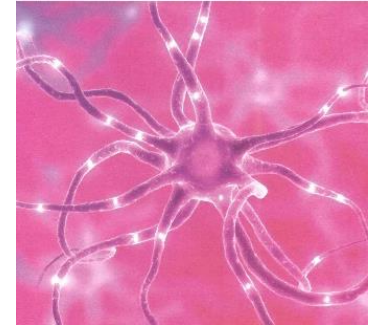




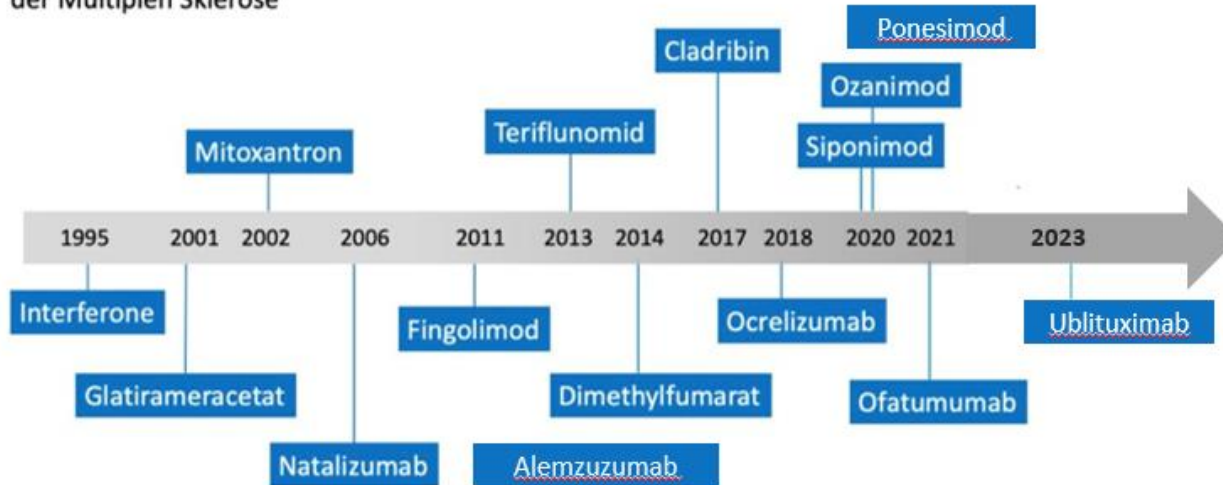
UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



Update Immuntherapie der MS

Damals bis heute....

Arzneimittel zur Behandlung
der Multiplen Sklerose



MS Therapien 2025

injizierbar

Interferon-beta

Avonex[®], Rebif[®], Plegridy[®]

Betaferon[®], Extavia[®]

Glatirameracetat

Copaxone[®], Clift[®]

Ofatumumab

Kesimpta[®]

11 Substanzklassen

22 Präparate

oral

Fingolimod

Gilenya[®]

Siponimod

Mayzent[®]

Teriflunomid

Aubagio[®]

Dimethylfumarat/Diroximelfumerat

Tecfidera[®]/Vumerity[®]

Cladribin

Mavenclad[®]

Azathioprin

Imurek[®]

Ozanimod

Zeposia[®]

Ponesimod

Ponvory[®]

monoklonale Ak / i.v.

Natalizumab

Tysabri[®]

Alemtuzumab

Lemtrada[®]

Ocrelizumab

Ocrevus[®]

Ublituximab

Briumvi[®]

Mitoxantron

Ralenova[®]

MS Therapien 2025

Kategorie 1

IFN-beta
Glatiramacetat
Dimethylfumarat
Diroximelfumerat
Teriflunomid
Azathioprin

