

bei der MS befindet sich eine subkutane Applikationsform in der Entwicklung.

Studiendesign

In der Phase-IIb-Studie MIRROR sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ofatumumab in steigenden Dosen bei Patienten mit schubförmiger MS im Vergleich zu Placebo untersucht werden. In die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie wurde 231 Patienten mit schubförmiger MS im mittleren Alter von 37 Jahren aufgenommen. Sie waren im Durchschnitt seit 4,4 Jahren erkrankt, der Behinderungsgrad auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag unter 5,5.

In den ersten 24 Wochen der Behandlung erhielten die Patienten Placebo (n=67) oder Ofatumumab 3 mg (n=34), 30 mg (n=32) oder 60 mg alle zwölf Wochen (n=34) oder 60 mg alle vier Wochen (n=64). In Woche 12 erhielten alle Patienten in der Placebo-Gruppe eine Einzeldosis von 3 mg Ofatumumab. Die Nachbeobachtungsphase erstreckte sich über 24 Wochen. Primärer Endpunkt war die kumulative Zahl neu aufgetretener Kontrastmittel-aufnehmender Herde in der Kernspintomographie in Woche 12 (**Tab. 1**).

Ergebnisse

Über alle Dosierungen hinweg ergab sich für Woche 0 bis 12 eine 65%ige Reduktion der mittleren Zahl neuer Kontrastmittel-aufnehmender Herde in der Kernspintomographie durch Ofatumumab im Vergleich zu Placebo (Rate-Ratio 0,35; 95%-Konfidenzintervall 0,221–0,548; $p < 0,001$). Mit Dosierungen ≥ 30 mg Ofatumumab wurde das Auftreten neuer Herde in der Kernspintomographie zwischen den Wochen 4 und 12 um $\geq 90\%$ reduziert.

In der Placebo-Gruppe berichteten 64% der Patienten und in der Ofatumumab-Gruppe 74% über unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bei drei Patienten in der Verum-Gruppe kam es zu einer Reaktion nach der Injektion und bei einem Patienten kam es zu einem Zytokin-Freisetzungssyndrom nach der ersten Gabe von Ofatumumab (60 mg). Je ein Patient in der Verum-Gruppe

Tab. 1. Studiendesign [nach Bar-Or A, et al.]

Erkrankung	Schubförmige MS
Studienziel	Verringerung der Zahl neuer Kontrastmittel-aufnehmender Herde in der MRT durch subkutanes Ofatumumab in steigender Dosierung
Studientyp	Interventionsstudie mit Dosisfindung
Studienphase	Phase IIb
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	231
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n=67) • Ofatumumab 3 mg/12 Wochen (n=34), 30 mg/12 Wochen (n=32), 60 mg/12 Wochen (n=34), 60 mg/4 Wochen (n=64)
Primäre Endpunkte	Zahl der neu aufgetretenen Kontrastmittel-aufnehmenden Herde im MRT nach 12 Wochen
Sponsor	GlaxoSmithKline
Studienregisternummer	NCT01457924 (ClinicalTrials.gov)

(60 mg/4 Wochen) erlitt eine Cholelithiasis und eine Hypokaliämie. Bei einem Patienten unter 3 mg Ofatumumab entwickelten sich Angioödem und Urtikaria.



Kommentar

Diese kleine Dosisfindungsstudie legt nahe, dass Ofatumumab den für diese Entwicklungsstufe typischen Endpunkt, nämlich die Zahl neu aufgetretener Gadolinium-aufnehmender Herde in der Kernspintomographie, signifikant reduziert. Die Effekte sind am ausgeprägtesten bei einer Dosis von ≥ 30 mg pro zwölf Wochen. Ofatumumab unterscheidet sich von anderen Therapien zur B-Zelldepletion dadurch, dass es die B-

Zellen nicht vollständig eliminiert, sondern nur auf 25% des Ausgangsniveaus reduziert. Ob sich dies in einem besseren Sicherheitsprofil niederschlägt und zu einer reduzierten Zahl von Infektionen führt, können erst Phase-III-Studien belegen. Diese sind auch mit großen Patientenzahlen notwendig, um zu belegen, dass die Substanz die Zahl der Schübe reduziert und die klinische Verschlechterung der MS aufhält.

Quelle

Bar-Or A, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology* 2018;90:e1805–e14.

Prof. Dr. med. H.-C. Diener, Essen

Sekundär progrediente multiple Sklerose

Siponimod wirksamer als Placebo in einer doppelblinden randomisierten Phase-III-Studie

In einer großen Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose hatte Siponimod einen signifikanten Einfluss auf die Krankheitsprogression im Vergleich zu Placebo. Der absolute Therapieerfolg war allerdings gering.



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

Bei mehr als 50% aller Patienten mit multipler Sklerose (MS) entwickelt sich aus einer ursprünglich schubförmigen MS innerhalb von 10 bis 20 Jahren eine sekundär progrediente Form. In diesem

Stadium sind die Schübe seltener oder kommen gar nicht mehr vor. Die neurologischen und neuropsychologischen Defizite verschlechtern sich kontinuierlich. Für die schubförmige MS steht

Tab. 1. Studiendesign der EXPAND-Studie

Erkrankung	Sekundär progrediente multiple Sklerose
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Siponimod im Vergleich zu Placebo
Studientyp/Design	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, interventionell, Phase III
Patienten	1651 Patienten (18–60 Jahre alt, Expanded Disability Status Scale [EDSS] 3,0–6,5)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Siponimod 2 mg täglich (n=1105) • Placebo (n=556)
Primärer Endpunkt	Zeit bis zu einer nachgewiesenen Verschlechterung der Erkrankung in einem Dreimonatszeitraum
Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT01665144 (ClinicalTrials.gov)

inzwischen eine Vielzahl an immunmodulatorischen Therapien zur Verfügung. Diese waren aber bei der sekundär progredienten MS entweder nicht wirksam oder sind noch nicht ausreichend untersucht.

Siponimod moduliert den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor des Subtyps S1P₁. Über diesen Mechanismus wird eine Rezirkulation peripherer Lymphozyten in das zentrale Nervensystem verhindert. Siponimod zeigt bei der schubförmigen MS seine Wirksamkeit bezogen auf die Schubrate und eine Reduktion von neuen Entmarkungsherden in Gehirn [1].

Studiendesign

In der vorliegenden großen internationalen Studie wurde Siponimod bei Patienten mit sekundär progredienter MS untersucht. Es handelte sich um eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie in 290 Multiple-Sklerose-Zentren in 31 Ländern. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 60 Jahren mit

Werten zwischen 3,0 und 6,5 auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1. Die Therapie erfolgte mit Siponimod 2 mg täglich oder Placebo über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zu einer nachgewiesenen Verschlechterung der Erkrankung in einem Dreimonatszeitraum (**Tab. 1**).

Studienergebnisse

Insgesamt nahmen 1651 Patienten an der Studie teil. 1105 Patienten erhielten Siponimod und 556 Placebo. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestand die MS im Mittel seit 16,8 Jahren, eine sekundär progrediente MS im Mittel seit 3,8 Jahren. Zwei Drittel der Patienten hatten in den vergangenen Jahren keine nachweisbaren Schübe mehr erlitten. 56% der Patienten benötigten eine Hilfe beim Gehen.

In der Siponimod-Gruppe beendeten 903 Patienten die Studie (82%) und in der Placebo-Gruppe 424 (78%). Im Zeitraum von drei Monaten kam es zu einer signifikanten Verschlechterung bei 288 von 1096 (26%) Patienten in der Siponimod-Gruppe und 173 von 545 (32%) Patienten in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio 0,79; 95%-Konfidenzintervall 0,65–0,95; relative Risikoreduktion 21%; p=0,013).

Über unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichteten 89% der Patienten in der Siponimod-Gruppe und 82% in der Placebo-Gruppe. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse fanden sich bei 18% der Patienten in der Siponimod-Gruppe und 15% in der Placebo-Gruppe. Die häufigsten schwerwiegenden Ereignisse unter Siponimod waren Lymphopenien, ein Anstieg der Leberenzyme, Bradykardie, Makulaödeme, arterielle Hypertonie sowie eine Reaktivierung von Varicella Zoster. Es be-

standen keine Unterschiede zwischen Verum und Placebo für schwere Infektionen, maligne Tumoren oder die Sterblichkeit (jeweils vier Patienten in jeder Therapiegruppe).

 **Kommentar**

Die EXPAND-Studie ist die erste Studie, die einen Therapieeffekt einer immunmodulatorischen Therapie bei Patienten mit sekundär progredienter MS zeigt. In die Studie wurden ganz überwiegend Patienten eingeschlossen, die schon erheblich beeinträchtigt waren. Die Studie zeigte zwar ein signifikantes Ergebnis, der absolute Nutzen der Therapie war allerdings nicht besonders hoch. In absoluten Zahlen zeigten nur 6% der behandelten Patienten einen therapeutischen Nutzen. Für die Therapie mit Siponimod spricht die Tatsache, dass die Substanz in den Kernspintomographien zu einer signifikanten Reduktion neuer kontrastmittelaufnehmender Herde führte. Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied für das Fortschreiten der Hirnatrophie in einem Zeitraum von 24 Monaten. Ob sich diese Effekte auch langfristig auswirken, ist derzeit nicht bekannt. Die zum Teil erheblichen Nebenwirkungen erfordern allerdings, dass Patienten mit dieser Therapie sehr engmaschig überwacht werden.

Quelle

Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomized, phase 3 study. *Lancet* 2018;391:1263–73.

Literatur

1. Selmaj K, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol* 2013;12:756–67.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen*