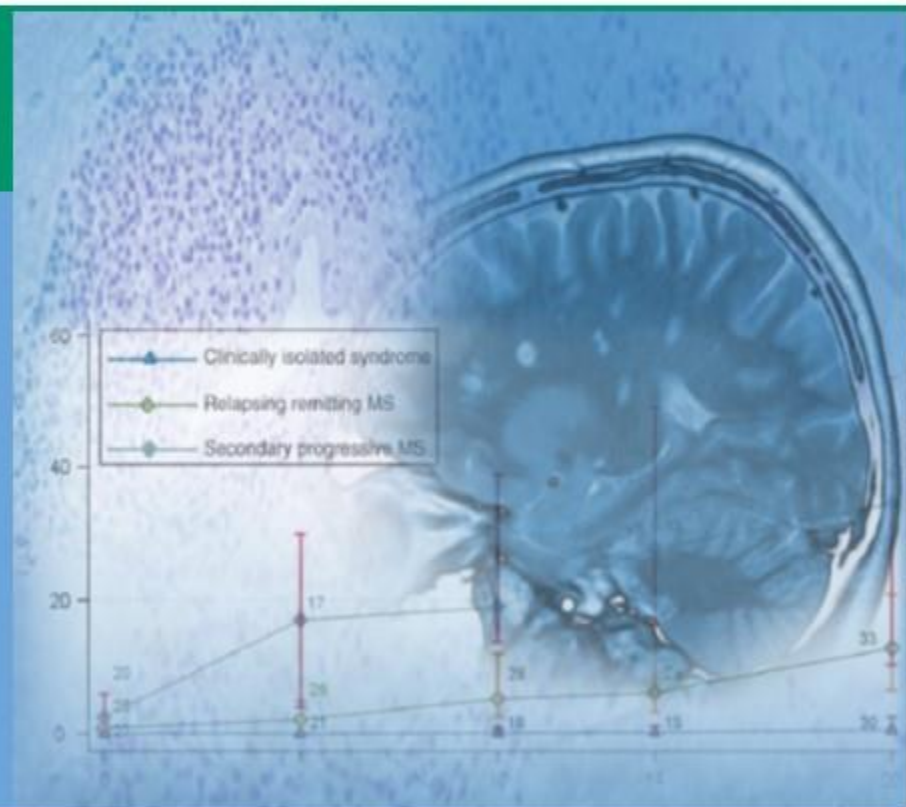


Aktuelle MS-Therapien in der Schweiz - Überblick über die Möglichkeiten der vorhandenen und kommenden (?) Immuntherapien

Dr. med. Anke Salmen
Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital Bern
anke.salmen@insel.ch



Verschiedene Erkrankungsverläufe

Schubförmiger Verlauf

Progressiver Verlauf

Schubförmig

Sekundär
progressiv

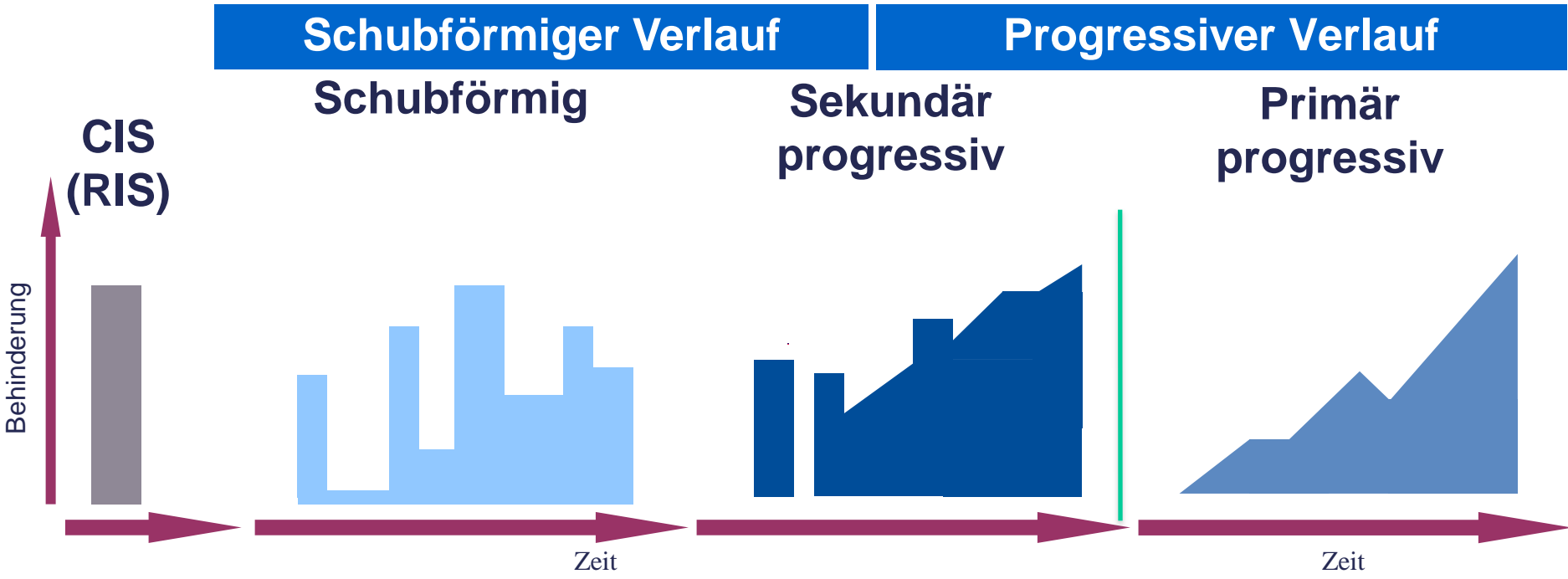
Primär
progressiv

CIS
(RIS)

Behinderung

Zeit

Zeit



Verschiedene Erkrankungsverläufe

Schubförmiger Verlauf

Progressiver Verlauf

Schubförmig

Sekundär
progressiv

Primär
progressiv

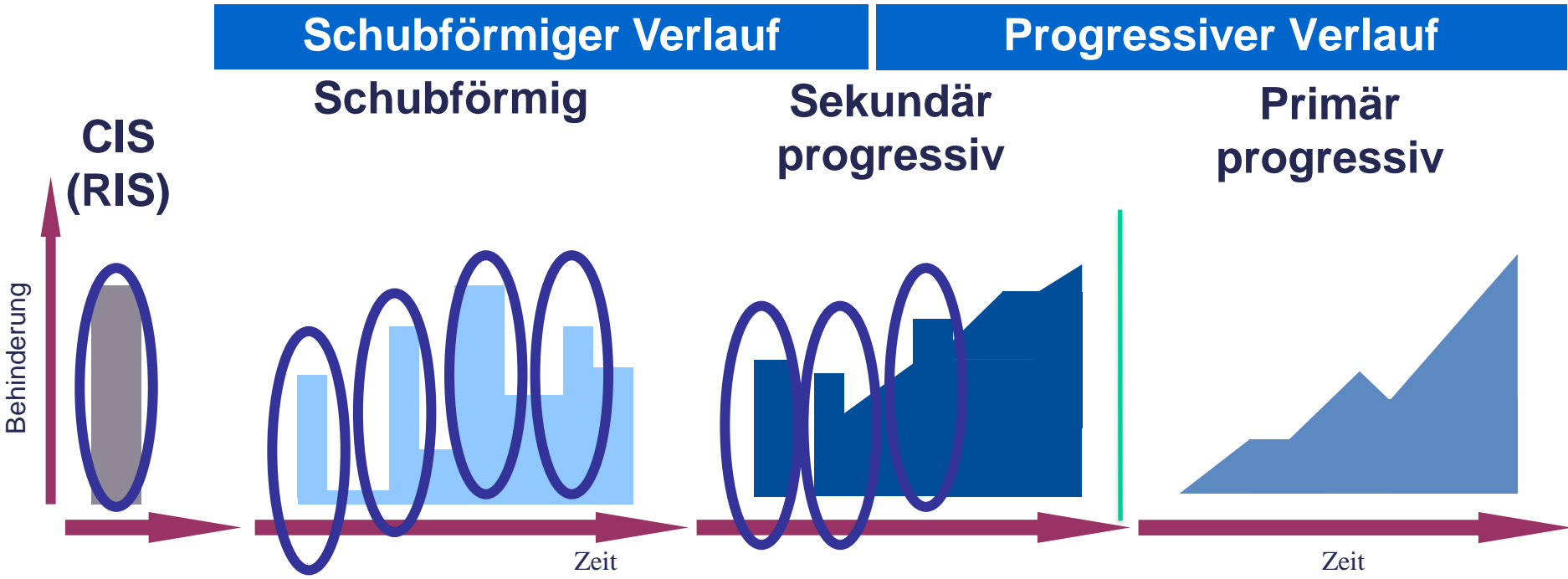
CIS
(RIS)

Behinderung

Zeit

Zeit

Schubtherapie!



Schubtherapie!

Warum?

Konzept des Behinderungszuwachses durch Schübe:

- Akkumulation von Behinderung (EDSS) durch bleibende Schäden nach einem Schub:
 - 42% steigen bleibend um ≥ 0.5 EDSS Punkte
 - 28% steigen bleibend um ≥ 1.0 EDSS Punkte

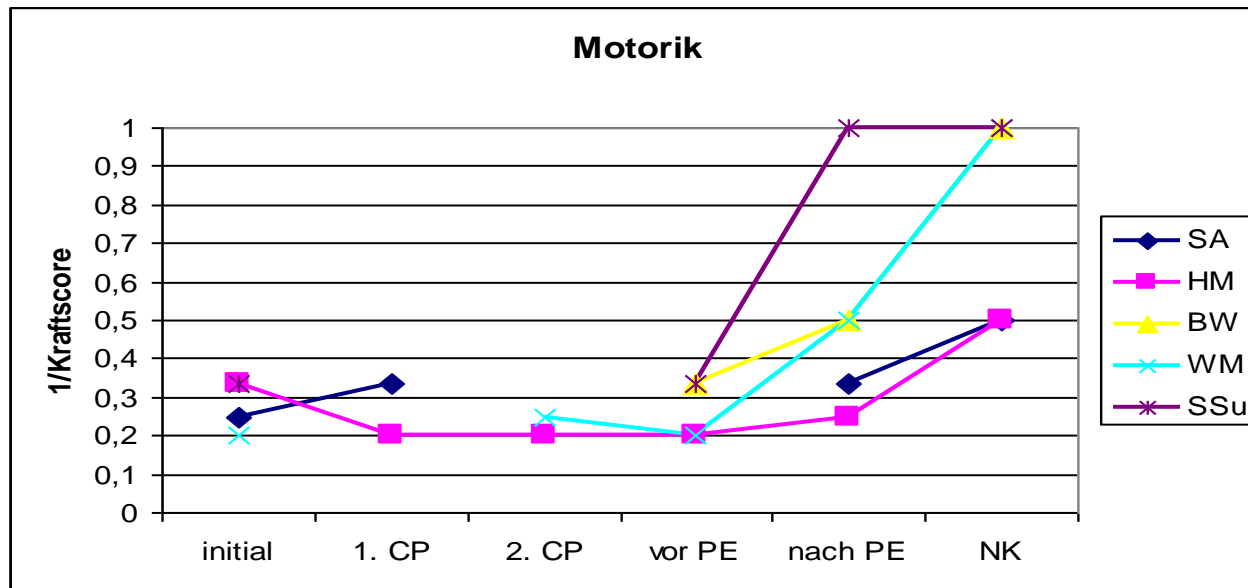
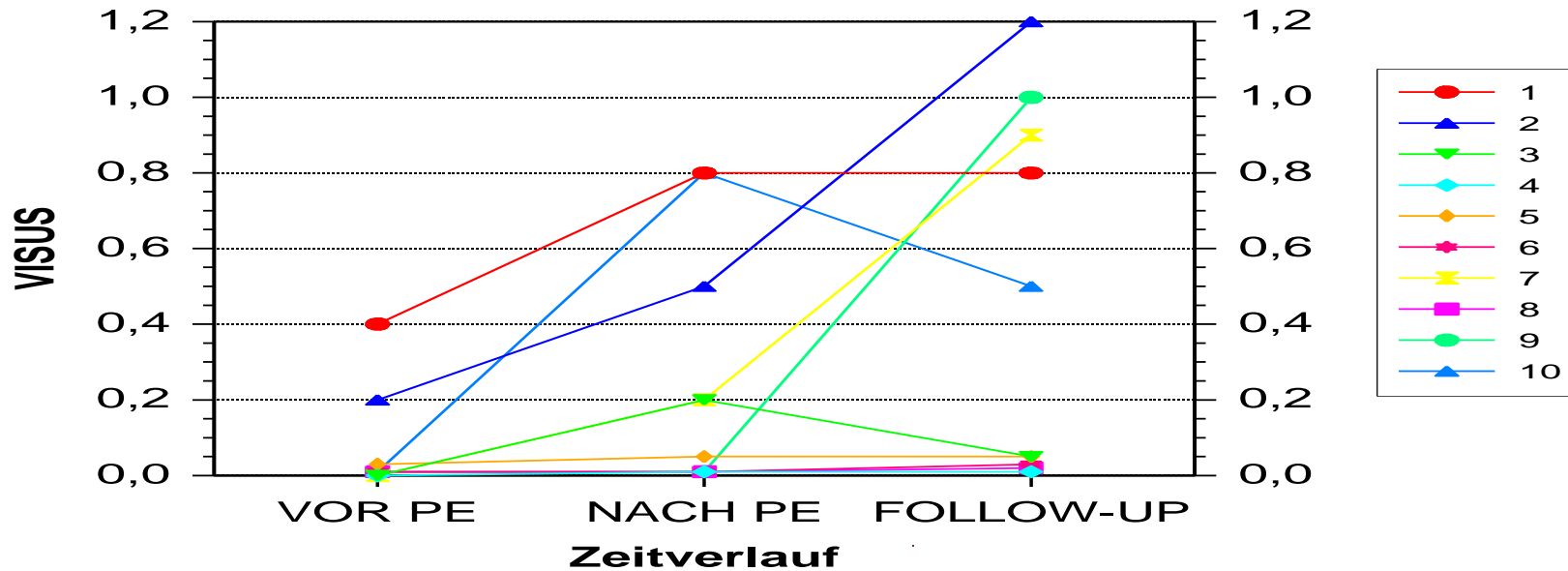
Schubtherapie!

Wie?

Akuttherapie des Schubes

- Hochdosierte Steroide: Methylprednisolon i.v. 1g über 3-5 Tage, ggfs. mit Wiederholung
- Bei unzureichender Wirksamkeit: Plasmaaustauschverfahren

Erfolgsaussichten der Plasmapherese?



Ca. 2/3 mit guter bis sehr guter Verbesserung

Erfolgsaussichten der PE?

- Weitere Bestätigungen:
 - IA: 53 von 60 Patienten mit relevanter Verbesserung, keine Änderung bei 6 Patienten, 1 mit Verschlechterung
 - Response Rate 88%
 - Effekt etwa ab der 3. Behandlung, 87.5% mit peripherem Zugang
 - PE: 65 von 90 Patienten mit relevanter Verbesserung
 - Response Rate 72.2%

Erfolg vorhersagbar?

- Positive Prädiktoren:
 - Klar schubförmige Verläufe (CIS, RRMS)
 - Kontrastmittelaufnahme im MRI
 - EDSS max. 5.0 vor PE
 - (Typ II Muster)

 - **ZEITFAKTOR!**
 - Max. 6 Wochen nach Beginn der Symptomatik
- Cave: kein Langzeitschutz durch PE!

