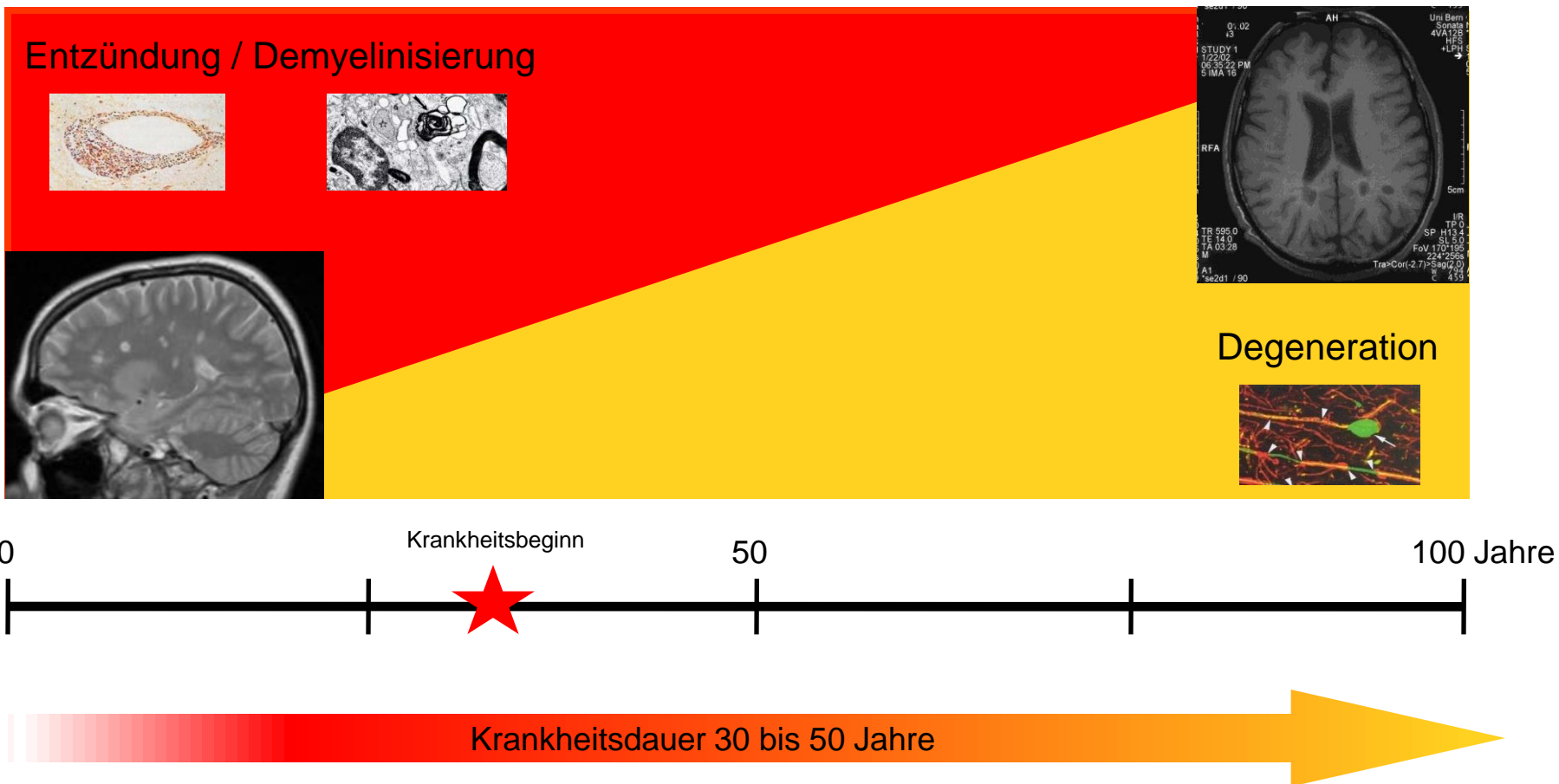


Multiple Sklerose

PD Dr. med. Ch. Kamm

Multiple Sklerose = Chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems (=Autoimmunerkrankung)



MS-Einteilung

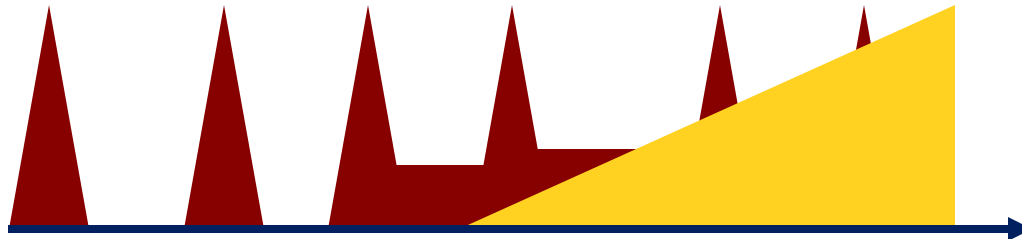
↓ CIS = klinisch isoliertes Syndrom

schubförmig
remittierend



Schubförmiger Beginn

↓ CIS



sekundär
progredient

primär
progredient



Progredienter Beginn

primär
progredient
+ Schübe



Therapieziel NEDA (No Evidence of Disease Activity)

1. Keine Schübe
2. Keine Zunahme der Läsionen im MRI
3. Keine Zunahme der Behinderung
4. *Keine Zunahme kognitiver Störungen*
5. *Keine Zunahme der Hirnatrophie*
6. *.....*

Basistherapie

Eskalationstherapie

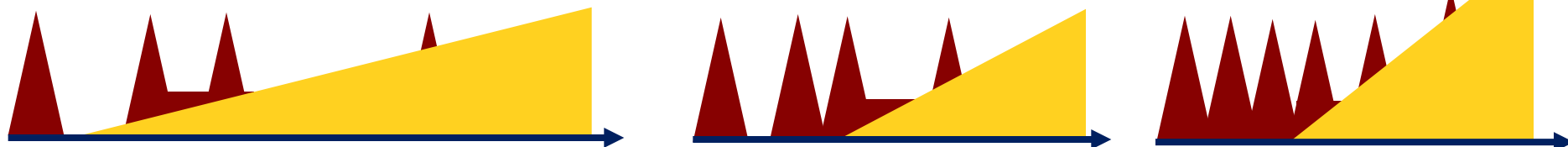
	Interferon-beta Präparate Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Zinbryta®	Ocrevus®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a, Interferon-β-1b PEG-Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl- Fumarat	Daclizumab	Ocrelizumab	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1993 - 2015	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	01/2017	09/2017	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU, 44 µg/12 MIU, 125µg/0.5ml, 250 µg/8 MIU	20 mg	0.5 mg	14 mg	240mg	150mg	600mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	sc, im	sc	oral	oral	oral	sc	iv	iv	iv	iv
Frequenz	jeden 2. Tag, 3x/Woche, 1x/Woche, 2x/Monat	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Monat	2x/Jahr	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS, RRMS, SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RMS	PPMS RMS*	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

CIS RRMS

SPMS

*Aktive MS

**Hochaktive MS



Klinische Forschung

Immunmodulatorisches Profil von Statinen und Interferon beta

Immune mechanism	IFN-β1b		Simvastatin	
	Effect	Potency	Effect	Potency
Proliferation of T cells	↓	+++	↓	+++
Costimulatory molecules*	↓	+	-	-
Adhesion molecules				
ICAM-1 (CD54)	↓		↓	
α4-chain of VLA-4 (CD49a)	↓		-	
αL-chain of LFA-1 (CD11a)	↓	+	-	++
L-selectin (CD62L)	↑		↑	
Chemokine receptors†	↓	++	↓	++
HLA-DR	↓	++	↓	++
Cytokine release				
IFN-γ	↓		↑	
TNF-α	↓		↓	
IL-12	↓	+++	↑	+++
IL-4	↑		↑	
IL-10	↑		↓	
Activity of MMP-9	↓	++	↓	+
Apoptosis	-	-	↑	+
Fas (CD95)	↑	++	-	-

Statine verbessern Experimentale autoimmune encephalomyelitis (EAE)

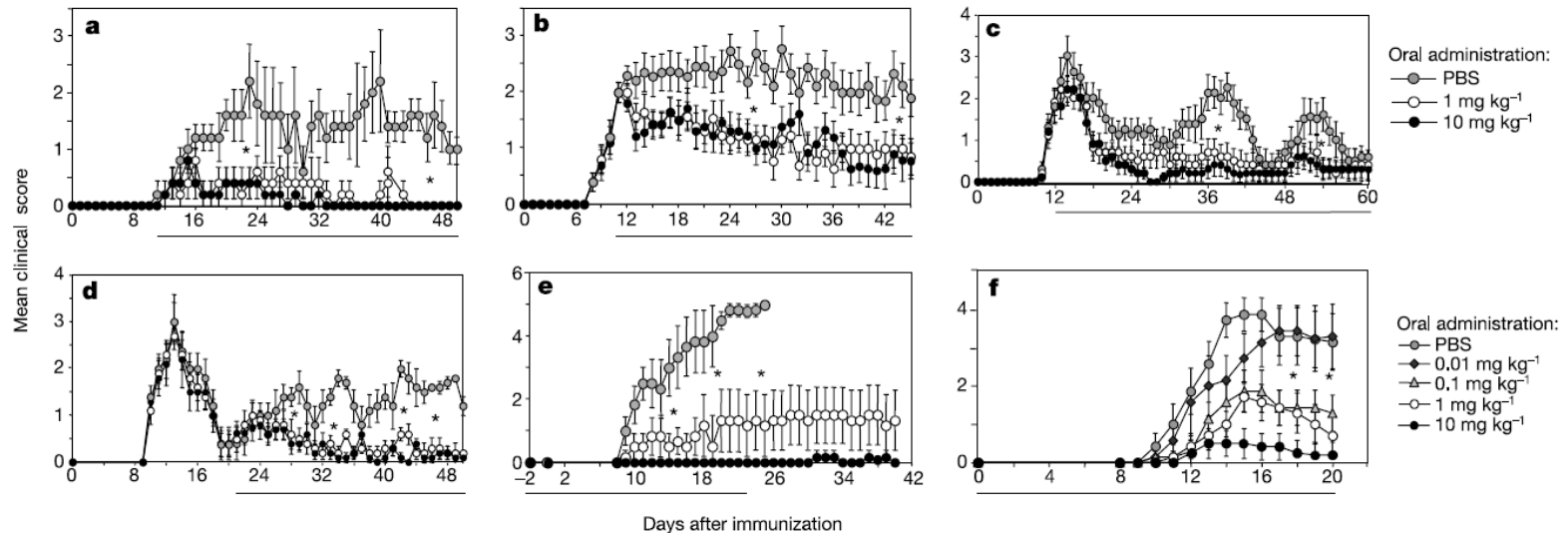


Figure 1 Atorvastatin treatment inhibits or reverses chronic and relapsing EAE. **a**, Oral atorvastatin ameliorated MOG p35–55-induced EAE in C57BL/6 mice when administered at EAE onset (within one day of initial symptoms), or **b**, after acute EAE was established. **c**, Oral atorvastatin prevented exacerbations of relapsing EAE induced by immunization of SJL/J mice with PLP p139–151. **d**, Relapsing EAE in SJL/J mice was reversed when atorvastatin treatment began at the onset of the first relapse. **e**, Limited EAE development in MBP Ac1–11-specific TCR transgenic mice after atorvastatin treatment was

discontinued. **f**, PLP p139–151-induced EAE in SJL/J mice was significantly reduced by 0.1 mg kg⁻¹, but not 0.01 mg kg⁻¹ atorvastatin. Number of mice per group in each experiment: **a** (7), **b** (14), **c** (10), **d** (10), **e** (7) and **f** (7). In **a–d** mice were scored and randomized immediately before first treatment. Open circle, 1 mg kg⁻¹ atorvastatin; filled circle, 10 mg kg⁻¹ atorvastatin; shaded circle, vehicle only (PBS). Solid bars beneath each panel indicate atorvastatin treatment. **P* value < 0.001, comparison of either atorvastatin-treated group with vehicle-only (PBS)-treated group.

Humanforschung in der Schweiz

- **Ziel:** Gesundheit der Bevölkerung zu erhalten und zu fördern.
- **Grundprinzip:** Im Zentrum steht der Schutz eines jeden Menschen.
- **Die Wissenschaft spielt eine zentrale Rolle:** Forschung erbringt neue Erkenntnisse.
- In der Schweiz gibt es **klare Vorgaben**, welche Verfahren angewandt werden dürfen und welche nicht.

