
Was gibt es Neues in der MS und NMO Therapie

Jörg Kraus
Facharzt für Neurologie
Zell am See

Salzburger MS-Tag 06.04. 2024



Inhalt

- Einleitung
- (Nicht mehr ganz so) neue Therapien
- Neuere verfügbare Therapien
- Zukünftige Therapien
- Therapien für NMO
- Ausblicke und Zusammenfassung

Inhalt

- **Einleitung**
- (Nicht mehr ganz so) neue Therapien
- Neuere verfügbare Therapien
- Zukünftige Therapien
- Therapien für NMO
- Ausblicke und Zusammenfassung

MS - THERAPIE

- **Schubtherapie:**
 - Verminderung der Schubdauer
 - Verminderung der schubbedingten Symptome
- **Verlaufsbeeinflussende Therapie (Basis und Eskalation):**
 - Beeinflussung der längerfristigen Krankheitsaktivität (Schübe)
 - Längerfristige Beeinflussung der Krankheitsschwere
- **Symptomatische Therapie**
(Medikamentös, Physiotherapie, chirurgisch):
 - Minderung der krankheitsbedingten Ausfallserscheinungen durch direkte Beeinflussung

Abbildung A2: Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation

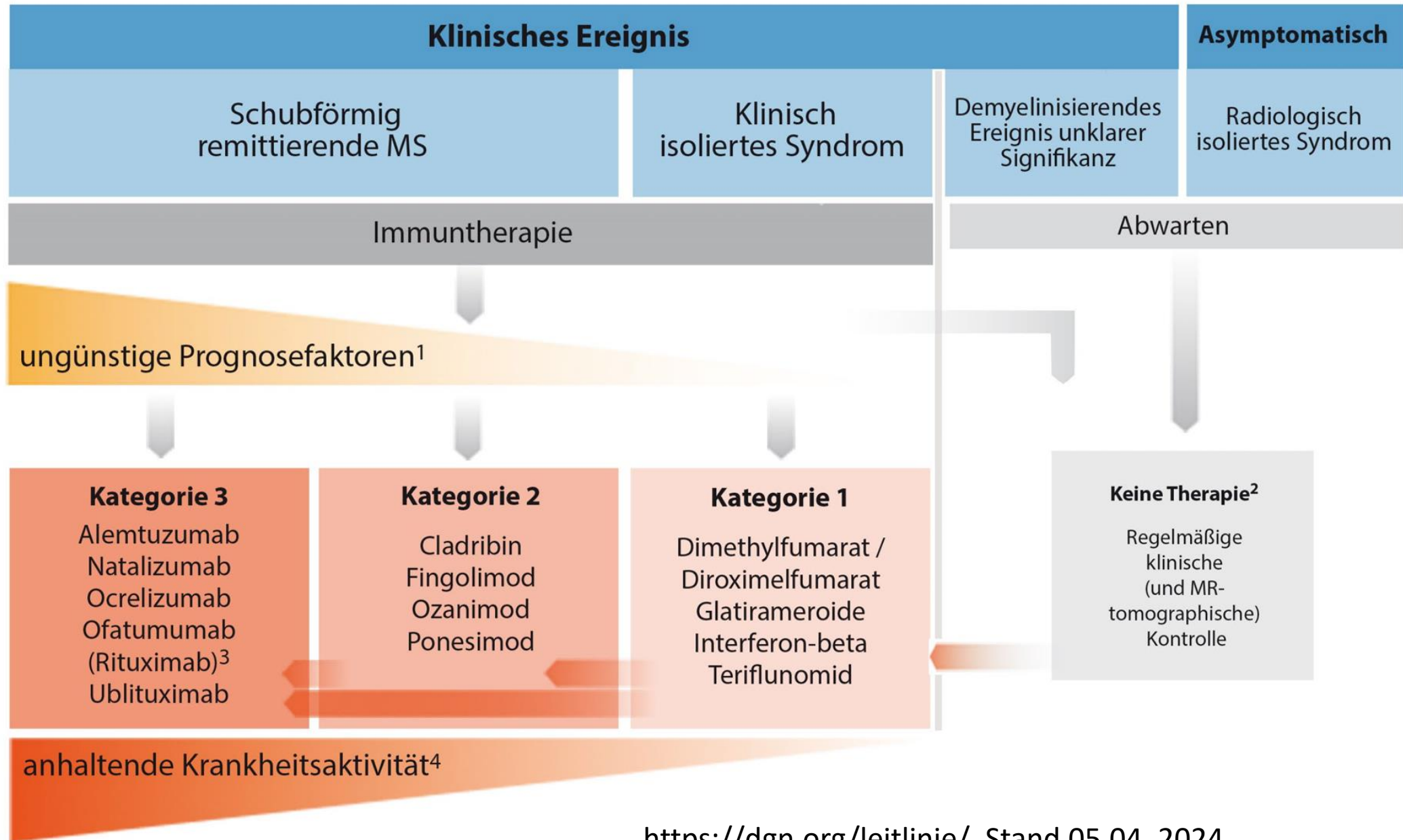
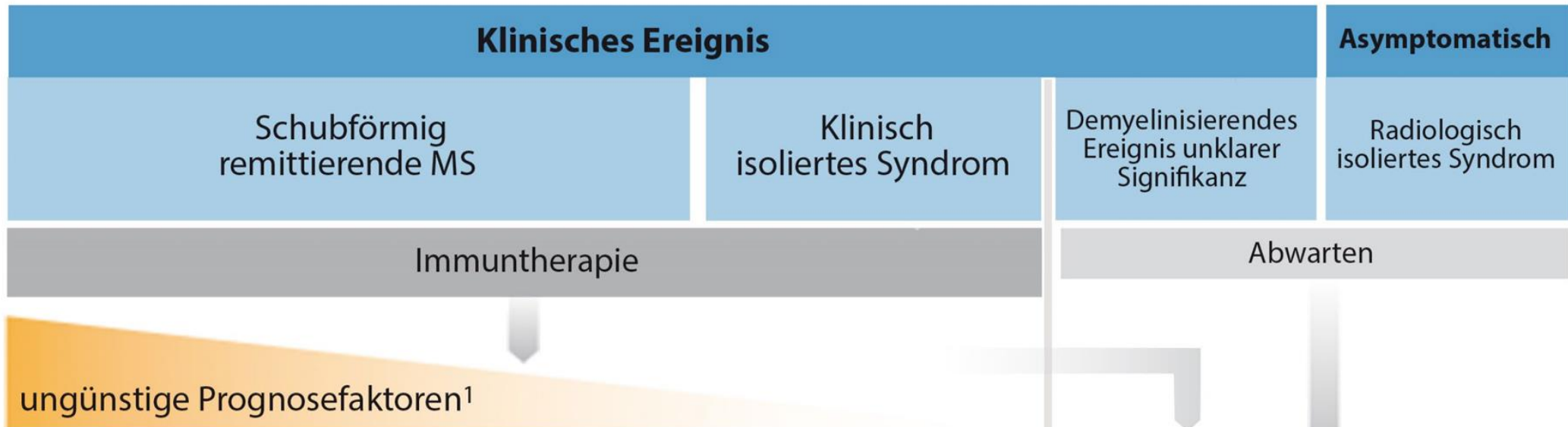


Abbildung A2: Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation



¹ Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsionslast u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar (siehe Erläuterung zu A24).

Therapienaive Personen sind als *wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz (≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr u./o. wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen (A27).

Abbildung A2: Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation

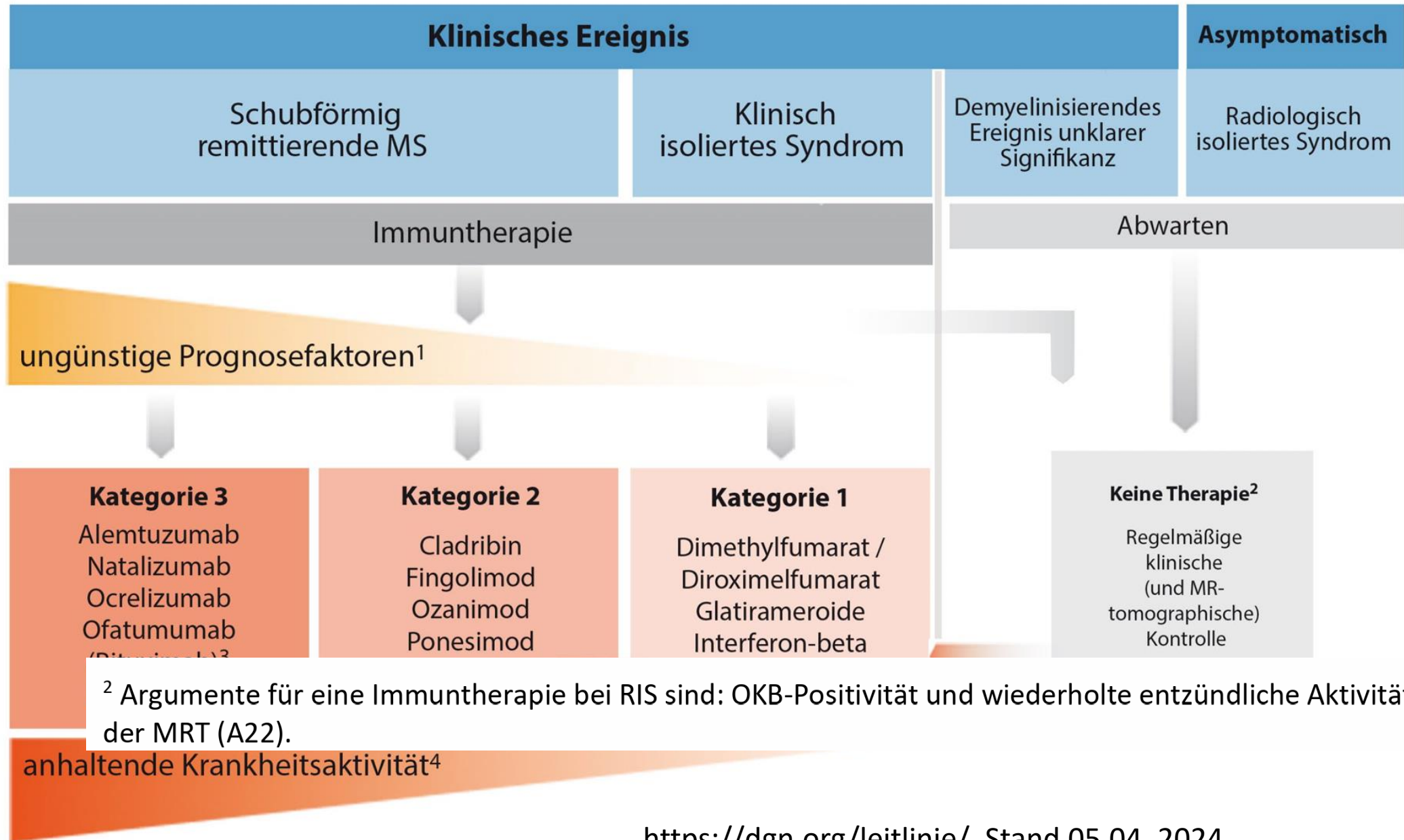
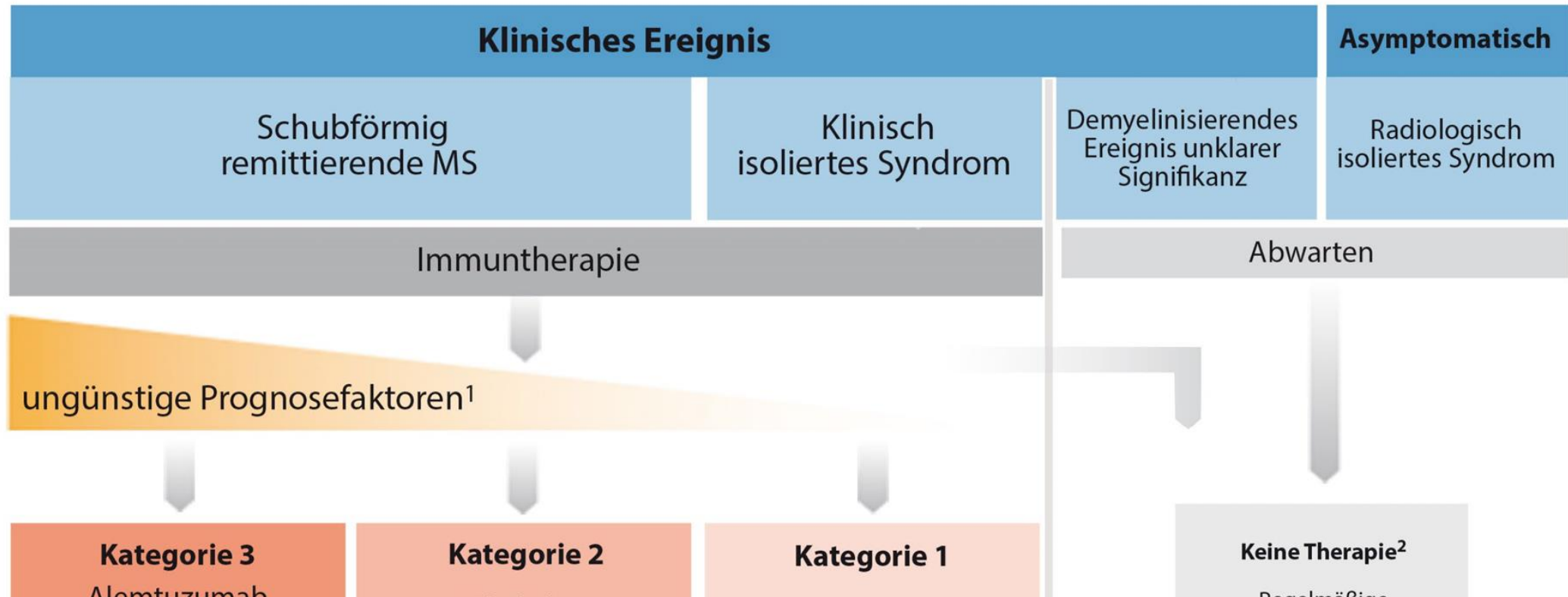


Abbildung A2: Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation



⁴ Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität nach mind. sechs Monaten Immuntherapie können folgende Faktoren gelten: ≥ 1 klinisch objektivierbarer Schub o. 1 nicht eindeutig zu objektivierender Schub *und* ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT. (A31)

anhaltende Krankheitsaktivität⁴

Abbildung A3: Therapiealgorithmus bei chronisch progredienter MS

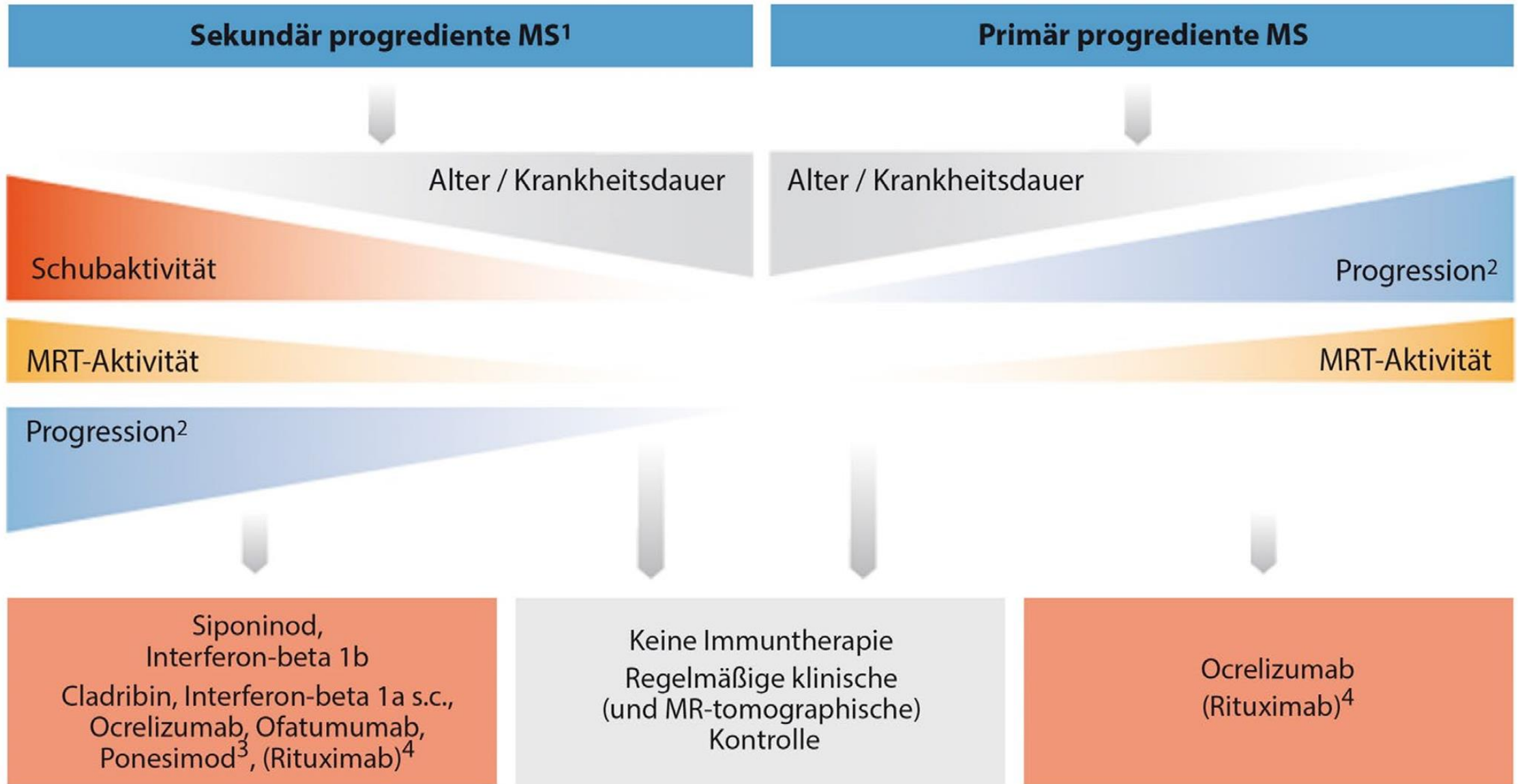
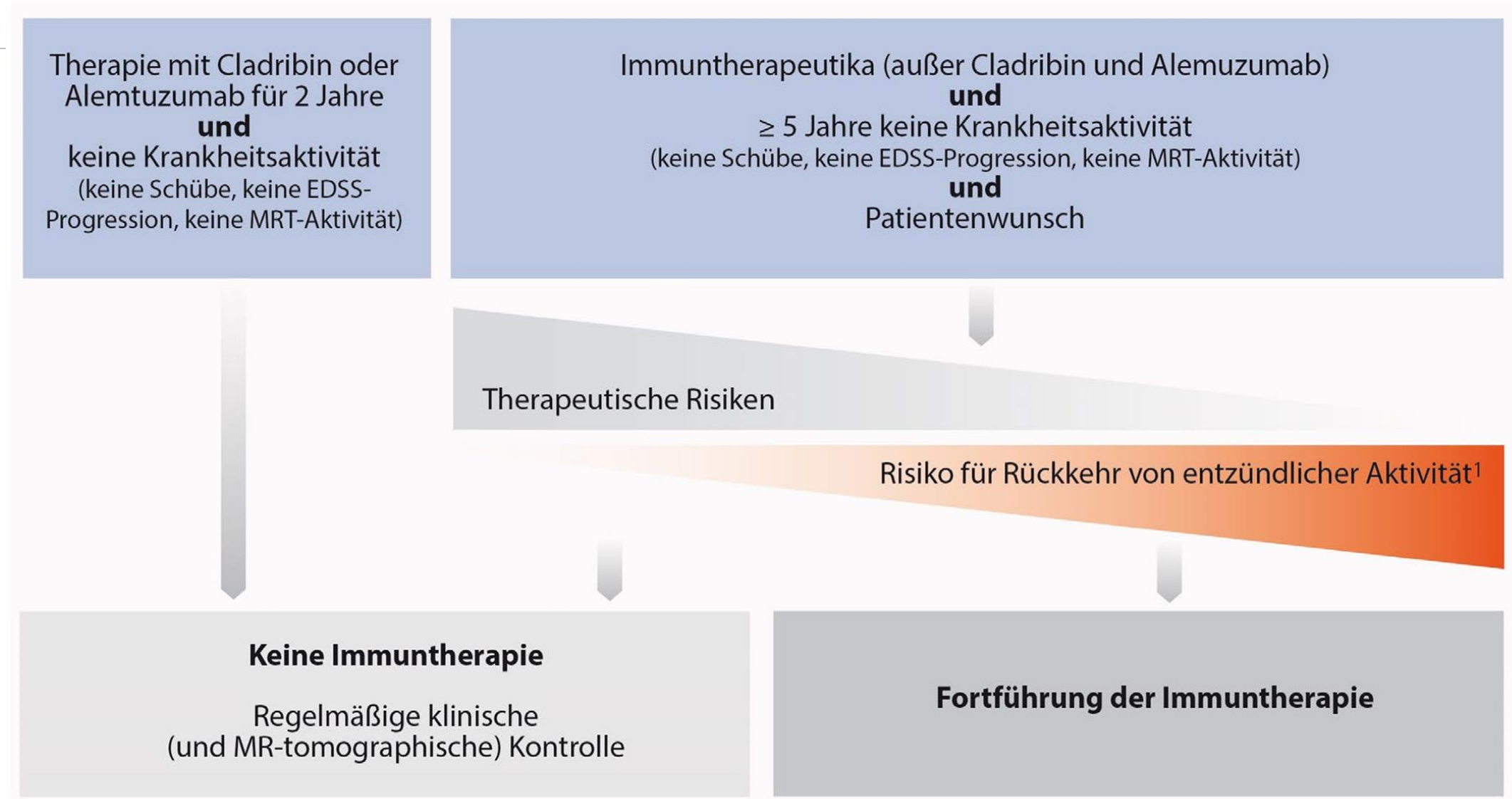


Abbildung A4: Algorithmus für Therapieunterbrechung/-abbruch

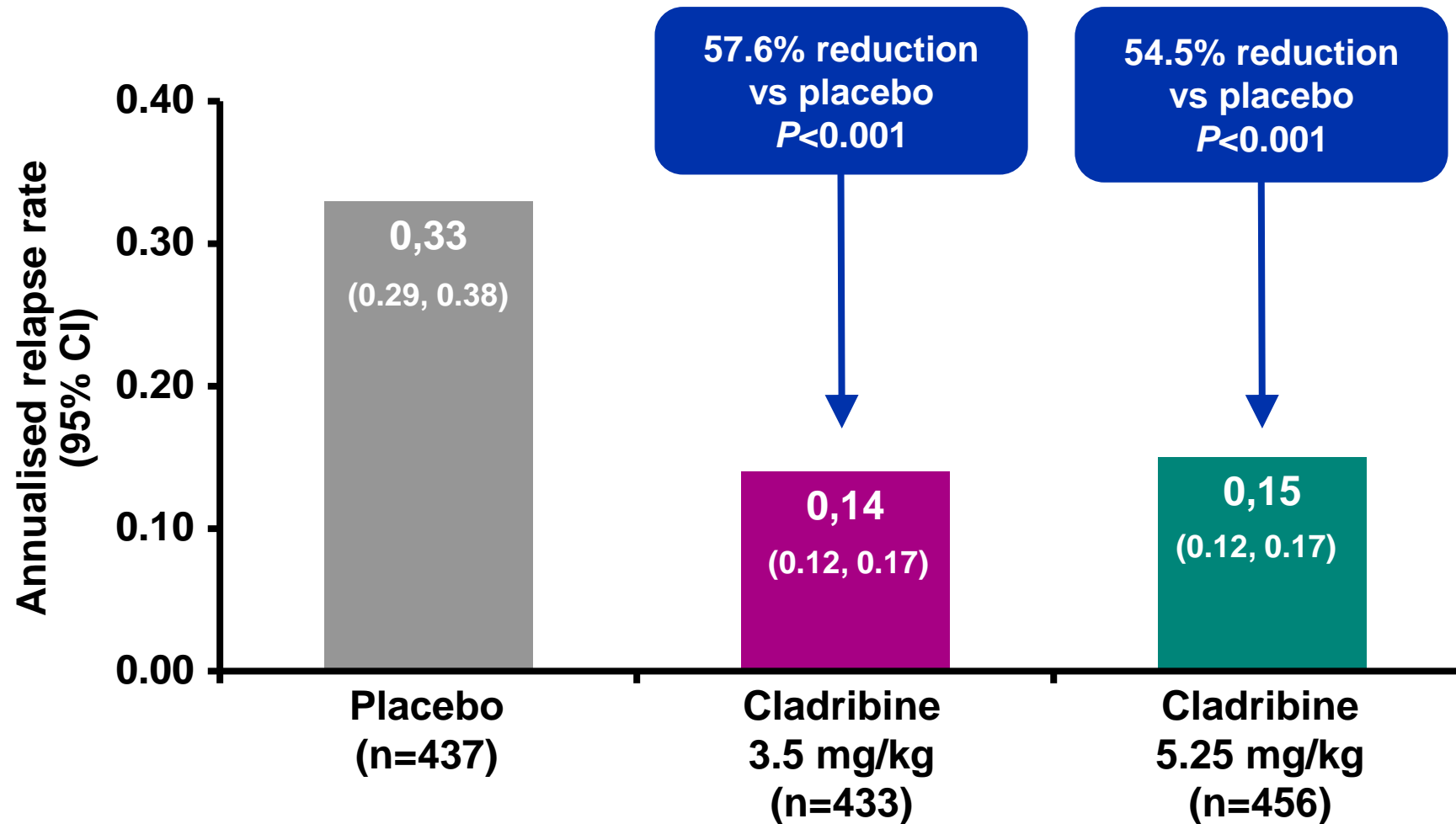


¹ Besonders relevant bei S1P-Rezeptor-Modulatoren und Natalizumab

Inhalt

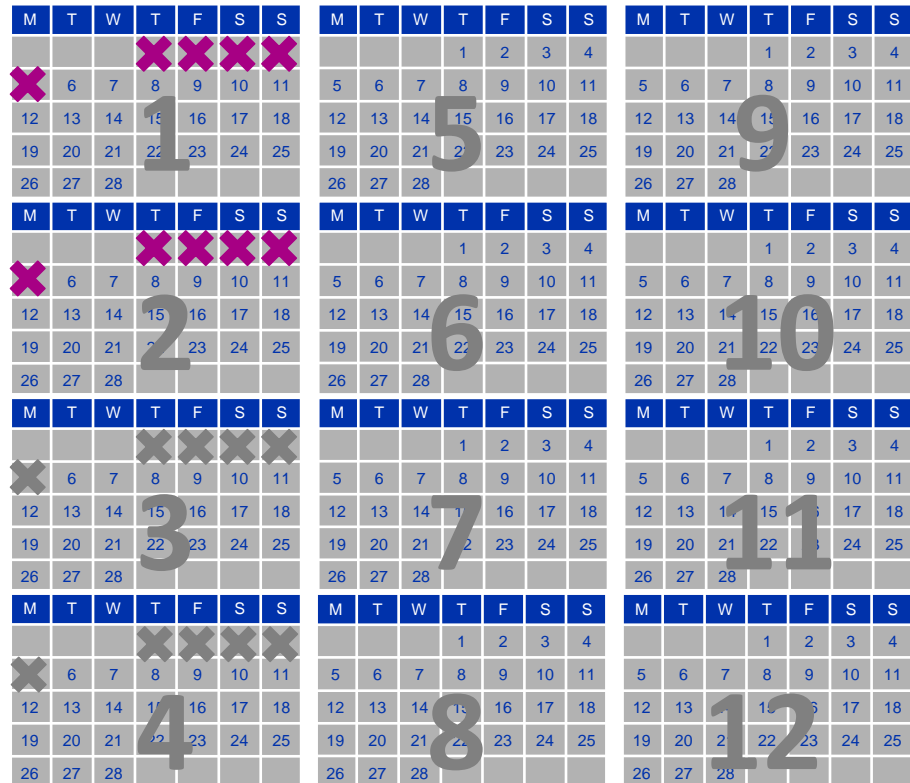
- Einleitung
- (Nicht mehr ganz so) neue Therapien
- Neuere verfügbare Therapien
- Zukünftige Therapien
- Therapien für NMO
- Ausblicke und Zusammenfassung

Cladribin (Mavenclad®)

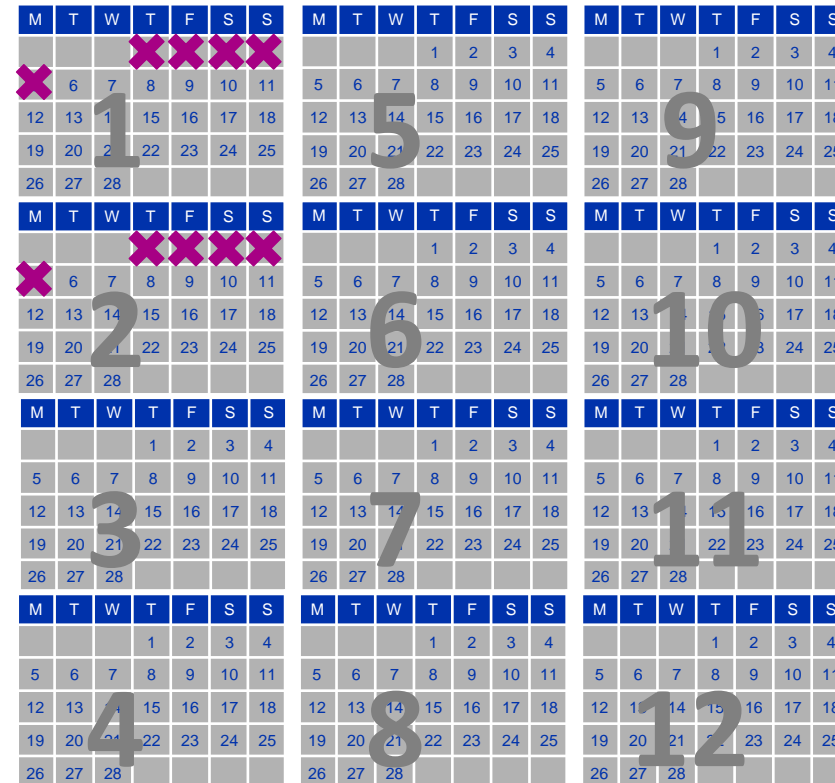


Cladribin (Mavenclad®)

Ersten 48 Wochen: 2 aktiv (✖) und 2 Placebo (⊗) Behandlungsreihen in aufeinanderfolgenden Monaten



Zweiten 48 Wochen: 2 aktiv (✖) Behandlungsreihen in aufeinanderfolgenden Monaten

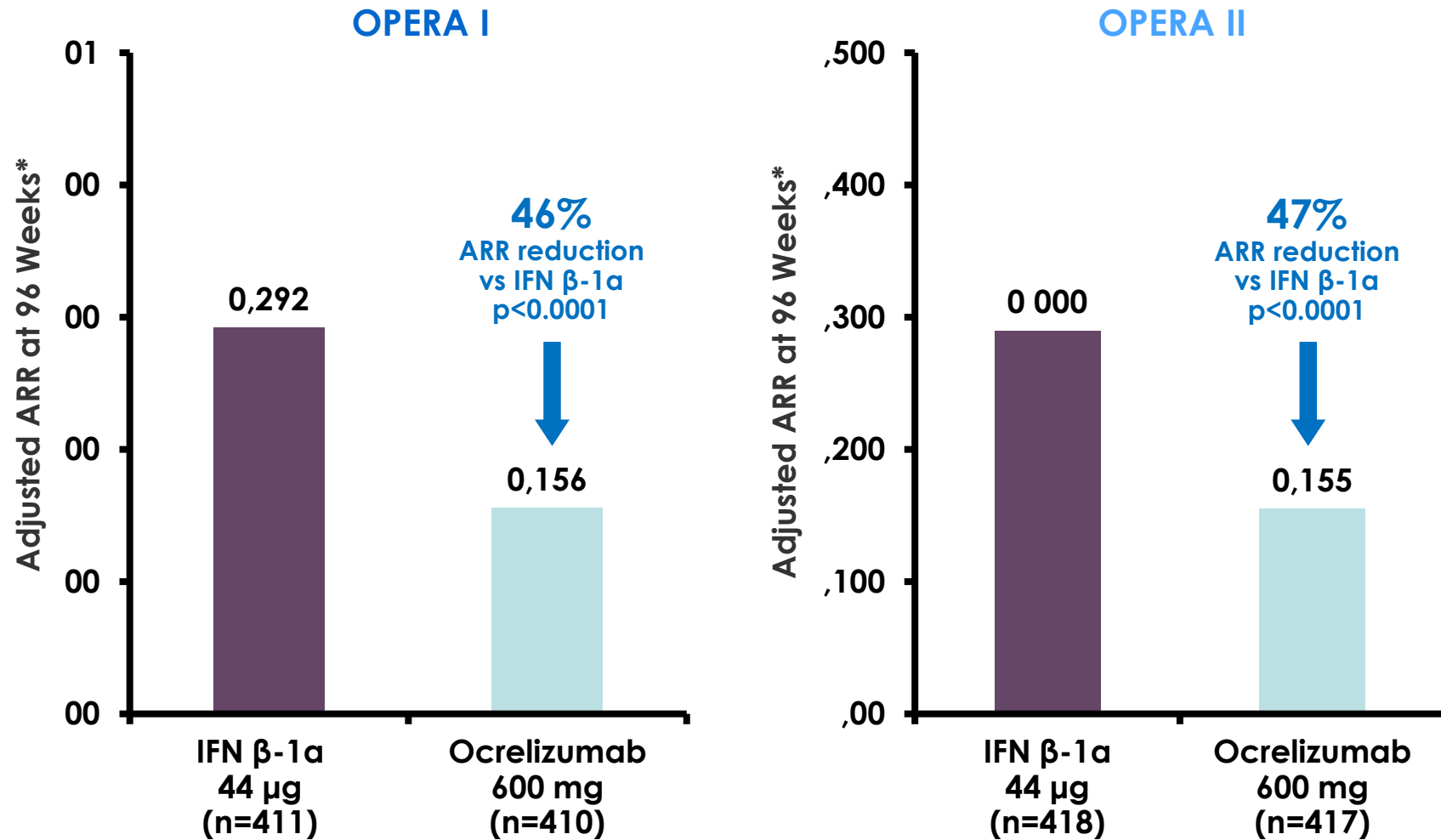


Behandlungsreihe = 1–2 Tabletten (entsprechend des Körpergewichtes) für 4 oder 5 aufeinanderfolgende Tage pro Monat

Cladribin (Mavenclad®)

- Vorteile:
 - ▶ Seltene Verabreichung, noch dazu in Tablettenform
 - ▶ Gute Wirksamkeit: 2 Jahre Therapie, 4 Jahre Wirksamkeit
 - ▶ Wenige Nebenwirkungen bei Verabreichung
 - ▶ Die längerfristigen Nebenwirkungen - soweit bekannt - wenig schwerwiegend und behandelbar
 - ▶ Zugelassen und Erstattung möglich
- Nachteile:
 - ▶ Deutlicher und längerfristiger Eingriff in das Immunsystem => was tun bei fehlender Wirksamkeit, Nebenwirkung?

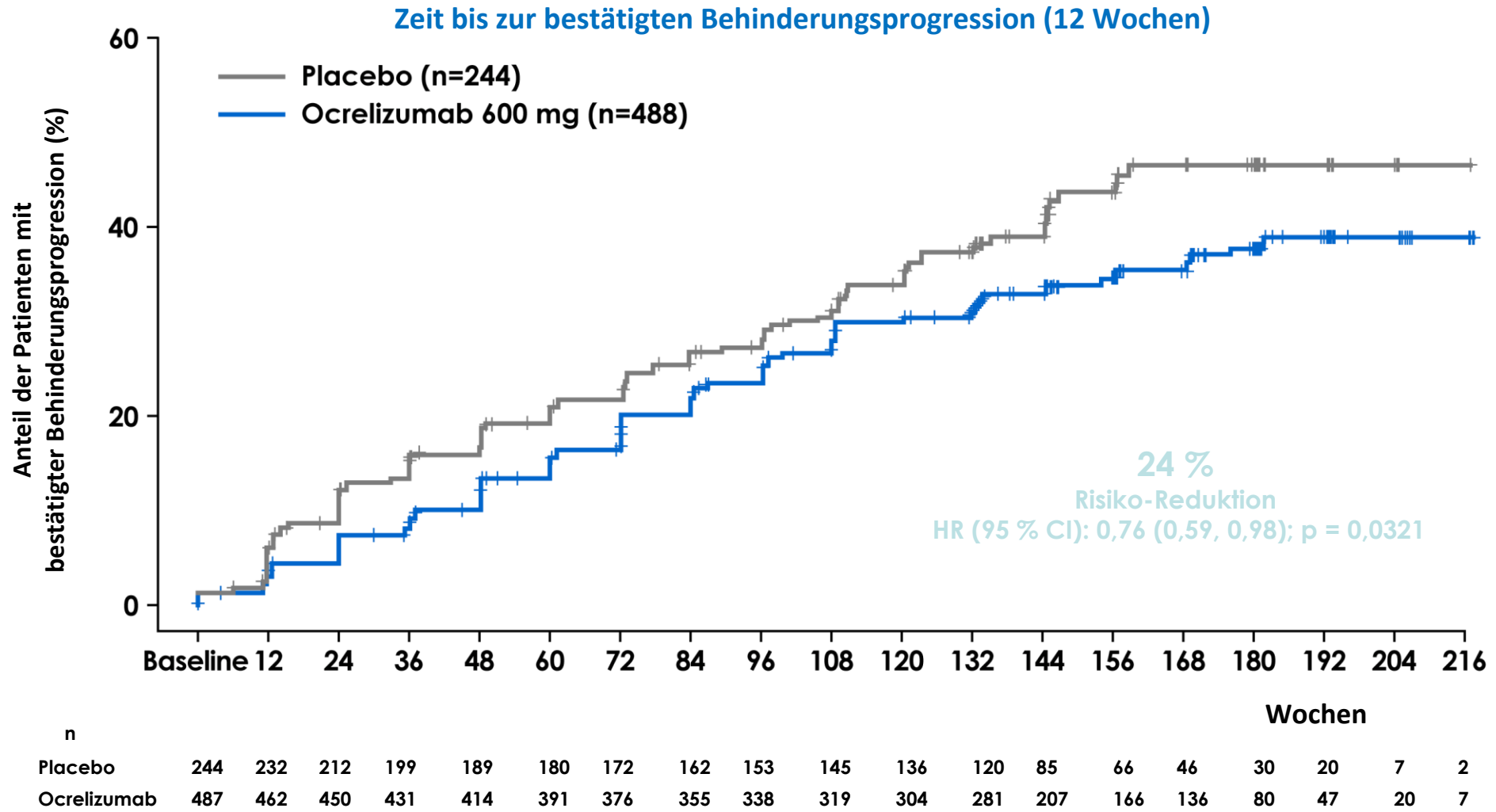
Ocrelizumab (Ocrevus®)



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. Hauser SL, *et al.* ECTRIMS 2015. Platform presentation 190.

Ocrelizumab (Ocrevus®)



ITT

p-Wert basierend auf log-rank Test, stratifiziert nach geographischer Region und Alter. Patienten mit anfänglicher Behinderungsprogression, die die Behandlung vorzeitig ohne EDSS-Bewertung abbrechen, wurden als progredient gewertet

CDP, bestätigte Behinderungsprogression; EDSS, Expanded Disability Status Scale; HR, Hazard Ratio; ITT, Intention to Treat

Ocrelizumab (Ocrevus®)

- Vorteile:
 - ▶ Angenehme Verabreichung (halbjährlich)
 - ▶ Auch bei primär chronisch-progredienter Verlaufsform wirksam
 - ▶ Bei der schubförmigen Verlaufsform sehr gute Wirksamkeit
- Nachteile:
 - ▶ Deutlicher Eingriff in das Immunsystem (v.a. Infektionen)
 - ▶ Nur bei einem Teil der Patienten mit primär chronisch-progredienter Verlaufsform sinnvollerweise einsetzbar (jung, kurze Krankheitsdauer, relativ aggressiver Verlauf), dabei die Wirksamkeit nicht zu überschätzen

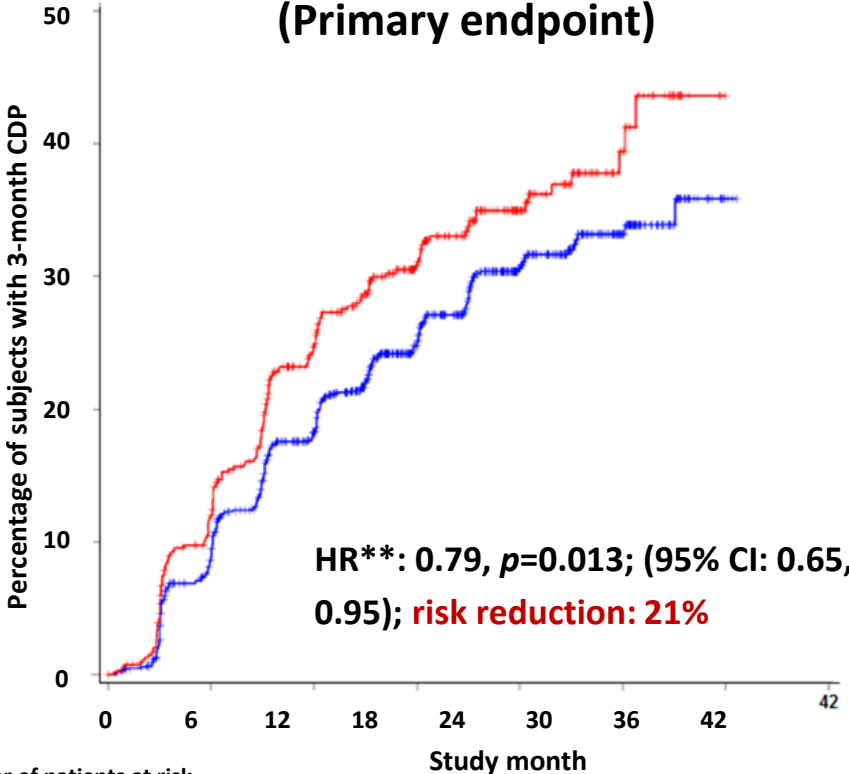
Inhalt

- Einleitung
- (Nicht mehr ganz so) neue Therapien
- Neuere verfügbare Therapien
- Zukünftige Therapien
- Therapien für NMO
- Ausblicke und Zusammenfassung

Siponimod - Mayzent®

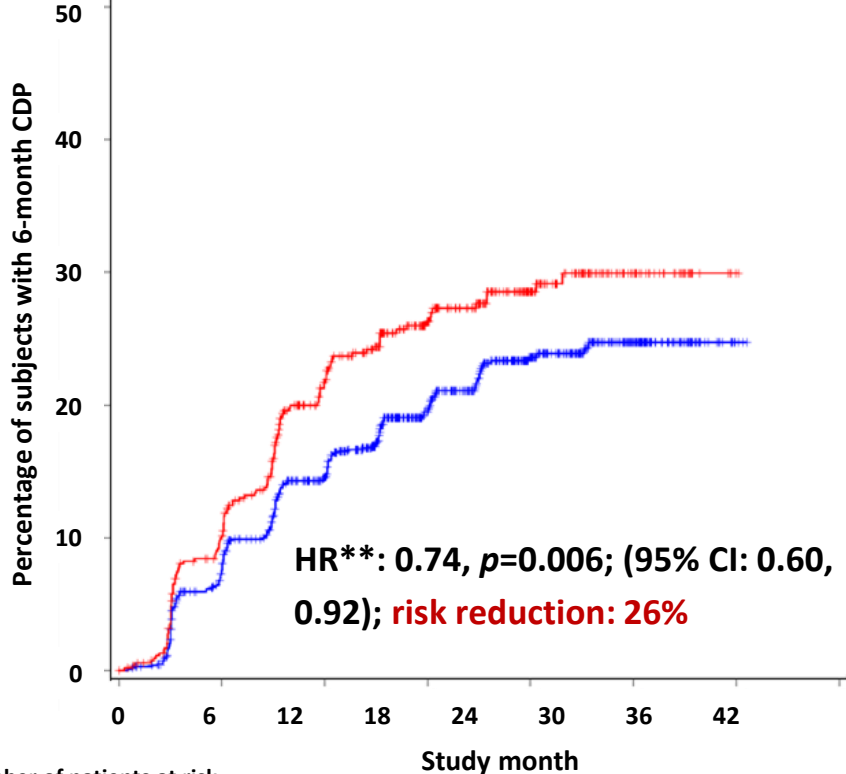
Confirmed disability progression

Time to 3-month CDP vs. placebo*
(Primary endpoint)