Akuttherapie - Schema

**Schubschwere,
vorheriges
Ansprechen
auf Steroide**

**Steroidpuls: 1g
Methylprednisolon i.v.
über 3-5 Tage oder:
Primärer Entscheid zur
Plasmapherese (ggf.
Immunadsorption)**

**Ansprechen
nach 1- max. 2
Wochen**

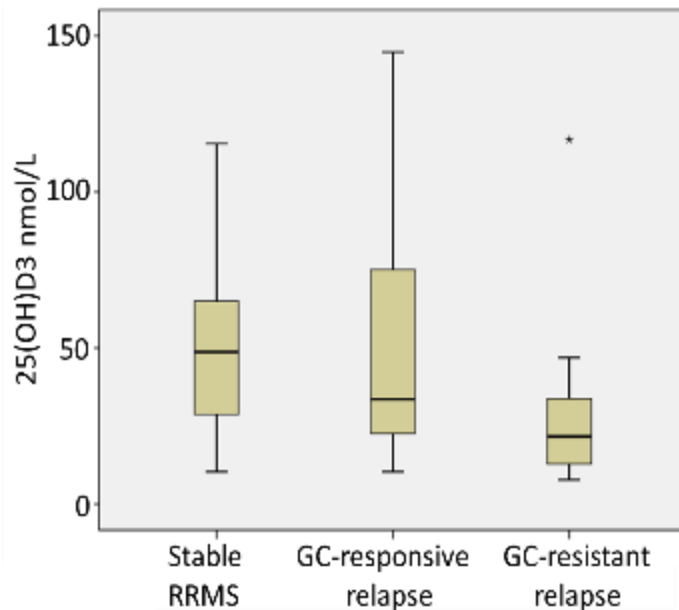
**Erneuter Steroidpuls: 2g
Methylprednisolon i.v.
über 3 Tage oder:
Plasmapherese (ggf.
Immunadsorption)**

**Ansprechen
nach 1- max. 2
Wochen**

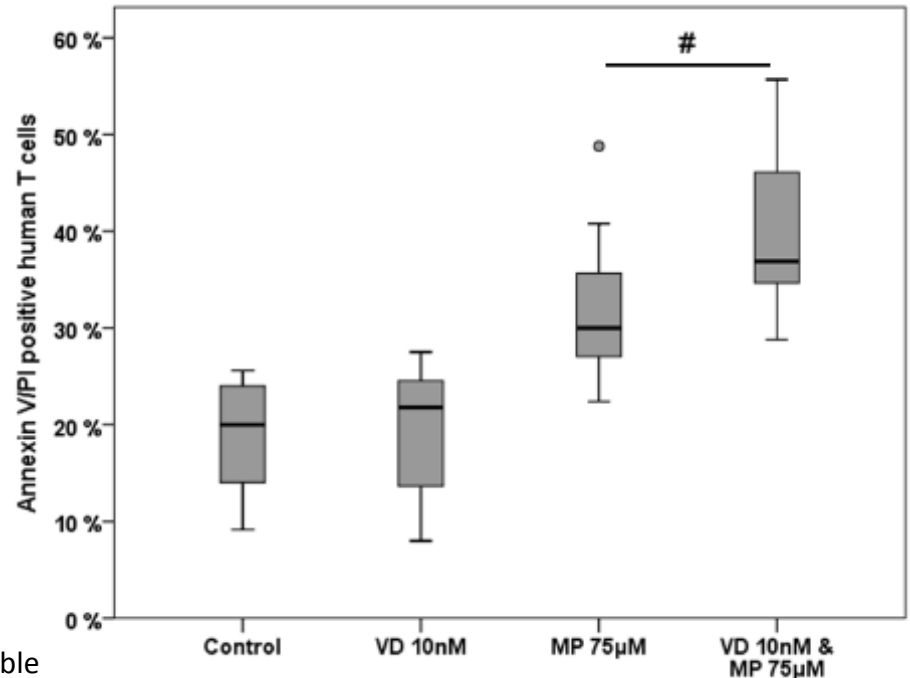
**Plasmapherese (ggf.
Immunadsorption)
Zeitfenster bis max.
8 Wo. nach Beginn**

Vitamin D?

- Vitamin D Spiegel haben Einfluss auf die Wirkung von MS-Therapeutika (v.a. gezeigt für Interferon-beta)
- Experimentelle Daten weisen möglicherweise auf Zusammenhänge zwischen Kortisonansprechen und Vitamin D hin

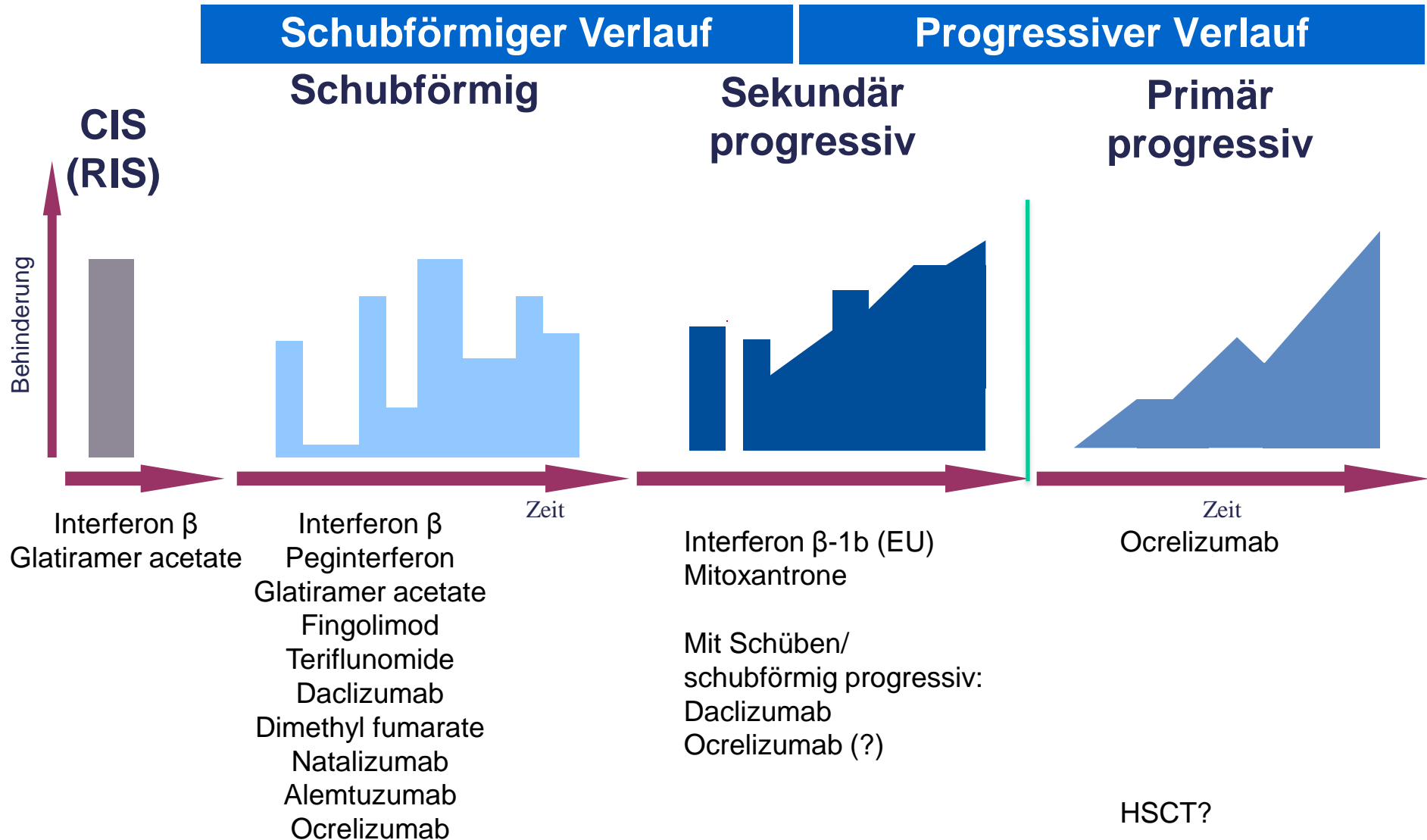


Reduced VD serum levels in glucocorticosteroid-resistant MS; Stable MS n=56, GC responsive relapse n=30, GC resistant relapse n=23, Mann Whitney U-test: #<0.01, ##<0.001; immunoassay



In vitro measurement of apoptosis in human T cells indicating supraadditive effects of vitamin D

Verschiedene Erkrankungsverläufe - Verschiedene Therapien



Verschiedene Erkrankungsverläufe - Verschiedene Therapien

- Mittlerweile Vielzahl von Therapien
- Sicherheitsprofile/ Nebenwirkungen zu bedenken

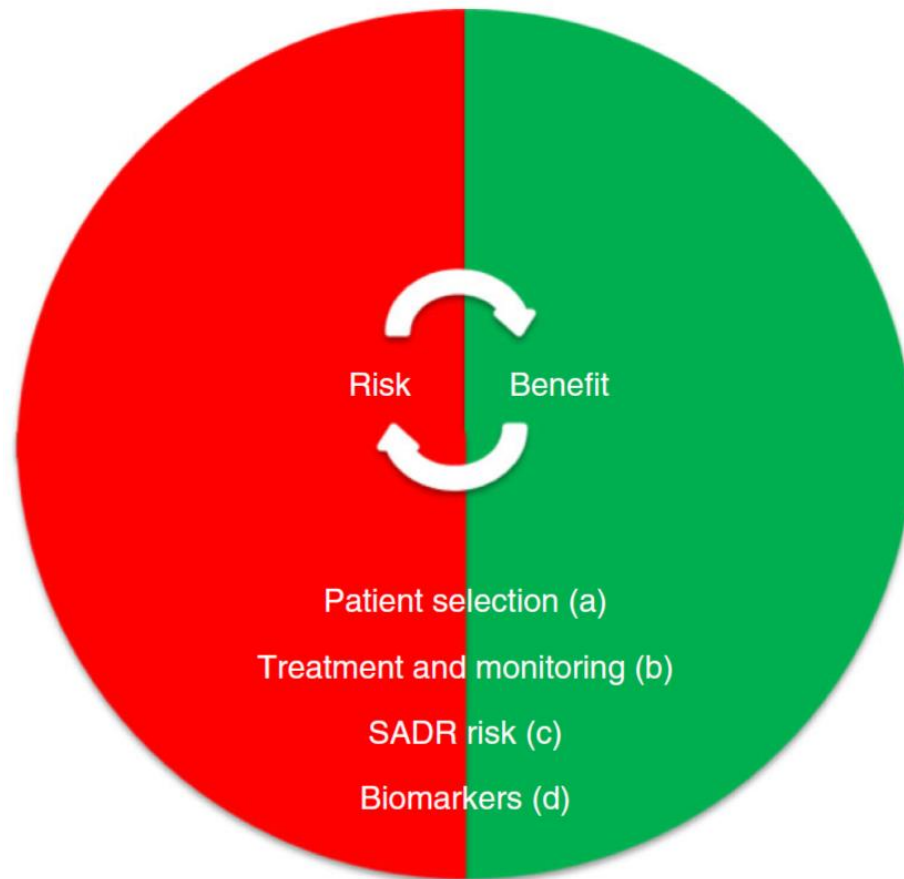
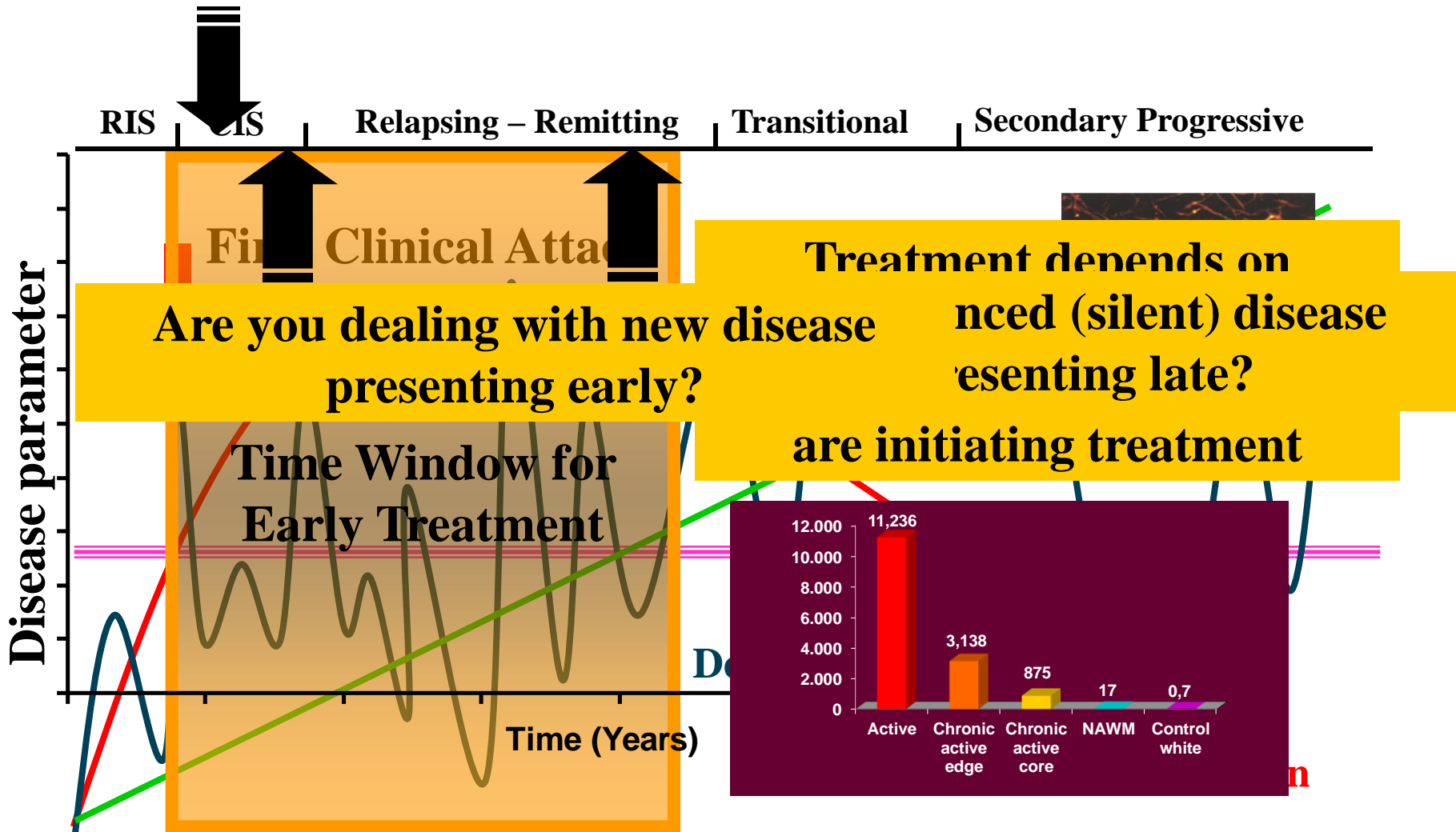