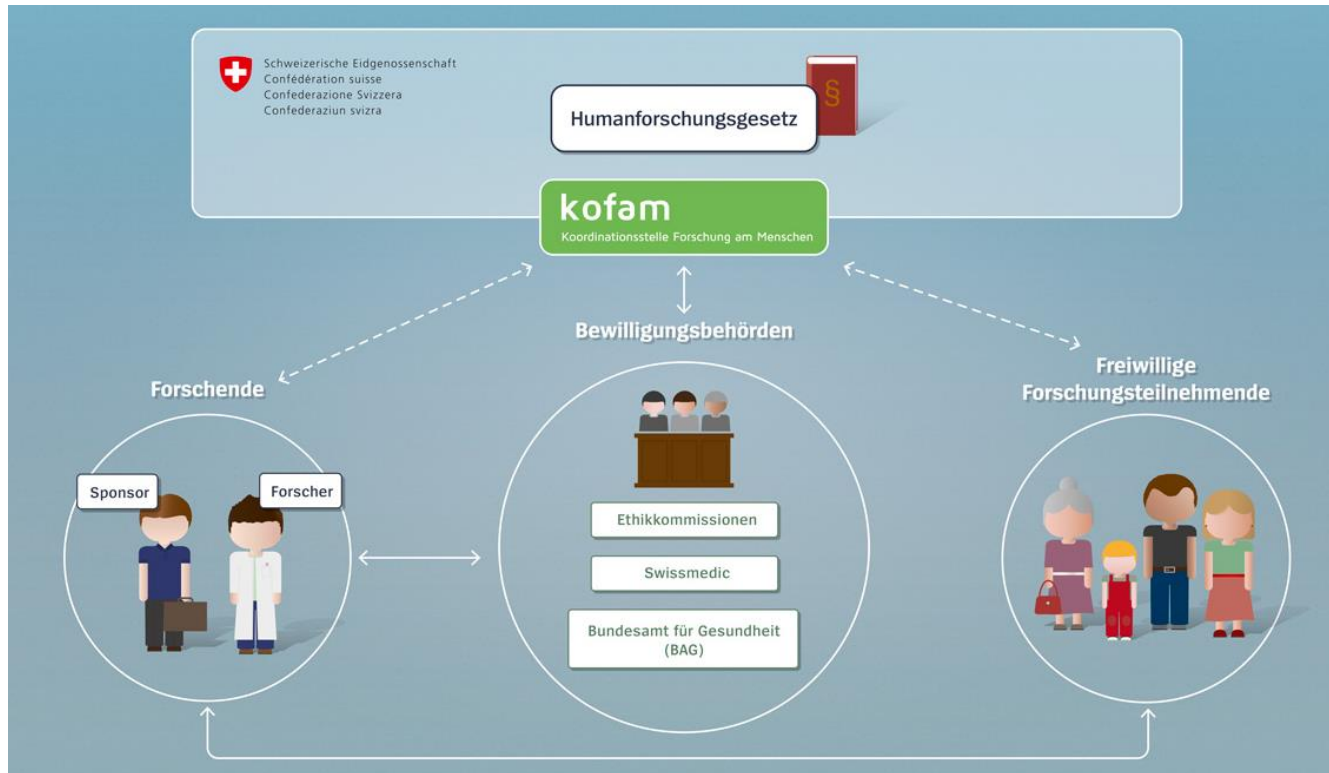
Humanforschung in der Schweiz

- Um die Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Verfahren zu prüfen, müssen diese Verfahren in **Studien am Menschen getestet** werden.
- Zeigt ein neues Verfahren in den Studien Wirksamkeit mit angemessenen Verhältnis von Nutzen und Risiko, **wird es zugelassen bzw. zum Standard** und kann somit am Menschen angewandt werden.
- **Verfahren, welche in der alltäglichen Praxis angewandt werden, sind getestet, etabliert und wirksam.**

Schweizerisches Humanforschungsgesetz (HFG)

- Das **Schweizerische Humanforschungsgesetz (HFG)** gibt den Rahmen für die Interaktion zwischen den Forschungsteilnehmenden und den Forschenden vor.
- Grundsätzlich ist die Forschung am Menschen verboten, ausser ein Forschungsprojekt wird von einer unabhängigen **Kontrollinstanz gemäss den Vorgaben des Gesetzes** bewilligt.
- Für die Durchführung von Studien wird eine **behördliche Bewilligung** benötigt.

Schweizerische Humanforschungsgesetz (HFG) (Akteure bei Forschung)



Bewilligungsbehörden:

- prüfen, korrigieren und bewilligen Forschungsprojekte.
- Kontrollieren laufende Forschungsprojekte
- können intervenieren bis hin zu Abbruch eines Forschungsprojektes

= Humanforschung in der Schweiz ist kontrolliert

Einreichung eines Forschungsgesuches (Ethikkommissionen)

- Prüfplan (Protokoll)
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung
- Unterlagen betreffend Rekrutierung
- Art und Ausmass der Entschädigung der teilnehmenden Personen
- Lebenslauf der Prüfperson und GCP-Nachweis
- Auflistung der weiteren am klinischen Versuch beteiligten Personen
- Angaben über die Geeignetheit und Verfügbarkeit der Infrastruktur am Durchführungsort
- Angaben über den sicheren Umgang mit Personendaten
- Vereinbarung zwischen Sponsor/beauftragte Institution und Prüfer
- Versicherungsnachweis
- Art der Finanzierung

Bestimmungsfaktoren für Humanforschungsprojekte



«Wie wird ein Medikament entwickelt»

- Studientypen -

Phase	Personen	Anzahl	Dauer	Studiendesign	Hauptziel
I	Gesunde	< 50	Wochen	Erstanwendung am Menschen Interventionsstudie (ohne Randomisierung)	Verträglichkeit des Wirkstoffs, Toxizität, Metabolismus (Pharmakokinetik)
II	Patienten	50-500	Monate	Interventionsstudie mit/ohne Randomisierung, einarmig oder vergleichend)	Wirksamkeit (Proof-of-Concept) Dosisfindung Kurzfristige Nebenwirkungen
III	Patienten	100-1500	Monate bis Jahre	Zulassungstudie Randomisierte, kontrollierte, klinische Studie	Wirksamkeit/Nebenwirkungen unter optimal kontrollierten Bedingungen
IV	Patienten	>1000	Jahre	Kohortenstudie, Anwendungsbeobachtung unter Routinebedingungen nach Zulassung	Charakterisierung von seltenen Nebenwirkungen. Langzeitwirksamkeit

