

Immuntherapie 2018 – was gibt es Neues?

Dr. Klarissa Hanja Stürner,
Oberärztin Neuroimmunologie
und Tagesklinik, UKSH Kiel



Disclosures

Klarissa Stürner hat in den letzten 5 Jahren Vortragshonorare von Sanofi Genzyme, Merck Serono, Bayer Schering sowie projektbezogene Forschungsmittel von Biogen Idec und Alpinia Laudanum erhalten.

Neues in der MS-Immuntherapie 2018

- Ocrelizumab (Ocrevus) – „Infusion für alle?“
- Mavenclad (Cladribine) – „Induktionstherapie als Tablette?“
- Daclizumab (Zinbryta) – „ Warum nicht mehr zugelassen?“
- Biotin (XXX) – „Durchbruch zur Regeneration?“
- What's next?

Ocrelizumab: Gute Bewertung mit Wermutstropfen



Ocrelizumab (Ocrevus[®]), ein neuer Antikörper, der zur Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) eingesetzt wird, ist vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung positiv beurteilt worden – mit einer Einschränkung. Das IQWiG konnte in zwei Patientensubgruppen einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erkennen, nämlich bei Patienten mit nicht hochaktiver, schubförmiger Erkrankung (RMS), die unter 40 Jahre alt sind (Beleg), und bei Patienten, die trotz krankheitsmodifizierender Therapie unter hochaktiver RMS leiden (Hinweis). Für Patienten ab 40 mit nicht hochaktiver RMS ergab sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Ocrelizumab – der „B-Zell-Töter“

- Es gibt verschiedene „Teams“ im Immunsystem:

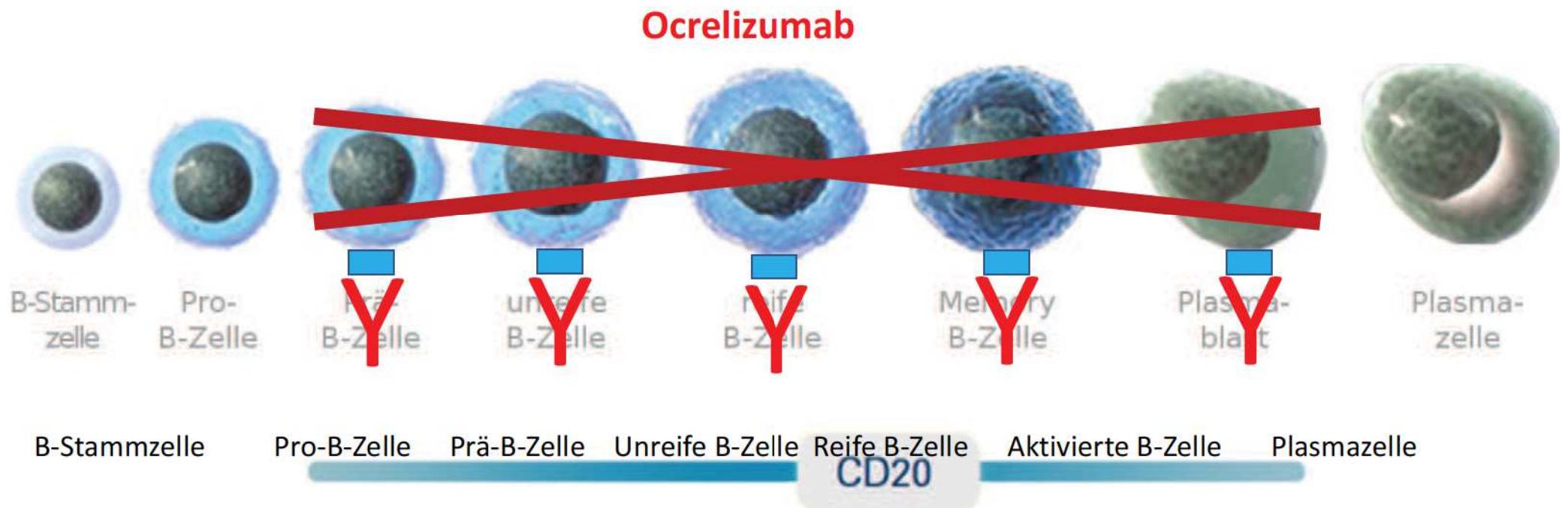


T-Zellen: „Polizei-Patrouille“ des Immunsystems, bekämpfen Viren und Tumoren durch direkten Zellkontakt



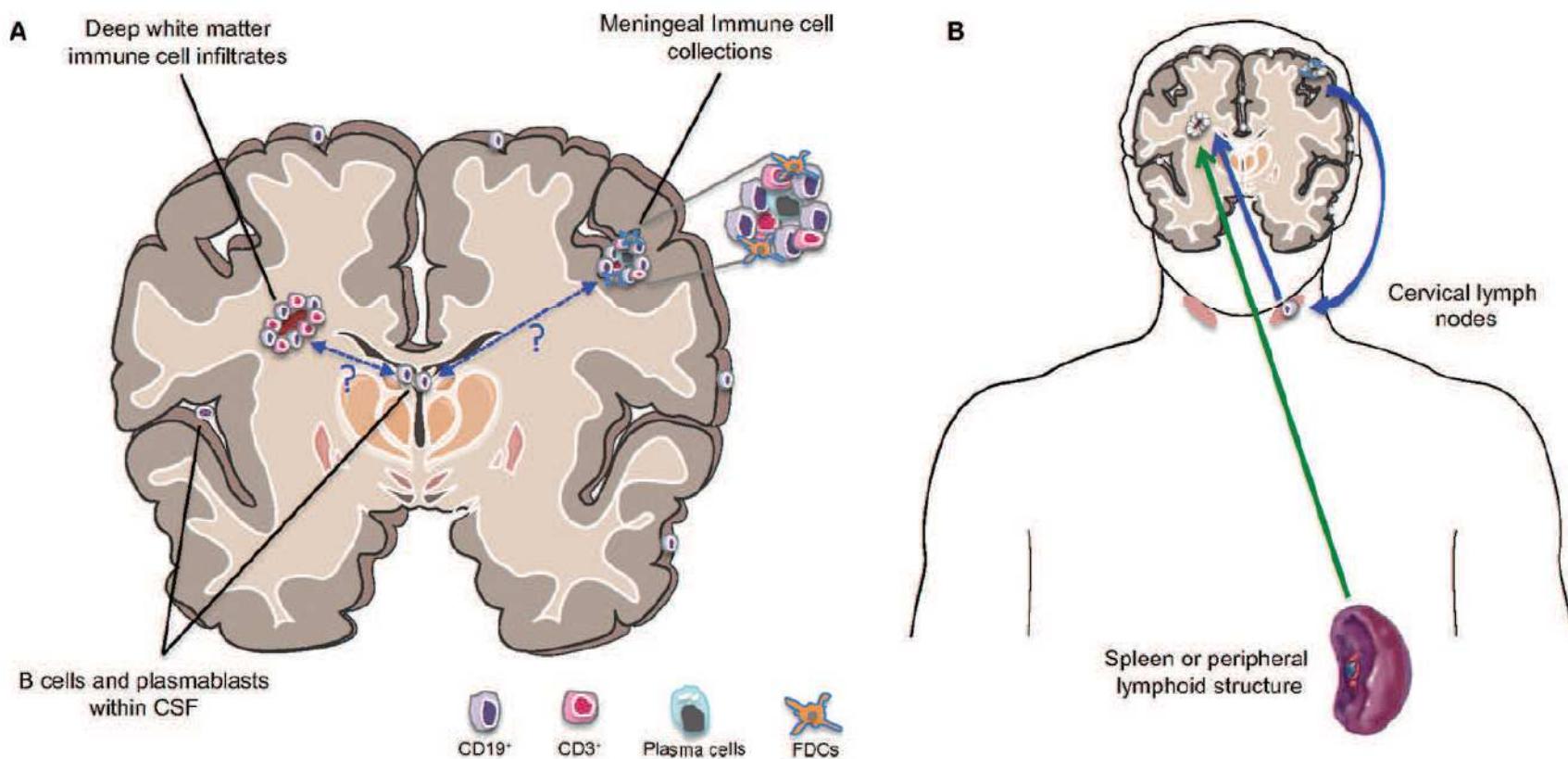
B-Zellen: produzieren Antikörper und unterstützen T-Zellen in der Immunabwehr von Erregern; speichern die Impfantwort

Wie wirkt Ocrelizumab?