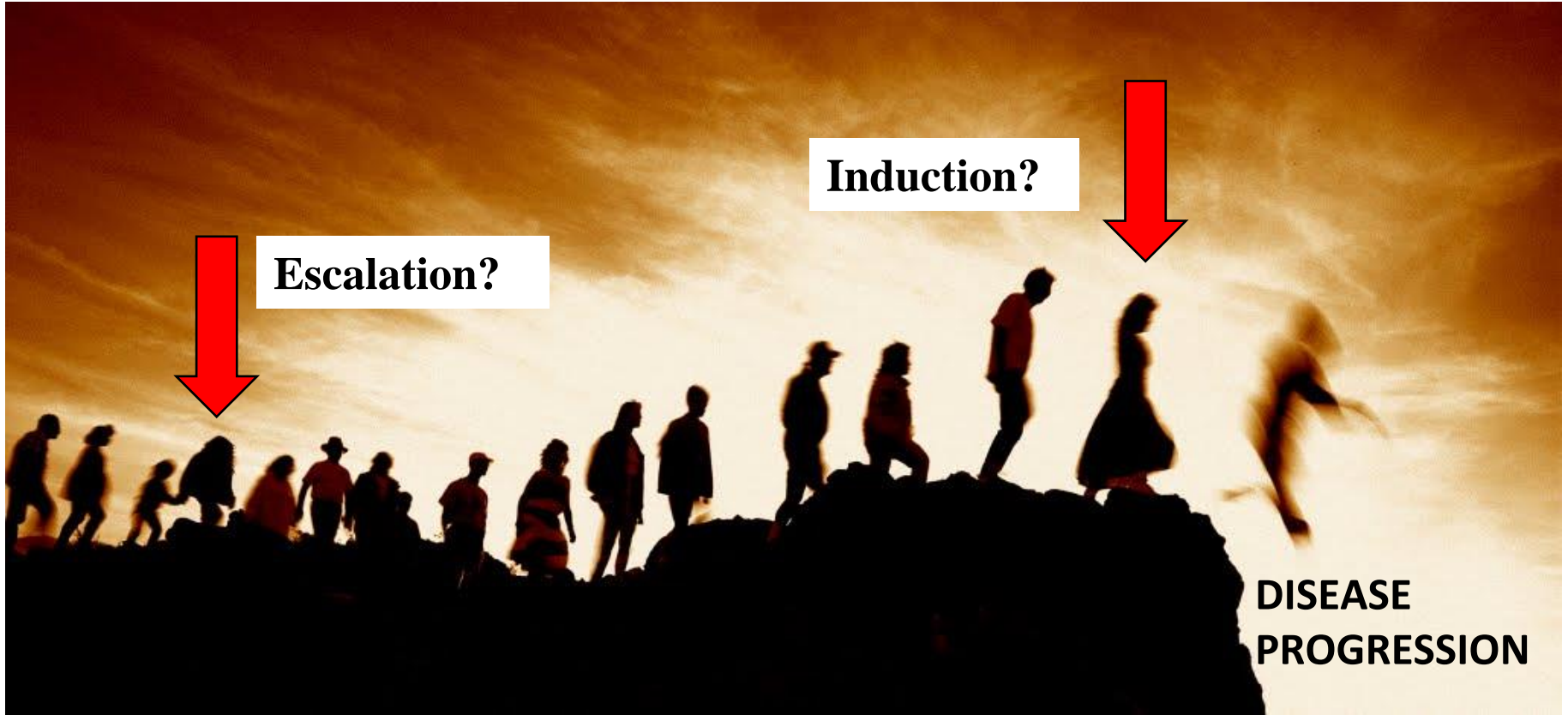
Fig. 1. Factors of risk–benefit assessment.

Verschiedene Erkrankungsverläufe - Verschiedene Therapien

... verschiedene Konzepte

Erkrankungsverlauf





Escalation?

Induction?

**DISEASE
PROGRESSION**

Leitlinien (D)

Indikation	CIS ¹	RRMS ¹	
Verlaufsmodifizierende Therapie	hochaktive Verlaufsform	1. Wahl: - Alemtuzumab - Dimethylfumarat - Natalizumab - Siponimod - Teriflunomid - Fingolimod - Ozanimod - Cladribin - Mitoxantron - Cyclophosphamid - Plasmaexzelle	1. Wahl: - Dimethylfumarat - Siponimod - Teriflunomid - Fingolimod - Ozanimod - Cladribin - Mitoxantron - Cyclophosphamid - Plasmaexzelle
Schubtherapie	1. Wahl	- Plasmaseparation - Methylprednisolonpuls	- Plasmaseparation - Methylprednisolonpuls

Aber weitere Faktoren:

- Familienplanung, Lebensqualität...
- Welches Medikament für wen?

¹ Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe

² Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

³ zugelassen, wenn Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

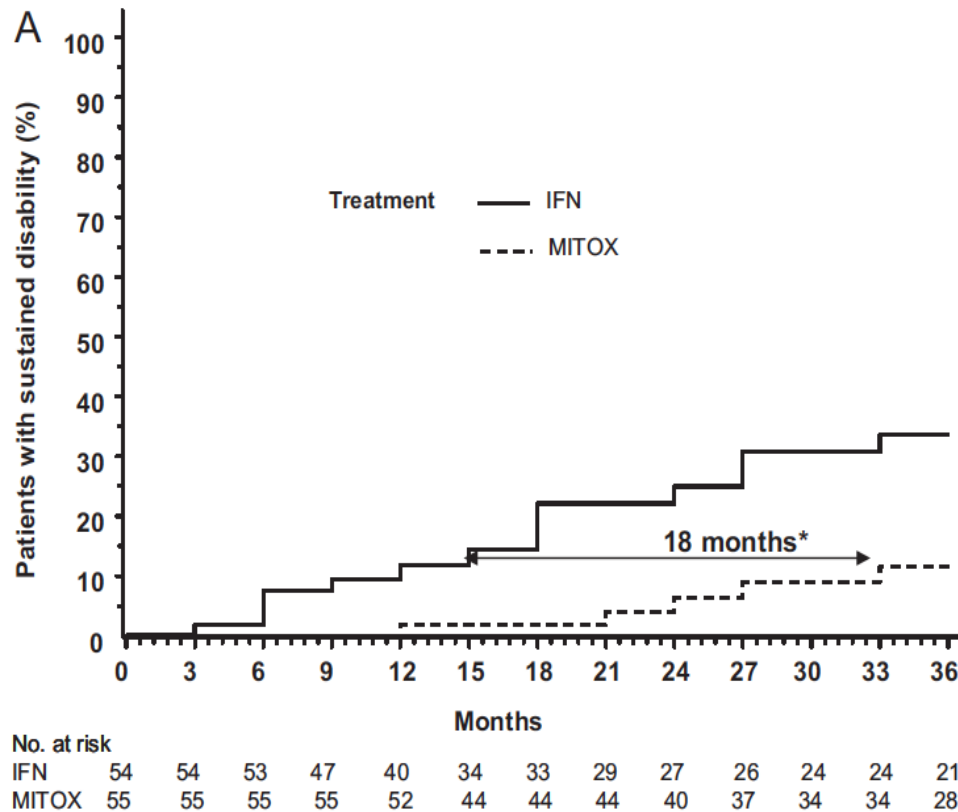
⁴ Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

⁵ zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

“Alte” Substanzen: Induktion vs. Eskalation

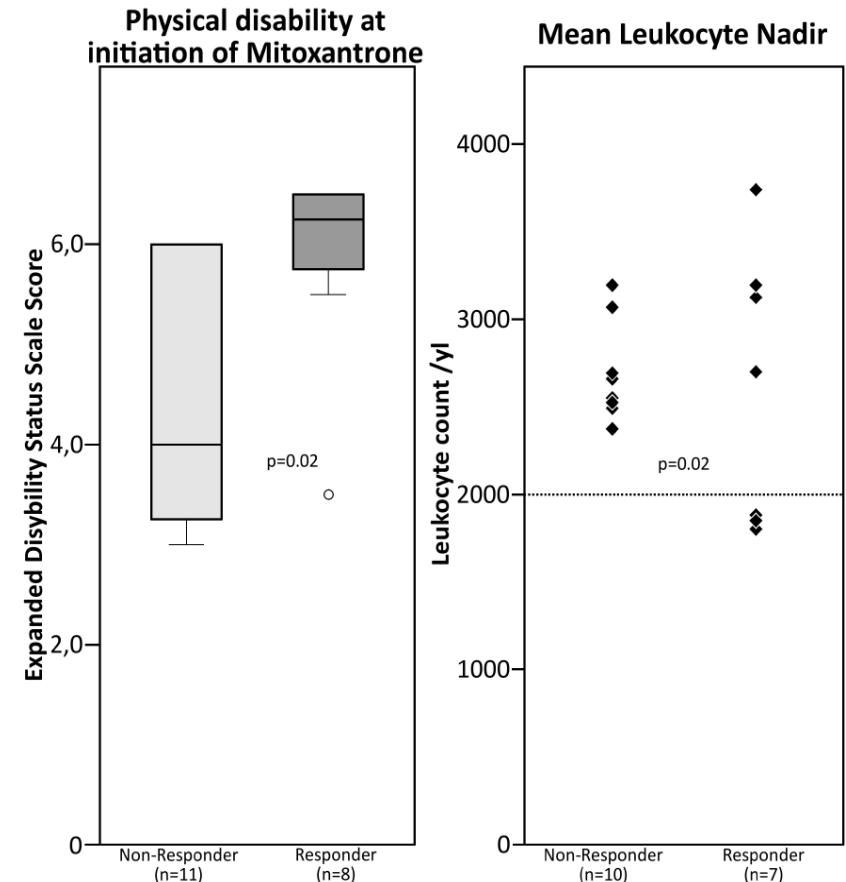
Induction

Mitoxantrone prior to IFNB1b



Escalation

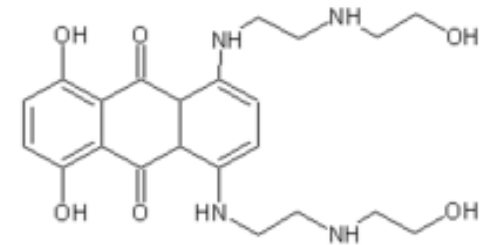
Mitoxantrone: *neurocognitive* function in SPMS



Mitoxantron (MX):

Nebenwirkungsprofil:

- Kardiotoxizität
- gonadale Dysfunktion
- Therapie-assoziierte Leukämie



→ Begrenzung der Kumulativ-Dosis **140mg/m² KOF**

Methods and results: In a retrospective meta-analysis from six centres, we observed six cases of acute myeloid leukaemia (AML) (incidence 0.41% for patients with mean follow up after end of treatment of 3.6 years, $n = 1.156$; incidence 0.25% for all patients, $n = 2.261$). Potential influencing factors such as myelotoxic or glucocorticosteroid pretreatment/cotreatment were present in all but one case of TRAL. Between 1990 and 2010, 11 cases of TRAL were reported to the Drug Commission of the German Medical Association (estimated risk of 0.09–0.13%).

frequency of patients experiencing cardiac dysfunction of milder forms after mitoxantrone therapy was 4.1% (26 patients) among all patients. Analyses of the risk for cardiotoxicity revealed that cumulative dose exposure was the only statistically relevant risk factor associated with cardiac dysfunction.

“Alte” Substanzen

Interferon-beta Präparate

Avonex, Betaferon, Extavia, Plegridy, Rebif

Glatirameracetat

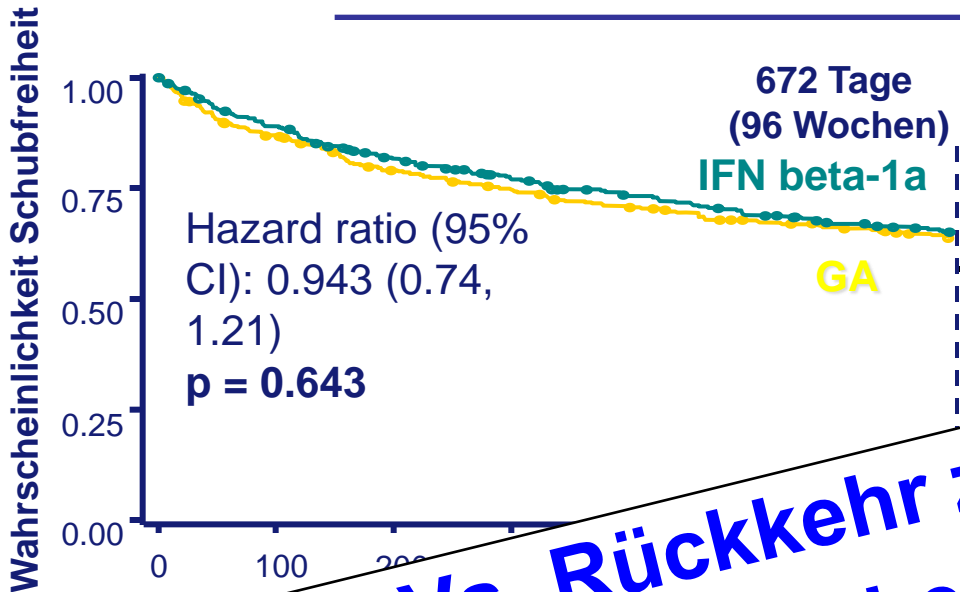
Copaxone 20mg, Glatiramyl, neu(er) Copaxone 40mg 3/Wo.

Gutes Sicherheitsprofil, Verträglichkeit variiert (adaptiert?)
Keine Bedenken zu Schwangerschaft etc.

Mittlerweile auch:

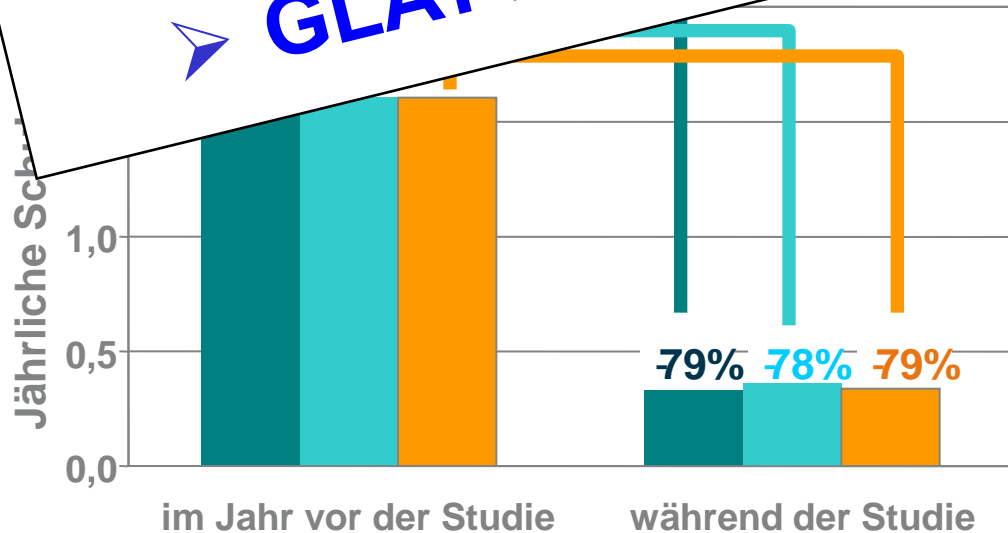
Dimethylfumarat (Tecfidera: Lymphozyten, Magen-Darm NW),
Fingolimod (Gilenya: Lymphozyten, Herz, Haut, Auge),
Teriflunomid (Aubagio: Leber, Blutdruck, Haare, Magen-Darm
NW, Zytopenien)