	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

Time to 6-month CDP vs. placebo*



	Number of patients at risk							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Siponimod	1099	960	811	525	306	106	5	0
Placebo	546	473	361	230	128	37	1	0

— Siponimod (N=1099)

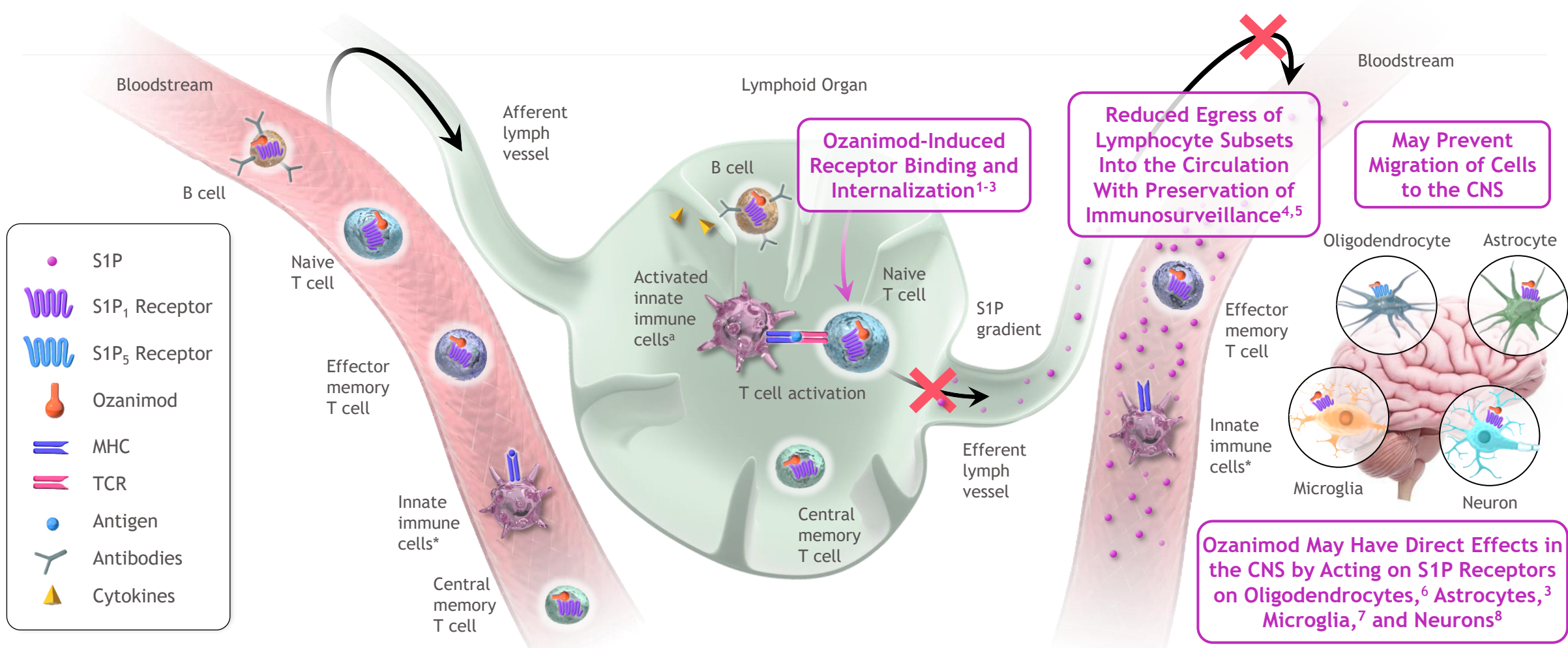
— Placebo (N=546)

*Full analysis set; **Cox regression analysis.

Siponimod (Mayzent®)

- Vorteile:
 - ▶ Mehr oder weniger erstes wirksames Medikament für sekundär chronisch-progredienter Verlaufsform zugelassen
 - ▶ Weitgehend gute Sicherheitsdaten, ähnlich Gilenya
- Nachteile:
 - ▶ Bei „aktiver“ Erkrankung (Widerspruch in sich)
 - ▶ Wirksamkeit eher im entzündlichen Bereich angesiedelt
 - ▶ Darf bei einen Teil der Pat. nicht verwendet werden (Blut-Test vorher)

Ozanimod mechanism of action in multiple sclerosis



^aInnate immune cells, which are responsible for antigen presentation and immunosurveillance, include macrophages, monocytes, and natural killer cells, among others. The effects of ozanimod on innate immune cells have been studied only in monocytes, natural killer cells, and natural killer T cells.

For conceptual purposes, cells that are retained in lymphoid organs are not depicted in the bloodstream to the right; however, it should be noted that ozanimod reduces circulating levels of these cells without eliminating them entirely.

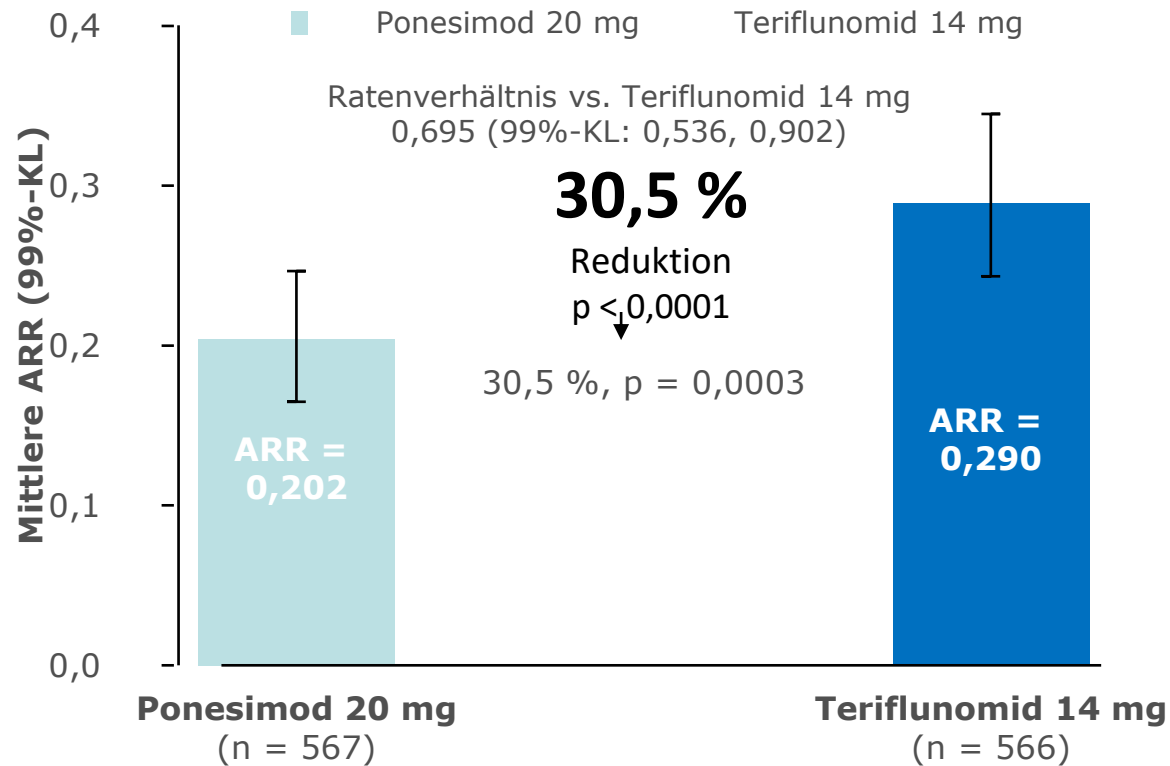
The mechanism by which ozanimod exerts therapeutic effects in multiple sclerosis is unknown but may involve the reduction of lymphocyte migration into, or direct effects on, the central nervous system.

CNS, central nervous system; MHC, major histocompatibility complex; S1P, sphingosine-1 phosphate; S1P₁, S1P receptor subtype 1; S1P₅, S1P receptor subtype 5; TCR, T cell receptor.

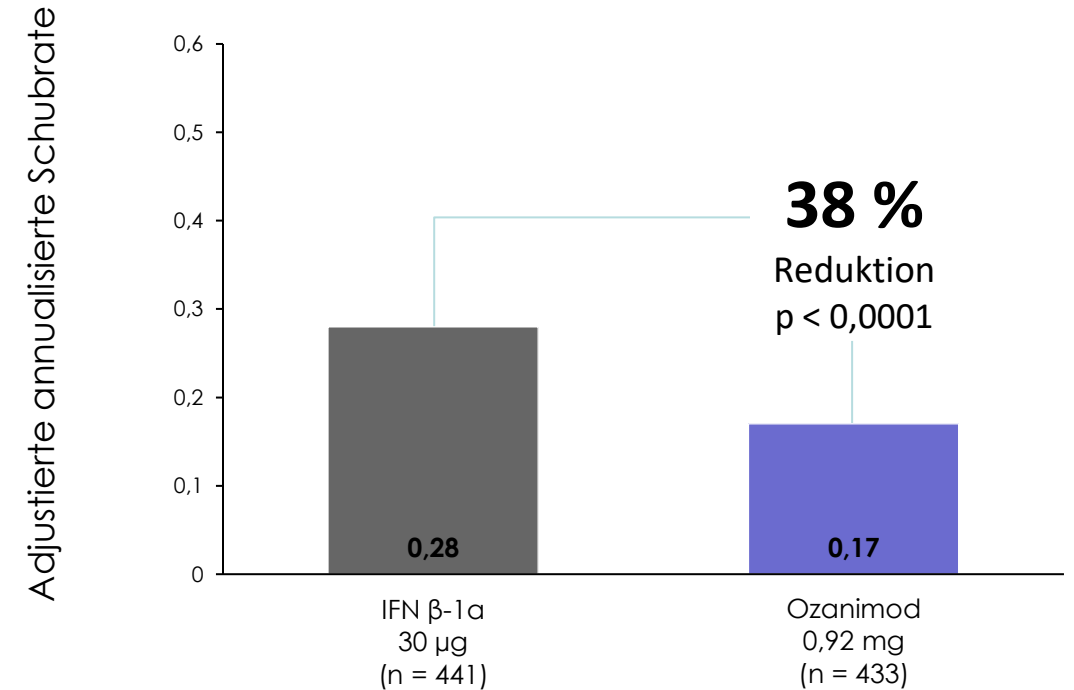
1. Scott FL et al. *Br J Pharmacol*. 2016;173(11):1778-1792. 2. Tran JQ et al. ECTRIMS 2019. Abstract and Poster P993. 3. Selkirk JV et al. *Neurology*. 2020;94(suppl 15). Abstract 338. AAN 2020. Poster 1-016. 4. Harris S et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):e839. 5. Sallusto F et al. *Nature*. 1999;401(6754):708-712. 6. Jaillard C et al. *J Neurosci*. 2005;25(6):1459-1469. 7. Noda H et al. *J Neuroimmunol*. 2013;256:13-18. 8. Di Menna L et al. *Pharmacol Res*. 2013;67(1):1-9. Figure adapted from Dendrou C et al. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-558.

