoklonale Antikörper Daclizumab gegen die Alpha-Untereinheit des hochaffinen IL2-Rezeptors CD25

wurde 2016 von der EMA und der Swissmedic für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmigen Verlaufsformen der MS zugelassen. Bereits in den Zulassungsstudien ergaben sich Hinweise für autoimmune Nebenwirkungen unter der Daclizumab-Therapie. Im Vordergrund standen dabei autoimmune Hautreaktionen mit teilweise schweren Verläufen. Daneben gab es aber auch Fälle autoimmuner Hepatitiden (inkl. eines Falles mit tödlichem Verlauf) und entzündlichen Darmerkrankungen. Nach Zulassung wurden weitere Fälle dieser autoimmunen Nebenwirkungen berichtet, darunter ein weiterer Fall einer fulminanten Hepatitis mit Leberausfall und tödlichem Verlauf. Dies führte bereits 2017 zu einer Einschränkung der Zulassung im EMA-Raum, durch die Daclizumab nur noch als Drittlinientherapie eingesetzt werden durfte [20].

Im weiteren Verlauf wurden mehrere Fälle von Meningitiden und Enzephalitiden berichtet, deren Entstehungsmechanismus unter Daclizumab unklar ist. Einige Fälle davon zeigten einen tödlichen Ausgang. In Hirnbiopsien zeigte sich eine Infiltration mit eosinophilen Granulozyten, die nicht mit einer MS-typischen Pathologie vereinbar ist. Aufgrund zusätzlicher Symptome wie Fieber, generalisiertem Exanthem und Eosinophilie im Blut wurde eine «drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms» (DRESS) mit Zentralnervensystem-Beteiligung vermutet. Daneben wurden Fälle mit Anti-N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor-Antikörper-vermittelter autoimmuner Enzephalitis mit Auftreten der Symptome 3–4 Monate nach Absetzen des Daclizumab berichtet [21]. Weder für die autoimmune Hepatitis noch für die Enzephalitiden lässt sich auf dem momentanen Kenntnisstand das individuelle Risiko vorhersagen. Es war deshalb nicht möglich, einen adäquaten «risk-management»-Plan zu entwickeln.

Aufgrund dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen ohne die Möglichkeit einer individuellen Risikoabschätzung wurde vom «Pharmacovigilance Risk Assessment Committee» (PRAC) der EMA ein Zulassungsstopp empfohlen. Der Hersteller hat daraufhin im März 2018 Daclizumab weltweit vom Markt genommen [22].

Aktuell sollte nach Absetzen der Therapie mit Daclizumab eine engmaschige klinische und monatliche laborchemische Kontrolle dieser Patienten für mindestens 12 Monate nach der letzten Dosis erfolgen. Bei typischen Symptomen (z.B. Verhaltensauffälligkeiten, kognitive Symptome, Bewegungsstörung, Krampfanfälle) sollte differentialdiagnostisch eine Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper-vermittelte Enzephalitis in Betracht gezogen werden und entsprechend in einem Zentrum weiter abgeklärt und behandelt werden.

## Fingolimod (Gilenya®)

### Indikation gemäss Fachinformation CH [23].

Gilenya® ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.

### Indikation gemäss Spezialitätenliste CH [24].

Behandlung von schubförmig remittierender multipler Sklerose. Erstverschreibung durch den Facharzt FMH für Neurologie.

### Indikation gemäss Fachinformation EMA [25].

Gilenya® ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

## Kommentar

### Anmerkungen zur Patientenselektion: schubförmig remittierende Multiple Sklerose («relapsing remitting MS» [RRMS])

In klinischen Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit von Fingolimod bei der schubförmig remittierenden MS gezeigt: einerseits in zwei plazebokontrollierten Studien, FREEDOMS [26] und FREEDOMS II [27], und andererseits in einer Studie mit dem aktiven Komparator Interferon beta-1a (30 mg i.m., Avonex®), TRANSFORMS [28]. Bei allen drei Studien galten ähnliche Einschlusskriterien: Patienten mit  $\geq 2$  Schüben in den vergangenen zwei Jahren oder  $\geq 1$  Schub im vorangegangenen Jahr.

