



Schon wieder neue Medikamente **oder** Quantensprung in der MS Behandlung?

Ludwig Kappos

Neurologische Klinik und Poliklinik
mit MS Kompetenzzentrum
Departemente Medizin, Klinische Forschung,
Biomedizin und Biomedical Engineering
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
LKappos@uhbs.ch



Übersicht

Wieder viel Neues – eine Auswahl:

- **Mehr und längere Erfahrungen mit den bisherigen Medikamenten**
- **Neue jetzt oder sehr bald verfügbare Substanzen:**
 - für die **schubförmige MS**
 - endlich wieder auch für die **progressive MS**
- **Neuroprotektion, Regeneration**
 - **Biotin**
 - **Anti Lingo-1 (Opicinumab)**
 - **Phenytoin, Ibudilast, Andere**



Zugelassene (und demnächst zu erwartende) Medikamente zur Vorbeugung von Schüben und Progression (2017)

Injizierbare Medikamente mit mässiger Wirksamkeit – geringem Risiko

IFN beta 1b*	(Betaferon®) ¹	250µg /2T s.c.
IFN beta 1a*	(Avonex®);(Rebif®) ¹	30µg /W i.m.; 22 oder 44µg 3x/W s.c.
Peginterferon beta 1a*	(Plegridy®)	125µg /2W s.c.
Glatiramerazetat*	(Copaxone®; Glatiramy®)	20mg /T oder 40mg 3x/W s.c.

Tabletten mit meist hoher Wirksamkeit

Teriflunomid*	(Aubagio®)	14 mg /T oral
Dimethylfumarat**	(Tecfidera®)	2x 240 mg /T oral
Fingolimod**	(Gilenya®) ²	0.5 mg /T oral
Cladribin**(*)	(Movectro®)	3.5mg /kg in 2 Behandlungszyklen(W1+5; 53 +58)
Siponimod		2mg /T oral

Hochwirksame injizierbare Medikamente

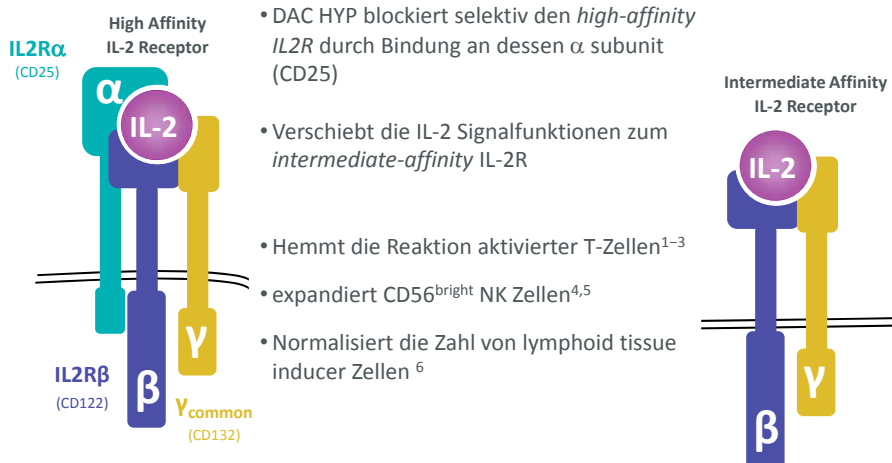
Natalizumab***	(Tysabri®)	300mg /M i.v.
Daclizumab (Dac-HYP)**(*)	(Zinbryta®)	150mg /4W s.c.
Alemtuzumab***	(Lemtrada®)	12mg/T x5 i.v.; 12mg/W x 3 i.v. ein Jahr später
Ocrelizumab***	(Ocrevus®)	600mg (2x 300mg in 2-3 W, dann 1x 600mg /6M i.v.)

Mitoxantron**(*)	(Novantron®) ¹	10-12mg/m ² /4W i.v.(1-3x; dann /3-6M)
------------------	---------------------------	---

¹ Auch für SP MS zugelassen ²In manchen Ländern nur second line
*Schubreduktion ~ 30%; ** ~50%; ***~70%; **** >80%



Daclizumab: IL-2 Immunomodulator

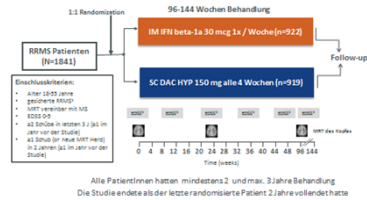


CD, cluster of differentiation; IL, interleukin; NK, natural killer.

1. Depper JM et al. *J Immunol.* 1983;131:690-696; 2. McDyer JF et al. *J Immunol.* 2002;169:2736-2746; 3. Wuest SC et al. *Nat Med.* 2011;17:604-610; 4. Bielekova B. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103:5941-5946; 5. Martin JF et al. *J Immunol.* 2010;185:1311-1320; 6. Perry JSA et al. *Sci Transl Med.* 2012;4:145ra106.

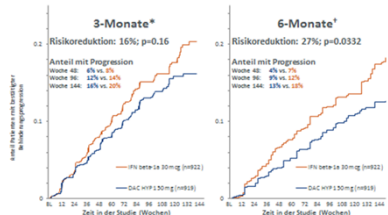
Daclizumab vs IFNBeta1a 1x/W – die DECIDE Studie

DECIDE Studien-Überblick



*Sucht in den Wochen 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144 ein

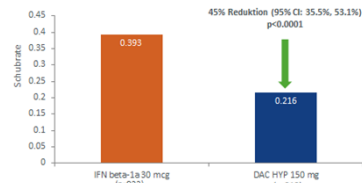
Behandlungsprogression, bestätigt nach 3 oder 6 Monaten



*Kaplan-Meier survival plots showing the percentage of patients without confirmed progression over 144 weeks. The left plot shows results at 3 months (Weeks 48, 96, 144) with a risk reduction of 16% (p=0.16). The right plot shows results at 6 months (Weeks 48, 96, 144) with a risk reduction of 27% (p=0.0332).

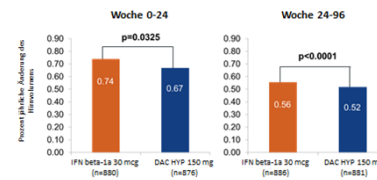
Kappos L et al. New Engl J Med 2015

Jährliche Schubrate



Estimated from a Kaplan-Meier regression model adjusted for baseline relapse rate, history of prior TMS, baseline EDSS, and 2-3 years of baseline age (95% CI: 0.15, 0.63). *p<0.0001. Values were reported at the end of the following month. CI, confidence interval; EDSS, Expanded Disability Status Scale; TMS, treatment.

% jährliche Änderung des Hirnvolumens



*p<0.0001. Values were reported at the end of the following month. CI, confidence interval; EDSS, Expanded Disability Status Scale; TMS, treatment.

5

Übersicht Nebenwirkungen (NW)

	IFN beta-1a 30 mcg (n=922)	DAC HYP 150 mg (n=919)
Alle Nebenwirkungen, n (%)	842 (91)	838 (91)
NW nach Schweregrad, n (%)		
Mild	241 (26)	229 (25)
Moderat	493 (53)	482 (52)
Schwer	108 (12)	127 (14)
SAE (ausser MS Schüben), n (%)	88 (10)	141 (15)
Behandlungsabbruch wegen NW (ausser MS Schüben), n (%)	81 (9)	130 (14)

Häufigere Infekte, entzündliche Hautveränderungen, monatliche Leberwertkontrollen

*SAE: Schwerwiegende Nebenwirkungen;

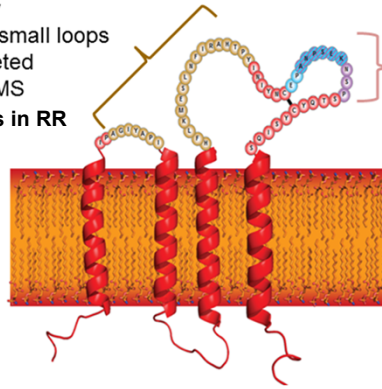
6

Monoklonale Antikörper gegen CD-20

Ofatumumab

- Human antibody
- Binds large and small loops
- Recently completed Phase II for RRMS

Phase III studies in RR MS started



Rituximab

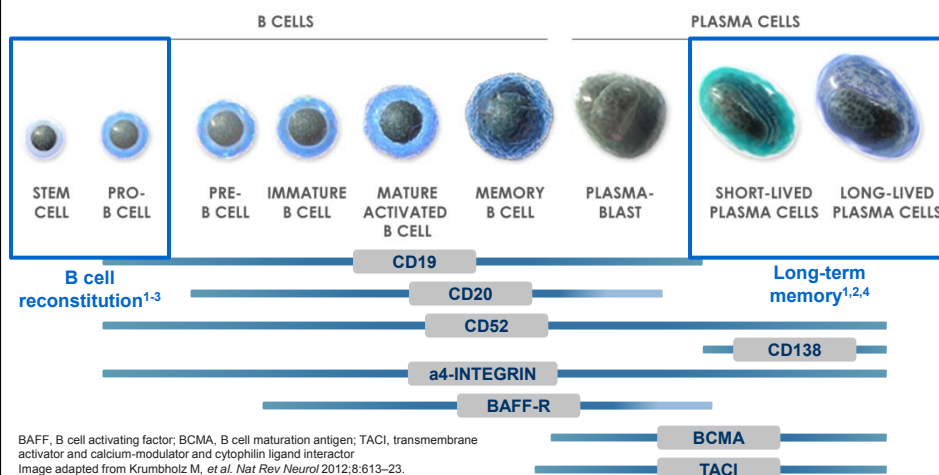
- Chimeric antibody
- Binds large loop only
- Approved for RA

Ocrelizumab

- Humanized antibody
- Binds CD20 in a similar but not identical manner to rituximab
- **Phase III studies in RR MS and PP MS completed**

1. Klein C, et al. *mAbs*. 2013;5(1):22-33; 2. Rixuxan label information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311bl.pdf. Accessed March 6, 2014; 3. Clinicaltrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01247324>; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01412333>; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194570>. Accessed May 21, 2014. 4. Sorensen PS et al. *Neurology*. 2014;82(7):573-81.

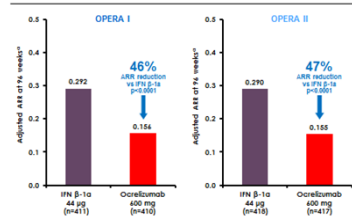
B Zellen zeigen verschiedene Oberflächenmarker während ihrer Reifung



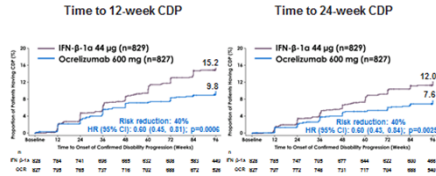
1. Stashenko P, et al. *J Immunol* 1980;125:1678-85. 2. Loken MR, et al. *Blood* 1987;70:1316-24. 3. Tedder TF, Engel P. *Immunol Today* 1994;15:450-4; 4. DiIullo DJ, et al. *J Immunol* 2008;180:361-71.

Ocrelizumab im Vergleich zu IFNBeta1a 3x/W bei Schubförmiger MS – Die OPERA I + II Studien:

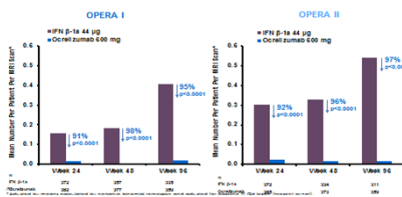
Effect of Ocrelizumab on annualized relapse rate (ARR) compared with IFN β -1a (Primary endpoint)



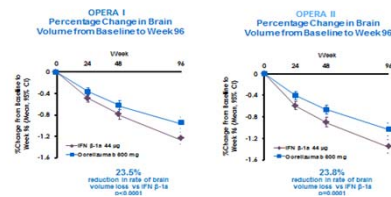
Time to 12- and 24-week Confirmed Disability Progression (CDP) in the pooled analysis of OPERA I and OPERA II



Reduction in mean T1 Gd+ lesions compared with IFN β -1a



Change in brain volume



Hauser S, Kappos L et al. New Engl J Med 2017



OPERA I + II: Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAE) über 96 Wochen

n (%)	IFN β -1a 44 μ g (n=826)	Ocrelizumab 600 mg (n=825)
Overall patients with ≥ 1 SAE	72 (8.7)	57 (6.9)
Infections and infestations	24 (2.9)	11 (1.3)
Nervous system disorders	11 (1.3)	8 (1.0)
Injury, poisoning, and procedural complications	10 (1.2)	6 (0.7)

In OPERA 1+2: 6 reported malignancies :

0.2% in the IFN β -1a 44 μ g arm: mantle cell lymphoma and squamous cell carcinoma
0.5% in the Ocrelizumab 600 mg arm: renal cancer, melanoma and two breast cancers

In ORATORIO: 13 reported malignancies :

0.8% in the Placebo arm: one cervix adenocarcinoma in situ and one basal cell carcinoma
2.3% in the Ocrelizumab arm: four breast cancers, one endometrial adenocarcinoma, one anaplastic lymphoma, one histiocytoma, one metastatic pancreas cancer, and three basal cell carcinomas

Hauser S, Kappos L et al. New Engl J Med 2017

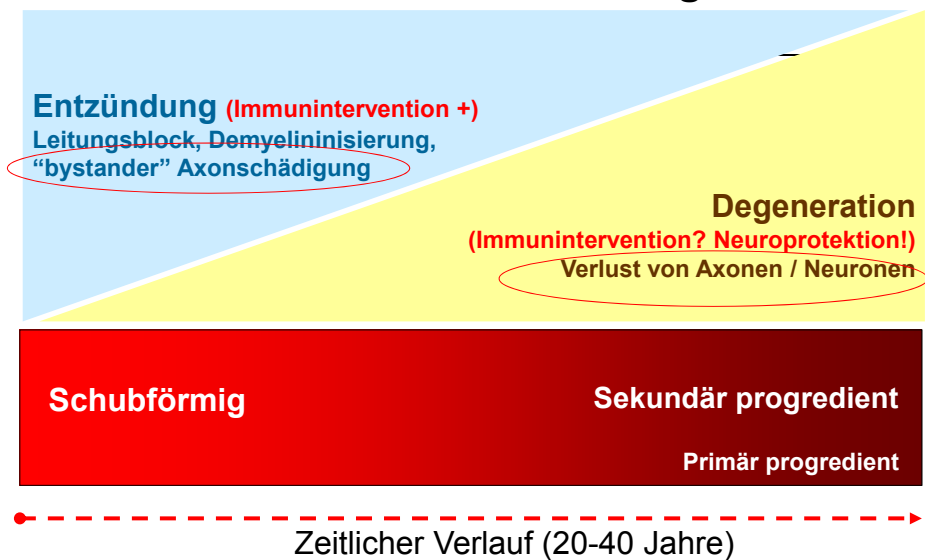


Die grosse Herausforderung:

Behandlung der progredienten Phase:

- Primär progrediente MS - **Ocrelizumab**
- Sekundär progrediente MS - **Siponimod**

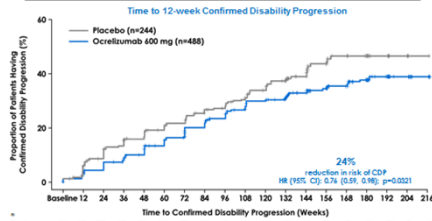
Zwei Seiten der MS – Entstehung



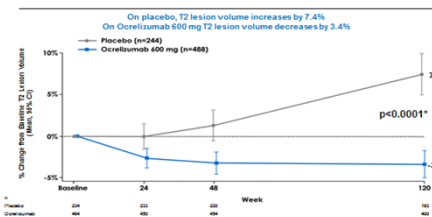
Ocrelizumab vs Plazebo bei Primär Progredienter MS – Die ORATORIO Studie

Primary Endpoint:

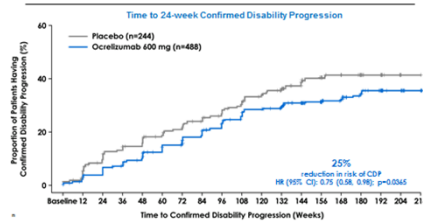
Time to 12-week Confirmed Disability Progression (CDP)



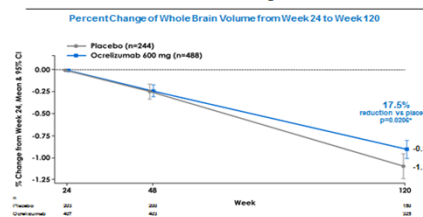
T2 lesion volume from baseline to Week 120



Time to 24-week Confirmed Disability Progression



Percent of Whole Brain Volume Change

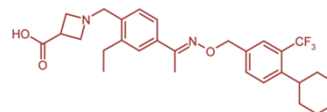


Montalban X, Hauser S, Kappos L et al. New Engl J Med 2017



Siponimod (S1P₁ und S1P₅ Rezeptor Modulator)

- Effects on the immune system, and possibly relevant effects in the CNS^{1,2}
- Novel chemotype, not prodrug, directly binds to S1P receptor subtypes 1 and 5²
- Fast immune reconstitution - The half-life of BAF312 is approximately 30 hours, washout period of 6 days²
- Siponimod reduces S1P₁ receptor expression in astrocytes and endothelial cells within chronic lesions in MS³
- Siponimod reduces S1P₅ reactivity in demyelinated lesions, correlating with a reduction in loss of myelin³

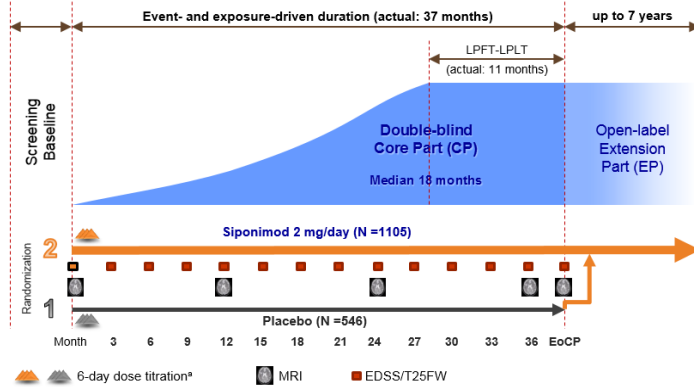


Receptor subtype	EC ₅₀ (nM; mean ± SD)	%E _{max} (mean ± SD)
S1P ₁	0.39 ± 0.065	91 ± 6
S1P ₂	> 10 000	–
S1P ₃	> 1000	–
S1P ₄	750 ± 487	90 ± 9
S1P ₅	0.98 ± 0.43	112 ± 20

Functional activity of BAF312 on human S1P receptors in the GTP-gamma-[35S] binding

¹Jackson SJ, et al. J Neuroinflammation. 2011;8:76; ²Gergely P, et al. Br J Pharmacol. 2012; ³Seabrook T, et al. Mult Scler. 2010;16:S301. EC₅₀, half maximal effective concentration; E_{max}, maximum effect; S1P, sphingosine 1-phosphate; SD, standard deviation

EXPAND: Randomisierte, doppel-blinde, plazebo kontrollierte Studie zu Siponimod bei SP MS



- Ereignis- und Behandlungsdauer- bestimmte Teilnehmerzahl: 374 Ereignisse mit 3-monats- bestätigter Behinderungsprogression (CDP) und ≥ 1 Jahr Behandlung für >95% der randomisierten Patienten als Minimum festgelegt (463 Ereignisse traten ein)
- Patienten mit nach 6-M bestätigter CDP konnten innerhalb der Core Studie auf open-label siponimod oder andere DMTs wechseln

DMTs: disease-modifying treatments; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EoCP: end of core part; MRI: magnetic resonance imaging; SPMS: secondary progressive multiple sclerosis; T25W: Timed 25-Foot Walk Test; LPFT: Last Patient First Treatment; LPLT: Last Patient Last Treatment
 *Kappos L, et al. Poster presented at ECTRIMS 2015. P649 15

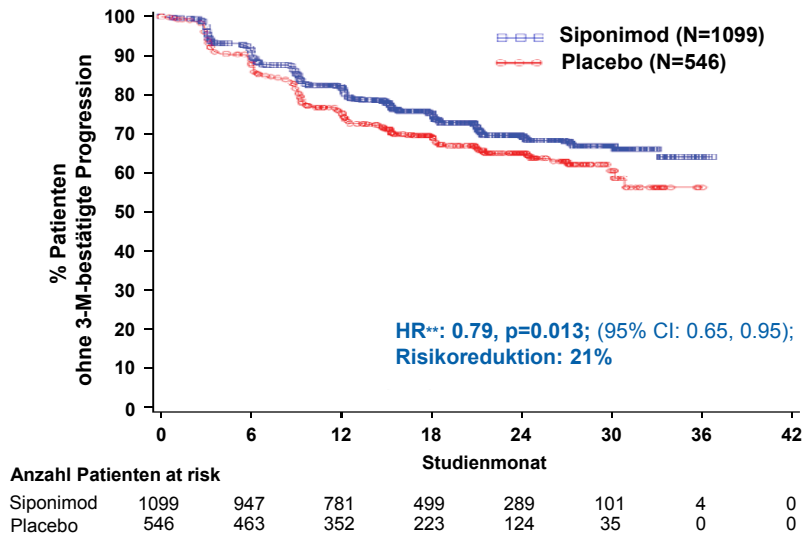
Charakteristika der 1651 Studienteilnehmer

	Siponimod N=1105	Placebo N=546
Alter, Jahre	48.0 (7.8)	48.1 (7.9)
Alter, n (%)		
18-40	188 (17.0)	103 (18.9)
>41	917 (83.0)	443 (81.1)
Dauer der MS seit ersten Symptomen, Jahre	17.12 (8.39)	16.23 (8.23)
Zeit seit Übergang in SPMS, Jahre	3.85 (3.61)	3.56 (3.28)
EDSS		
MW (SD)	5.43 (1.08)	5.41 (1.03)
Median (Min-Max)	6.0 (2.0-7.0)	6.0 (2.5-7.0)
Anzahl Schübe in den 2 Jahren vor Aufnahme, n (%)*		
0	712 (64.4)	343 (62.8)
≥ 1	390 (35.3)	202 (37.0)
Anzahl der Gd+ T1 Läsionen, n (%)*		
0	833 (75.4)	415 (76.0)
≥ 1	237 (21.4)	114 (20.9)

All randomised set. Data represented as mean (SD), unless otherwise specified
 *Number and percentage of patients with missing screening or baseline observations not displayed

16

Primärer Endpunkt: Zeit bis zu 3-M bestätigter Krankheitsprogression (CDP) vs Plazebo*



*Full Analysis Set **Cox regression analysis

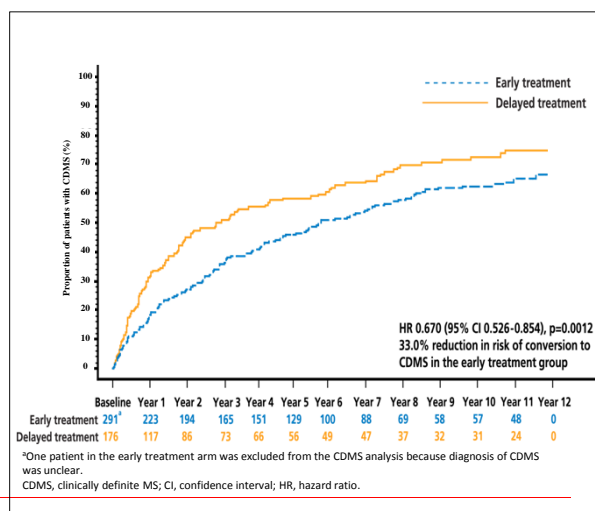
3-m: 3-month; CDP: confirmed disability progression; HR: hazard ratio

17

BENEFIT Studie 11 Jahres-Follow up

- Nach 11 Jahren hatten die Frühbehandelten:
 - signifikant geringeres Risiko des Übergangs in eine gesicherte MS

Wahrscheinlichkeit des Übergangs in gesicherte MS

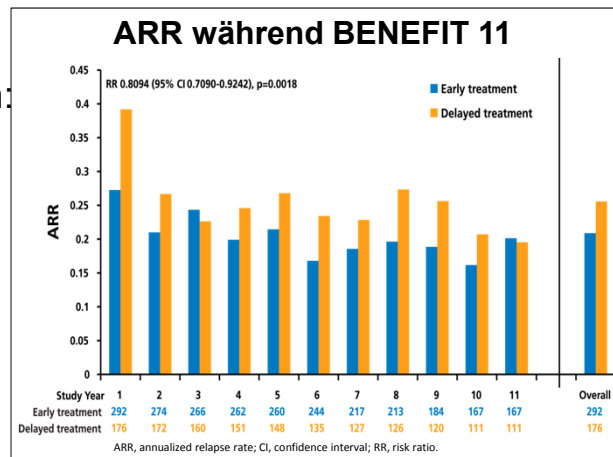


L. Kappos et al; Neurology 2016

BENEFIT Studie 11 Jahres Follow up

Nach 11 Jahren hatten die Frühbehandelten:

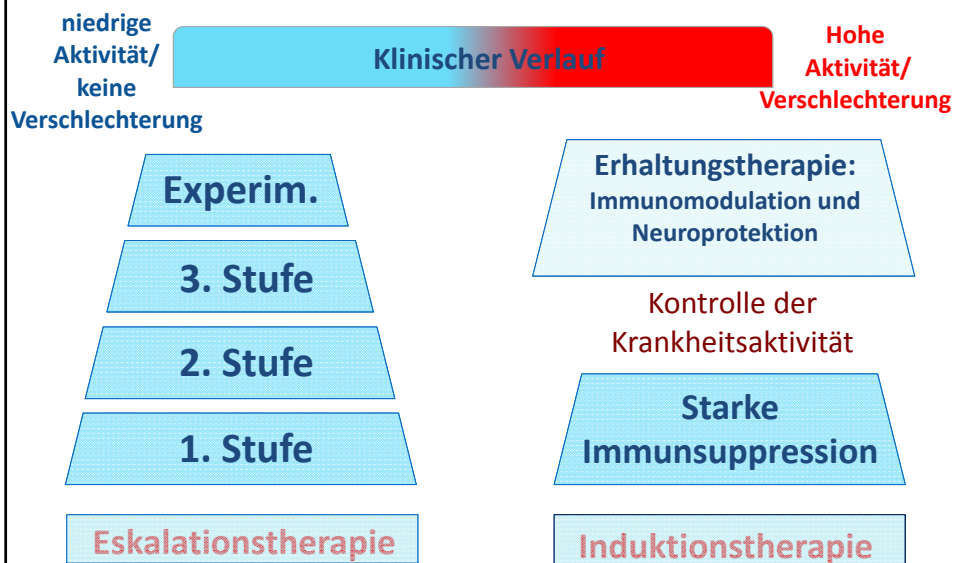
- Geringere jährliche Schubrate



L. Kappos et al; Neurology 2016

Universitätsspital
Basel

Die Wahl der Behandlungsstrategie



Was spricht für eine Induktionsbehandlung

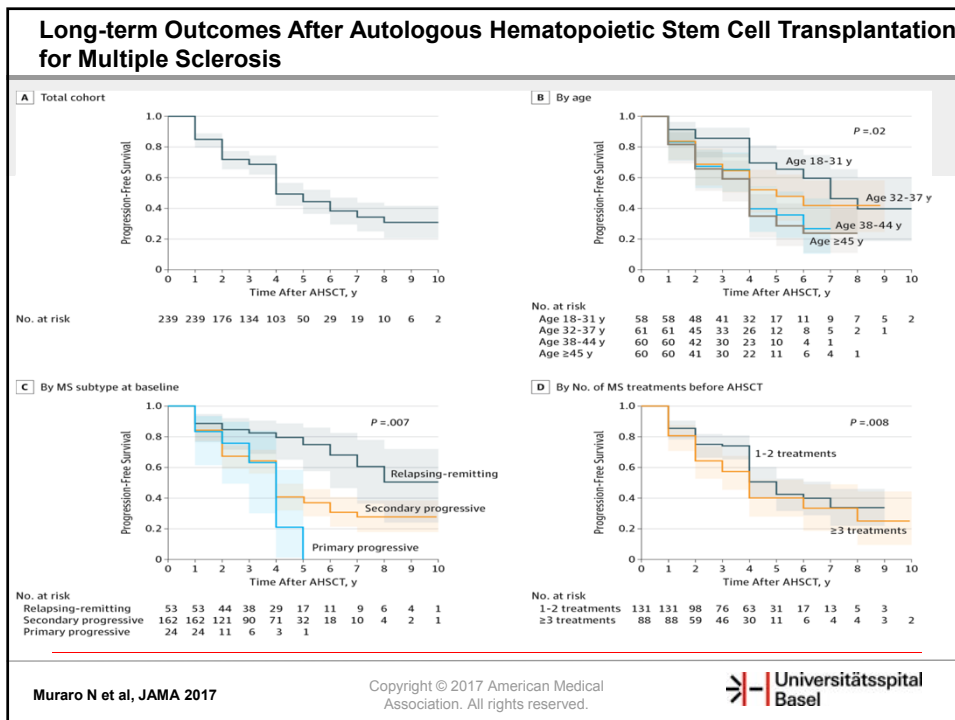
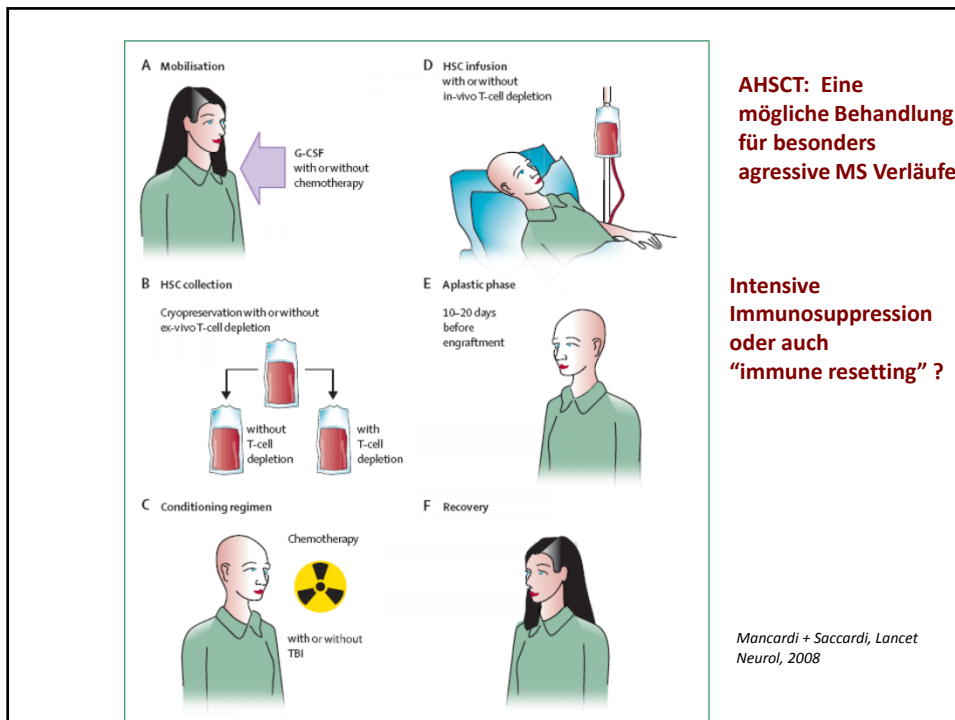
- **So früh wie möglich weitere (bleibende) Schädigung zu verhindern**
 - Zellen vor weiterer Schädigung schützen
 - Bedingungen für Regeneration verbessern
 - Wir können nicht gut die laufende Schädigung erfassen
- **Pathogene Vorgänge ändern mit der Zeit – window of opportunity**
 - Wenn Betroffene in die progrediente Phase kommen sind die verfügbaren Therapiemaßnahmen nicht oder weniger wirksam.
- **Konzept des “re-booting” des defekten Immunsystems**

Zielpopulation ? Hohe Krankheitsaktivität, schnelle Behinderungszunahme?

Individualisierte Nutzen – Risiko Beurteilung !

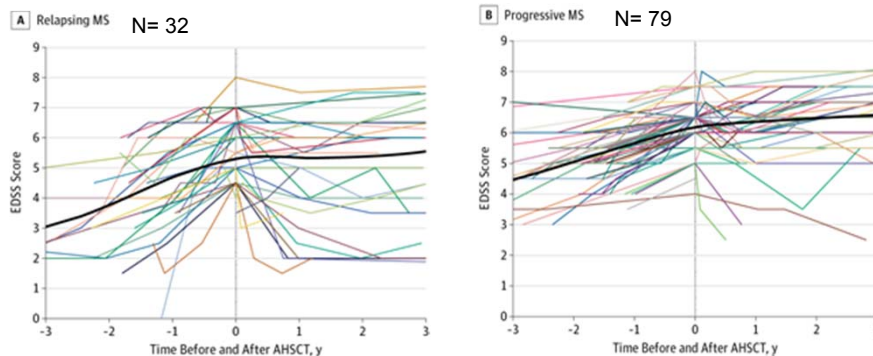
Induktionsbehandlung – vorhandene und mögliche zukünftige Optionen

- **Zytostatika**
 - Mitoxantron (Novantron)
 - Cladribine (Movectro)
 - **Depletierende monoklonale Antikörper (MAB)**
 - Alemtuzumab (Lemtrada)
 - Anti-CD20
 - Rituximab (Mabthera),
 - Ocrelizumab (Ocrevus)
 - Ofatumumab
 - **Autologe Hämatopoetische Stammzelltransplantation (AHSCT)**
-



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

Valid data were obtained from 25 centers in 13 countries for 281 evaluable patients, with median follow-up of 6.6 years (range, 0.2-16 years). Seventy-eight percent (218 of 281) of patients had progressive forms of MS. The median EDSS score before mobilization of peripheral blood stem cells was 6.5 (range, 1.5-9). Eight deaths (2.8%; 95% CI, 1.0%-4.9%) were reported within 100 days of transplant and were considered transplant-related mortality. The 5-year probability of progression-free survival as assessed by the EDSS score was 46% (95% CI, 42%-54%), and overall survival was 93% (95% CI, 89%-96%) at 5 years.



Muraro N et al, JAMA 2017

Copyright © 2017 American Medical Association. All rights reserved.

Universitätsspital
Basel

AHST ist bei aggressiven MS-Verläufen wirksam, speziell in der schubförmigen (RR) Phase der Erkrankung

Aber es bestehen noch viele Fragen:

- **Behandlungsbedingte Mortalität**
- **Wahl der Methode und Intensität der Konditionierung**
- **Die ideale Zielgruppe für AHST zum richtigen Zeitpunkt zu bestimmen**
- **Direkter Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Induktionsbehandlungen**
- **Ist eine ausreichend grosse Phase 3 Studie machbar?**

GL Mancardi 2016; adaptiert

Universitätsspital
Basel

Kriterien für die Auswahl von Medikamenten bei MS:

- Wie wirkt es auf die Krankheitsentstehung
 - Autoimmun-Attacke / Entzündung *und/oder* Degeneration
- Intensität der Wirkung
 - *short and long term effects*
- Risiken / störende Nebenwirkungen
 - Kurz *und / oder* langfristige NWn
- **Therapeutische Strategie**
 - *frühe vs verzögerte Behandlung*
 - **Eskalation *oder* Induktion**

Interdisziplinäres Team des MS-Kompetenzzentrums Universitätsspital Basel

