



Nieuwe medicatie en behandelmethoden

Nationale MS Dag 2021

7 November 2021

Michel Bos

Neuroloog

Anna Zorggroep Geldrop



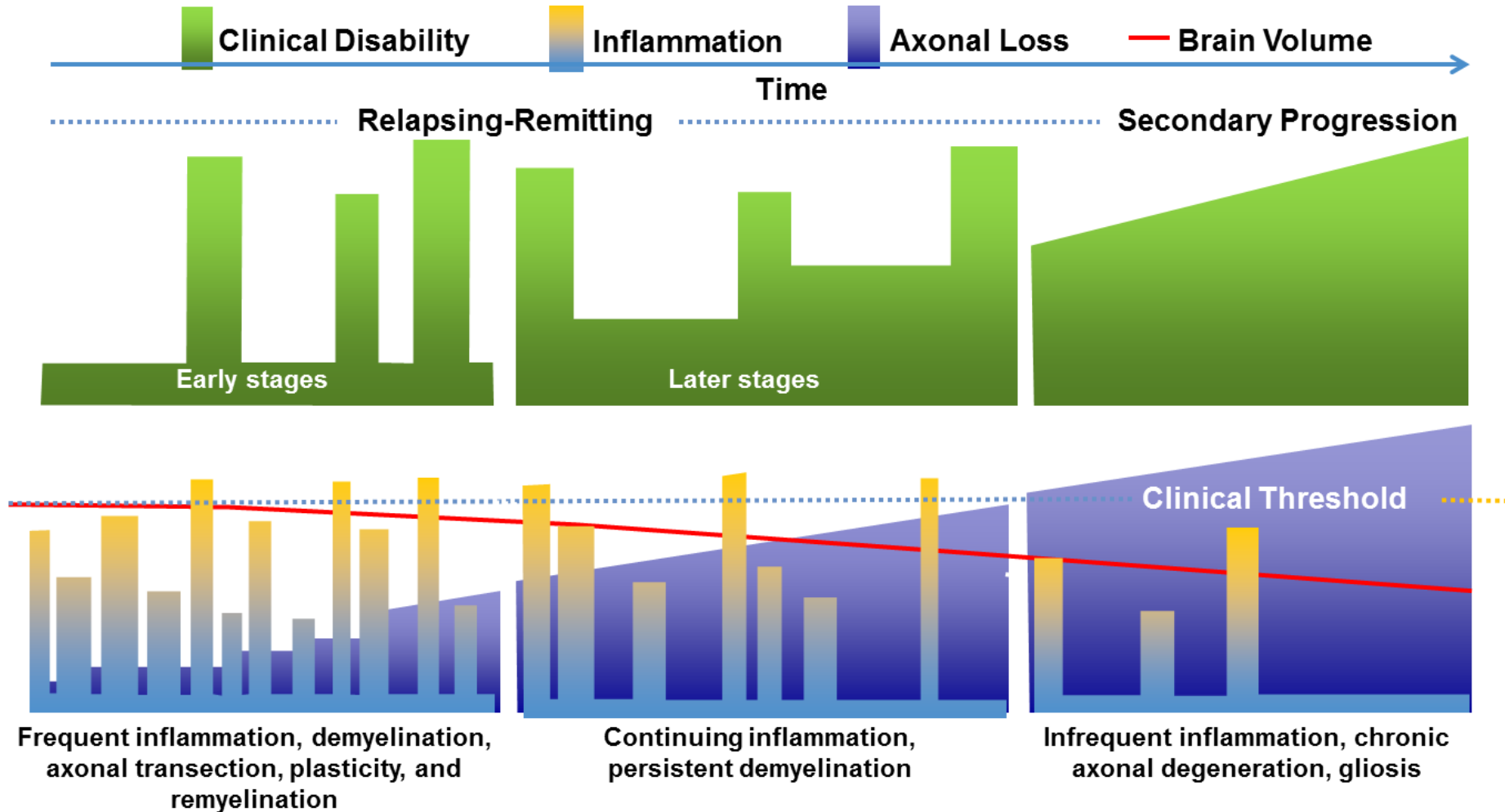
Belangenverstrengeling

Geen

Progressie op verschillende gebieden

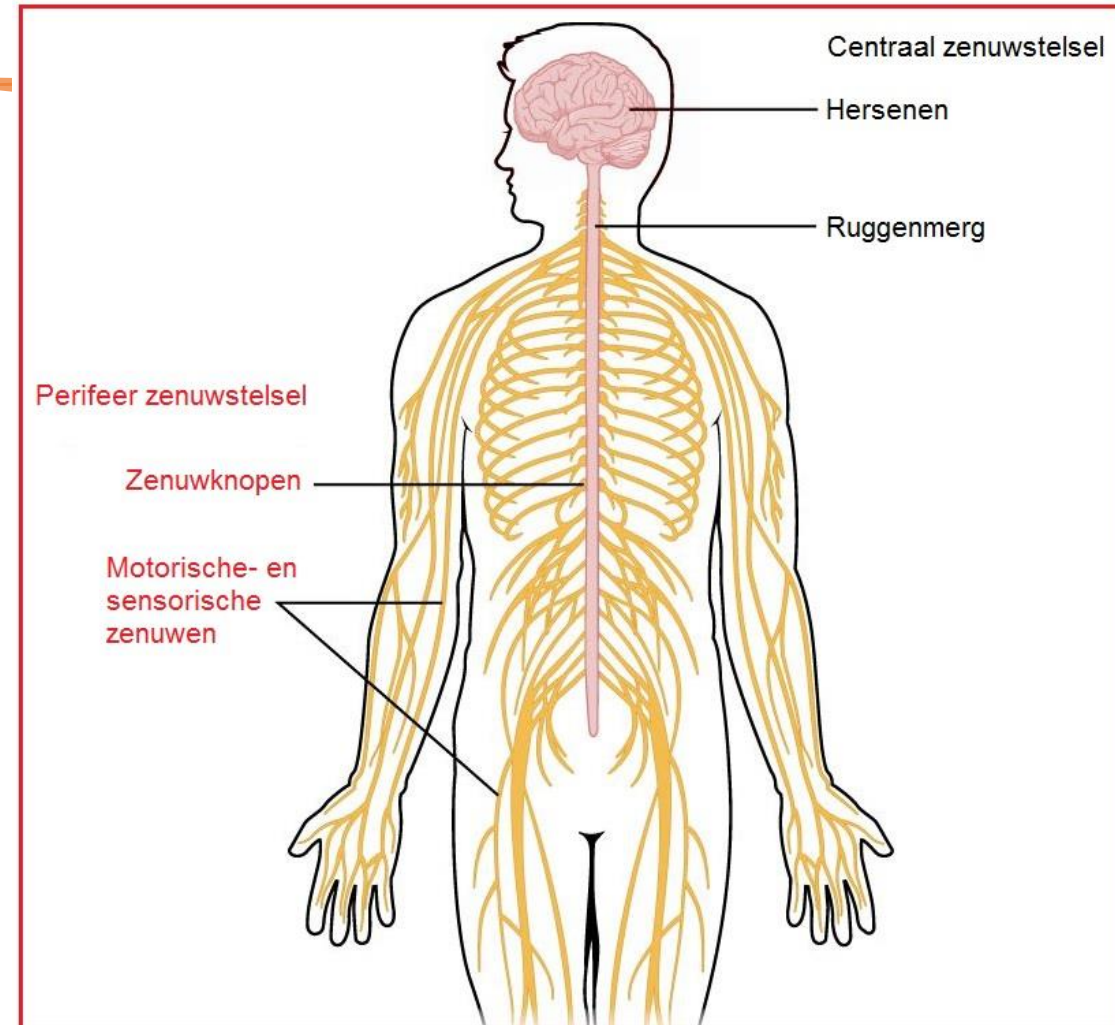
- Diagnose
- Voorspelling van het beloop (prognose)
- Begrip van het immuunsysteem bij MS
- Medicatie

MS vorm en fase



Diagnose MS

- RRMS: Klachten of MS specifieke MRI afwijkingen die op 2 verschillende plaatsen en op verschillende tijdstippen zijn ontstaan in hersenen of ruggenmerg.
- PPMS: Gedurende een jaar een langzame aantoonbare verslechtering en MS specifieke MRI afwijkingen
- Geen andere aandoening die de klachten / symptomen beter kan verklaren.



