

Therapie-Update MS – Neues aus dem Jahr 2020

Die therapeutischen Optionen zur Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) haben sich in den letzten Jahren deutlich erweitert. Dadurch ist die Therapie, insbesondere der schubförmigen Verlaufsform der MS, sehr komplex geworden. Sie wird durch die Zulassung weiterer neuer, hier abgehandelter Medikamente in Zukunft zweifellos noch komplexer werden. Die Vielfalt an verfügbaren Therapeutika ermöglicht es dem behandelnden Neurologen einerseits, eine auf die Bedürfnisse und Wünsche der Patienten abgestimmte, individualisierte Behandlung durchzuführen, die noch vor einigen Jahren so nicht möglich war. Andererseits stellt sie ihn vor die Herausforderung, Wirksamkeit, Sicherheit und potenzielle Nebenwirkungen abzuwägen.

Foto: zVg



Stefanie Müller

von Stefanie Müller

Im Jahr 2020 haben die zwei Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-)Rezeptor-Modulatoren Ozanimod und Siponimod in der Schweiz eine Zulassung erhalten. Mit Ofatumumab wurde Anfang 2021 ein weiterer monoklonaler Antikörper zugelassen. Auf diese drei Substanzen soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Ozanimod

Ozanimod (Zeposia®) wurde 2020 als neue Erstlinientherapie für Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen und ist eine Weiterentwicklung von Fingolimod (Gilenya®). Als S1P-Rezeptor-Modulator bindet Ozanimod selektiv an die Rezeptorsubtypen 1 und 5 (S1P1 und S1P5). Damit bewirkt es eine Lymphozytenretention in lymphatischen Geweben und reduziert hierdurch die Anzahl von Lymphozyten im peripheren Blut und im Zentralnervensystem (ZNS).

Ozanimod unterliegt einer extensiven Metabolisierung und wird zu einer Reihe von zirkulierenden aktiven Metaboliten abgebaut, unter anderem zu den zwei aktiven Hauptmetaboliten CC112273 und CC1084037 mit ähnlicher Aktivität und Selektivität für S1P1 und S1P5, wodurch eine Halbwertszeit von etwa 11 Tagen resultiert (1).

Die Zulassung beruht auf Daten der klinischen Phase-III-Studien SUNBEAM und RADIANCE Teil B (2, 3), in denen Ozanimod im direkten Vergleich mit Interferon beta-1a (Avonex®) über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten (SUNBEAM) beziehungsweise 24 Monaten (RADIANCE) an über 2600 Patienten geprüft wurde. In einem doppelblind randomisierten Design wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit einem

EDSS (expanded disability status scale) von 0 bis 5,0 in 3 Gruppen randomisiert: 0,5 mg oder 1 mg Ozanimod oral täglich oder 30 µg Interferon beta-1a i.m. wöchentlich. Einschlusskriterium war das Vorliegen von mindestens einem Schub im Jahr vor Studieneinschluss oder mindestens einem Schub in den 2 Jahren davor und mindestens einer kontrastmittelaufnehmenden Läsion im MRT. Bei beiden Studien war der primäre Endpunkt die Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR). Als sekundäre Endpunkte galten, wie bei MS-Studien üblich, unter anderem die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen, die Anzahl kontrastmittelaufnehmender Läsionen im MRT, die Behinderungsprogression und die Rate der Hirnatrophie.

In der SUNBEAM-Studie reduzierte Ozanimod die ARR über 1 Jahr relativ um 48 Prozent gegenüber dem Interferonpräparat, in der 2-jährigen RADIANCE-Studie betrug die Reduktion 38 Prozent (absolute ARR: 0,18 vs. 0,35 sowie 0,17 vs. 0,28). Ozanimod reduzierte auch signifikant die Krankheitsaktivität im MRT. In der RADIANCE-Studie zeigte sich nach einem Behandlungszeitraum von 24 Monaten mit Ozanimod eine geringere Anzahl kontrastmittelaufnehmender Läsionen als unter Interferon beta-1a (0,18 vs. 0,37), was einer relativen Verringerung um 53 Prozent entspricht. Zudem war auch die Anzahl neuer/sich vergrößernder T2-Läsionen nach 24 Monaten geringer (1,84 vs. 3,18), was eine relative Verringerung um 42 Prozent darstellt.

Durch die höhere Rezeptorselektivität von Ozanimod im Vergleich zu Fingolimod wird eine Reduktion vor allem der kardiovaskulären Nebenwirkungen erzielt, weswegen die Erstdosisüberwachung hinsichtlich möglicher Bradykardien und AV-Blöcke bei Ozanimod nur bei bestimmten Patienten mit einer kardiovaskulären Vorgeschichte (Sinusbradykardie mit einer Herzfrequenz

< 55/min, AV-Block II° Typ Mobitz Typ I, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Anamnese) vorgesehen ist. Die fehlende Überwachungsbedürftigkeit dürfte im Praxisalltag von Vorteil sein.

Ozanimod wird oral einmal täglich eingenommen. Die Dosierung muss über 5 Tage aufdosiert werden, um kardiologische Eindosierungseffekte bei der Erstgabe zu minimieren. Hierfür gibt es eine entsprechende Starterpackung.

Siponimod

Bislang sind die Möglichkeiten einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei progredienter MS im Vergleich zur schubförmigen MS sehr beschränkt. 2020 erhielt Siponimod (Mayzent®) eine Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit entzündlicher Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch klinische Schübe oder die Bildgebung.

Bei Siponimod handelt es sich um einen weiteren S1P-Rezeptor-Modulator, der ebenfalls selektiver an die Rezeptorsubtypen 1 und 5 (S1P1 und S1P5) bindet.

In der zulassungsrelevanten, doppelblinden, placebo-kontrollierten EXPAND-Studie (4) wurden Patienten bis 60 Jahre mit einer sekundär progredienten MS eingeschlossen, die eine Progression unabhängig von Schüben über 6 Monate und einen EDSS von 3,0 bis 6,5 aufwiesen. Im Vergleich zu anderen Studienpopulationen bei progressiver Multipler Sklerose waren die Patienten in der EXPAND-Studie diejenigen mit der geringsten Krankheitsaktivität und mit der am weitesten fortgeschrittenen Erkrankung in Bezug auf Behinderung bei Baseline. Über 55 Prozent der eingeschlossenen Patienten hatten zu Studienbeginn einen EDSS von 6 oder höher, 64 Prozent hatten keine Schübe in den 2 Jahren vor Einschluss in die Studie, und fast 80 Prozent hatten im MRT zu Beginn der Studie keine kontrastmittelaufnehmenden Läsionen. Siponimod führte dennoch zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für eine nach 3 und 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (21 bzw. 26% gegenüber Placebo). Dieser Effekt war unabhängig von vorliegenden Schüben. Darüber hinaus zeigten sich bei den mit Siponimod behandelten Patienten weniger entzündliche Aktivität im MRT sowie ein geringerer Verlust von Hirnvolumen gegenüber Placebo (0,5 vs. 0,65%).

Subgruppenanalysen bei Patienten mit entzündlicher Aktivität (mind. 1 Schub in den letzten 2 Jahren und/oder Aktivität im MRT) ergaben Hinweise auf eine höhere Wirksamkeit von Siponimod mit signifikanter relativer Risikoreduktion nach 3 Monaten um 31 Prozent und nach 6 Monaten um 37 Prozent (5), sodass die Zulassung in den USA, in der EU und in der Schweiz auf Patienten mit «aktiver SPMS» limitiert ist. Die Verzögerung der Behinderungsprogression kann auch anders ausgedrückt werden, zum Beispiel mit der Zeit, die gewonnen wird, bis ein Patient auf einen Rollstuhl angewiesen ist, einem EDSS ≥ 7 entsprechend. In einer Post-hoc-Analyse betrug diese Zeit 4,3 Jahre in der Annahme eines stabilen therapeutischen Effekts (6).

Siponimod war in der EXPAND-Studie insgesamt gut verträglich, das Sicherheitsprofil ist ähnlich jenem von Fingolimod und Ozanimod. Im Vergleich zu Fingolimod

hat es eine deutlich kürzere Halbwertszeit von nur 7 Tagen (7).

Wie bei Ozanimod wird die Dosis von Siponimod, die in der Regel 2 mg beträgt, schrittweise erhöht, womit ebenfalls keine Überwachung bei MS-Patienten ohne kardiale Vorerkrankung (definiert in der Fachinformation) notwendig ist.

Siponimod unterscheidet sich zu den anderen auf dem Markt verfügbaren S1P-Rezeptor-Modulatoren durch seine Metabolisierung. Siponimod wird vor allem über das Zytochrom-P450-Isoenzym 2C9 (CYP2C9) metabolisiert. Da Polymorphismen in diesen CYP-Genen die Metabolisierung definieren, ist eine Bestimmung des individuellen CYP2C9-Metabolisierungsstatus vor Therapiebeginn mittels Genotypisierung zwingend erforderlich. In Abhängigkeit davon werden 2 mg oder 1 mg verabreicht. Bei Patienten mit deutlich herabgesetzter Enzymaktivität ist Siponimod kontraindiziert, was jedoch selten der Fall ist.

Ofatumumab

Derzeit geht man davon aus, dass B-Zellen und nicht ausschliesslich oder vorwiegend T-Zellen eine zentrale Bedeutung im Pathomechanismus der MS zukommt (8). Dass eine B-Zell-Depletion hoch effizient ist, wurde bei der schubförmigen MS anhand der Daten zu Ocrelizumab (Ocrevus®) bereits gezeigt. Ocrelizumab ist ein humanisierter, Ofatumumab (Kesimpta®) hingegen ein vollständig humaner monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der durch eine einmal monatliche subkutane Injektion selbst verabreicht wird.

2020 wurden die Daten der Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II im «New England Journal of Medicine» veröffentlicht (9).

Insgesamt wurden in beiden Studien 1882 MS-Betroffene mit aktiver, schubförmig verlaufender MS eingeschlossen und entweder mit Ofatumumab 20 mg alle 4 Wochen nach initialen Gaben an den Tagen 1, 7 und 14 oder Teriflunomid (Aubagio®) 14 mg/Tag behandelt. Dabei zeigte Ofatumumab gegenüber Teriflunomid eine signifikante relative Reduktion der jährlichen Schubrate um 51 Prozent beziehungsweise 58 Prozent gegenüber dem aktiven Komparator und erreichte somit den definierten primären Endpunkt. Auch bei der Senkung des relativen Risikos für die Behinderungsprogression war Ofatumumab gegenüber Teriflunomid signifikant überlegen, wie auch bei der Senkung der Neurofilamentleichtketten im Blut, eines spezifischen Markers für neuronale Schädigung. Deutliche Überlegenheit zeigte Ofatumumab gegenüber Teriflunomid schliesslich auch bei der Verringerung der Zahl aktiver kontrastmittelaufnehmender Läsionen (97% in ASCLEPIOS I, 94% in ASCLEPIOS II) sowie bei neuen und sich vergrößernden T2-Läsionen im MRT (82% in ASCLEPIOS I und 85% in ASCLEPIOS II). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch hinsichtlich der Veränderung des Hirnvolumens.

Beide Behandlungen wurden gut vertragen. Injektionsnebenwirkungen traten bei 20,2 Prozent der mit Ofatumumab und bei 15,0 Prozent der mit Placebo behandelten Patienten auf. Schwere Infektionen traten im Verlauf der Studie bei 2,5 Prozent der Patienten unter Ofatumumab und bei 1,8 Prozent unter Teriflunomid auf. Seit August 2020 ist Ofatumumab in den USA für die

Behandlung von schubförmig verlaufenden Formen der MS bei Erwachsenen zugelassen, in der Schweiz seit Anfang 2021.

Aufgrund der bisher guten Verträglichkeit und der Möglichkeit für die MS-Betroffenen, sich das Medikament alle 4 Wochen selbst zu Hause subkutan zu applizieren, sowie der kürzeren Halbwertszeit und der schnelleren Erholung der B-Zellen von im Median 38 Wochen (10) und der damit besser steuerbaren Wirkung hat Ofatumumab das Potenzial, als weitere hochwirksame Therapie bei Menschen mit MS eingesetzt zu werden.

Negative Studien

Während das therapeutische Spektrum zur Behandlung der schubförmigen MS laufend weiter wächst, ist die Auswahl der Optionen bei progressiven Verlaufsformen noch immer stark limitiert. Zahlreiche Studien mit unterschiedlichen immunmodulierenden/-suppressiven Substanzen wiesen, abgesehen von Ocrelizumab (11), Siponimod (4), Interferon beta-1b (Betaferon®) (12, 13) und Mitoxantron (Novantron®) (14), bei progredienter MS bisher keine signifikante Veränderung des Krankheitsverlaufs auf.

2020 wurde eine weitere negative Studie veröffentlicht: die Daten der Phase-IIb-Studie MS-SMART (15). Hierbei wurden die drei neuroprotektiven Substanzen Amilorid, Fluoxetin und Riluzol bei SPMS untersucht, sie erwiesen sich als nicht wirksam. Es handelte sich dabei um eine Multi-Arm- und Multi-Substanz-Studie, ein interessantes Konzept und Design, mit dem geeignete Therapien allenfalls schneller zu finden sind, indem mehrere krankheitsmodifizierende Therapien gleichzeitig untersucht werden.

Negative Ergebnisse sind auch für hoch dosiertes Biotin bei progressiver MS zu berichten. Nach den ersten positiven Ergebnissen in der Pilotstudie (16) und der nachfolgenden Phase-II-Studie (17) hat hoch dosiertes Biotin in der Phase-III-Studie SPI2 bei progredienter MS keinen therapeutischen Effekt gezeigt (18).

Ausblick

Ungeachtet zahlreicher positiver therapeutischer Entwicklungen und einer grossen Pipeline an weiteren verlaufsmodifizierenden Substanzen besteht auf verschiedenen anderen Ebenen noch Entwicklungsbedarf. Das betrifft nicht nur die Behandlung der progressiven MS-Formen. Wünschenswert wären auch medikamentöse Optionen bei MS-typischen Symptomen wie der Fatigue (19). Bedarf besteht auch im Bereich der Biomarker. Zurzeit stehen uns im klinischen Alltag nur die Anamnese, der klinische Befund und das MRT als validierte Verlaufssparameter zur Verfügung. Kommerziell angebotene, MS-spezifische Biomarker, vorzugsweise aus dem Serum, die im klinischen Alltag routinemässig eingesetzt werden können, würden uns eine Einschätzung der Krankheitsaktivität vor Auftreten neuer Läsionen im MRT oder klinischer Schübe mit der Option für eine frühzeitige Therapieeskalation vor Eintreten neurologischer Defizite ermöglichen. In den letzten Jahren in den Fokus gerückt sind die Neurofilamentleichtketten, die mittlerweile im Serum (sNFL) gemessen werden können. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass sNFL mit klinischer und radiologischer Aktivität wie auch mit Therapieansprechen assoziiert sind (20, 21) und somit in

Zukunft möglicherweise als Biomarker zur Krankheitsprognose herangezogen werden können. ●

Korrespondenzadresse

Stefanie Müller

Oberärztin mbF

Klinik für Neurologie

Rorschacherstrasse 95

9007 St. Gallen

E-Mail: stefanie.mueller@kssg.ch

Referenzen:

1. Selkirk JV et al.: In vitro assessment of the binding and functional responses of ozanimod and its circulating metabolites across human sphingosine 1-phosphate receptors. *Neurology*. 2020;94(suppl 15).
2. Comi G et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1009-1020.
3. Cohen JA et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1021-1033.
4. Kappos L et al.: Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273.
5. Gold R et al.: Efficacy of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: The EXPAND study subgroup analysis. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, September 2019; P750.
6. Vermersch P et al.: Siponimod delays the time to wheelchair in patients with SPMS: results from the EXPAND study. *Mult Scler J*. 2019;25(Suppl 2):55-6. Abstract 158.
7. Pan S et al.: Discovery of BAF312 (siponimod), a potent and selective S1P receptor modulator. *ACS Med Chem Lett*. 2013;4(4):333-337.
8. Li R et al.: Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol* 2018;19:696-707.
9. Hauser SL et al.: Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557.
10. Bar-Or A et al.: Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 2018;90(20):e1805-e1814.
11. Montalban X et al.: Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-220.
12. Kappos L et al.: Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology*. 2001;57(11):1969-1975.
13. European study group on interferon beta-1b in secondary progressive MS: Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1491-1497.
14. Hartung HP et al.: Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;360(9350):2018-2025.
15. Chataway J et al.: Efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis (MS-SMART): a phase 2b, multiarm, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):214-225.
16. Sedel F et al.: High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Mar;4(2):159-169.
17. Tourbah A et al.: MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler*. 2016;22(13):1719-1731.
18. Cree BAC et al.: Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 Dec;19(12):988-997.
19. Nourbakhsh B et al.: Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(1):38-48.
20. Disanto G et al.: Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017;81(6):857-870.
21. Bittner S et al.: Clinical implications of serum neurofilament in newly diagnosed MS patients: A longitudinal multicentre cohort study. *EBioMedicine*. 2020 Jun;56:102807.