Substanz X: Klinisches Entwicklungsprogramm

Phase II

Substanz X
(0.1 mg, 0.3 mg, Plazebo)

24-Week study, 209 Patients

Substanz X
(0.3 mg, 0.6 mg, placebo)

Substanz X Extension
(0.3 mg, 0.6 mg)

Substanz X Extension
(0.6 mg)

36-Week study, 306 Patients

Phase III

Substanz X
(0.6 mg, placebo)

Substanz X Extension
(0.6 mg)

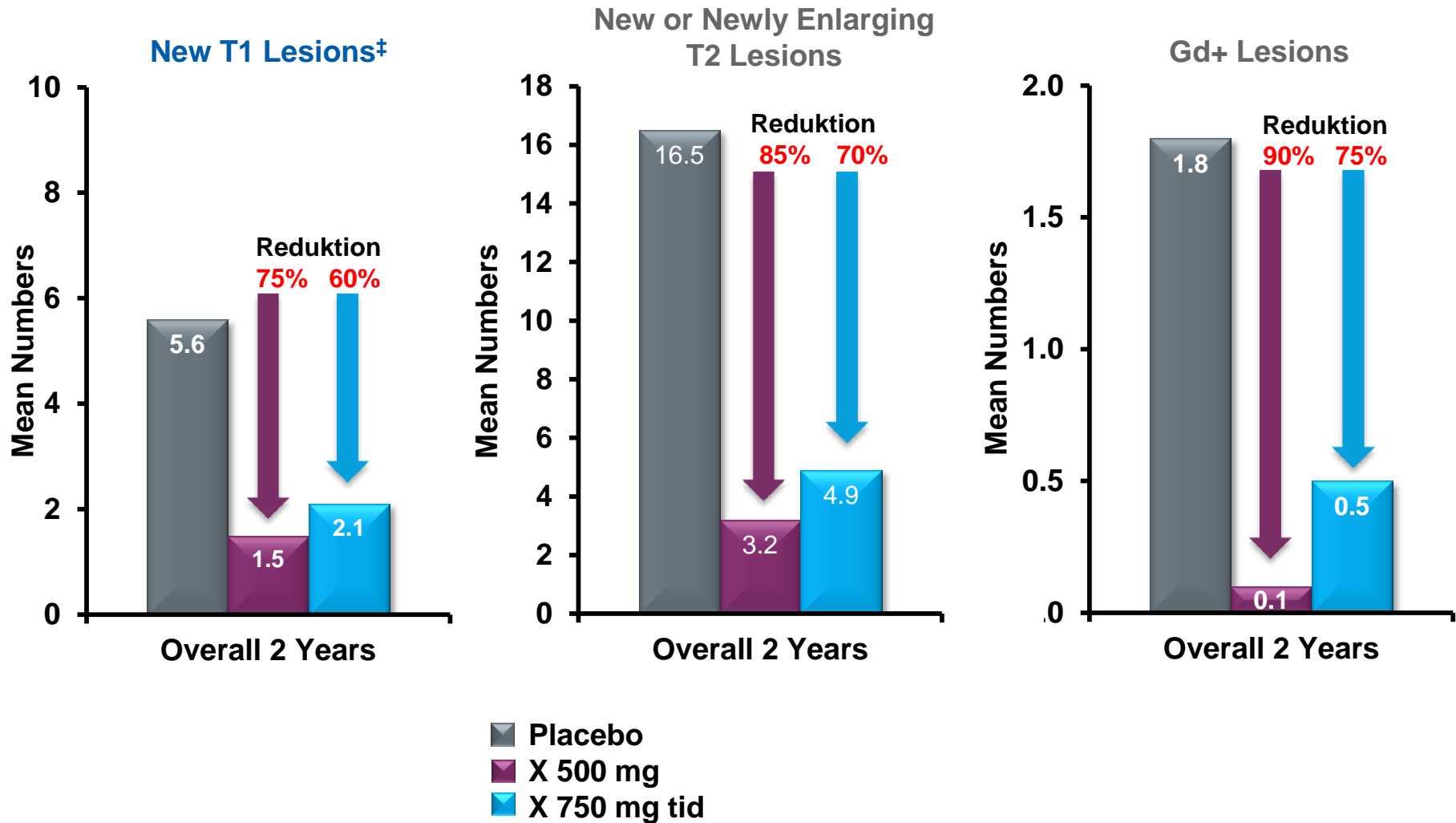
24 -Month Study, 1106 Patients,

Substanz X
(0.6 mg, placebo, IM IFN- β -1a)

Substanz X Extension
(0.6 mg)

24-Months Study, 1331 Patients,

MRI Resultate (neue Läsionen)



Swiss Atorvastatin and Interferon-beta trial Multiple Sclerosis (SWABIMS)

J Neurol (2012) 259:2401–2413
DOI 10.1007/s00415-012-6513-7

ORIGINAL COMMUNICATION

Atorvastatin added to interferon beta for relapsing multiple sclerosis: a randomized controlled trial

Christian Philipp Kamm · Marwan El-Koussy · Sebastian Humpert · Oliver Findling · Ferdinand von Bredow · Yuliya Burren · Guido Schwegler · Dagmar Schött · Filippo Donati · Martin Müller · Norbert Goebels · Felix Müller · Johannes Slotboom · Barbara Tettenborn · Ludwig Kappos · Yvonne Naegelin · Heinrich Paul Mattle

Received: 18 January 2012 / Revised: 2 April 2012 / Accepted: 3 April 2012 / Published online: 9 May 2012
© The Author(s) 2012. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Statins have anti-inflammatory and immunomodulatory properties in addition to lipid-lowering effects. The present study evaluated the effect of atorvastatin added to interferon beta-1b in multiple sclerosis (MS) in a multicenter, randomized, parallel-group, rater-blinded study performed in eight Swiss hospitals. Seventy-seven patients with relapsing-remitting MS started interferon beta-1b every other day. After 3 months, they were randomized 1:1 to receive atorvastatin 40 mg/day or not in addition to interferon beta-1b until month 15. The primary endpoint was the proportion of patients with new lesions on T2-weighted images at month 15 compared to baseline at month three. At study end, the proportion of patients with

new lesions on T2-weighted images was equal in both groups (odds ratio 1.14; 95 % CI 0.36–3.56; $p = 0.81$). All predefined secondary endpoints including number of new lesions and total lesion volume on T2-weighted images, total number of new Gd-enhancing lesions on T1-weighted images, total brain volume, volume of grey matter, volume of white matter, EDSS, MSFC, relapse rate, time to first relapse, number of relapse-free patients and neutralizing antibodies did not show any significant differences (all p values >0.1). Transient elevations of liver enzymes were more frequent with atorvastatin ($p = 0.02$). In conclusion, atorvastatin 40 mg/day in addition to interferon beta-1b did not have a beneficial effect on relapsing-remitting MS compared to interferon beta-1b monotherapy over a 12-month period.

For the SWABIMS Study Group. Members of this group listed in

Einreichung der Studienergebnisse bei den offiziellen Behörden

- **SWISSMEDIC** (Schweizerische Heilmittelinstitut):
- **FDA** (Food and Drug Administration)
- **EMA** (European Medicines Agency)
-
- **Entscheid über Zulassung eines Medikamentes**
 - Aufnahme in den Medikamentenkatalog (kompendium.ch)

Klinische Forschung ist:

- Staatlich reguliert (Gesetzgebung, HFG)
- Staatlich kontrolliert (SWISSMEDIC, KEK, BAG)
- Wird von staatlich kontrolliert ausgebildeten Personen durchgeführt (Medizinstudium, Zusatzausbildung)
- Wird durch eine weltweit vernetzte «Scientific community» durchgeführt und kontrolliert

«Humanmedizin»

«Schulmedizin»	«Alternativmedizin»
(Studien sind) staatlich reguliert/kontrolliert	∅
staatlich kontrolliert ausgebildete Personen	∅
weltweite «Scientific community»	∅
Verfahren, welche in der alltäglichen Praxis angewandt werden, sind getestet, etabliert und wirksam.	∅

«Schulmedizin»	«Alternativmedizin»
<p>Grundprinzip: Beweiss von guten Nutzen/Risikoverhältnis (Studien)</p>	<p>Grundprinzip: „glauben“; „Erfahrung“</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einzelfallberichte - Zu kleine Patientenzahlen - nicht kontrolliert - «es schadet ja nicht»
<p>«Es ist egal was wirkt»</p> <ul style="list-style-type: none"> - «Pflanzliche Mittel» - «Chemie» - Physiotherapie - 	<p>Behandlungen muss einem «theoretischen Konstrukt» entsprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homöopathie - Pflanzliche Heilmittel -
<p>MS-Medikamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta (Betaferon, Rebif, Avonex): <ul style="list-style-type: none"> • körpereigene Substanz • Fingolimod (Gilenya): <ul style="list-style-type: none"> • Substanz aus einem chinesischen Pilz • Fumarsäure (Tecfidera) <ul style="list-style-type: none"> • kommt in Pflanzen, Pilzen und Flechten vor 	<p>«Pflanzliche, Natürliche Alternativmedizin»</p>
<p>Wirksamkeit/Risiken werden untersucht</p>	<p>Es werden keine/kaum qualitativ hochwertige Studien gemacht !?</p>
<p>Kosten werden für zugelassene Medikamente übernommen</p>	<p>Kosten trägt oft direkt der Patient</p>



Neuigkeiten / Aktuelles in der Forschung

Daclizumab (Zinbryta®)

Basistherapie

Eskalationstherapie

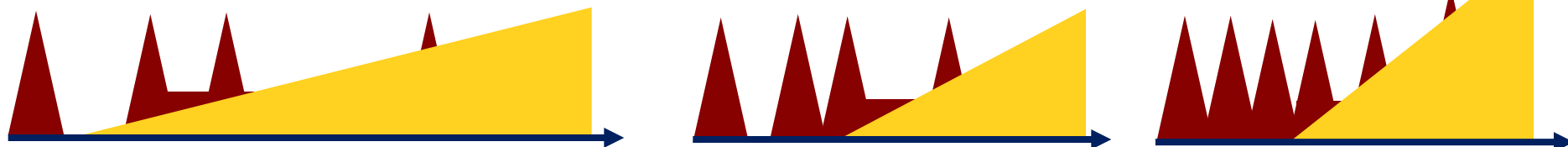
	Interferon-beta Präparate Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Zinbryta®	Ocrevus®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a, Interferon-β-1b PEG-Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl- Fumarat	Daclizumab	Ocrelizumab	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1993 - 2015	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	01/2017	09/2017	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU, 44 µg/12 MIU, 125µg/0.5ml, 250 µg/8 MIU	20 mg	0.5 mg	14 mg	240mg	150mg	600mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	sc, im	sc	oral	oral	oral	sc	iv	iv	iv	iv
Frequenz	jeden 2. Tag, 3x/Woche, 1x/Woche, 2x/Monat	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Monat	2x/Jahr	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS, RRMS, SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RMS	PPMS RMS*	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

CIS RRMS

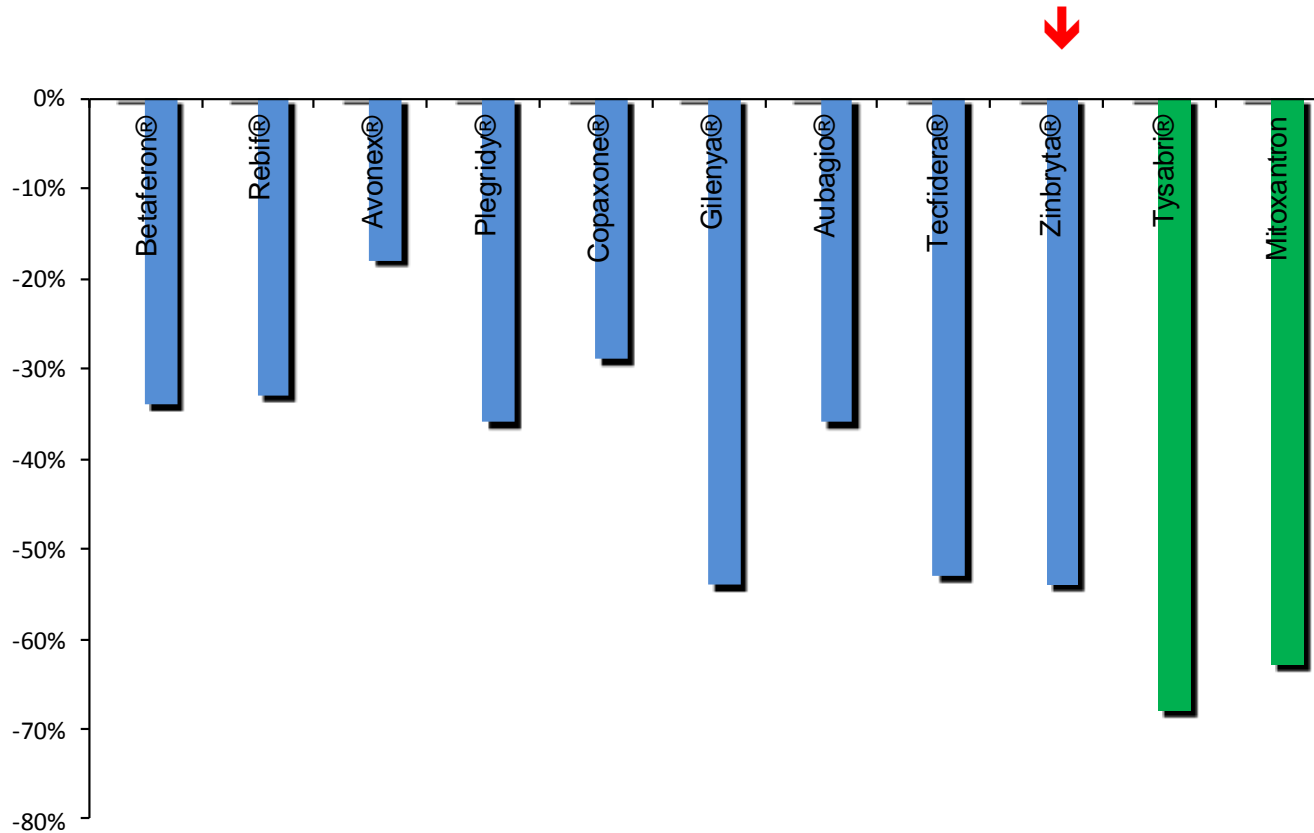
SPMS

*Aktive MS

**Hochaktive MS



Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo



SELECT: Nebenwirkungen

AE, n (%)	Placebo (n=204)	Daclizumab 150mg (n=208)	Daclizumab 300mg (n=209)
Infektionen	44%	50%	54%
Schwerwiegende Infektionen	0%	3%	1%
Injektions-Reaktionen	1%	2%	2%
Tumoren	<1%	<1%	<1%
ALT/AST-Erhöhung			
- 1-3 ULN, n (%)	64 (31)	54 (26)	62 (30)
- 3-5 ULN, n (%)	6 (3)	7 (3)	6 (3)
- > 5 ULN, n (%)	1 (<1)	9 (4)	8 (4)
Todesfälle	0	1	0

- Leberenzymerrhöhung (ALT/AST > 5x ULN):
 - meist spätes Auftreten (median = 308 Tage)
 - Alle Fälle normalisierten sich bis auf ein Patient mit Hepatitis B
- Todesfall:
 - Lokaler Abszess bei Mesenterialvenenthrombose

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Basistherapie

Eskalationstherapie

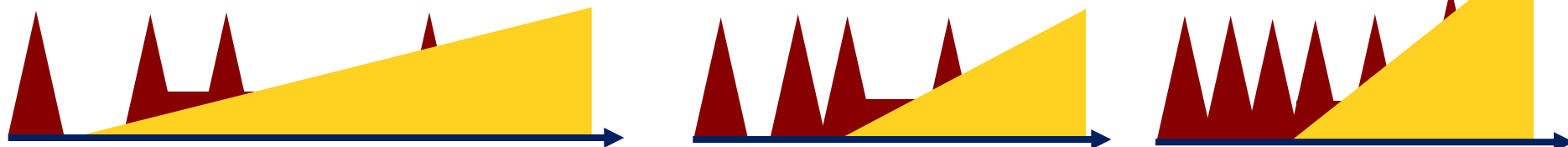
	Interferon-beta Präparate Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Zinbryta®	Ocrevus®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a, Interferon-β-1b PEG-Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl- Fumarat	Daclizumab	Ocrelizumab	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1993 - 2015	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	01/2017	09/2017	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU, 44 µg/12 MIU, 125µg/0.5ml, 250 µg/8 MIU	20 mg	0.5 mg	14 mg	240mg	150mg	600mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	sc, im	sc	oral	oral	oral	sc	iv	iv	iv	iv
Frequenz	jeden 2. Tag, 3x/Woche, 1x/Woche, 2x/Monat	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Monat	2x/Jahr	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS, RRMS, SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RMS	PPMS RMS*	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

