

Ich brauche eine Übersicht!

Neues zu Medikamenten der MS

Prof. Dr. Philipp Albrecht

Leitung MS Zentrum
Klinik für Neurologie
Heinrich Heine Universität
Düsseldorf

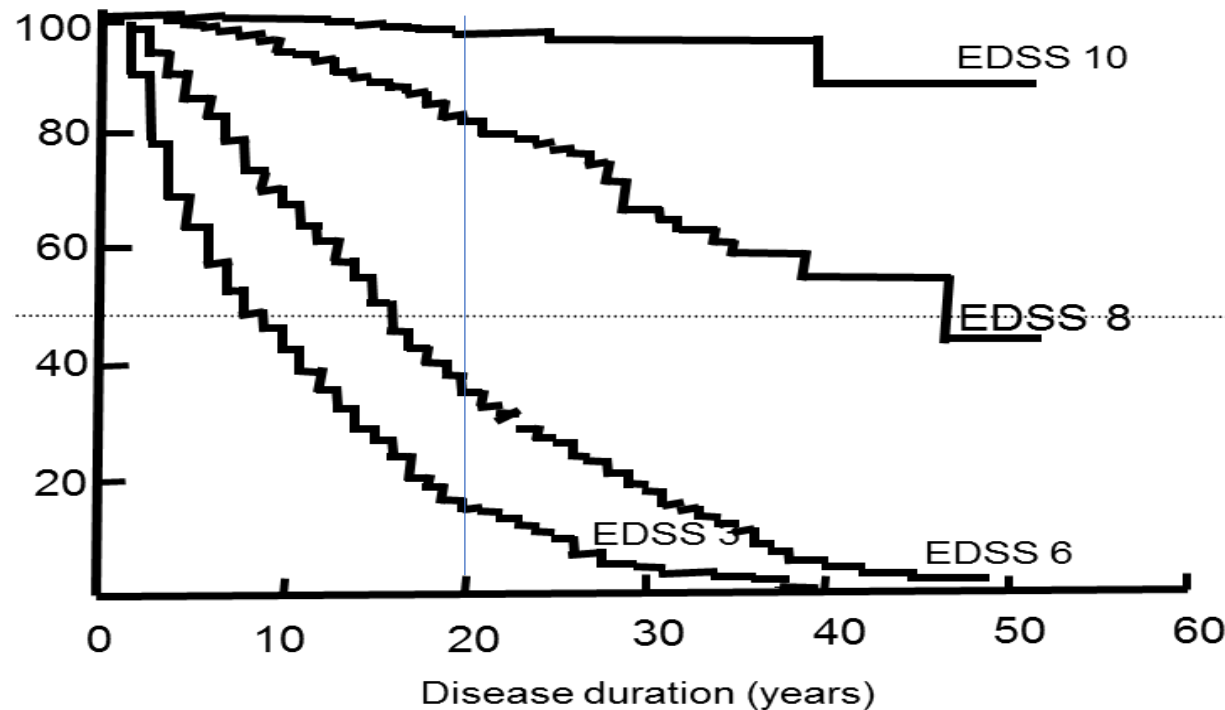


Interessenskonflikte

- Honorare für Referenten- und Berater-Tätigkeit von Biogen, Celgene, Novartis, TEVA, Allergan, IPSEN, Merz.
- Unterstützung für Kongress-Reisen von Biogen, Celgene, Novartis, TEVA, Allergan, IPSEN, Merz, Esai, GSK.
- Förderung wissenschaftlicher Projekte von Allergan, Biogen, Celgene, Ipsen, Merz, Merck, Novartis, TEVA, Roche.

Langzeitprognose MS ohne prophylaktische Behandlung

% of patients



1. Entnommen aus The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study

Ohne Behandlung ...

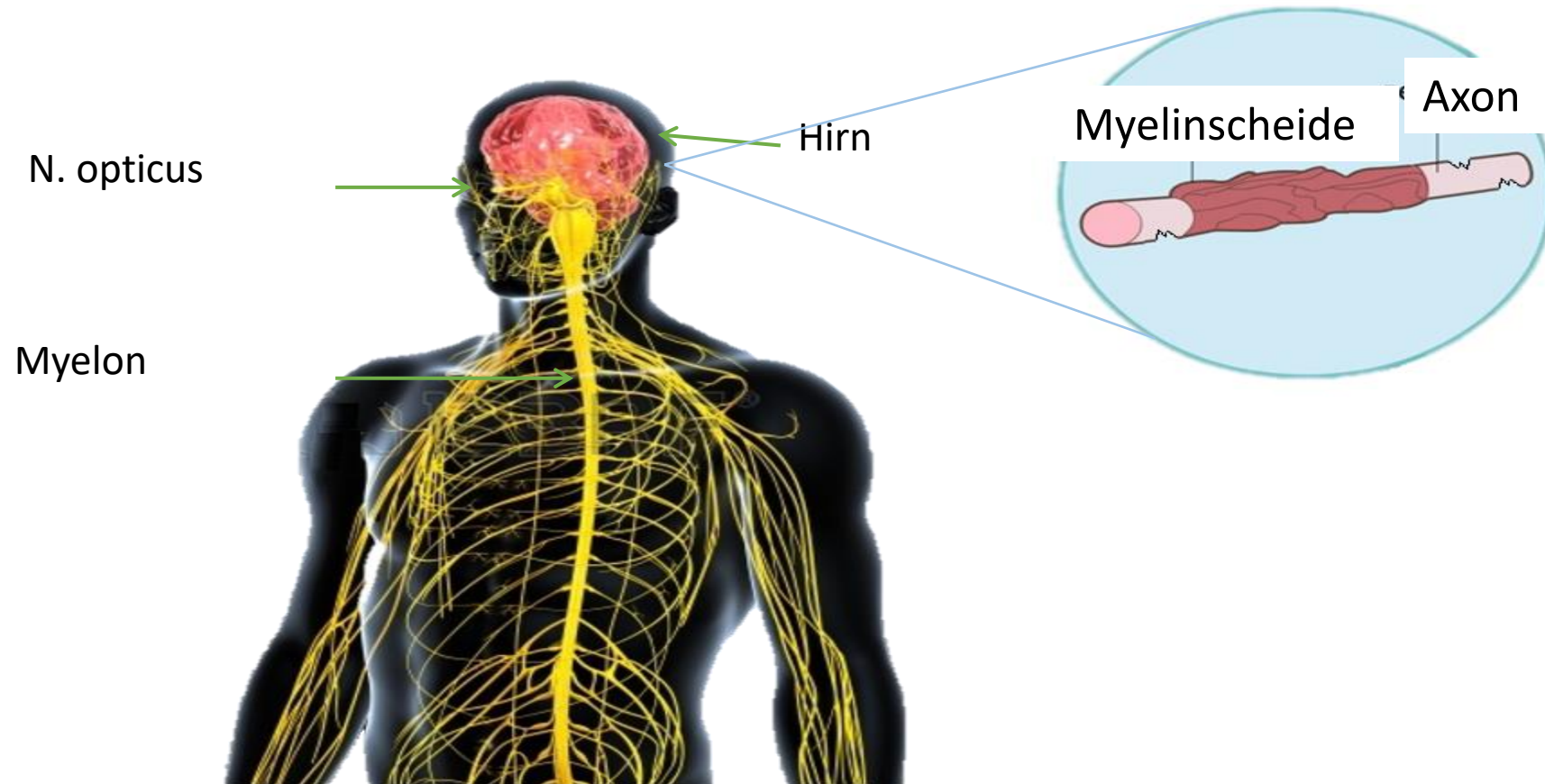
- Erreichen 50%...
 - ... innerhalb von **2-3 Jahren** eine klinisch relevante **Behinderungsprogression**²
 - ... innerhalb von **10 Jahren** eine **SPMS**²
 - ... innerhalb von **15 Jahren** eine **Gehbehinderung**²
 - ... innerhalb von **25 Jahren** eine Abhängigkeit auf einen **Rollstuhl**²

Ziel der MS-Therapie: Verbessern der natürlichen Prognose

2021... and more to come



Das zentrale Nervensystem

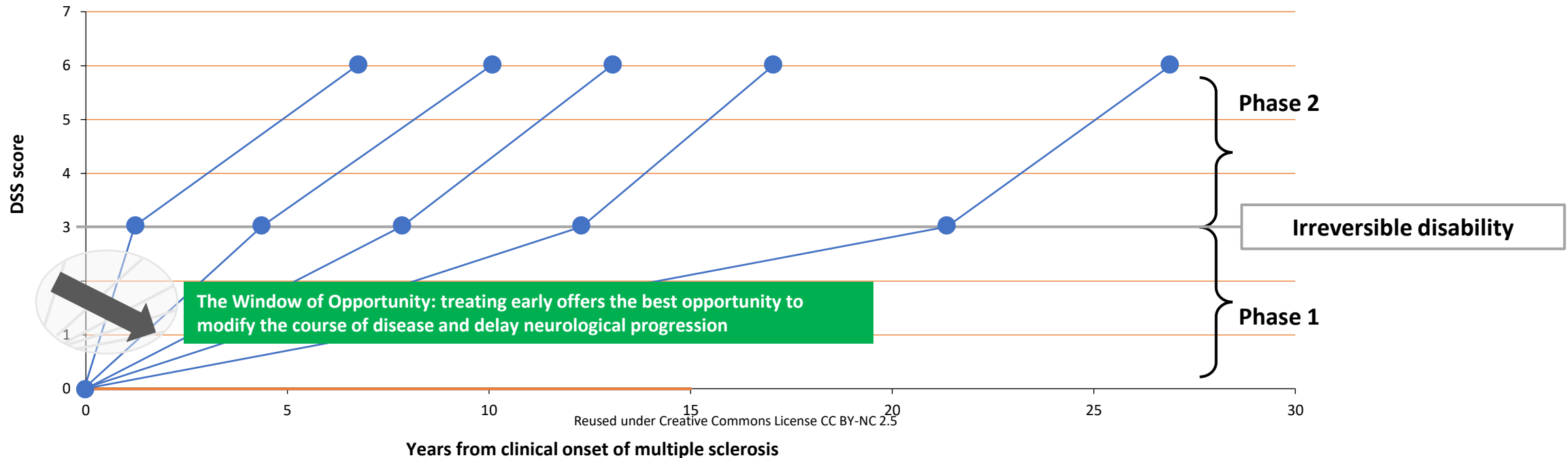


Early Treatment:

A Window of Opportunity to Modify Disease Progression



- The Rennes EDMUS database comprises 2054 patients with clinically definite MS
- Disability progression of MS reflects a two-phase process:
 - **Phase 1:** highly variable rates of disease progression, which may be dependent on levels of inflammation
 - **Phase 2:** disability accumulation that is constant and may be independent of inflammation

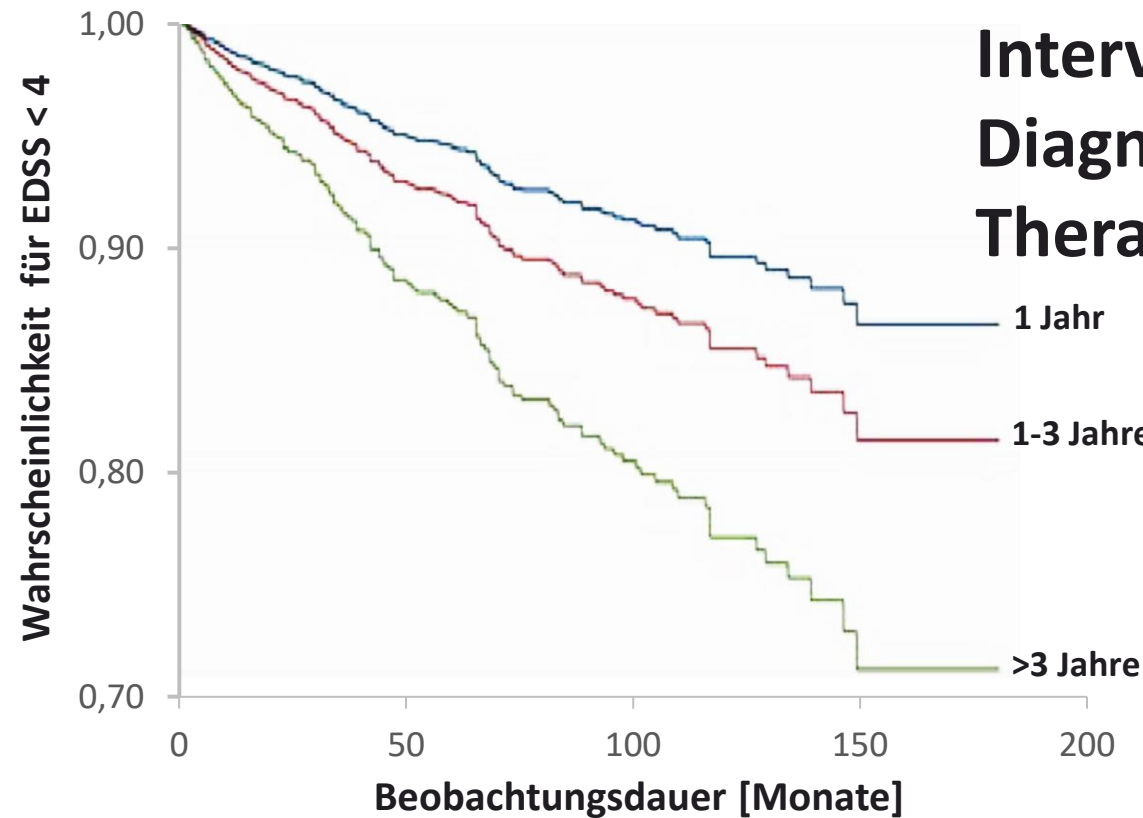


n=718 MS patients divided into five subgroups according to the duration of phase 1
DSS = Disability Status Scale; EDMUS = European Database for Multiple Sclerosis
Leray E, et al. *Brain* 2010; 133(Pt 7):1900–13.

Bessere Verläufe: Verzögerung der Progression durch früheren Therapiebeginn



Daten des Karolinska Hospitals Stockholm



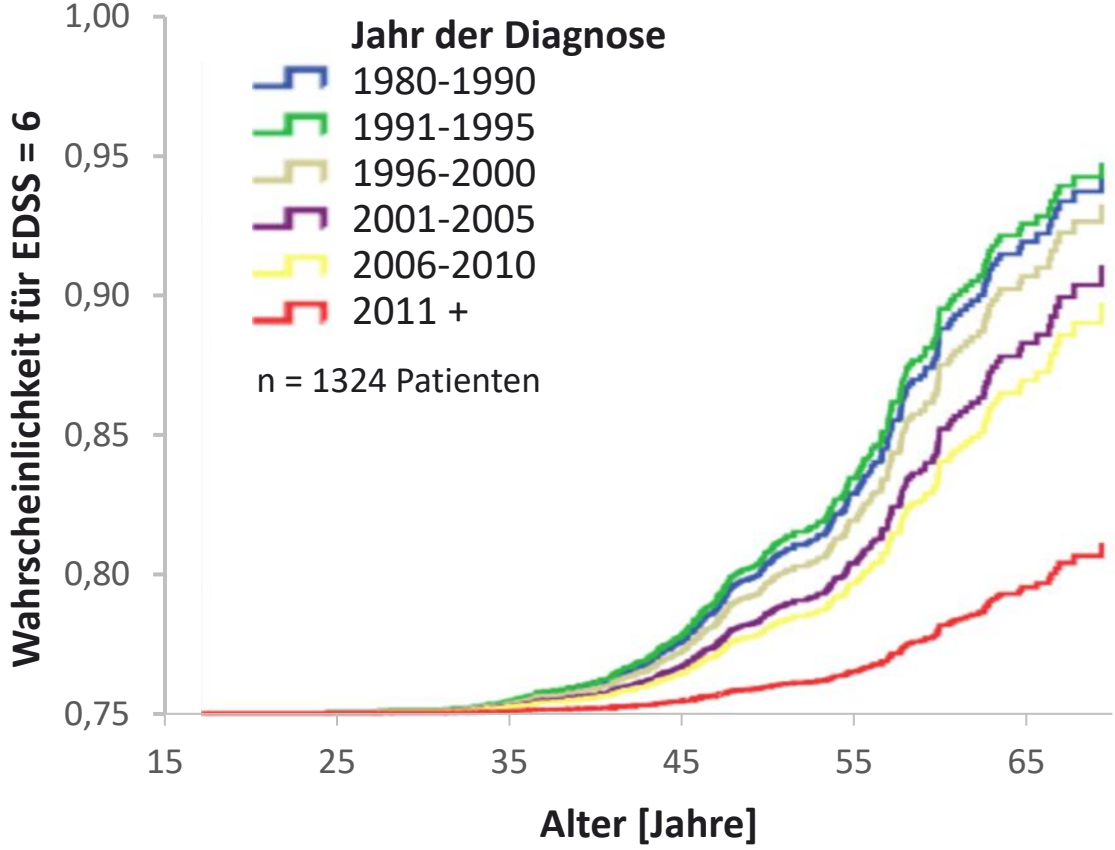
Das Risiko für Erreichen eines EDSS = 4 steigt bei späterem Therapiebeginn signifikant an.

HR = 1,79 (95%CI: 1,27-2,53)
für > 3 Jahre vs. ≤1 Jahr

p = 0,001

Ein möglichst früher Therapiebeginn verlängert signifikant das Intervall bis zum Erreichen eines irreversiblen EDSS-Wertes von 4.

Bessere Verläufe: Verzögerung der Progression durch zunehmend wirksamere Therapien



Daten aus MS-Zentren in Brescia und Bologna

Das Alter beim Erreichen eines EDSS = 6 nimmt zu.
HR = 0,56 *
p = 0,02

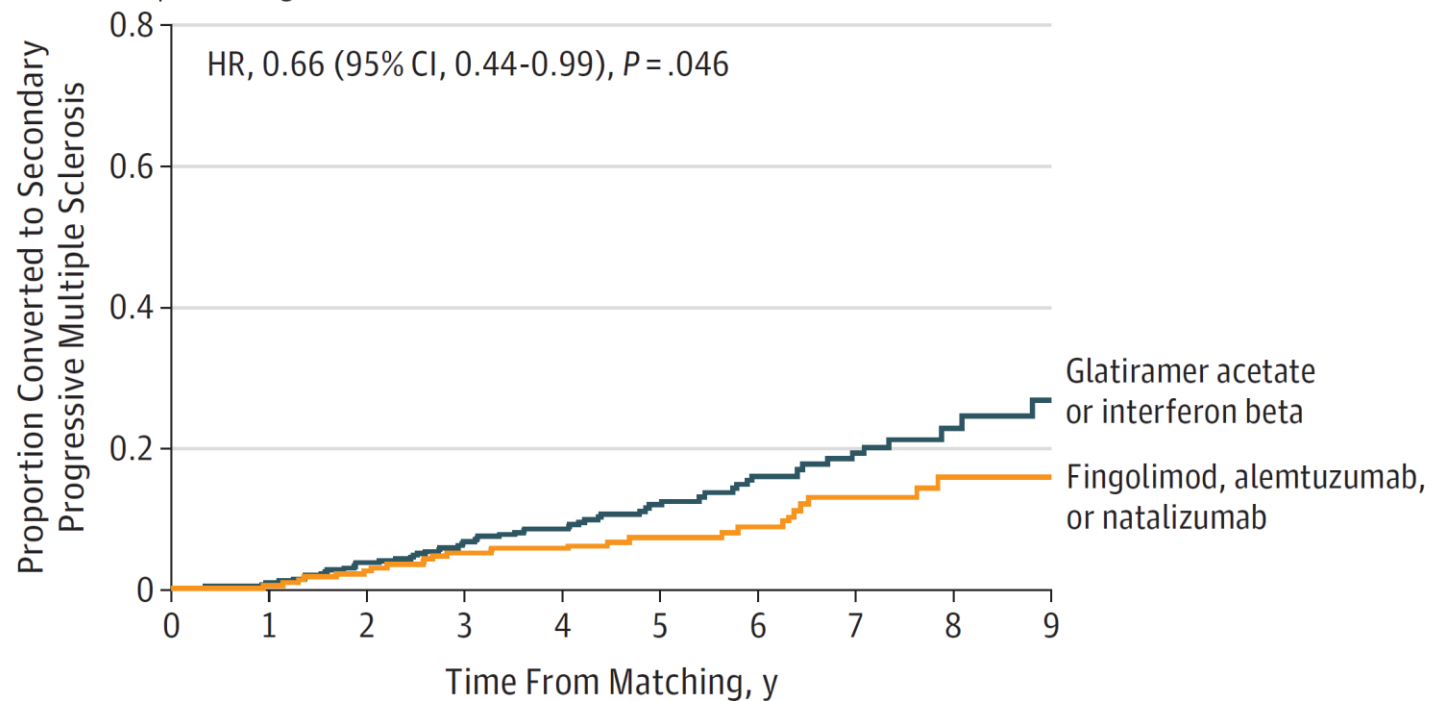
* adjustiert für mittleres Alter bei Diagnose in jeder Periode und für die Länge der Intervalle zwischen den EDSS-Visiten.

Zunehmend wirksamere Therapien erhöhen (vor allem seit dem Jahr 2000) signifikant das Alter bei Erreichen eines EDSS-Wertes von 6.

EDSS = Expanded Disability Status Scale; HR = Hazard Ratio.
Cordioli C et al. ECTRIMS 2016; Poster P299.
Hutchinson M. ECTRIMS 2016; Plenary Session 2 (Clinical Highlights); Präsentation 258.

Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis

J. William L. Brown, MRCP; Alasdair Coles, PhD; Dana Horakova, PhD; Eva Havrdova, PhD; Guillermo Izquierdo, MD; Alexandre Prat, PhD; Marc Girard, MD; Pierre Duquette, MD; Maria Trojano, MD; Alessandra Lugaresi, PhD; Roberto Bergamaschi, MD; Pierre Grammond, MD; Raed Alroughani, MD; Raymond Hupperts, PhD; Pamela McCombe, MBBS; Vincent Van Pesch, MD; Patrizia Sola, PhD; Diana Ferraro, MD; Francois Grand'Maison, MD; Murat Terzi, MD; Jeannette Lechner-Scott, PhD; Schlomo Flechter, MD; Mark Slee, PhD; Vahid Shaygannejad, MD; Eugenio Pucci, MD; Franco Granella, MD; Vilija Jokubaitis, PhD; Mark Willis, MRCP; Claire Rice, FRCP; Neil Scolding, PhD; Alastair Wilkins, PhD; Owen R Pearson, MD; Tjalf Ziemssen, MD; Michael Hutchinson, MD; Katharine Harding, PhD; Joanne Jones, PhD; Christopher McGuigan, MD; Helmut Butzkueven, PhD; Tomas Kalincik, PhD; Neil Robertson, MD



No. with follow-up data
Initial treatment

Glatiramer acetate or interferon beta	380	380	380	380	380	252	182	142	93	44
Fingolimod, alemtuzumab, or natalizumab	235	235	235	235	235	148	103	80	54	30

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: Prof. Dr. Bernhard Hemmer, München

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

H. Wiendl¹, R. Gold², T. Berger³, T. Derfuss⁴, R. Linker⁵, M. Mäurer⁶, M. Stangel⁷, F. Zipp⁸, Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG)

¹ Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

² Neurologie, St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

³ Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

⁴ Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

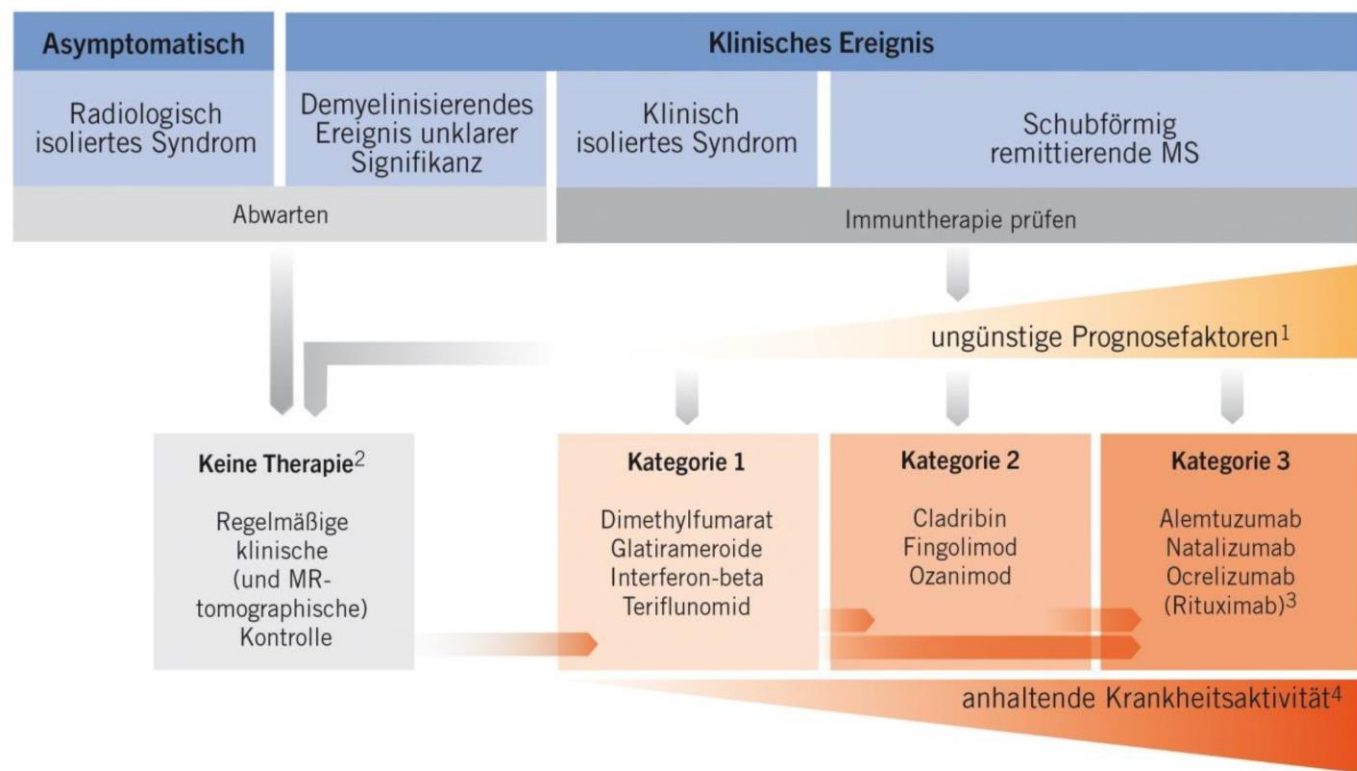
⁵ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

⁶ Neurologie und Neurologische Frührehabilitation, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Standort Juliusspital, Würzburg, Deutschland

⁷ Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie, Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

⁸ Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

Kommentar der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) zur S2k-Leitlinie Multiple Sklerose

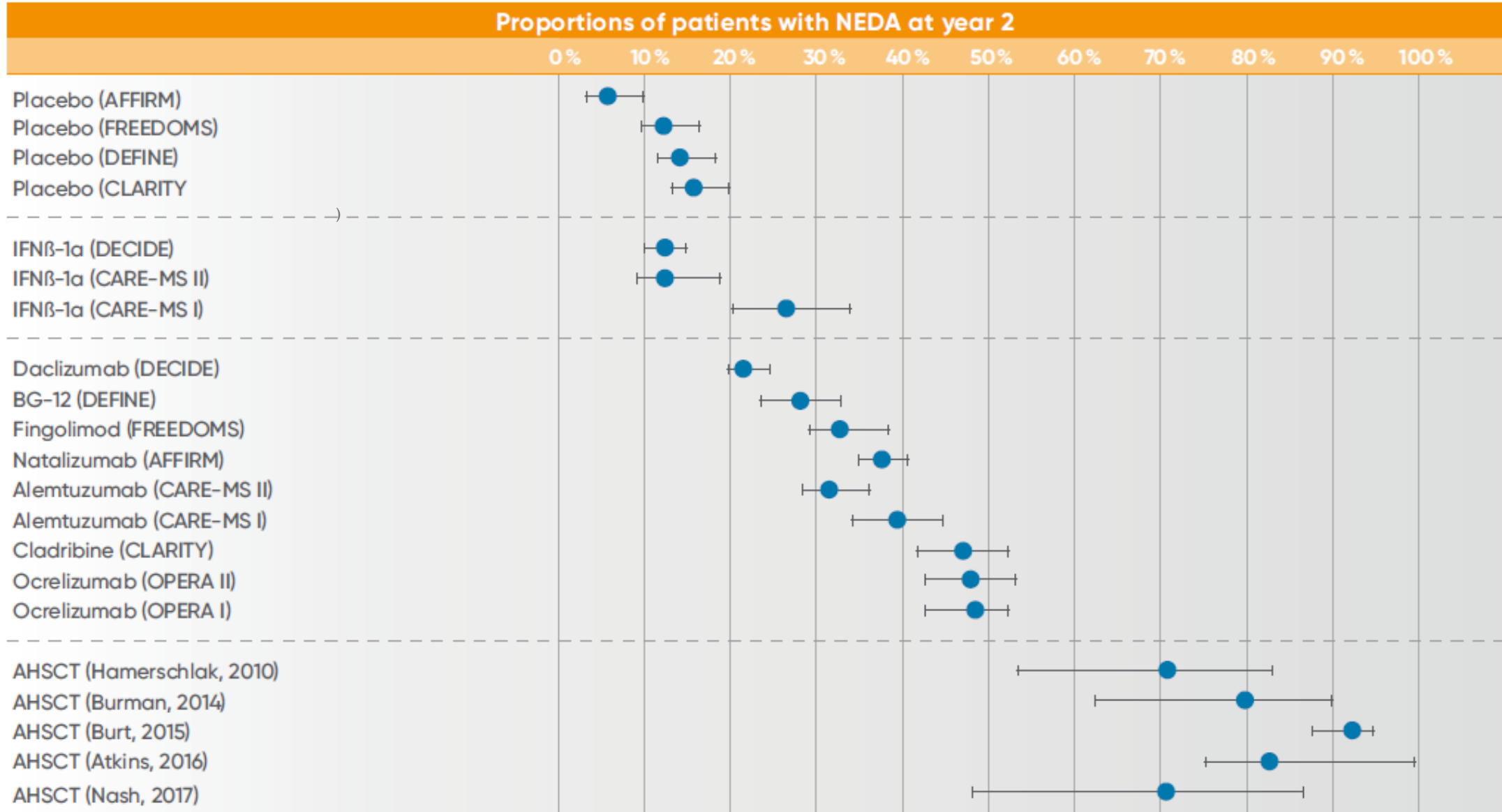


		McDonald-MS: Relapsierende MS (RMS)		Progrediente MS (PMS)	
	KIS	RRMS	SPMS		PPMS
Verlaufsmodifizierende Therapie		Gepulste Therapien <ul style="list-style-type: none"> Alemtuzumab Cladribin Ocrelizumab Kontinuierliche Therapien <ul style="list-style-type: none"> Natalizumab³ Ofatumumab S1P-Modulatoren (Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod) 	mit Schüben <ul style="list-style-type: none"> Cladribin Interferon-b-1b s.c. Ocrelizumab Ofatumumab Ponesimod Siponimod (Mitoxantron²) 	ohne Schübe, aber mit MRT-Aktivität <ul style="list-style-type: none"> Siponimod 	mit klinischer / MRT-Aktivität <ul style="list-style-type: none"> Ocrelizumab
	<ul style="list-style-type: none"> Interferon-b-1a i.m. Interferon-b-1a s.c. Interferon-b-1b s.c. 	Mild / moderat <ul style="list-style-type: none"> Dimethylfumarat Glatiramerazetat⁵ Interferone⁴ Teriflunomid (Azathioprin¹) 			



1. Wilson SL et al. *Int J MS Care* 2015;17:74–82; 2. Kruk EM et al. *Clin Ther* 2006;28:1989–95; 3. Shingler SL et al. *J Med Econ* 2013;16:1036–42; 4. Riñón A et al. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:629–43

NEDA (No Evidence of Disease Activity) at year 2 across medications



Proportion of patients for whom NEDA was achieved at 2 years with disease-modifying therapies and AHSCT. Blue dots are the mean, bars represent 95 % confidence intervals.

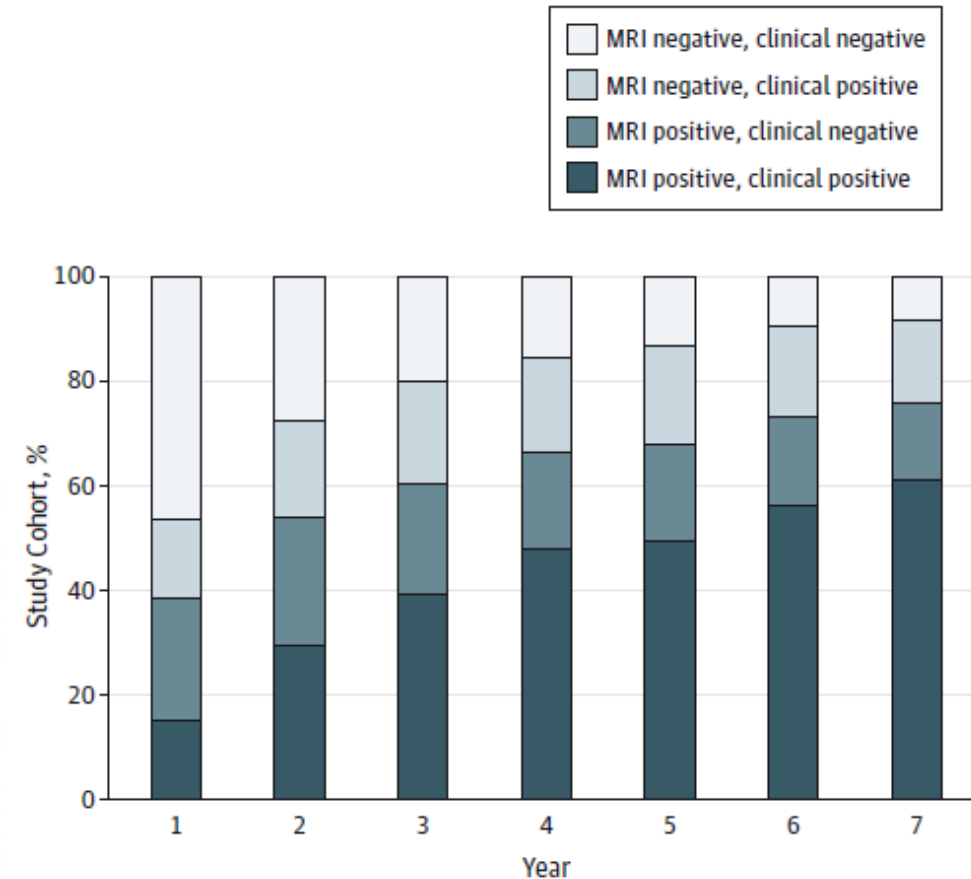
Adaptiert nach Muraro P et al. Nature Reviews Neurology; Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis * Indirekter Vergleich.

Original Investigation

Evaluation of No Evidence of Disease Activity in a 7-Year Longitudinal Multiple Sclerosis Cohort

Dalia L. Rotstein, MD; Brian C. Healy, PhD; Muhammad T. Malik, MD; Tanuja Chitnis, MD; Howard L. Weiner, MD

- N=2200 RRMS, >7y follow up @ Brigham and Women's hospital
- NEDA @ 2 y had 78.3% positive predictive value for no EDSS progression @7 years.
- NEDA is difficult to sustain long term even with treatment



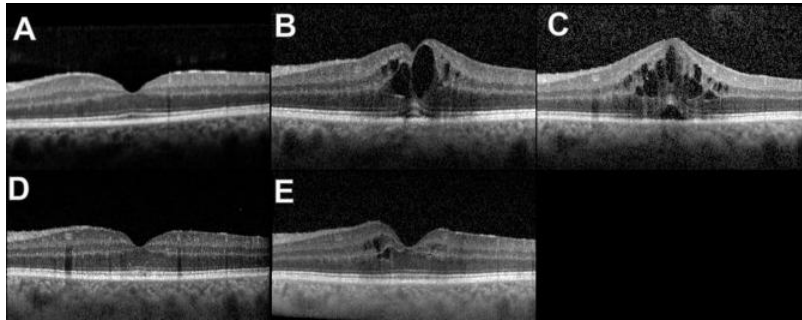
Risiko-Nutzen Abwägung



(E) Emerging
 (O) Off-Label
 (O) Oral
 (P) Parenteral

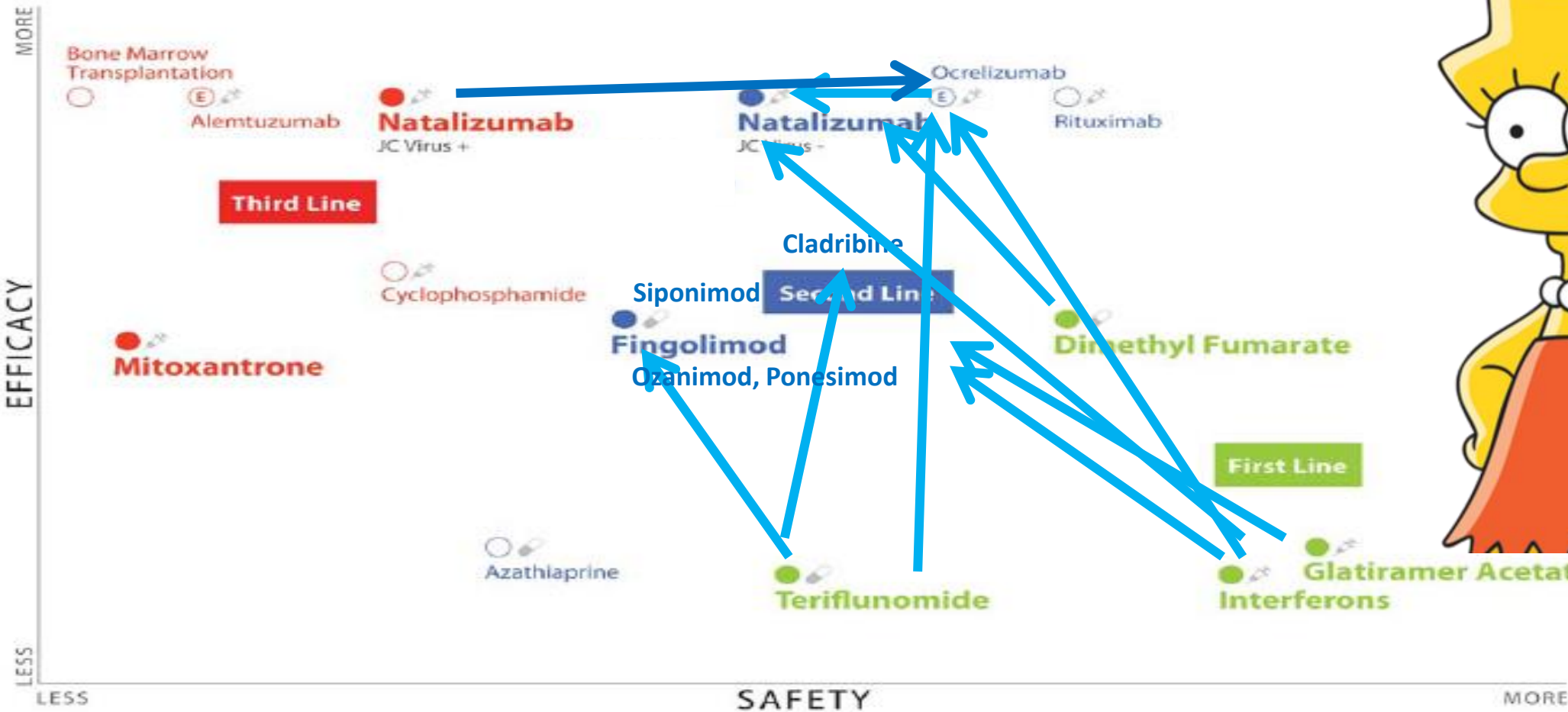
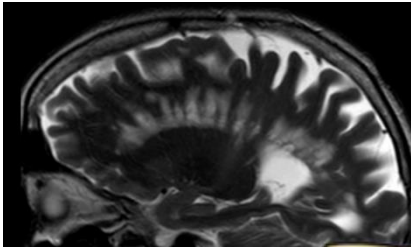
verändert nach Hauser et al., 2013, Ann Neurol; 74: 317-327

Nebenwirkungen -> Lateral Switch



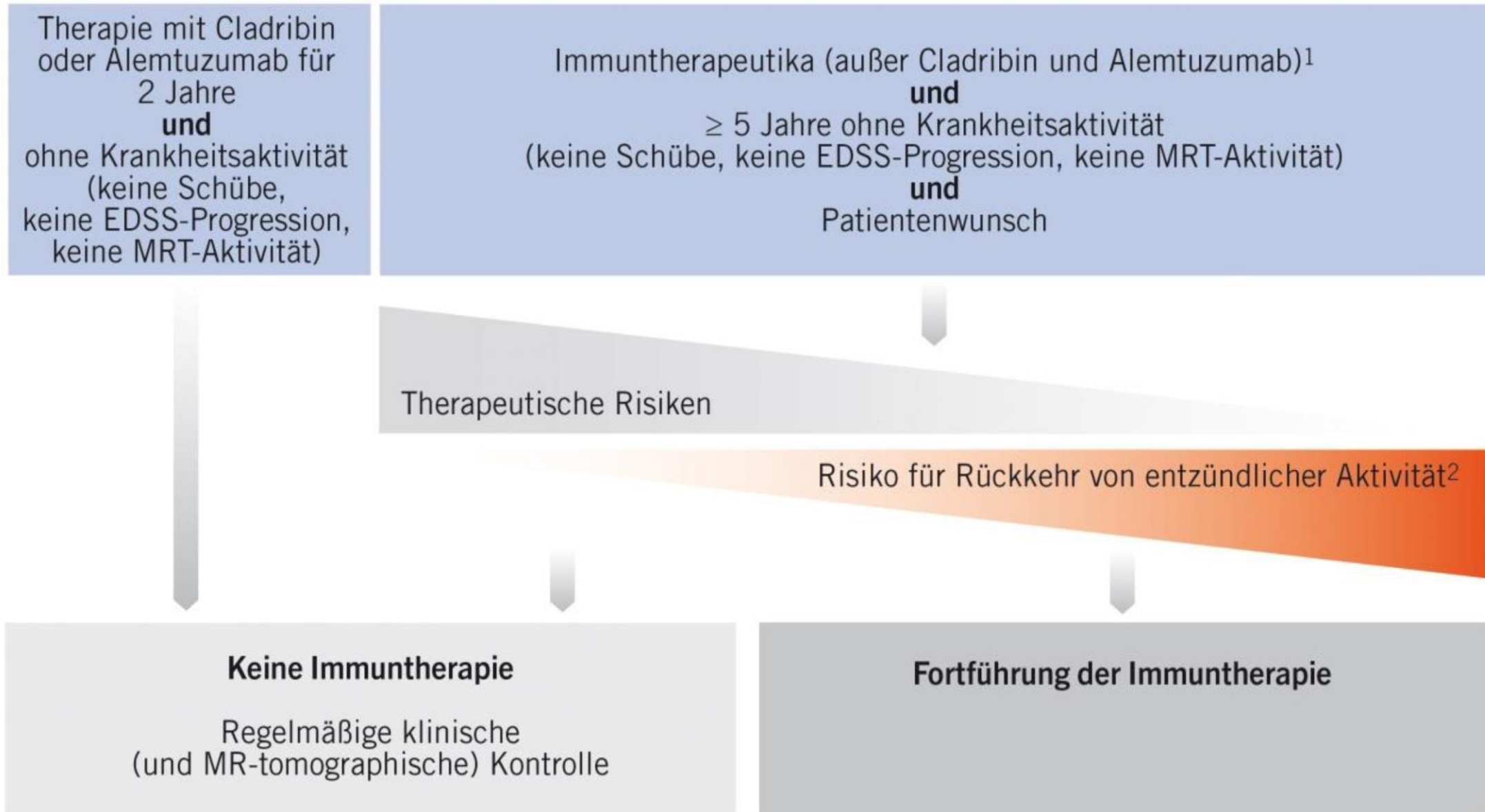
(E) Emerging
 ○ Off-Label
 ● Oral
 ✦ Parenteral