Diagnose RRMS of PPMS

1983 Poser Criteria

2001 McDonald (MRI belangrijk)

2005 Revised McDonald

2010 Revised McDonald

2017 Revised McDonald (Ook na één
episode met klachten diagnose te stellen)

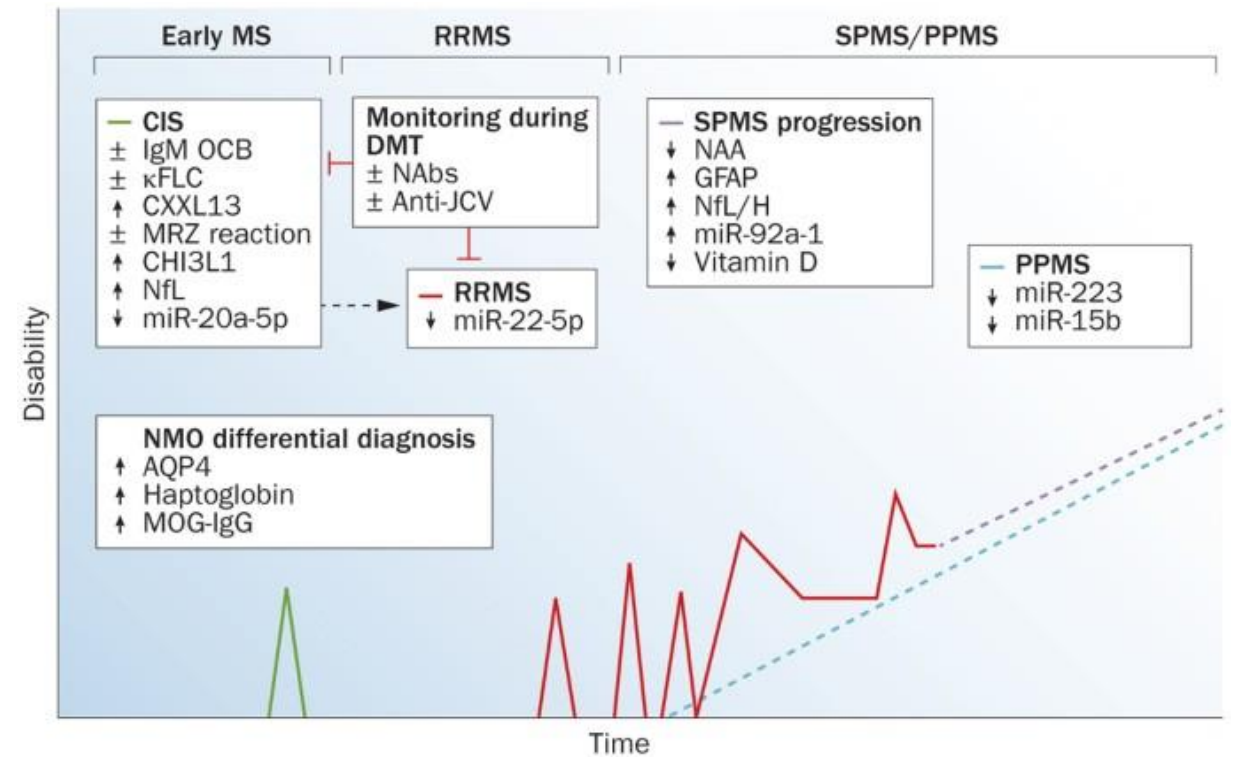
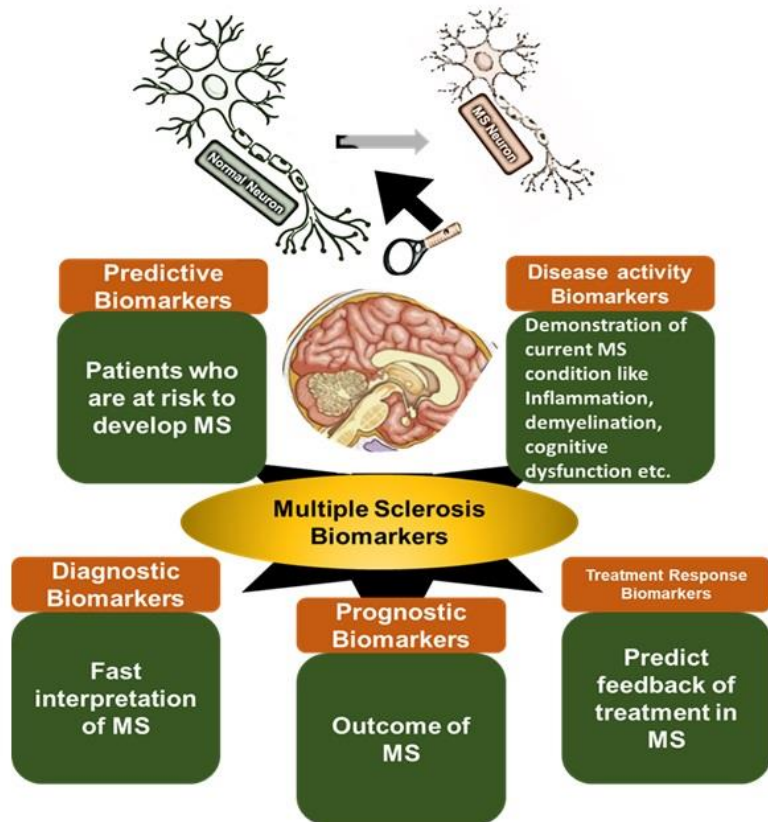
Waarom
zijn
diagnostiek
revisies
belangrijk ?

- 1 Steeds sneller de diagnose te stellen
- 2 Minder foute diagnoses stellen

Dus steeds kritisch kijken naar combinatie van

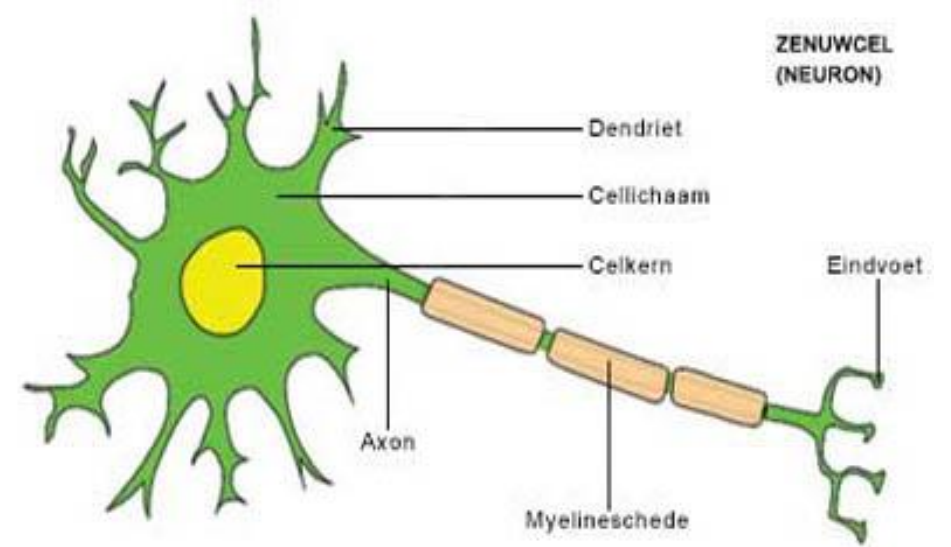
- klachten/symptomen
- MRI afwijkingen
- hersenvocht
- mogelijk tzt ook in het bloed

Steeds meer waarden in hersenvocht en bloed als hulpmiddel



Neurofilament light

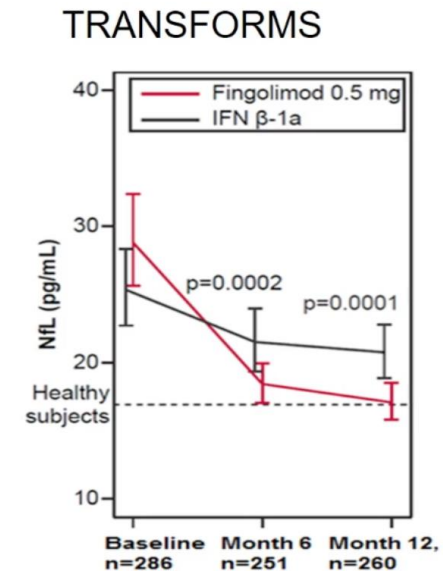
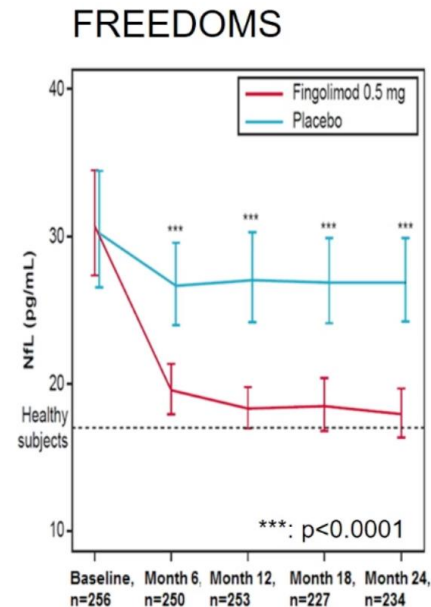
- Stofje dat vrijkomt in hersenvocht en bloed bij schade van axonen
- Meten NfL veel gemakkelijker door technologische vooruitgang
- In bloed meetbaar dus waarde te volgen in de tijd
- Niet alleen verhoogd bij MS (bv ook bij ALS, Alzheimer, Parkinsonisme)
- NfL-concentratie neemt toe met de leeftijd
- Bij MS relatie tussen waarde in bloed en therapierespons
- NfL-concentratie verhoogd 2 maanden na ontstaan nieuwe lesie op de MRI
- NfL al verhoogd 1 maand voor nieuwe lesie op MRI en al voordat iemand klachten kreeg
- Bij CIS en verhoogde NfL waarde kans op nieuwe relapse hoger tijdens de volgende 2 jaar
- NfL hulp bij voorspellen achteruitgang op EDSS (mate van invaliditeit) in de 2-5 jaar na de meting



Neurofilament light

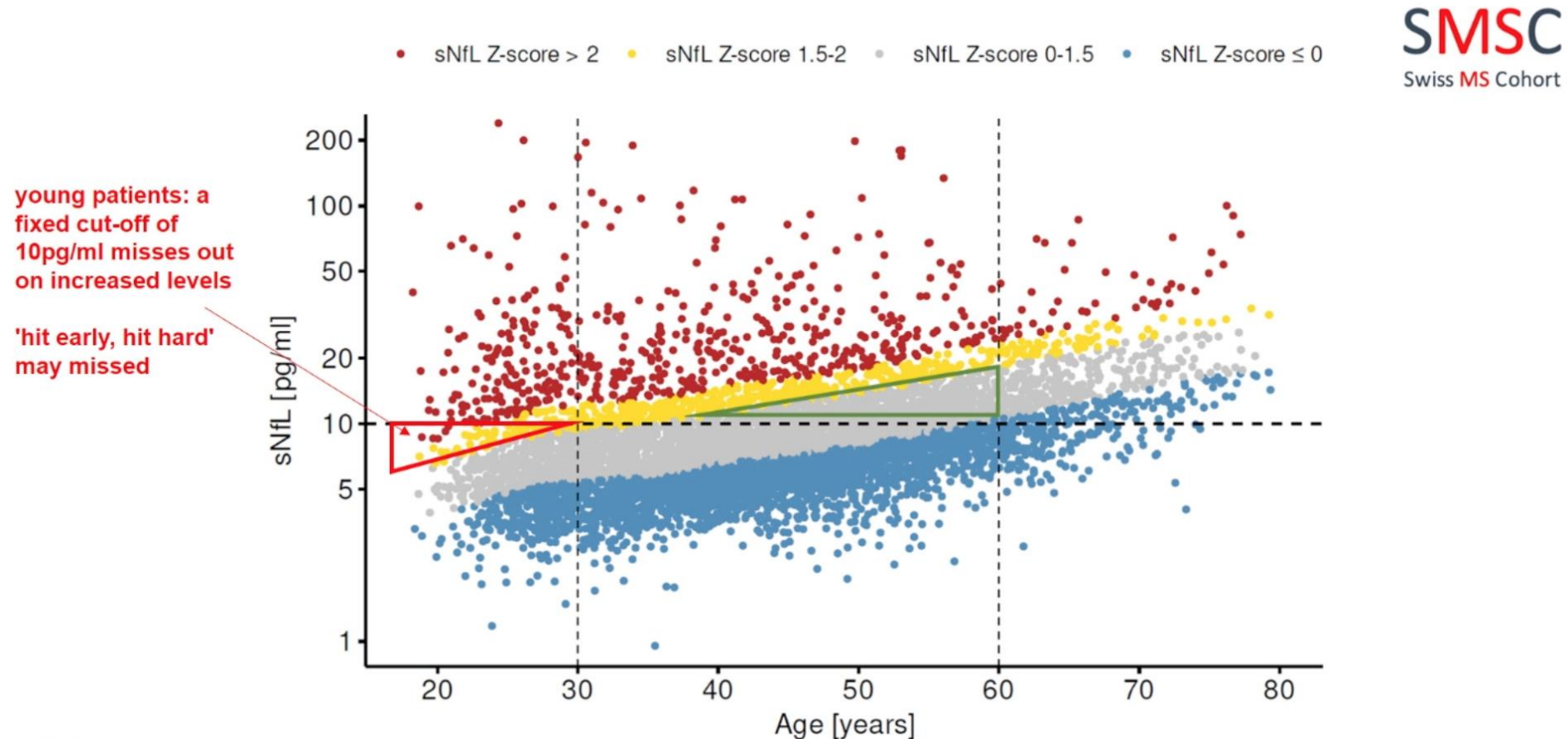
- Hoe kan NfL ingezet worden in de dagelijkse praktijk ?
 - Wat is de voorspellende waarde voor een individu ?
 - Wat is een betekenisvolle afname van NfL ?
 - Als NfL niet afneemt na starten therapie dan kiezen voor andere therapie ?
- Correctie voor leeftijd ?
- Andere factoren die NfL bepalen (bv alcohol inname, BMI, nierfunctie)

NfL as drug response marker: decrease of blood levels: fingolimod vs. placebo and IFN β -1a



Een NfL waarde als grens trekken is geen goed idee

Fixed cut-offs inevitably lead to erroneous interpretations whether a MS patients NfL is normal



Natalizumab (Tysabri®) spiegel

- Extended Interval Dosing (EID)
- Natalizumab om de 4 weken iv.
- Natalizumab zit op receptor van leukocyten (witte bloedcellen)
- Spiegel meten van Natalizumab en bij spiegel 2-10 µg/ml dan is meer dan 80% van de receptoren bezet met Natalizumab en is het effectief
- Bij spiegel < 1-2 µg/ml dan desaturatie, dan wordt het minder effectief
- Streven naar ~ 10 µg/ml

Natalizumab (Tysabri®) spiegel

- Voordelen:
 - Minder risico op PML 78-99% risicoreductie bij JCV positieve patiënten
 - tevens minder vaak naar ziekenhuis
 - minder kosten
- Next studie VU, obv spiegels natalizumab doseren

Natalizumab EID (Tysabri®) spiegel

- Dosis frequentie bij doseren obv bloedspiegels
 - 16% om de 4 weken
 - 41% om de 5 weken
 - 34% om de 6 weken
 - 8% om de 7 weken
- TOP studie
 - Tussen om de 4 en om de 6 weken Natalizumab geen verschil in aantal MS aanvallen

Behalve diagnose stellen ook aanbevelingen voor volgen van de ziekte-activiteit met de MRI

Updated Guidelines

2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis

*Mike P Wattjes, Olga Ciccarelli, Daniel S Reich, Brenda Banwell, Nicola de Stefano, Christian Enzinger, Franz Fazekas, Massimo Filippi, Jette Frederiksen, Claudio Gasperini, Yael Hachohen, Ludwig Kappos, David K B Li, Kshitij Mankad, Xavier Montalban, Scott D Newsome, Jiwon Oh, Jacqueline Palace, Maria A Rocca, Jaume Sastre-Garriga, Mar Tintoré, Anthony Traboulsee, Hugo Vrenken, Tarek Yousry, Frederik Barkhof, Àlex Rovira on behalf of the Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group, the Consortium of Multiple Sclerosis Centres, and North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group**

Lancet Neurol 2021; 20: 653–70

- Emphasis on standardized MRIs
- 3D acquisition now preferred
- Sagittal 3D FLAIR now considered the core sequence
- Detailed recommendations regarding the use of gadolinium

Aanbevolen MRI schema voor MS

Recommended MRI Monitoring Schedule

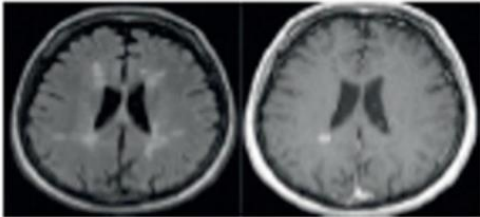
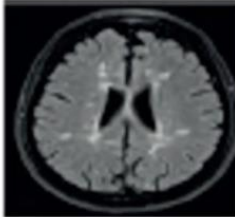
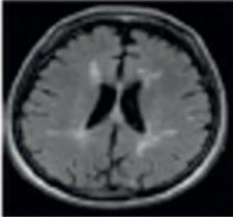
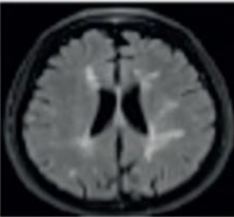
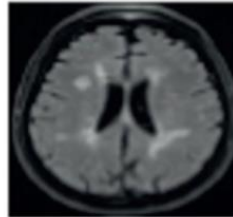
Initial	New baseline	First follow-up*†	Second follow-up*†	Follow-ups*†
Pretreatment‡	3–6 months after treatment onset§	12 months after treatment onset	24 months after treatment onset	Every year while on treatment¶
Gadolinium recommended	Gadolinium usually not required	Gadolinium optional	Gadolinium optional	Gadolinium optional
				

Figure 3: MRI timing in monitoring of multiple sclerosis

Richtlijn MS 2020

Monitor patiënt met behulp van een MRI:

- In de eerste twee jaar na start behandeling:
 - Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen met contrast.
 - Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast. Alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden.
- Na de eerste twee jaar na start behandeling:
 - De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerende middel. Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.
 - MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.

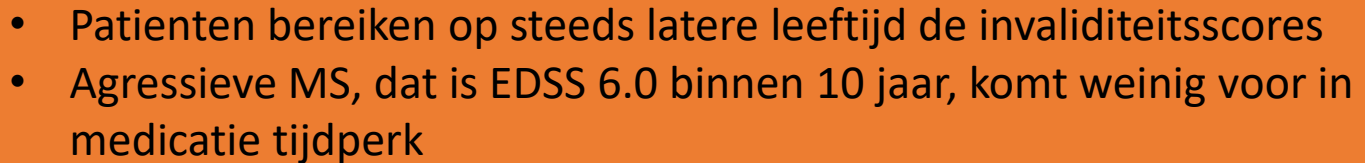
EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE)

EDSS Score	Disability Level	Icon Description
0.0	no disability	Person running
1.0	minimal disability	Person walking
2.0	moderate disability	Person running with cane
3.0	relatively severe disability	Person walking with cane
4.0	disability affects daily routine	Person walking with cane and bag
5.0	assistance required to work	Person walking with cane
6.0	restricted to wheelchair	Person walking with cane
7.0	restricted to bed or wheelchair	Person in wheelchair
8.0	restricted to bed or wheelchair	Person in wheelchair
9.0	confined to bed	Person in wheelchair
10	death from MS	Person lying in bed

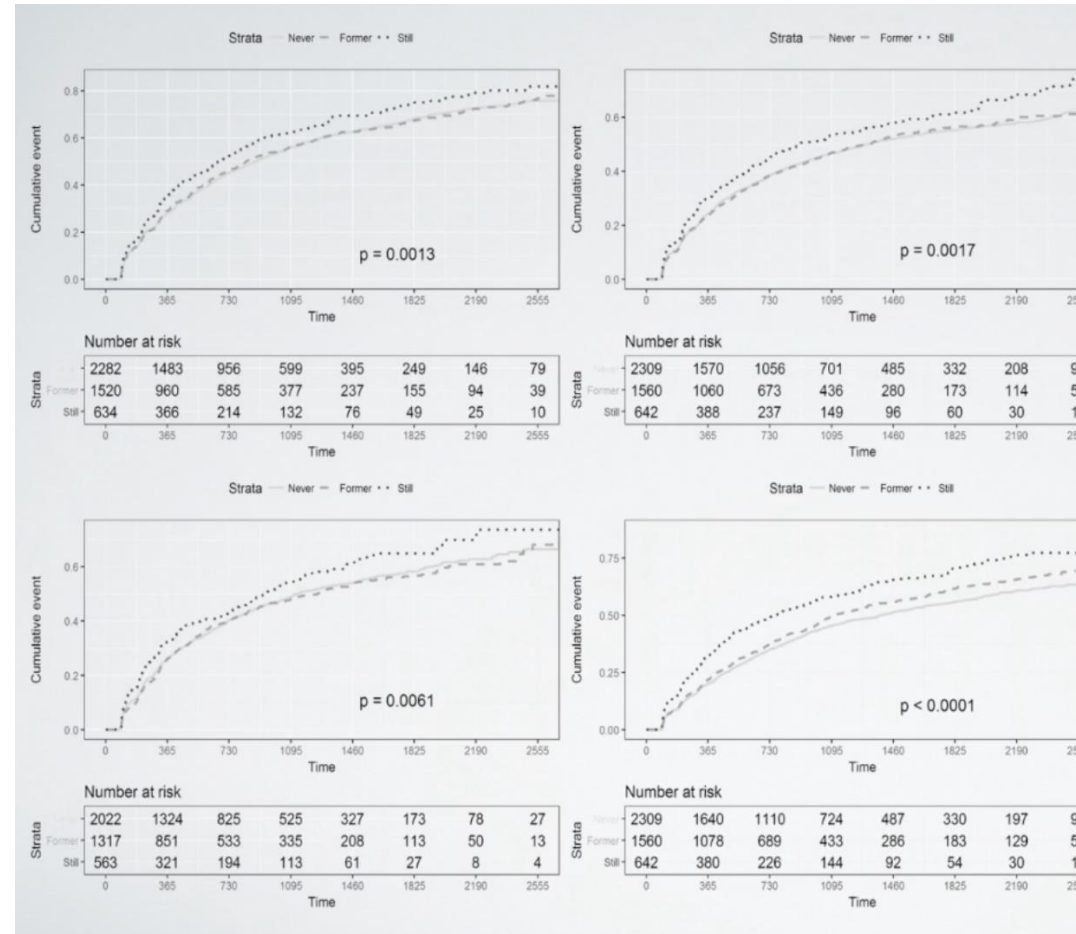
-betere levensstijl

- ## Aanpassen diagnose van een ziekte verandert ook de prognose

Barcelona CIS cohort



Roken en MS, stoppen zinvol ?



Time to Event Kaplan-Meier Survival Analysis

- * 4642 participants from the baseline cohort who had at least three longitudinal records spaced no more than 270 days apart
- * Event was an increase in 10 points for MSIS/MSWS and 2 points for HADS
- * Cox proportional-hazards modelling show 1.25 – 1.3 OR of having an event for still smokers for MSIS, HADS Anxiety and HADS Depression

Conclusie:
Roken
stoppen
loont !

Conclusions - *Stop Smoking, there's still time!*

- * Smoking causes real **disability progression** and **mood worsening** in people with MS
- * When you stop smoking both of these effects stop worsening as well



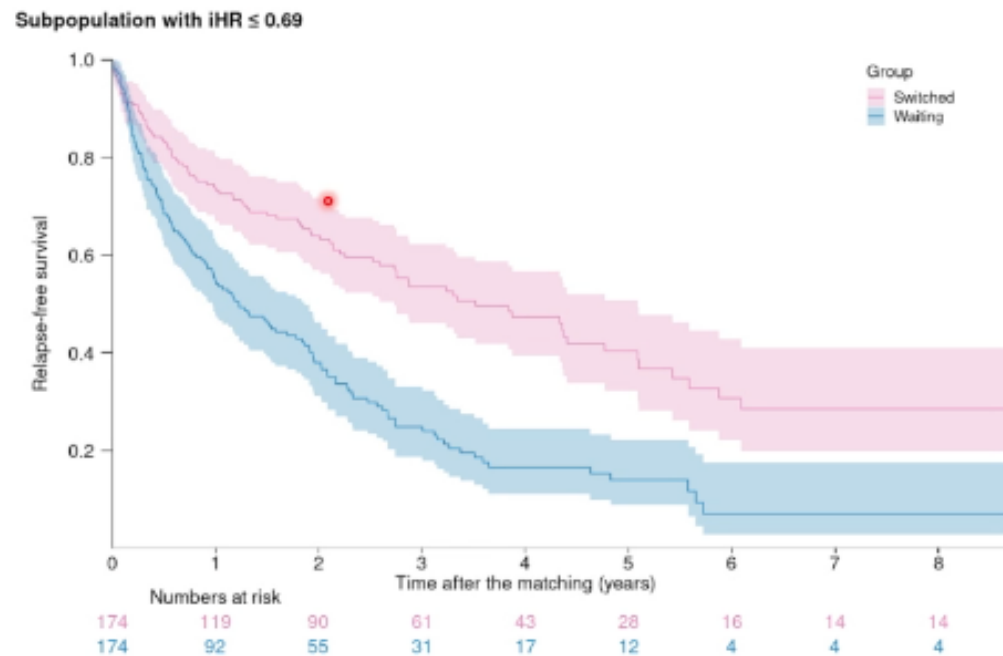
Wanneer overstappen van eerstelijns naar tweedelijns therapie ?

- Meer dan 12.000 patiënten RRMS
- Vergeleken wat het betekent voor grote groepen patiënten als ze niet veranderden van medicatie versus wel veranderen
- Wie hadden meeste baat bij veranderen medicatie:
 - Jongere patiënten
 - Patiënten met lagere EDSS ($< \text{ of } = 2,5$) toen ze 1^e medicijn begonnen
 - Tenminste 1 relapse onder medicatie
 - Tenminste 1 met contrast aankleurende lesie op de MRI
- Bereken van de waarde waar het zich loont om te veranderen van medicatie
- Vervolgens is dit model getest op een groep RRMS patiënten

Waarde gelijk of onder de 0,69

Validation - Results (1)

- Subpopulation with benefit to the switch (ETC2; n=348)

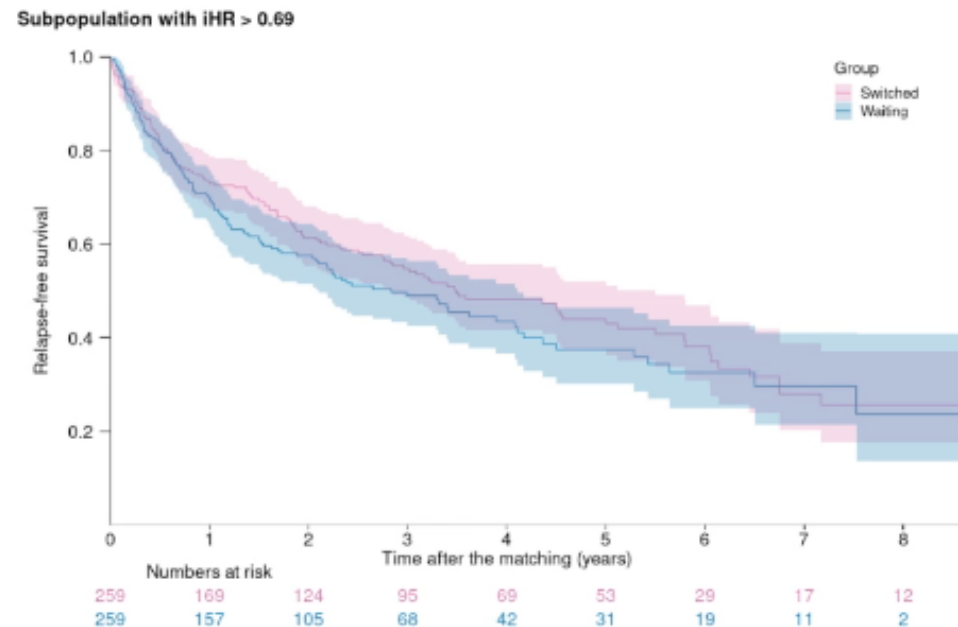


Waarde boven 0,69

- https://shiny.idbc.fr/firstswitch_MS

Validation - Results (2)

- Subpopulation without benefit to the switch (ETC3; n=518)



Voorbeeld van 30 jarige patiënt

Age at onset symptom (years)

30

EDSS at first-line treatment initiation

☐ Not measured

☒ 0 to 2.5

☐ 3 or more

Relapses under the first-line treatment

☐ No

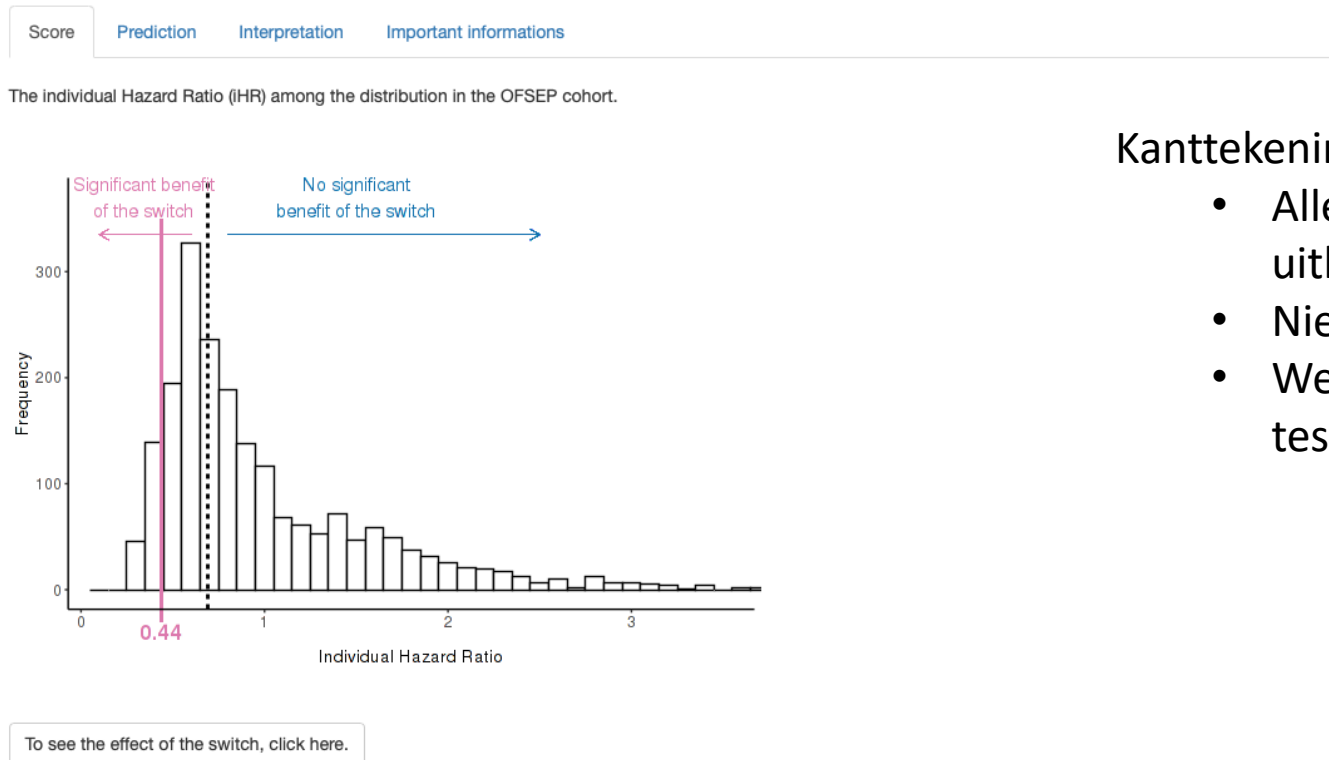
☒ Yes

Gadolinium-enhancing T1 lesions under the first-line treatments

☐ No MRI available

☐ No lesion on MRI exams

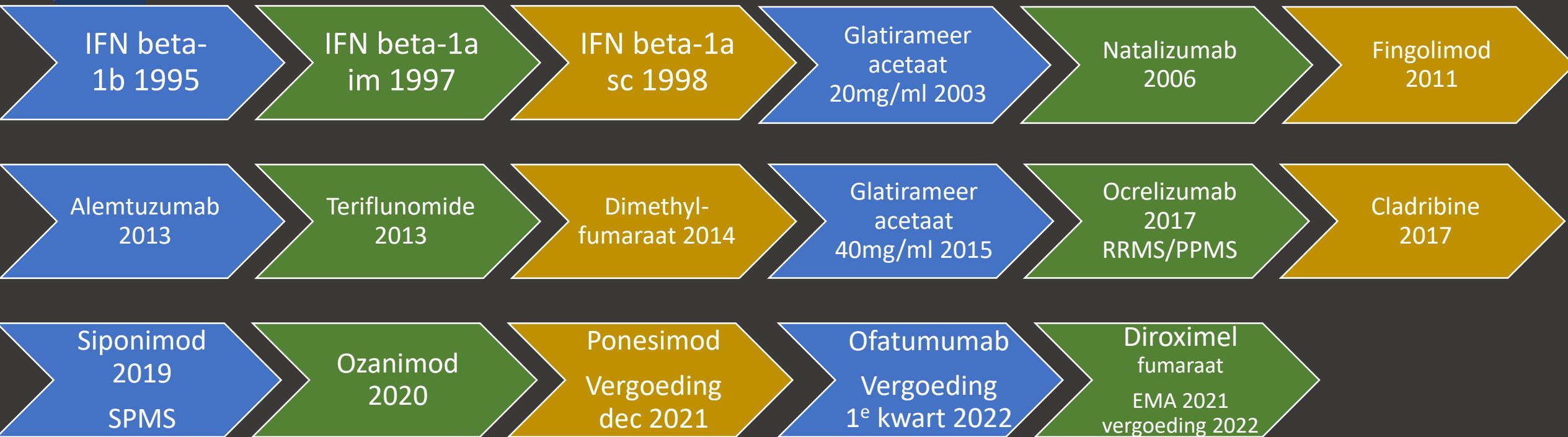
☒ At least one observed lesion



Kanttekening

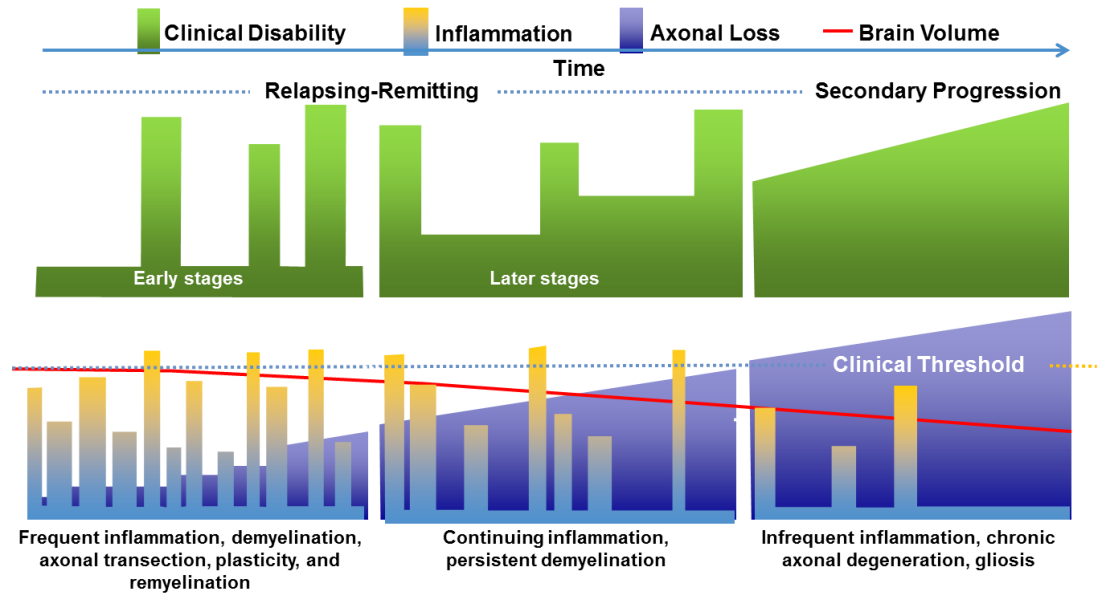
- Alleen relapsen als uitkomstmaat
- Niet naar EDSS en MRI gekeken
- Werkt deze methode ook bij testen andere populaties ?

Het huidige therapeutische landschap



Siponimod (Mayzent®)

- Selectieve S1PR1 en S1PR5 modulator
- SPMS studie; 21% minder kans op EDSS toename langer dan 3 maanden
- Vooral jonge patiënten en meer actieve SPMS meeste kans op effect
- EMA; registratie voor deze patiënten
- Vergoeding onder voorwaarde actieve MS
- 1,8% macula-oedeem tov 0,5% bij fingolimod



Ozanimod (Zeposia[®])

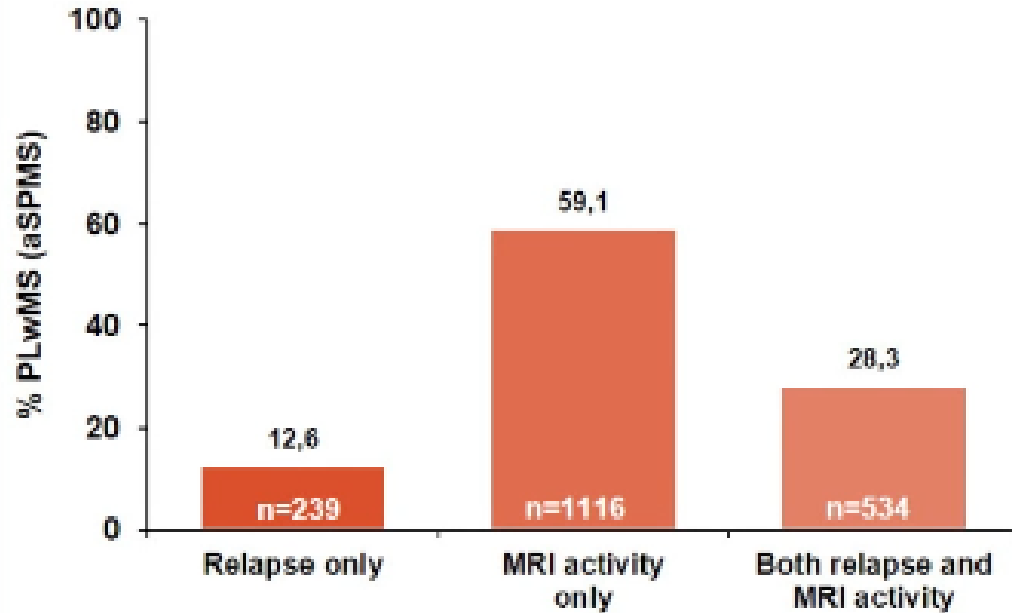
- RRMS met actieve ziekte, Oraal
- Bindt aan S1P1 en S1P5 receptor op de lymfocyt
- Minder lymfocyten in het bloed
- Minder lymfocyten die hersenen en/of ruggenmerg aanvallen
- Studie RADIANCE: Ozanimod versus IFN-beta 1a; Ozanimod effectiever
- Fingolimod S1P1, S1P3, S1P4 en S1P5 receptor, indirecte vergelijking met Ozanimod minder bijwerkingen; hartritme, leverfunctie, lymfocytendaling, herpesinfectie

Ponesimod (Ponvory®)

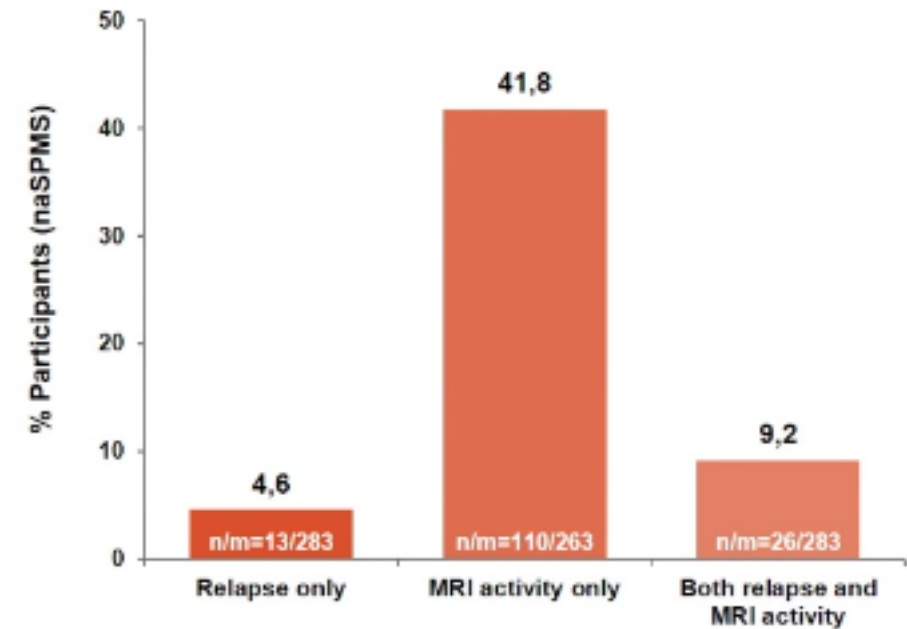
- S1PR1 selectieve modulatie
- OPTIMUM; 1100 RRMS patiënten
- Ponesimod 20mg versus Teriflunomide (Aubagio®) 14mg
- Ponesimod 30,5% reductie op MS aanvallen (exacerbatie/schubs) tov Teriflunomide
- Meer patiënten hadden NEDA na 108 weken
- Geen cardiale problemen, opbouwschema 14 dagen i.t.t. fingolimod
- EMA goedkeuring voor RRMS met actieve ziekte
- Wacht op vergoeding ZIN (Zorg Instituut Nederland)

Studie Giovannoni

Actieve SPMS (≥ 1 relapse of ≥ 1 MRI lesie)



Niet-actieve SPMS, die in Expand studie toch actief werden



Activiteit bij MS veel vaker gevonden op de MRI dan door een relapse
DUS: bij SPMS af en toe een MRI maken

Ofatumumab (Kesimpta[®])

- ASCLEPIOS I en II studies 2019; RRMS
- Ofatumumab versus Teriflunomide (Aubagio[®])
- Anti-CD20 maandelijks s.c. 20mg
- Minder relapsen Ofatumumab (50,5 en 58,5% tov teriflunomide), minder MRI-activiteit en minder ziekteprogressie

Ofatumumab (Kesimpta[®])

- Bijwerkingen; injectie gerelateerde verschijnselen; neus-bijholte infectie, bovenste luchtweginfecties, urineweginfectie, hoofdpijn en vermoeidheid (vaak alleen bij eerste injectie)
- Geen ernstige bijwerkingen, geen verhoogde kans op kwaadaardigheden (kanker)
- IgG en IgM verlaging in bloed bij 14 en 17 % resp., maar geen verschil in krijgen van al dan niet ernstige infecties
- Wacht op ZIN vergoeding

Diroximelfumaraat (Vumerity®)

- RRMS
- oraal, 2 maal daags 1 tablet
- Farmacologisch equivalent van Tecfidera (dimethylfumaraat)
- Minder maag-darmbijwerkingen
- Minder patiënten stopten ivm bijwerkingen (1,6% versus 4,8%)
- EMA indiening 2021, verwachte registratie 2022

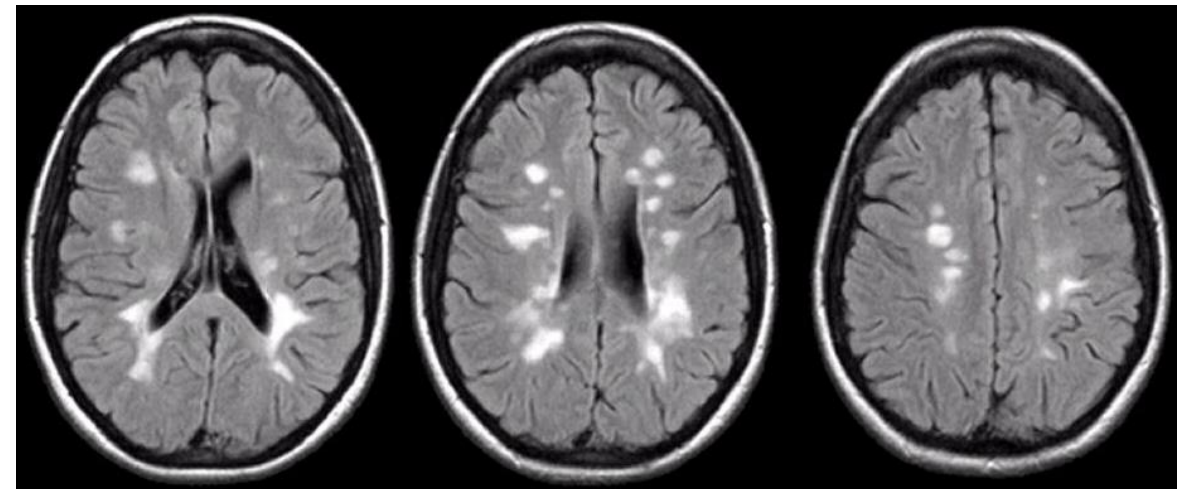
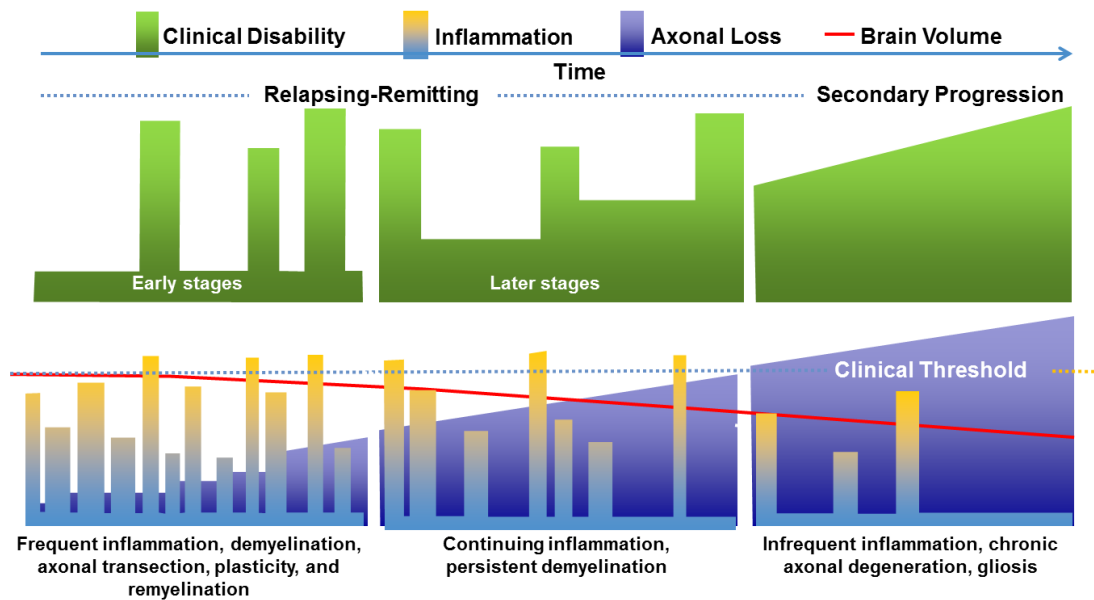
Farmacologisch vergelijkbare medicijnen

- Sphingosine 1-phosphate receptor modulators (S1PR)
 - Fingolimod
 - Ozanimod
 - Ponesimod
 - Siponimod
- Anti-CD20
 - Ocrelizumab (Rituximab)
 - Ofatumumab
- Fumaraten
 - Dimethylfumaraat
 - Diroximelfumaraat

MS 3

ontstekingsniveaus

- 1 Ontstekingen die je merkt door klachten/ symptomen (schub/ exacerbatie)
- 2 Ontstekingen zichtbaar op de MRI maar niet hebt gemerkt
- 3 “Ontstekingen” die je niet ziet op de MRI en niet (direct) merkt: primair ontsteking of neurodegeneratie



Nieuwe strategieën

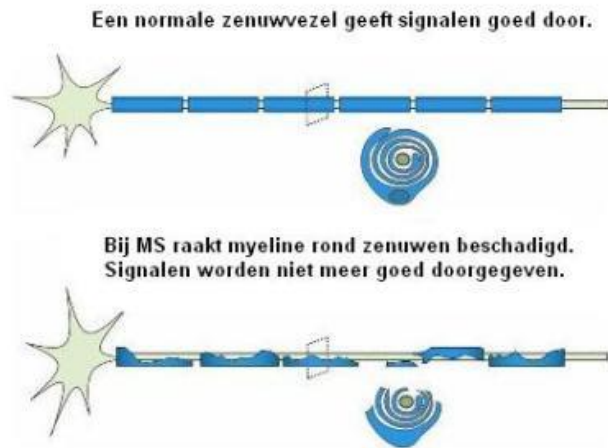
- Bruton's tyrosine kinase remmers
 - Selectieve B-cel ontwikkeling remming (anti CD-20 medicatie veel minder selectief)
 - Vooral de autoreactieve B-cellen deactiveren en niet alle B-cellen
 - Ook invloed op aangeboren immuunsysteem waaronder microgliacellen en juist die cellen lijken een belangrijke rol te spelen bij aanzetten van ontstekingen bij RRMS en progressieve MS
 - (microglia cellen spelen echter ook een rol bij de reparatiefase na een ontsteking)
 - Werken bij leukemie en lymfomen
 - Kunnen in het brein komen
 - 3 Verschillende BTK remmers worden onderzocht
 - Fase 2 studies; veilig en werkzaam, nu fase 3 studies aan het opzetten om effectiviteit te meten

Nieuwe strategieën

- Simvastatine: effect op hersenatrofie en invaliditeit bij SPMS; fase 3 studie gaande (hergebruik van medicatie)
- Biotine (Vitamine B8): fase 3 studie om aan te tonen dat EDSS afneemt of verbetering op TW25 was negatief
- Co-morbiditeit: bv vasculaire co-morbiditeit agressiever behandelen
- Ibudilast: fase 2 positief effect op hersenatrofie, nu fase 3 studie (remt enzym die betrokken is bij zenuwen afbraak en stimuleert cellen die myeline repareren)
- Liopic acid (alfa liponzuur) in SPMS: remt atrofie in fase 2: nu fase 3 studie
- Cognitie (denkvermogen) verbetering bij progressieve MS met cognitie training en bewegen met aerobe training

Nieuwe strategieën

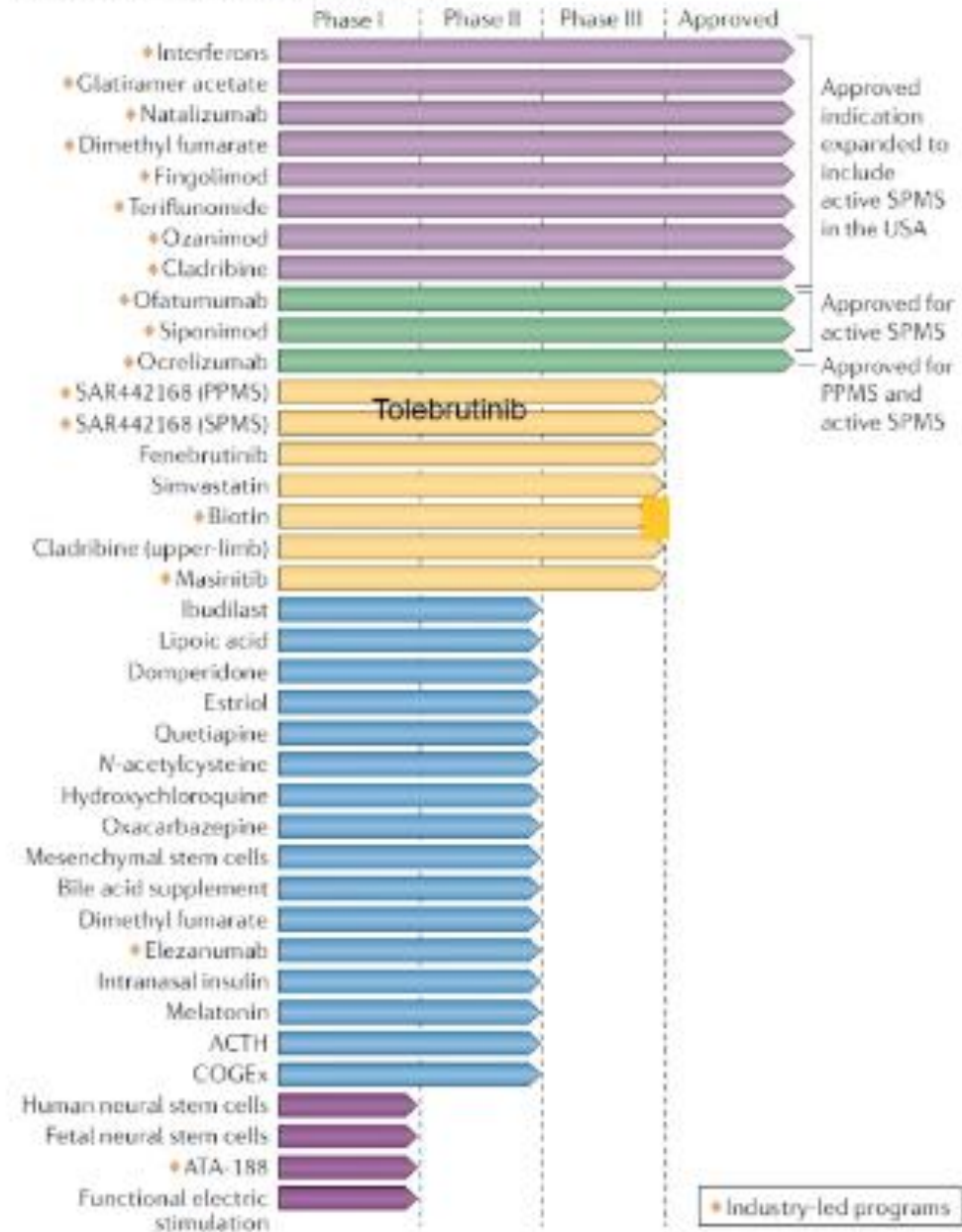
- Remyelinisatie (wederopbouw van myeline)
- Oligodendrocyt progenitor
 - Recruitement
 - Differentiatie
- Bij veroudering minder efficiënte remyelinisatie
- Bij ratten had vasten een positief effect op remyelinisatie, dit icm met medicijn metformine nog iets betere remyelinisatie
- Bexarotene: RRMS, fase 2; in sommige gebieden mogelijk betere remyelinisatie. Fase 3 volgt waarschijnlijk
- Opicinumab: RRMS fase 2; remt Lingo-1 eiwit; Lingo-1 eiwit voorkomt dat jonge cellen uitrijpen tot oligodendrocyten: cellen die belangrijk zijn bij opbouw axonen en myeline
- Clemastine: recover studie bij neuritis optica



Progressieve MS

Wat zit er in de pijplijn ?

Progressive MS treatments and pipeline



Wanneer stoppen studies bij RRMS

- RRMS patiënten die vnl injectie therapie hadden
- Studie > 50 jr, met eis minimaal 1 jaar geen ziekte-activiteit; bij 1 op 50 een milde relase en 1 op 50 MRI activiteit
- Bij patiënten waarbij er meer dan 5 jaar geen ziekte-activiteit was
 - >45 jaar kreeg 54% toch weer ziekte-activiteit
 - <45 jaar kreeg 13% toch weer ziekte-activiteit
- Andere studie ook grens 45 jaar; staken na lang geen ziekte-activiteit, toch 58% medicatie hervat
- Bij patiënten > 60 jaar, geen ziekte-vrije duur vereist, bij 1 van de 168 een relapse
- Bij patiënten > 50 jaar, 3 jaar geen ziekte activiteit, geen verschil na stoppen van medicatie wat betreft relapsen en EDSS

Conclusies

- Stoppen voor 45^e levensjaar, ook na lange tijd geen relapse te hebben gehad en geen MRI activiteit dan toch vaak weer ziekte-activiteit
- Bij patiënten ouder dan 55 jaar en meer dan 5 jaar geen ziekte-activiteit kans op nieuwe activiteit zeer klein

Stoppen medicatie bij progressieve MS

- Hoge activiteit voor starten medicatie, vooral Fingolimod en Natalizumab, dan hogere kans dat activiteit terug komt na staken medicatie
- Wanneer staken, geen wetenschappelijk bewijs
- Meer data / studie(s) nodig om hier antwoord op te kunnen geven

Lopende studies

Discontinuation of Disease Modifying Therapies (DMTs) in Multiple Sclerosis (MS) (DISCOMS) – USA/completed

Randomized (1:1), controlled rater-blinded DMT discontinuation study; 260 MS patients; >55 years; no relapses >5 years

Disease Modifying Therapies Withdrawal in Inactive Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients Older Than 50 Years (STOP-I-SEP) – France/2023

Randomized, 250 MS patients; > 50 years old; SP-MS>3 years; no focal activity >3 years; EDSS>3

Discontinuing Disease-modifying Therapies in Stable Relapsing - Onset Multiple Sclerosis (DOT-MS) –Netherlands/2023

Randomized, 130 MS patients; first-line therapies; age >18; no focal activity >5 years

Samenvatting

- Betere diagnostiek door de jaren heen
- Voorspellen beloop
- Vervolgen ziekte steeds beter, intrede bloedwaarden (NfL en Natalizumab spiegels)
- MRI schema voor opvolgen ziekte eenduidig en eenvoudiger
- Meerdere nieuwe medicijnen gebaseerd op al bestaande medicatie maar minder bijwerkingen of eenvoudiger toe te dienen
- Wetenschappelijke aandacht richting progressieve MS; meer inzicht in wat er fout gaat bij MS, welke cellen zijn hierbij betrokken, nieuwe strategieën medicatie
- Aandacht voor invloed levensstijl en MS beloop; roken stoppen loont
- We zien verbeteringen voor MS patiënten door de jaren heen, maar zijn er nog zeker niet

Dank voor uw aandacht