



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Multiple Sklerose

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten update

Januar 2024 Dr. Mirjam Korporal-Kuhnke

Überblick

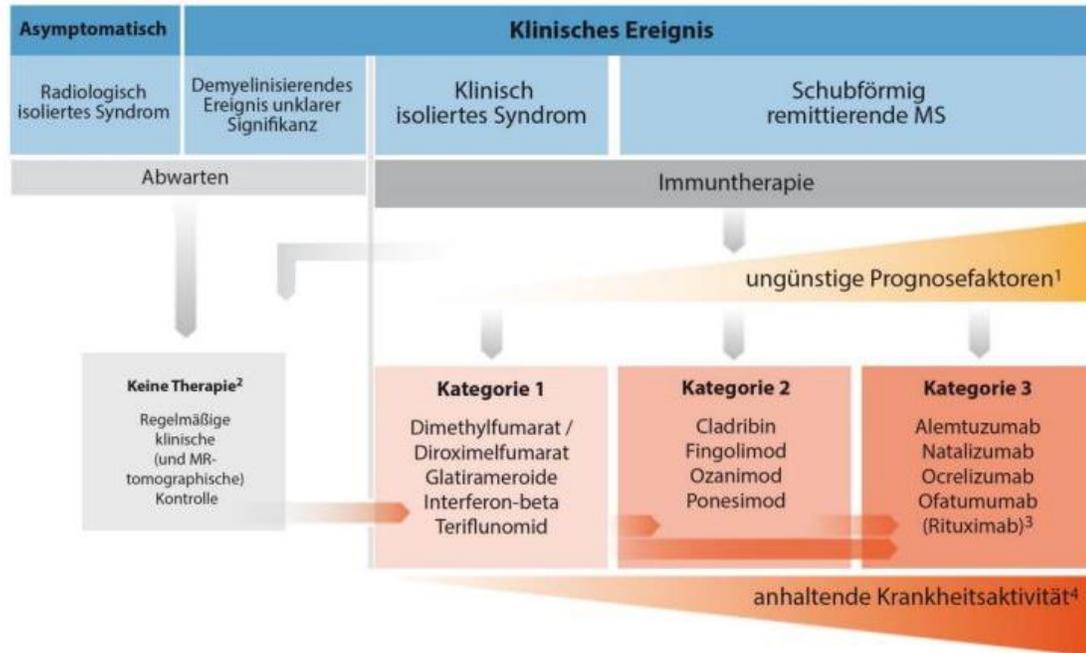
- Überblick über die aktuelle medikamentöse Therapielandschaft
- Aktuelle Therapieüberlegungen
- Anti-CD 20 Therapien im Vergleich
- Neuer Anti-CD 20 Antikörper Ublituximab
- BTK Inhibitoren
- Andere neue Medikamente

Therapielandschaft 2024

MS	
Alemtuzumab	▼
Cladribin	▼
Dimethylfumarat	▼
Diroximelfumarat	▼
Fingolimod	▼
Glatirameracetat	▼
Interferon-beta	▼
Mitoxantron	▼
Natalizumab	▼
Ocrelizumab	▼
Ofatumumab	▼
Ozanimod	▼
Ponesimod	▼
Schubtherapie	▼
Siponimod	▼
Spezielsituationen	▼
Teriflunomid	▼

Einteilung der aktuellen medikamentösen Therapieoptionen

Abbildung A2: Therapiealgorithmus bei Erstinstellung/Eskalation (A20–24, 27, 28, 31, 32)



- Wie treffen wir gemeinsam sinnvoll eine Auswahl?
- Einschätzung der Aktivität?
- Günstige oder ungünstige Prognosefaktoren?
- Andere persönliche Faktoren (Kinderwunsch, Alter, andere Erkrankungen)?
- Persönliche Präferenzen?

Therapieentscheidungen

Aktivitäts- und Prognoseparameter, aktuell in der Diskussion:

- Junges Lebensalter
- **Symptome:** Erster Schub polysymptomatisch? Schlechte Rückbildung? Hohe Schubfrequenz? EDSS >3 und Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr?
- **MRT Parameter:** Hohe Läsionslast? Spinale und infratentorielle Läsionen? >2 KM aufnehmende Läsionen bei Diagnosestellung?
- **Liquorparameter:** Quantitative IgG und IgM Synthese?

Aktuelle Überlegungen bzgl. Therapieentscheidungen

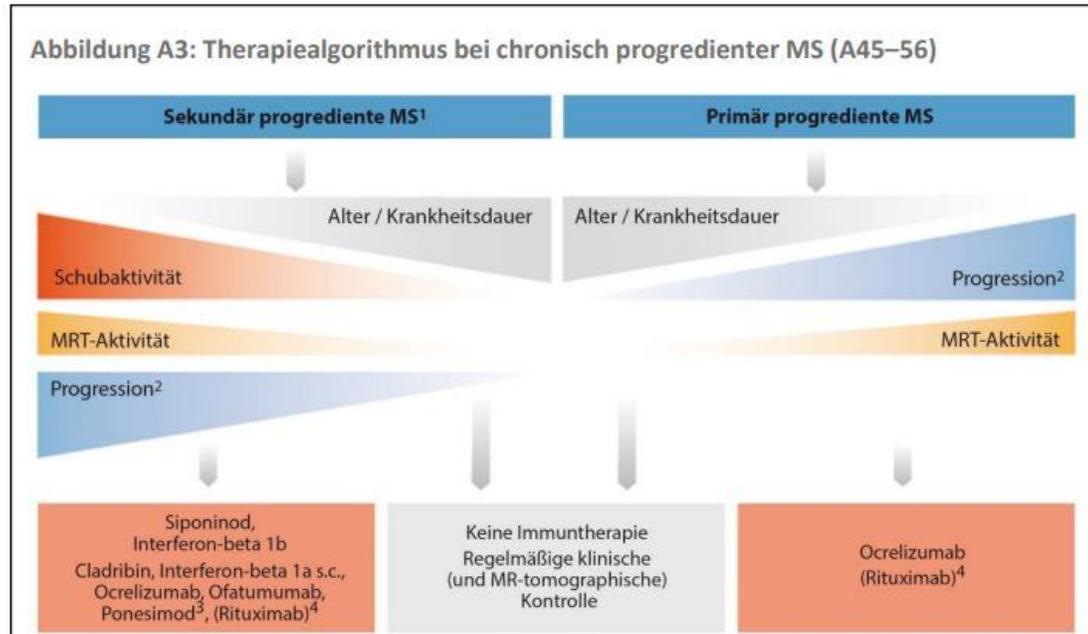
Eskalationsansatz, auch treat to target genannt