Optimierung: Eskalation

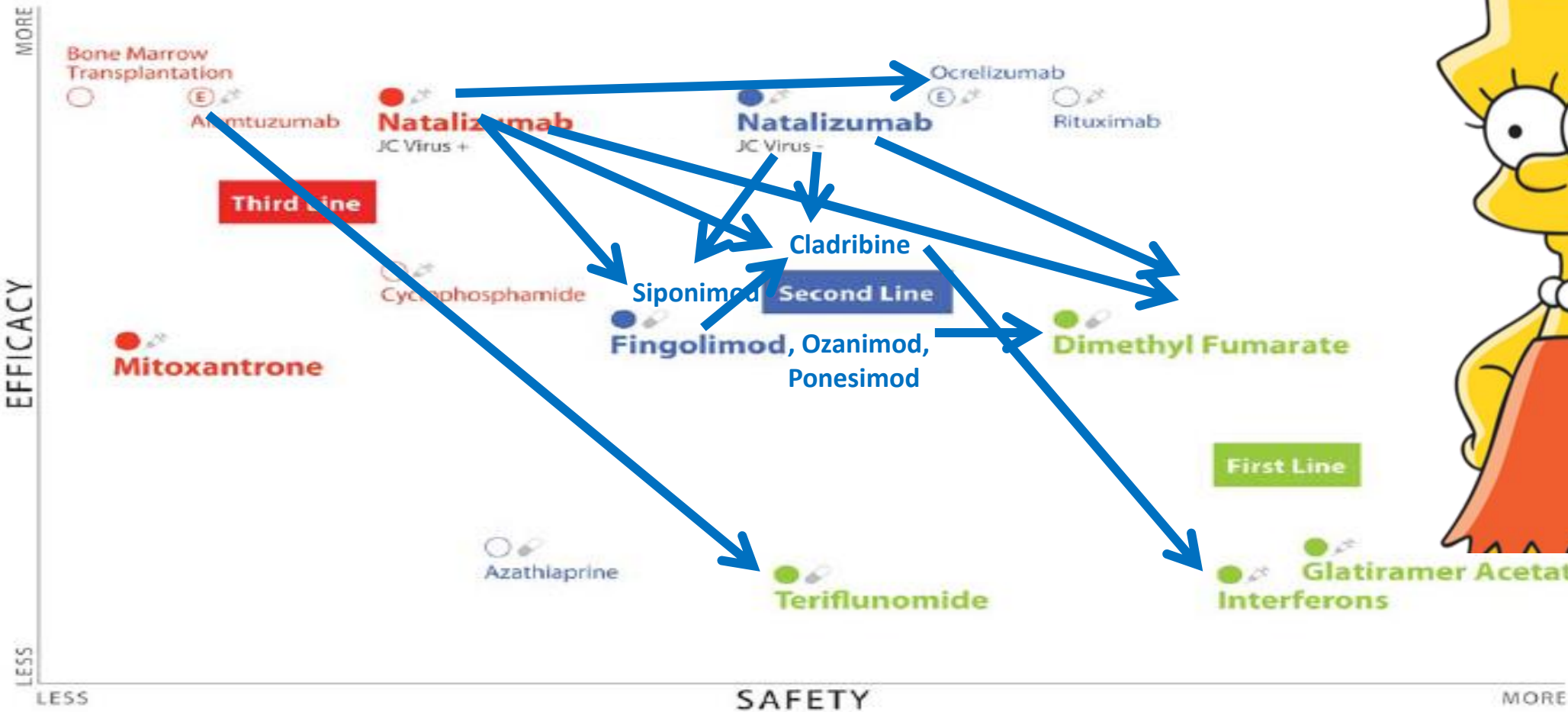
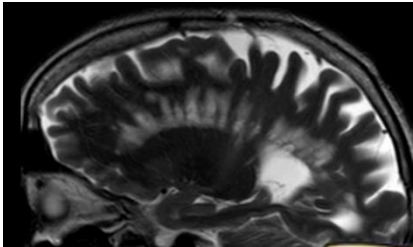


(E) Emerging ○ Off-Label ● Oral ✦ Parenteral

Algorithmus Therapie-Absetzen, DGN Leitlinie



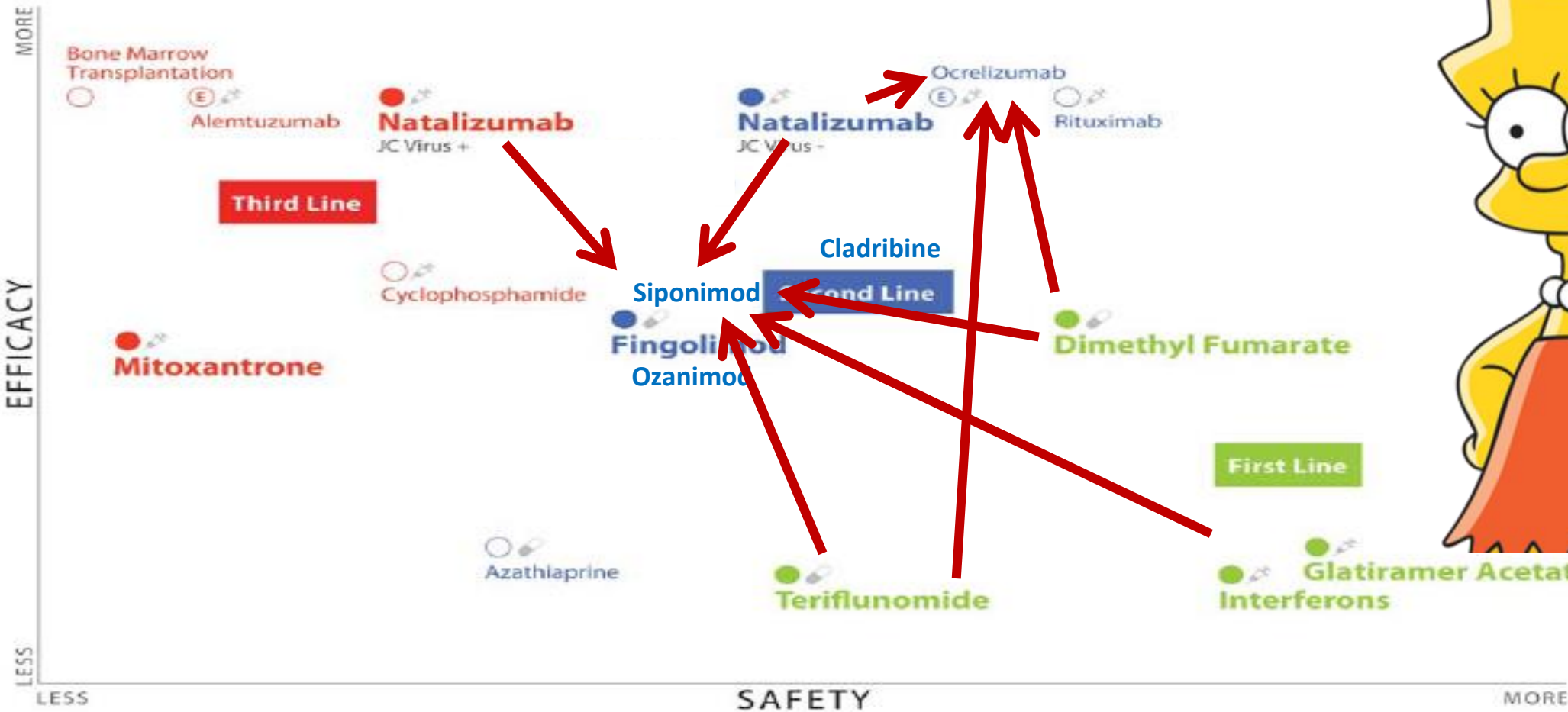
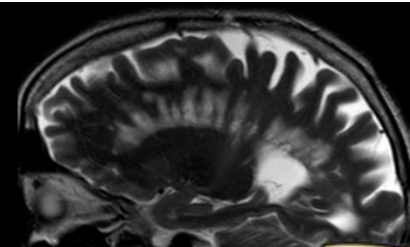
Optimierung: Deeskalation



ⓔ Emerging	○ Off-Label	🍬 Oral	📌 Parenteral
------------	-------------	--------	--------------

verändert nach Hauser et al., 2013, Ann Neurol; 74: 317-327

SPMS Konversion



ⓔ Emerging
 ○ Off-Label
 Ⓛ Oral
 ⚡ Parenteral

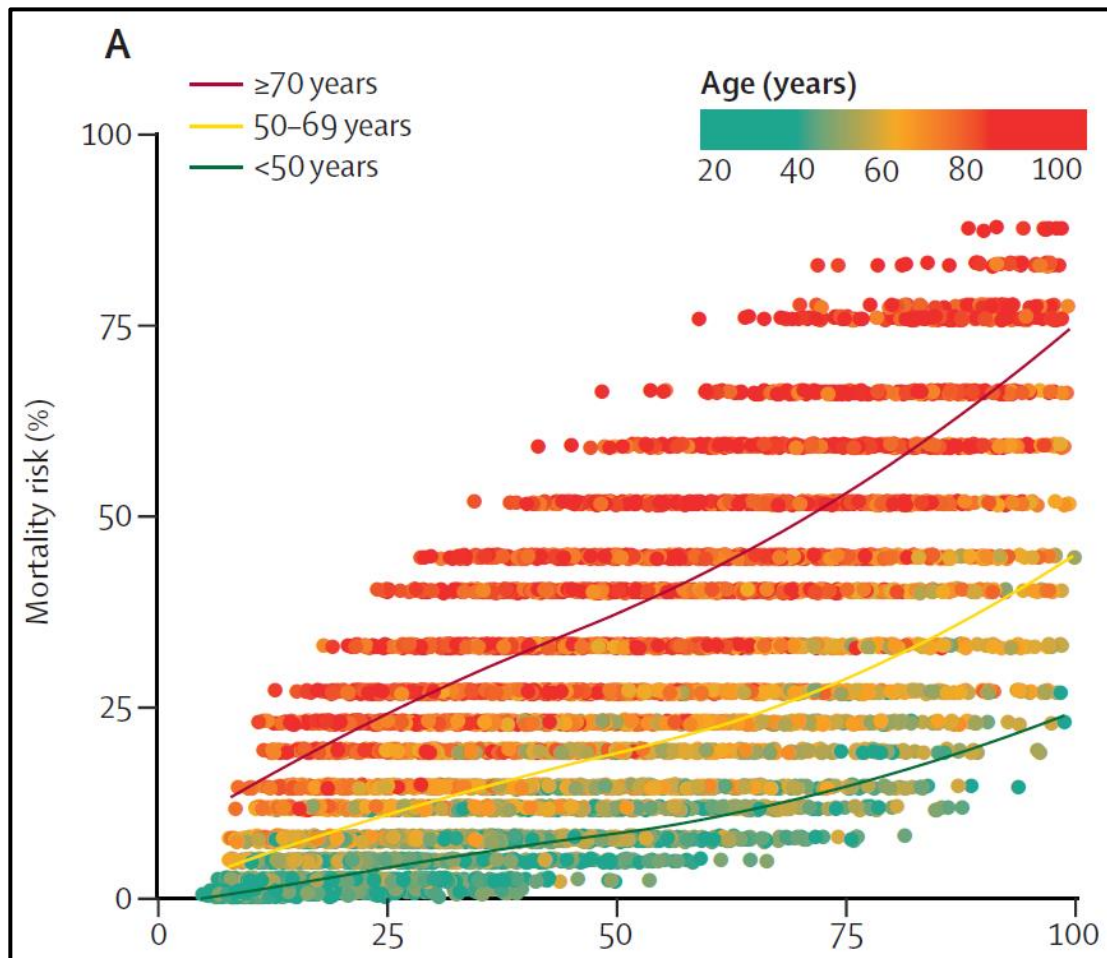


Update: Corona und MS



Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study

Gupta et al., Lancet Respir. Med. 2021




Overall (n=74 944)	Ventilatory support or HDU or ICU admission (n=15 039)	Death (n=16 885)	No deterioration (n=42 024)	Missing (n=996)
--------------------	--	------------------	-----------------------------	-----------------

11 predictors of deterioration (on admission):

- age,
- sex,
- nosocomial infection,
- Glasgow coma scale score,
- peripheral oxygen saturation (SpO₂) at admission,
- breathing room air or oxygen therapy (contemporaneous with SpO₂ measurement),
- Respiratory rate,
- urea concentration,
- C-reactive protein concentration,
- lymphocyte count,
- presence of radiographic chest infiltrates

Neurological infection with SARS-CoV-2 — the story so far

Tom Solomon 

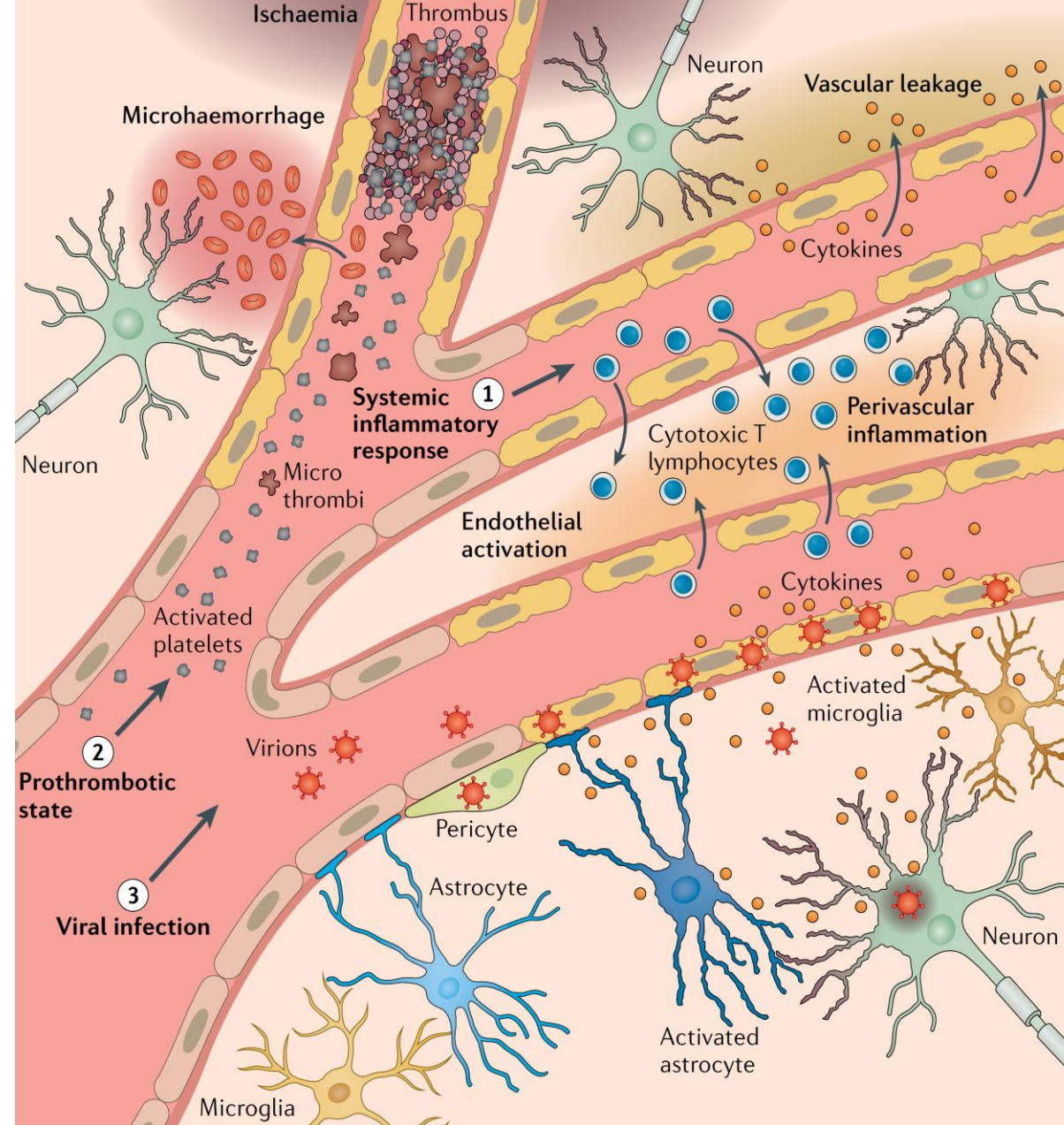
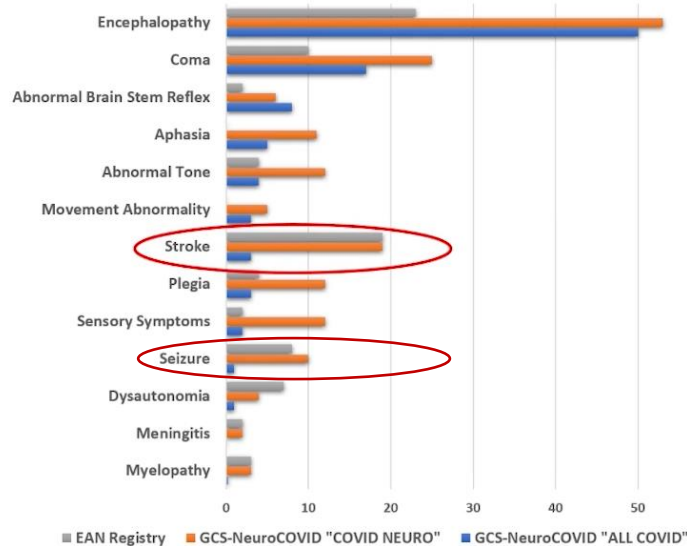
- Thrombotic/embolic vascular events
- Autoimmune mechanisms
- Endothelial inflammation/vasculitis
- CNS/PNS virus infection

Metaanalysis: Neurological Associations of Covid-19

901 patients in 70 publications

- 93 (10%) encephalopathy
- 54 (6%) stroke
- 19 (2%) Guillain-Barré syndr.
- 8 (0.9%) encephalitis

Common: Anosmia & ageusia



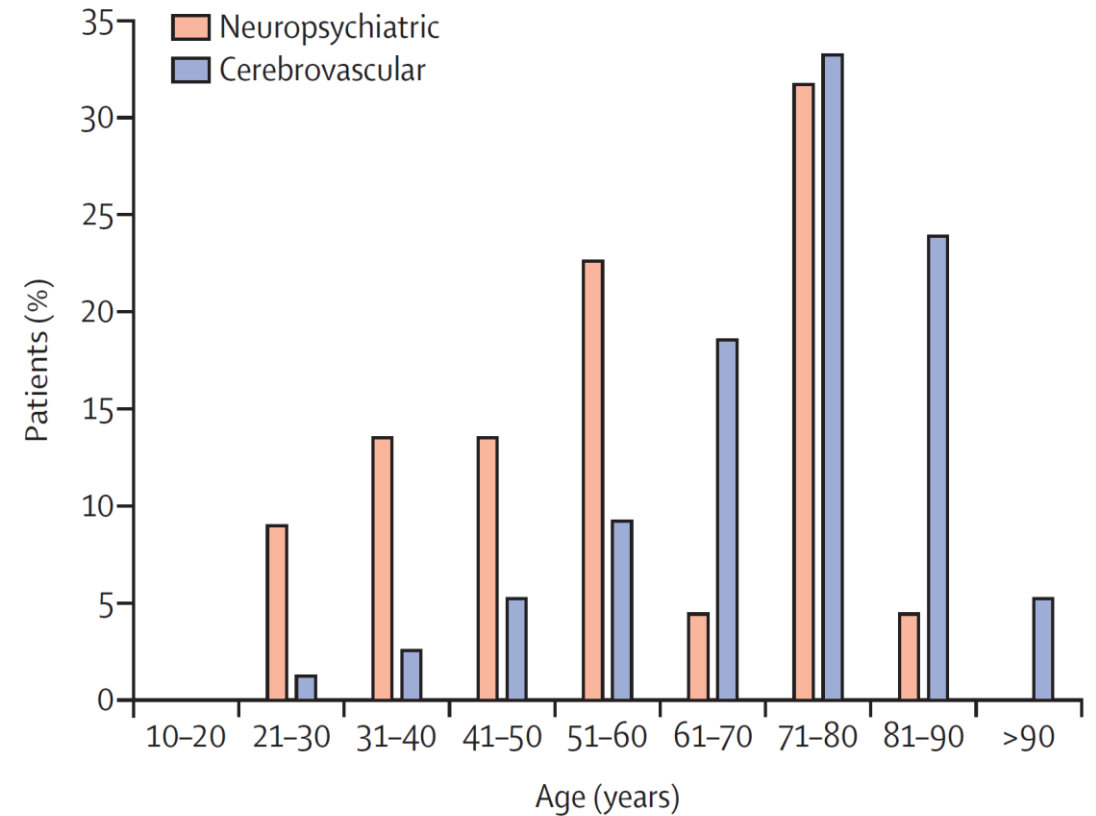
Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study

Post-AAN2021

Aravinthan Varatharaj, Naomi Thomas, Mark A Ellul, Nicholas W S Davies, Thomas A Pollak, Elizabeth L Tenorio, Mustafa Sultan, Ava Easton, Jerome Breen, Michael Zandi, Jonathan P Coles, Hadi Manji, Rustam Al-Shahi Salman, David K Menon, Timothy R Nicholson, Laura A Benjamin, Alan Carson, Craig Smith, Martin R Turner, Tom Solomon, Rachel Kneen, Sarah L Pett, Ian Galea*, Rhys H Thomas*, Benedict D Michael*, on behalf of the CoroNerve Study Group†

- CoroNerve Study
- N=153 pat. with neurological manifestations

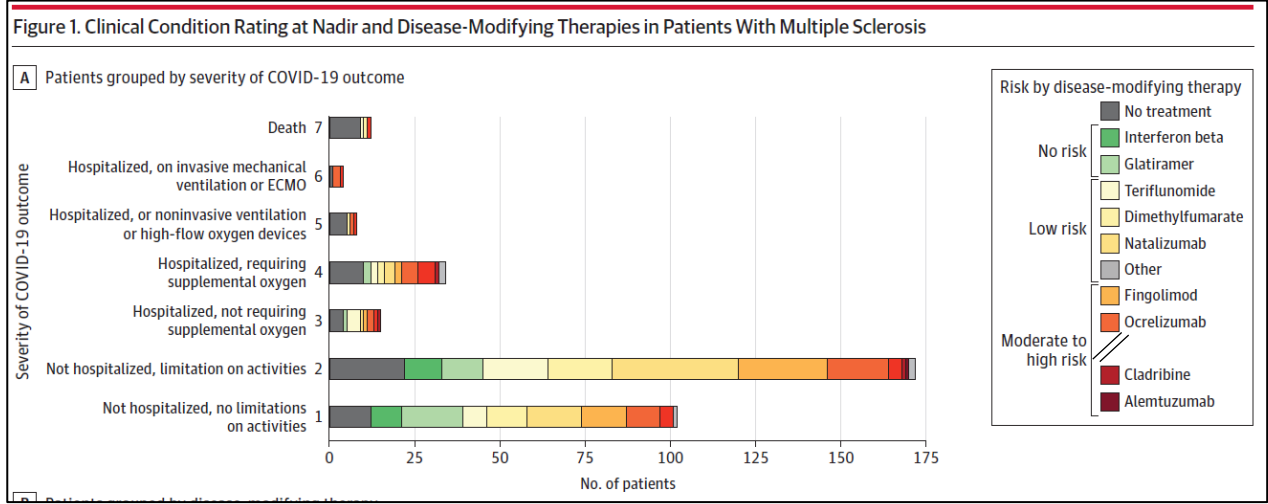
	All cases (n=153)	Cerebrovascular (n=77)	Altered mental status (n=39)	Peripheral (n=6)	Other (n=3)
Sex at birth					
Male	73 (48%)	44 (57%)	23 (59%)	5 (83%)	1 (33%)
Female	44 (29%)	30 (39%)	14 (36%)	0	0
Not reported	36 (24%)	3 (4%)	2 (5%)	1 (17%)	2 (67%)
Age, years					
≤20	0	0	0	0	0
21–30	4 (3%)	1 (1%)	3 (8%)	0	0
31–40	4 (3%)	1 (1%)	3 (8%)	0	0
41–50	10 (7%)	5 (6%)	4 (10%)	1 (17%)	0
51–60	17 (11%)	6 (8%)	8 (21%)	2 (33%)	1 (33%)
61–70	23 (15%)	16 (21%)	5 (13%)	2 (33%)	0
71–80	31 (20%)	23 (30%)	8 (21%)	0	0
81–90	23 (15%)	18 (23%)	5 (13%)	0	0
≥91	5 (3%)	4 (5%)	1 (3%)	0	0
Missing	36 (24%)	3 (4%)	2 (5%)	1 (17%)	2 (67%)
Median (range; IQR)	71 (23–94; 58–79)	73.5 (25–94; 64–83)	71 (23–91; 48–75)	59 (44–63; 50–62)	54 (54–54)



Data are n (%), unless otherwise indicated.

Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis

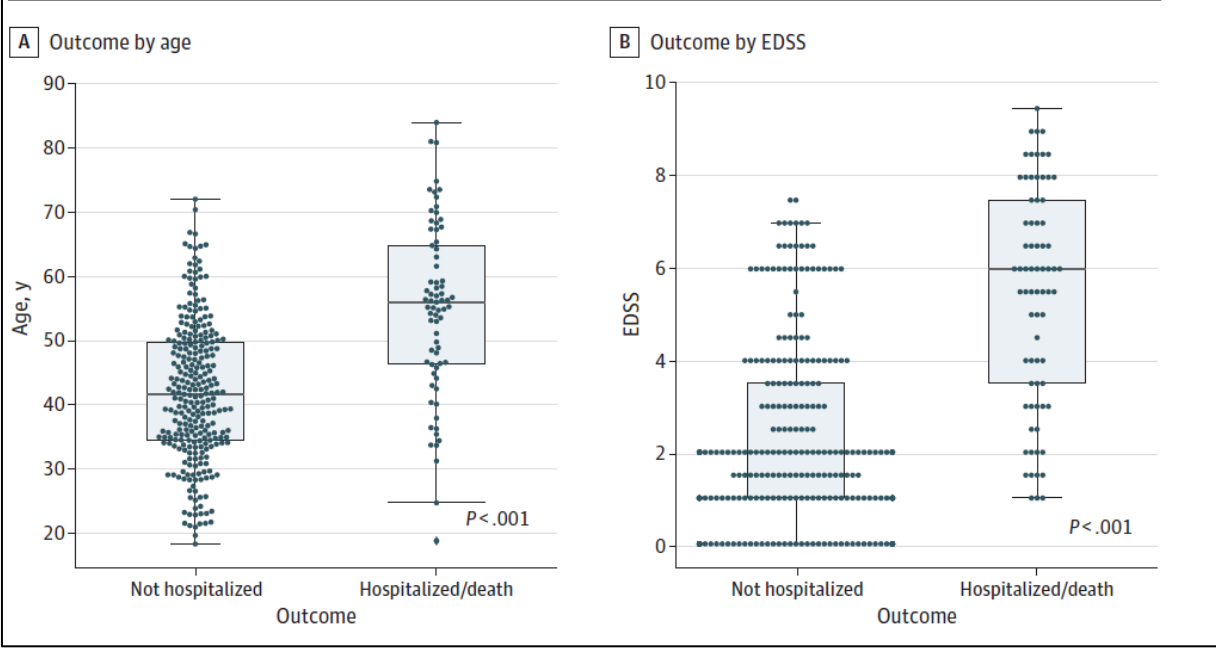
Céline Louapre, MD; Nicolas Collongues, MD; Bruno Stankoff, MD; Claire Giannesini, MD; Caroline Papeix, MD; Caroline Bensa, MD; Romain Deschamps, MD; Alain Créange, MD; Abir Wahab, MD; Jean Pelletier, MD; Olivier Heinzlef, MD; Pierre Labauge, MD; Laurent Guilloton, MD; Guido Ahle, MD; Mathilde Goudot, MD; Kevin Bigaut, MD; David-Axel Laplaud, MD; Sandra Vukusic, MD; Catherine Lubetzki, MD; Jérôme De Sèze, MD; for the Covisep investigators



modified by Roche

- A total of **347 patients**
- (mean [SD]) age, **44.6 [12.8] years**,
- **249 women**;
- **disease duration, 13.5 [10.0] years**

Figure 2. Characteristics of Patients Not Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Patients Who Were Hospitalized With or Died of COVID-19



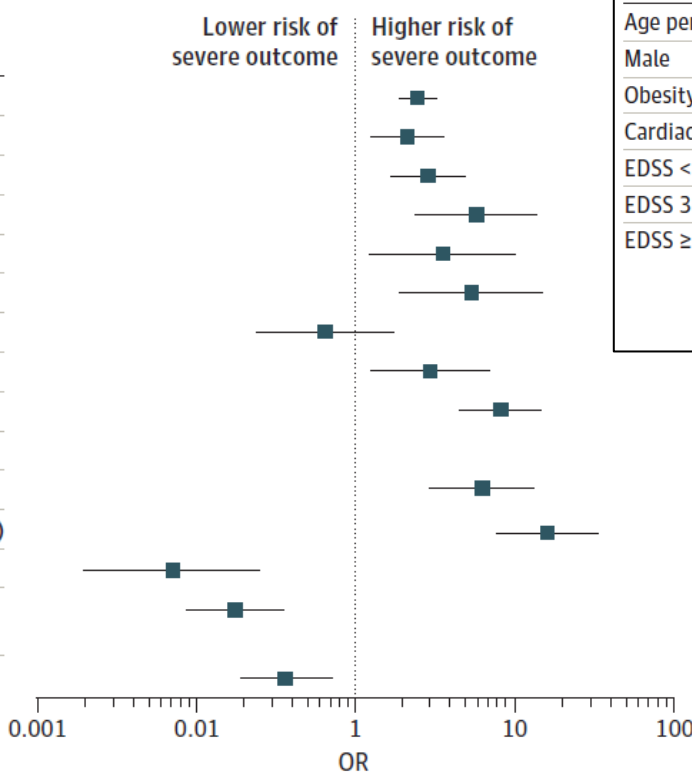
Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis

Céline Louapre, MD; Nicolas Collongues, MD; Bruno Stankoff, MD; Claire Giannesini, MD; Caroline Papeix, MD; Caroline Bensa, MD; Romain Deschamps, MD; Alain Créange, MD; Abir Wahab, MD; Jean Pelletier, MD; Olivier Heinzlef, MD; Pierre Labauge, MD; Laurent Guilloton, MD; Guido Ahle, MD; Mathilde Goudot, MD; Kevin Bigaut, MD; David-Axel Laplaud, MD; Sandra Vukusic, MD; Catherine Lubetzki, MD; Jérôme De Sèze, MD; for the Covisep investigators

Figure 3. Risk Factors of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

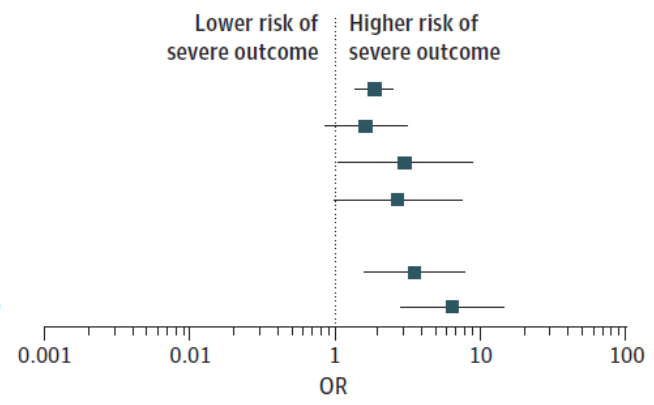
A Univariate analysis

Group	OR (95% CI)
Age per 10 y	2.49 (1.92-3.22)
Male	2.11 (1.23-3.63)
≥1 Comorbidity	2.93 (1.73-4.99)
Cardiac comorbidity	5.72 (2.39-13.66)
Pulmonary comorbidity	3.53 (1.23-10.07)
Diabetes	5.36 (1.93-14.95)
Smoking	0.65 (0.24-1.74)
Obesity	2.95 (1.25-6.94)
Progressive course	8.22 (4.52-14.96)
EDSS <3	NA
EDSS 3-5.5	6.28 (2.97-13.26)
EDSS ≥6	16.10 (7.72-33.58)
Interferon or glatiramer acetate	0.07 (0.02-0.25)
Teriflunomide, dimethylfumarate, natalizumab, or other	0.18 (0.09-0.36)
Alemtuzumab, cladribine, fingolimod, Anti-CD20	0.37 (0.19-0.72)



B Multivariate analysis

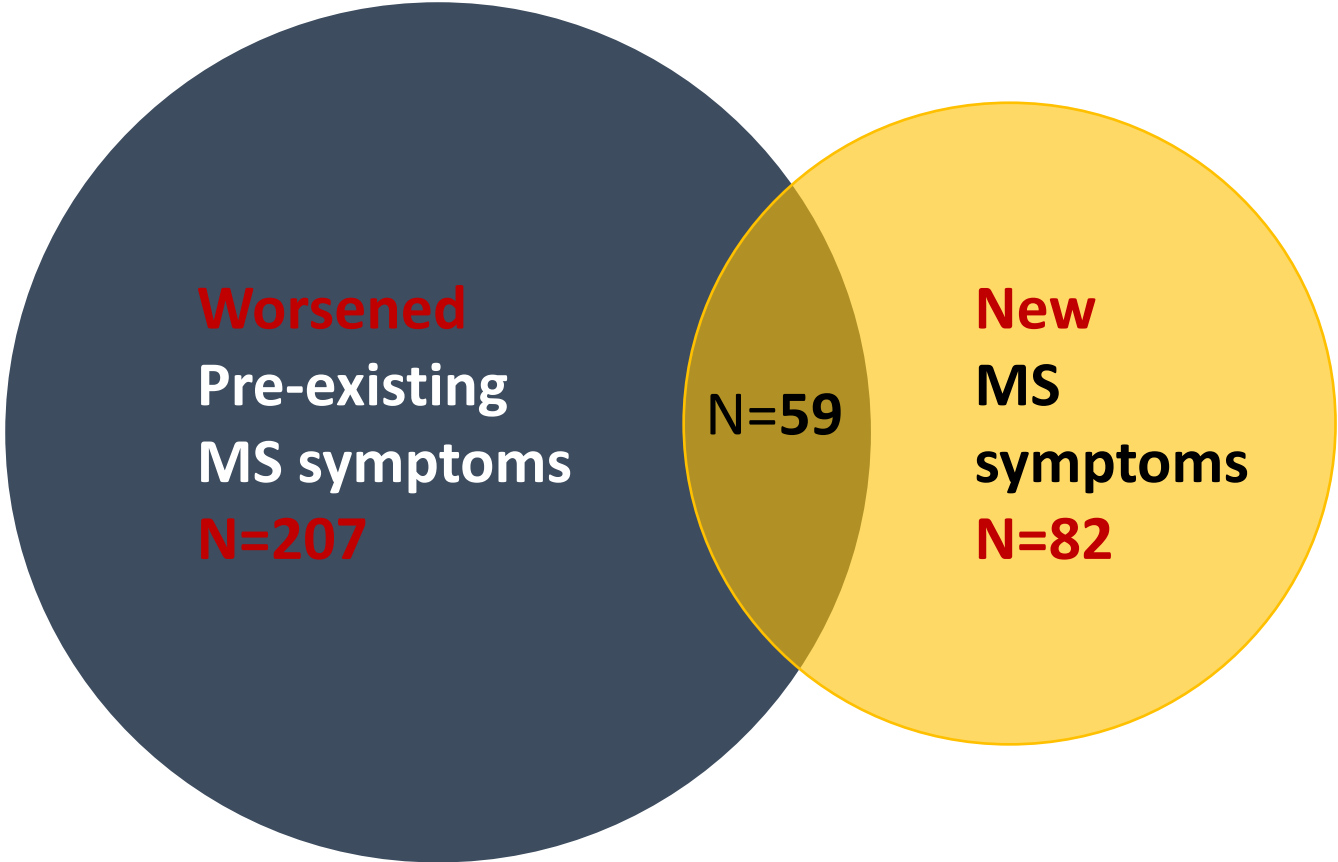
Group	OR (95% CI)
Age per 10 y	1.85 (1.39-2.46)
Male	1.61 (0.83-3.11)
Obesity	2.99 (1.03-8.70)
Cardiac comorbidity	2.68 (0.97-7.40)
EDSS <3	NA
EDSS 3-5.5	3.48 (1.55-7.84)
EDSS ≥6	6.33 (2.78-14.39)



modified by Roche

MS Symptoms Following COVID-19

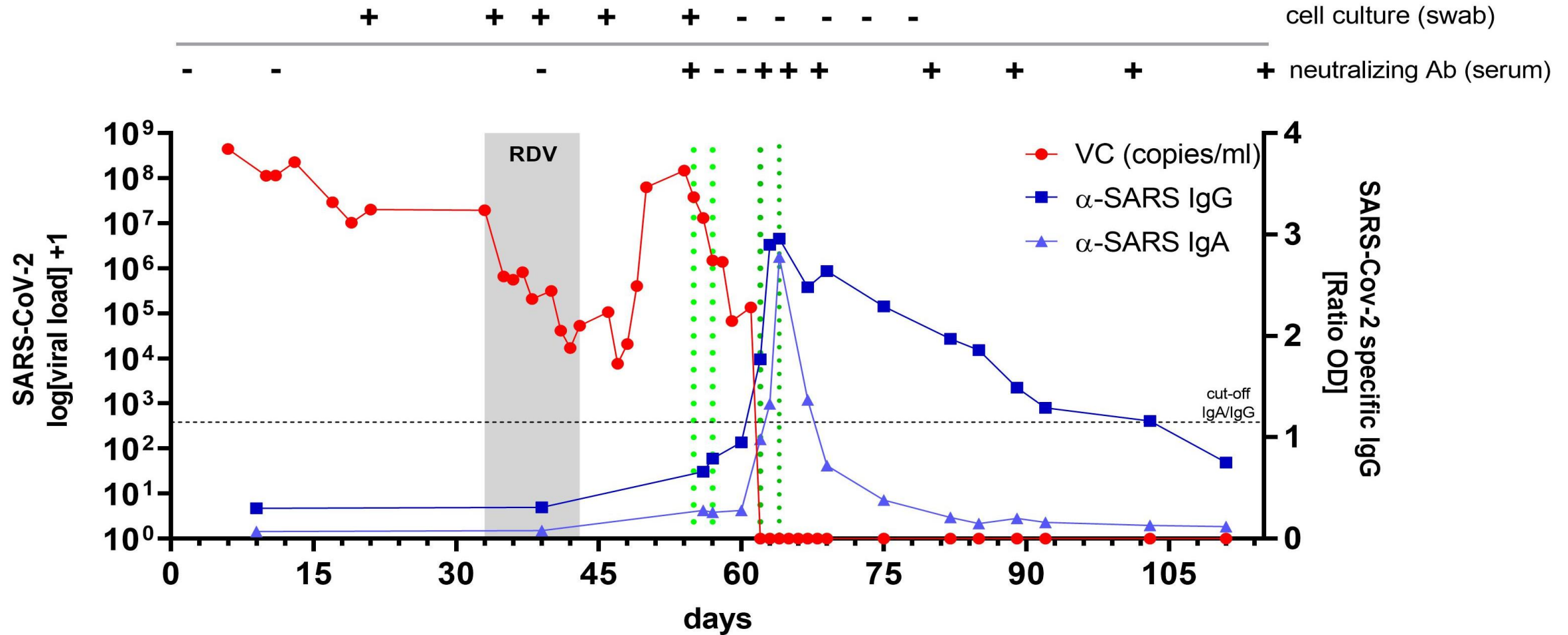
57% of people with MS and COVID-19 had an **exacerbation of their MS**



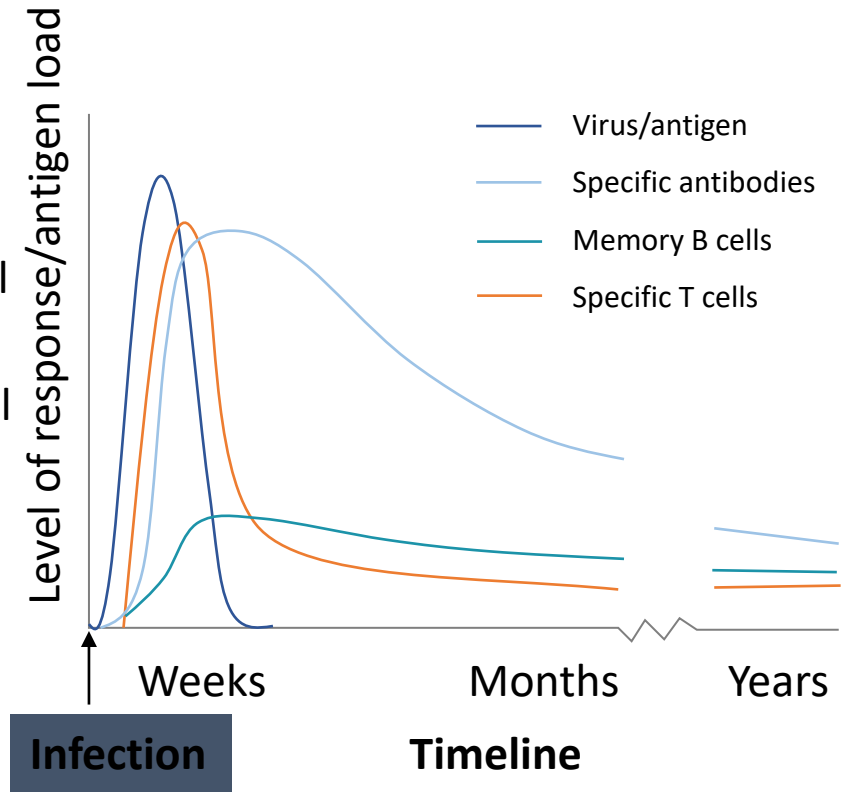
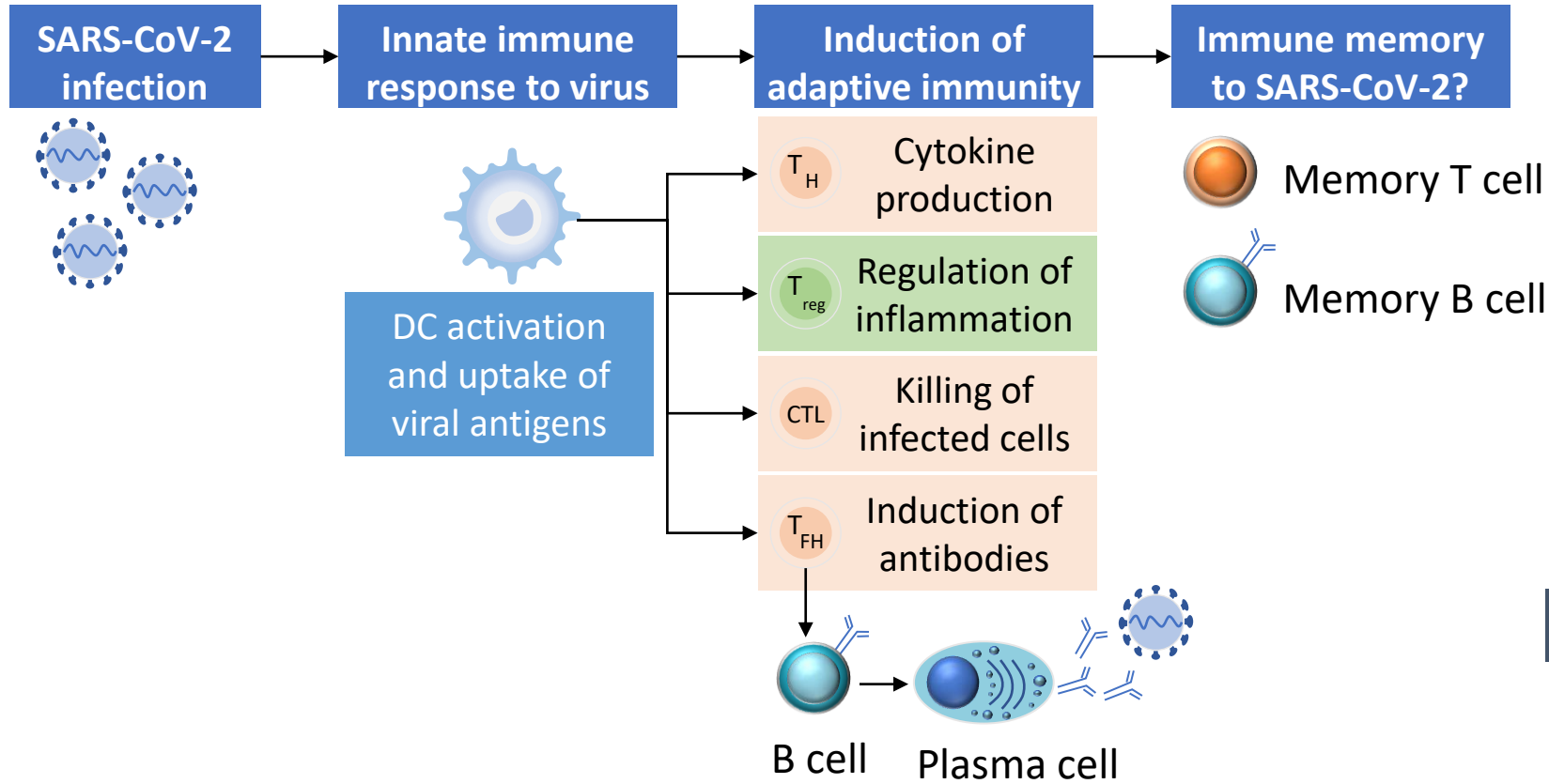
Garjani A, et al. COVID-19 is associated with multiple sclerosis exacerbations that are prevented by disease modifying therapies. medRxiv 2021 Jan1., presented at AAN 2021 in Covid-19 vaccines in patients with MS receiving DMTs