CIS RRMS

SPMS

*Aktive MS

**Hochaktive MS



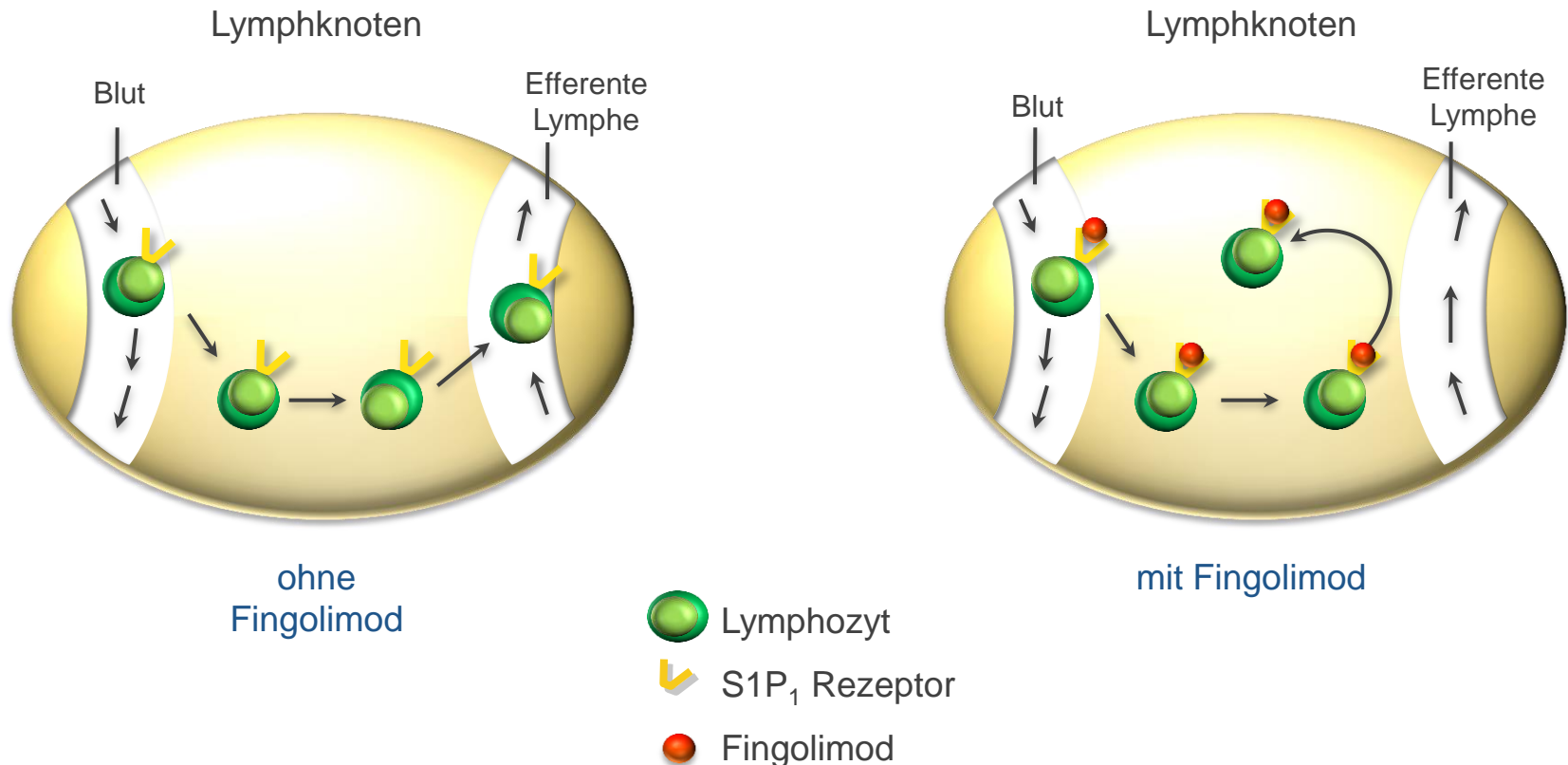
Primär progrediente Multiple Sklerose



Gilenya® (Fingolimod) bei Kinder (PARADIGMS)

= synthetische Nachbildung des Wirkstoffs Myrocin (aus Pilz *Isaria sinclairii*)

- Sphingosin-1-Phosphat (S1P) Rezeptor-Antagonist
- hemmt reversibel die Auswanderung von Lymphozyten aus den Lymphorganen ins Blut



Ozanimod

Cladribine (Mavenclad®)

Diese Wirksamkeitsergebnisse wurden mit jährlich 10 Tagen oraler, gewichtsbasierter Behandlung für 2 Jahre erzielt