- Parameter für die Therapieentscheidung geben keine 100% Sicherheit
- Ggf. kann ein 2. Schub bleibenden Probleme hinterlassen

Induktionsansatz, frühe hochaktive Therapie

- Sicher nicht bei jedem notwendig
- Übertherapie möglich
- Höher aktive Therapien haben Risiken

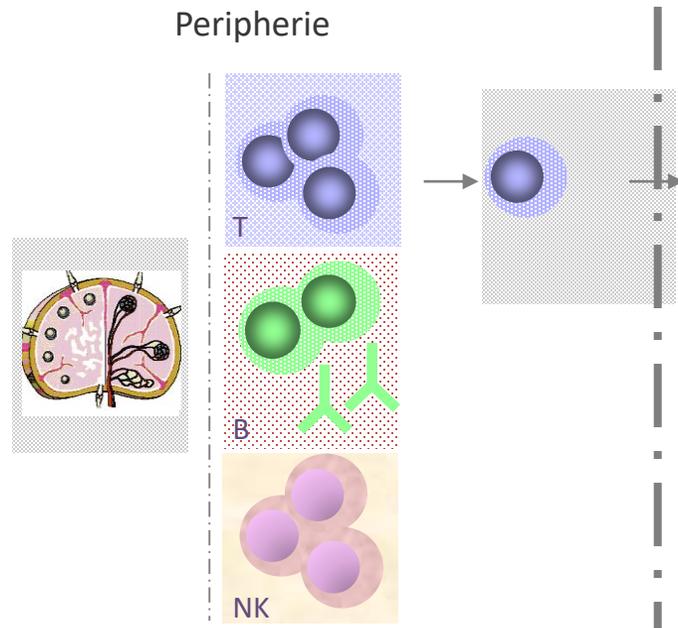
Therapielandschaft der primär und sekundär chronisch progredienten MS



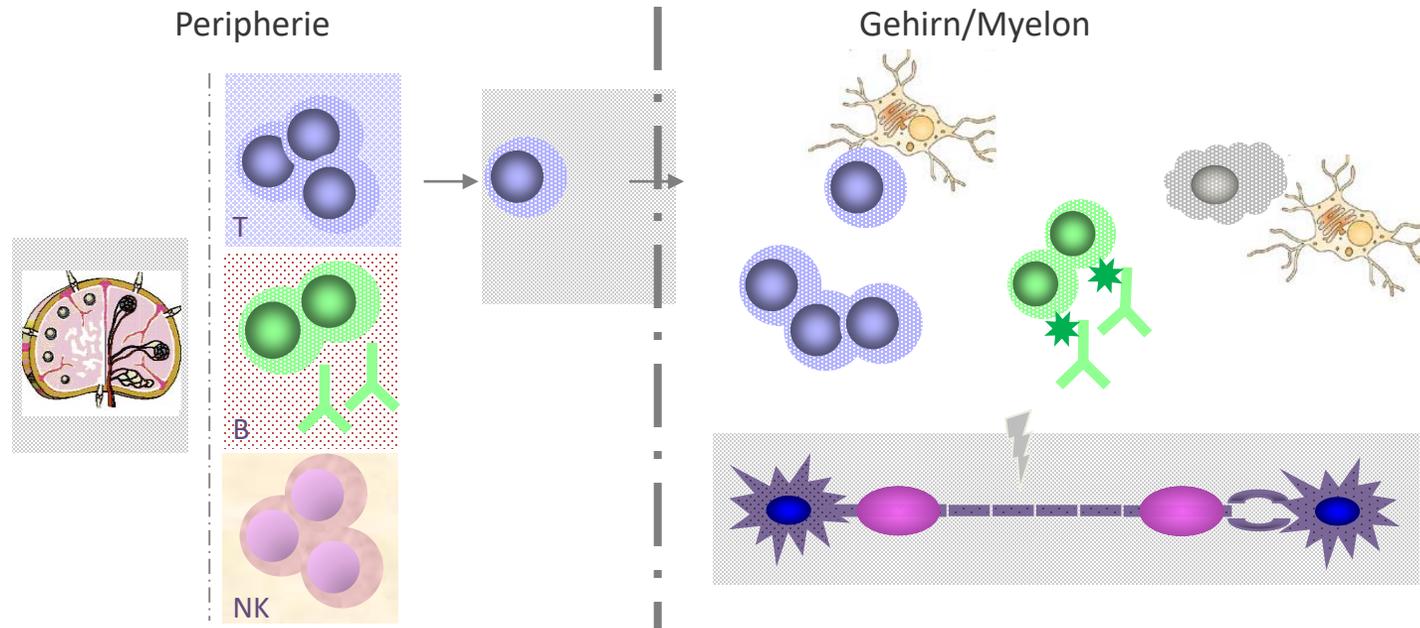
- **PPMS** einzige zugelassene Option Ocrelizumab, vor allem bei jungem Alter, MRT Aktivität
- für einen Teil der Personen hilfreich
- **SPMS** Siponimod zugelassen bei zudem vorhandenen Aktivitätszeichen im MRT oder klinisch
- Bei weiter vorhandenen Schüben sämtliche Optionen der RRMS