Background information regarding immunosuppression:

Own case report on SARS-CoV-2 infection in RAG1^{-/-} severe combined immunodeficiency (SCID)



Immune Response to SARS-CoV-2 Infection





Lab-confirmed COVID patients had antibody responses to SARS-CoV-2, but they were attenuated in OCR+ patients



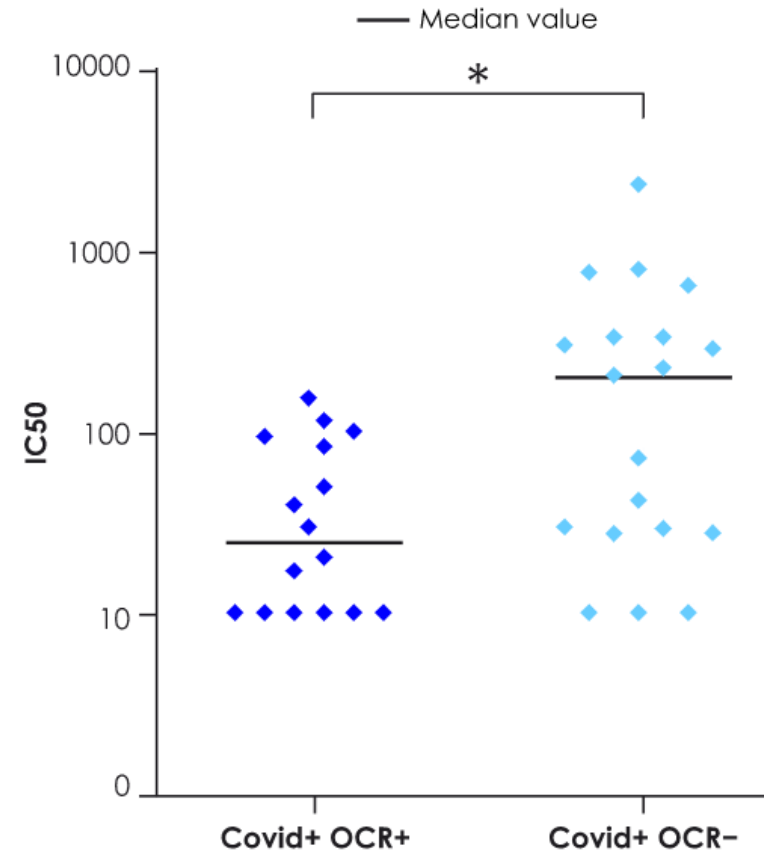
Rates of positive antibody testing in laboratory-confirmed COVID-19 group

Antibody Assay	OCR+, % (n)	OCR-, % (n)	p
Elecsys® (n=55) ^a	58% (11/19)	97% (35/36)	0.0004
NYU multiplex bead-based test (n=52) ^b	89% (16/18)	97% (33/34)	0.27
Neutralizing Ab (n=35)	62% (10/16)	84% (13/19)	0.74

i

- Antibodies with the NYU multiplex assay were detected in nearly all patients, including OCR+ patients, but levels of IgG anti-Spike antibodies were significantly lower in OCR+ group compared to OCR- lower (p=0.02, Fisher t test)
- Median IC50 of neutralizing antibodies were significantly lower in OCR group compared to OCR-group (Mann Whitney test p value = 0.02)

Neutralizing Ab with live virus SARS-CoV-2 assay



*p=0.02; ^aPositive Elecsys® test was defined as any sample that was positive on either N- or S- Ab test by Roche DIA or positive on both RBD spike protein; ^bPositive test on NYU Multiplex test was defined as positive Spike IgG; threshold for these tests were determined using samples collected prior to pandemic (mean +3SD). Ab, antibody; OCR, ocrelizumab; RBD, receptor binding domain; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.



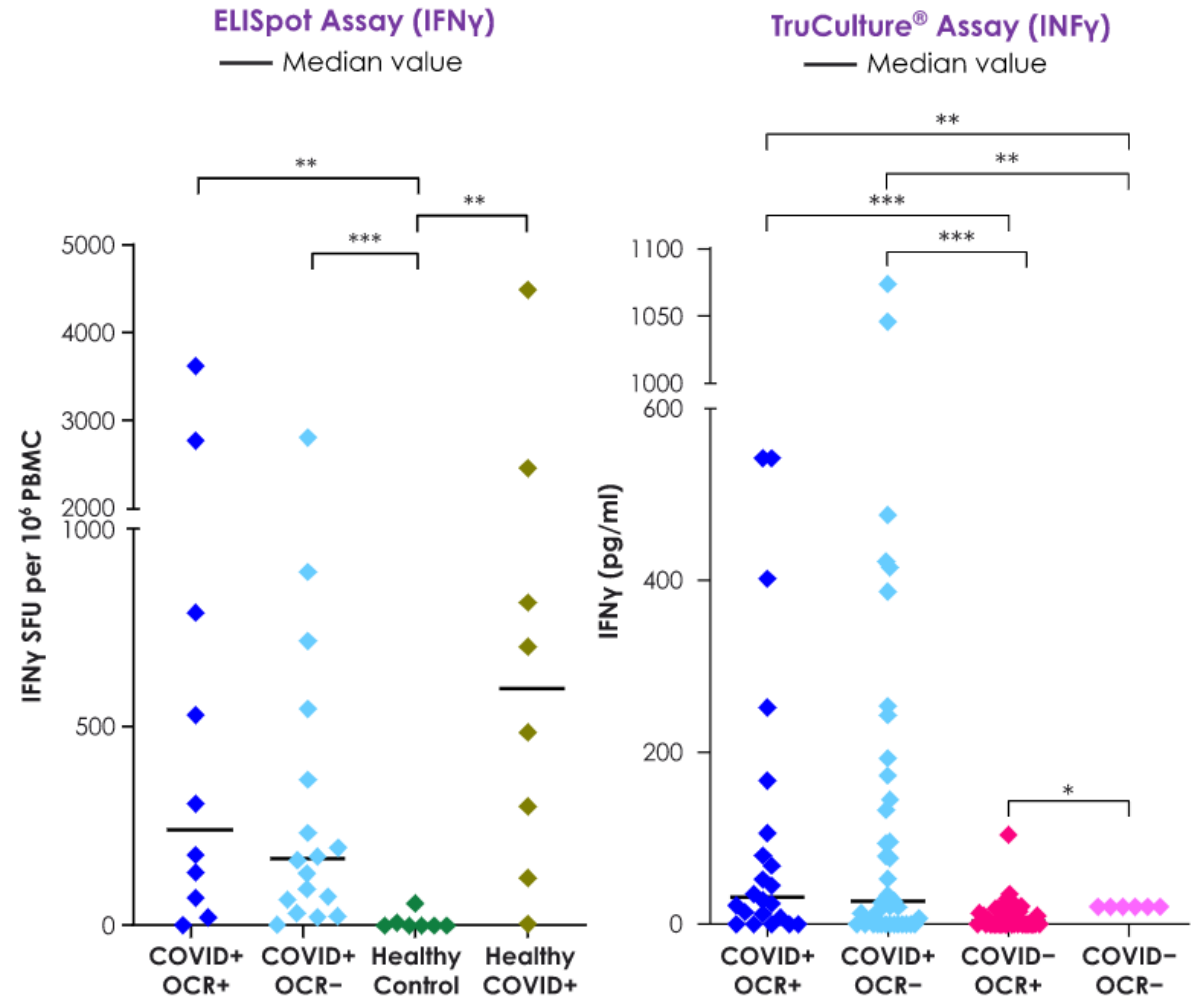
T-Cell response were detected at similar rates in OCR+ and OCR- groups

Preliminary rates of T-cell activation
In laboratory-confirmed COVID-19 group

	OCR+, % (n)	OCR-, % (n)
ELISpot IFN γ (n=27) ^a	80% (8/10)	82% (14/17)
ELISpot IL2 (n=19) ^a	86% (6/7)	67% (8/12)
TruCulture [®] both IFN γ and IL2>0 (n=54) ^{b,c}	39% (7/18)	39% (14/36)

i T-cell responses by ELISpot and TruCulture[®] were found at similar rates across patients with MS in OCR+ and OCR- groups

CONCLUSIONS
Preliminary results suggest that Ab and T-cell responses to SARS-CoV-2 can be detected in MS patients 9 months or more after infection. Ab responses, but not T-cell responses are attenuated in OCR+ group



*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; ****p<0.0001. ^aPositivity threshold for IFN γ and IL2 was 25 SFU per 10⁶ PBMC; ^bAntigen recall responses to SARS-CoV-2 spike protein were measured using the TruCulture[®] system, a responder was defined as positive for both IFN γ + IL-2 ELISA; ^cPositivity threshold for IFN γ and IL2 was 0 pg/mL. Ab, antibody; IFN, interferon; MS, multiple sclerosis; OCR, ocrelizumab; PBMC, peripheral blood mononuclear cells; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SFU, spot forming units.

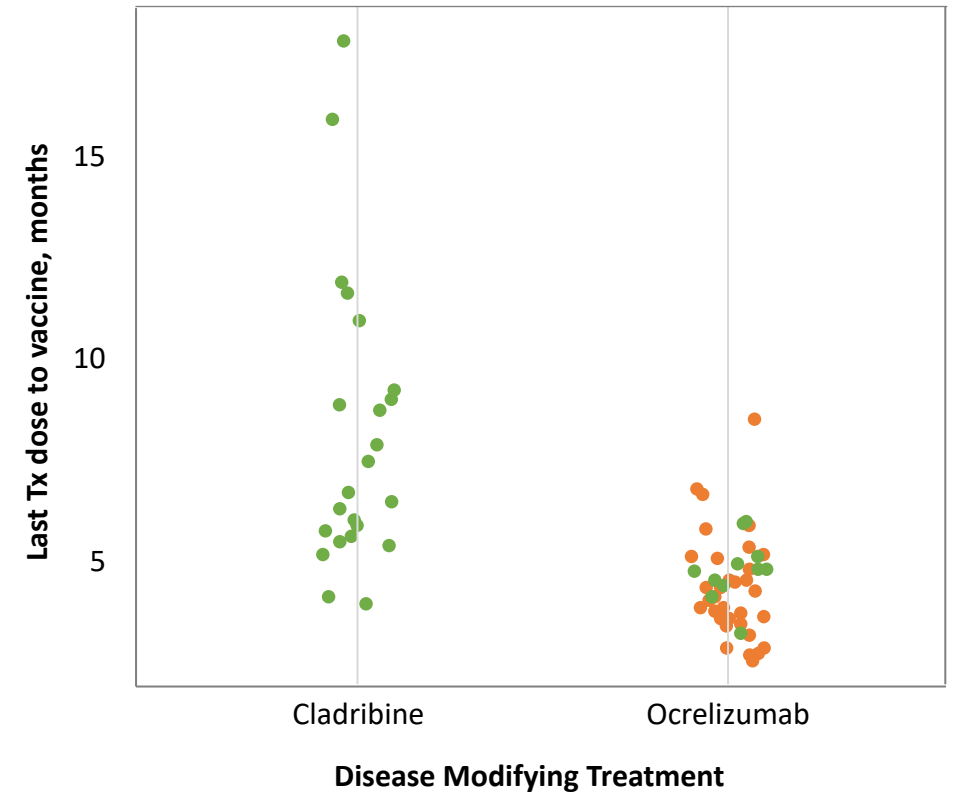
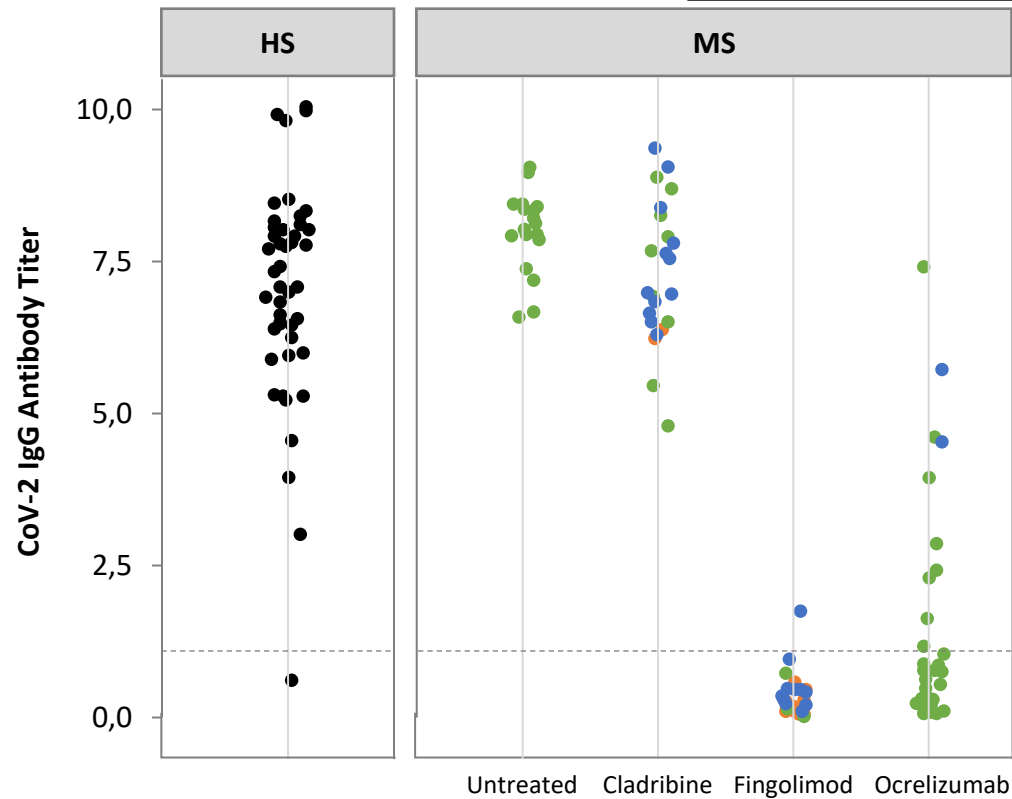
Vaccination response: Efficacy

Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies

Ther Adv Neurol Disord
2021, Vol. 14; 1-8
DOI: 10.1177/
17562864211012835
© The Author(s), 2021.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Anat Achiron , Mathilda Mandel, Sapir Dreyer-Alster, Gil Harari, David Magalashvili, Polina Sonis, Mark Dolev, Shay Menascu, Shlomo Flechter, Rina Falb and Michael Gurevich

Study population	MS patients N = 125				Healthy subjects N = 47
	Cladribine N = 23	Fingolimod N = 26	Ocrelizumab N = 44	Untreated N = 32	



Lymphocyte Count: ● <500 ● 500-1000 ● >1000

Post-vaccination SARS-COV-2 IgG: ● IgG- ● IgG+

COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021

Anat Achiron^{id}, Mark Dolev, Shay Menascu, Daniela-Noa Zohar, Sapir Dreyer-Alster, Shmuel Miron, Emanuel Shirbint, David Magalashvili, Shlomo Flechter, Uri Givon, Diana Guber, Yael Stern, Michael Polliack, Rina Falb and Michael Gurevich

- COVID-19 BNT162b2 vaccine proved safe for MS patients.
- No increased risk of relapse activity was noted.

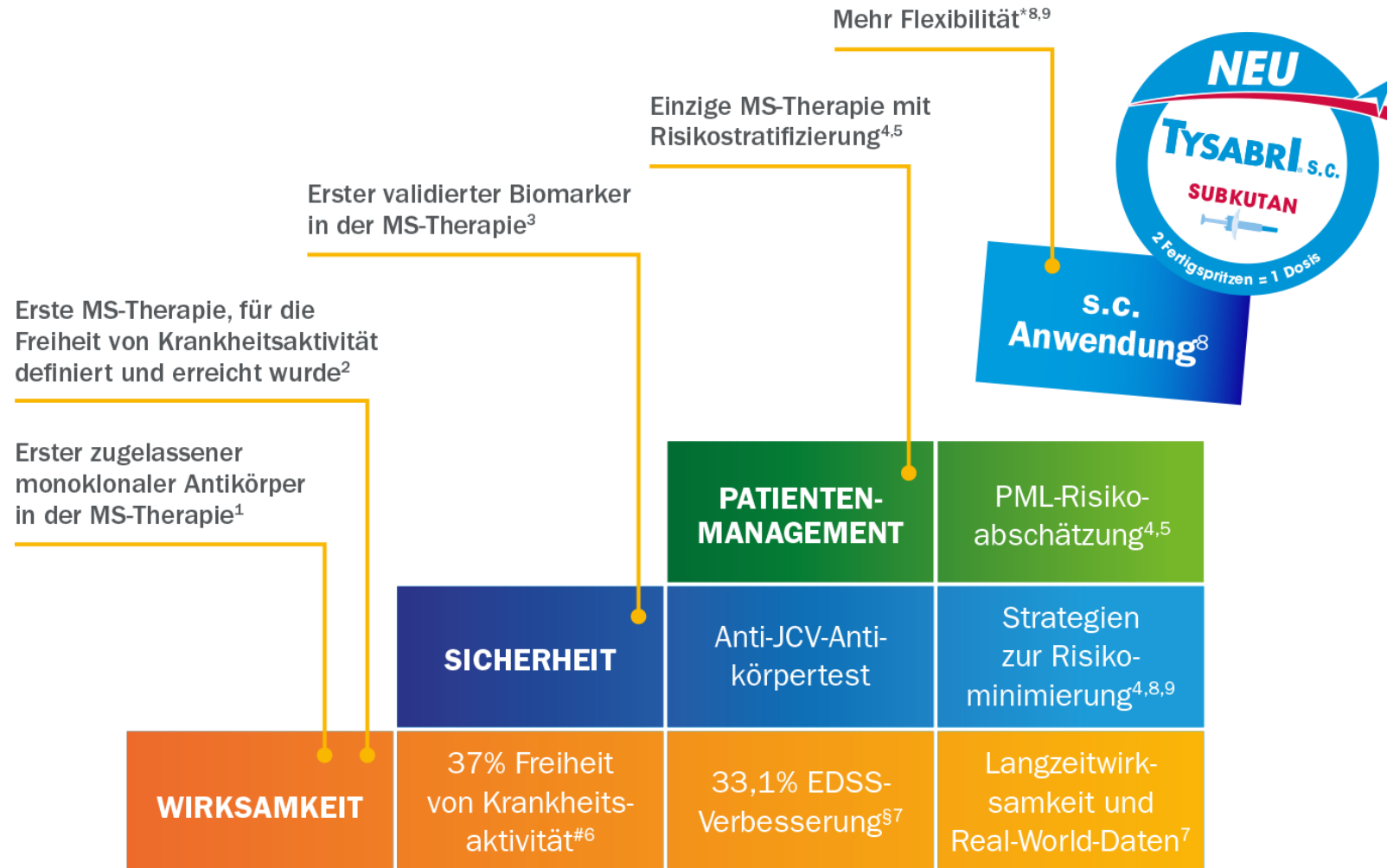
Vaccination response: Safety

	First COVID-19 vaccination dose	Second COVID-19 vaccination dose
Study population	555	435
Any adverse events, <i>n</i> (%)	165 (29.7)	175 (40.2)
Pain at the injection site	89 (16)	62 (14.2)
Fever/chills, flu-like symptoms	11 (2)	52 (11.9)
Fatigue	51 (9.2)	69 (15.9)
Headache	25 (4.5)	32 (7.3)
Muscle or joint pain	13 (2.2)	40 (9.2)
Infection with SARS-CoV-2 after vaccination, <i>n</i> (%)	3 (0.5)	0
New or worsening neurological symptomatology, <i>n</i> (%)	11 (2)	21 (4.8)
Face tingling	3 (0.5)	5 (1.1)
Acute MS relapses, <i>n</i> (%)*	8 (2.1)	5 (1.6)
Time to relapse, days		
Median	16	15
Range	10-19	14-21

Update: neue MS Therapien



Evolution von Natalizumab in der MS-Therapie



* Durch kürzere Dauer der Verabreichung im Vergleich zur intravenösen Infusion^{8,9} | # Anteil der Patienten über 2 Jahre | § Kumulative Wahrscheinlichkeit über 10 Jahre

1. Gold R et al. Akt Neurol 2009; 36: 334 – 344; 2. Bevan CJ, Cree BAC. JAMA Neurol. 2014; 71(3): 269 – 270; 3. Lee P et al. J Clin Virol. 2013; 57(2): 141 – 146; 4. Arzt-Information und Management-Leitlinien für Patienten mit Multipler Sklerose, die TYSABRI®(i.v. & s.c.) erhalten. Version 19, genehmigt vom PEI: Februar 2021; 5. Ho PR et al. Lancet Neurol. 2017; 16: 925 – 933; 6. Havrdova E et al. Lancet Neurol. 2009; 8(3): 254 – 260; 7. Butzkueven H et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020; 91(6): 660 – 668; 8. TYSABRI®s.c. Fachinformation, Stand April 2021; 9. TYSABRI®i.v. Fachinformation, Stand April 2021

Der nächste Evolutionsschritt: Natalizumab in subkutaner Applikation



DELIVER & REFINE: Datengrundlage Natalizumab s.c.



DELIVER¹



REFINE²

	DELIVER ¹	REFINE ²
Studiendesign	Randomisierte, offene Phase-I-Studie mit mehreren Dosierungen zur Untersuchung der s.c., i.m. und i.v. Anwendung von TYSABRI® bei Patienten mit RRMS oder SPMS, die bisher nicht mit Natalizumab behandelt wurden	Exploratorische, hinsichtlich der Dosis und Anwendungsfrequenz verblindete, prospektive, randomisierte Phase-II-Studie mit mehreren Dosierungen zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit verschiedener Verabreichungswege von TYSABRI® bei klinischen stabilen RRMS-Patienten
TYSABRI® Dosierung	<ul style="list-style-type: none">• 300 mg i.v. alle 4 Wochen• 300 mg s.c. alle 4 Wochen• 300 mg i.m. alle 4 Wochen (nur SPMS-Patienten)	<ul style="list-style-type: none">• 300 mg i.v./s.c. alle 4 Wochen• 300 mg i.v./s.c. alle 12 Wochen• 150 mg i.v./s.c. alle 12 Wochen

i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; RRMS: Schubförmig remittierende Multiple Sklerose; s.c.: subkutan; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose.