Daher: Impfung nach der Infusion für 5 Monate nicht wirksam !!!

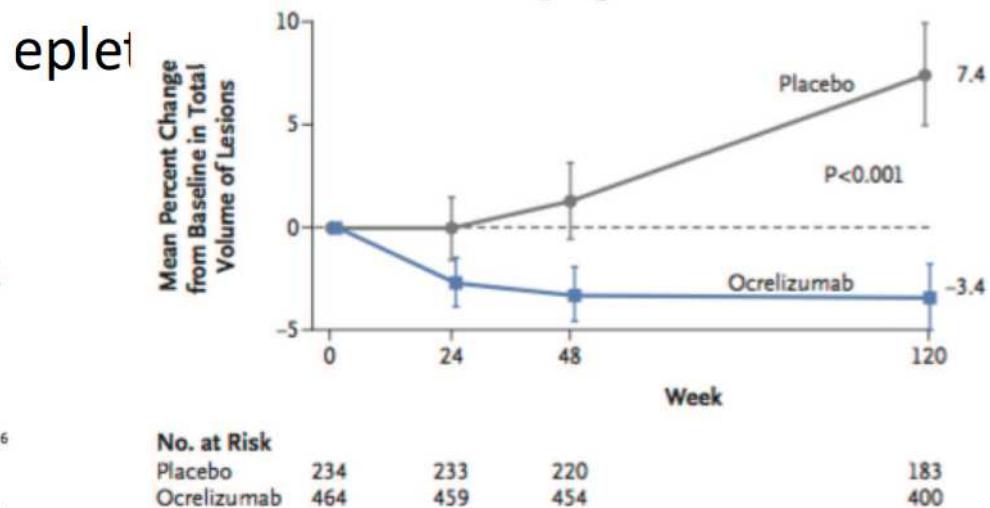
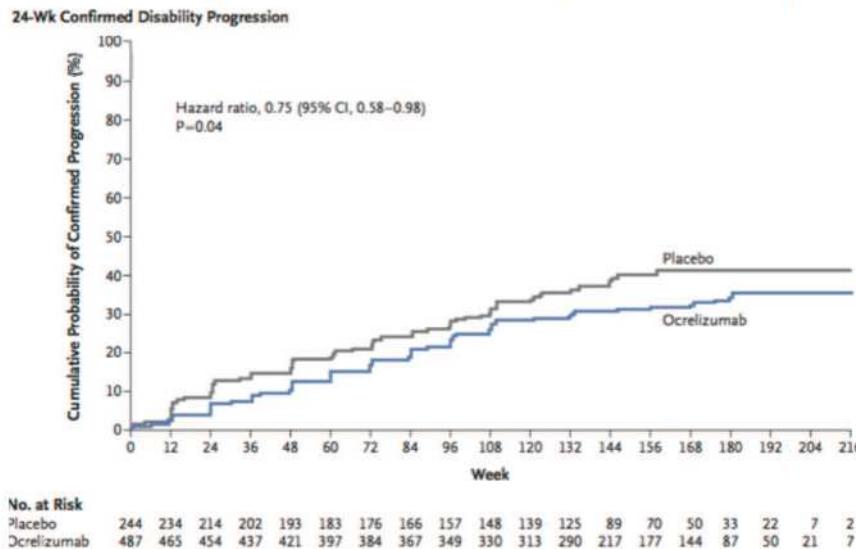
Warum kann es helfen, B-Zellen bei MS zu töten?



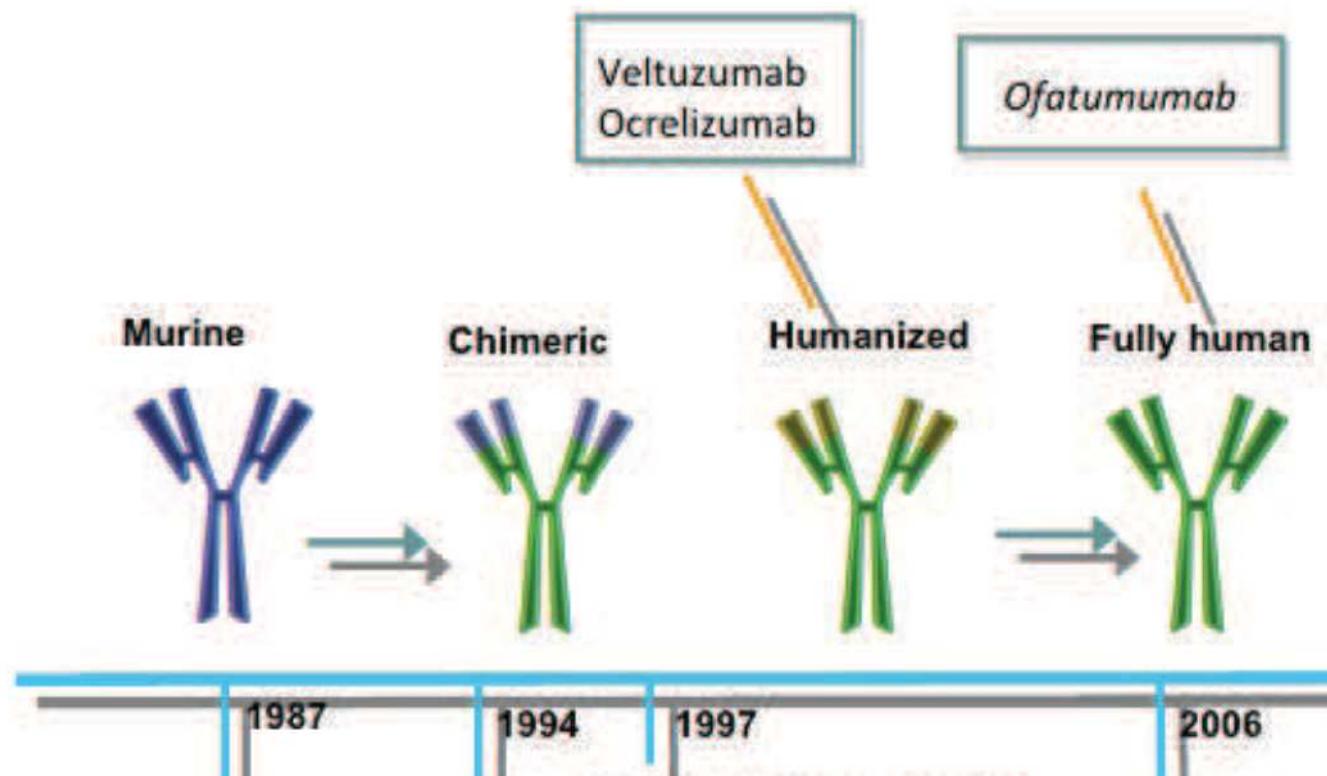
Warnke et al., Front. Immunol., December 2015

Ocrelizumab (Ocrevus)

- Erste (FDA) zugelassene antientzündliche Therapie bei aktiver schubförmiger und primär progredienter Multipler Sklerose (USA seit 3/2017)
- Gutes Risiko-Nutzen-Profil sofern die Therapie vorher gut geplant wird (Stichwort Impfstatus!)



