

Neue Therapieansätze bei MS

Vortrag am 13.11.2017

Dr. med. Jutta Scheiderbauer

Inhalt

- 1. Pathologische Grundlagen schubförmiger und chronischer MS**
- 2. Neue Therapieprinzipien: Daclizumab, Ocrelizumab, Biotin, Cladribin**
- 3. Fazit: Wie könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der neuen Medikamente aussehen?**

Die hochgestellten Zahlen ^(1,2,3) im Text sind Quellenangaben, eine Übersicht der Quellen findet sich am Ende der Präsentation.

Pathologische Kennzeichen der schubförmigen MS

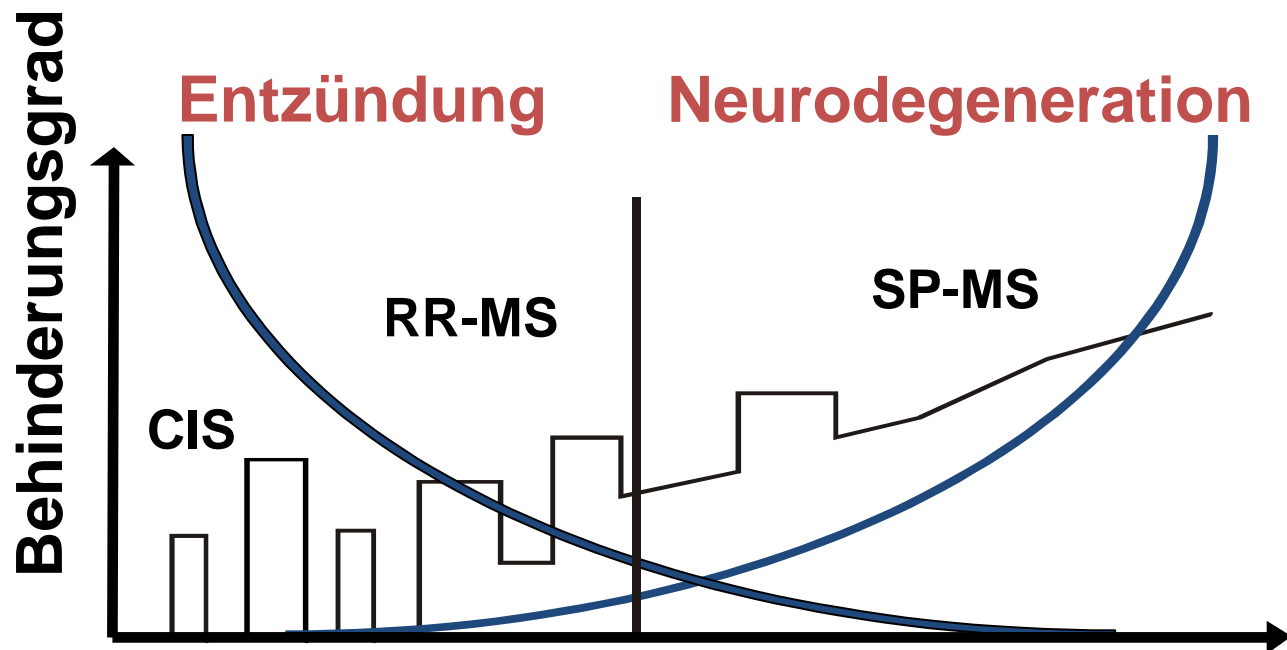
- Entzündung innerhalb von MS-Läsionen, auch in grauer Substanz, aktivierte T-Lymphozyten
- Störung der Blut-Hirn-Schranke in frischen Läsionen
- Akute Demyelinisierung (Defekt der Zellisolierung)
- Läsion grundsätzlich um ein zentrales Blutgefäß herum gelegen
- Vermehrung von Stützzellen in älteren Läsionen
- Die Reihenfolge der Entstehung dieser unterschiedlichen Phänomene ist **nicht** geklärt

Pathologische Kennzeichen der chronischen MS

- Diffuse Entzündung innerhalb und außerhalb von MS-Läsionen, auch in grauer Substanz
- Synaptische Verluste in grauer Substanz (Verlust von Nervenverbindungen)
- Chronische Demyelinisierung (Defekt der Zellisolierung)
- Axonale Degeneration (Nervenfasern-Absterben)
- Mikroglia-Aktivierung (Abräumzellen, die nur im Gehirn vorkommen)
- Erschöpfung der Natriumkanäle in demyelinisierten Stellen

Man beachte:

- Grundsätzlich wurden neurodegenerative Veränderungen auch schon früh in Läsionsbiopsien von Betroffenen mit schubförmiger MS nachgewiesen
- Der Beginn von chronischer MS ist nicht pathologisch klar definiert, es gibt Übergangs- und Mischformen



