

modulatorische Therapie mit Rituximab wirksamer ist als eine Behandlung mit oralem Dimethylfumarat. Dies gilt sowohl für die Verhinderung erneuter Schübe als auch das Auftreten von neuen MS-Herden in der Kernspintomographie. Der Behinderungsgrad war zwischen den beiden Therapiearmen nicht unterschiedlich, was auch bei Patienten zu Beginn der Erkrankung und einer geringen Behinderung nicht zu erwarten war. Dass eine CD20-gerichtete immunmodulatorische Therapie wirksam ist, war bereits in den Studien mit

Ocrelizumab und Ofatumumab gezeigt worden. Der Wirkungsnachweis von Rituximab ist wichtig, da eine Therapie mit dieser Substanz deutlich preiswerter ist als die Behandlung mit den anderen monoklonalen Antikörpern. Dessen ungeachtet ist aber in Deutschland eine Zulassung von Rituximab zur Behandlung der frühen MS leider nicht zu erwarten. Die Parteien des G-BA sollten aber diese Studie zum Anlass nehmen, die Expertengruppe Off-Label-Use gemäß § 35c SGB V des BfArM mit einer Bewertung zu beauftragen, die in die Empfehlung

münden könnte, Rituximab in die Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie aufzunehmen, womit Rituximab im Off-Label-Use „verordnungsfähig“ zulasten der GKV würde.

**Quelle**

Svenningsson A, et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2022;21:693–703.

**Schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS)**



**Umstellung auf eine 6-wöchige Dosierung von Natalizumab**

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**In einer randomisierten Studie an 499 Patienten mit schubförmiger MS wurde eine immunmodulatorische Therapie mit Natalizumab im Abstand von vier Wochen und sechs Wochen verglichen. Es fanden sich Unterschiede in der durchschnittlichen Anzahl neuer oder sich vergrößernder MS-Herde in Form von T2-hyperintenser Läsionen in Woche 72 zwischen den beiden Gruppen zuungunsten der 6-wöchigen Applikation. Bezüglich klinischer Endpunkte bestanden keine Unterschiede. Die Interpretation der statistischen Unterschiede war jedoch eingeschränkt, da die Krankheitsaktivität in der Gruppe, die alle vier Wochen behandelt wurde, geringer war als erwartet. Die Sicherheitsprofile von Natalizumab einmal alle sechs Wochen und einmal alle vier Wochen waren ähnlich.**

Die Behandlung mit Natalizumab einmal alle vier Wochen ist für Patienten mit RRMS zugelassen und wirksam. Die Therapie mit Natalizumab ist jedoch mit dem Risiko einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) verbunden. Große Registerstudien mit Patienten mit schubförmiger MS hatten nahegelegt, dass möglicherweise das Risiko der Entwicklung einer PML reduziert werden kann, wenn das Behandlungsintervall von Natalizumab von vier auf sechs Wochen erhöht wird.

Diese Register hatten allerdings keine guten Daten dazu, ob dies auch mit einer Reduktion der Wirksamkeit verbunden ist. Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Natalizumab einmal alle sechs Wochen im Vergleich zu einmal alle vier Wochen bei Patienten mit RRMS zu untersuchen.

**Studiendesign**

Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie (NOVA) an 89 Multiple-Sklerose-Zen-

**Tab. 1.** Studiendesign der NOVA-Studie

Erkrankung	Schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS)
Studienziel	Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit eines verlängerten Dosierungsintervalls von Natalizumab
Studientyp/-design	Randomisiert, kontrolliert, offen, Phase IIIb
Patienten	499
Intervention	Natalizumab 300 mg i. v. alle 4 Wochen (n = 248) alle 6 Wochen (n = 251)
Primärer Endpunkt	Neue oder sich vergrößernde T2-hyperintense Läsionen in der Kernspintomographie in Woche 72
Sponsor	Biogen
Studienregister-Nr.	NCT03689972 (ClinicalTrials.gov)

tren in 11 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa und im westlichen Pazifik (Tab. 1). Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 60 Jahre alt, litten an einer RRMS und wurden mit intravenösem Natalizumab 300 mg einmal alle vier Wochen behandelt. Zum Einschluss in die Studie mussten sie mindestens zwölf Monate vor der Randomisierung mit Natalizumab behandelt worden sein und in den letzten drei Monaten keine Dosis ausgelassen haben. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip auf Natalizumab 300 mg einmal alle sechs Wochen i. v. oder weiterhin auf

einmal alle vier Wochen randomisiert. Das MRT-Begutachtungskomitee, das unabhängige neurologische Adjudikationskomitee und die untersuchenden Neurologen vor Ort waren verblindet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl der neuen oder sich vergrößernden T2-hyperintensiven Läsionen in der Kernspintomographie in Woche 72. Dieser Endpunkt wurde bei allen Teilnehmern ermittelt, die mindestens eine Dosis Natalizumab und eine MRT-Untersuchung erhalten hatten, bei denen ein MS-Rezidiv aufgetreten war oder die eine neurologische Untersuchung hatten. Ein sekundärer Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten ohne Krankheitsaktivität.