Ist die Idee neu?



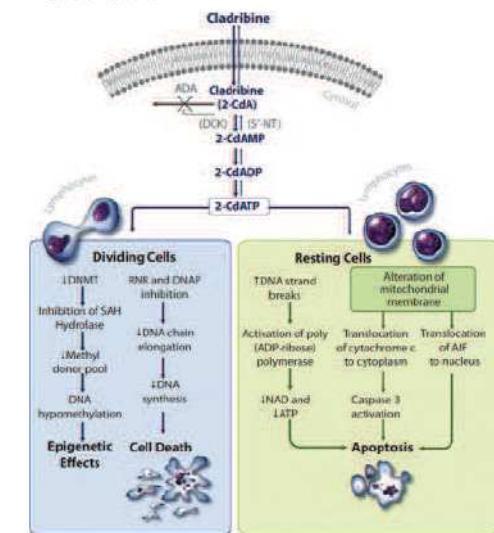
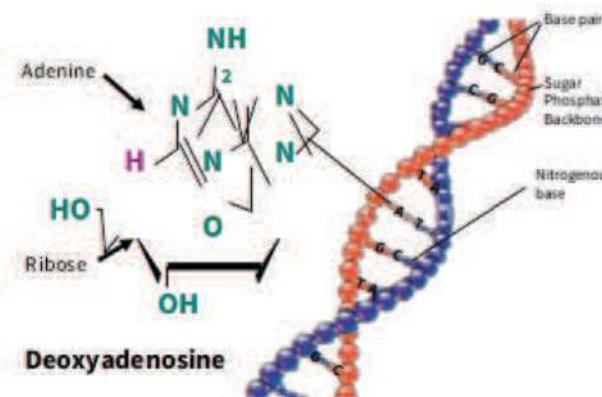
2008! – Weiterentwicklung als Ocrelizumab

Ocrelizumab

- Infusionstherapie: initial 2 x im Abstand von 14 Tagen, danach alle 6 Monate
- Vorbereitung wichtig! Wenn Infusion erfolgt ist, sind die Effekte für das nächste halbe Jahr nicht rückgängig zu machen
- Tumorrisiko?
- PML? Bisher nur ein Fall einer „Übertragungs-PML“
- Verhältnismäßig gutes Risiko-Nutzen-Profil für Ausschaltung der Entzündungskomponente
- Sinnvoll bei „entzündlicher“ MS, d.h. nicht hilfreich bei reiner Degeneration

Cladribin (Mavenclad)

- Cladribin chloriertes Analogon des DNA-Bausteins Desoxyadenosins (Prodrug)
- In den 1970er Jahren am SCRIPS für Haarzellleukämie entwickelt
- wirkt sowohl in proliferierenden als auch in ruhenden Zellen



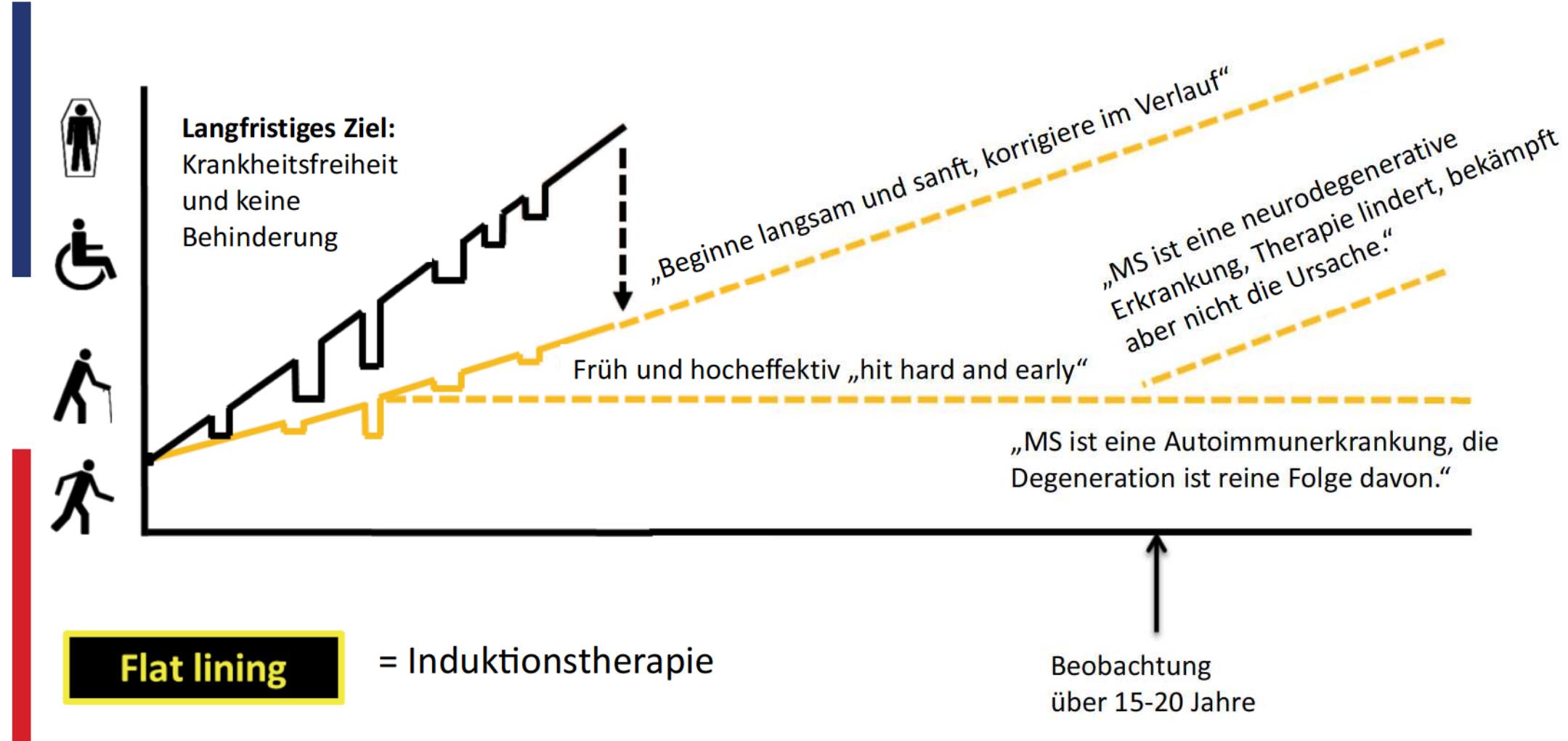
1. Carson DA et al. Proc Natl Acad Sci USA 1980;77:6865-9. 2. Beutler E. Lancet 1992;340:952-6

Cladribin (Mavenclad)