Faktoren für eine bleibende Behinderung

Eine große Rolle spielen:

Neurodegenerative Vorgänge

- Rückbildungsfähigkeit der Schubsymptome
- Entwicklung einer chronischen Verlaufsform
- Zeit bis zum Beginn der chronisch progredienten Phase

... und eine weniger große Rolle spielen:

Krankheitsaktivität beruhend auf entzündlichen Vorgängen

- Gesamtzahl der Schübe
- Anzahl „stummer“ MRT-Herde

Immuntherapien im Stufentherapieschema der (jetzt ungültigen) MS-Leitlinie

Indikation	CIS ¹		RRMS ¹			SPMS ¹	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - PEG- IFN-β 1a sc - Teriflunomid (- Azathioprin) ² (- IVIg) ²			- Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²
Schub- therapie	2. Wahl - Plasmaseparation						
	1. Wahl - Methylprednisolonpuls						

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

Therapieoptionen bei chronischer MS

- Konservative Therapie: Sport und Physiotherapie
- Symptomatische medikamentöse Therapien
- Eingesetzte verlaufsmodulierende Medikamente: Kortison, Mitoxantron, Betaferon

Man beachte:

Sämtliche verlaufsmodulierenden
Medikamente, die bei MS bisher eingesetzt
werden, wirken auf das Immunsystem, also
die Entzündungskomponente der Erkrankung,
ein, und nicht auf die neurodegenerative
Komponente.

Daclizumab (Zinbryta®)^{1,2,3}

Eigenschaften und Anwendung

- Humanisierter Monoklonaler Antikörper, bindet an CD25, ein Rezeptor auf T-Lymphozyten
- Genauer Wirkmechanismus bei MS unklar, entweder direkte oder indirekte Reduktion von so genannten „aktivierten“ T-Lymphozyten
- Als Nebeneffekt werden aber auch nicht aktivierte, „regulatorische“ T-Lymphozyten um ca. 50% vermindert, die wichtig sind für eine normale Immuntoleranz.
- 1 x monatlich 150 mg subcutan (unter die Haut in Fettgewebe spritzen)
- Zugelassen in Europa seit Juli 2016 als Zinbryta®

Daclizumab (Zinbryta®)^{1,2,3}

Wirksamkeit

Studien	SELECT Placebo/Daclizumab	DECIDE Avonex/Daclizumab
Teilnehmer	RRMS	RRMS
Studiendauer	52 Wochen	96 – 144 Wochen
Status im Jahr davor	1,3 bis 1,6 Schübe, EDSS 2,5 bis 2,8	
Schubrate in Studie	0,46 / 0,21	0,39 / 0,22
Schubfreie Patienten am Studienende	64% / 81%	51% / 67%
MRT-Besserung	Ja	Ja
Weniger Behinderung	Nein	Nein



Daclizumab (Zinbryta®)¹

Nebenwirkungen in den Studien, häufiger als bei Avonex

- 1% schwere, Arzneimittel-assoziierte Leberschäden, darunter Autoimmunhepatitis mit Leberversagen und Todesfolge
- Hautreaktionen bei 37%
- Immunvermittelte Erkrankungen an weiteren Organsystemen (Darm, Lymphknoten, Blutgefäße, Lunge, Niere, Blutplättchen, Sarkoidose)
- Schwere allergische Reaktionen bei 3,6%
- Brustkrebserkrankungen und Non-Hodgkin-Lymphome häufiger als erwartet (185 bzw. 58 pro 100.000 Patientenjahre gegenüber 43 bzw. 126)
- Infektionsrisiko (65% alle Infektionen, 4% schwerwiegende Infektionen)
- Depression, Krampfanfälle

Daclizumab (Zinbryta®)

Nebenwirkungen nach erfolgter Zulassung

- Im Juni 2017 Bekanntwerden eines Todesfalls an fulminantem Leberversagen
- Patientin hatte vorgeschriebene Kontrollen eingehalten und ist im 4-wöchigen Intervall zwischen zwei Laborkontrollen aus Gesundheit heraus erkrankt und verstorben
- Die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat als Reaktion die Anwendung zunächst vorläufig und seit 27.10.2017 dauerhaft eingeschränkt
- Nachdem Zinbryta ursprünglich eine Zulassung schon für die Erstbehandlung schubförmiger MS hatte, darf es jetzt erst verordnet werden, wenn zwei vorangegangene Therapien versagt haben **und** keine anderes Medikament in Frage kommt