FUNKTIONSWEISE VERSCHIEDENER THERAPIEN

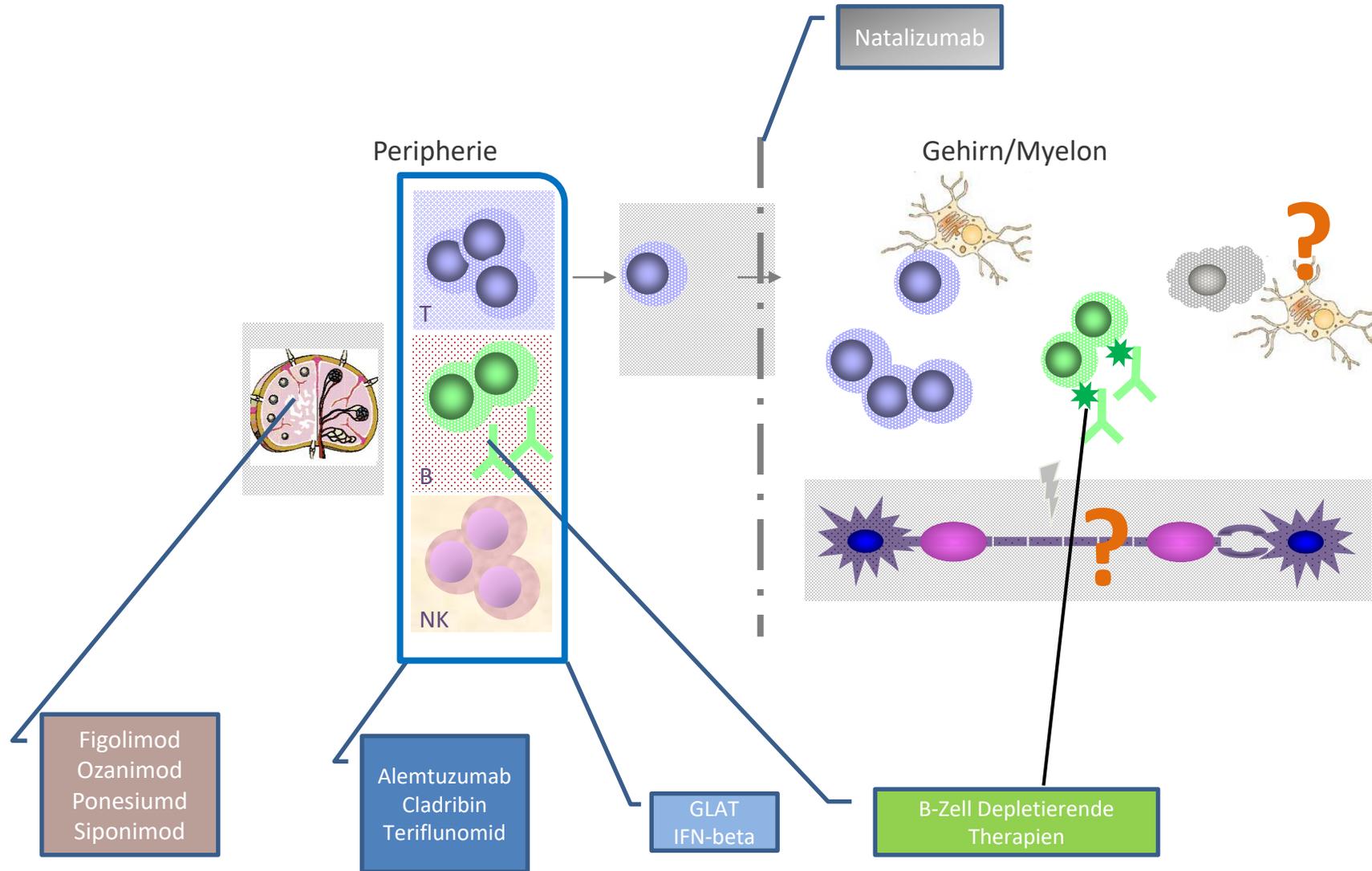
Zielstrukturen



Zielstrukturen



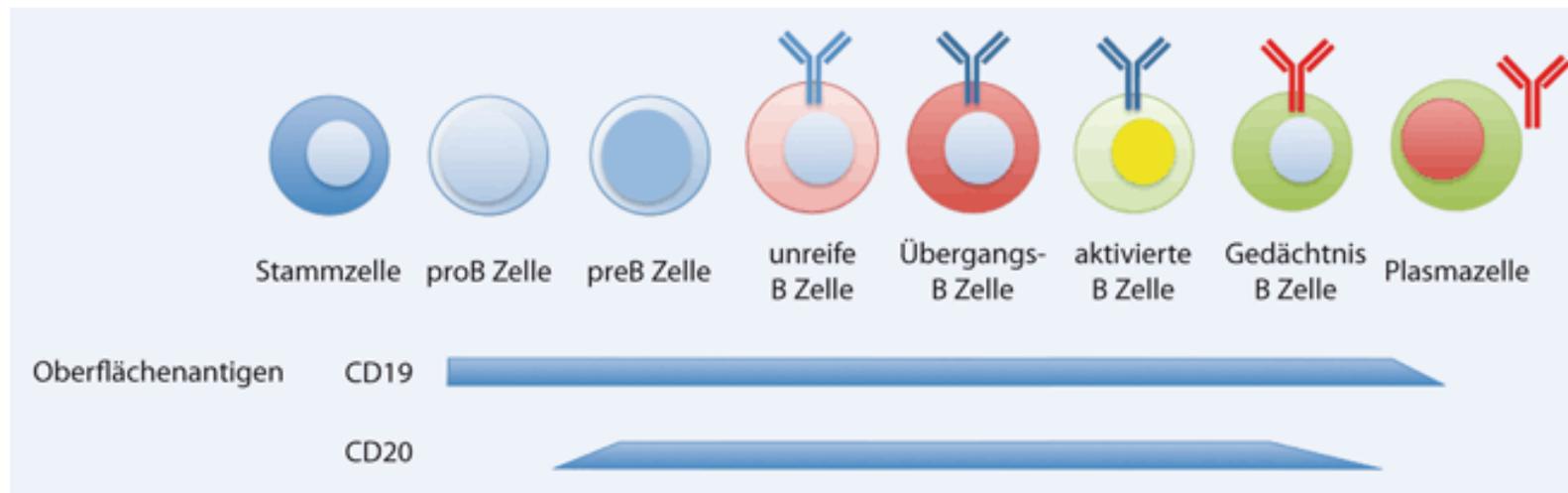
Zielstrukturen



B-ZELL DEPLETIERENDE THERAPIE

B-Zell depletierende Therapie

Alle bisher für die MS zugelassenen sind Anti-CD20 Antikörper

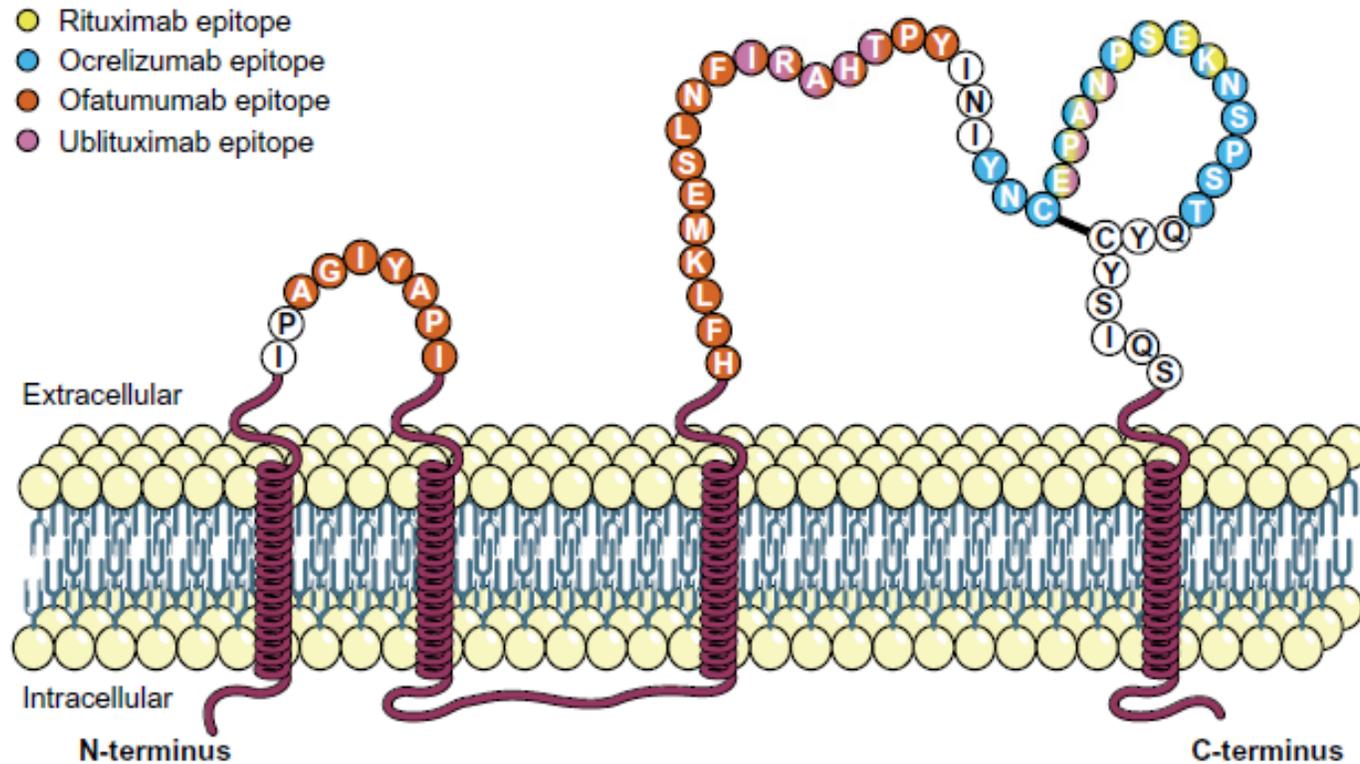


Unterschiede der CD-20 Antikörper

	Rituximab Off label	Ocrelizumab	Ofatumumab	Ublituximab
Grad der Humanisierung	Chimär	Humanisiert	Voll humanisiert	Chimär und glyco-engineered
Wochen ca. bis zur Repopulation im Median	100, teils deutlich länger angegeben	72	25	75

- Für Rituximab ist die Datenlage schwierig, da in anderen Fächern viele Ko-Therapien, daher Daten vage, teils bis zu 200 Tage dokumentiert
- wahrscheinlich abhängig von Körperoberfläche, zumindest bei sehr großen oder sehr kleinen Personen

Unterschiede der CD-20 Antikörper