Die unterschiedliche Zulassung von Fingolimod als Erstlinientherapie (CH) beziehungsweise als Zweitlinientherapie (EMA) basiert wahrscheinlich auf der unterschiedlichen Nutzen-/Risiko-Abwägung der Behandlung sowie auf der Interpretation der Charakteristika der Patienten in den Studien: In der FREEDOMS-Studie hatten 57% der Patienten die Medikation als Erstlinientherapie erhalten, in der TRANSFORMS-Studie 45%.

Indikation für Kinder und Jugendliche (>10 Jahre) mit schubförmig remittierenden MS: Zulassung durch die Swissmedic und EMA erfolgt (PARADIGMS-Studie) [29].

### Anmerkungen zu Sicherheitsaspekten

Bezüglich allgemeiner Sicherheitserwägungen verweisen wir auf die Fachinformation, insbesondere auf die Kontrolle der Herzfrequenz bei der Verabreichung der ersten Dosis und kardiologische Kontraindikationen, die ophthalmologischen Kontrollen (Makulaödem, insbesondere bei Diabetespatienten oder Uveitis) und die Impfpfehlungen bei Patienten mit negativer serologischer Untersuchung auf Varizellen. Während die SL die Erstverschreibung durch einen Neurologen vorsieht, halten wir aufgrund von seltenen, aber potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen auch die weitere regelmässige neurologische Kontrolle durch einen Facharzt für essentiell.

Unter Fingolimod wurden kürzlich PML-Fälle beobachtet [30]. Es wurden PML-Fälle (nach Ausschluss eines «carry over»-Effekts von Natalizumab [Tysabri®]) beschrieben mit einem Gesamtrisiko von 1/15000 behandelten MS-Patienten [31]. Die meisten der PML-Patienten waren >40 Jahre alt und seit >2 Jahren unter Fingolimod-Behandlung.

Seit der Zulassung ist eine zunehmende Anzahl von Kryptokokken-Infektionen einschliesslich Kryptokokken-Meningitiden berichtet worden [32]. Die meisten Fälle mit Kryptokokken-Infektionen wurden bei Patienten >40 Jahre berichtet, die seit >2 Jahren behandelt wurden [33]. Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, weist die momentane Datenlage darauf hin, dass das Alter der Patienten einen Risikofaktor darstellen könnte. Jedoch waren, ähnlich wie in anderen Studien zur verlaufsmodifizierenden Therapie, keine Patienten >55 Jahre in die Studien zu Fingolimod eingeschlossen. Zudem ist die Rolle der Immunseneszenz im Rahmen von Behandlungen mit Immunsuppressiva wenig untersucht [30, 31, 33].

Massnahmen zur Stratifikation des PML-Risikos unter Fingolimod sind derzeit nicht validiert. Wie bei allen anderen verlaufsmodifizierenden Therapien schlagen wir die Durchführung einer MRI-Referenzuntersuchung des Gehirns vor Beginn der Behandlung vor sowie anschliessend in regelmässigem Abstand, zum Beispiel einmal jährlich. Bei Patienten mit einem erhöhten PML-Risiko, beispielsweise nach vorheriger Therapie mit Natalizumab (Tysabri®), sollten häufigere MRI-Kontrollen in Erwägung gezogen werden. Bestimmte Zentren in der Schweiz führen bei Patienten unter Fingolimod eine Antikörperuntersuchung im Blut gegen JC-Virus durch (STRATIFYJCV™) und beobachten, dass Antikörper gegen JCV unter dieser Behandlung weiterhin nachweisbar sind. Diese Zentren modifizieren die Betreuung und Überwachung von Patienten im Alter von >45 Jahren, die seit >2 Jahren behandelt werden, je nach Ergebnis dieses Tests (z.B.

engmaschigere bildgebende Überwachung, Änderung der Therapie) [34]. Unter den Schweizer Zentren besteht kein Konsens über dieses Vorgehen.

## Ocrelizumab (Ocrevus®)

### Indikation gemäss Fachinformation CH [35].

Ocrevus® ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiven schubförmigen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (MS) indiziert.

Ocrevus® ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS) zur Verlangsamung der Krankheitsprogression und zur Reduzierung der Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit indiziert.

### Indikation gemäss Spezialitätenliste CH [36].

Befristete Limitation bis 29.02.2020.

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiven schubförmigen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (MS).

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS) zur Verlangsamung der Krankheitsprogression und zur Reduzierung der Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit.