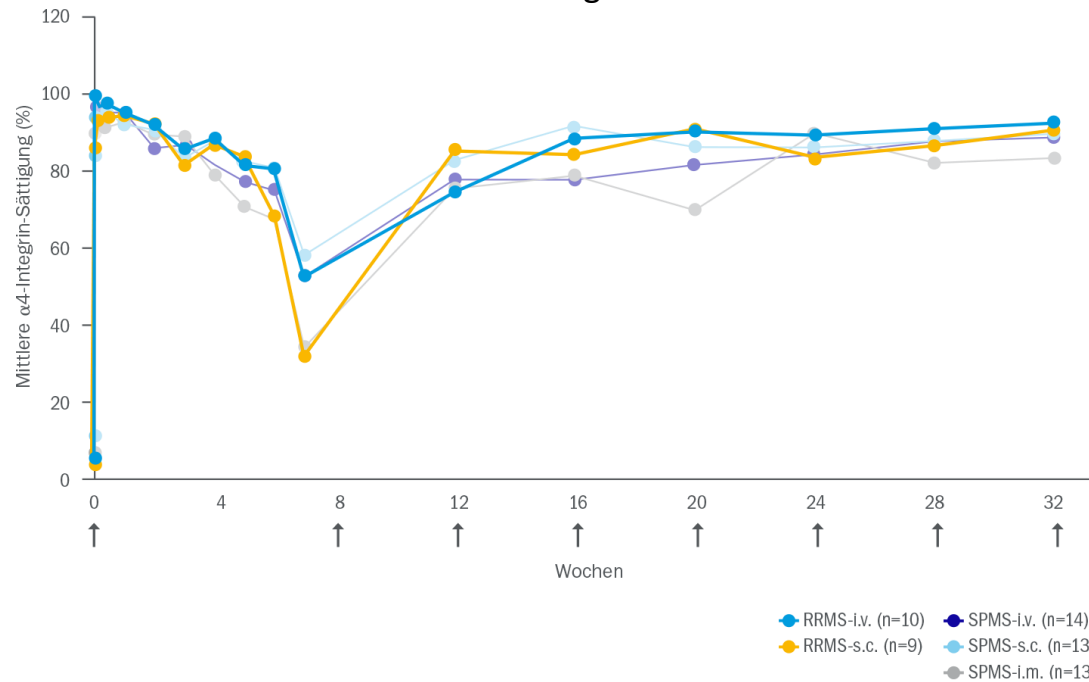
SPMS ist außerhalb den USA keine zugelassene Indikation für die Anwendung von TYSABRI®.

1. Plavina T et al. J Clin Pharmacol. 2016; 56(10): 1254–1262 | 2. Trojano M et al. MSJ 2021, doi.org/10.1177/13524585211003020

α4-Integrin-Sättigung (%) unter Natalizumab 300 mg s.c. und i.v. alle 4 Wochen waren vergleichbar

DELIVER: Patienten ohne Natalizumab-Vorbehandlung¹

Die s.c. Injektion von Natalizumab 300 mg alle 4 Wochen führte zu einer vergleichbaren α4-Integrin-Sättigung wie die i.v. Infusion von Natalizumab 300 mg alle 4 Wochen



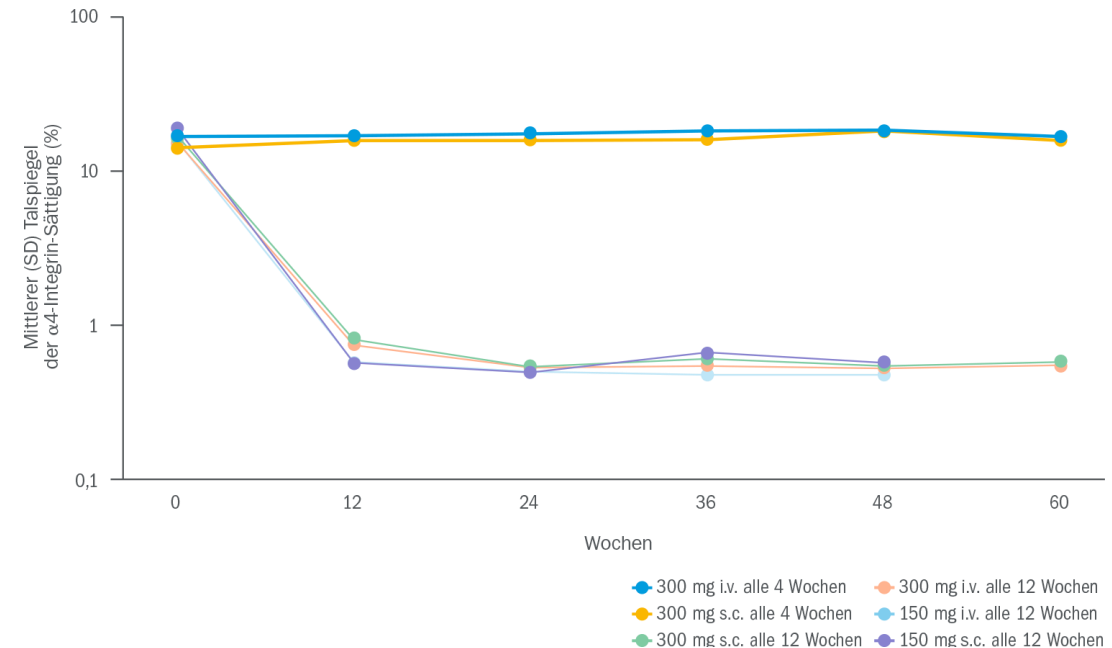
Schwarze Pfeile zeigen die Zeitpunkte der Natalizumab-Gaben an.

Die α4-Integrin-Sättigung der Lymphozyten wurde in allen Gruppen schnell erreicht, wobei eine Sättigung von > 80% innerhalb von 4 Stunden zu beobachten war und blieb von Woche 12 an im Allgemeinen ≥ 80%

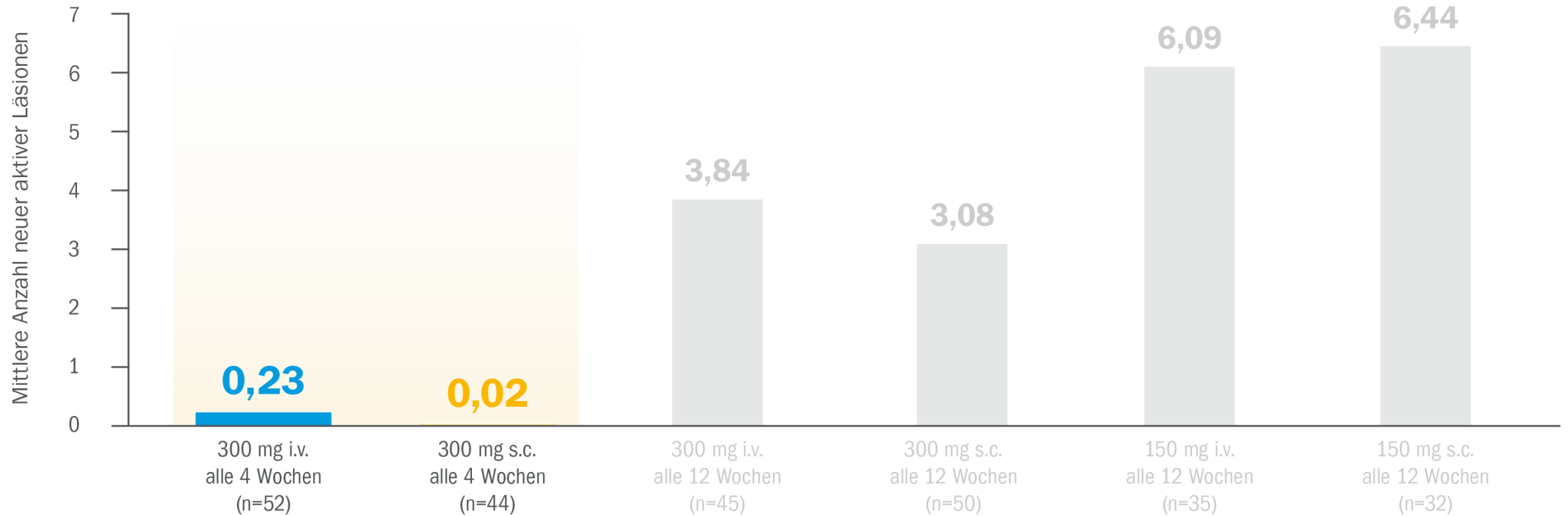
1. Plavina T et al. J Clin Pharmacol. 2016;56:1254-1262 | 2. Trojano M et al. MSJ 2021, doi.org/10.1177/13524585211003020

REFINE: Patienten mit ≥ 11 i.v. Infusionen von 300 mg Natalizumab in den 12 Monaten vor der Randomisierung²

Nur die Gabe von Natalizumab 300 mg s.c. alle 4 Wochen führte zu einer vergleichbaren α4-Integrin-Sättigung wie Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen



REFINE¹: Wirksamkeit – Primärer Endpunkt aktive Läsionen

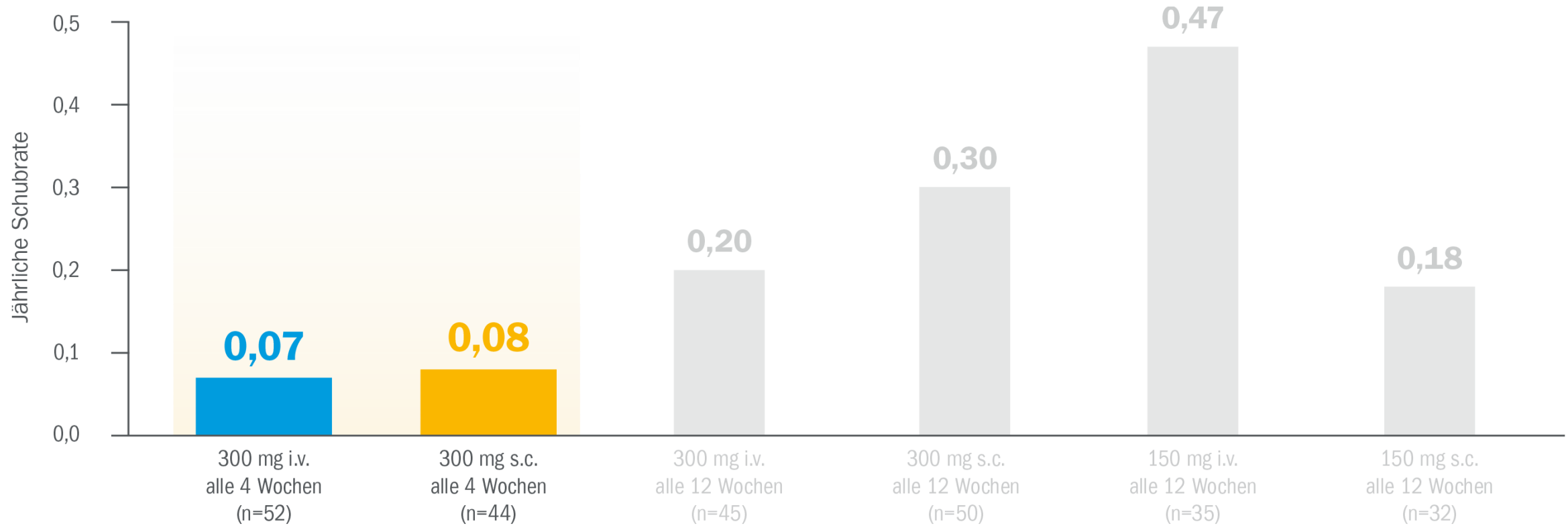


In Woche 60 war die mittlere Gesamtzahl aller einzelnen aktiven Läsionen seit Baseline in der Gruppe mit Natalizumab **300 mg s.c. alle 4 Wochen** (0,02) und in der Gruppe mit Natalizumab **300 mg i.v. alle 4 Wochen** (0,23) vergleichbar

In der REFINE-Studie wurden keine formalen Vergleiche zwischen den Therapiearmen durchgeführt.

1. Trojano M et al. MSJ 2021, doi.org/10.1177/13524585211003020

REFINE¹: Wirksamkeit – jährliche Schubrate



Die jährliche Schubrate war in der Gruppe mit Natalizumab **300 mg i.v. alle 4 Wochen** (0,07) und in der Gruppe mit Natalizumab **300 mg s.c. alle 4 Wochen** (0,08) vergleichbar

In der REFINE-Studie wurden keine formalen Vergleiche zwischen den Therapiearmen durchgeführt.

1. Trojano M et al. MSJ 2021, doi.org/10.1177/13524585211003020

Anwendung von Natalizumab s.c.



- **Zwei Fertigspritzen = Eine Dosis¹**
- Jede Natalizumab s.c. Fertigspritze enthält 150 mg Natalizumab
- Je 1 ml Flüssigkeit



- **Nachbeobachtung¹**
- Nach der 1. bis 6. Injektion = Eine Stunde
- Ab der 7. Injektion nach Ermessen des Arztes



- **Wechsel i.v. ↔ s.c. jederzeit möglich¹**
- Anwendung in Klinik oder Praxis
- Injektion kann durch Nurse erfolgen

TOUCH Registry: Natalizumab PML incidence standard vs extended dosing interval

EID primary

Tests whether dosing history in the last 18 months of natalizumab treatment affects PML risk

P value from log-rank test: <0.001

HR (95% CI) from Cox regression analysis^a:
0.06 (0.01–0.22); P<0.001

EID secondary

Tests whether a prolonged period of EID occurring anytime in the dosing history affects PML risk

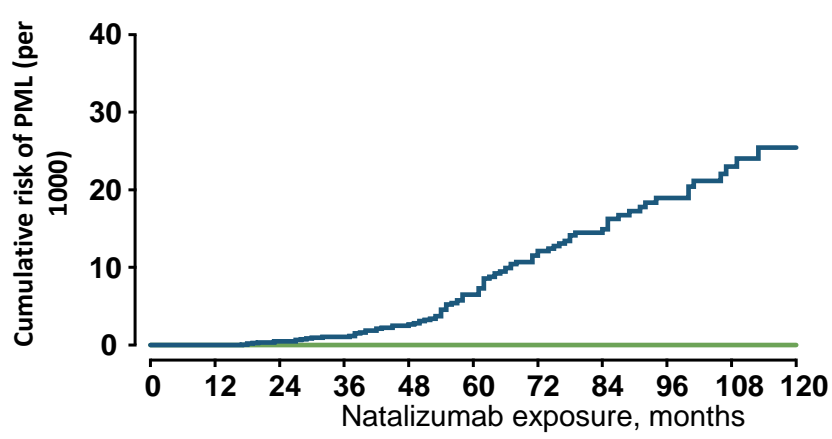
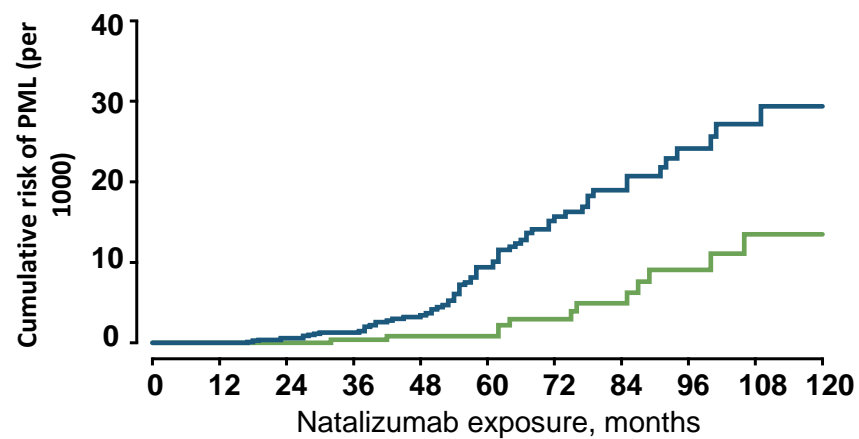
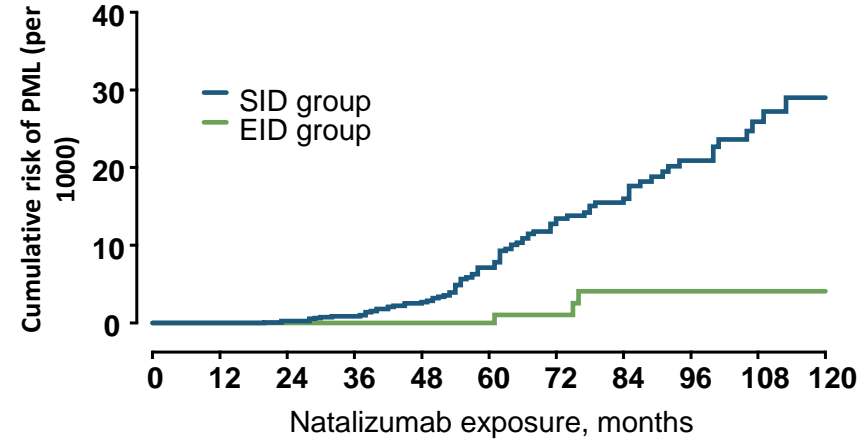
P value from log-rank test: <0.001

HR (95% CI) from Cox regression analysis^a:
0.12 (0.05–0.29); P<0.001

EID tertiary

Tests whether a primarily EID dosing history affects PML risk

P value from log-rank test: 0.020^d



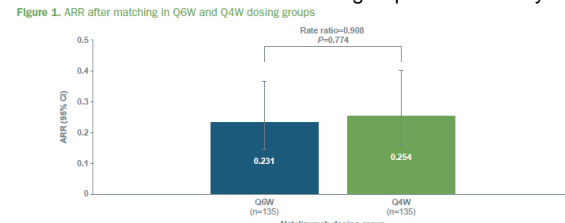
		Number of patients at risk ^b										
		13132	13132	10596	7850	5989	4236	2775	1823	1205	734	296
SID group	EID group	1988	1988	1817	1502	1225	958	700	515	374	247	113
		Cumulative number of PML cases ^c										
SID group	EID group	0	0	3	9	22	45	68	74	82	87	89
SID group	EID group	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3

		Number of patients at risk ^b										
		15424	13104	8083	5629	4134	2829	1756	1117	718	440	172
SID group	EID group	3331	3285	2949	2463	1990	1494	1063	756	535	342	145
		Cumulative number of PML cases ^c										
SID group	EID group	0	0	6	11	22	43	58	63	68	70	71
SID group	EID group	0	0	0	1	2	2	5	7	10	12	12

		Number of patients at risk ^b										
		23168	17187	11836	8898	6844	4920	3277	2201	1486	920	388
SID group	EID group	815	749	577	454	370	274	198	137	93	61	21
		Cumulative number of PML cases ^c										
SID group	EID group	0	0	7	13	26	49	73	81	89	94	96
SID group	EID group	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

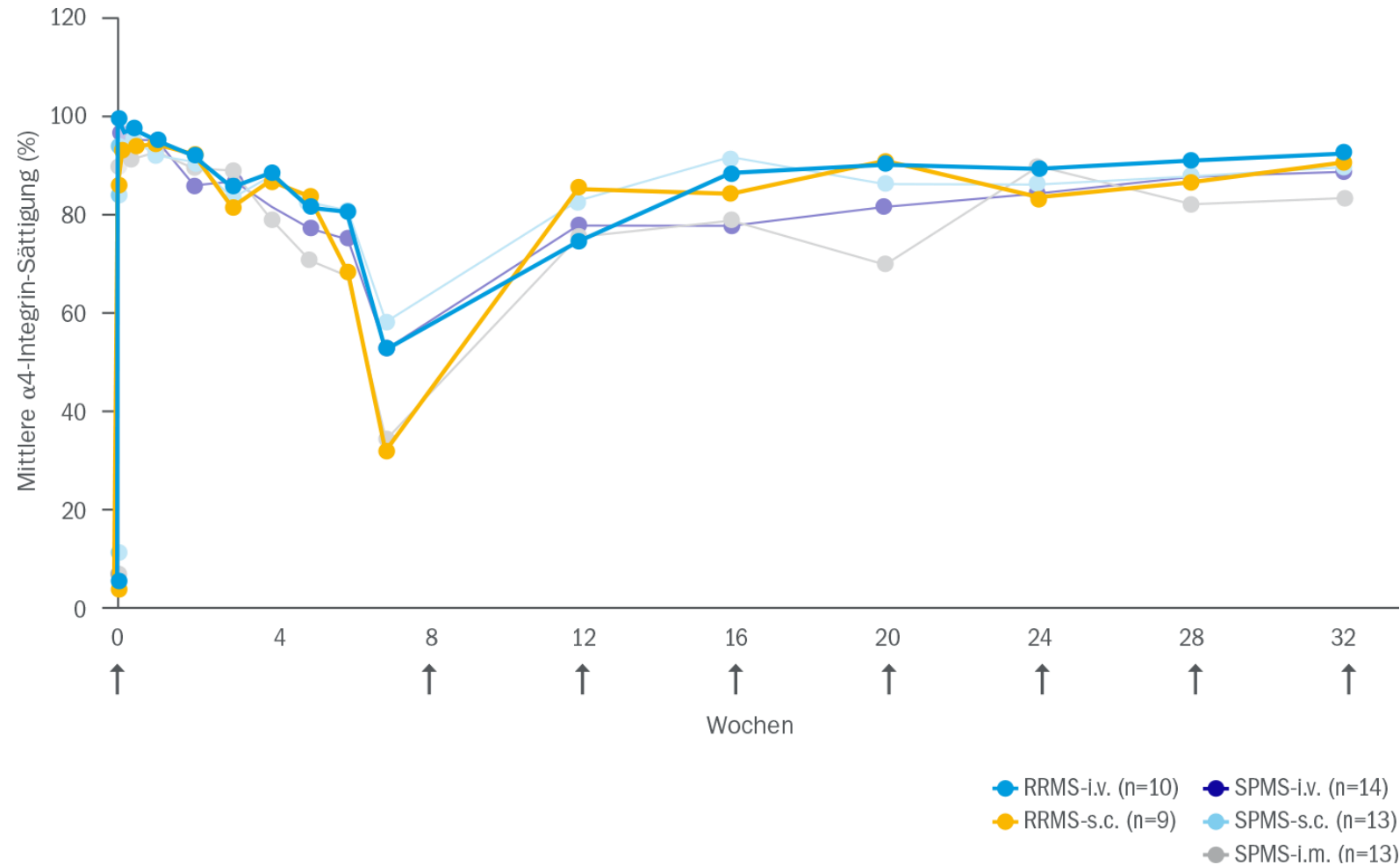
- The analysis populations include anti-JCV antibody positive patients without a treatment gap (>12 weeks between doses) or overdosing (<3 weeks between doses). The secondary analysis also excluded patients with >1 EID/SID sequence.
- ^aEID vs SID. Model includes age, sex, prior use of immunosuppressants, EID/SID group, and calendar year at the start of natalizumab treatment as covariates; ^bnumber of patients who were still in the study and did not have PML at the end of the specified time; ^ccumulative number of PML cases at the end of the specified time; ^dbecause no PML events were observed in the EID group for the tertiary analysis, the Cox regression model cannot be performed. HR=hazard ratio.