Ponesimod und Ozanimod reduzieren die annualisierte Schubrate

OPTIMUM (2 Jahre)



RADIANCE (2 Jahre)



- 1) Comi G et al. Lancet Neurol.2019;18(11):1009-1020. 2) Cohen JA et al. Lancet Neurol. 2019;18(11):1021-1033. 3) Comi G et al. AAN 2018 Annual Meeting, Los Angeles, USA; Poster 396.
- 4) Cohen JA et al. AAN 2018 Annual Meeting, Los Angeles, USA; Poster 410.

ARR, jährliche Schubrate, KL, Konfidenzlimit.
Auch nachzulesen in Kappos L. et al. Präsentiert auf der ECTRIMS 2019: 35. ECTRIMS-Kongress, Stockholm, Schweden. 11. bis 13. September 2019. Abstract 93.

Ozanimod / Ponesimod: Anwendung Kurzübersicht



Zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit **schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung**, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde

1 x täglich
(oral, Hartkapsel)

Keine Prä- oder
Begleitmedikation
notwendig

Einnahme zu
einer Mahlzeit
oder unabhängig
davon

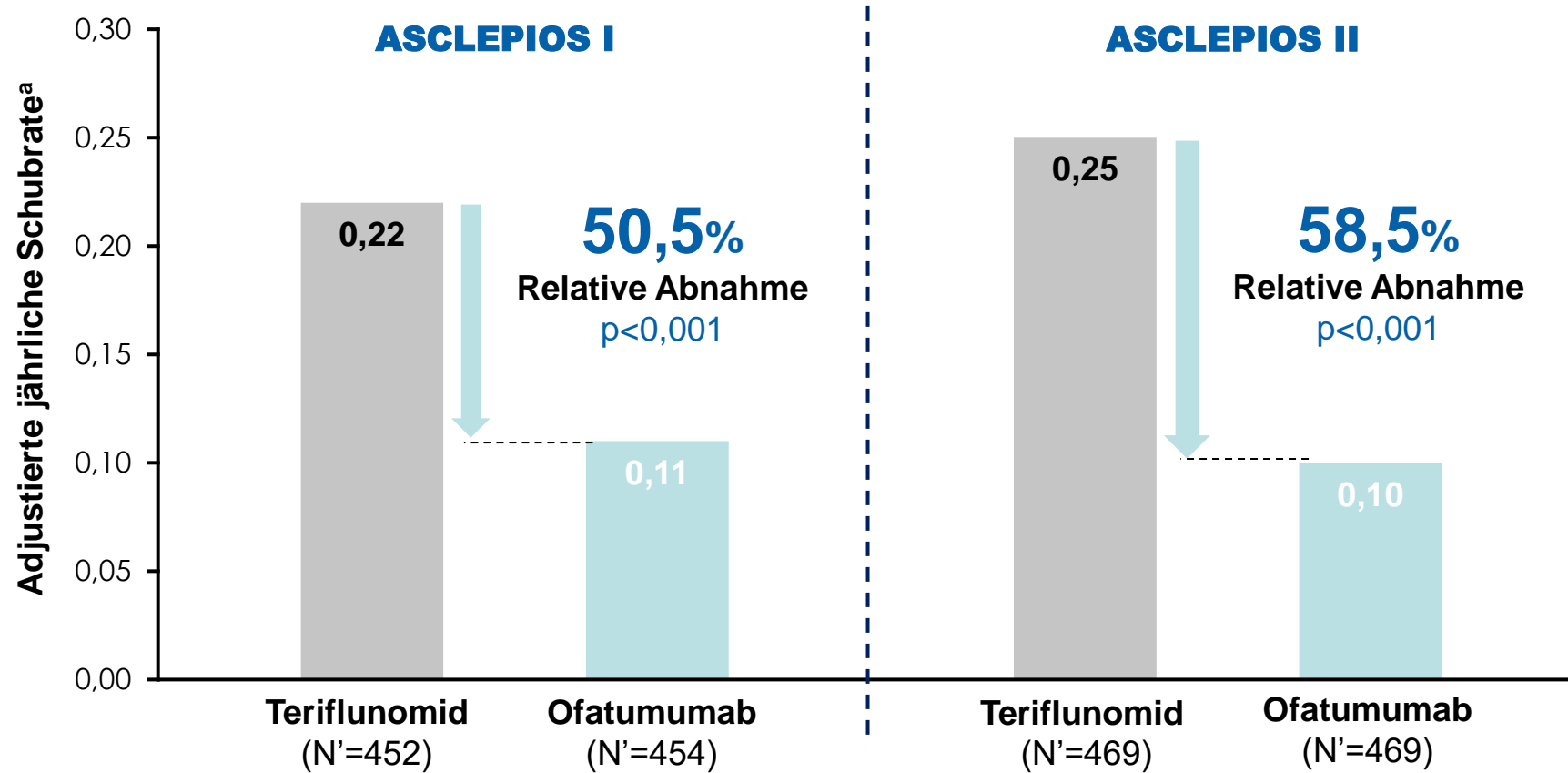
Die meisten
Patienten
benötigen keine
kardiale Über-
wachung bei
der Erstdosis.

Keine Geno-
typisierung

Ponesimod:
Kürzere
Halbwertszeit /
schnellere
Reversibilität

- Ozanimod bzw Ponesimod Fachinformation, aktueller Stand. ^a Zu Behandlungsbeginn erfolgt eine schrittweise Aufdosierung.

Ofatumumab - Primärer Endpunkt: Signifikante Abnahme der jährlichen Schubrate



Unter Ofatumumab trat im Mittel etwa 1 Schub in 10 Patientenjahren auf

^aKomplettes Analyseset. Primärer Endpunkt. ^bNegatives binomiales Regressionsmodell. N', Gesamtzahl der Patienten in Analyse.

^cHauser S, et al. präsentiert bei *ECTRIMS 2019*, Scientific Session 17: Late Breaking News - <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu>

^dHauser SL, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:546-57;

Sicherheitsprofil ohne unerwartete Signale in den Behandlungsgruppen

ASCLEPIOS I
ASCLEPIOS II

SICHERHEIT

Sicherheit, n (%)	Teriflunomid (N=936)	Ofatumumab (N=946)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	788 (84,2)	791 (83,6)
Schwerwiegende UE	74 (7,9)	86 (9,1)
Häufige UE ($\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe)		
Injektionsbezogene Reaktion	143 (15,3)	195 (20,6)
Nasopharyngitis	156 (16,7)	170 (18,0)
Kopfschmerzen	116 (12,4)	126 (13,3)
Injektionsstellenreaktion	52 (5,6)	103 (10,9)
Infektion der oberen Atemwege	120 (12,8)	97 (10,3)
Harnwegsinfektion	78 (8,3)	97 (10,3)
Rückenschmerzen	58 (6,2)	72 (7,6)
Fatigue	72 (7,7)	71 (7,5)
Influenza	59 (6,3)	62 (6,6)
Übelkeit	64 (6,8)	61 (6,4)
Immunglobulin M Abnahme im Blut	21 (2,2)	56 (5,9)
Haarausfall	138 (14,7)	54 (5,7)
Gelenkschmerzen	44 (4,7)	49 (5,2)
Diarrhö	111 (11,9)	49 (5,2)
Extremitätsschmerzen	66 (7,1)	46 (4,9)
Depression	48 (5,1)	45 (4,8)
Hypertonie	55 (5,9)	35 (3,7)
Parästhesie	52 (5,6)	27 (2,9)

▪UE, unerwünschte Ereignisse; SUE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

▪Hauser S, et al. präsentiert bei ECTRIMS 2019, Scientific Session 17: Late Breaking News - <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/>;

▪Hauser SL, et al. N Engl J Med. 2020;383:546–57;

Infektionen auf vergleichbarem Niveau zwischen den Behandlungsgruppen

ASCLEPIOS I
ASCLEPIOS II

SICHERHEIT

Sicherheit (UE und SUE), n (%) nach primärer Systemorganklasse	Teriflunomid (N=936)	Ofatumumab (N=946)
Infektionen	493 (52,7)	488 (51,6)*
Nasopharyngitis	156 (16,7)	170 (18,0)
Infektion der oberen Atemwege	120 (12,8)	97 (10,3)
Harnwegsinfektion	78 (8,3)	97 (10,3)
Influenza	59 (6,3)	62 (6,6)
Nebenhöhlenentzündung	31 (3,3)	30 (3,2)
Rachenentzündung	19 (2,0)	28 (3,0)
Gastroenteritis	22 (2,4)	27 (2,9)
Lippenherpes	25 (2,7)	25 (2,6)
Nasenschleimhautentzündung	22 (2,4)	25 (2,6)
Bronchitis	33 (3,5)	24 (2,5)
Virale Infektion der oberen Atemwege	13 (1,4)	22 (2,3)
Cystitis	15 (1,6)	19 (2,0)
Infektion der Atemwege	12 (1,3)	18 (1,9)
Herpes Zoster	7 (0,7)	15 (1,6)
Bindehautentzündung	11 (1,2)	13 (1,4)

▪UE, unerwünschte Ereignisse; SUE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

▪*In der Ofatumumab Gruppe wurde von nur einem Fall mit einer nicht-schwerwiegenden opportunistischen Infektion des potenziellen Grades 2 (mukokutane Candidose) berichtet, die sich auflöste, während der Patient die Therapie fortsetzte. UE, unerwünschte Ereignisse; SUE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

▪Adaptiert nach Hauser S, et al. präsentiert bei ECTRIMS 2019, Scientific Session 17: Late Breaking News - <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/>;
Hauser SL, et al. N Engl J Med. 2020;383:546–57;

Zulassung Kesimpta

- EMA-Zulassung 26.03. 2021:
Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1 -> ASCLEPIOS I und II)
- Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Ofatumumab als subkutane Injektion mit:
 - ▶ Initialdosen in den Wochen 0, 1 und 2,
 - ▶ gefolgt von anschließenden monatlichen Dosen beginnend ab Woche 4

Generika

Fingolimod ratiopharm®

Checkliste für Ärzte
zur Verringerung von
Arzneimittel- und
Anwendungsrisiken bei
Fingolimod ratiopharm®



Teriflunomid

Natalizumab

Dimethylfumarat

Natalizumab in subkutaner Applikation



Gebrauchsinformation Tysabri 150mg s.c.