„Welches Medikament ist stärker?“



❖ REGARD IFN β 1a44 μ g vs. GA
Zeit zum ersten Schub relativ

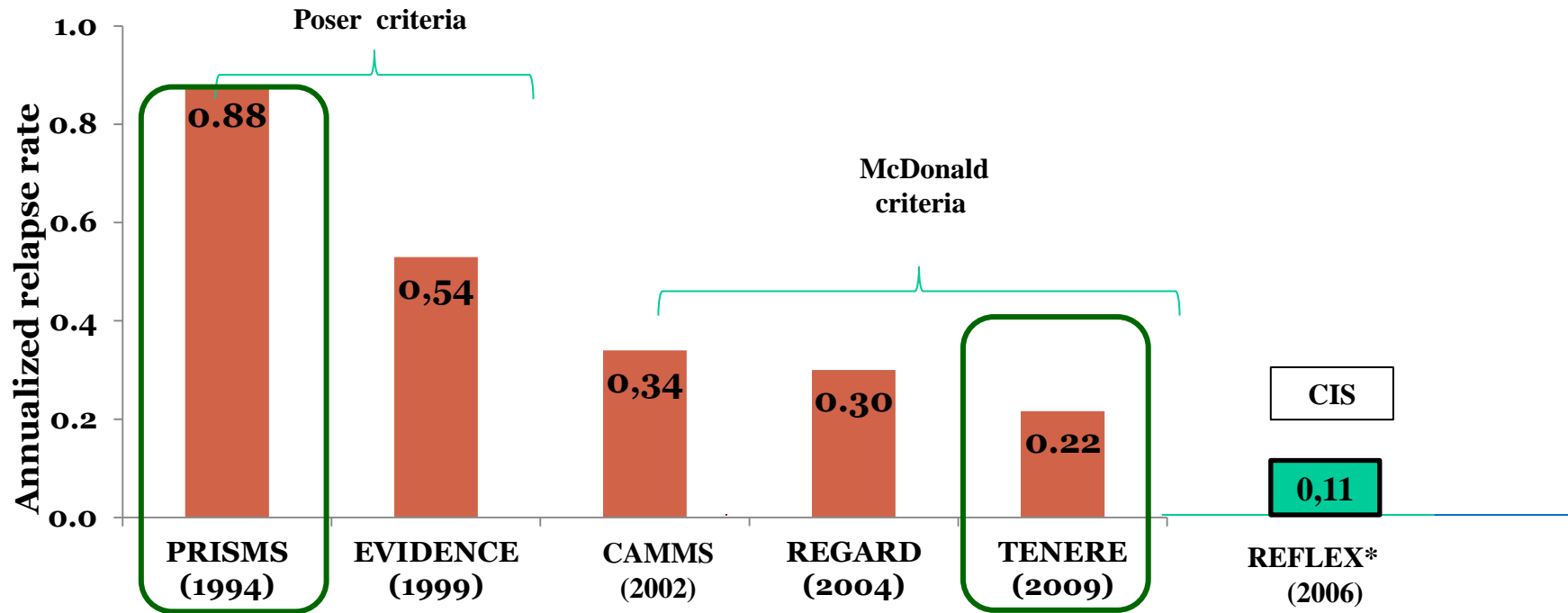
**Vs. Rückkehr zum Mittelwert
GLAT-Ansprecher/IFN-Ansprecher?**



BEYOND IFN β 1b
250/500 μ g vs. GA
Kein Unterschied
Schubratenreduktion

O'Connor et al., Lancet Neurol 2009,8:889

Relapse rates with IFN β 1a sc in different trials

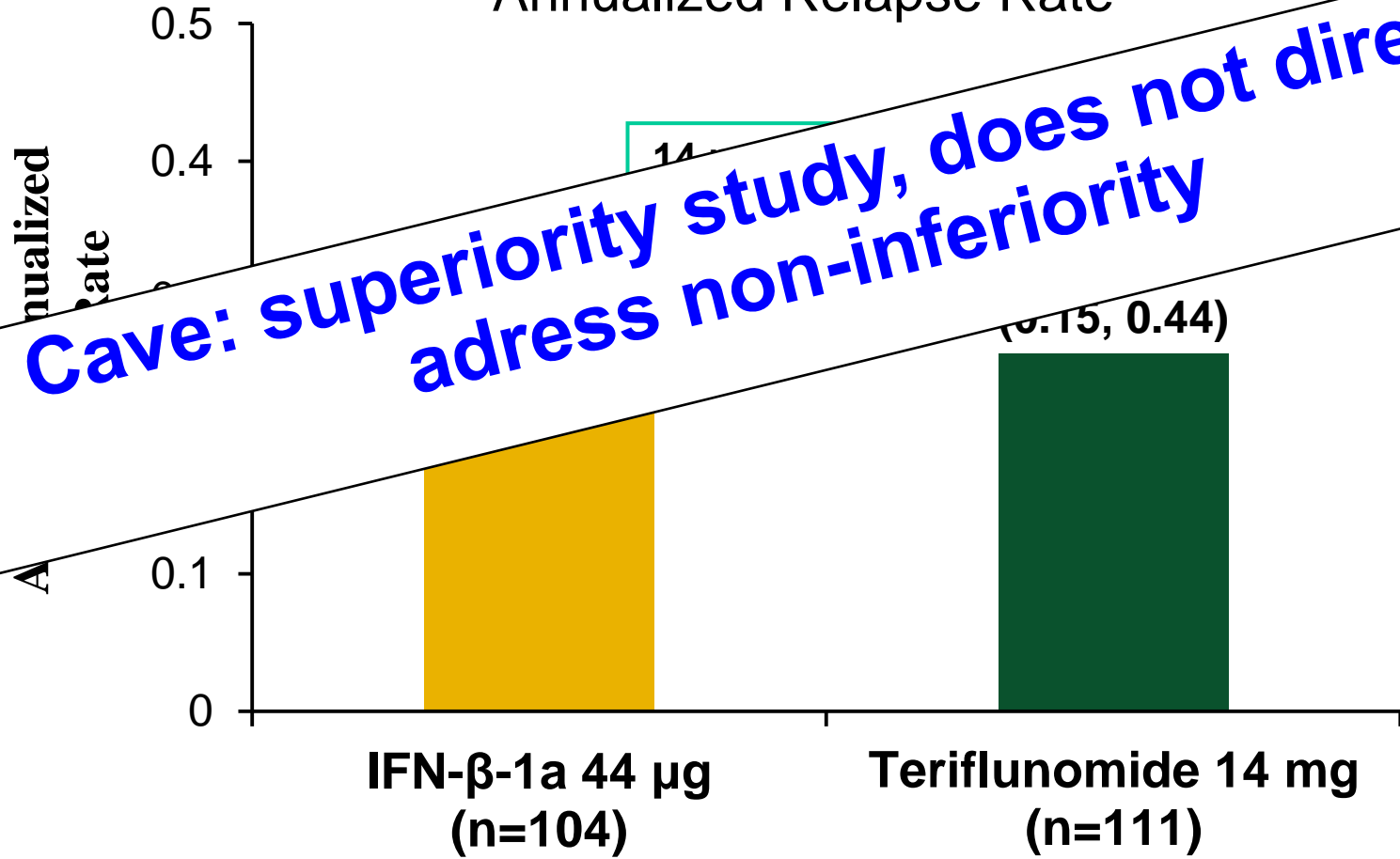


RRMS	PRISMS Rebif vs Pl	EVIDENCE Rebif vs Avonex	CAMMS Alem vs Rebif	REGARD GA vs Rebif	TENERE Terif 14 vs Rebif
Relapse Rate Before The Treatment	3 rlp / 2 years	2,6 relapses/ 2 yrs			1,2 rlp / 1 yr 1,7 rlp / 2 yrs
ARR (REBIF)	0,88	0,54	0,34	0,30	0,22

REFLEX (CIS)	Baseline EDSS 1,5	Disease duration before the treatment is 57 days	ARR 0,11
--------------	-------------------	--	----------

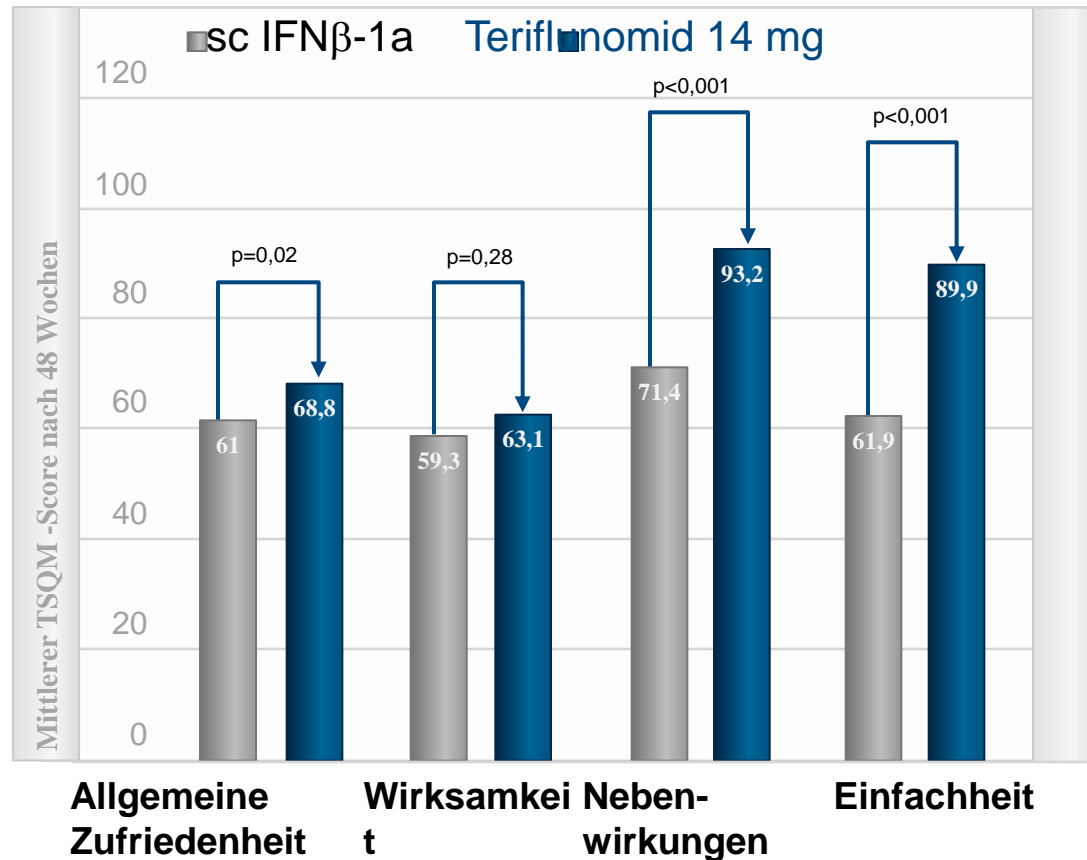
Similar annualized relapse rates for Teriflunomide 14 mg and IFN- β -1a s.c.

Annualized Relapse Rate



Cave: superiority study, does not directly address non-inferiority

Teriflunomid: Behandlungszufriedenheit

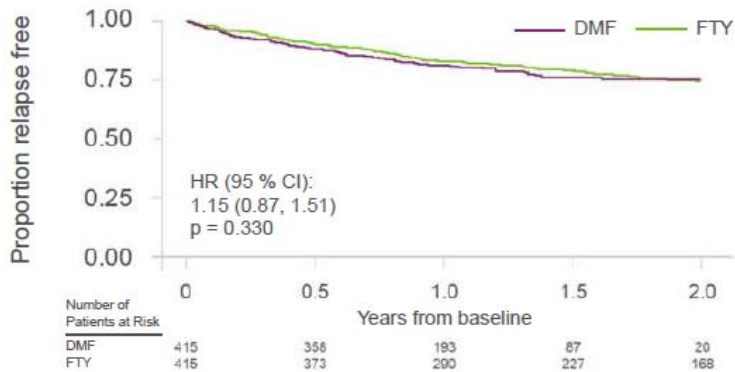


TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
Vermersch P et al. ACTRIMS 2012, Mult Scler 2012;18:(S3)S5-S23,p9 ;
<http://cmsc.omnibooksonline.com/2012/index.html>

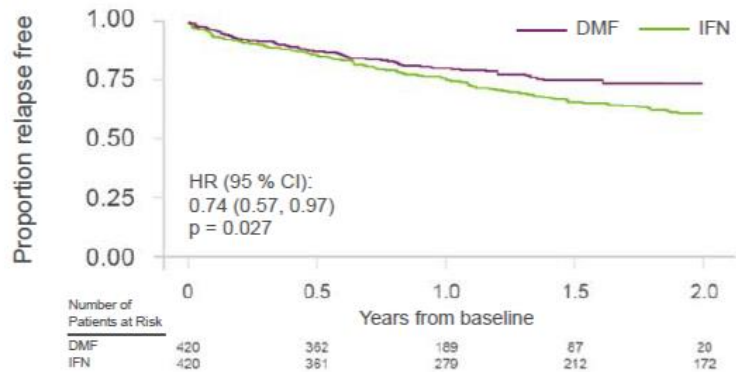
Vergleich von Immuntherapien

Comparative Analysis of Time to First Relapse in DMF-treated patients relative to propensity matched patients on other therapies

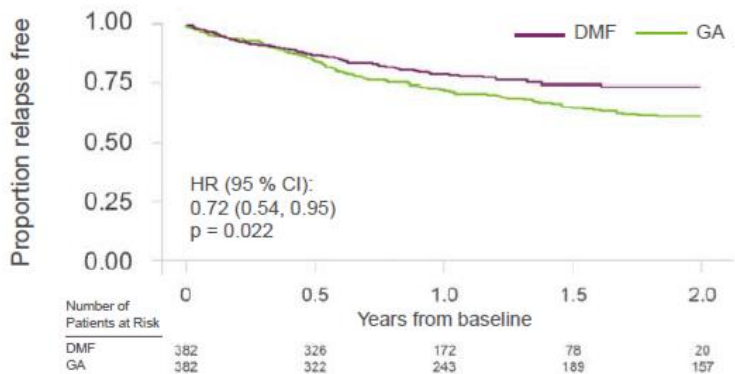
Time to first relapse (DMF vs FTY)



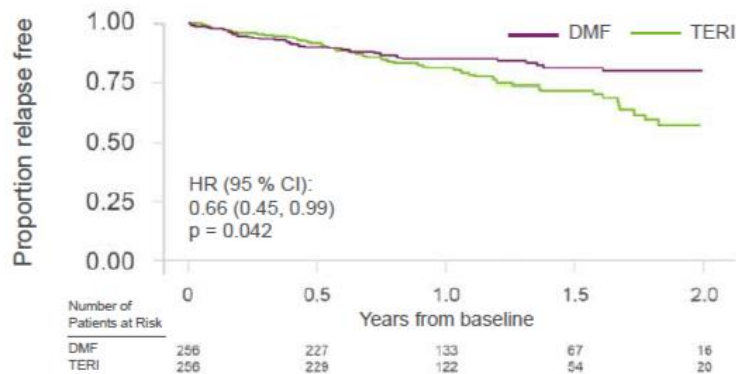
Time to first relapse (DMF vs IFN)



Time to first relapse (DMF vs GA)