- Unterschied der Cladribin Gabe bei MS: oral und geringere Dosis
- Zulassung bei MS aufgrund erhöhter Anzahl von Tumorfällen in der Verumgruppe 2010 von der EMA abgelehnt
- Weitere Nachverfolgung von der Firma führte letztlich 2017 doch noch zur Zulassung bei hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose:
 - Definiert als:
 - Patienten mit 1 Schub im vorausgegangenen Jahr und größer gleich 1 T1-Gd+-Läsion oder größer gleich 9 T2-Läsionen unter Behandlung mit anderen Basistherapeutika
 - ODER Patienten mit größer gleich 2 oder mehr Schüben im vorausgegangenen Jahr unabhängig von einer erfolgten Basitherapie

Induktionstherapie – die Idee



Cladribin

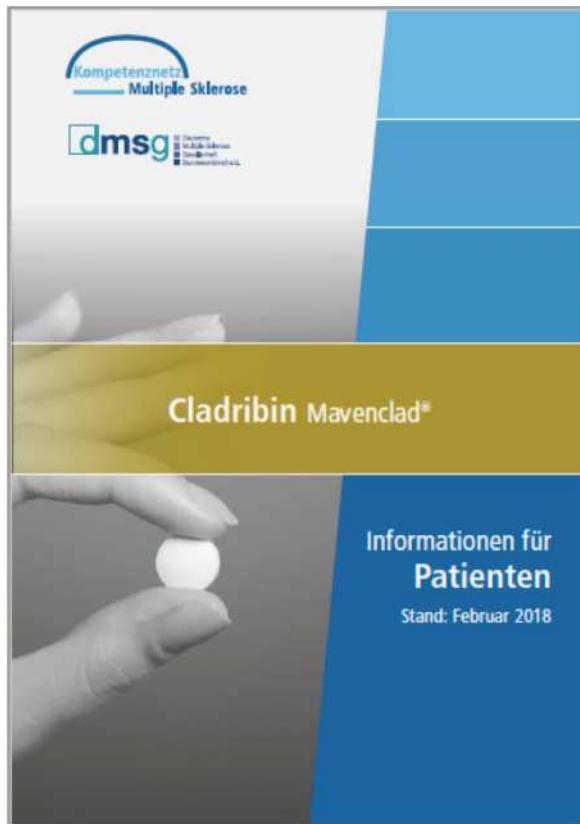


Tabelle 1 MAVENCLAD-Dosis je Behandlungswoche pro Behandlungsjahr in Abhängigkeit vom Patientengewicht

Gewichtsbereich	Dosis in mg (Anzahl von 10 mg Tabletten) je Behandlungswoche	
kg	Behandlungswoche 1	Behandlungswoche 2
40 bis <50	40 mg (4 Tabletten)	40 mg (4 Tabletten)
50 bis <60	50 mg (5 Tabletten)	50 mg (5 Tabletten)
60 bis <70	60 mg (6 Tabletten)	60 mg (6 Tabletten)
70 bis <80	70 mg (7 Tabletten)	70 mg (7 Tabletten)
80 bis <90	80 mg (8 Tabletten)	70 mg (7 Tabletten)
90 bis <100	90 mg (9 Tabletten)	80 mg (8 Tabletten)
100 bis <110	100 mg (10 Tabletten)	90 mg (9 Tabletten)
110 und darüber	100 mg (10 Tabletten)	100 mg (10 Tabletten)

- 2 Behandlungszyklen pro Jahr: maximal 5 Behandlungstage in Monat 1 und 2 (max. 10 Tage im Jahr)
- „Einnahme ohne ärztliche Überwachung zu Hause möglich“
- **Überwachung!**
- Vorbereitung wie bei Alemtuzumab (Lemtrada)
- Problem: anhaltende Lymphopenien (??? lt. Internistischer Quelle), bisher keine Daten zu Folgetherapien

Cladribin: Patientenhandbuch neu!

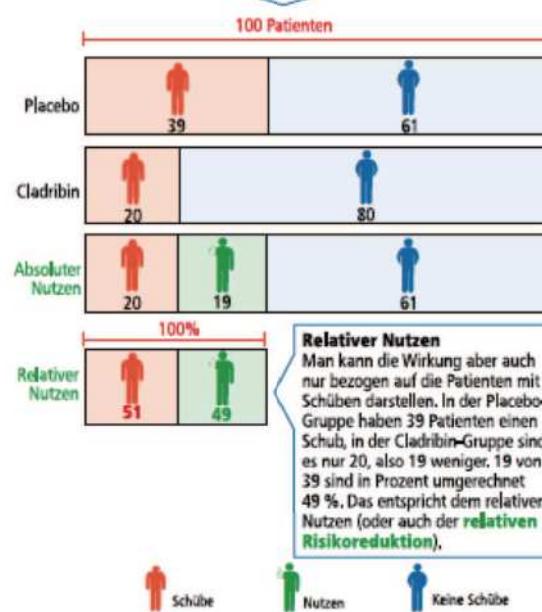


Grafik 1: Wirkung auf die Schubfreiheit

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

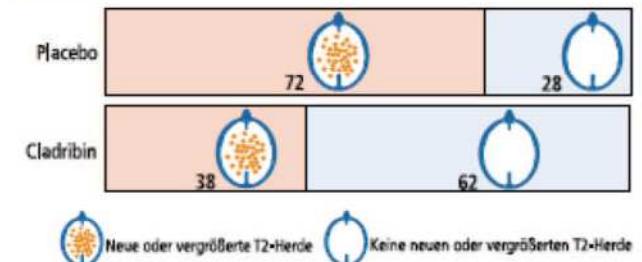
Absoluter Nutzen

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit Schüben in der Cladribin-Gruppe (20) von denen mit Schüben in der Placebo-Gruppe (39) abzieht. Tatsächlich profitieren 39 - 20, also 19 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Grafik 3: Wirkung auf die MRT

Da Kontrastmittelanreicherungen nur eine Momentaufnahme sind, stellen wir nur die Entwicklung der T2-Herde im Querschnitt eines Gehirns grafisch dar. Dargestellt ist die Anzahl von 100 Patienten ohne bzw. mit neuen oder vergrößerten Herden.

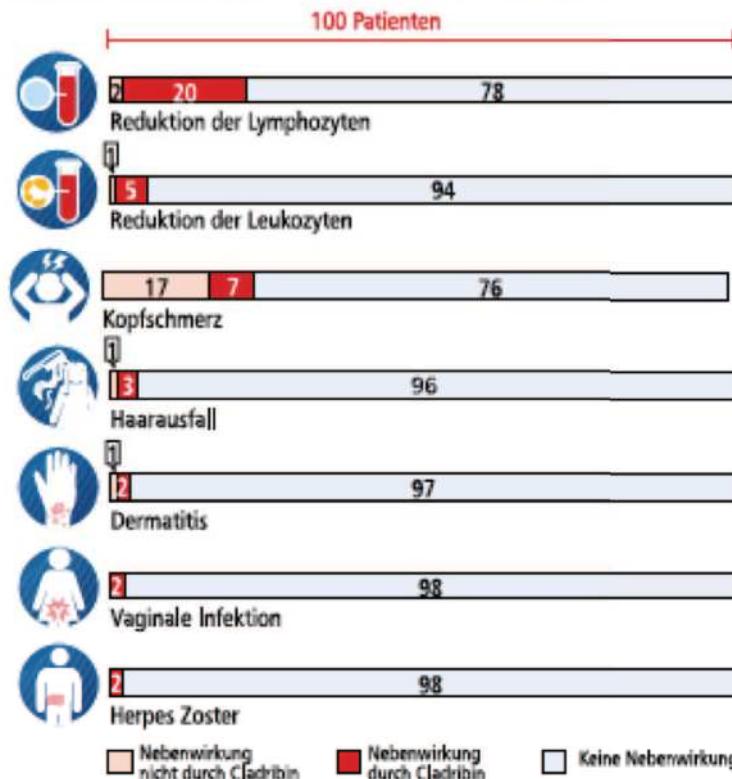


Zum Download unter:
www.dmsg.de und
 unter
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Cladribin Patientenhandbuch

Grafik 4: Nebenwirkungen

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen



Grafik 5: Therapiekontrolle

Vor Therapiebeginn zwingend

	Großes Blutbild		Leberwerte		Nierenwerte
	Infektionssuche		Schwangerschaft		Hepatitis B
	Hepatitis C		HI-Virus		Tuberkulose
	Windpocken		MRT		

Während der Therapie

alle 2-3 Monate zwingend

	Großes Blutbild		Infektionssuche		MRT
	Nierenwerte		Leberwerte		

jährlich wünschenswert

Im 2. Jahr vor Therapiebeginn: Labor wie bei Therapiebeginn, HBV, HCV, HIV und TBC nicht zwingend.

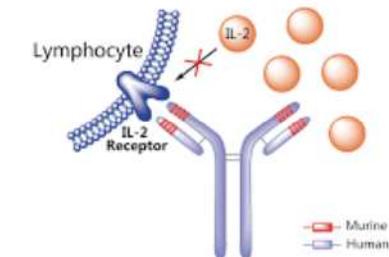
Patienten-Handbücher...more to come

Hier können Sie sich die Patienten-Handbücher kostenlos herunterladen:

- Alemtuzumab
- Cladribin
- Dimethylfumarat
- Teriflumomod



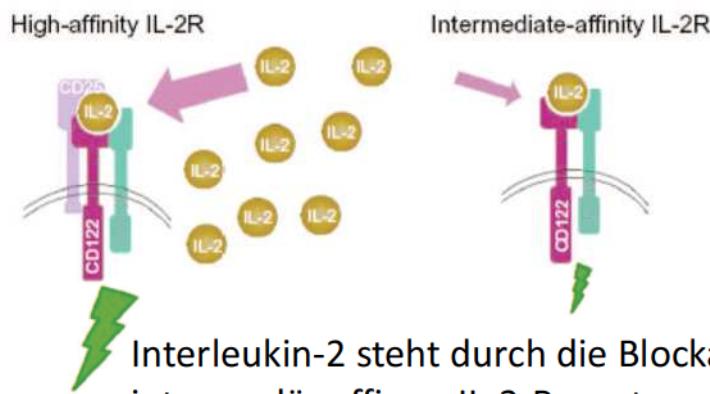
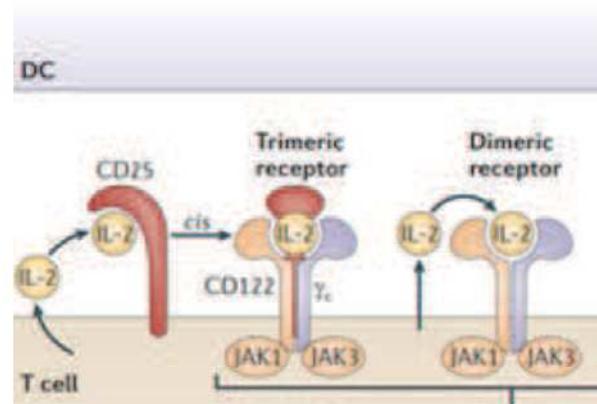
Daclizumab- Zinbryta®



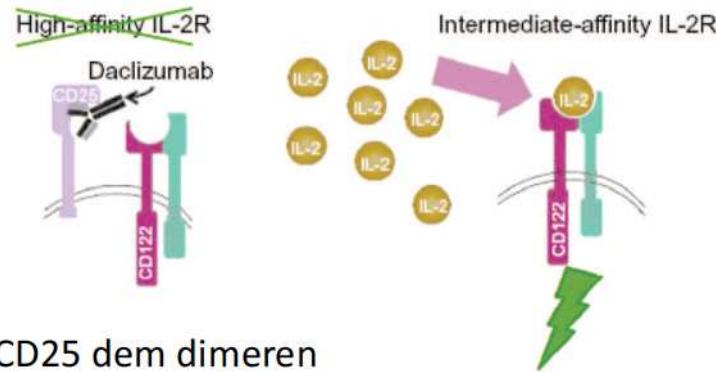
- Humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor (IL2- α -Kette, anti-CD25)
- Ursprünglich: Therapie der Abstoßung nach Nieren-TX (Zenapax[®]) -> 2009 vom Markt genommen
- Zinbryta – DAC „High Yield Process“ zur subcutanen Verabreichung, verändertes Glykosylierungsprofil
- Bioverfügbarkeit von > 80 %
- Halbwertszeit von 21 – 25 Tagen, biologischer Effekt „hinkt nach“
- **2018 vom Markt genommen wegen 8 Fällen (leider z.T. mit Todesfolge) von Enzephalitis (Gehirnentzündung)**

Wirkmechanismus?

- Interleukin-2-Rezeptor: 2 „Versionen“
- Funktion von CD25:
bessere Bindung von IL-2
(hochaffiner Rezeptor)
- Hochaffiner IL-2-R: v.a. aktivierte T-Zellen



Interleukin-2 steht durch die Blockade von CD25 dem dimeren intermedär-affinen IL-2-Rezeptor vermehrt zur Verfügung
-> Expansion regulatorischer Lymphozytensubpopulationen - **oder leider auch anderer Zellen!**



NICHT MEHR VERKEHRSFÄHIG

BERICHTE ÜBER ENZEPHALITIS UND ENZEPHALOPATHIE

Biogen verzichtet auf Zinbryta-Zulassung

STUTTGART - 05.03.2018, 12:15 UHR



Nach Meldungen zu schweren Nebenwirkungen hat sich Biogen verzichten (Foto: Biogen)

Grund für den Verzicht der Zulassung sind Meldungen über eine immunvermittelte Enzephalitis oder Enzephalopathie, die bei acht MS-Patienten nach der Behandlung mit Zinbryta® beobachtet wurden. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und das PEI empfehlen Ärzten, keine neuen Patienten mehr auf Daclizumab einzustellen. Bereits behandelte Patienten sollen nach Absetzen aufgrund der langen Halbwertszeit weiterhin entsprechend der Fachinformation nachbeobachtet werden. Die Patienten selbst sollen sich mit Fragen an den behandelnden Arzt wenden. Apotheker werden gebeten, alle Patienten und Institutionen, an die Zinbryta® abgegeben wurde oder werden soll, so rasch wie möglich zu kontaktieren.

.....ein kurzer Exkurs.....

Was ist Biotin?

- Vitamin H *oder* Vitamin B7 *oder* Vitamin B8
- Wasserlösliches Vitamin aus dem B-Komplex
- Enthalten in Trockenhefe (200 µg/100g), Rinderleber (103 µg), Eigelb (50 µg), Soja (30 µg), Haferflocken (20 µg), Walnüsse (19 µg)
- Wird von der Darmflora produziert (!)
- Co-faktor mehrerer Carboxylase-Enzyme, die wichtige Aufgaben im Energie- und Fettsäurestoffwechsel erfüllen
- CAVE: in hohen Dosen teratogen
- CAVE: wird in der Labormedizin zur Markierung von Molekülen verwendet
- Große therapeutische Breite, 30µg/Tag ausreichend lt. FDA



Biotin als Therapie?

- Ja – bei sehr sehr seltenen genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen („Orphan Diseases“):
- Biotinidasemangel (kein ausreichendes Recycling)
- Holocarboxylase-Synthetase-Mangel
- Biotin-ansprechende Basalganglienerkrankung (defekter Folat-Transporter)



Biotin als Therapie bei Multipler Sklerose?

- 9 SPMS un
- 100-600mg
- „Verbesser
- Weiterhin !
- Nebenwirk
- Empirische
- Ziel: Plasm



CLINICAL TRIAL

High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study



Frédéric Sedel^{a,b}, Caroline Papeix^a, Agnès Bellanger^c, Valérie Touitou^d, Christine Lebrun-Frenay^e, Damien Galanaud^f, Olivier Gout^g, Olivier Lyon-Caen^{1,a}, Ayman Tourbah^{h,i,*}

^aNeurology Department, AP-HP, Salpêtrière Hospital, Paris, France

^bNeuro-Metabolic Unit and Reference Center for Lysosomal Diseases, GRC13UPMC, Pierre & Marie Curie University-Paris 6, AP-HP, Salpêtrière Hospital, Paris, France

^cPharmacy of the Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

^dDepartment of Ophthalmology, AP-HP, Salpêtrière Hospital, Paris, France

^eDepartment of Neurology, Pasteur Hospital, Nice, France

^fDepartment of Neuroradiology, Pierre & Marie Curie University-Paris 6, Paris, France

^gDepartment of Neurology, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France

^hNeurology Department, CHU de Reims & Faculté de Médecine de Reims, Champagne-Ardenne University, France

ⁱLaboratoire de Psychopathologie et de Neuropsychologie, EA 2027 Paris VIII University, Saint Denis, France

Received 18 August 2014; received in revised form 26 December 2014; accepted 12 January 2015

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Progressive;
Biotin;
Optic neuritis;
Visual evoked potentials.

Abstract

Background: No drug has been found to have any impact on progressive multiple sclerosis (MS). Biotin is a vitamin acting as a coenzyme for carboxylases involved in key steps of energy metabolism and fatty acids synthesis. Among others, biotin activates acetylCoA carboxylase, a potentially rate-limiting enzyme in myelin synthesis.

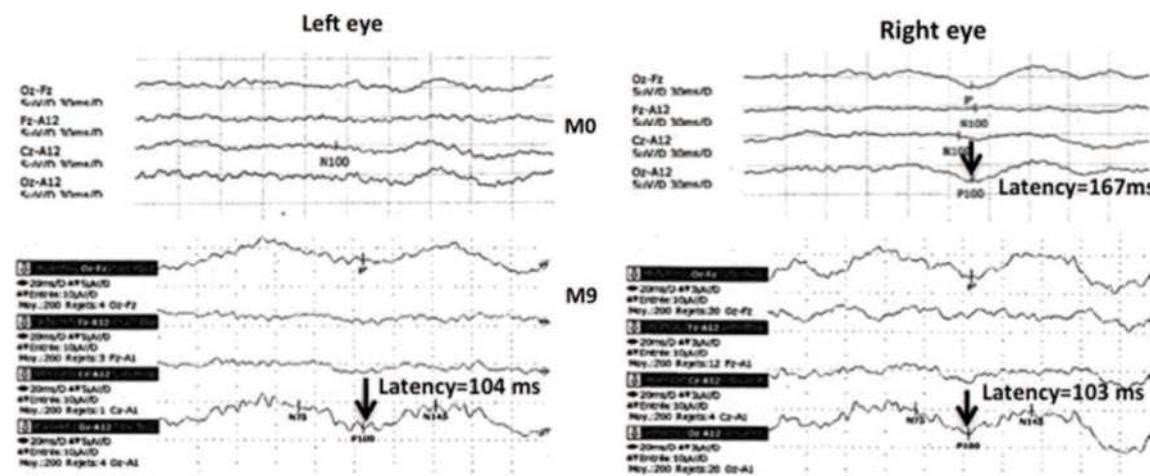
Objectives: The aim of this pilot study is to assess the clinical efficacy and safety of high doses of biotin in patients suffering from progressive MS.

Study design: Uncontrolled, non-blinded proof of concept study

„optionssättigung“,

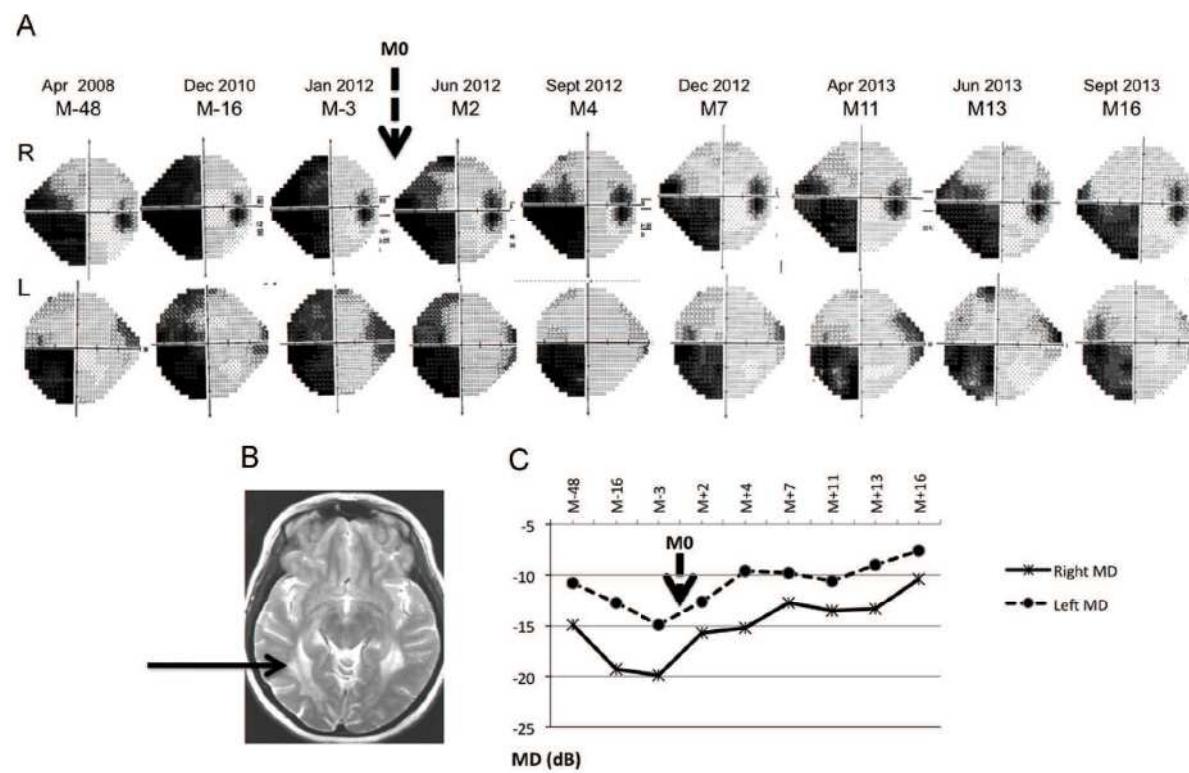
Besonderheit: Versuch der Dokumentation von Regeneration

- VEP Patient #4:



Besonderheit: Versuch der Dokumentation von Regeneration

- Perimetrie in Patient #5:



Doppelblindstudie mit Biotin bei progressiver MS

- 154 p

MULTIPLE
SCLEROSIS
JOURNAL

MSJ

Original Research Paper

MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study

Ayman Tourbah, Christine Lebrun-Frenay, Gilles Edan, Michel Clanet, Caroline Papeix, Sandra Vukusic, Jérôme De Sèze, Marc Debouverie, Olivier Gout, Pierre Clavelou, Gilles Défer, David-Axel Laplaud, Thibault Moreau, Pierre Labauge, Bruno Brochet, Frédéric Sedel and Jean Pelletier; on behalf of the MS-SPI study group

Abstract

Background: Treatment with MD1003 (high-dose biotin) showed promising results in progressive multiple sclerosis (MS) in a pilot open-label study.

Objective: To confirm the efficacy and safety of MD1003 in progressive MS in a double-blind, placebo-controlled study.

Methods: Patients ($n=154$) with a baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 4.5–7 and evidence of disease worsening within the previous 2 years were randomised to 12-month MD1003 (100 mg biotin) or placebo thrice daily, followed by 12-month MD1003 for all patients. The primary endpoint was the proportion of patients with disability reversal at month 9, confirmed at month 12, defined as an EDSS decrease of ≥ 1 point (≥ 0.5 for EDSS 6–7) or a $\geq 20\%$ decrease in timed 25-foot walk time compared with the best baseline among screening or randomisation visits.

Results: A total of 13 (12.6%) MD1003-treated patients achieved the primary endpoint versus none of the placebo-treated patients ($p=0.005$). MD1003 treatment also reduced EDSS progression and improved available) compared with best respective values recorded at either the screening or the randomisation visits.

Multiple Sclerosis Journal
2016, Vol. 22(13) 1719–1731
DOI: 10.1177/
1352458516667568

© The Author(s), 2016.

Reprints and permissions:
<http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav>

Correspondence to:
Ayman Tourbah
Department of Neurology
and Faculté de Médecine
de Reims, CHU de Reims,
URCA, 45 rue Cognacq-Jay,
51092 REIMS CEDEX,
France
atourbah@chu-reims.fr

Ayman Tourbah
Department of Neurology
and Faculté de Médecine
de Reims, CHU de Reims,
URCA, Reims, France

Christine Lebrun-Frenay
Department of Neurology
and Faculté de Médecine de
Nice-Sophia Antipolis, Nice,
France

Gilles Edan
Service de Neurologie,

Tourbah et al., Mult. Scler. 2016 Nov;22(13):1719-1731

Wie könnte Biotin regenerativ wirken?

80% of the Brain and 70% of the Myelin Sheath are Fatty Acids

- Verbesserung der Remyelinisierung durch Biotin-vermittelte Unterstützung des Fettsäurestoffwechsels und der Energiemetabolismus
- Biotin wird *in vitro* für das Wachstum und das Überleben von Oligodendrozyten (diese Zellen bilden die Myelinscheide) benötigt
- Ein bestimmtes Stoffwechselenzym („Lösliche Guanylylcyclase“) wird durch Stickstoffmonoxid simuliert, oder durch supraphysiologische Dosen von Biotin.....
- ...mehr Produkt des Enzyms („cGMP“) -> ähnliche positive Effekte auf neuronaler Ebene wie spezielle „Nervenhormone“ auf Apoptose, Stressresistenz und Plastizität (*in vitro*)
- Weitere Effektsteigerung durch Co-Medikation mit anderen liquorgängigen PDE5-Inhibitoren?



Andere Studienergebnisse?

- 43 Patienten mit MS
- 300mg Biotin für 1 Jahr
- „....only 24 (56%)“

almost always due to worsening of symptoms.”

Multiple Sclerosis and Related Disorders 18 (2017) 141–143
 Contents lists available at ScienceDirect
Multiple Sclerosis and Related Disorders
 journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard 

High dose biotin as treatment for progressive multiple sclerosis 

Gary Birnbaum*, Jessica Stule
MS Treatment and Research Center, Minneapolis Clinic of Neurology, 4225 Golden Valley Road, Golden Valley, MN 55422, USA

ARTICLE INFO

Keywords:
 Multiple sclerosis
 Progressive multiple sclerosis
 Biotin

ABSTRACT

Background: Published data suggested high dose biotin improved patients with progressive MS. We wished to determine benefits and side effects of administering daily high dose biotin to patients with progressive multiple sclerosis in a large MS specialty clinic.

Methods: Forty-three patients with progressive multiple sclerosis were prescribed pharmaceutical grade biotin as a single daily dose of 300 mg/day. Brain MRIs were performed at baseline and after one year on biotin. Quantitative neurologic exams (EDSS) and blood work monitoring for biotin toxicity were performed at baseline and every three months thereafter.

Results: High dose biotin was safe, and well tolerated, with no evidence of toxicity on blood work and no new lesions on brain MRI. None of the patients' EDSS scores improved. One-third of patients (38–43%) worsened, most often with increased lower extremity weakness, worsened balance, and more falling, with two patients worsening sufficiently to increase their EDSS scores by 0.5. Several worsened patients improved after stopping biotin.

Conclusion: High dose biotin was safe and well tolerated, but of no demonstrable long-term benefit. More than one-third of patients worsened while on biotin, most likely due to their disease, but in some patients also possibly due to the inability of their injured central nervous systems to respond to the increased metabolic demands induced by biotin.

1. Introduction

A major therapeutic deficit in the current armamentarium of medications for patients with multiple sclerosis (MS) is the lack of effective treatment for the progressive phase of the disease. A recently approved medication, ocrelizumab, was able to modestly delay disease progression in patients with primary progressive multiple sclerosis (Montalban

2. Methods

2.1. Patients

All patients were cared for at the Minneapolis Clinic of Neurology's MS Treatment and Research Center, and all had a definite diagnosis of multiple sclerosis (Rabin et al., 2014; Dawson et al., 2011). Recertification

1.
 n was
 ening

Biotin – was nun?

- Derzeit Phase III Studie, Rekutierung abgeschlossen, Ergebnisse bleiben abzuwarten
- Auf dem letzten ECTRIMS 2017 gemischtes Echo: mehrere Poster mit Fallberichten zur MS-Exazerbation unter Biotin-Hochdosis-Supplementierung
- Unkontrollierter „Beikonsum“ durch viele Patienten durch mediale Aufmerksamkeit
- Laborwerte können nicht zuverlässig messbar sein!
- Frauen mit Schwangerschaftswunsch?
- Angekündigte Zulassung ausstehend

Fazit Biotin

- Spannender Ansatz, aber „Hype“ nicht gerechtfertigt
- Ggf. Option für Subpopulation?
- Studienergebnisse der Phase III Studie sind dringend abzuwarten
- CAVE: Fehlerhaft diagnostizierte Schilddrüsenerkrankungen (Immuno-Assay-Interferenz)



What's next?

Siponimod bei Sekundär-chronisch progredienter MS

Siponimod gegen progrediente Multiple Sklerose

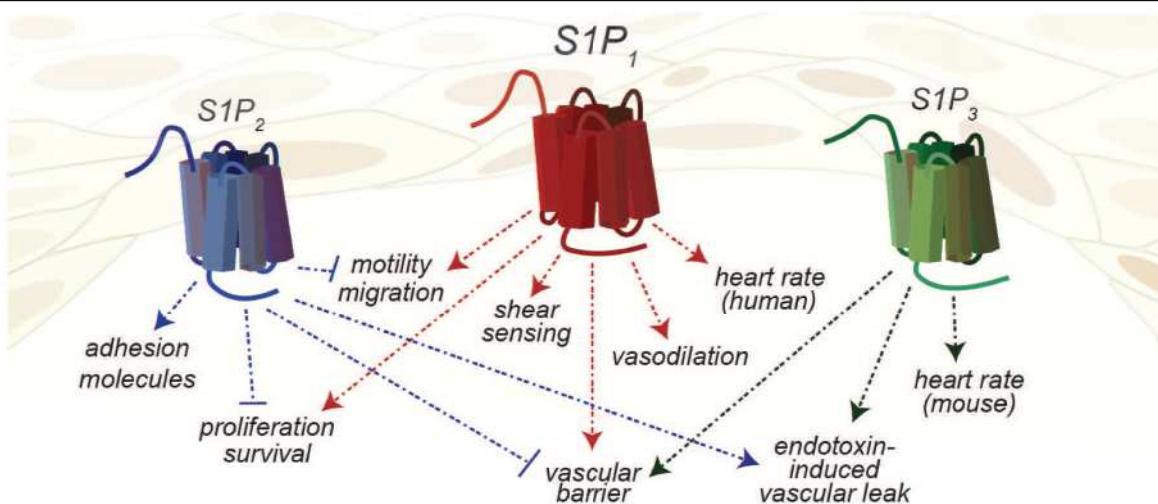
25.08.2016 - Der Pharmahersteller Novartis meldet positive Phase-III Resultate für MS-Medikament Siponimod (BAF312). 2017 könnten so zusammen mit Ocrelizumab und Ibdilast also gleich 3 neue Wirkstoffe gegen den schleichenden Verlauf zugelassen werden.

Das MS-Medikament Siponimod (BAF312) hat in der Phase III-Studie EXPAND mit 1.651 Patienten den primären Endpunkt erreicht: eine Reduktion des Krankheitsfortschrittes bei Menschen mit sekundär-progressiver MS (SPMS) innerhalb von 3 Monaten im Vergleich zu Placebo, wie Novartis heute mitteilt. [AMSEL.DE hatte über die Entwicklung von Siponimod berichtet](#). Unter anderem suchte das RKU Ulm 2012 Probanden für die Phase-II-Studie.



Fingolimod versus Siponimod

	Fingolimod	Siponimod
	S1P1, S1P3, S1P4, S1P5	S1P1 und S1P5 selektiv
Dosis	0.5mg	2mg
Eindosierung	nein	0.25mg Schritte, 6 Tage
Lymphopenie	++	+
Bradykardie	++	+



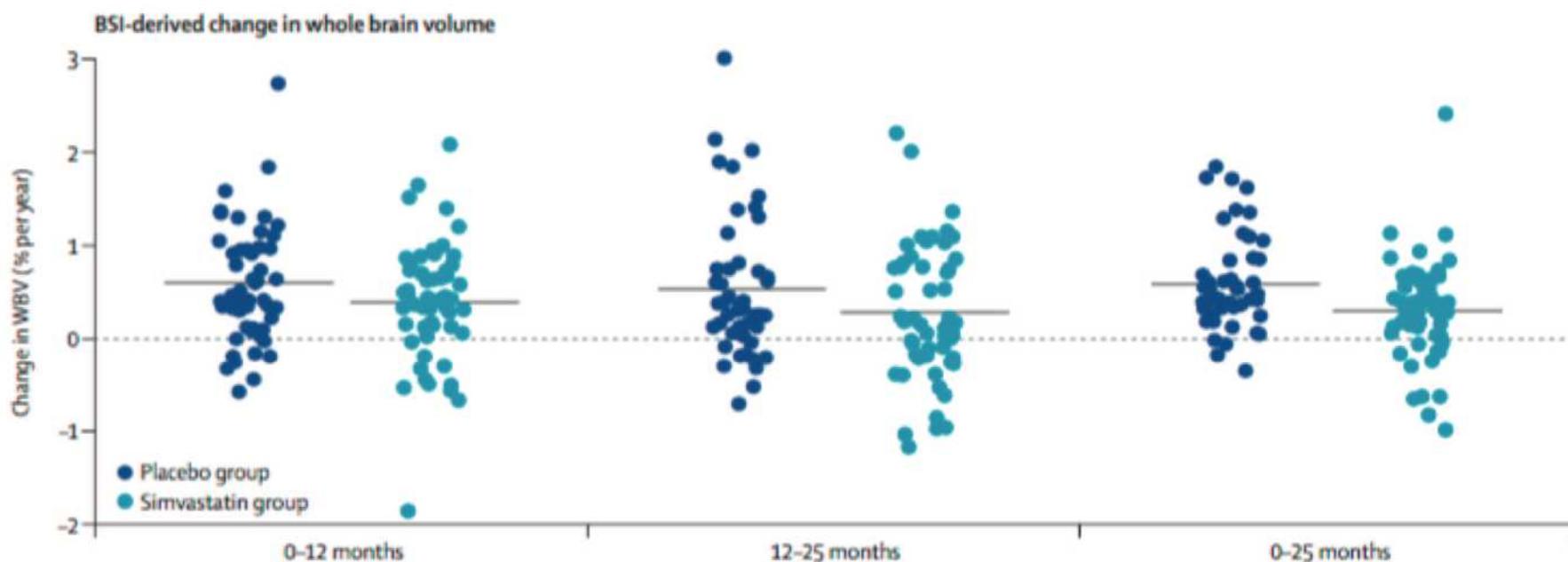
Siponimod – EXPAND Studie

- Phase 3 Multicenter-Studie
- 1651 SPMS Patienten
- 1363 (83%) bis primärer Endpunkt
- Risikoreduktion bestätigte 3-Monats-Krankheitsprogression:
21% vs. Placebo ($p=0.013$)
- Verbesserung für Schubrate, Hirnatrophie, T2-Läsionsvolumenprogress
- KEIN Effekt im Gehstest (25-FW)

Simvastatin



- Englische Studie von 2014: 80 mg Simvastatin (sehr hohe Dosis) in placebokontrollierter Studie bei SPMS
- Weniger Hirnatrophie



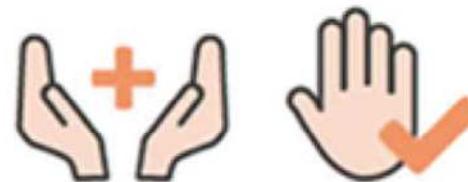
Simvastatin – wird weiterverfolgt

Phase 3 trial - MS-STAT2



This late stage trial will:

Fully test if simvastatin can slow progression



involve 1180 people
with secondary
progressive MS



begin in March 2017
and take six years to
complete

[>>Read more about MS-STAT2](#)

War es das?

- Nein: weitere Therapien, darunter Gentherapien (Toleranz), Tolerisierungsansätze („Anti-Impfen“) und T-Zell-basierte Therapien (gegen Epstein-Barr-Virus-infizierte B-Zellen) sind in der Entwicklung/Testung.....

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

„Wir können den Wind nicht ändern,
aber die Segel anders setzen.“
(Aristoteles)

Fragen?

clarissa.stuerner@uksh.de

neuroimmunologie@uksh.de