Zhovtis Ryerson L et al. Presented at ACTRIMS Forum 2018; San Diego, CA; February 1–3, 2018. LB350.



α 4-Integrin-Sättigung (%) unter Natalizumab 300 mg s.c. und i.v. alle 4 Wochen waren vergleichbar

DELIVER: Patienten ohne Natalizumab-Vorbehandlung¹



Schwarze Pfeile zeigen die Zeitpunkte der Natalizumab-Gaben an.

Die α 4-Integrin-Sättigung der Lymphozyten wurde in allen Gruppen schnell erreicht, wobei eine Sättigung von > 80% innerhalb von 4 Stunden zu beobachten war und blieb von Woche 12 an im Allgemeinen \geq 80%

1. Plavina T et al. J Clin Pharmacol. 2016;56:1254-1262 | 2. Trojano M et al. MSJ 2021, doi.org/10.1177/13524585211003020

Ofatumumab

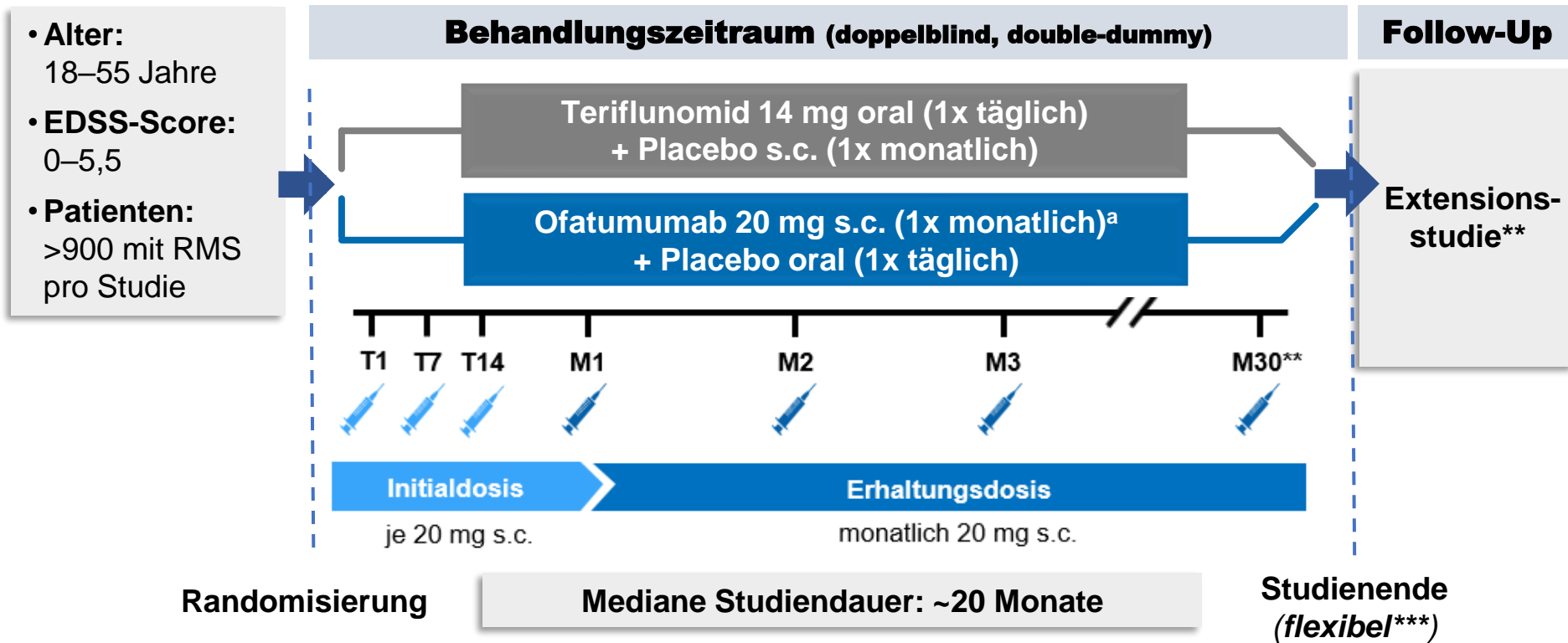


1. Klinische Evidenz für den frühen Einsatz einer adäquaten Therapie
2. Ofatumumab: Direktes lymphatisches Targeting durch subkutane Applikation
3. **Ofatumumab: Phase III Studien**

Identisches Studiendesign* ASCLEPIOS I und II

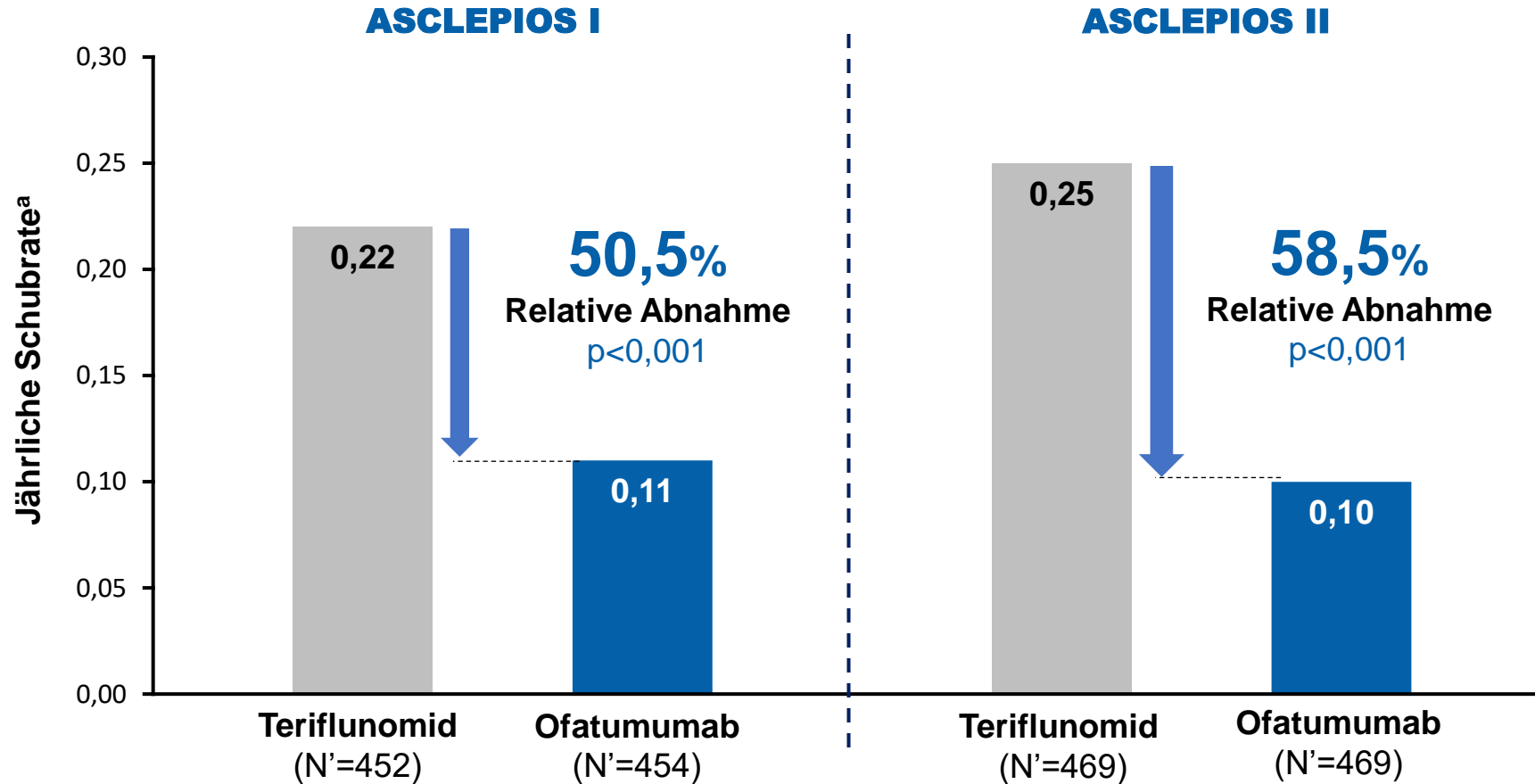
ASCLEPIOS I
ASCLEPIOS II

STUDIENDESIGN



^a 20mg Ofatumumab in einem Injektionsvolumen von 0.4ml; *parallele Durchführung, **open label Extension Study; siehe Redner-Anmerkungen; ***maximal 30 Monate für den einzelnen Patienten, minimale Behandlungsdauer für den letzten rekrutierter Patienten 1 Jahr, Studienende definiert durch gesammelte statistische Information (Schübe und Behinderungsverschlechterung; EDSS, Expanded Disability Status Scale; M, Monat; s.c., subkutan; T, Tag;
*Kappos L et al, Presented at ECTRIMS 2018. P965; Hauser SL, et al. N Engl J Med. 2020;383:546–57;

Ofatumumab - Primärer Endpunkt: Signifikante Abnahme der jährlichen Schubrate

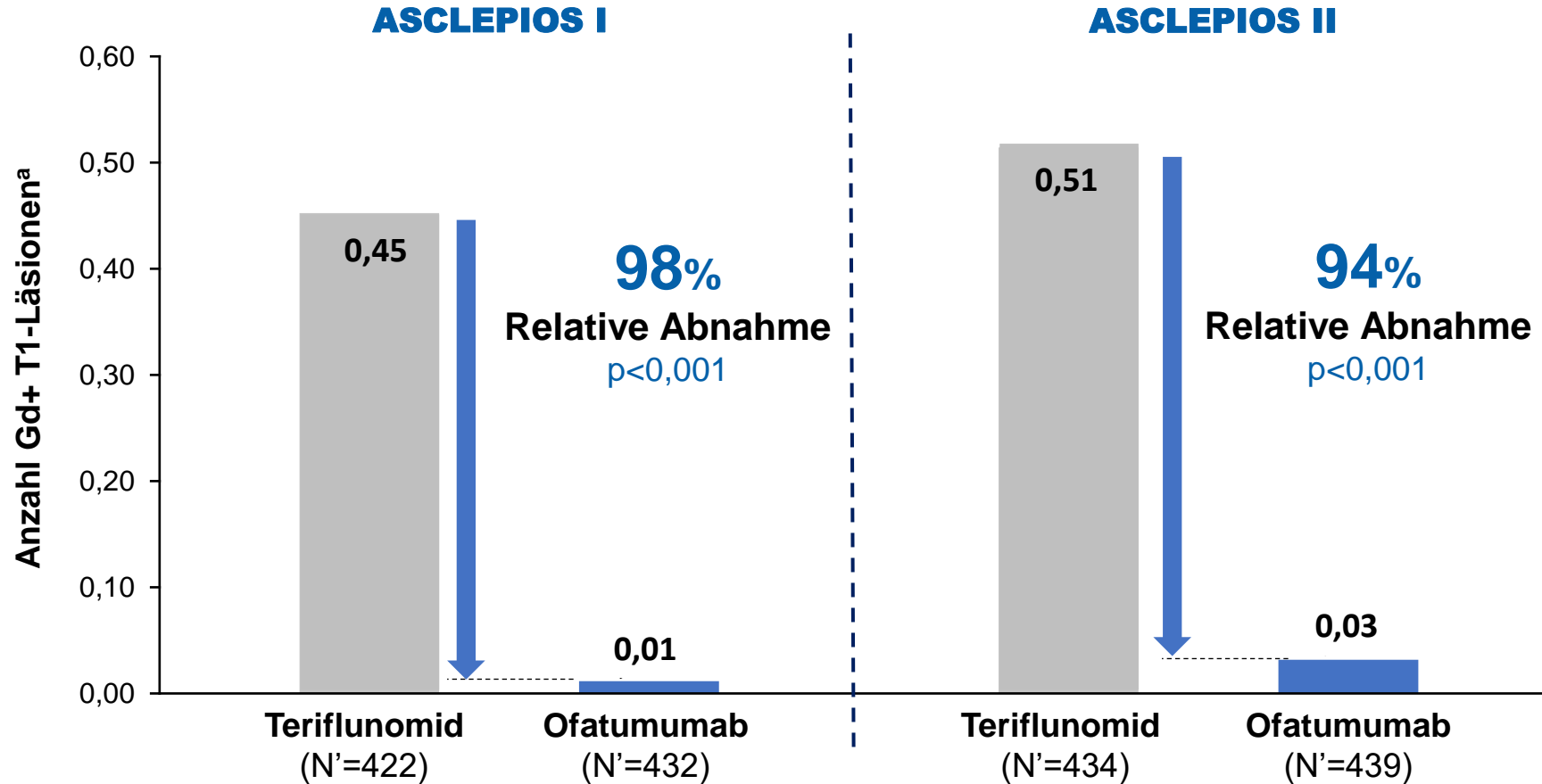


Unter Ofatumumab trat im Mittel etwa 1 Schub in 10 Patientenjahren auf

*Komplettes Analyseset. Primärer Endpunkt. ^aAdjustierte jährliche Schubrate: Negatives binomiales Regressionsmodell. N', Gesamtzahl der Patienten in Analyse.

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

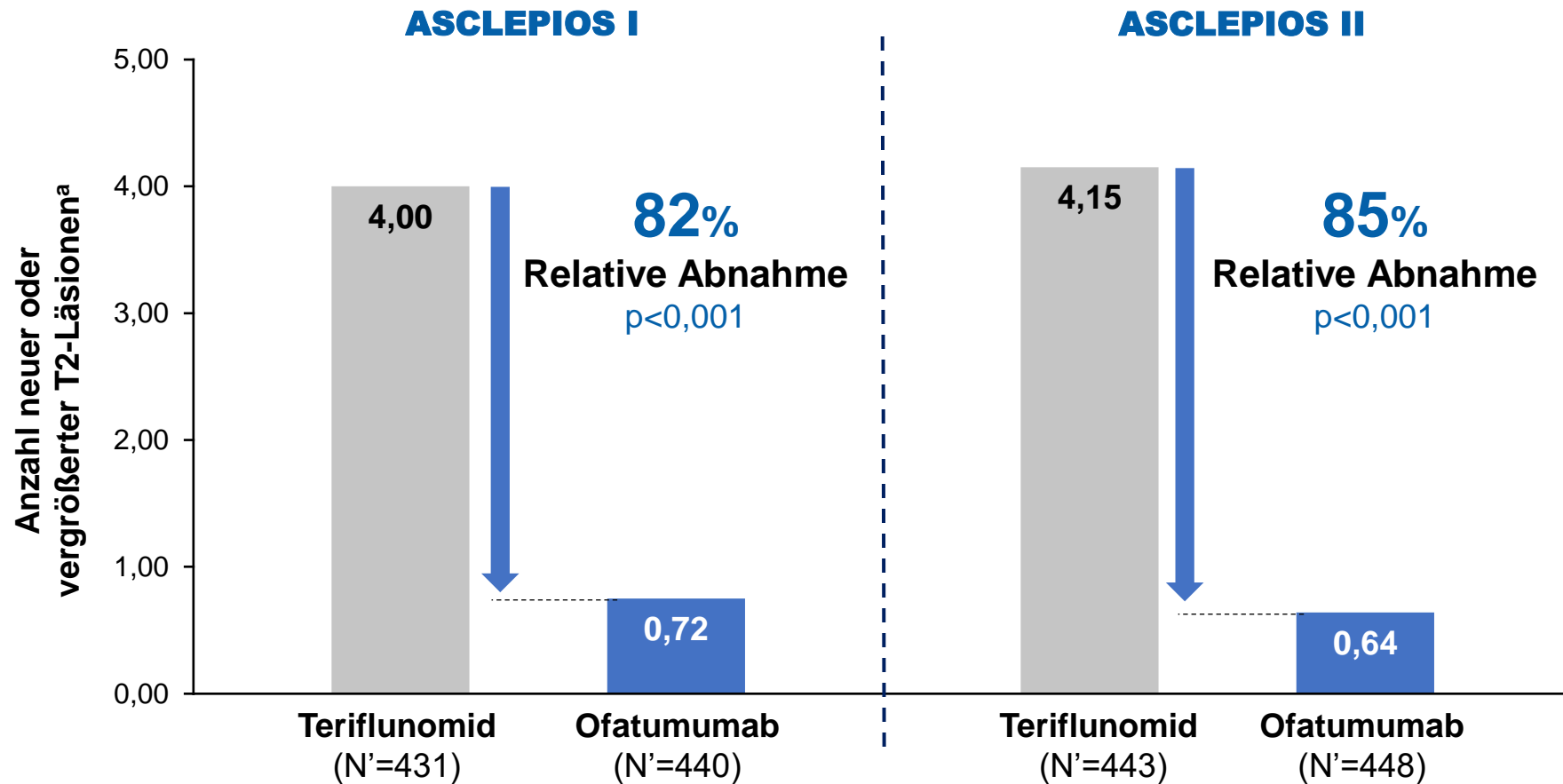
Ofatumumab – sekundärer Endpunkt: Mittlere Anzahl Gd+ T1-Läsionen pro Scan



Signifikante Reduktion der Gd+ T1-Läsionen

^aKomplettes Analyseset. Sekundärer Endpunkt. Studienende. MRI: Screening (D-45 bis D-8), M12/24, EOT/EOS (wenn kein MRI in den letzten 3 Monaten);
• N', Gesamtzahl der Patienten in Analyse, M, Monat; MRT, Magnetresonanztomographie; EOS, Studienende (end of study); EOT, Behandlungsende (end of treatment)
^bNegatives Binomial-Regressionsmodell.
• 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;

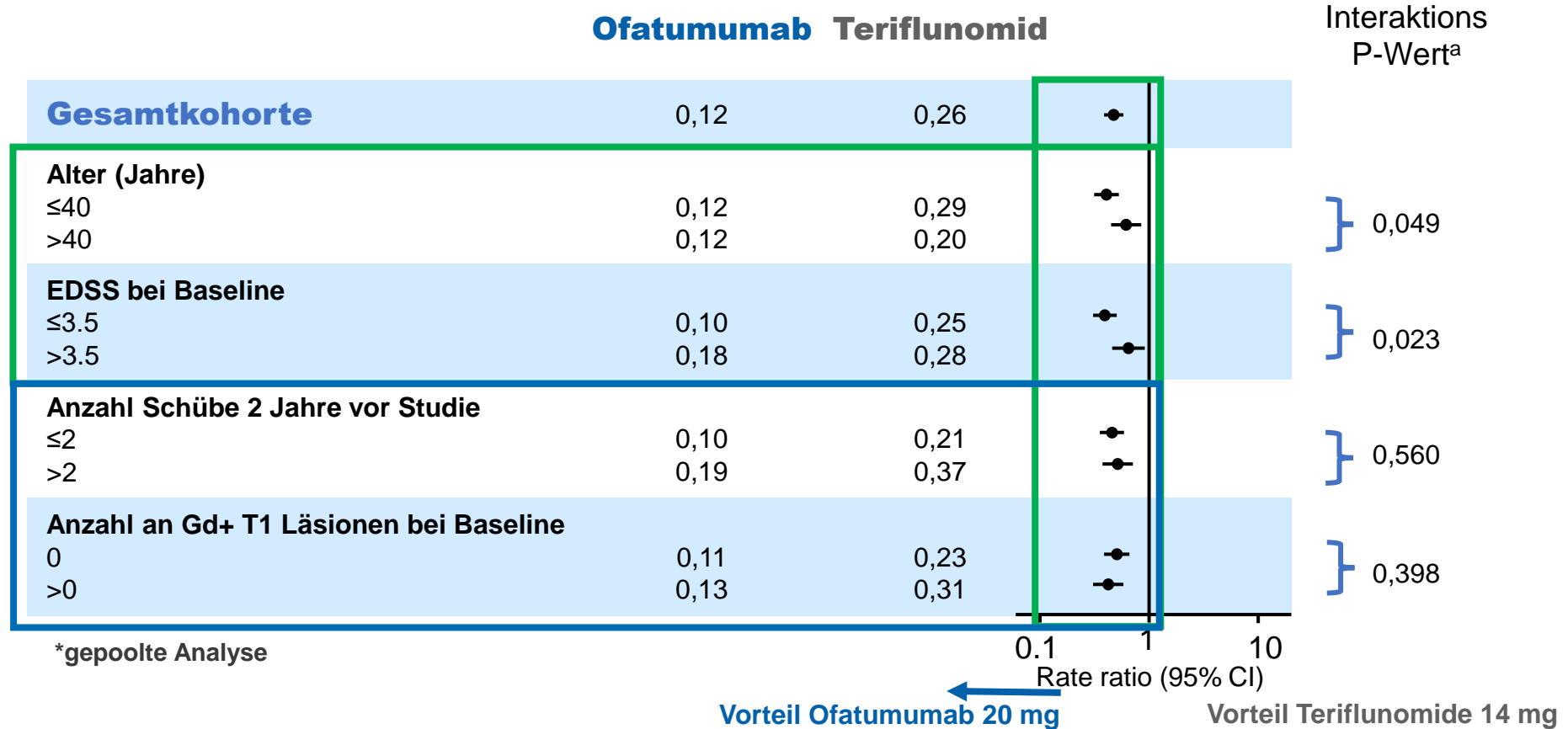
Neue oder vergrößerte T2-Läsionen pro Jahr



Signifikante Reduktion neuer oder vergrößerter T2-Läsionen

*Komplettes Analyseset. Sekundärer Endpunkt. Studienende. MRI: Screening (D-45 bis D-8), M12/24, EOT/EOS (wenn kein MRI in den letzten 3 Monaten);
 • N', Gesamtzahl der Patienten in Analyse, M, Monat; MRT, Magnetresonanztomographie; EOS, Studienende (end of study); EOT, Behandlungsende (end of treatment) *Negatives Binomial-Regressionsmodell.
 •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;