Kategorie 2

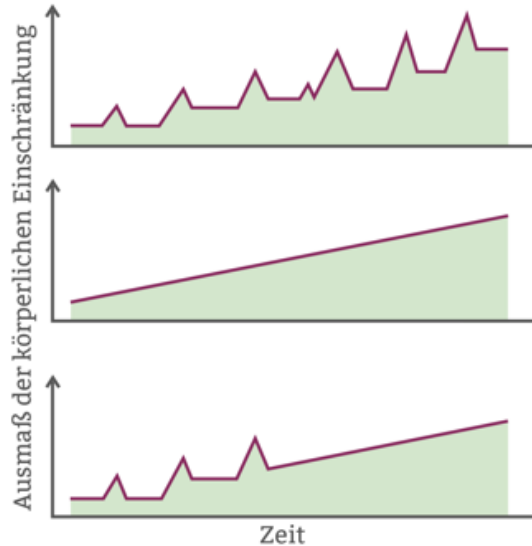
Cladribin
Fingolimod
Ozanimod
Ponesimod

Kategorie 3

Natalizumab
Alemtuzumab
Ocrelizumab
Ofatumumab
Rituximab
Ublituximab
Mitoxantron

DGN Leitlinie 2023

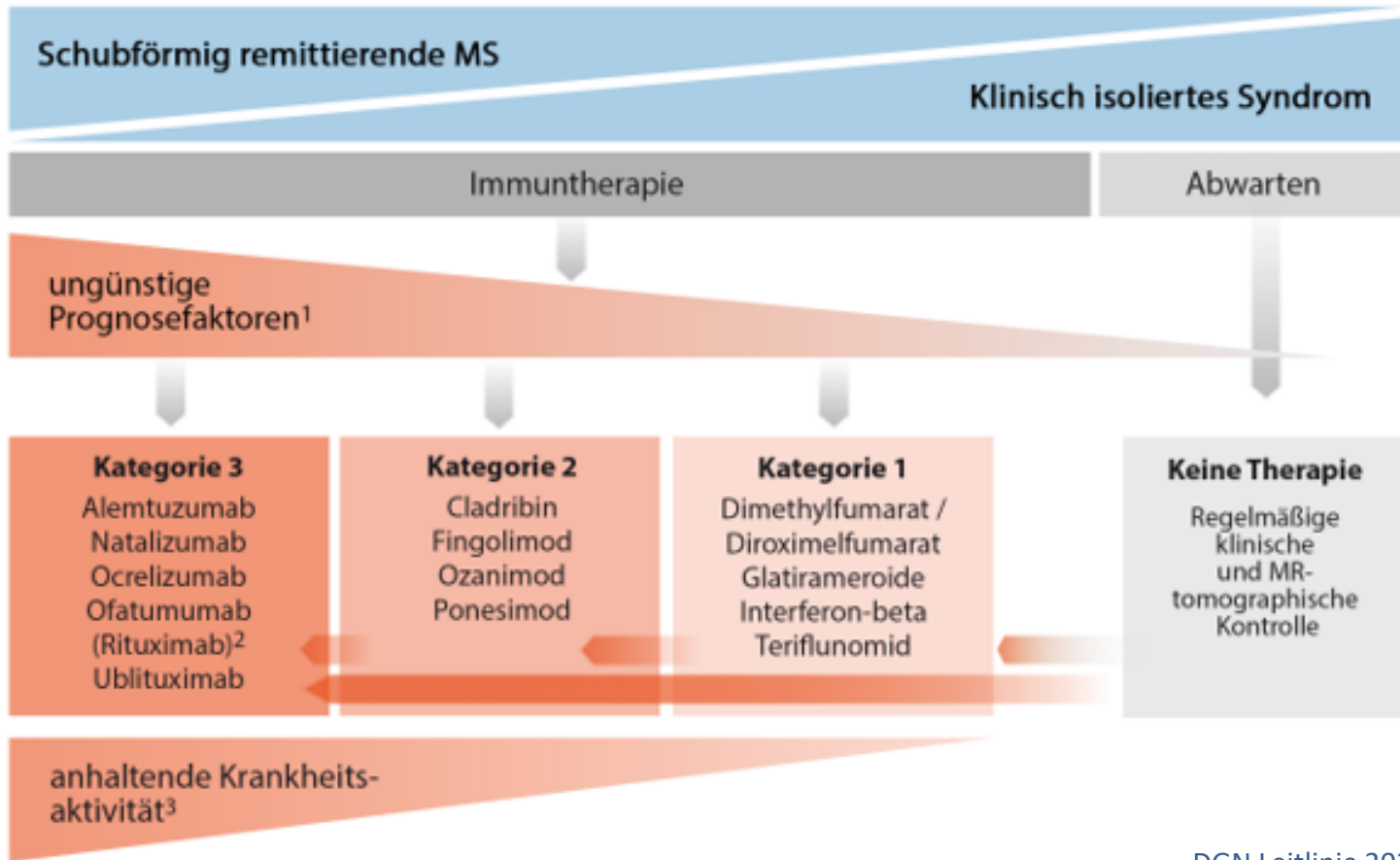
Verlaufsformen der MS

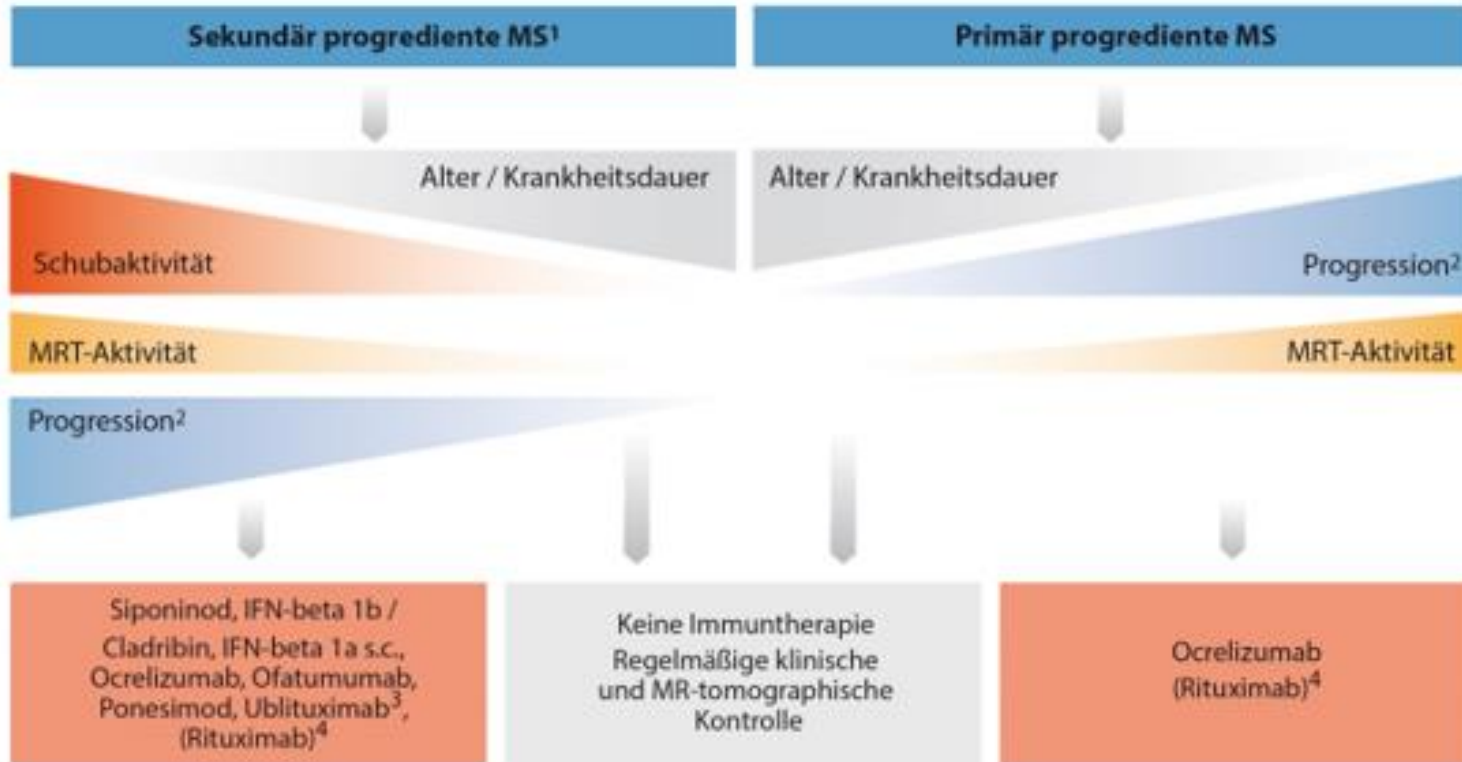


Schubförmige MS
(RRMS)

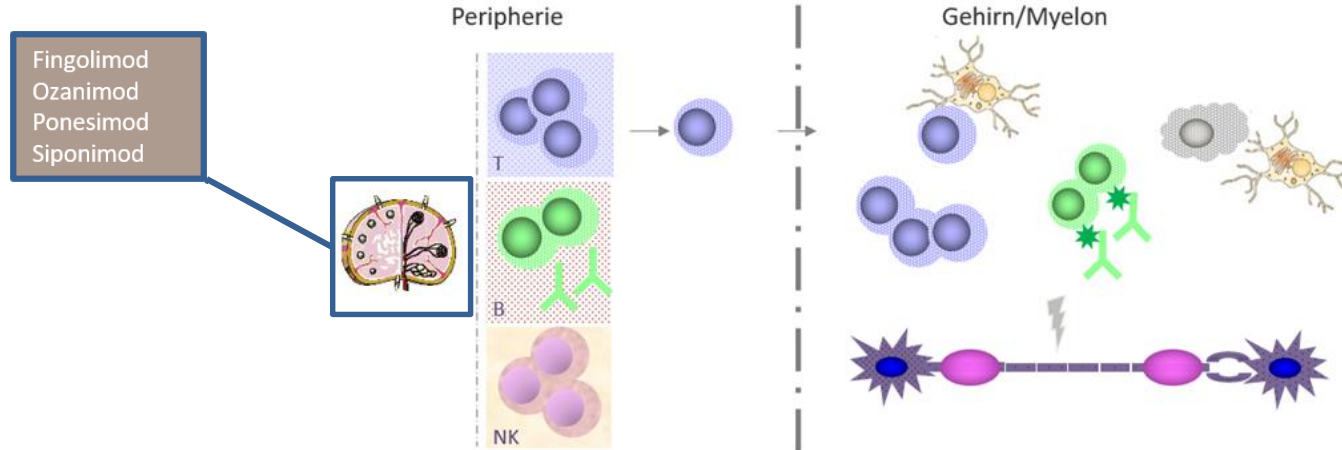
Primär chronisch
progrediente MS
(PPMS)

Sekundär chronisch
progrediente MS
(SPMS)

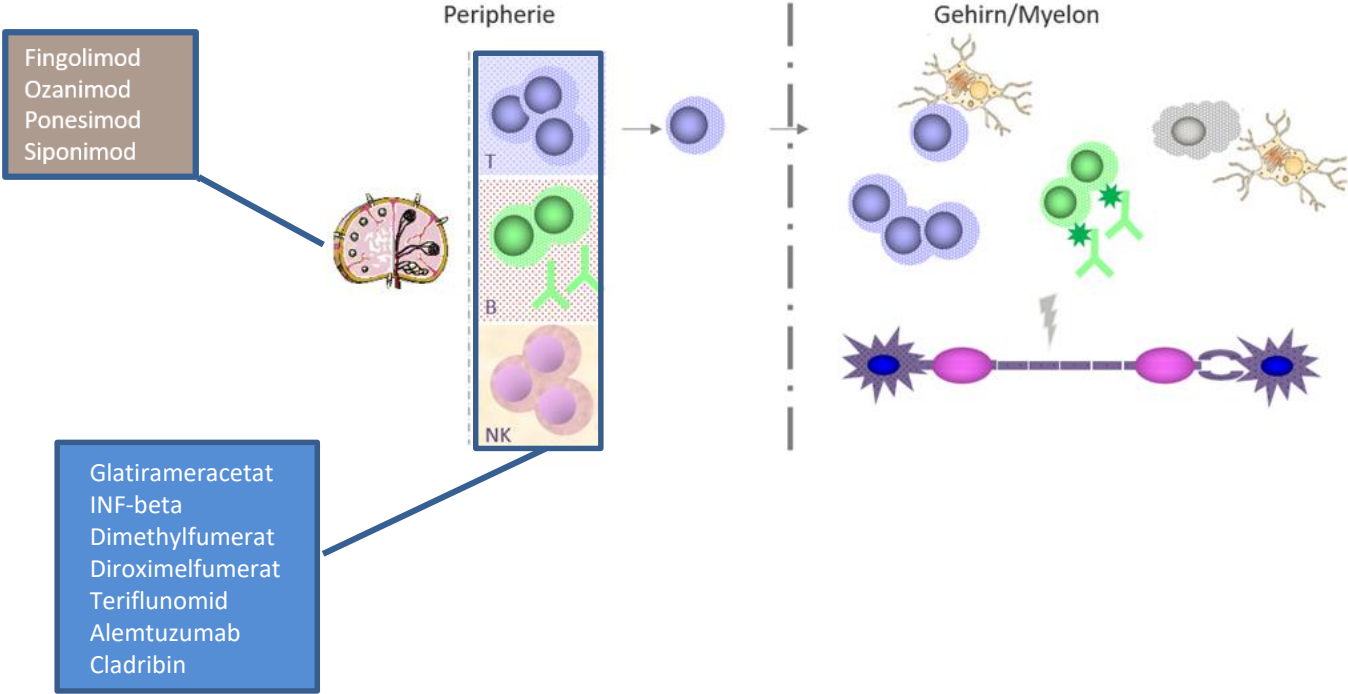




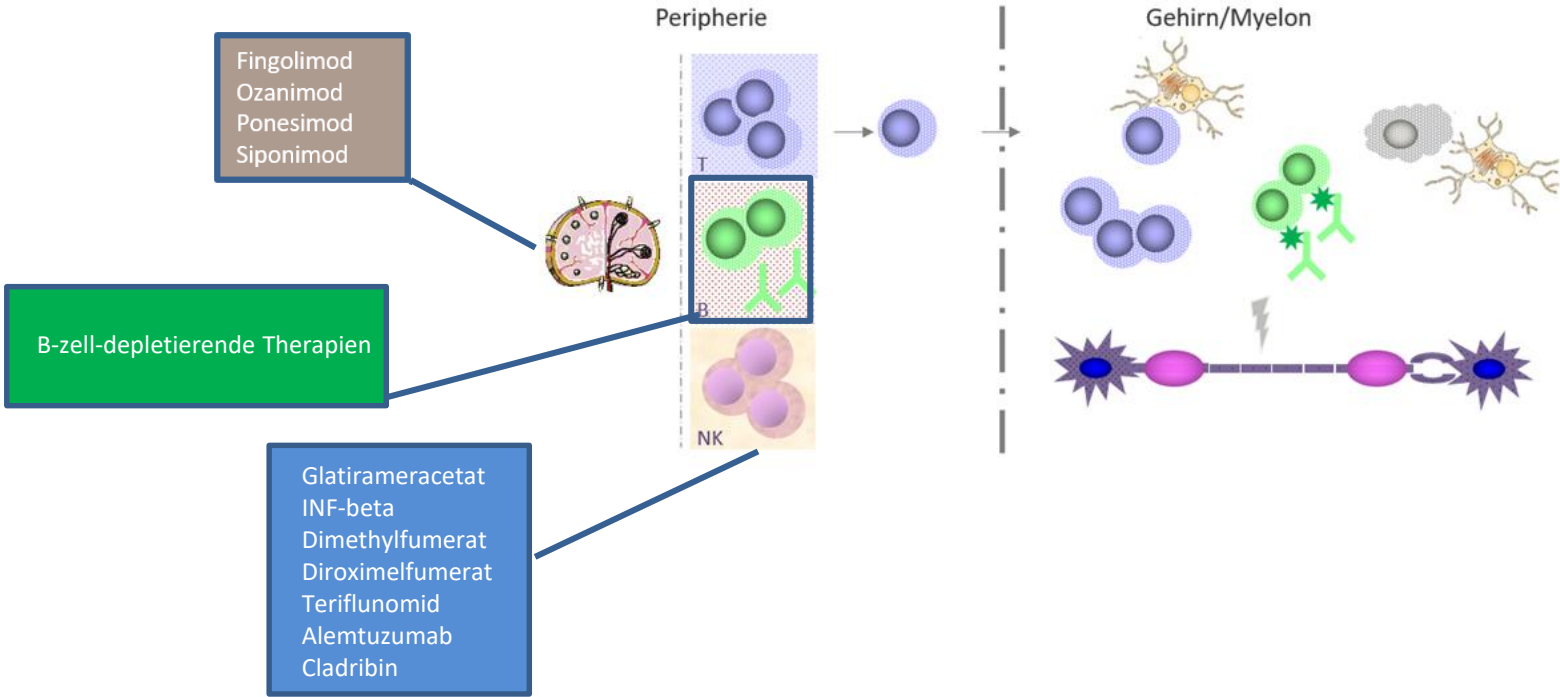
Zielstrukturen der Immuntherapie



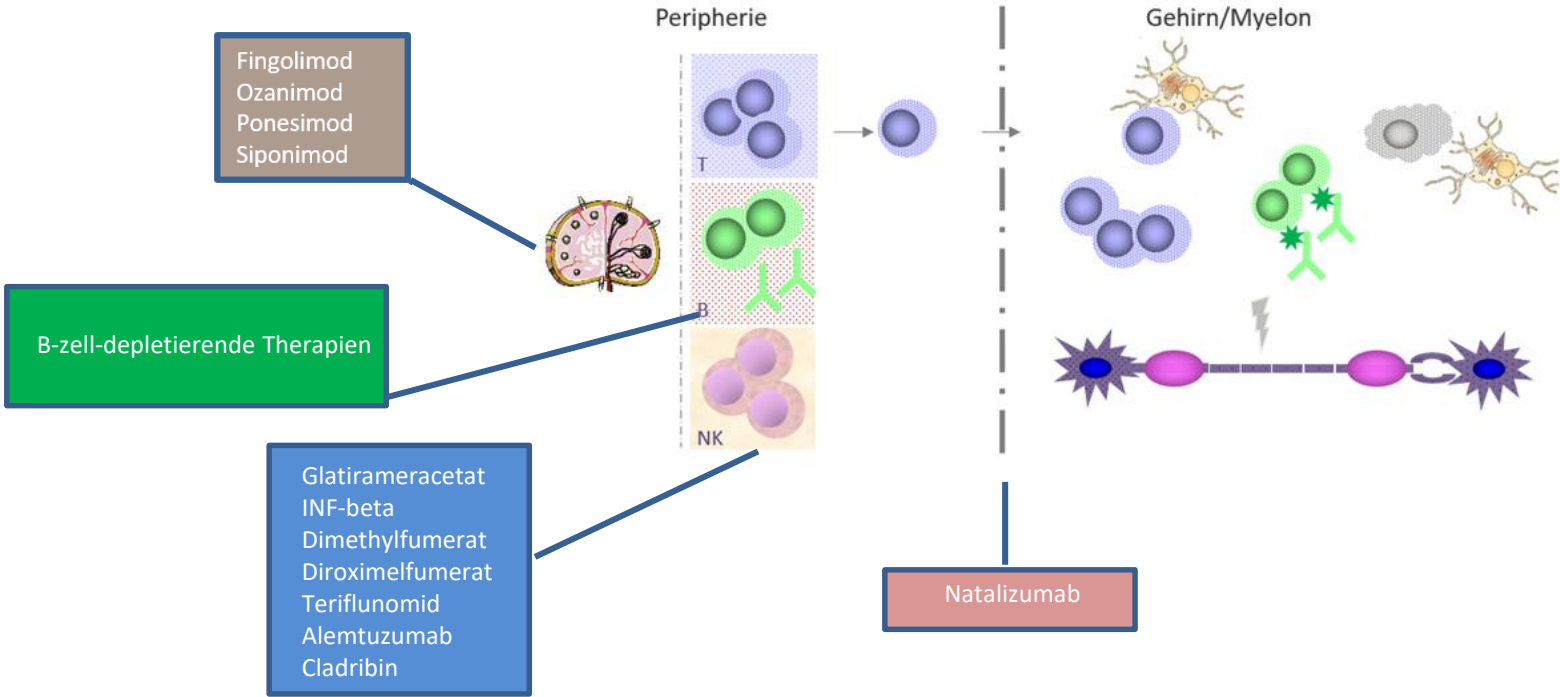
Zielstrukturen der Immuntherapie



Zielstrukturen der Immuntherapie



Zielstrukturen der Immuntherapie



Patientenhandbuch der KKMS

Informationen zu den MS-Therapien



<http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de>

Patientenhandbuch der KKMS

MS

Alemtuzumab
Cladribin
Dimethylfumarat
Fingolimod
Glatirameracetat
Interferone
Natalizumab
Ocrelizumab
Ofatumumab
Teriflunomid

<http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de>

Patientenhandbuch der KKMS

MS

Alemtuzumab

Cladribin

Dimethylfumarat

Fingolimod

Glatirameracetat

Interferone

Natalizumab

Ocrelizumab

Ofatumumab

Teriflunomid

DAS MEDIKAMENT

WIRKUNG

NEBENWIRKUNGEN

EINNAHME

VOR THERAPIEBEGINN

WÄHREND DER THERAPIE

HÄUFIGE FRAGEN

<http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de>

Patientenhandbuch der KKMS

EINLEITUNG ZU KLINISCHEN
STUDIEN IN MS

Klinische Studien ▶

WIE FUNKTIONIEREN KLINISCHE
MS-STUDIEN? ▶

STUDIENZIELE DEFINIEREN ▶

STUDIENERGEBNISSE LESEN ▶

STUDIENERGEBNISSE VERSTEHEN ▶

NEBENWIRKUNGEN EINORDNEN ▶

<http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de>

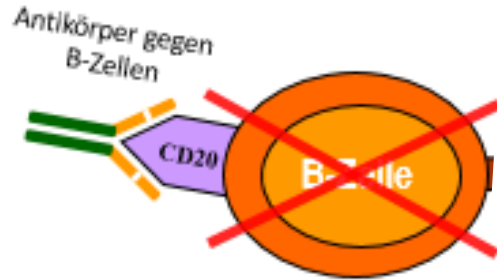
Neues in der Immuntherapie

- B-Zell-depletierende monoklonale Antikörper
- Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

Neues in der Immuntherapie

- **B-Zell-depletierende monoklonale Antikörper**
- Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

B- Zell-Depletion



anti-CD20 monoklonale Antikörper

Ocrelizumab (RRMS, PPMS)

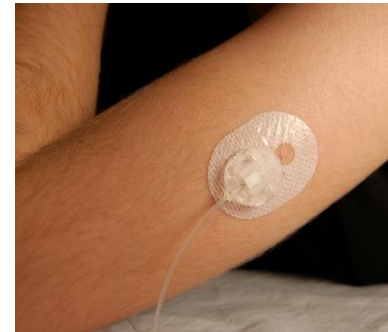
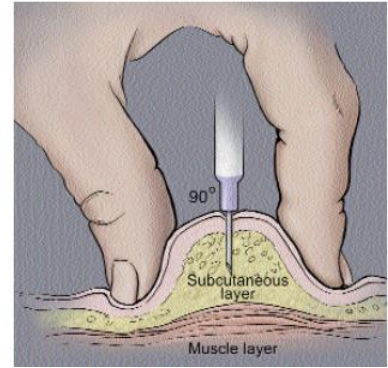
Ofatumumab (RRMS)

Ublituximab (RRMS)

Neues bei der B- Zell-Depletion

Ocrelizumab (OCREVUS®) in einer subkutanen (s.c.) Darreichungsform

- Dosis von 920 mg in 23 Milliliter (ml) aufgelöst
 - über Injektorspritze über zehn Minuten z.B. in das Bindegewebe der Bauchhaut durch medizinisches Fachpersonal
 - Nachbeobachtungszeit 1h bei Erstgabe
- > geringerer Zeitaufwand
-> Vorteil für Patient und Behandlungsteam



Quelle: Wikipedia

Neues bei der B- Zell-Depletion

Ocrelizumab (OCREVUS®) in einer subkutanen (s.c.) Darreichungsform

OCARINA I und II

- Ocrelizumab s.c. 920 mg äquivalente Wirkspiegel im Blut wie 600 mg i.v.
- wie bei Ocrelizumab i.v. nahezu vollständiger Unterdrückung der radiologischen (MRT) und klinischen (Schübe) Krankheitsaktivität über 24 Wochen

Neues bei der B- Zell-Depletion

Ocrelizumab (OCREVUS®) und Schwangerschaft

- Verkürzung des Zeitraums der Empfängnisverhütung nach der letzten Gabe von 12 auf 4 Monate
- Exposition mit Ocrelizumab bis zu 3 Monate vor der Empfängnis zeigt kein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Schwangerschaft oder beim Säugling

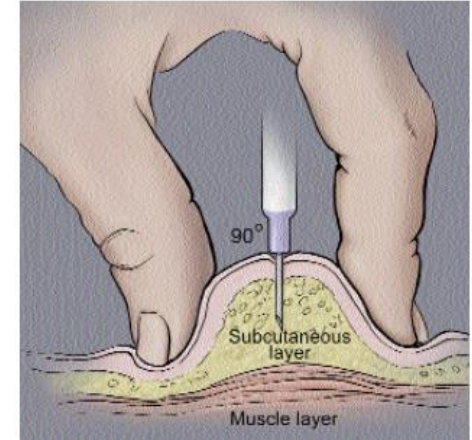
Neues bei der B- Zell-Depletion

Ofatumumab (Kesimpta®)

Zur Erinnerung:

Monatliche Selbstinjektion (0,4 ml) s.c. durch Patienten

-> zeitsparend für Patient und ressourcensparend für Behandler team



Neues bei der B- Zell-Depletion

6-Jahres-Langzeit-Wirksamkeitsdaten zu Ofatumumab (Kesimpta®)

ALITHIOS

- bestätigen das bekannte Sicherheits- und Nutzen-Risiko-Profil von Ofatumumab
- anhaltende Wirksamkeit auch für die Subgruppe der kürzlich diagnostizierten (Behandlungsbeginn innerhalb von 3 Jahren nach Erstdiagnose), therapienaiven Patientinnen und Patienten
- nachhaltige Reduktion der Schubrate sowie der Behinderungsprogression

Early Initiation of Ofatumumab Delays Disability Progression in People With Relapsing Multiple Sclerosis: 6-Year Results From ALITHIOS Open-Label Extension Study

Amit Bar-Or¹, Stephen L. Hauser², Jeffrey A. Cohen³, Xavier Montalban⁴, Alit Bhatt⁵, Min Wu⁶, Ibolya Boer⁷, Heinz Wiendl⁸, Ludwig Kappos⁹

¹Center for Neuroinflammation and Experimental Therapeutics and Department of Neurology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ²UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, CA, USA; ³Department of Neurology, Mellen MS Center, Neurological Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; ⁴Department of Neurology/Neuroimmunology, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁵Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad, India; ⁶Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA; ⁷Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁸Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, University of Münster, Münster, Germany; ⁹Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2N3) and MS Center, Departments of Head, Organs, Spine and Neuromedicine, Clinical Research, Biomedicine and Biomedical Engineering, University Hospital and University of Basel, Basel, Switzerland

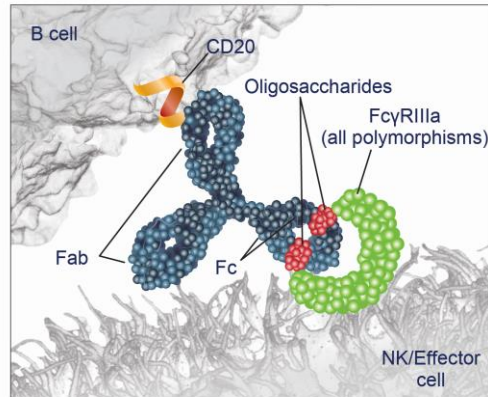
Neues bei der B- Zell-Depletion

Ublituximab (Briumvi®) als zuletzt zugelassener CD-20 Antikörper (RRMS)

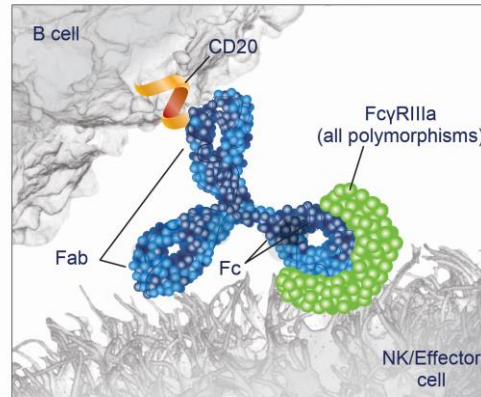
Neues bei der B- Zell-Depletion

Ublituximab (Briumvi®) als zuletzt zugelassener CD-20 Antikörper (RRMS)

A. Nonglycoengineered Anti-CD20

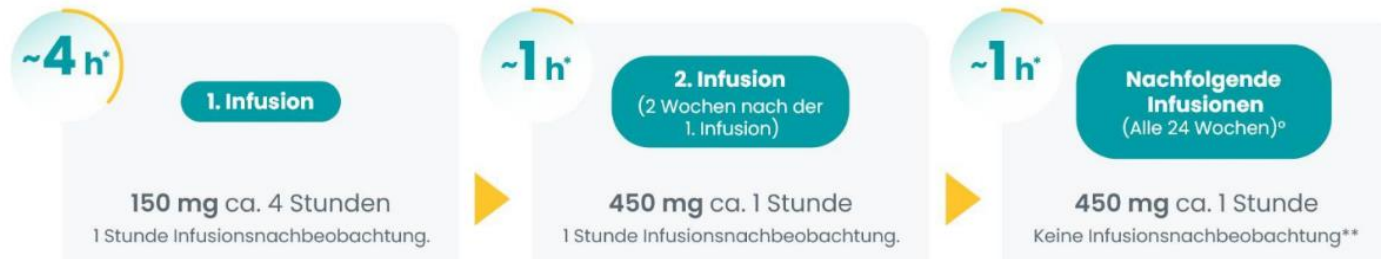


B. Glycoengineered Anti-CD20: Ublituximab



Neues bei der B- Zell-Depletion

Ublituximab (Briumvi®) als zuletzt zugelassener CD-20 Antikörper



Neues bei der B- Zell-Depletion

Ublituximab (Briumvi®) als zuletzt zugelassener CD-20 Antikörper

ULTIMATE I und ULTIMATE II

- Phase 3 Studien
- 1089 Patienten, 18-55 J, EDSS 0-5,5
- Ublituximab vs. Teriflunomid, randomisiert, doppelblind

Neues bei der B- Zell-Depletion

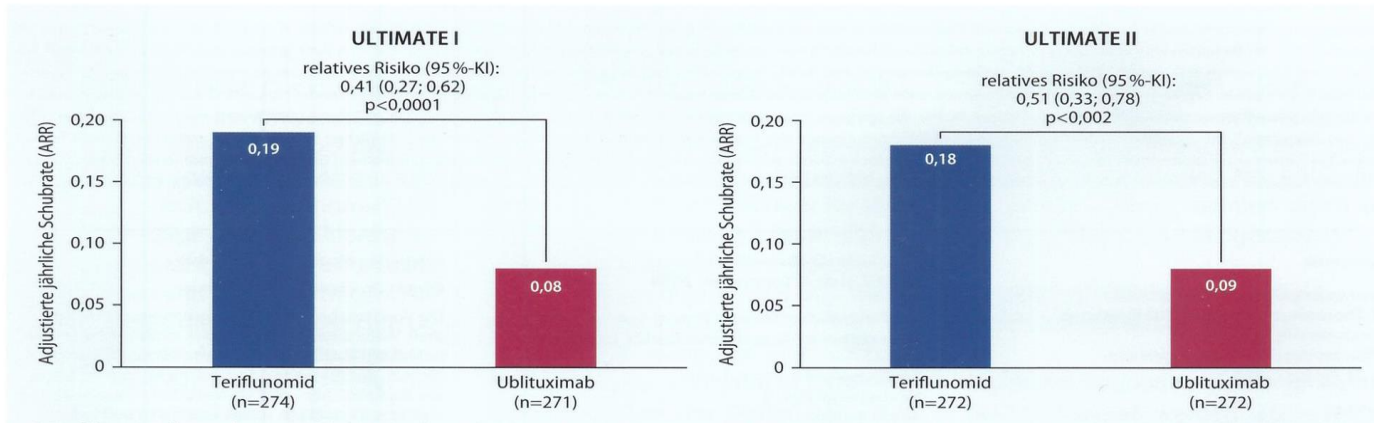
Ublituximab (Briumvi®) als zuletzt zugelassener CD-20 Antikörper

ULTIMATE I und ULTIMATE II

- Ergebnisse:

- Jährliche Schubrate pro Jahr

UBI 0,08/0,09 vs. TERI 0,19/0,18



Neues bei der B- Zell-Depletion

Ublituximab (Briumvi®) als zuletzt zugelassener CD-20 Antikörper

ULTIMATE I und ULTIMATE II

- Ergebnisse:
 - Jährliche Schubrate pro Jahr UBI 0,08/0,09 vs. TERI 0,19/0,18
 - KM+ Läsionen nach 96 W UBI 0,02/0,01 vs. TERI 0,49/0,25

Neues bei der B- Zell-Depletion

Ublituximab (Briumvi®) als zuletzt zugelassener CD-20 Antikörper

Sicherheit und Nebenwirkungen

- 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)

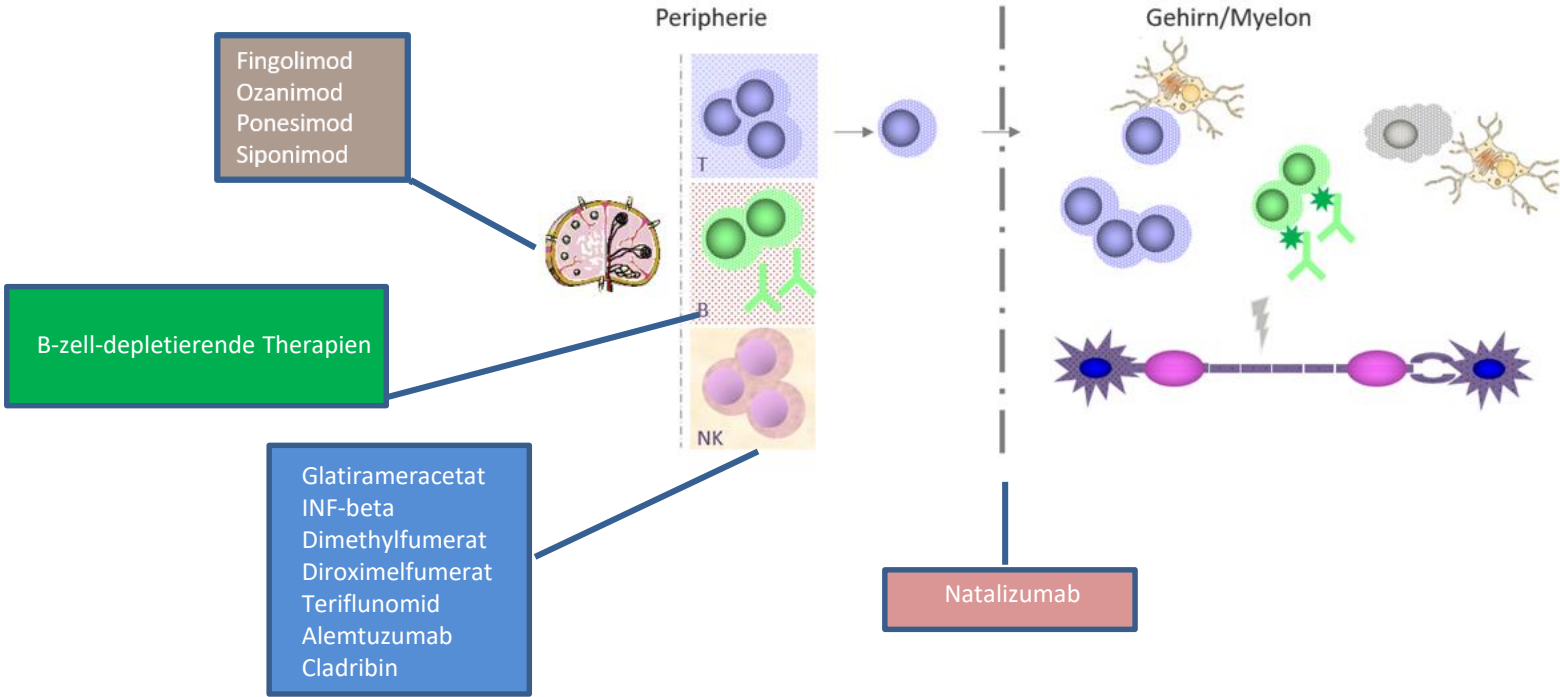
Neues in der Immuntherapie

- B-Zell-depletierende monoklonale Antikörper
- **Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)**

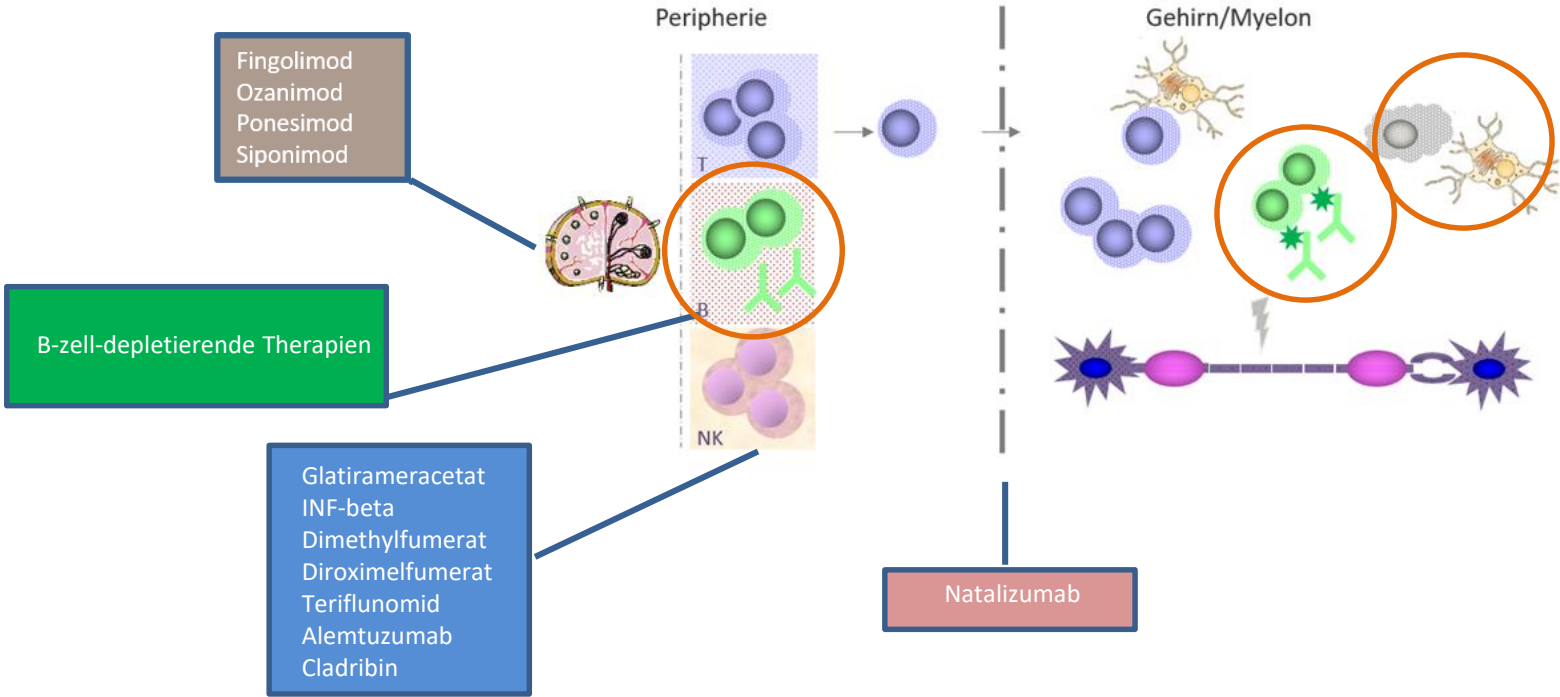
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

- Hemmung der Bruton-Tyrosinkinase
- zentrales Schaltmolekül in der Signalvermittlung in vielen Immunzellen
 - B-Zellen
 - Makrophagen
 - Mikroglia
 -
- zentrale Wirkung durch Überwindung der Blut-Hirn-Schranke
- mögliche Wirkung auf chronische Neuroinflammation (schubunabhängig)

Zielstrukturen der Immuntherapie



Zielstrukturen der Immuntherapie



Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

EVOLUTION 1 und EVOLUTION 2

- Phase 3 Studien
- **Evobrutinib** (45 mg 2x tgl.) vs. Teriflunomid
- 2290 Patienten, **RRMS**, 18-55 Jahre, medianer EDSS 2,8

Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

EVOLUTION 1 und EVOLUTION 2

- Phase 3 Studien
 - **Evobrutinib** (45 mg 2x tgl.) vs. Teriflunomid
 - 2290 Patienten, **RRMS**, 18-55 Jahre, medianer EDSS 2,8
- > kein Vorteil von Evobrutinib gegenüber Teriflunomid in Bezug auf die jährliche Schubrate
- > kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Behinderungsprogression beider Gruppen
- > Studie bei progredienten Verlaufsformen nicht durchgeführt

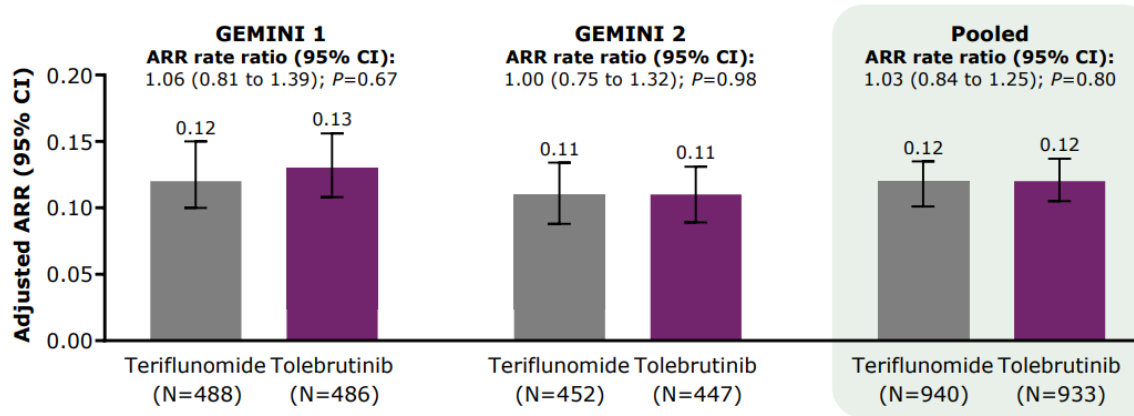
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

GEMINI 1 und 2

- Phase 3 Studien
- **Tolebrutinib** (60 mg 1x tgl.) vs. Teriflunomid
- 1873 Patienten, RRMS, medianes Alter 36 J, medianer EDSS 2,4

Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

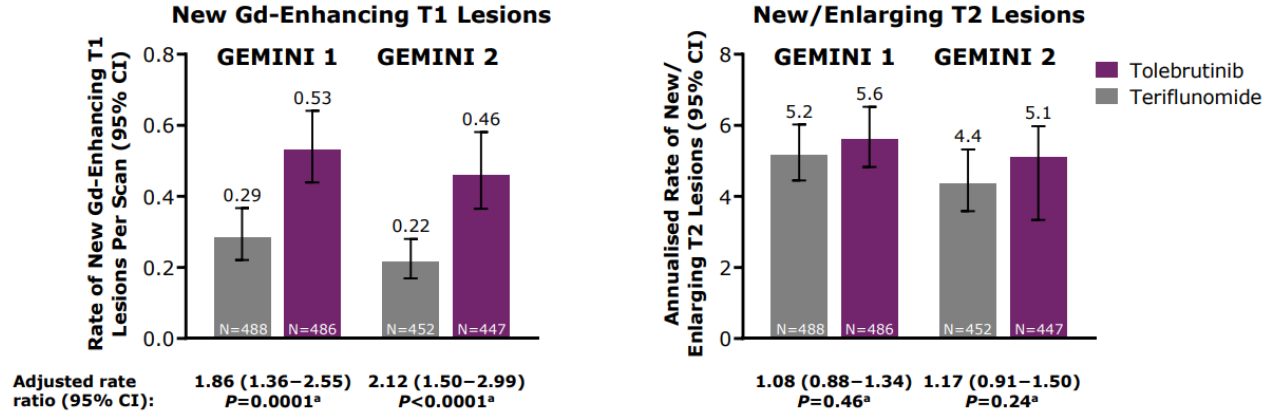
GEMINI 1 und 2



ARR=jährliche Schubrate

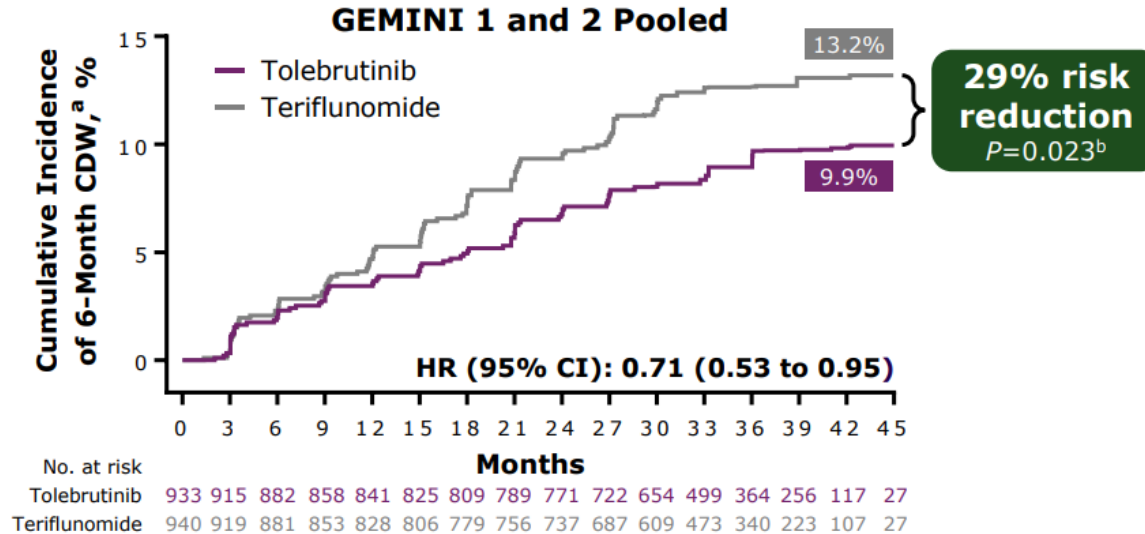
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

GEMINI 1 und 2



Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

GEMINI 1 und 2



CDW= bestätigte Behinderungsprogression

Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

GEMINI 1 und 2

- Phase 3 Studien
 - **Tolebrutinib** (60 mg 1x tgl.) vs. Teriflunomid
 - 1873 Patienten, RRMS, medianes Alter 36 J, medianer EDSS 2,4
- > kein Vorteil von Tolebrutinib gegenüber Teriflunomid in Bezug auf die jährliche Schubrate
- > kein Unterschied bei neuen/sich vergrößernden T2 Läsionen, jedoch mehr neue KM + Läsionen unter Tolebrutinib
- > ABER: signifikante Risikoreduktion für Behinderungsprogression

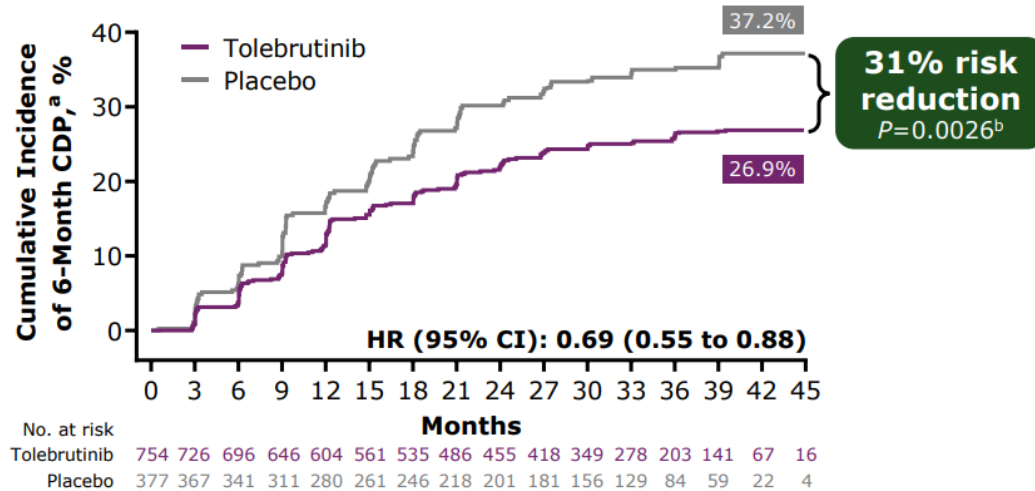
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