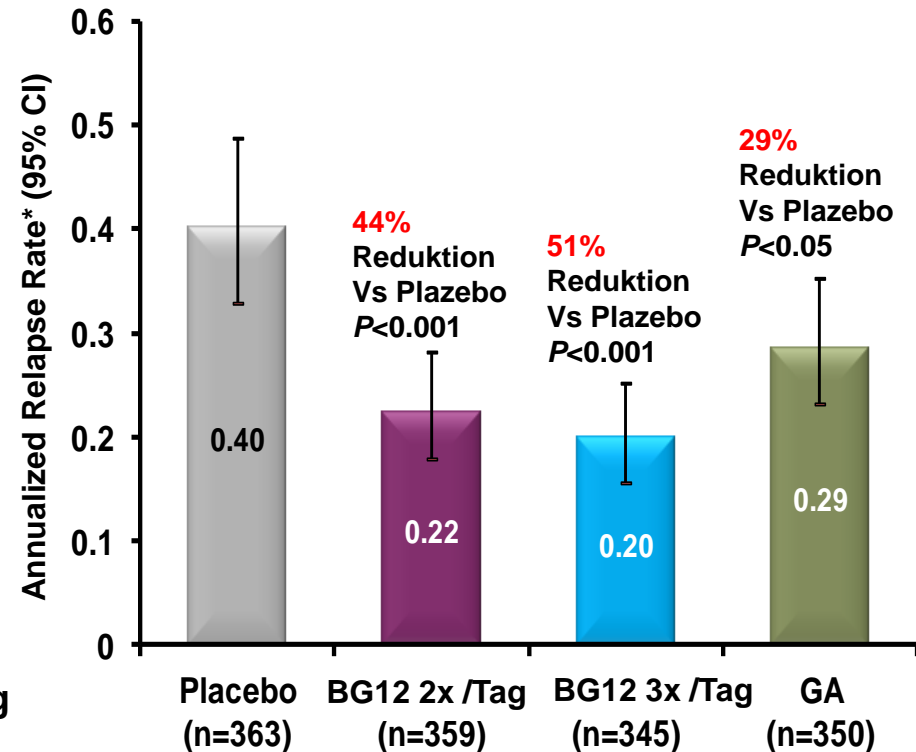
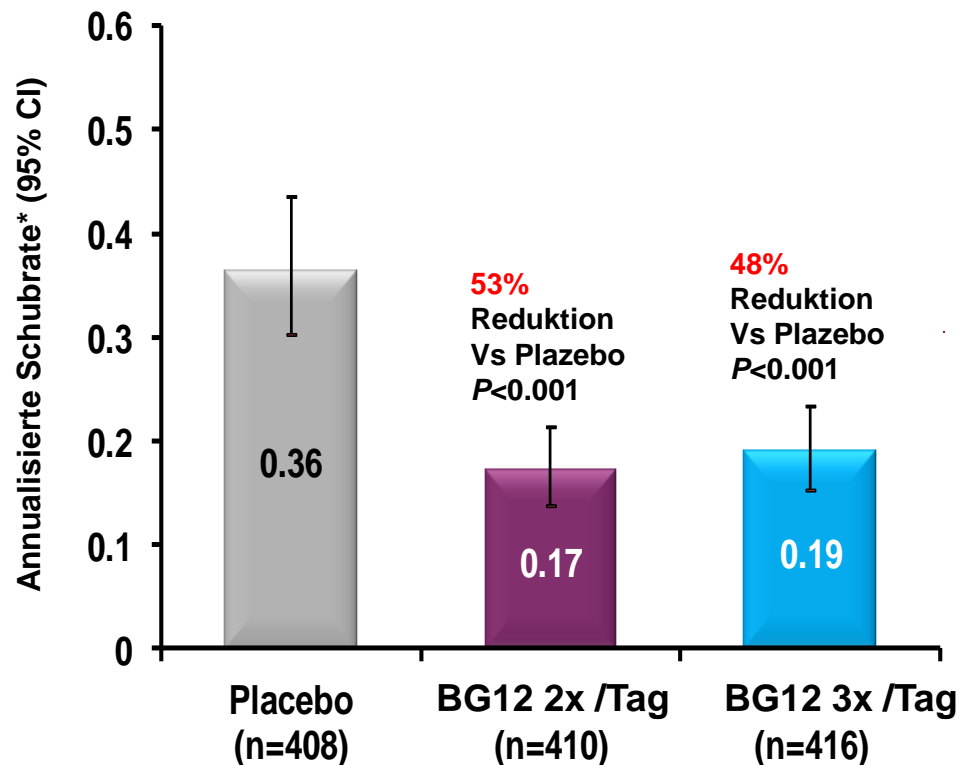
Time to first relapse (DMF vs TERI)



Dimethylfumarat: jährliche Schubrate

DEFINE

CONFIRM



*Annualized relapse rate calculated with negative binomial regression, with prespecified adjustment for baseline EDSS score (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40 years), region, and number of relapses in the 1 year prior to study entry; data after switch to alternative MS therapy were excluded; CI=confidence interval; EDSS=Expanded Disability Status Scale. Gold R et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-1107; Fox R et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-1197.

Tecfidera[®] (Dimethylfumarat): Bei einer Patientin mit schwerer und lang anhaltender Lymphopenie trat eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auf.

Erster Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie

- 4,5 Jahre DMF
- 3,5 Jahre schwere Blutveränderungen („Lymphopenie“)
- Patientin an Lungenentzündung verstorben

- (bisher 5 Fälle weltweit)

→ im ersten Jahr **6-8 wöchentlich** großes Blutbild, dann alle 3 Monate (Therapiehandbuch Kompetenznetz MS <http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/>)

Therapie-assoziierte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Natalizumab (Nat)	Fingolimod (FTY)	Dimethylfumarat (DMF)
698 Fälle (Biogen, 12/2016)	3 (nur Fälle ohne Nat- Vortherapie, Novartis, 11/2015)	5 (nur Fälle unter Tecfidera®, exkl. Mischsubstanzen, Biogen, 2017)

Therapie-assoziierte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bei Natalizumab

		Anti-JCV-Antikörper-Status				
		Negativer Antikörper-Status		Positiver Antikörper-Status		
		PML-Risikoabschätzung pro 1.000 Patienten				
		Patienten ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva				Patienten mit Vorbehandlung mit Immunsuppressiva
		Ohne Anti-JCV-Antikörper-Index ^f	Anti-JCV-Antikörper-Index ≤ 0,9	Anti-JCV-Antikörper-Index > 0,9 ≤ 1,5	Anti-JCV-Antikörper-Index > 1,5	
Natalizumab Exposition						
0,1/1.000 Patienten	1 – 12 Monate	0,1 (1/10.000)	0,1 (1/10.000)	0,1 (1/10.000)	0,2 (1/5.000)	0,3 (1/3.333)
	13 – 24 Monate	0,6 (1/1.667)	0,1 (1/10.000)	0,3 (1/3.333)	0,9 (1/1.111)	0,4 (1/2.500)
	25 – 36 Monate	2 (1/500)	0,2 (1/5.000)	0,8 (1/1.250)	3 (1/333)	4 (1/250)
	37 – 48 Monate	4 (1/250)	0,4 (1/2.500)	2 (1/500)	7 (1/143)	8 (1/125)
	49 – 60 Monate	5 (1/200)	0,5 (1/2.000)	2 (1/500)	8 (1/125)	8 (1/125)
	61 – 72 Monate	6 (1/167)	0,6 (1/1.667)	3 (1/333)	10 (1/100)	6 (1/167)

Je nach Risikogruppe: standardisiertes Assessment der PML:

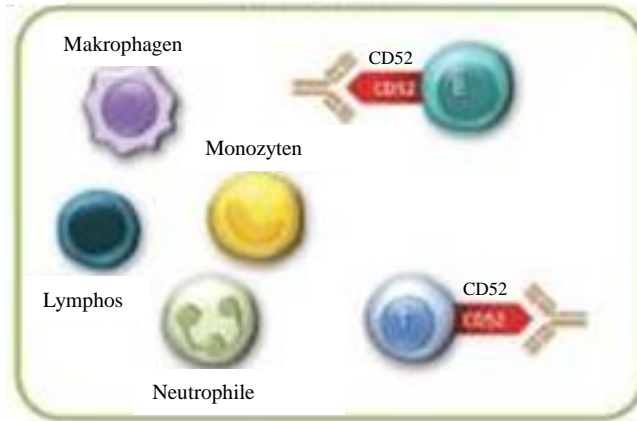
6-monatlich der Anti-JCV-AI

MRI Kontrollen mindestens 12-, bis zu 3-monatlich durchzuführen

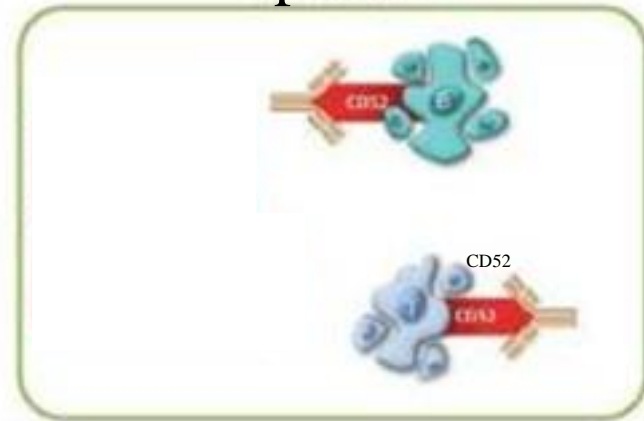
Alemtuzumab

Wirkmechanismus

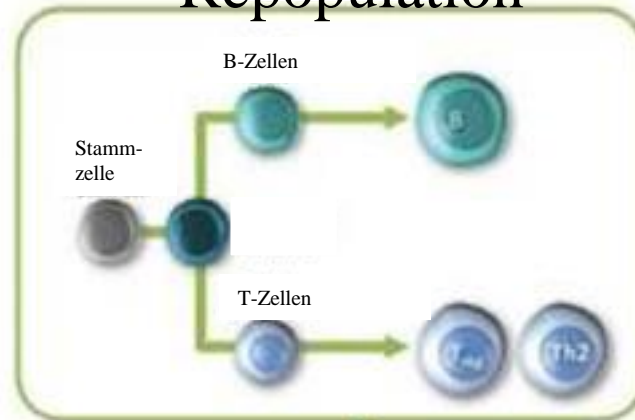
Erkennen



Depletion

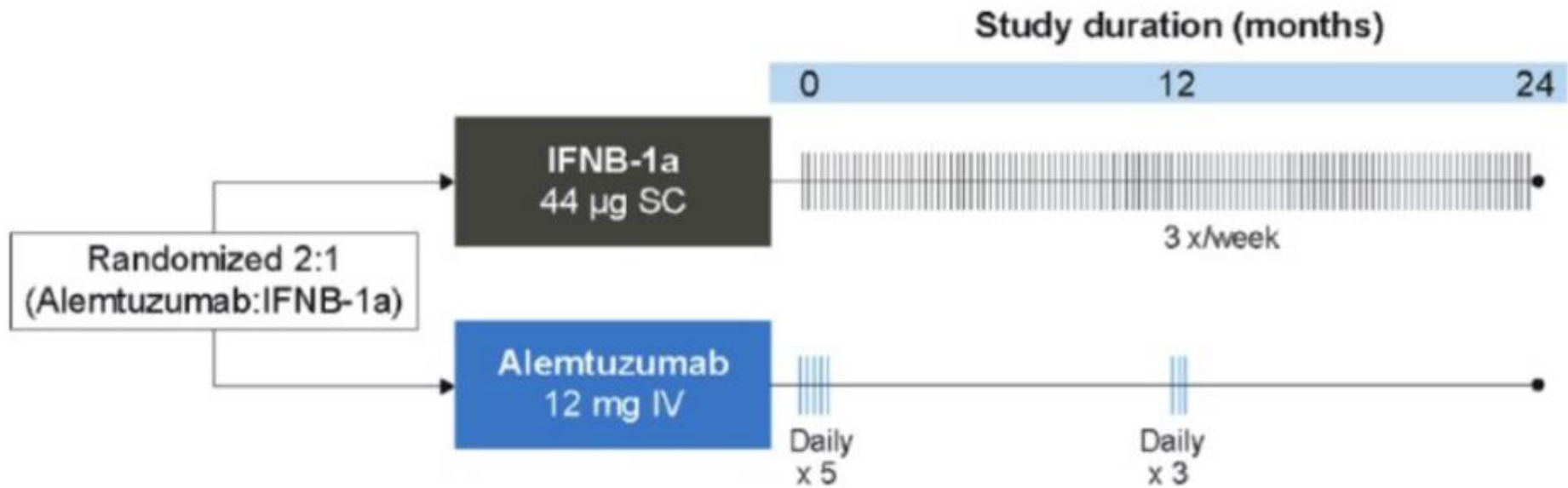


Repopulation



Alemtuzumab

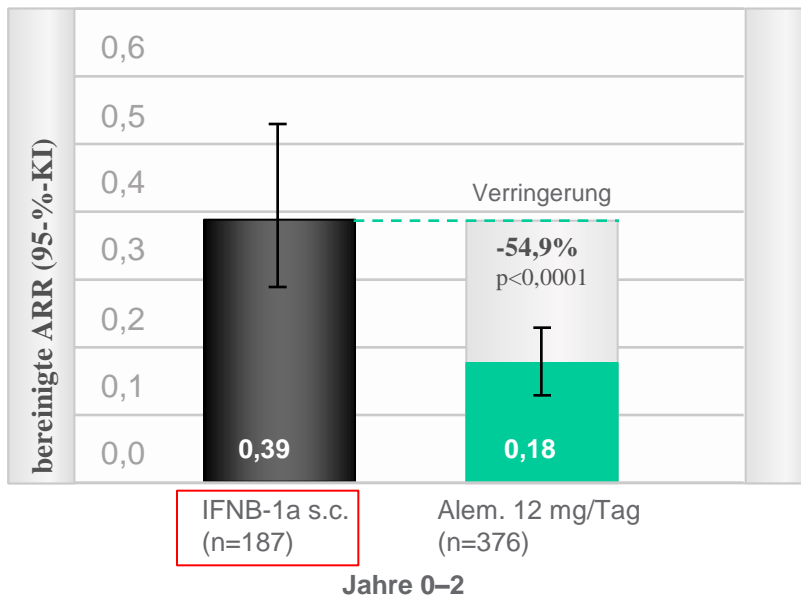
Studiendesign (CARE-MS1)



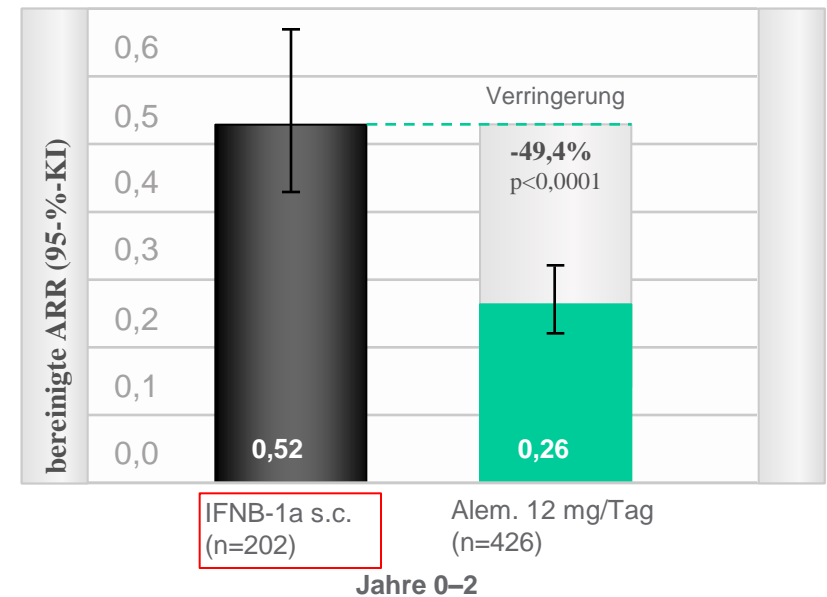
Alemtuzumab

Effektivität

CARE-MS I



CARE-MS II



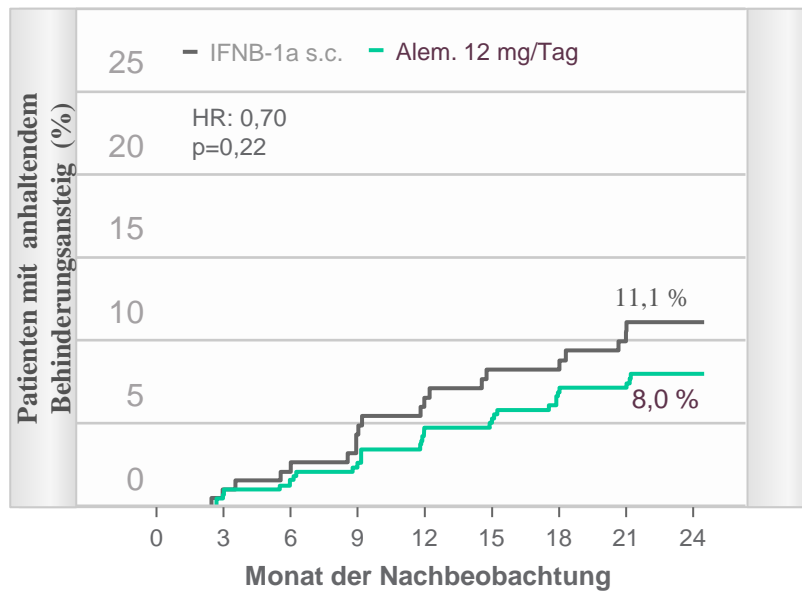
Keine Vortherapie, EDSS \leq 3
Erkrankungsdauer \leq 5 Jahre