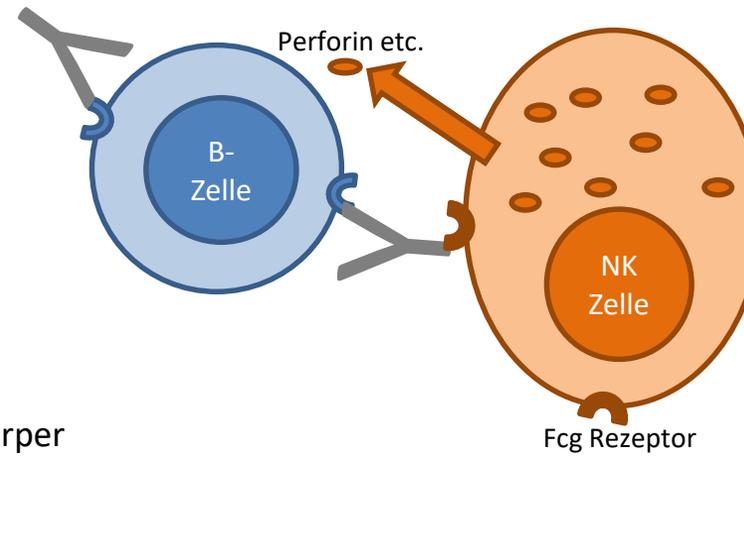
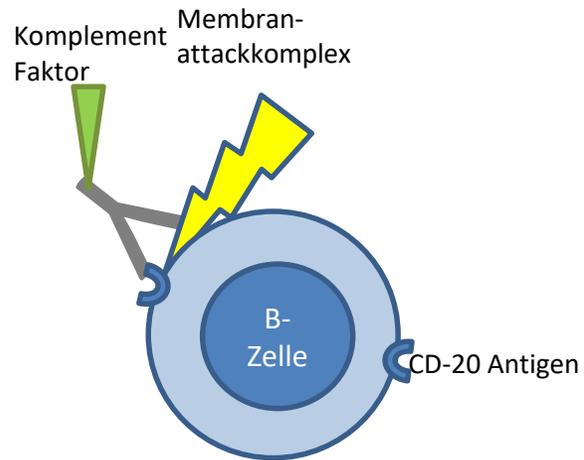
Bindungsepitope der verschiedenen CD-20 Antikörper

Unterschiede der CD-20 Antikörper

Komplement- abhängige Zytotoxizität

Antikörperabhängige Zelluläre Toxizität

	CDC	ADCC	
RTX	++	++	CDC > ADCC
QGR	+	+++	ADCC > CDC
OFA	+++	++	CDC > ADCC
UTX	+	++++	ADCC > CDC



Unterschiede der CD-20 Antikörper in der praktischen Anwendung

	Ocrelizumab i.v.	Ofatumumab s.c.	Ublituximab i.v.	Rituximab (off label) i.v.
Erstgabe	300mg, 2,5-3h	20mg, 1h	150mg, 4h	1000mg 3-4h
Zweitgabe	300mg, 2,5-3h, nach 14 Tagen	20mg, Woche 1 und 2	450mg, 1h, an Tag 15	1000mg, 3-4h nach 14 Tagen
Weitere Gaben	600mg, 4-5h alle 6 Monate	20mg alle 28 Tage als Selbstapplikation	450mg, 1h nach 24, 48 und 72 Wochen	500/1000mg, 3-4h, alle 6 Monate

Applikation der verschiedenen Substanzen

Ublituximab, was ist anders?