### Ergebnisse

Zwischen Dezember 2018 und August 2019 wurden 499 Patienten eingeschlossen und randomisiert. Von diesen erhielten 251 Natalizumab einmal alle 6 Wochen und 248 einmal alle 4 Wochen. Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt und 71 % waren Frauen. Die MS bestand im Mittel seit 9,5 Jahren, die Behandlung mit Natalizumab seit vier Jahren. In den letzten zwölf Monaten vor Beginn der Therapie mit Natalizumab war im Schnitt ein MS-Schub pro Jahr aufgetreten. Der EDSS-Score zu Beginn der Studie betrug im Mittel 2,3.

Nach vordefinierten Anpassungen für fehlende Daten betrug die mittlere Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-hyperintensiver Läsionen in Woche 72

- 0,20 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,07–0,63) in der Gruppe „einmal alle 6 Wochen“ und
- 0,05 (95%-KI 0,01–0,22) in der Gruppe „einmal alle 4 Wochen“.

Zwei Teilnehmer in der Gruppe „einmal alle 6 Wochen“ mit extrem vielen neuen oder sich vergrößernden hyperintensiven T2-Läsionen ( $\geq 25$ ) trugen am meisten zu den vermehrten MS-Läsionen bei. Unerwünschte Ereignisse traten bei 194 (78 %) von 250 Teilnehmern in der Alle-6-Wochen-Gruppe und 190 (77 %) von 247 Teilnehmern in der Alle-4-Wo-

chen-Gruppe auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 17 (7 %) bzw. 17 (7 %). Es wurden keine Todesfälle gemeldet. Ein Fall einer asymptomatischen progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (ohne klinische Symptome) wurde in der Gruppe, die alle 6 Wochen behandelt wurde, dokumentiert. Für die Zahl erneuter MS-Schübe, die jährliche Schubrate, die Zeit bis zum nächsten MS-Schub und den Prozentsatz der Patienten ohne Krankheitsaktivität nach 72 Wochen (70 %) zeigten sich zwischen den beiden Therapiegruppen keine Unterschiede.

### Kommentar

Die randomisierte Studie sollte zeigen, ob Natalizumab mit einem Behandlungsintervall von sechs Wochen genauso wirksam und sicher ist wie die Gabe alle vier Wochen. Bezogen auf den primären statistischen Endpunkt der Studie war die Gabe alle vier Wochen mit weniger neuen MS-Herden in der Kernspintomographie verbunden. Das Ergebnis ist allerdings „kontaminiert“

durch zwei Patienten in der Gruppe, die alle sechs Wochen behandelt wurde, die im Verlauf der Studie extrem viele neue MS-Herde aufwiesen. Werden diese beiden Patienten nicht berücksichtigt, ergeben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Das gilt auch für die klinischen Endpunkte wie Zahl der Schübe, Progression der MS und den Prozentsatz der Patienten ohne erkennbare Krankheitsaktivität. Die PML ist außerordentlich selten. Daher ist es keine Überraschung, dass in dieser Studie nur ein Fall mit einer asymptomatischen PML beobachtet wurde. Für den klinischen Alltag bedeuten diese Studienergebnisse, dass es wahrscheinlich vertretbar ist, das Behandlungsintervall von Natalizumab von vier auf sechs Wochen zu erhöhen.

### Quelle

Foley JF, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022;21:608–19.

## Therapie der schubförmigen und sekundär progredienten MS

### Zu lange zuwarten ist ein schlechter Ratgeber

Dr. Alexander Kretzschmar, München

**Um den Erhalt der neurologischen Funktionen und die Langzeitprognose von MS-Patienten entscheidend zu beeinflussen, sollte eine adäquate Therapie der schubförmigen MS (RMS) frühzeitig beginnen. Auf einer Pressekonferenz der Firma Novartis wurden die vorliegenden Daten diskutiert, die für einen frühen Einsatz von Ofatumumab bei therapie-naiven RMS-Patienten sprechen. Eine frühe Therapieanpassung ist auch bei der sekundär progredienten MS (SPMS) entscheidend für den Langzeit-Outcome. Dies ergaben Langzeitdaten über sieben Jahre für den S1P-Rezeptor-Modulator Siponimod.**

**D**erzeit wird intensiv über den therapeutischen Nutzen und die Risiken des frühen Einsatzes hochwirksamer krankheitsmodifizierender Therapien (DMT) als Erstlinientherapie bei Patienten mit aktiver RMS diskutiert [8, 9]. Ofatumumab (Kesimpta®) zeigte in den

Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II (n = 1882) eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Teriflunomid [5]. In einer Subgruppenanalyse bei therapie-naiven RMS-Patienten reduzierte Ofatumumab das Risiko einer nach sechs Monaten bestätigten Behinderungspro-