### Indikation gemäss Fachinformation EMA [37].

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind.

## Kommentar

### Anmerkungen zur Patientenselektion: schubförmige Multiple Sklerose («relapsing MS») [RMS])

Die schweizerische und die europäische Zulassung bezieht sich auf *schubförmige Verläufe* im Gegensatz zu *schubförmig remittierenden* («relapsing remitting» [RRMS]) Verläufen der Erkrankung. Die Schweizer Fachinformation nennt dabei aktive Verlaufsformen, definiert diese aber nicht weiter. Im März 2018 wurde Ocrelizumab in dieser Indikation ohne Limitation in die SL aufgenommen.

Die europäische Zulassung unterscheidet sich wesentlich. So bezieht sich der Zulassungstext der EMA auf das Patientenspektrum der Zulassungsstudien (OPERA I und II: Aktivität definiert als mindestens 2 Schübe in den vorangegangenen 2 Jahren, oder 1 Schub im vorangegangenen Jahr; EDSS zwischen 0 und 5,5) [38].

Der Grossteil der untersuchten Patienten (>70%) war therapienaiv. Während in den Zulassungsstudien kli-

nische Schubaktivität das wesentliche Einschlusskriterium darstellte, kann unserer Auffassung nach auch bildgebende MRI-Aktivität die Therapie begründen. Allerdings sind bezüglich der MRI-Aktivität im klinischen Alltag methodische Einschränkungen kritisch zu bedenken. So ist in der klinischen Routine häufig die Standardisierung konsekutiver MRI-Untersuchungen nicht ausreichend gewährleistet (z.B. Feldstärken und Geräte, Repositionierung, Protokolle). Dies gilt es beim Vergleich von Aufnahmen zum Beispiel bezüglich der Zunahme der Läsionslast zu berücksichtigen. In der klinischen Praxis spielen zusätzliche, teils sehr individuelle Aspekte in der Aktivitätsbeurteilung eine Rolle. Diese beinhalten beispielsweise die Dauer und den Grad der Erholung von Schüben beziehungsweise residuelle alltags- und berufsrelevante Funktionseinschränkungen.

### Primär progrediente MS («primary progressive MS») [PPMS])

Die Schweizer Fachinformation sieht keine Einschränkungen vor, was die Krankheitsdauer, den Behinderungsgrad oder bildgebende Aktivitätszeichen angeht. Impliziert wird in der Schweizer Fachinformation eine erhaltene Gehfähigkeit, die nicht näher (z.B. bzgl. Hilfsmitteln) eingegrenzt ist. Daneben wird aber auch die generelle Progressionsverlangsamung genannt. Entsprechend ist Ocrelizumab für die PPMS seit März 2018 ohne weitere Limitationen in die SL aufgenommen. Der Zulassungstext der EMA engt den Einsatz analog der Zulassungsstudie ein [39]. In dieser Zulassungsstudie wurden Patienten unter 55 Jahren mit einer Krankheitsdauer unter 15 Jahren sowie einem EDSS zwischen 3 und 6,5 untersucht. Eine Besonderheit stellt die bildgebende fokale Entzündungsaktivität dar, die gemäss EMA-Zulassungstext, nicht aber gemäss der Schweizer Fachinformation obligat ist.

Da für die PPMS keine immuntherapeutischen Alternativen existieren, ist die schweizerische Zulassung ohne weitere Limitationen auch in der SL nachvollziehbar. Dabei muss eine Verlangsamung der Krankheitsprogression nicht ausschliesslich Patienten mit erhaltener Gehfähigkeit betreffen, sondern auch der Erhalt anderweitiger relevanter Restfunktionen kann als Therapieziel angestrebt werden (z.B. Armfunktion, Feinmotorik). Wichtig ist eine detaillierte und möglichst quantifizierte Erfassung der Krankheitsprogression vor als auch unter der Therapie (EDSS, «Multiple Sclerosis Functional Composite» mit Teilbereichen 7,62 m Gehstrecke auf Zeit, «9-Hole Peg Test»). Besonders jüngere Patienten mit kürzerem Krankheitsverlauf und noch bildgebend nachweisbarer fokaler Entzündungsaktivität (Gadoliniumaufnahme in der

kranialen MRI) scheinen von der Therapie zu profitieren; dies bedeutet aber im Umkehrschluss nicht, dass Patienten ohne entsprechende MRI-Auffälligkeiten automatisch nicht für diese Therapie infrage kommen.