- Zuckerstruktur am Fc γ Rezeptor verändert (niedriger Fucosegehalt)
- Affinität zur Variante Fc γ RIII und damit NK- Zell Aktivierung ist erhöht.
- Im experimentellen Setting mehrfach erhöhte NK Zell Aktivierung.

Ublituximab

neu zugelassener CD-20 Antikörper

- Zwei Phase 3 Studien Ublituximab vs. Teriflunomid, placebokontrolliert, multizentrisch etc.
- Über 1000 Teilnehmende, 18-55 Jahre, follow up 95 Wochen
- Ergebnisse:
 - Jährliche Schubrate pro Jahr UBI 0,08/0,09 vs. TERI 0,19/0,18
 - KM+ Läsionen UBI 0,02/0,01 vs. TERI 0,49/0,25
- Unerwünschte Wirkungen:
 - UBI: 47,7% Infusionsreaktionen
 - Ernste Infektionen: UBI 5% vs. TERI: 2,9%
 - ernsthafte Infektionen unter UBI häufiger, 3 infektiös mitbedingte Todesfälle in den Studien (Pneumonie, Salpingitis und Masernenzephalitis)

Ocrelizumab neue Daten zur PPMS

- Zulassung für Ocrelizumab bei PPMS recht weit
- Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden nur Personen bis 55 Jahre und mit <10J Erkrankung eingeschlossen
- Retrospektive multizentrische Analyse der Behandelten Personen außerhalb und innerhalb der Studienkriterien:
- Ergebnis:
 - Wirksamkeit nicht abhängig von Krankheitsdauer oder EDSS, aber vom Alter.

Ocrelizumab neue Daten zur PPMS

- Zulassung für Ocrelizumab bei PPMS recht weit
- Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden nur Personen bis 55 Jahre und mit <10J Erkrankung behandelt

- Retri
inne

Table 6 Differences in terms of confirmed disability worsening in patients stratified according to the age ≤ 55 years, 56–64 years, and > 65 years before starting ocrelizumab treatment

	Age ≤ 55 years		Age 56–64 years		Age ≥ 65 years		p value	ANOVA after Bonferroni correction
	N	%	N	%	N	%		
Tot. 440	252 (57.3) (A)		149 (33.9) (B)		39 (8.9) (C)			
12 months confirmed worsening								
EDSS score ≥ 1.0	24	9.5	20	13.4	17	43.6	0.001	A vs B 0.3; B vs C < 0.001 ; A vs C < 0.001
EDSS score ≥ 2.0	3	1.2	4	2.7	2	5.1	0.2	
24 months confirmed worsening								
EDSS score ≥ 1.0	46	18.3	32	21.5	25	64.1	0.001	A vs B 0.5; B vs C < 0.001
EDSS score ≥ 2.0	4	1.6	5	3.4	4	10.3	0.05	A vs C < 0.001 ; A vs B 0.3; B vs C 0.09; A vs C 0.003

Bold indicates the p values statistically significant. EDSS Expanded Disability Status Scale

Asclepios Daten Extension 4 Jahre

- Initial randomisierte Studie Teriflunomid vs. Ofatumumab
- Extension Wechsel aller zu Ofatumumab
- Häufigste unerwünschte Wirkungen:
 - Injektionsreaktionen lokal oder systemisch Grad 1-2, keine schweren Reaktionen
 - Infektionen, im Rahmen der Covid-19 Pandemie mehrere Todesfälle, ‚weniger als in der Normalbevölkerung‘
 - Karzinomfälle etwa gleiche Frequenz und Verteilung wie in der Ocrelizumab und Fingolimod Langzeit Beobachtungsstudie

Weitere laufende Studien zu verschiedenen CD-20 Antikörpern-

und was es noch notwendig wäre

- Studien zu Langzeitdaten insbesondere bzgl. Risiken und Verhinderung von Progression
- prospektive Vergleichsstudien der verschiedenen Präparate
- Rituximab Dosisfindung (Schweden)
- Low dose Applikationsregime
- Verschiedene Dosierungsregime und Applikationsformen im prospektiven Vergleich

BURTON'S TYROSIN KINASE INHIBITOREN

BTK Inhibitoren

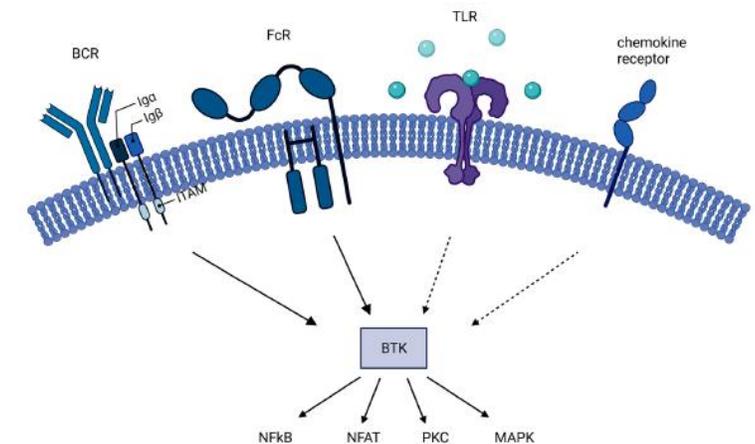
- Bereits zugelassenen Präparate bei CLL und Lymphomen:
 - Ibrutinib (1. Generation)
 - Acalabrutinib und Zanubrutinib (2. Generation)
- Wirkmechanismus sehr breit
- Werden in der Hämatologie auch in Kombination eingesetzt
- Spezielles Problem der Blut-Hirnschranken Penetranz

Unerwünschte Wirkungen der zugelassenen BTKi

- **Infektionen:** Wirkung auf verschiedene Immunzellen
- **Blutungsrisiken:** Wirkung auf Thrombozyten
- **Bluthochdruck und Vorhofflimmern:** Wirkung auf Kardiomyozyten
- **Hautausschlag, gastrointestinale Beschwerden und Durchfälle:** Wirkung auf Epithelzellen

BTK- Inhibitoren Wirkmechanismus

- Burton's Tyrosin Kinase (BTK), zentrales Schaltmolekül in der Signalvermittlung in vielen Immunzellen
- BTK Expression in vielen hämatopoetischen Zellen:
 - B-Zellen, dendritischen Zellen,
 - Mastzellen, Neutrophile, Makrophagen, Thrombozyten, Erythrozyten
 - Mikroglia
- In der Signalkaskade: B-Zellrezeptor, Toll like Rezeptoren, Fc Rezeptoren etc.



BTK- Inhibitoren Wirkmechanismus

- Wirkung außer auf die bereits zuvor als Ziel von Immunmodulation verwendeten Lymphozyten auf
- Mikroglia und Makrophagen
- Und auch prominent auf B-Zellen
- Hoffnung auf einen doppelt positiven Wirkmechanismus besteht

Verschiedene BTK Inhibitoren

Table 1 | Bruton tyrosine kinase inhibitors in ongoing clinical trials for the treatment of multiple sclerosis

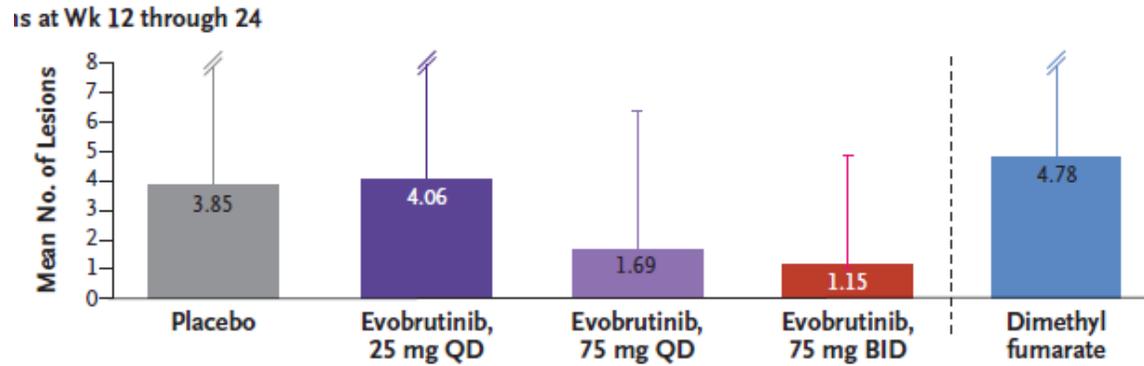
Study	Phase	Setting	Treatment duration	Treatment groups ^a
Evobrutinib				
NCT02975349 (ref. 185)	II	RRMS (n=261)	24–48 weeks	Evobrutinib (n=154), dimethyl fumarate (n=54), placebo (n=53)
NCT04338061	III	RRMS (n=1,124)	≤156 weeks	Evobrutinib, teriflunomide
NCT04338022	III	RRMS (n=1,124)	≤156 weeks	Evobrutinib, teriflunomide
Tolebrutinib				
NCT03889639 (ref. 186)	IIb	RMS (n=130)	12 weeks	Tolebrutinib (n=129)
NCT04458051	III	PPMS (n=990)	24–48 months	Tolebrutinib (n=660), placebo (n=330)
NCT04411641	III	Non-relapsing SPMS (n=1,290)	24–48 months	Tolebrutinib (n=860), placebo (n=430)
NCT04410991	III	RMS (n=900)	18–36 months	Tolebrutinib (n=450), teriflunomide (n=450)
NCT04410978	III	RMS (n=900)	18–36 months	Tolebrutinib (n=450), teriflunomide (n=450)
NCT04742400	II	MS (n=10)	≥96 weeks	Tolebrutinib (n=10)
NCT03996291	II	RMS (n=125)	62 months	Tolebrutinib
Fenebrutinib				
NCT05119569	II	RMS (n=109)	12 weeks	Fenebrutinib, placebo
NCT04586023	III	RMS (n=736)	96 weeks	Fenebrutinib, teriflunomide
NCT04586010	III	RMS (n=736)	96 weeks	Fenebrutinib, teriflunomide
NCT04544449	III	PPMS (n=946)	120 weeks	Fenebrutinib, ocrelizumab
Remibrutinib				
NCT05147220	III	RMS (n=800)	≤30 months	Remibrutinib (n=400), teriflunomide (n=400)
NCT05156281	III	RMS (n=800)	≤30 months	Remibrutinib (n=400), teriflunomide (n=400)
Orelabrutinib				
NCT04711148	II	RRMS (n=160)	120 weeks	Orelabrutinib (n=120) ^b , placebo (n=40)

MS, multiple sclerosis; PPMS, primary progressive multiple sclerosis; RMS, relapsing multiple sclerosis; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis; SPMS, secondary progressive multiple sclerosis. ^aFinal patient numbers are not yet available for some ongoing studies. ^bThree orelabrutinib dose groups (n=40 each).

