

Tolebrutinib: Phase 2b-Studie mit neuem MS-Wirkstoff

Datum: 30.05.2022

Original Titel:

Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Kurz & fundiert

- Wirkstoff Tolebrutinib in Multizentren-Studie zur Dosisfindung
- 12-wöchige überkreuzte Doppelblind-Studie mit 130 Patienten
- 60 mg Dosis am wirksamsten
- Reduktion der Zahl neuer Gadolinium-verstärkter Läsionen
- Dosis-abhängige Wirksamkeit, gute Verträglichkeit

MedWiss - Eine klinische Multizentren-Studie in Nordamerika und Europa untersuchte über 16 Wochen, wie wirksam Tolebrutinib, ein oraler irreversibler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase, die Zahl neuer, aktiver Gehirnläsionen bei schubförmig-remittierender Multipler Sklerose beeinflusste. Die Dosisfindung zeigte 60 mg am effektivsten auf, bei guter Verträglichkeit und Wirksamkeit.

Tolebrutinib ist ein oraler irreversibler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase. Dieses Enzym wird in den B-Lymphozyten und in Zellen wie den Mikroglia gebildet, die wesentlich an den entzündlichen Prozessen bei der Multiplen Sklerose (MS) beteiligt sind. Forscher untersuchten nun in einer klinischen Multizentren-Studie, wie die Wirkung von Tolebrutinib von seiner Dosierung abhing und wie stark sich die Zahl neuer, aktiver Gehirnläsionen unter dieser Behandlung bei schubförmig-remittierender MS entwickelte.

Wirkstoff Tolebrutinib in Multizentren-Studie zur Dosisfindung

Die Studie der Phase 2b wurde über 16 Wochen randomisiert und doppelblind mit Placebo-Kontrolle durchgeführt. Die Studie diente zur Dosisfindung. 40 Zentren in 10 europäischen und nord-amerikanischen Ländern nahmen an der Untersuchung teil. Patienten zwischen 18 und 55 Jahren mit Schüben oder aktiven, Gadolinium-verstärkten Gehirnläsionen konnten teilnehmen. Tolebrutinib wurde in 4 Dosis-Gruppen (5, 15, 30 und 60 mg in einer täglichen Tablette) verabreicht. Die Studie wurde überkreuzt durchgeführt: Kohorte 1 erhielt 12 Wochen lang Tolebrutinib gefolgt von 4 Wochen Placebo, Kohorte 2 erhielt 4 Wochen Placebo gefolgt von 12 Wochen Tolebrutinib.

Die Patienten wurden mit dem bildgebenden Verfahren Magnetresonanztomographie (MRT) zu Beginn und alle 4 Wochen über 16 Wochen hinweg untersucht. Vorrangig wurde die Zahl neuer Gadolinium-verstärkter Läsionen bestimmt, die nach 12 Wochen der Behandlung mit dem Wirkstoff detektiert wurden. Dies wurde im Vergleich zum vorherigen Scan und relativ zur Läsionszahl in der Placebo-Phase der Kohorte 2 untersucht. Außerdem analysierten die Wissenschaftler die Sicherheit

der Behandlung.

12-wöchige überkreuzte Doppelblind-Studie mit 130 Patienten

Zwischen 14. Mai 2019 und 2. Januar 2020 wurden 130 Menschen mit MS in die Studie aufgenommen. Die Teilnehmer erhielten jeweils 5 mg (n = 33), 15 mg (n = 32), 30 mg (n = 33) oder 60 mg (n = 32). 129 Personen (99 %) führten die Studie zu Ende durch. 126 der Teilnehmer wurden in die abschließende Wirksamkeits-Analyse aufgenommen. Nach Behandlungswoche 12 zeigte sich eine Dosis-abhängige Reduktion der Zahl neuer Gadolinium-verstärkter Läsionen (p = 0,03):

- Placebo: 1,03 +/- 2,50 (durchschnittliche Läsionen pro Patient; Standardabweichung)
- 5 mg: 1,39 +/- 3,20
- 15 mg: 0,77 +/- 1,48
- 30 mg: 0,76 +/- 3,31
- 60 mg: 0,13 +/- 0,43

Ein ernstes adverses Ereignis, ein MS-Rückfall mit notwendiger Krankenhauseinweisung, wurde mit der 60 mg-Dosierung berichtet. Das häufigste nicht-ernste adverse Ereignis unter Tolebrutinib war Kopfschmerz:

- 5 mg: 1 von 33 (3 %)
- 15 mg: 3 von 32 (9 %)
- 30 mg: 1 von 33 (3 %)
- 60 mg: 4 von 32 (13 %)

Es traten keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Sicherheitsbedenken auf.

Dosis-abhängige Wirksamkeit, gute Verträglichkeit

Die 12-wöchige Behandlung mit Tolebrutinib führte zu einer Dosis-abhängigen Reduktion der Zahl neuer Läsionen. Die höchste hier getestete Dosierung, 60 mg, erschien dabei am wirksamsten. Die Behandlung wurde gut vertragen. Die Ergebnisse stützen eine Fortführung der Studien in der Phase 3, um die Wirksamkeit der Behandlung mit einer größeren Patientengruppe zu untersuchen.

Referenzen:

Reich, D. S., Arnold, D. L., Vermersch, P., Bar-Or, A., Fox, R. J., Matta, A., Turner, T., Wallström, E., Zhang, X., Mareš, M., Khabirov, F. A., Traboulsee, A., Grand'Maison, F., Jacques, F., Traboulsee, A., Tyblova, M., Meluzinova, E., Ampapa, R., Valis, M., ... Robertson, D. (2021). Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 20(9), 729-738. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00237-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00237-4)