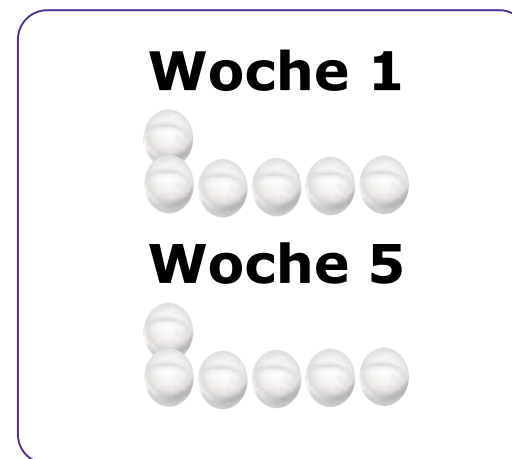
CLARITY- STUDIE

JAHR 1



10 Behandlungstage

JAHR 2

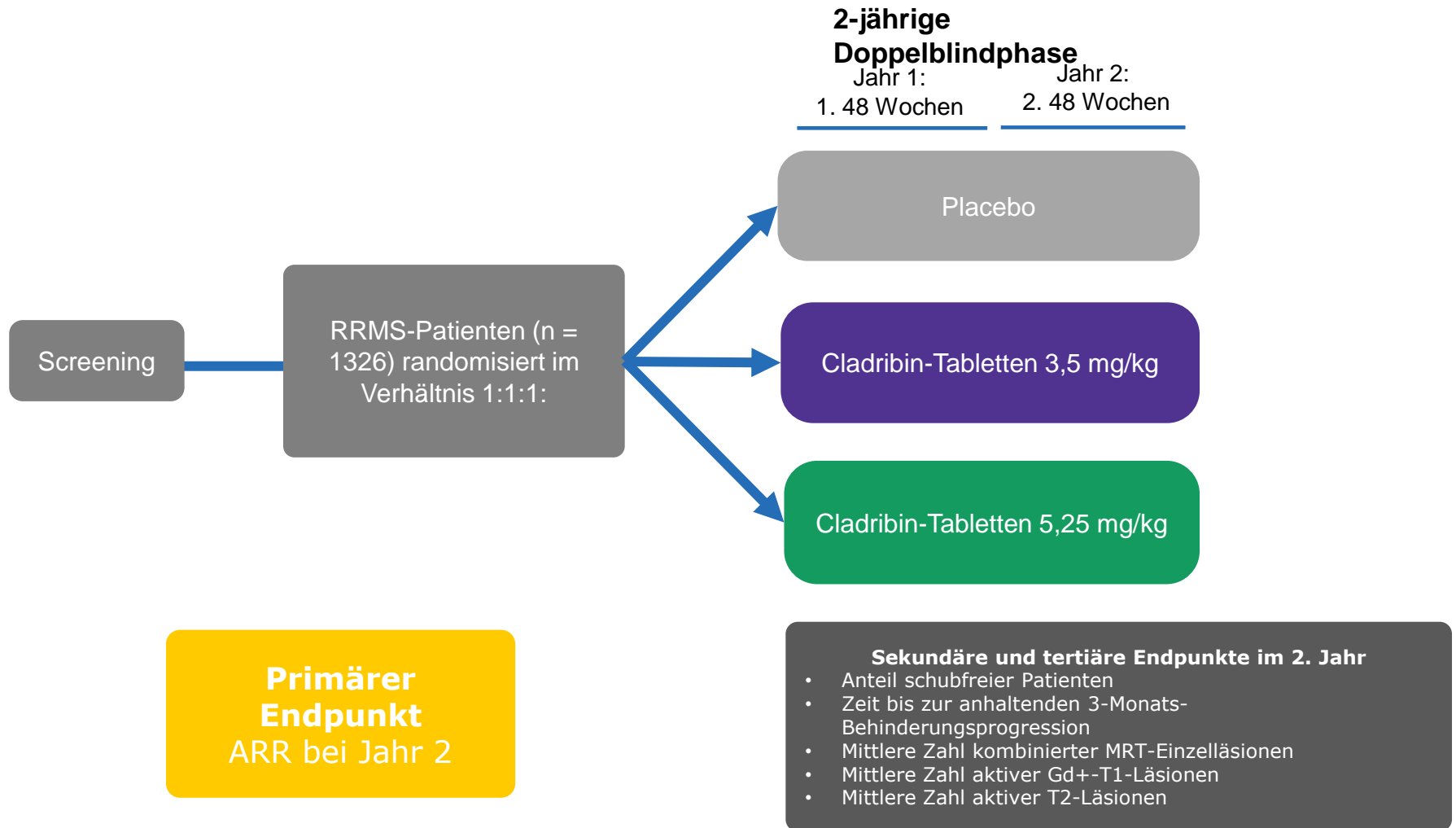


10 Behandlungstage

Für einen durchschnittlichen Patienten mit einem Gewicht von 67 kg

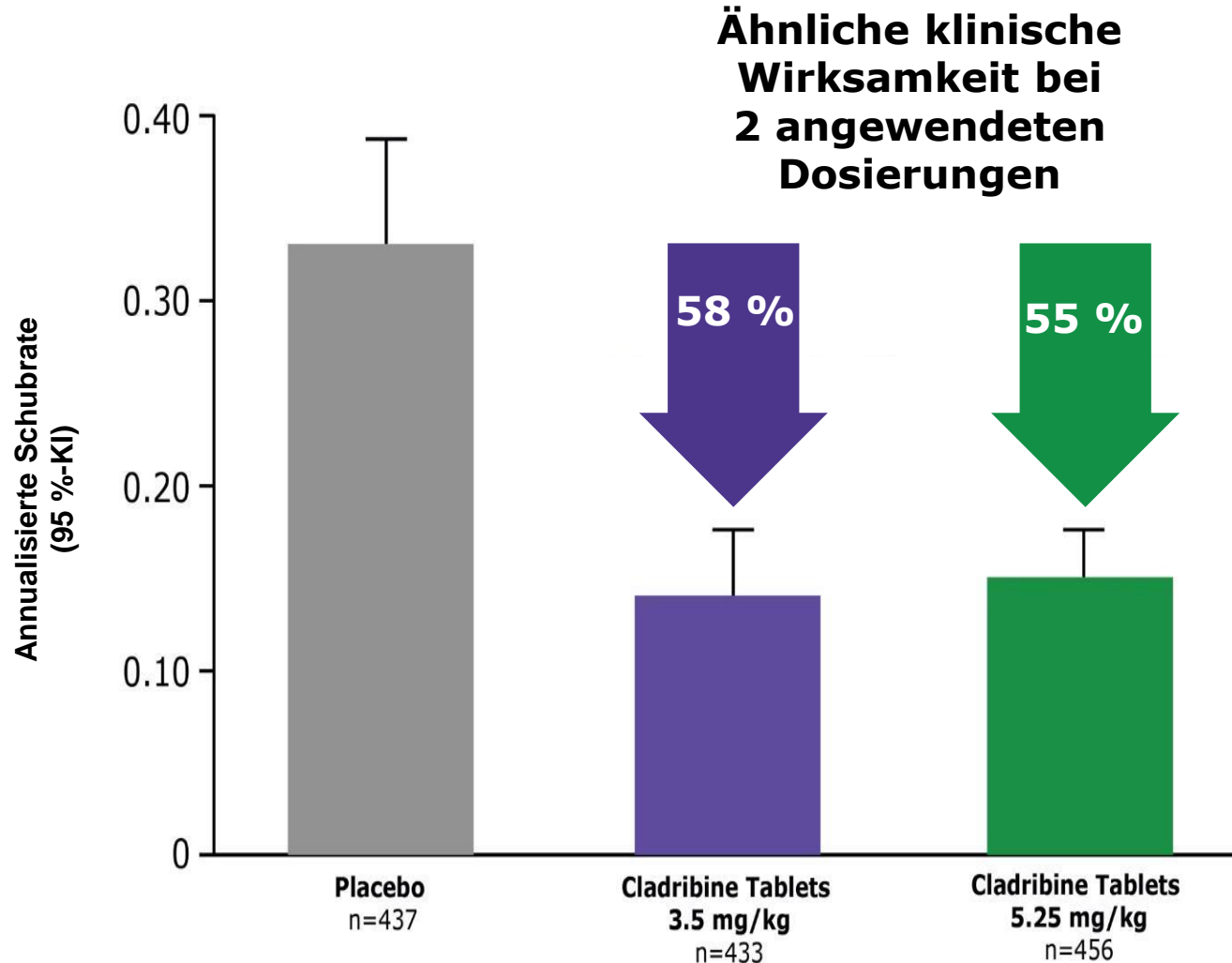
Gewichtsbasierte Dosierung. Empfohlene Behandlung über 2 Jahre. 1 Behandlungszyklus jährlich, gefolgt von einer Beobachtung für weitere 2 Jahre. Jeder Behandlungszyklus besteht aus 2 Behandlungswochen: eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des jeweiligen Jahres.

CLARITY: Studiendesign und Endpunkte



ARR, annualisierte Schubrate; Gd+, Gadolinium-anreichernd; MRT, Magnetresonanztomografie; RRMS, schubförmig remittierende MS. Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010;362:416–26

In CLARITY reduzierten Cladribin-Tabletten die annualisierte Schubrate im Vergleich zu Placebo über 2 Jahre signifikant



KI, Konfidenz

Aus: N Engl J Med, Giovannoni G et al, A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis, 362, 416–26.

Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Massachusetts Medical Society.

.... Danke für die Aufmerksamkeit