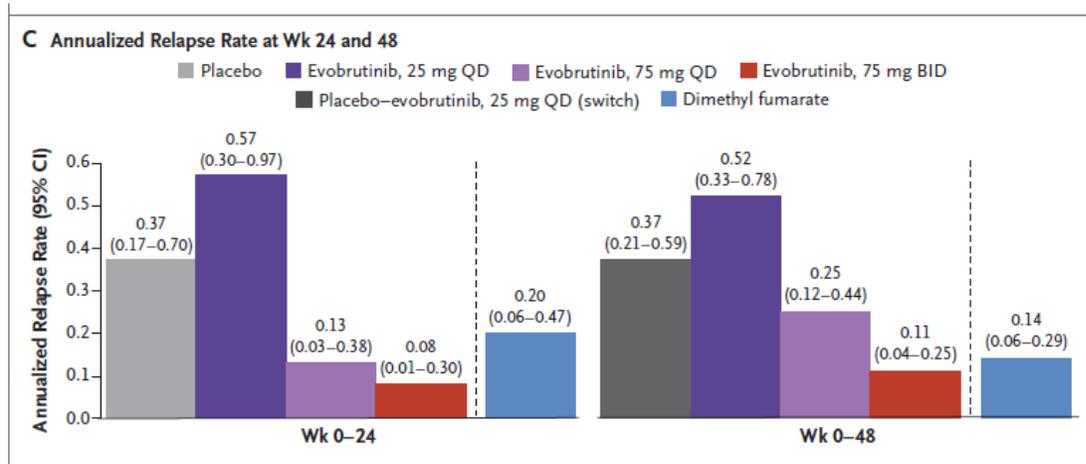
Evobrutinib Phase II Studie

- Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, multizentrisch, verblindet
- 267 Teilnehmende, 18-65 Jahre
- RRMS oder SPMS mit Schüben, keine Teilnahme mit PPMS oder SPMS ohne Schübe
- 5 Therapiegruppen: Placebo, Dimethylfumarat, Evobrutinib 25mg, 75mg oder 2x75mg pro Tag
- 24 Wochen Behandlung, danach Plazebo zu 25mg Evobrutinib gewechselt und weitere 24 Wochen Beobachtung
- Nach 12 Wochen jeden Monate MRT
- Primärer Endpunkt KM aufnehmende Läsionen im MRT

Evobrutinib Phase II Studie



Additive Anzahl aller KM. Pos. Läsionen sämtlicher MRTs ab 12 Wochen



Errechnete jährliche Schubrate, hierfür eigentlich nicht gepowert

Evobrutinib Phase II Studie

Adverse Event	Placebo- Evobrutinib, 25 mg QD ^a (N=54)	Evobrutinib, 25 mg QD (N=52)	Evobrutinib, 75 mg QD (N=53)	Evobrutinib, 75 mg BID (N=54)	Dimethyl Fumarate (N=54)
	<i>number of patients (percent)</i>				
Any adverse event	30 (56)	28 (54)	35 (66)	34 (63)	35 (65)
Any grade 3 or 4 adverse event [†]	6 (11)	1 (2)	7 (13)	8 (15)	7 (13)
Serious adverse event [‡]	2 (4)	2 (4)	2 (4)	4 (7)	2 (4)
Adverse event leading to discontinuation	5 (9)	3 (6)	6 (11)	7 (13)	2 (4)
Adverse event deemed by investigator to be related to trial agent	14 (26)	10 (19)	15 (28)	18 (33)	26 (48)
Infection	16 (30)	17 (33)	10 (19)	12 (22)	12 (22)
Neoplasm [§]	2 (4)	0	0	0	1 (2)
Most common adverse events [¶]					
Nausea	0	2 (4)	0	1 (2)	3 (6)
Diarrhea	2 (4)	1 (2)	0	0	4 (7)
Nasopharyngitis	5 (9)	9 (17)	3 (6)	7 (13)	2 (4)
Upper respiratory tract infection	2 (4)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (6)
Urinary tract infection	5 (9)	2 (4)	1 (2)	0	2 (4)
Increase in alanine aminotransferase	4 (7)	3 (6)	6 (11)	5 (9)	3 (6)
Increase in aspartate aminotransferase	1 (2)	1 (2)	2 (4)	4 (7)	2 (4)
Increase in lipase	5 (9)	2 (4)	5 (9)	5 (9)	3 (6)
Increase in creatinine	1 (2)	0	3 (6)	3 (6)	1 (2)
Low lymphocyte count	0	0	0	1 (2)	5 (9)
Arthralgia	1 (2)	2 (4)	3 (6)	0	4 (7)
Headache	2 (4)	3 (6)	2 (4)	1 (2)	1 (2)
Flushing	0	0	0	0	12 (22)

Tolebrutinib Phase II Studie

- Randomisiert, doppelblind, placebo kontrolliert, crossover design, multizentrisch
- 130 Teilnehmende, 18-55 Jahre, 16 Wochen,
- RRMS oder sek. Chron progr mit Schüben: Aktivitätszeichen (Schub oder neue Läsion in letzter Zeit), Keine Teilnahme bei PPMS oder SPMS ohne Schübe

- 4 verschiedene Dosierungen: 5-60mg Tolebrutinib
- Kohorte 1: zuerst 12 Wochen Tolebrutinib, dann 4 Wochen Placebo, Kohorte 2 umgekehrt

- Alle 4 Wochen MRT
- Primärer Endpunkt: KM aufnehmende Läsionen nach 12 Wochen Behandlung

Tolebrutinib Phase 2 Studie Ergebnisse

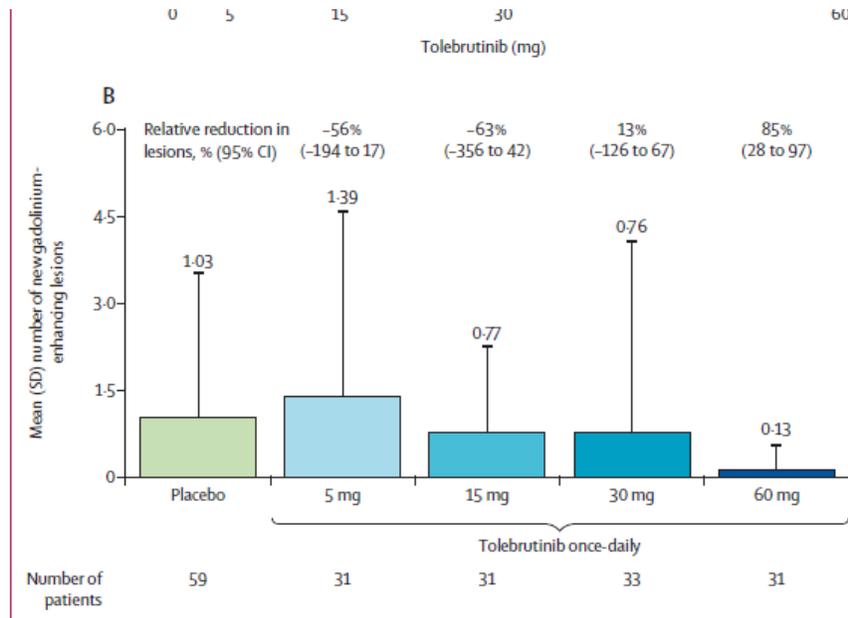


Figure 2: Primary outcome: number of new gadolinium-enhancing lesions after 12 weeks of tolebrutinib treatment