Ocrelizumab (Ocrevus®)^{4,5}

Eigenschaften und Anwendung

- Humanisierter Monoklonaler Antikörper, Bindet an CD20, ein Rezeptor auf B-Lymphozyten, die daraufhin selektiv absterben
- Dadurch kommt es zu einer Reduzierung der „Immunogenität“ der B-Lymphozyten
- Die B-Lymphozyten können sich wieder regenerieren und ihre Fähigkeit zur Infektionsabwehr bleibt erhalten
- 600 mg intravenös alle 24 Wochen, nur bei der ersten Gabe zweimal 300 mg verteilt auf zwei Gaben im Abstand von 14 Tagen
- Prophylaxe von Infusionsreaktionen mit 100 mg Methylprednisolon intravenös vor jeder Ocrelizumab-Infusion

Ocrelizumab (Ocrevus®) bei RRMS⁴

Wirksamkeit

Studien	OPERA I Rebif/Ocrelizumab	OPERA II (identisch) Rebif/Ocrelizumab
Teilnehmer	RRMS	RRMS
Studiendauer	96 Wochen	96 Wochen
Status im Jahr davor	1,3 Schübe, EDSS 2,8	
Schubrate in Studie	0,29 / 0,16	0,29 / 0,16
Schubfreie Patienten	Keine Angabe	Keine Angabe
MRT-Besserung	Ja	Ja
Nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression	9,8% / 5,8%	11,6% / 8,0%

Ocrelizumab (Ocrevus®) bei PPMS⁵

Wirksamkeit

Studien	ORATORIO Placebo/Ocrelizumab
Teilnehmer	PPMS
Studiendauer	120 Wochen
Patientenauswahl	Alter 18-55 J., EDSS 3,0 – 6,5, Erkrankungsdauer < 10 Jahre
Nach 12 Wochen bestätigte Behinderungsprogression	39,3% / 32,9%
Nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression	35,7% / 29,6%
MRT-Besserung (weniger neue Läsionen, weniger Hirnvolumenverlust)	Ja

Ocrelizumab (Ocrevus®)^{4,5}

Nebenwirkungen

OPERA I und OPERA II im Vergleich zu Rebif:

- Gleich viel unerwünschte Ereignisse ca. 80%
- Meist Infusionsreaktionen (34,4%) oder Infektionen
- Schwerwiegende Nebenwirkungen weniger in Ocrelizumabgruppe
- Erhöhte Krebshäufigkeit

ORATORIO im Vergleich zu Placebo:

- entsprechend
- 2,3% Krebserkrankungen (0,8% in Placebogruppe)

Im Härtefallprogramm:

- Eine PML-Fall innerhalb der ersten Monate nach Behandlungsbeginn und vorausgegangener Tysabri-Therapie

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Aktueller Zulassungstatus

- Medikament ist noch nicht in der EU zugelassen
- Am 10.11.2017 hat der zuständige Ausschuss der EMA, das „Committee for Medicinal Products für Human Use (CHMP)“ die Zulassung von Ocrevus sowohl für die schubförmige Multiple Sklerose als auch für die Primär chronisch progrediente MS empfohlen
- Man beachte, dass die Zulassung für die schubförmige MS auch sekundäre chronisch progrediente MS-Verläufe einschließt, sofern die Betroffenen aufgesetzte Schübe haben

Hochdosis-Biotin⁶

Eigenschaften und Anwendung

- Vitamin H, spielt im Körper eine Rolle im Energie- und Fettstoffwechsel
- Wirkung wurde zufällig entdeckt, tiefergehende Grundlagenforschung zum Wirkmechanismus fehlen noch
- Annahme: erhöht vermutlich die Energieproduktion im Gehirn, möglicherweise kann es auch die Remyelinisierung verstärken, keine Beeinflussung des Immunsystems
- 3 x täglich 100 mg oral (als Tablette) einnehmen
- Die hohen Biotin-Blutspiegel stören manche Laborbestimmungen, z.B. Schilddrüsenwerte können falsch hohe Ergebnisse bringen, sonst bisher keine Nebenwirkungen bekannt

Hochdosis-Biotin⁶

Wirksamkeit

	MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis Placebo/Hochdosis-Biotin
Teilnehmer	154 Betroffene mit SPMS oder PPMS
Studiendauer	12 Monate
Patientenauswahl	Alter 18-75 J., EDSS 4,5 – 7,0, Erkrankungsdauer nicht eingeschränkt
Patienten mit EDSS-Verbesserung	0% / 12,6%
Patienten mit EDSS-Verschlechterung	13,6% / 4,2%
MRT-Besserung (weniger neue Läsionen)	Nein

Hochdosis-Biotin

Zulassungsstatus

- Hochdosis-Biotin hat in Frankreich eine vorläufige Zulassung erhalten und darf dort Patienten mit SPMS oder PPMS verordnet werden
- Die europäische Zulassung für beider chronisch progredienten MS-Verläufe wurde bei der EMA beantragt
- Es läuft gegenwärtig eine weitere randomisiert-kontrollierte Studie auf europäischer Ebene zur Untersuchung der Wirksamkeit

Cladribin (Mavenclad®)

Eigenschaften

- Cladribin gehört zur Substanzklasse der Nukleosid-Analoga, die typischerweise in der Krebstherapie eingesetzt werden
- Nukleosid-Analoga werden bei der Zellteilung „versehentlich“ in die neue DNA statt der richtigen DNA-Bausteine eingebaut, dies kann zum Zelltod führen, aber prinzipiell auch zu Mutationen, wenn die Zelle nicht abstirbt, sondern sich später weiter teilt
- Cladribin wirkt relativ spezifisch auf Lymphozyten, deshalb wird es in der Onkologie zur Behandlung der Haarzelleukämie eingesetzt
- In der MS-Behandlung nutzt man also die immunsuppressive Nebenwirkung dieses Zytostatikums aus

Cladribin (Mavenclad®)

Anwendung

- Cladribin darf bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver, schubförmiger MS, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, verordnet werden (laut Fachinformation bzw. Zulassungsaufgaben)
- Zulässig ist eine kumulative Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht auf zwei Jahre Behandlungsdauer, verteilt auf zwei Behandlungsabschnitte jeweils zu Beginn des ersten und des zweiten Jahres
- Die Anwendung erfolgt oral als Tablette

Cladribin (Mavenclad®)^{7,8}

Wirksamkeit

Studien	Clarity Placebo/Cladribin (2 Dosierungen)	Clarity-Fortsetzungsstudie Alle Cladribin (verschiedene Dosierungen)
Teilnehmer	RRMS	RRMS, etwa Zweidrittel der ursprünglichen Clarity-Patienten
Studiendauer	96 Wochen	120 Wochen
Status im Jahr davor	Schubrate nicht publiziert, EDSS 2,8 bis 3,0	
Schubrate in Studie	0,33 / 0,14 – 0,15	0,10 – 0,15
Schubfreie Patienten am Studienende	61% / 79 %- 80%	75% – 81%
MRT-Besserung	Ja	Wird in Publikation nicht deutlich
Behinderungsprogressionsfrei nach 96 Wochen	79,4% / 85% - 86% (Zeit bis Progression um 2,8 Monate verlängert)	Keine Unterschiede

Cladribin (Mavenclad®)^{7,8}

Nebenwirkungen

Aus Clarity und Clarity-Extension

- Verlängerte Blutbildveränderungen, v.a. Lymphopenien
- Infektionsneigung
- Schwerwiegende Infektionen (26 von 884 in Clarity)
- Tumorerkrankungen (gut- und bösartig) (10 von 884 in Clarity)

Aus früheren Studien mit MS, Applikation subcutan oder intravenös:

- Ein Todesfall durch fulminante Hepatitis B
- Verlängerte Blutbildveränderungen
- Infektionsneigung, Herpes Zoster (Gürtelrose)

Fazit:

Wie könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der neuen Therapien aussehen?

1. **Daclizumab:** Nach gegenwärtigem Stand kann man sich nur wenig Anwendungen vorstellen, bei denen dieses Verhältnis positiv wäre
2. **Ocrelizumab:** Bei PPMS ist der Nutzen für die Mehrheit der Betroffenen letztlich nicht belegt, ansonsten ist ein geringer Nutzen vermutlich da, schwerwiegende Risiken noch nicht häufig aufgetreten
3. **Biotin:** Vorbehaltlich einer noch ausstehenden Bestätigung in größeren Studien vermutlich gut
4. **Cladribin:** Man kann bisher kein für Zytostatika typisches Risiko ausschließen, da diese erst nach 10 – 30 Jahren zum Tragen kommen. Keine Anwendung allein aufgrund von MRT-Herden gerechtfertigt!

Unabsehbar sind zur Zeit Langzeitrisiken, wenn mehrere Immuntherapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen über Jahre hinweg aufeinander folgen

Quellenangaben:

1. arznei-telegramm® 2016; Jg. **47**, Nr. 10
2. Gold et al., www.thelancet.com Published online April 4, 2013
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62190-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62190-4)
3. Kappos et al., N Engl J Med 2015;373:1418-28.
DOI: 10.1056/NEJMoa1501481
4. Hauser et al., NEJM.org DOI: 10.1056/NEJMoa1601277
5. Montalban et al., NEJM.org DOI:10.1056/NEJMoa1606468
6. Tourbah et al., 2016 Nov; 22(13); 1719-1731.
7. Giovannoni et al., N Engl J Med 2010;362:416-26.
8. Giovannoni et al., Mult Scler. 2017 Aug 1:1352458517727603. doi:
10.1177/1352458517727603.

**Danke für Ihre
Aufmerksamkeit**