HERCULES

- Phase 3 Studie
- **Tolebrutinib** (60 mg 1x tgl.) vs. Placebo
- 1131 Patienten, **SPMS**, medianes Alter 49 J, medianer EDSS 5,5

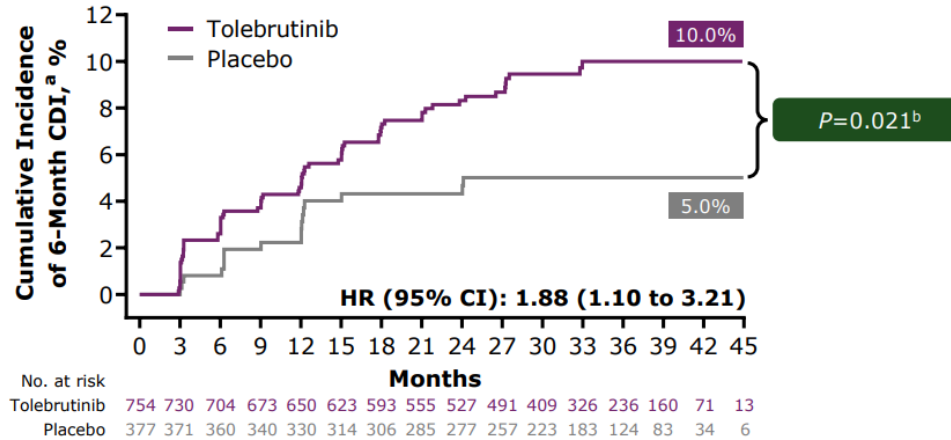
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

HERCULES



Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

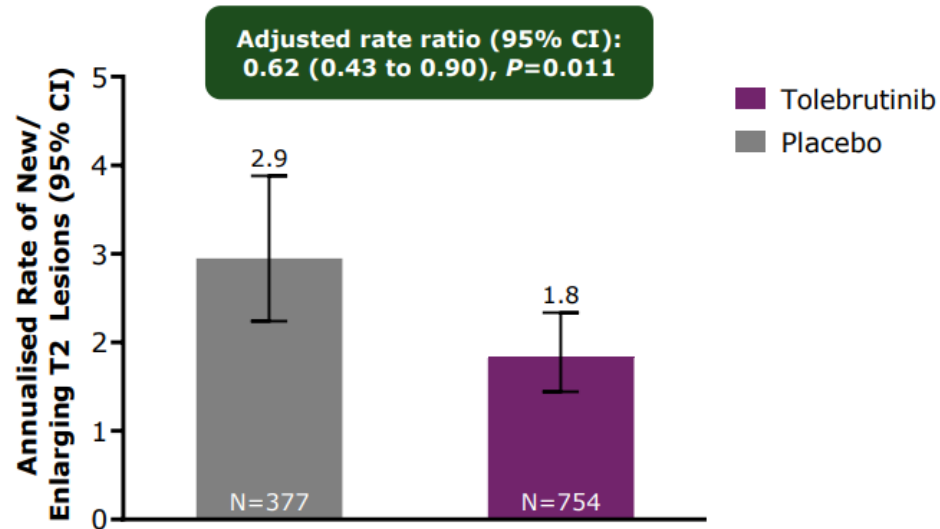
HERCULES



CDI= bestätigte Behinderungsverbesserung

Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

HERCULES



Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

HERCULES

- Phase 3 Studie
- **Tolebrutinib** (60 mg 1x tgl.) vs. Placebo
- 1131 Patienten, **SPMS**, medianes Alter 49 J, medianer EDSS 5,5

-> 31%ige Risikoreduktion bei der Zeit bis zur 6-monatigen Behinderungsprogression

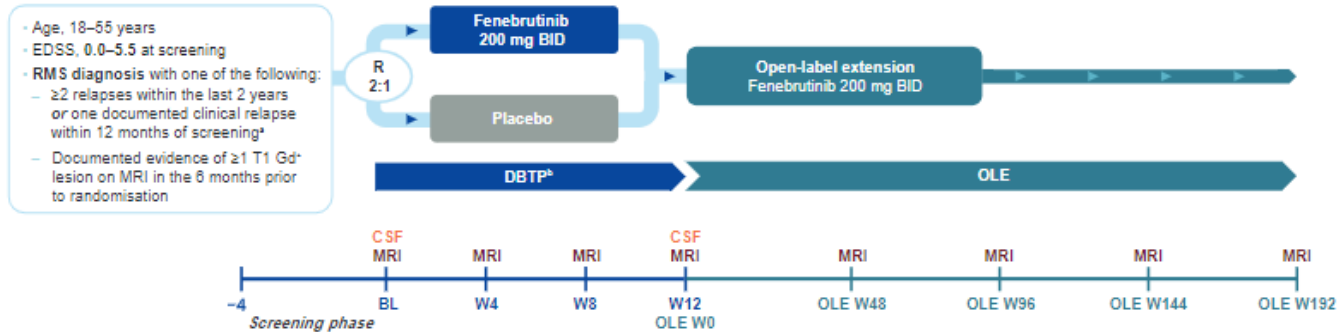
-> Erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine 6-monatige Behinderungsverbesserung zu erreichen

-> Tolebrutinib senkt signifikant die Rate neuer/vergrößernder T2-Läsionen

Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

FENopta

- Phase 2 Studie
- **Fenebrutinib**
- 109 Patienten, RRMS



Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

FENopta

- Phase 2 Studie
- **Fenebrutinib**
- 109 Patienten, RRMS

-> Patienten die ein Jahr lang Fenebrutinib erhielten hatten eine sehr niedrige Krankheitsaktivität und eine gestoppte Krankheitsprogression

-> 96 % waren nach einem Jahr schubfrei und wiesen über 48 Wochen hinweg keine Behinderungsprogression auf

Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

Laufende Phase 3 Studien zu Fenebrutinib

FENhance RRMS

FENtrepid PPMS

Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKI)

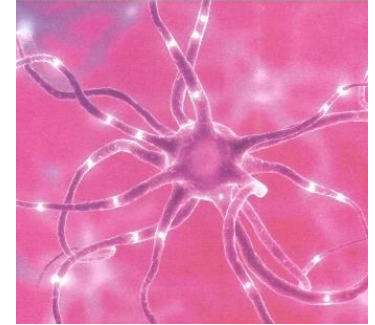
Sicherheit und Nebenwirkungen

- > Lebertoxizität
- > (Respiratorische) Infekte



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

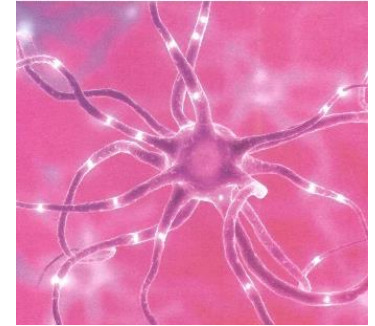
Zusammenfassung



- > deutliche Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahren
- > immer mehr Medikamente mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungen
- > Immuntherapien individuell in enger Absprache mit dem Behandler



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit