

Multiple Sklerose



Ofatumumab versus Teriflunomid bei der Prophylaxe der schubförmigen multiplen Sklerose

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

In zwei randomisierten Studien an Patienten mit multipler Sklerose (MS) führte eine Therapie mit Ofatumumab zu niedrigeren jährlichen Schubraten als Teriflunomid. Bezüglich der Behinderung war Ofatumumab wirksamer als Teriflunomid.

Es gibt in der Zwischenzeit eine Vielzahl immunmodulatorischer Therapien zur Schubprophylaxe der multiplen Sklerose. Bei der Untersuchung neuer Therapien ist es allerdings medizinisch nicht mehr möglich, diese Substanzen im Vergleich zu Placebo zu untersuchen. Daher erfolgen Studien im Vergleich zu etablierten immunmodulatorischen Therapien. *Ofatumumab*, ein subkutaner monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, führt zu einer selektiven Depletion von B-Zellen. *Teriflunomid* ist ein oraler Inhibitor der Pyrimidinsynthese und reduziert die Aktivierung von T-Zellen und B-Zellen. Teriflunomid hat in mehreren Studien seine Wirksamkeit bei der schubförmigen MS nachgewiesen [1]. Die vergleichende Wirksamkeit dieser beiden Medikamente ist bei Patienten mit multipler Sklerose bisher nicht bekannt.

Studiendesign

In zwei doppelblinden Phase-III-Studien erhielten Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose nach dem Zufallsprinzip bis zu 30 Monate lang subkutanes Ofatumumab (20 mg alle vier Wochen nach einer 20-mg-Initialdosis an den Tagen 1, 7 und 14) oder orales Teriflunomid (14 mg täglich). Der primäre Endpunkt der Studien war die jährliche MS-Schubrate. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Verschlechterung der neurologischen

Behinderung, die nach drei oder sechs Monaten erfasst wurde, die mögliche Verbesserung der Behinderung, die Anzahl der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen in den T1-gewichteten Magnetresonanztomographien (MRT), die jährliche Rate neuer oder sich vergrößernder Läsionen in den T2-gewichteten MRTs, die Konzentration von Neurofilament-Leichtketten im Serum und die Veränderung des Hirnvolumens im MRT.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 946 Patienten zu der Behandlung mit Ofatumumab und 936 Patienten zur Behandlung mit Teriflunomid randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 38,5 Jahre alt und zwei Drittel waren Frauen. Die multiple Sklerose bestand im Schnitt seit 8,3 Jahren. 40 % der Patienten hatten bisher keine immunmodulatorische Therapie erhalten. Bei den übrigen Patienten waren die am häufigsten eingesetzten immunmodulatorischen Therapien Interferon beta mit 41 % und Glatirameracetat mit 26 %. Die jährliche Schubrate vor Studieneinschluss betrug 1,2 und der EDSS (Expanded disability status scale)-Wert 2,9. Bei 62 % der Patienten lagen bei Studieneinschluss keine kontrastmittelaufnehmende Herde in der T1-gewichteten Kernspintomographie vor. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 1,6 Jahre.

Die jährliche Schubrate betrug

- in Studie 1 mit Ofatumumab 0,11 und mit Teriflunomid 0,22 (Differenz $-0,11$; 95%-Konfidenzintervall [KI] $-0,16$ bis $-0,06$; $p < 0,001$),
- in Studie 2 mit Ofatumumab 0,10 und mit Teriflunomid 0,25 (Differenz $-0,15$; 95%-KI $-0,20$ bis $-0,09$; $p < 0,001$).

In den gepoolten Studien betrug der Anteil der Patienten mit nach drei Monaten bestätigter Verschlechterung des Behinderungsgrads 10,9 % mit Ofatumumab und 15,0 % mit Teriflunomid (Hazard-Ratio [HR] 0,66; 95%-KI 0,50–0,86; $p = 0,002$); bei Bestätigung nach sechs Monaten betrug der Anteil 8,1 % bzw. 12,0 % (HR 0,68; $p = 0,01$). Der Anteil der Patienten mit nach sechs Monaten bestätigter Verbesserung der Behinderung betrug 11,0 % bzw. 8,1 % (HR 1,35; $p = 0,09$). Die Anzahl der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen im T1-gewichteten MRT, die jährliche Rate neuer Läsionen im T2-gewichteten MRT und die Serum-Neurofilament-Leichtketten-Konzentrationen waren ebenfalls signifikant verschieden zugunsten von Ofatumumab. Die Veränderung des Hirnvolumens im MRT war zwischen den beiden Therapien nicht unterschiedlich. Injektionsbedingte Reaktionen traten bei 20,2 % der Patienten in der Ofatumumab-Gruppe und bei 15,0 % in der Teriflunomid-Gruppe (Placebo-Injektionen) auf. Schwere Infektionen traten bei 2,5 % beziehungsweise 1,8 % der Patienten auf.

Kommentar

Die beiden parallel durchgeführten Studien bei Patienten mit schubförmiger MS zeigen eine niedrigere Schubrate unter Ofatumumab als unter Teriflunomid. Die überlegene Wirksamkeit von Ofatumumab zeigte sich auch bezüglich des Behinderungsgrads gemäß EDSS mit Bestätigung nach drei und sechs Monaten. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 1,6 Jahre. Leider wurden die Behinderungsgrade nach diesem Zeitraum nicht berichtet. Ofatumumab war

auch besser wirksam bezüglich neuer kontrastmittelaufnehmender Herde in der Kernspintomographie und bezüglich der Serumkonzentration von Neurofilament-Leichtketten, einem Marker für neuro-axonale Schädigung. Obwohl die Neurofilament-Leichtketten-Konzentration unter Ofatumumab niedriger war als unter Teriflunomid, zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapien bezüglich des Hirnvolumens gemessen mit der Kernspintomographie. Erwartungsgemäß waren Reaktionen an der Injektionsstelle unter

Ofatumumab häufiger als unter den Placebo-Injektionen in der Teriflunomid-Gruppe. Die häufigsten Reaktionen sind hier Kopfschmerzen und Hautrötung. In beiden Therapiegruppen brachen 5,5 % der Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Die Rate an Infektionen war mit 52 % in beiden Therapiegruppen gleich. In Zukunft muss noch untersucht werden, ob sich die Reduktion der Schubrate unter Ofatumumab auch über einen längeren Zeitraum als sechs Monate nachweisen lässt.

Quelle

Hauser SL, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:546–57.

Literatur

1. Fogarty E, et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:23–30.

Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose



Fingolimod in halber Dosis zur Schubprophylaxe

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

Bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose zeigte in einer randomisierten Studie Fingolimod 0,5 mg (einmal täglich oral) eine überlegene klinische Wirksamkeit im Vergleich zu Glatirameracetat 20 mg (einmal wöchentlich s. c.). Fingolimod 0,5 mg hatte ein besseres Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu Fingolimod 0,25 mg (einmal täglich oral).

Viele Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (RRMS) benötigen eine immunmodulatorische Therapie zur Schubprophylaxe. Als erste Substanz wurde 1993 Interferon beta-1b eingeführt. In der Folgezeit wurde dann eine Vielzahl von Substanzen entwickelt und zugelassen. Fingolimod, ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator, war die erste immunmodulatorische Therapie, die in oraler Form zur Verfügung stand. In den Zulassungsstudien betrug die jährliche Reduktion der Schubrate der MS zwischen 48 % und 55 %. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA schlug allerdings der Firma Novartis vor, auch niedrigere Dosierungen von Fingolimod als 0,5 mg täglich zu untersuchen. Da derzeit bei wirksamen Therapien

Placebo-kontrollierte Studien medizinisch nicht mehr gerechtfertigt sind, wurde empfohlen, 0,25 mg Fingolimod mit 0,5 mg Fingolimod und einer weiteren immunmodulatorischen Therapie, Glatirameracetat, zu vergleichen.

Studiendesign

Die MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (ASSESS) war eine multizentrische randomisierte, Rater- und Dosis-verblindete klinische Phase-IIIb-Studie, die zwischen August 2012 und April 2018 durchgeführt wurde. Die Studienteilnehmer, Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit schubförmig remittierender multipler Sklerose, hatten mindestens einen dokumentierten MS-Schub im Vorjahr oder zwei dokumentierte Schü-

be in den letzten zwei Jahren und einen Score auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) von 0 bis 6. Sie erhielten bis zu 12 Monate lang täglich 0,25 mg oder 0,5 mg Fingolimod oral oder 20 mg Glatirameracetat subkutan.

Die potenzielle Überlegenheit der beiden Fingolimod-Dosierungen wurde hierarchisch getestet. Zuerst wurde Fingolimod 0,5 mg mit Glatirameracetat 20 mg verglichen. Dann folgte die Auswertung von Fingolimod 0,25 mg gegenüber Glatirameracetat 20 mg. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der jährlichen Schubrate. Außerdem wurden die Ergebnisse der Magnetresonanztomographien sowie Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.

Ergebnisse

Von 1461 gescreenten erwachsenen MS-Patienten wurden 1064 Teilnehmer (72,8 %) randomisiert. Das mittlere Alter betrug 39,6 Jahre und 792 Teilnehmer waren Frauen (74,4 %). 352 Teilnehmer erhielten Fingolimod 0,5 mg, 370 Teilnehmer erhielten Fingolimod 0,25 mg und 342 Teilnehmer erhielten Glatirameracetat 20 mg. Insgesamt schlossen 859 Teilnehmer (80,7 %) die Studie ab.

Die Behandlung mit Fingolimod 0,5 mg war der Behandlung mit Glatirameracetat 20 mg bei der Reduktion der jährlichen Schubrate überlegen. Die jährliche Schubrate betrug 0,15 mit Fingolimod