- Die empfohlene Dosis für die subkutane Anwendung ist 300 mg alle 4 Wochen.
- Da eine Fertigspritze 150 mg Natalizumab enthält, müssen dem Patienten zwei Fertigspritzen verabreicht werden.
- Bei Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung noch keinerlei Hinweise auf einen Behandlungserfolg zeigen, ist die Fortsetzung der Therapie sorgfältig zu überdenken

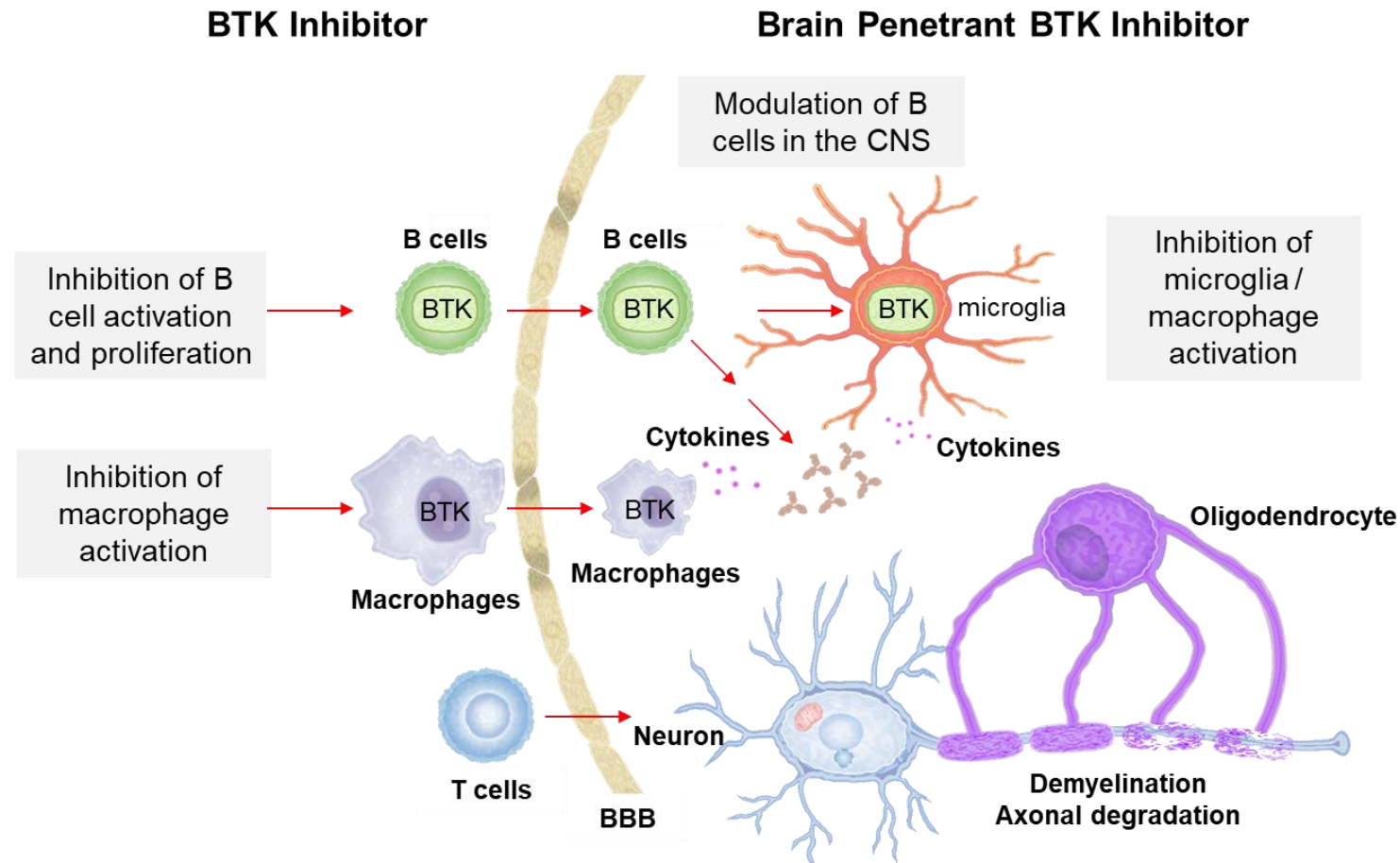
Inhalt

- Einleitung
- (Nicht mehr ganz so) neue Therapien
- Neuere verfügbare Therapien
- **Zukünftige Therapien**
- Therapien für NMO
- Ausblicke und Zusammenfassung

Bruton's Tyrosine Kinase (BTK)

Hypothetical mechanism of action of BTK inhibition

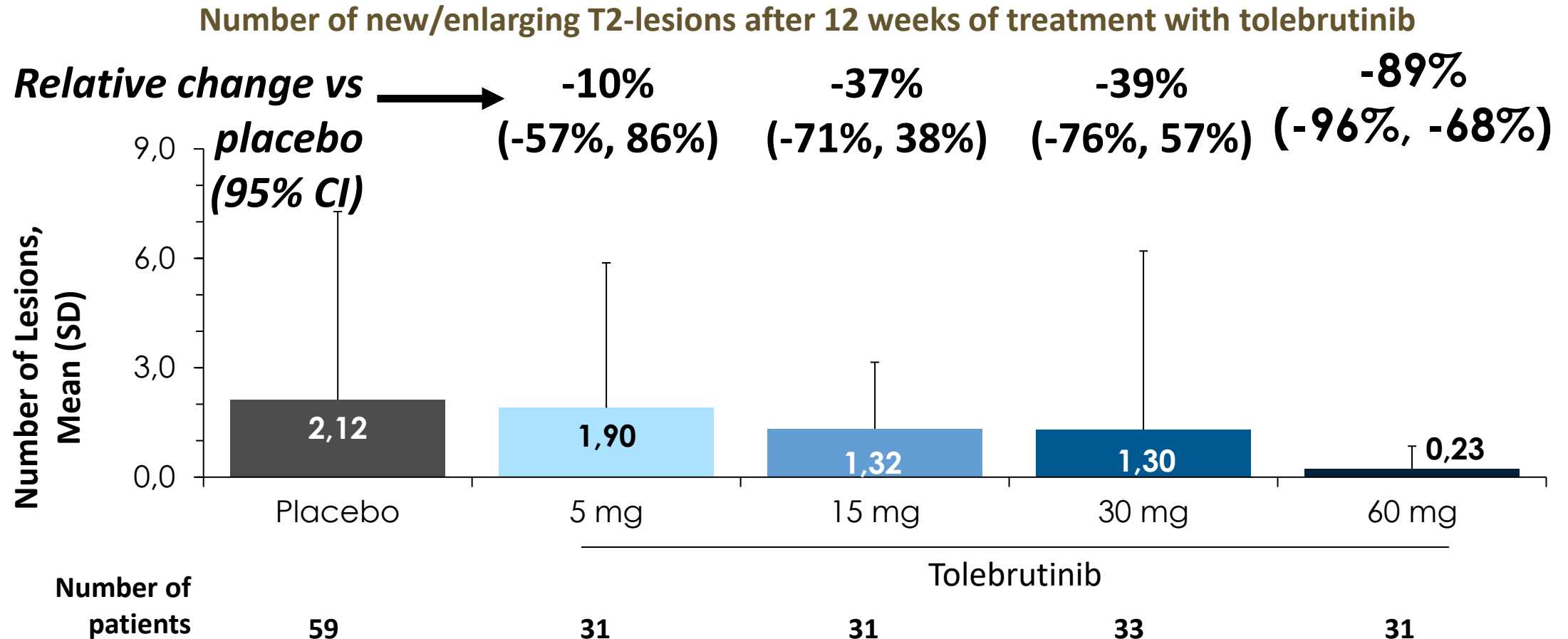
Assessing peripheral and central effects of BTK inhibition for disease modification of multiple sclerosis



- BBB=blood-brain barrier; BTK=Bruton's tyrosine kinase; CNS=central nervous system.
- 1. Sanofi Genzyme Communication. Virtual Scientific Session, 16 April 2020. [Online]. 2. Gruber RC et al: Central Effects of BTK Inhibition in Neuroinflammation. AAN Abstract. April 2020. S49.

Tolebrutinib – Clinical Development

Phase 2b Study: Secondary endpoint – Number of new or enlarging T2 lesions



- **Reduction of new/enlarging T2-lesions by 89%** after 12 weeks of treatment with **60 mg tolebrutinib** vs. placebo

The clinical significance of these data is under investigation. Tolebrutinib is an investigational agent and has not been approved for the treatment of MS by any regulatory authority.

NEWS /

Merck gibt Update zu Phase-III-Ergebnissen für Evobrutinib bei schubförmiger Multipler Sklerose

Zwei zulassungsrelevante klinische Phase-III-Studien mit Evobrutinib erreichten ihre primären Endpunkte nicht.



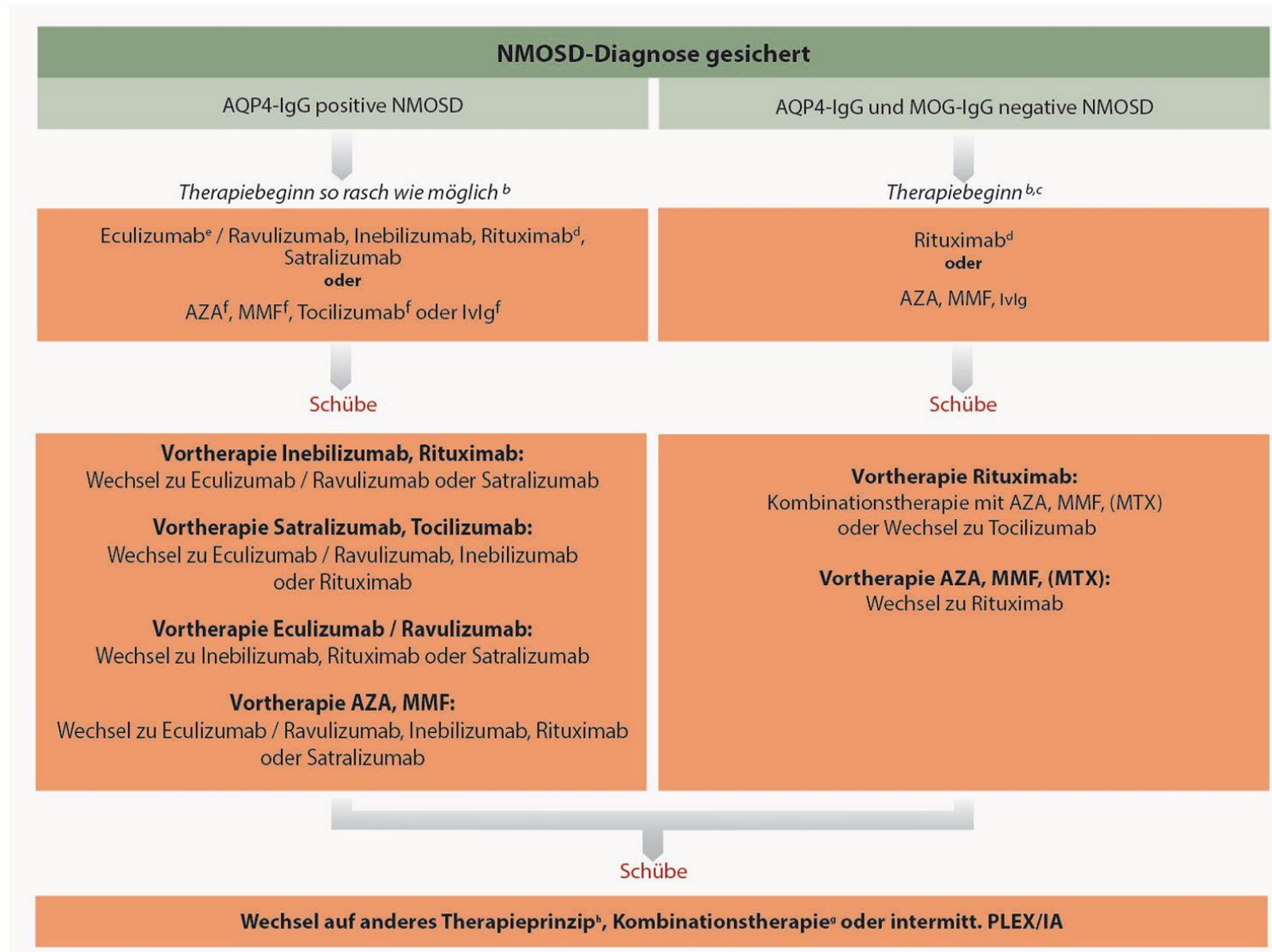
TEILEN



Inhalt

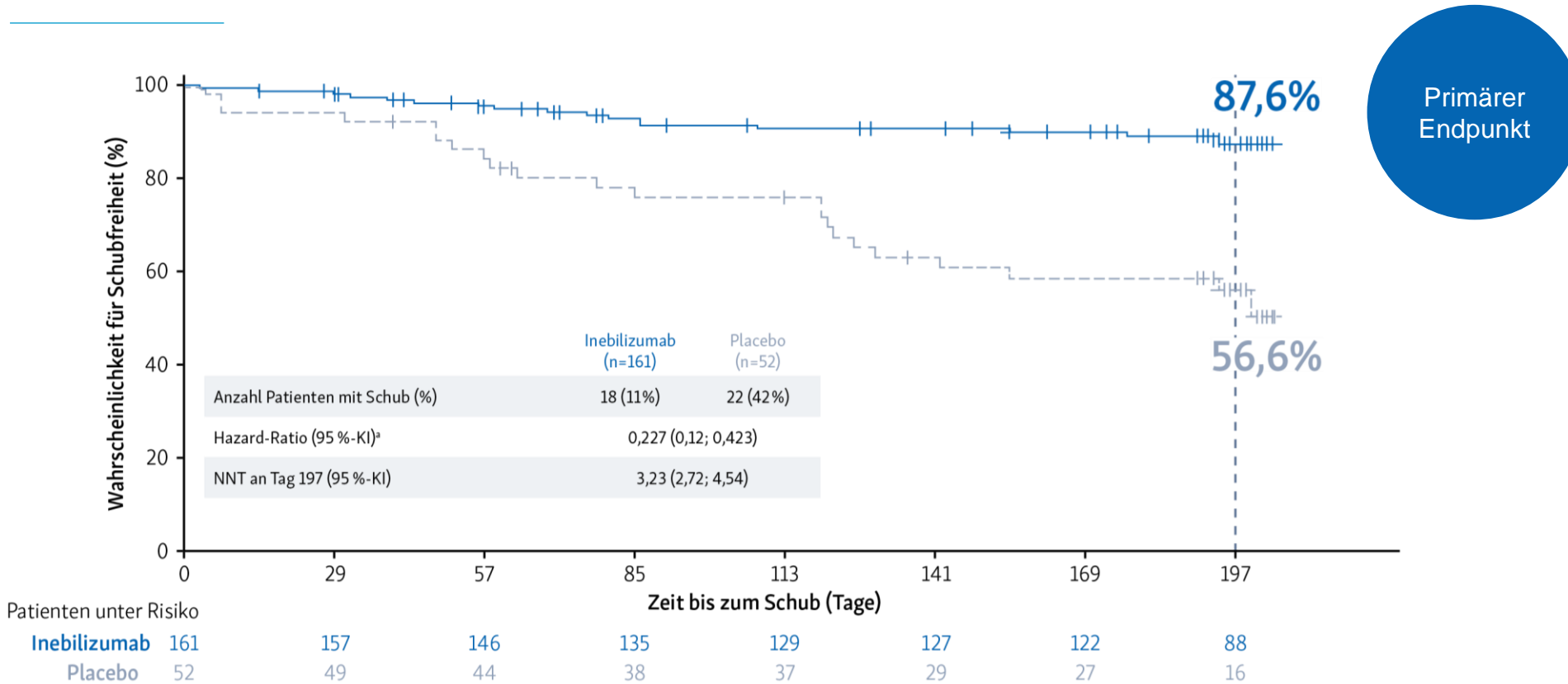
- Einleitung
- (Nicht mehr ganz so) neue Therapien
- Neuere verfügbare Therapien
- Zukünftige Therapien
- Therapien für NMO
- Ausblicke und Zusammenfassung

Abbildung E2: NMOSD-Langzeittherapie^a



N-MOmentum

Zeit bis zum Auftreten eines bestätigten Schubs (AQP4-IgG+ Population)



- Inebilizumab (Uplizna) verringerte das Risiko für NMOSD-Schübe um 77,3 % im Vergleich zu Placebo.

^a Cox-Regressions-Methode mit Placebo als Referenzgruppe.

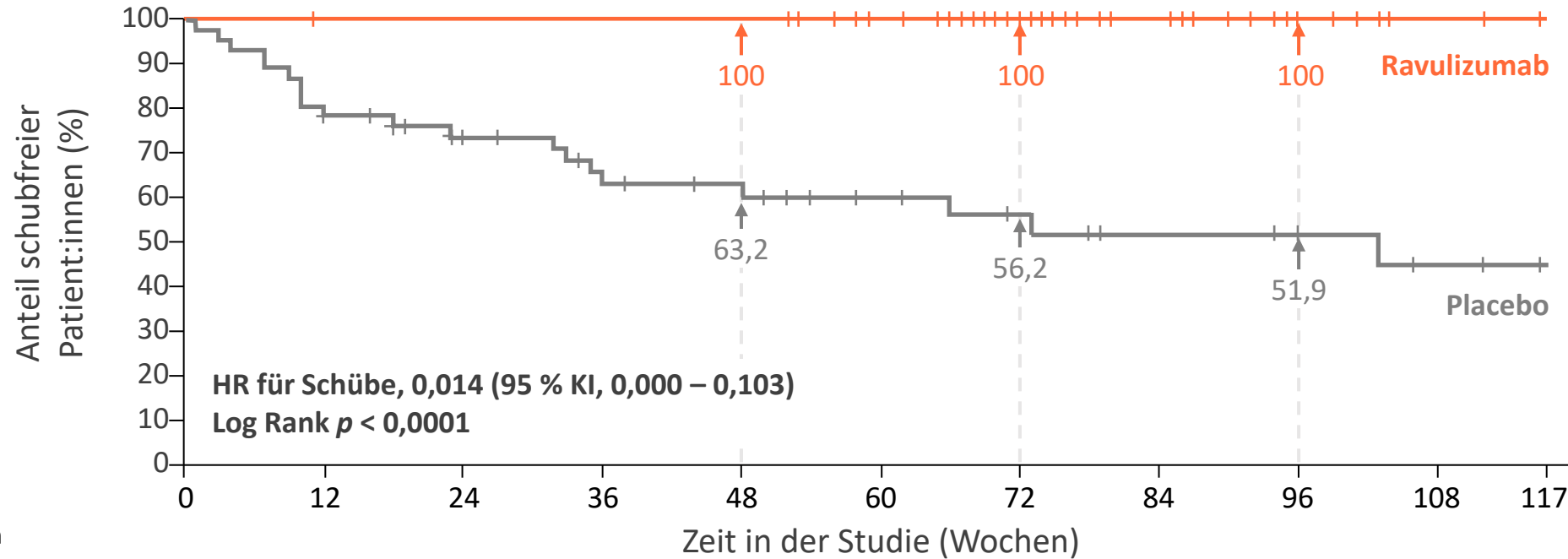
AQP4-IgG+: Aquaporin-4-Immunglobulin G-seropositiv; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; NNT: Anzahl der notwendigen Behandlungen.

Cree BAC et al. *Lancet*. 2019;394:1352–1363.

CHAMPION-NMOSD Studie Ravalizumab (Ultomiris)

Primärer Endpunkt: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub

Erster bestätigter Schub in der Studie (primärer Endpunkt)



Patientinnen unter Risiko

Ravalizumab

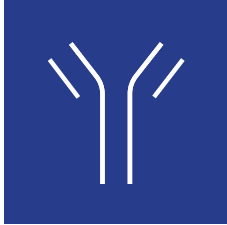
Placebo

58	57	57	57	57	47	33	17	8	2
47	38	30	24	21	16	13	10	9	6

Keine der Patient:innen in der Ravalizumab-Gruppe (84,0 PJ Follow-up) hatte einen bestätigten Schub, verglichen mit 20/47 Patienten in der Placebo-Gruppe (46,9 PJ; $p < 0,0001$); dies entspricht einer RRR von 98,6 %.

CHAMPION-NMOSD Studie

Zusammenfassung



Bei Patient:innen mit AQP4-AK+ NMOSD, **reduzierte Ravulizumab das Schubrisiko** im Vergleich zu Placebo signifikant



Die derzeitigen **Strategien zur Risikominderung**, einschließlich Impfung, Aufklärung und ständiger Wachsamkeit, sind **wirksam bei der Reduktion des Risikos einer Meningokokken-Infektion**



Ravulizumab stellt **eine neue Therapieoption** für Erwachsene mit AQP4-AK+ NMOSD dar, die **eine rasche sowie effektive Wirksamkeit, ein gut etabliertes Sicherheitsprofil** und ein **8-wöchiges Dosierungsintervall** bietet

Inhalt

- Einleitung
- (Nicht mehr ganz so) neue Therapien
- Neuere verfügbare Therapien
- Zukünftige Therapien
- Therapien für NMO
- **Ausblicke und Zusammenfassung**

Zusammenfassung I

- Die MS und auch die NMO-SD werden immer besser behandelbar
- Verbesserung durch die Einführung der neuen Medikamente
- Zugelassene Therapie der primär chronisch progredienten MS
-> sicher noch Verbesserungspotential
- Zugelassene Therapie(n) der sekundär chronisch progredienten MS
-> sicher noch Verbesserungspotential
- Zuletzt weniger Neuerungen
- BTKi: Weitere Studienergebnisse abzuwarten

Zusammenfassung II

- Aber auch noch Vieles nicht bekannt:
 - ▶ Einfluss zu vorhergehenden/ späteren Therapien
 - ▶ Welches Medikament ist das optimale für den Einzelnen
- ⇒ (Rasche) Umstellung, falls etwas nicht passt
- ⇒ Falls gute Wirksamkeit/ Verträglichkeit
-> Keine (!!!) Umstellung aus Bequemlichkeit/
Befindlichkeit