- Auch in den sekundären Endpunkten war nur die Gruppe mit 60mg deutlich von den anderen Gruppen zu unterscheiden
- Häufigste Nebenwirkungen waren: Kopfschmerzen, Leberwerterhöhungen, respiratorische Infektionen

Tolebrutinib Phase II Studie

	All participants (n=130)	Tolebrutinib (n=130)			
		5 mg (n=33)	15 mg (n=32)	30 mg (n=33)	60 mg (n=32)
Participants with ≥1 adverse event					
Any adverse event	70 (54%)	19 (58%)	17 (53%)	18 (55%)	16 (50%)
Severe adverse events*	1 (1%)	0	0	0	1 (3%)
Serious adverse events*	1 (1%)	0	0	0	1 (3%)
Adverse events leading to death	0	0	0	0	0
Adverse events leading to study discontinuation	0	0	0	0	0
Any adverse event leading to study treatment discontinuation	0	0	0	0	0
Any treatment-related adverse event	17 (13%)	5 (15%)	1 (3%)	4 (12%)	7 (22%)
Adverse events occurring in >2 participants during 12 weeks of tolebrutinib treatment					
Headache	9 (7%)	1 (3%)	3 (9%)	1 (3%)	4 (13%)
Upper respiratory tract infection	6 (5%)	2 (6%)	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)
Nasopharyngitis	5 (4%)	1 (3%)	0	1 (3%)	3 (9%)
Back pain	4 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)	0
Peripheral oedema	4 (3%)	2 (6%)	0	0	2 (6%)
Accidental overdose	3 (2%)	0	0	0	3 (9%)
Gastroenteritis	3 (2%)	1 (3%)	0	0	2 (6%)
Alanine aminotransferase increased†	3 (2%)	1 (3%)	0	1 (3%)	1 (3%)
Respiratory tract infection	3 (2%)	0	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)
Muscle spasticity	3 (2%)	0	0	1 (3%)	2 (6%)
Oropharyngeal pain	3 (2%)	1 (3%)	0	1 (3%)	1 (3%)
Alopecia	3 (2%)	1 (3%)	1 (3%)	0	1 (3%)

Evobrutinib Phase III Studien



- Zwei große doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studien Teriflunomid gegen Evobrutinib
- Primärer Endpunkt: jährliche Schubratenreduktion
- Ergebnis:
 - Schubraten:
 - EVO 0,11/0,15, Teri 0,11/0,15
- Beide Phase II Studien (Evolution I +II) erreichen den primären Endpunkt nicht

Masitinib

- Selektiver c-KIT receptor inhibitor, ebenfalls auf vielen verschiedenen Immunzellen, Mikroglia und vor allem Mastzellen
- Studie randomisiert, doppelblind, Plazebokontrolliert mit 2 Dosierungen Masitinib vs Plazebo
- Ca. 600 Personen 18-75 Jahre, primär prog. MS oder NICHT aktiver sek. Chron MS ohne Schübe in den letzten 2 Jahren, unabhängig von Erkrankungsdauer, EDSS 2-6
- Primärer Endpunkt: EDSS Veränderung
- Ergebnisse: Masitinib zeigte sich Plazebo überlegen, die EDSS Verschlechterung wurde signifikant langsamer
- Häufigste unerwünschte Wirkungen: Durchfall, Übelkeit, Hautausschlag, hämatologische Auffälligkeiten.

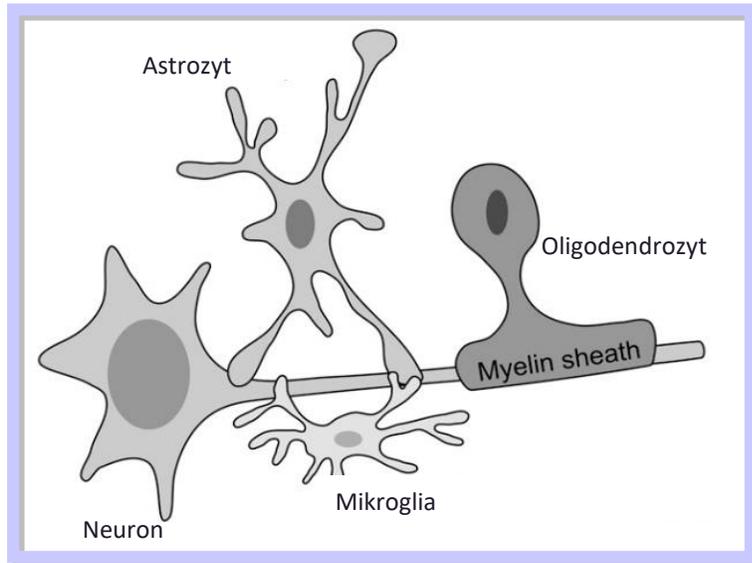
Phase II Studie zu Vidofludimus

- Wirkmechanismus wie Teriflunomid, aber noch 30 Stunden HWZ, kein enterohepatischer Kreislauf -> kein Auswaschen
- Plazebo kontrollierte Studie zu 2 Dosierungen in Osteuropa
- 210 Teilnehmende, 18-55 Jahre, Schubförmige MS,
- Endpunkt: Reduktion der KM aufnehmende Läsionen nach 24 Wochen
- Endpunkt wurde erreicht, weitere Studien geplant
- Unerwünschte Wirkungen ähnlich wie Teriflunomid: Leberwerterhöhungen, Hautausschlag, Haarausfall etc.

Reparaturmechanismen

Ibudilast (Phase-II-Studie), 2018

Neuroprotektive Effekte, Mechanismus letztlich ungeklärt



- Langsamere Hirnatrophie als Plazebo, aber häufigere gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und Depression
- Aktuelle Analyse bzgl. Der Studiendaten zeigte eine geringere Verschlechterung des OCT Befundes bei primär- nicht aber bei sek. Chron. MS

Reparaturmechanismen, in der Forschung

- Clemastin: eine Studie 2017, seither keine Neuerungen
- Biotin: Studienlage bisher tendenziell negativ
- Simvastatin: keine Neuerungen
- Amilorid, Fluoxetin, Riluzol: keine Wirksamkeit in einer Phase 2B Studie
- Opicinumab: bisher keine Wirksamkeit eindeutig

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!