Hochaktive Patienten mit Vortherapie
EDSS \leq 5, Erkrankungsdauer
 \leq 10 Jahre

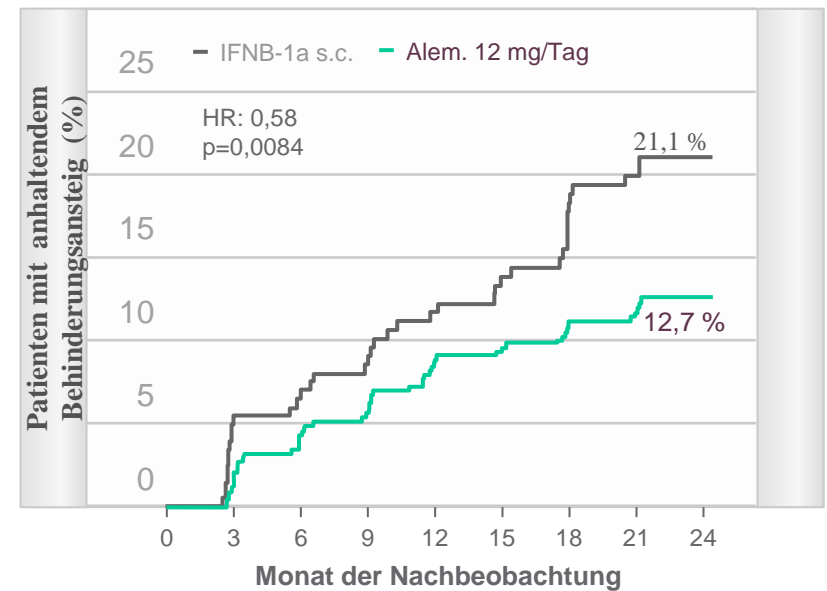
Alemtuzumab

Effektivität

CARE-MS I



CARE-MS II



Therapienaiv, EDSS ≤ 3
Erkrankungsdauer ≤ 5 Jahre

Hochaktive Patienten mit Vortherapie
EDSS ≤ 5 , Erkrankungsdauer
 ≤ 10 Jahre



Alemtuzumab

Indikation

Aktive Schubförmige Multiple Sklerose

→ ≥ 2 Schübe/2 Jahre (einer davon im letzten Jahr)

Applikation

1. Zyklus: 12 mg/Tag an 5 Tagen

2. Zyklus (2. Jahr): 12 mg/Tag an 3 Tagen

Alemtuzumab

Nebenwirkungen

Infusionsreaktionen ca. 90% (schwerwiegend ca. 3%)



Infektionsrisiko ca. 70% (schwerwiegend ca. 4%)



Autoimmunerkrankungen 35%

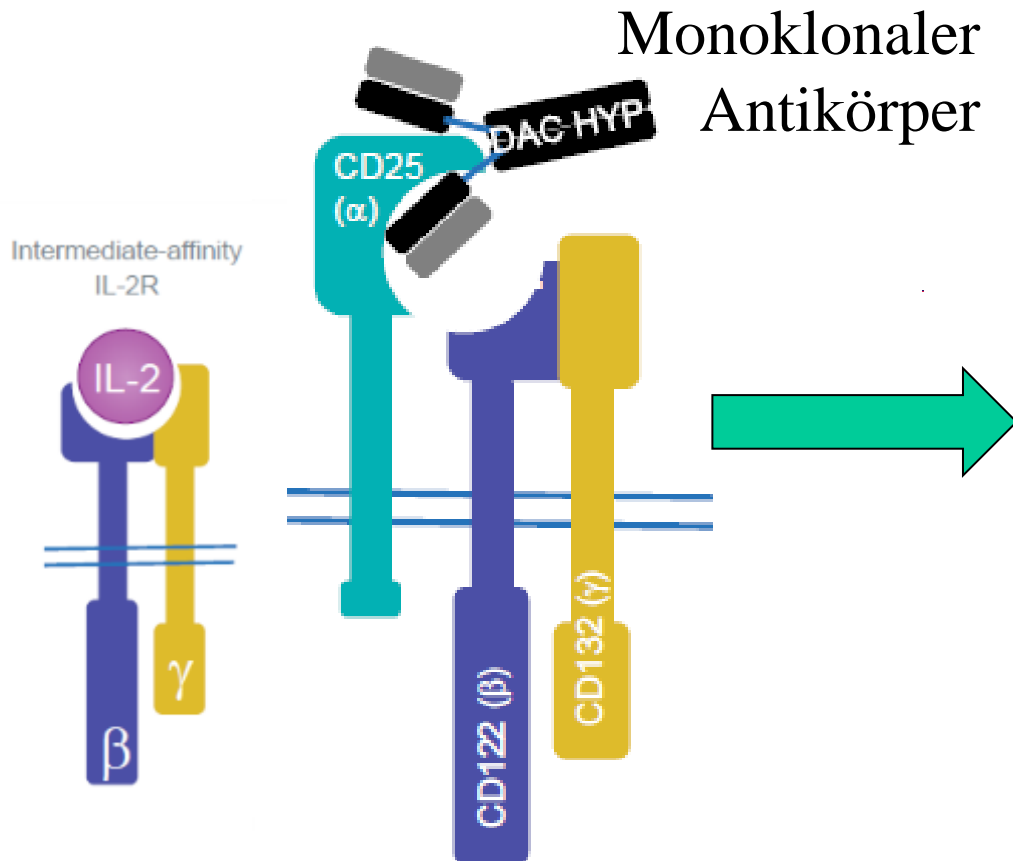


Regelmäßige, monatliche Sicherheitsuntersuchungen über 48 Monate nach letzter Infusion

Autoimmunerkrankungen ca. 1%
Schwerwiegend ca. 0.3%

Daclizumab

Wirkmechanismus



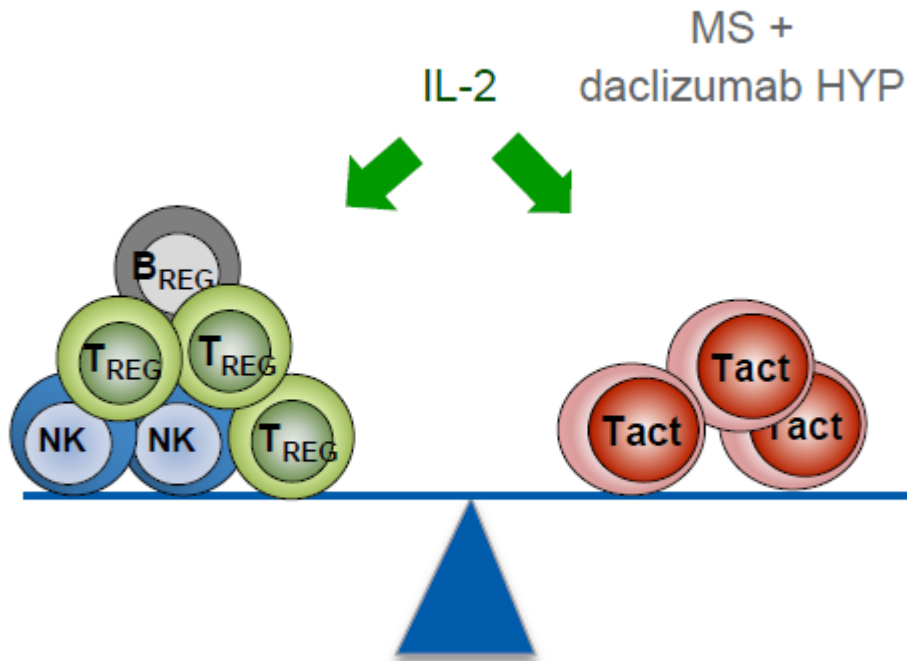
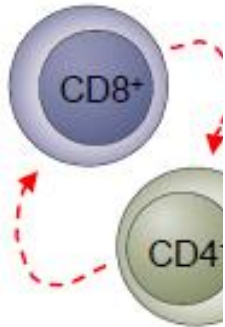
Reduziert CD25 abhängige IL-2 „Signalling“ unter anderem auf aktivierten T Zellen

Erhöht die IL-2 Spiegel und die IL-2 Bioverfügbarkeit

Daclizumab

Wirkmechanismus

IL-2 prod.



Effekte

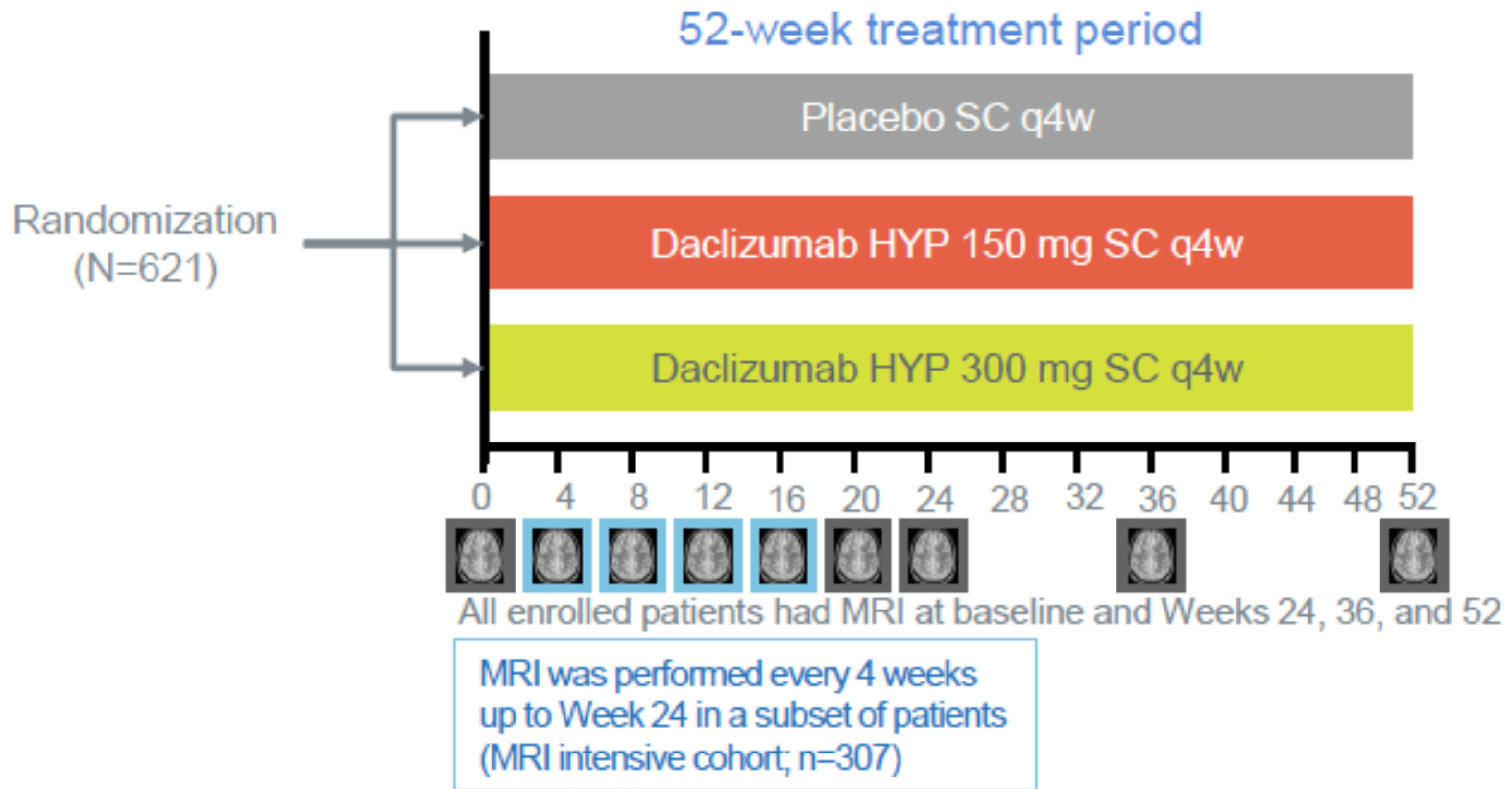
Wachstum/Expansion

erleben

Differenzierung in
Effektorzellen

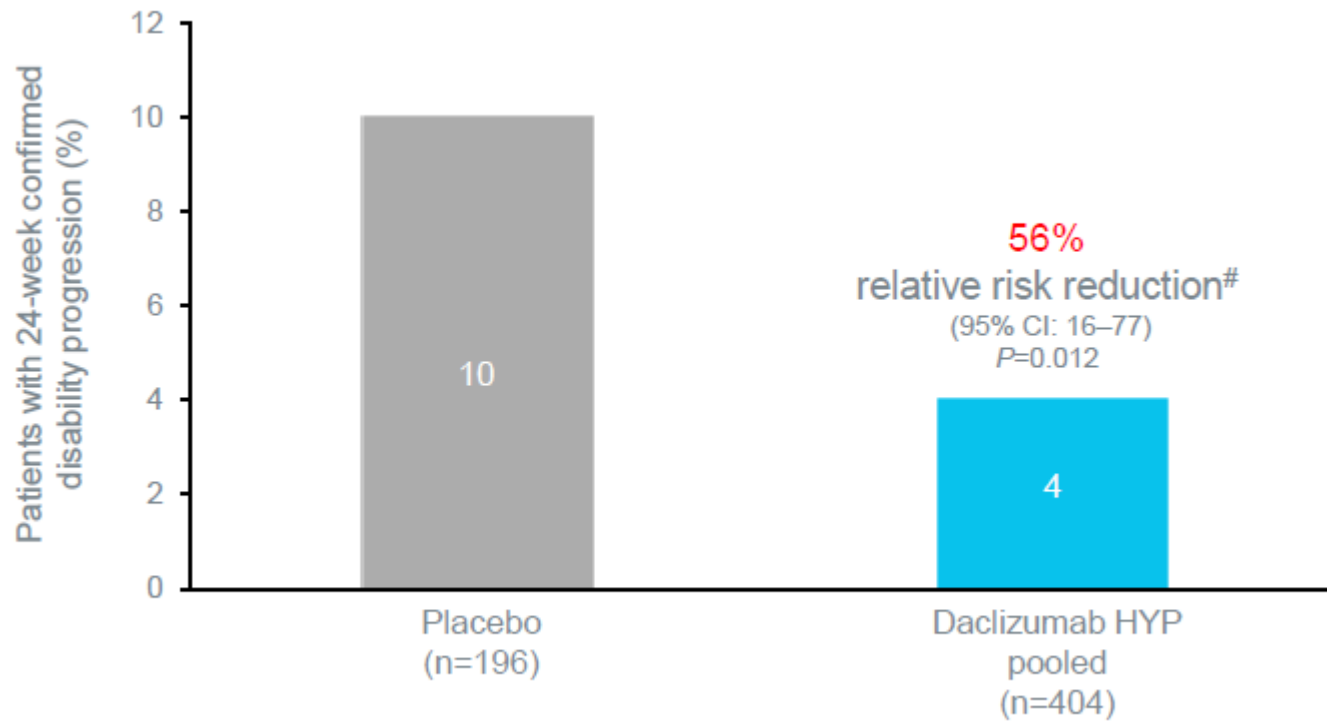
Daclizumab

Select Studie



Daclizumab

Select Studie





Daclizumab

Indikation

Schubförmige Multiple Sklerose

Applikation

Subkutan alle 4 Wochen 150mg

Daclizumab

Immunogenität

Daclizumab HYP 150 mg		Daclizumab HYP 300 mg	
Binding antibodies	NAbs	Binding antibodies	NAbs
191	191	203	203
8 (4)	5 (3)	4 (2)	4 (2)

Nebenwirkungen

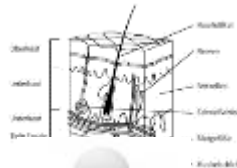
Leberschädigung

(4%)



Hautreaktionen

(18 – 37%)



Depression

(5%)

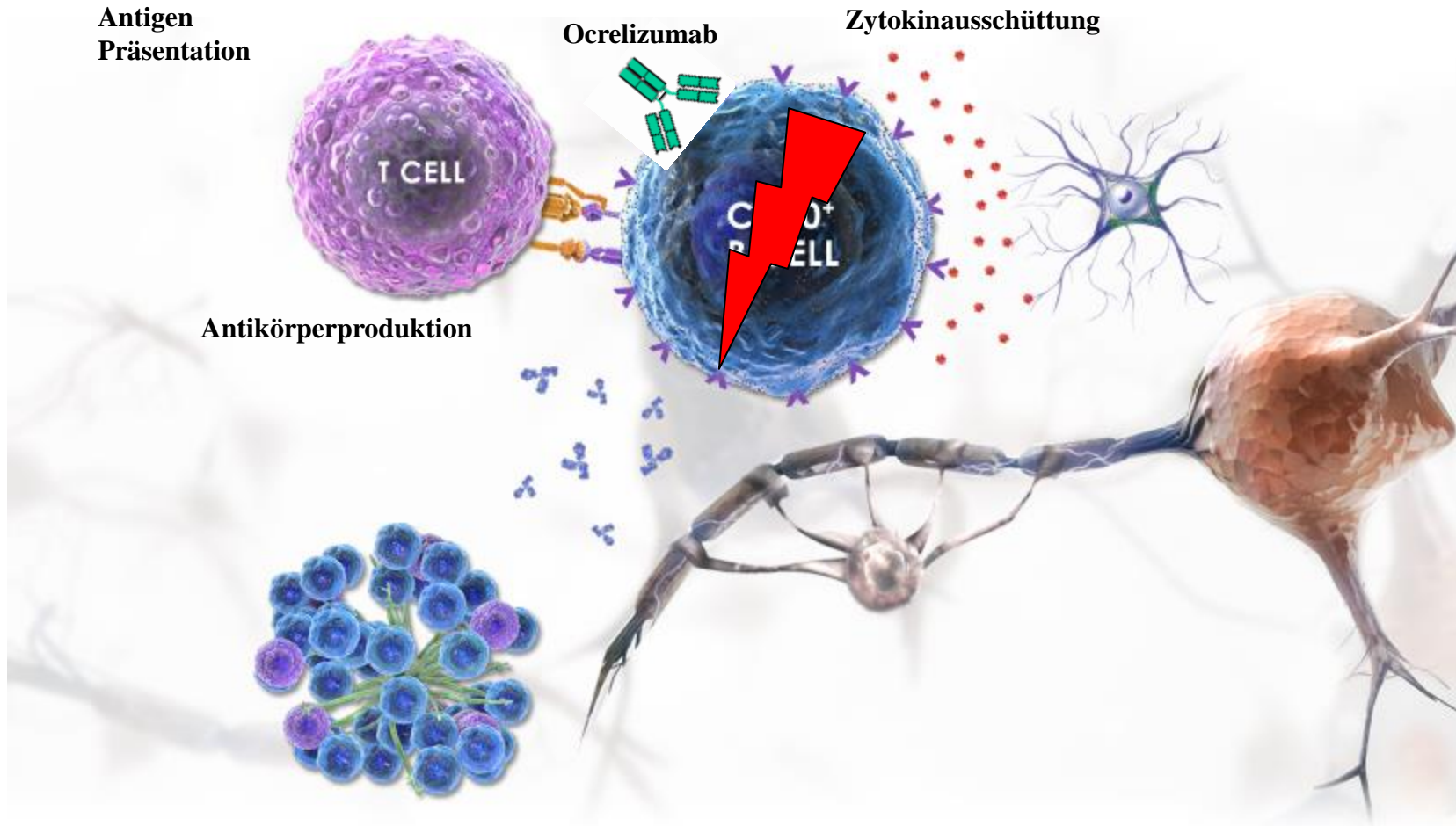


Autoimmune Anämie (1%)



Ocrelizumab

Wirkmechanismus



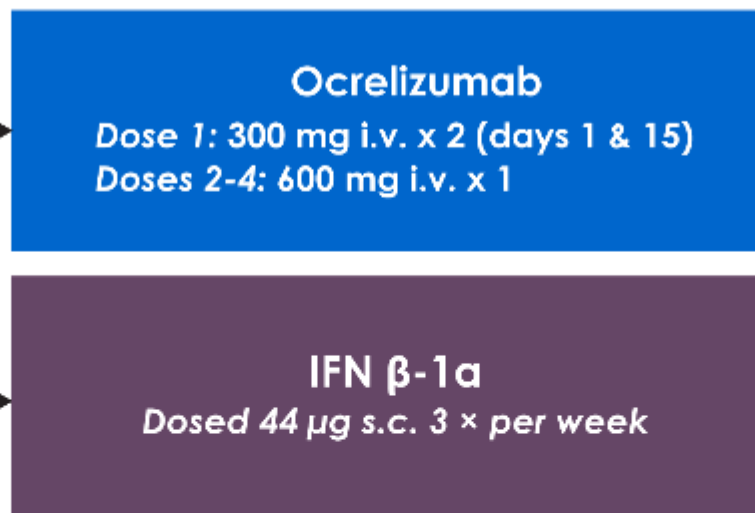
Ocrelizumab

OPERA I and II: Relapsing MS

Double-blind Double-dummy
Treatment Period

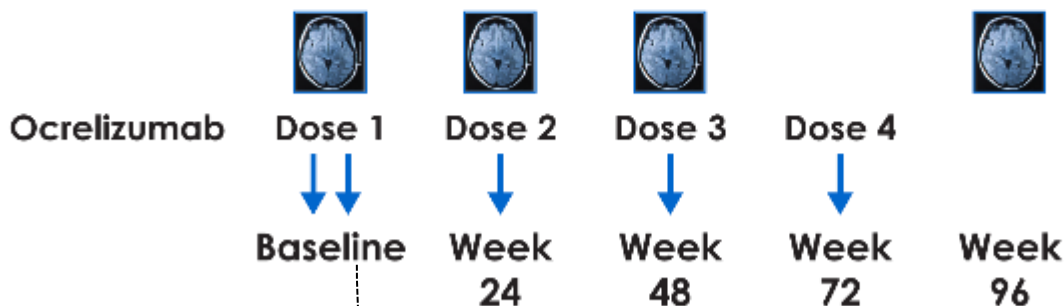
- RMS
- 18–55 Jahre
- ≥ 2 Schübe/2 Jahre
oder 1/letztes Jahr
- EDSS ≤ 5.5

1:1 Radomisierung



OLE Screening Period*

OLE



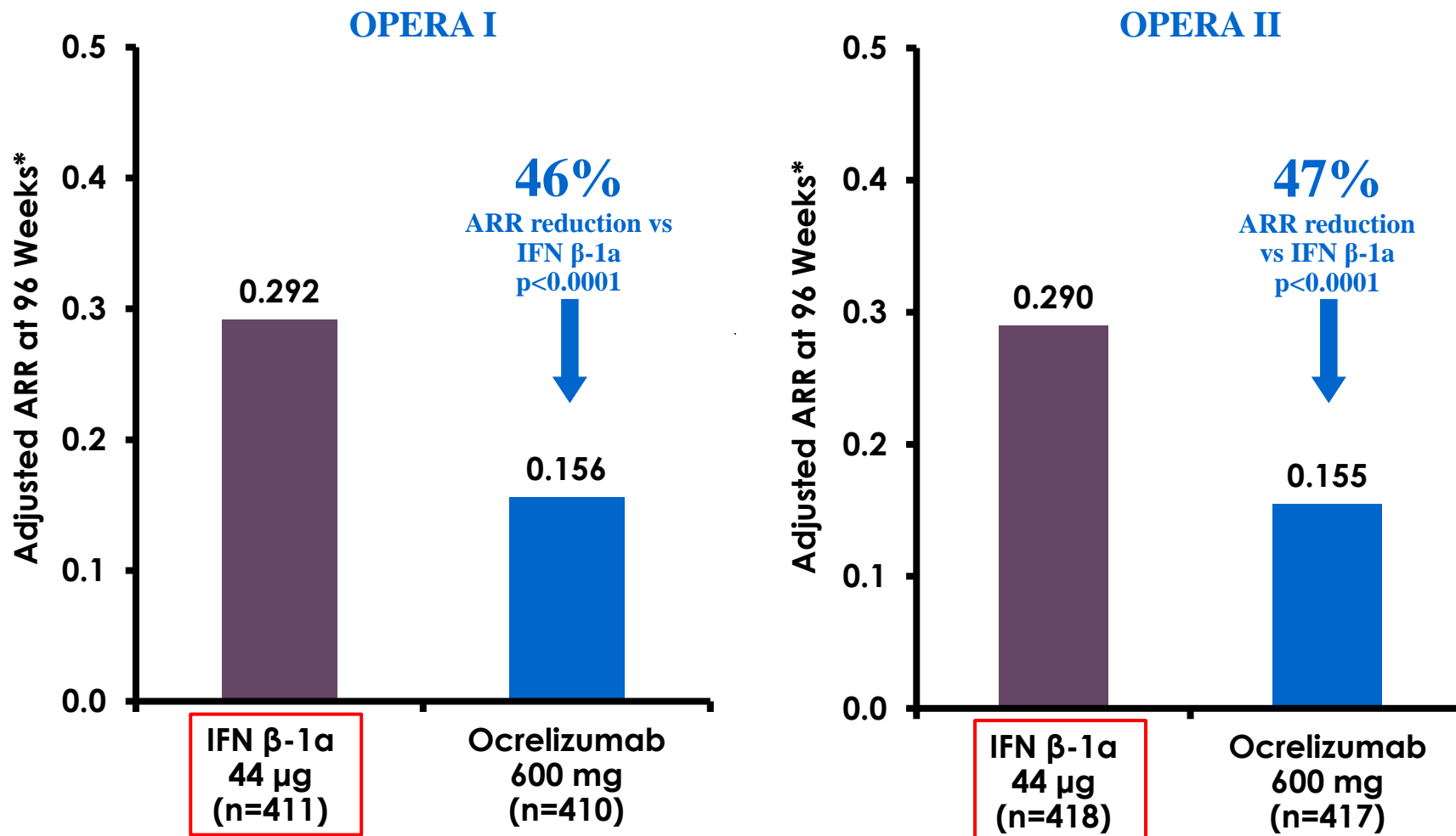
Safety follow-up
 ≈ 48 weeks from date of last infusion

B-cell monitoring[‡]

[‡]Continued monitoring occurs if B cells are not repleted.

EDSS, Expanded Disability Status Scale; IFN, interferon; i.v., intravenous; OLE, open-label extension; RMS, relapsing multiple sclerosis; s.c., subcutaneous.

Ocrelizumab

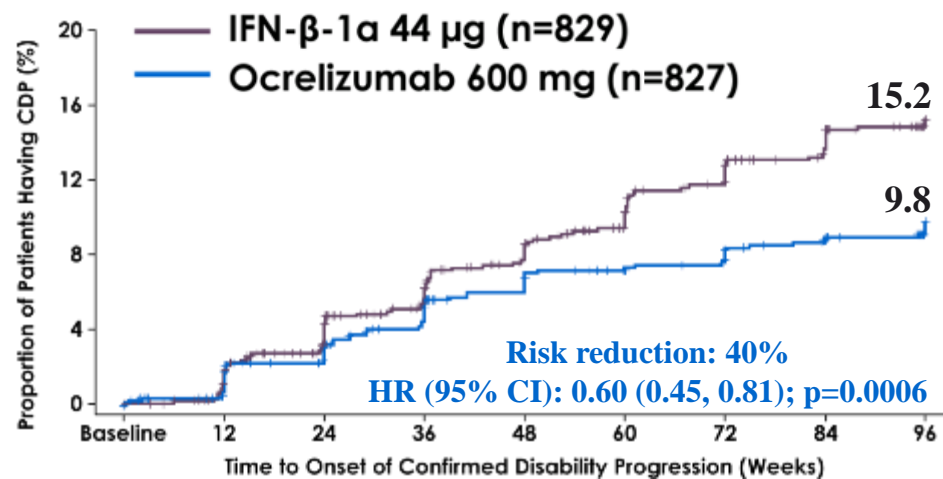


ITT

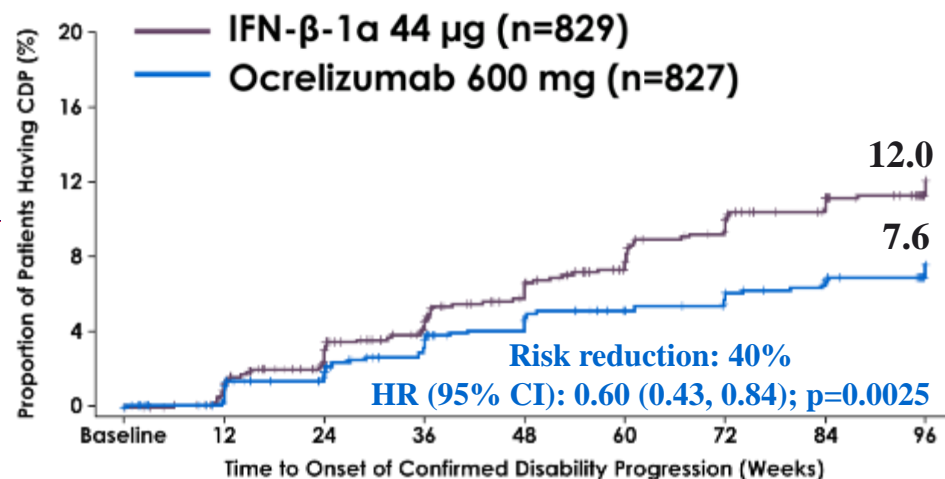
*Adjusted ARR calculated by negative binomial regression and adjusted for baseline EDSS score (<4.0 vs \geq 4.0), and geographic region (US vs ROW). ARR, annualised relapse rate; EDSS, Expanded Disability Status Scale; IFN, interferon; ROW, rest of the world.