#### *Anmerkungen zu Sicherheitsaspekten*

Bezüglich der allgemeinen Sicherheitserwägungen sei auf die Fachinformation verwiesen. Diese sieht unter anderem vor, dass die Behandlung mit Ocrelizumab von einem in der Behandlung von MS-Patienten erfahrenen Neurologen begonnen und überwacht werden muss. Unter Ocrelizumab sind sowohl nach Umstellung von Natalizumab als auch von Fingolimod «carry over»-Fälle von PML aufgetreten. Um dieses Risiko zu vermindern, empfehlen wir möglichst zeitnahe vor Therapiebeginn mit Ocrelizumab die Durchführung einer kranialen MRI inklusive Kontrastmittel und Diffusionswichtung. Die Befundung sollte bevorzugt durch einen in der Diagnostik entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems erfahrenen (Neuro-)Radiologen erfolgen. Bei mit Natalizumab behandelten Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer PML (Anti-JCV-Antikörper positiv,  $\geq 2$  Jahre Therapiedauer mit Natalizumab; oder vorangegangene Immunsuppression) ist ebenfalls die Durchführung einer kranialen MRI nach Beginn der Therapie empfohlen. Daneben ist bei dieser Patientengruppe eine Lumbalpunktion mit Bestimmung der JC-Virus-DNA vorzugsweise in einem hochsensitiven Assay vor Therapieumstellung ratsam. Einige Zentren führen ebenfalls bei dem Wechsel von Fingolimod auf Ocrelizumab eine Lumbalpunktion mit Bestimmung der JC-Virus-DNA durch, wobei es bezogen auf die Gesamtschweiz keinen Konsensus bezüglich dieses Vorgehens gibt. Im Rahmen der Ocrelizumabtherapie ist auf regelmässige Tumorstherapie und Nachsorgeuntersuchungen zu achten (bei Frauen insbesondere regelmässige gynäkologische Verlaufskontrollen). Während gemäss Schweizer Fachinformation Frauen im gebär-

fähigen Alter während der Ocrelizumab-Behandlung und bis sechs Monate nach der letzten Ocrelizumab-Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden sollten, beträgt dieses Intervall laut Fachinformation der EMA 12 Monate.

#### **Abschliessende Bemerkungen**

Unterschiedliche Nutzen-Risiko-Einschätzungen, aber auch prozessurale Aspekte können zu einer teils divergierenden Zulassung führen [40]. So kann die zeitlich gestaffelte Einreichung bei den unterschiedlichen Regulatorien zu einer unterschiedlichen Datenlage je nach Einreichungszeitpunkt führen. Dies ist von Bedeutung, da nicht nur die entsprechende wissenschaftliche Datenlage, sondern weitere Aspekte wie zum Beispiel Datenqualität, Produktqualität etc. berücksichtigt werden. Daneben spielen vermutlich kulturelle, politische, legale und länderspezifische Priorisierungen eine Rolle [40]. Über den eigentlichen Geltungsbereich hinaus orientieren sich weitere Länder (v.a. Schwellen- und Entwicklungsländer) an der schweizerischen Zulassung. Um die Transparenz des Zulassungsverfahrens zu steigern, werden im Rahmen der Revision des Heilmittelgesetzes (HMG, Art. 67) ab 2019 entsprechende Begutachtungsberichte («Swiss Public Assessment Report» [SwissPAR]) veröffentlicht.

#### **Verdankung**

Wir danken Frau Dr. N. Hiroshige für die redaktionelle Kontrolle des Manuskriptes. Wir danken Herrn Dr. C. Bolte (Swissmedic) für intensive Diskussionen bezüglich prozessuraler und regulatorischer Aspekte der Medikamentenzulassung in der Schweiz.

#### **Disclosure statement**

Die vollständige Liste mit den Disclosure statements finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2019.08356>.

#### **Literatur**

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2019.08356>.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Andrew Chan  
Universitätsklinik  
für Neurologie  
Inselspital  
Universitätsspital Bern  
Freiburgstrasse  
CH-3010 Bern  
[Andrew.Chan\[at\]insel.ch](mailto:Andrew.Chan[at]insel.ch)