Ocrelizumab

Time to 12-week CDP



Time to 24-week CDP



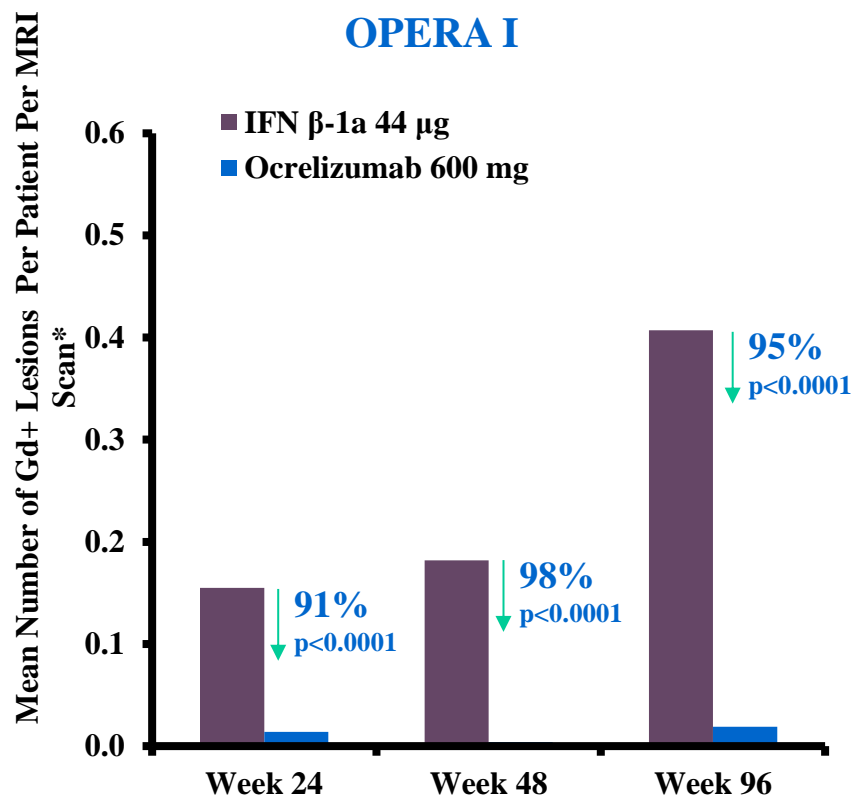
n	Baseline	12	24	36	48	60	72	84	96
IFN β-1a	828	784	741	696	665	632	608	583	449
OCR	827	795	765	737	716	702	688	672	526

n	Baseline	12	24	36	48	60	72	84	96
IFN β-1a	828	785	747	705	677	644	622	600	466
OCR	827	797	772	748	731	717	704	688	540

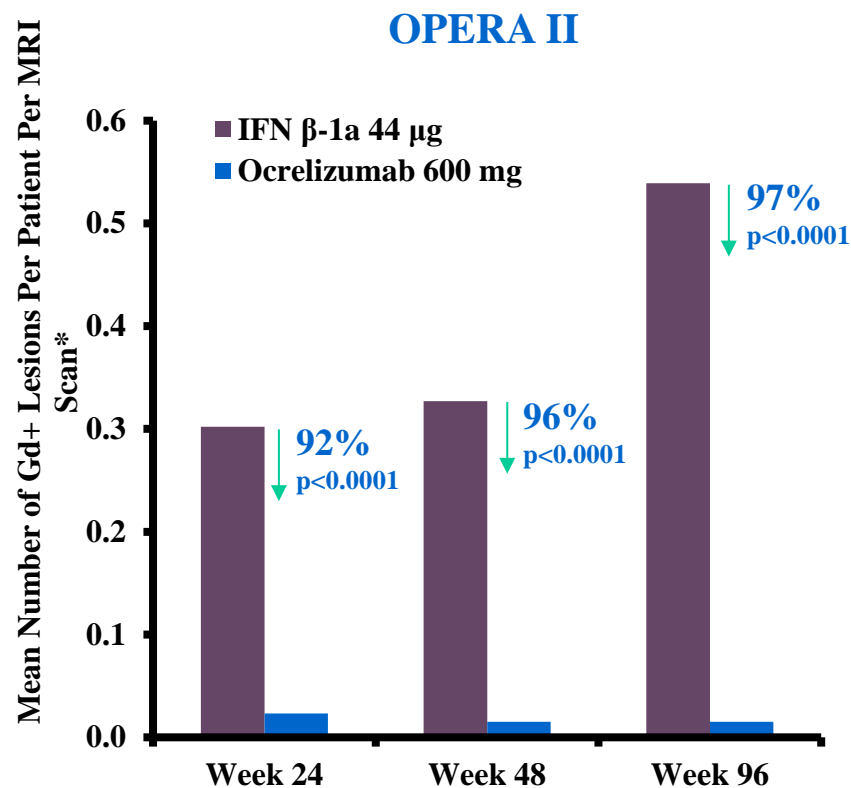
ITT

CDP, confirmed disability progression; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OCR, ocrelizumab.

Ocrelizumab



n	IFN β -1a	Ocrelizumab
Week 24	372	382
Week 48	357	377
Week 96	335	359



n	IFN β -1a	Ocrelizumab
Week 24	372	385
Week 48	334	373
Week 96	311	359

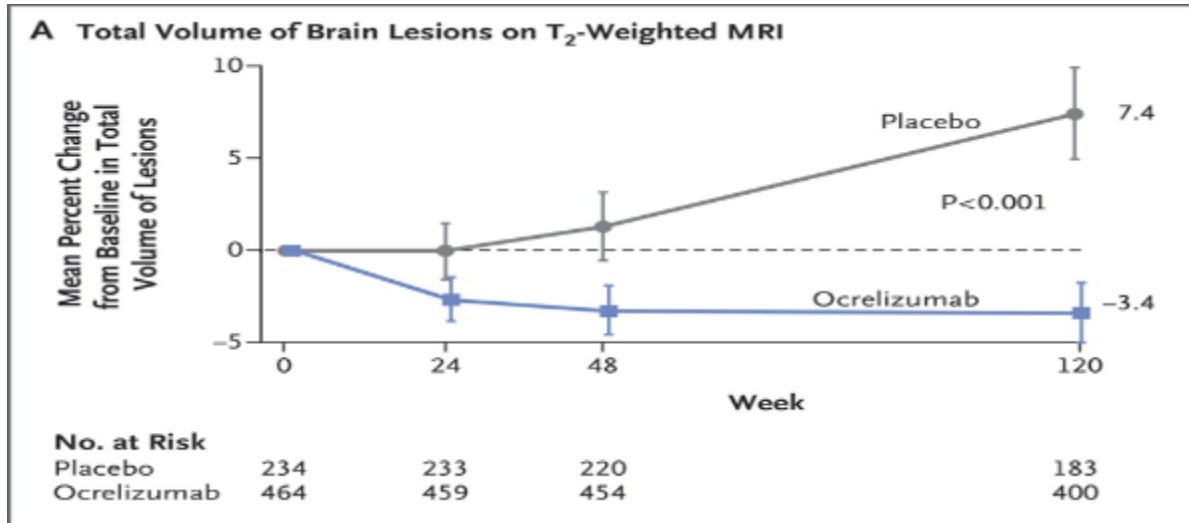
ITT

*Adjusted by means calculated by negative binomial regression and adjusted for baseline T1 Gd lesion (present or not), baseline EDSS (<4.0 vs ≥ 4.0) and geographical region (US vs ROW).

EDSS, Expanded Disability Status Scale; Gd+, gadolinium enhancing; IFN, interferon; MRI, magnetic resonance imaging; ROW, rest of the world.

Ocrelizumab

Primär progressive MS





Ocrelizumab

Indikation

Schubförmige Multiple Sklerose
Primär Progrediente Multiple Sklerose

Applikation

Studienregime intravenöse
600mg (2*300mg / 14 Tage) alle 24
Wochen

Ocrelizumab

Nebenwirkungen RMS – PPMS vs. Placebo

Infusionsreaktion 27 - 39.9% vs. 25.5%



Atemwegsinfektionen 11 – 15.2 % vs. 6%



Todesfälle (PPMS) 0.8% vs. 0.4%



Tumore (PPMS) 2.3% vs. 0.8%

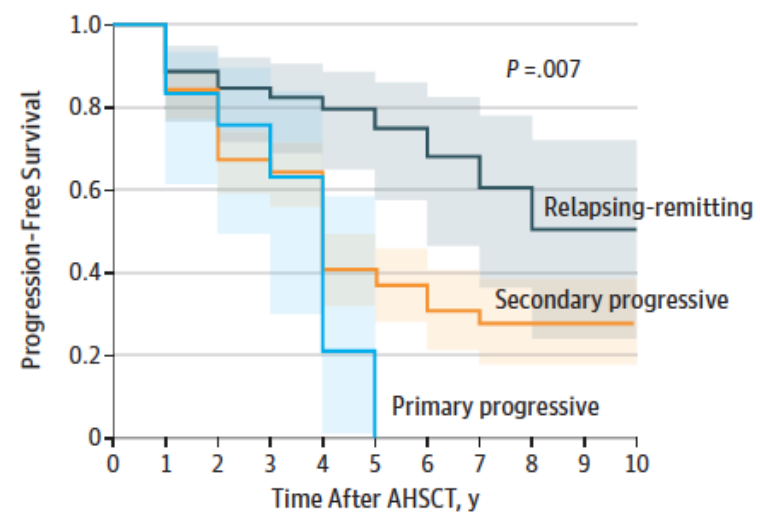


Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis

Disease Progression

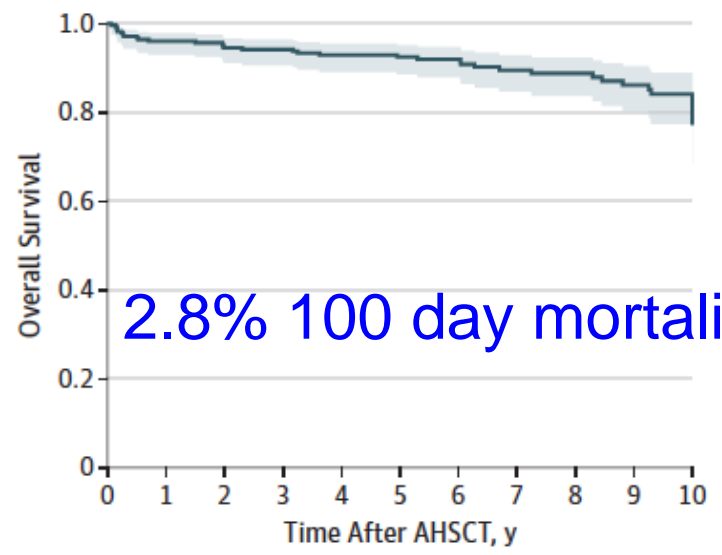
Survival

C By MS subtype at baseline



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Relapsing-remitting	53	53	44	38	29	17	11	9	6	4	1
Secondary progressive	162	162	121	90	71	32	18	10	4	2	1
Primary progressive	24	24	11	6	3	1					

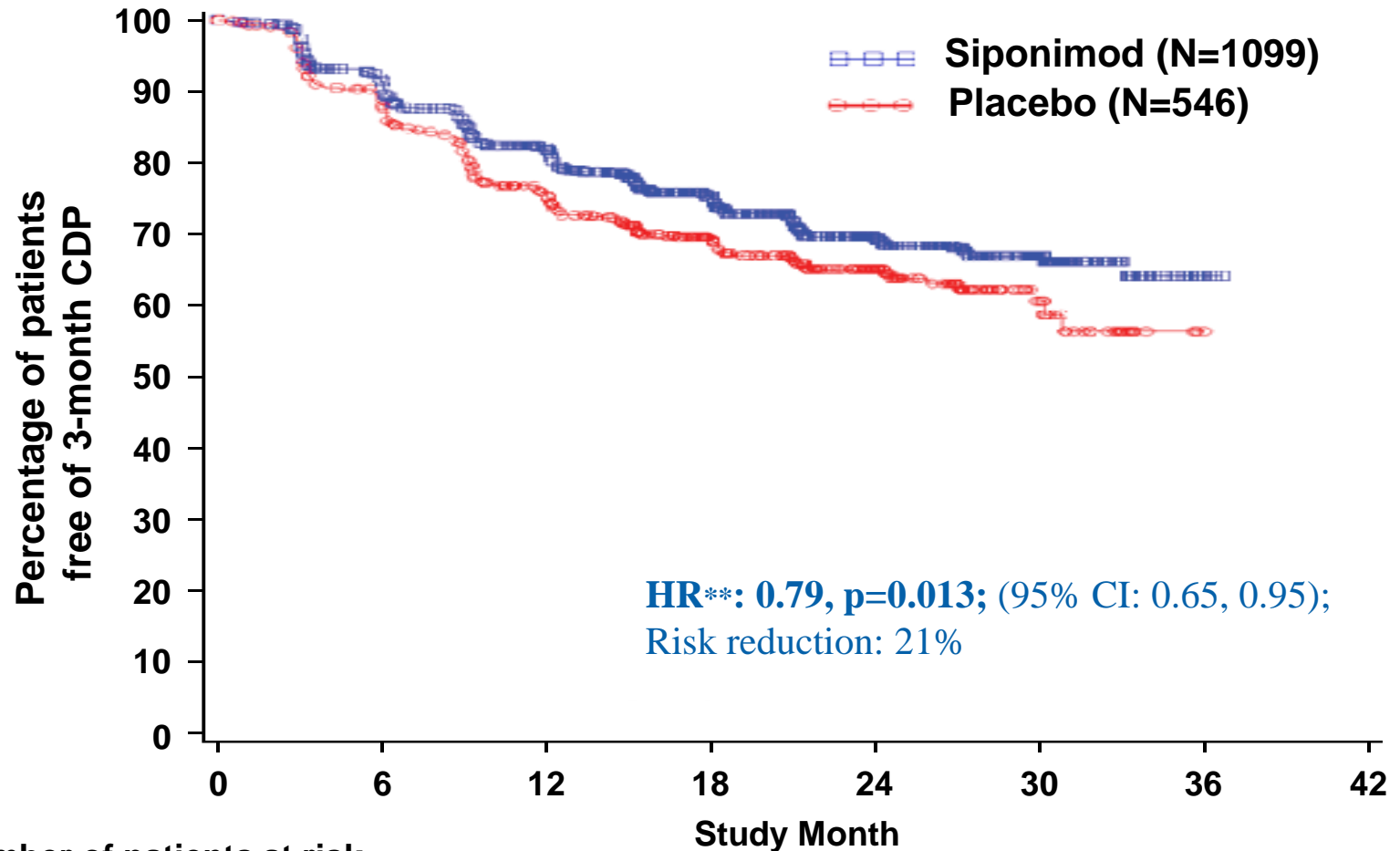
A Total cohort



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	281	260	251	238	222	199	163	126	112	93	73

Caveats: n=281 (1995-2006), 57% of cases registered, overall progression free survival (EDSS, 5y) 46%, 1.1% MDS, 5% autoimmune disease, retrospective, no homogeneous protocol, observation 0.2-16 years, lack of control group..

Siponimod in SPMS: 12 week confirmed disability progression



Number of patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42
Siponimod	1099	947	781	499	289	101	4	0
Placebo	546	463	352	223	124	35	0	0

*Full Analysis Set **Cox regression analysis

Aktuelle MS-Therapien in der Schweiz - Überblick über die Möglichkeiten der vorhandenen und kommenden (?) Immuntherapien

Vielen Dank!

Dr. med. Anke Salmen
Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital Bern
anke.salmen@insel.ch