Reduktion der jährlichen Schubrate

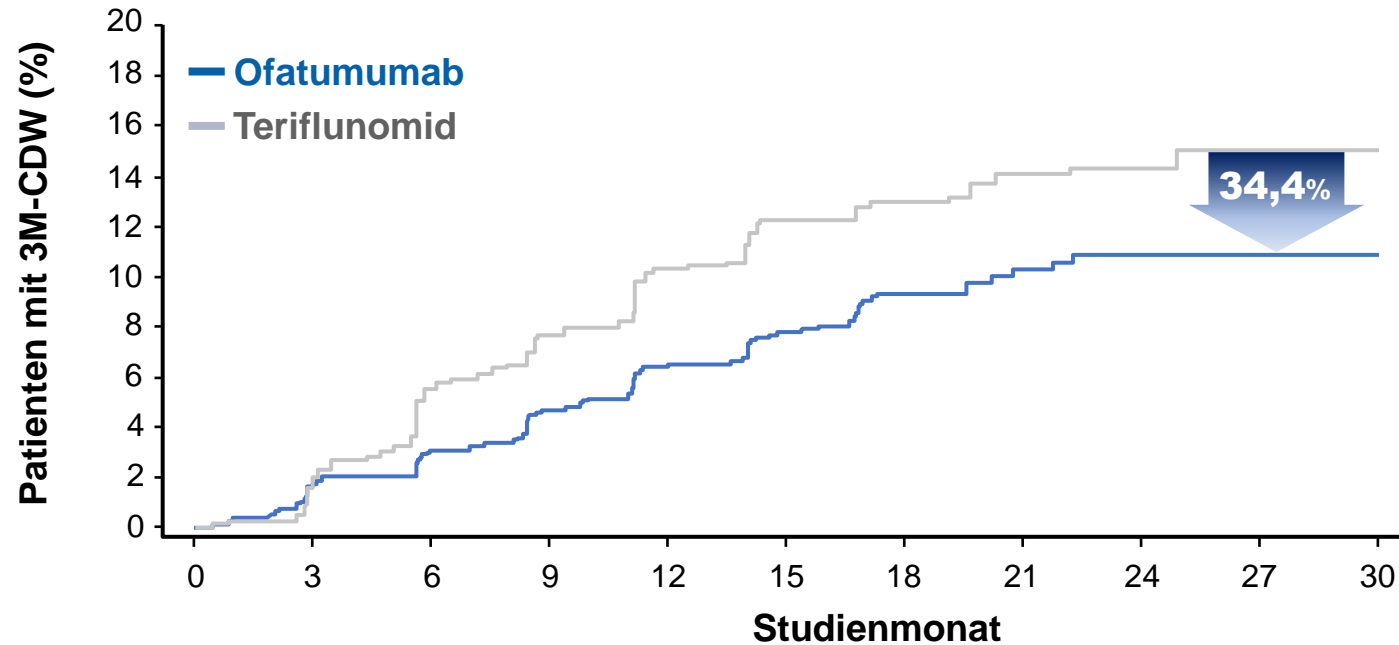


Patienten mit jüngerem Alter oder einem niedrigeren EDSS profitieren tendenziell stärker von Ofatumumab

• CI, confidence interval; EDSS, Expanded Disability Status Scale; Gd+, gadolinium-enhancing; N, total number of patients included in the analysis
 •^aP-value for the type-3 test of the treatment by subgroup interaction is a heterogeneity test (the treatment effect is similar between subgroups if the test is non-significant). Model was adjusted for study, treatment for the overall analysis, with additional co-factors of subgroup, treatment by subgroup interaction for subgroup analysis. Natural log of the time-in-study was used as offset to annualize the relapse rate
 •Hauser S, et al. presented at *EAN 2020*, Poster Session P7.1-013

Ofatumumab – sekundärer Endpunkt*: Reduktion der Behinderungsverschlechterung

Behinderungsverschlechterung, bestätigt über 3 Monate (3M-confirmed disability worsening/CDW**)



Anzahl der Patienten mit Risiko einer Verschlechterung

Ofatumumab	944	908	878	844	810	784	534	319	176	49	1
Teriflunomid	932	901	841	804	756	718	478	298	146	41	1

Ofatumumab senkt das Risiko einer Behinderungsverschlechterung signifikant

*Komplettes Analyseset: gepoolte Analyse Asclepios I und II **CDW, bestätigte Behinderungs-Verschlechterung (confirmed disability worsening), sowohl abhängig als auch unabhängig von Schüben (über CDP wird nur die Schubunabhängige Progression gemessen), CDW = Erhöhung von $\geq 1,5$ EDSS Punkten bei Patienten mit einem Baseline EDSS von 0, oder Erhöhung von $\geq 1,0$ EDSS Punkten bei Patienten mit einem Baseline EDSS von 1,0-5,0 oder Verschlechterung von $\geq 0,5$ EDSS Punkten bei Patienten mit einem Baseline EDSS von 5,5; ^aCox Regression. ^bZeigt statistische Signifikanz (2-seitig) bei dem 0.04875 Level.

Neue S1P Modulatoren

Ozanimod (ZEPOSIA®)

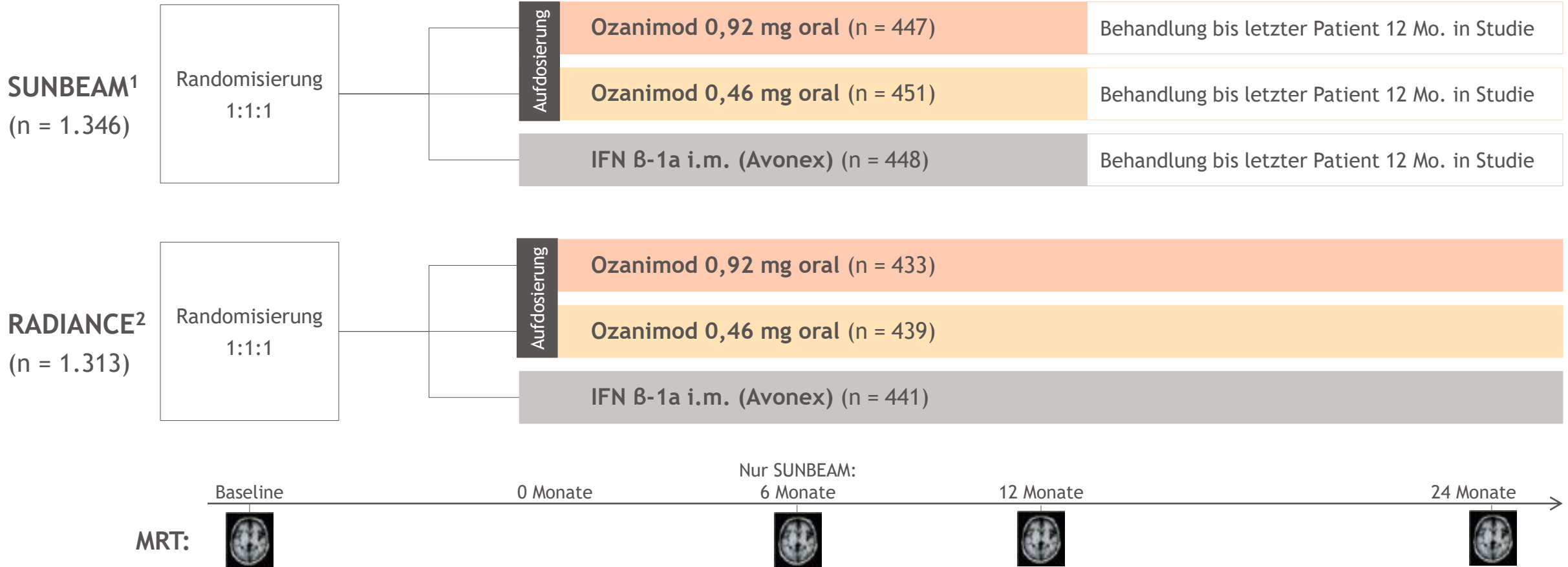
Ponesimod (Ponvory®)

Hochwirksame orale Therapieoptionen für den frühzeitigen Einsatz bei aktiver RRMS



SUNBEAM und RADIANCE: Zwei große Phase-III-Studien mit 2.659 Patienten zum Vergleich von Ozanimod vs. IFN β -1a bei RRMS

Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, doppel-dummy, aktive Kontrollgruppe



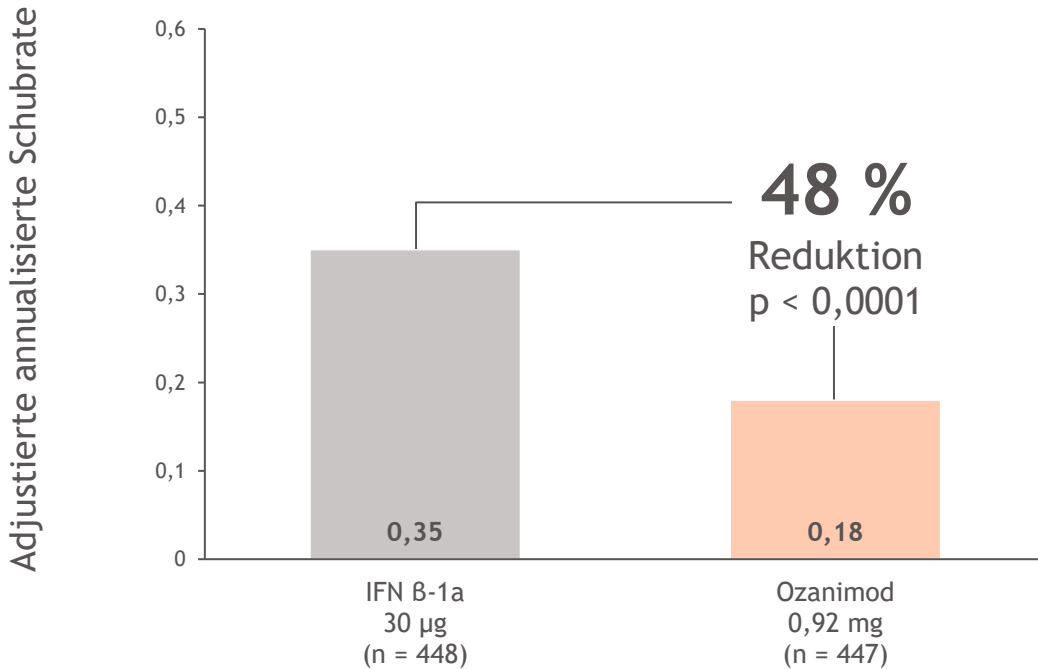
Expanded Disability Status Scale (EDSS): Alle 3 Monate und zum Zeitpunkt eines Schubs. Alle MRT-Analysen wurden von einer verblindeten zentralen Bildgebungseinheit durchgeführt. IFN = Interferon; MRT = Magnetresonanztomografie; RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose; i.m. = intramuskulär.

1) Comi et al. Lancet Neurol. 2019;18(11):1009-20. 2) Cohen et al. Lancet Neurol. 2019;18(11):1021-33.

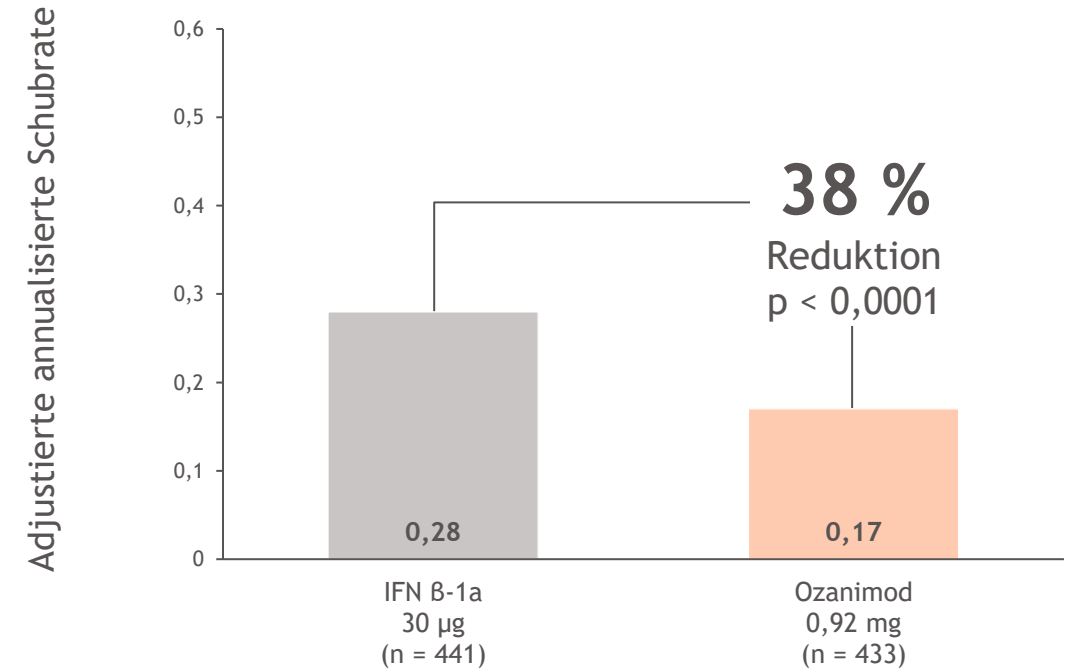
Ozanimod reduzierte signifikant die annualisierte Schubrate¹⁻⁴



SUNBEAM (≥ 1 Jahr)



RADIANCE (2 Jahre)

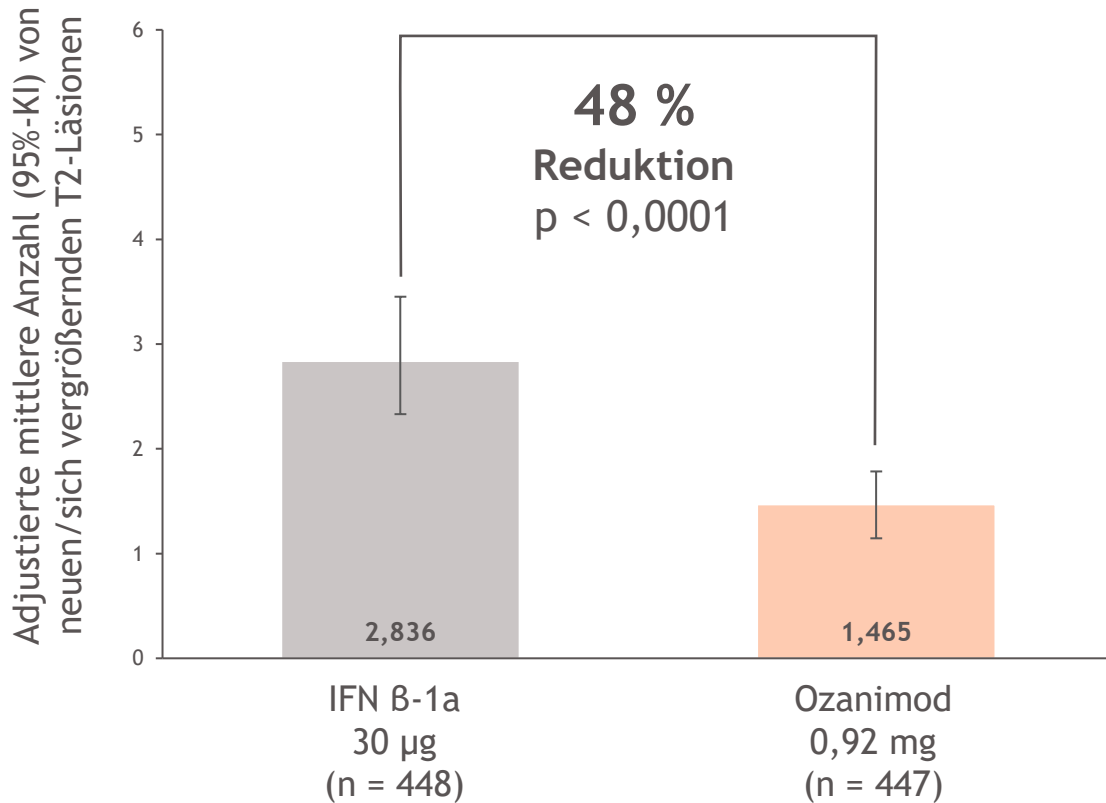


1) Comi G et al. Lancet Neurol. 2019;18(11):1009-1020. 2) Cohen JA et al. Lancet Neurol. 2019;18(11):1021-1033. 3) Comi G et al. AAN 2018 Annual Meeting, Los Angeles, USA; Poster 396. 4) Cohen JA et al. AAN 2018 Annual Meeting, Los Angeles, USA; Poster 410.

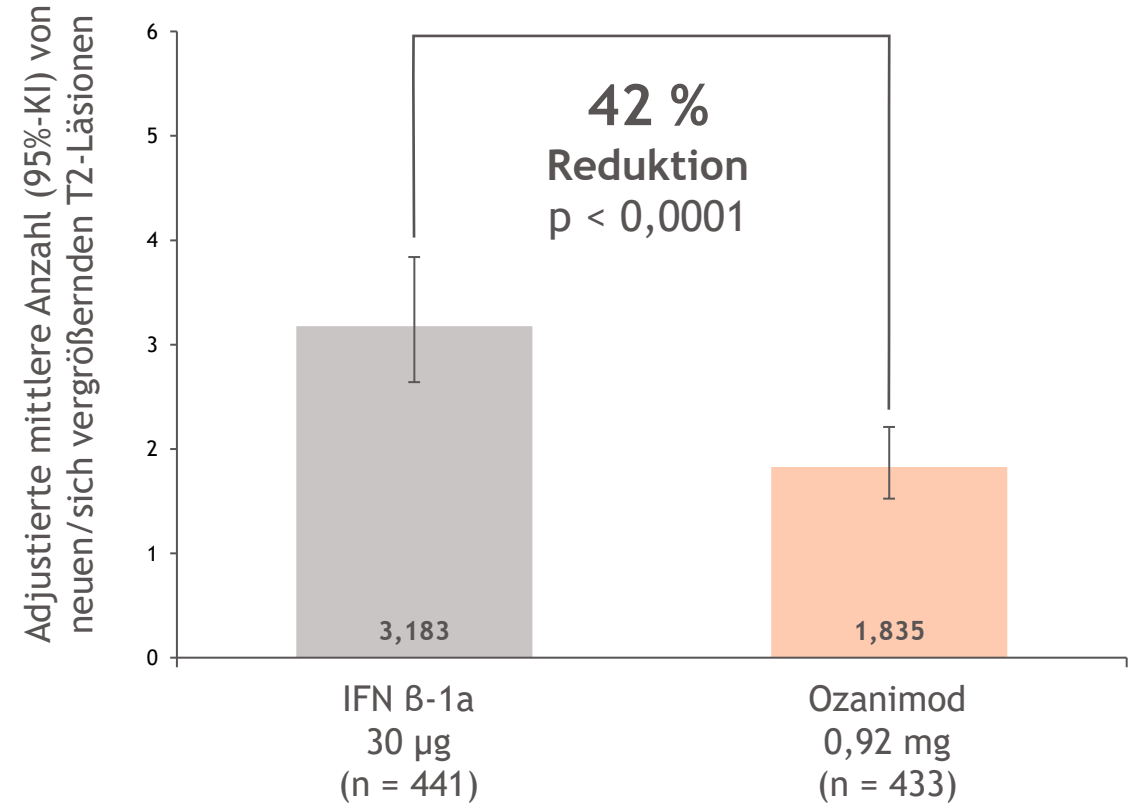
Signifikante Reduktion von neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen unter Ozanimod



SUNBEAM (1 Jahr)¹



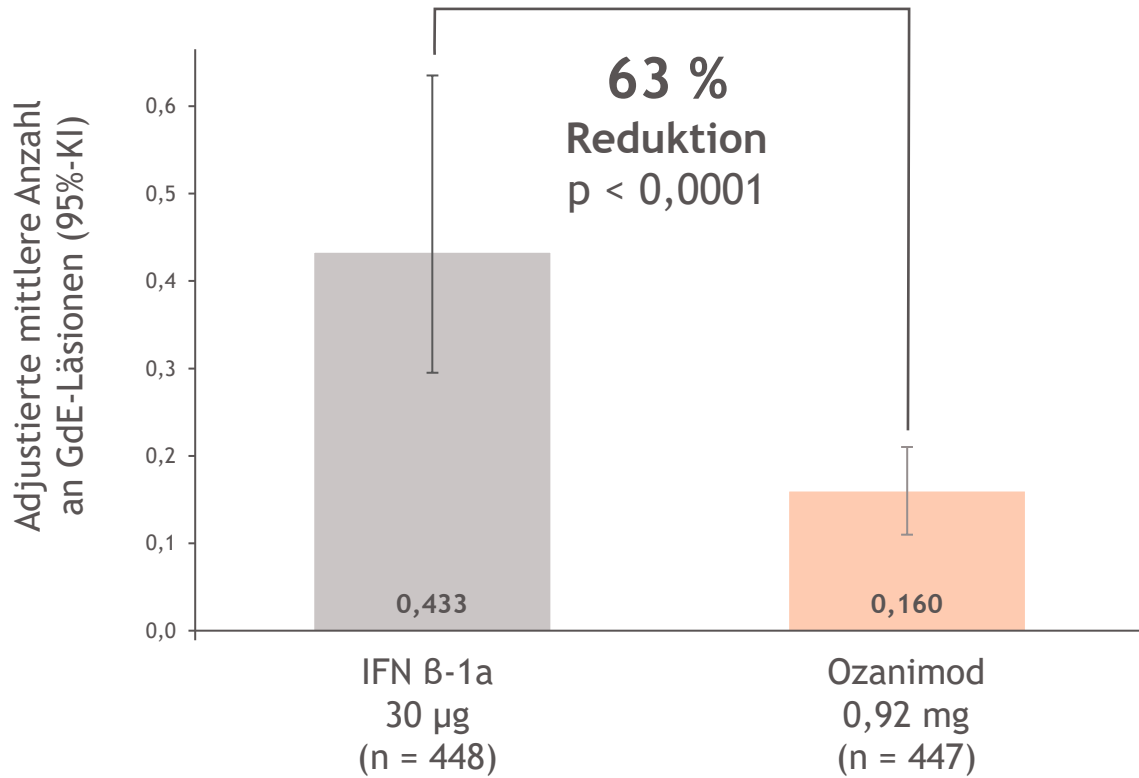
RADIANCE (2 Jahre)²



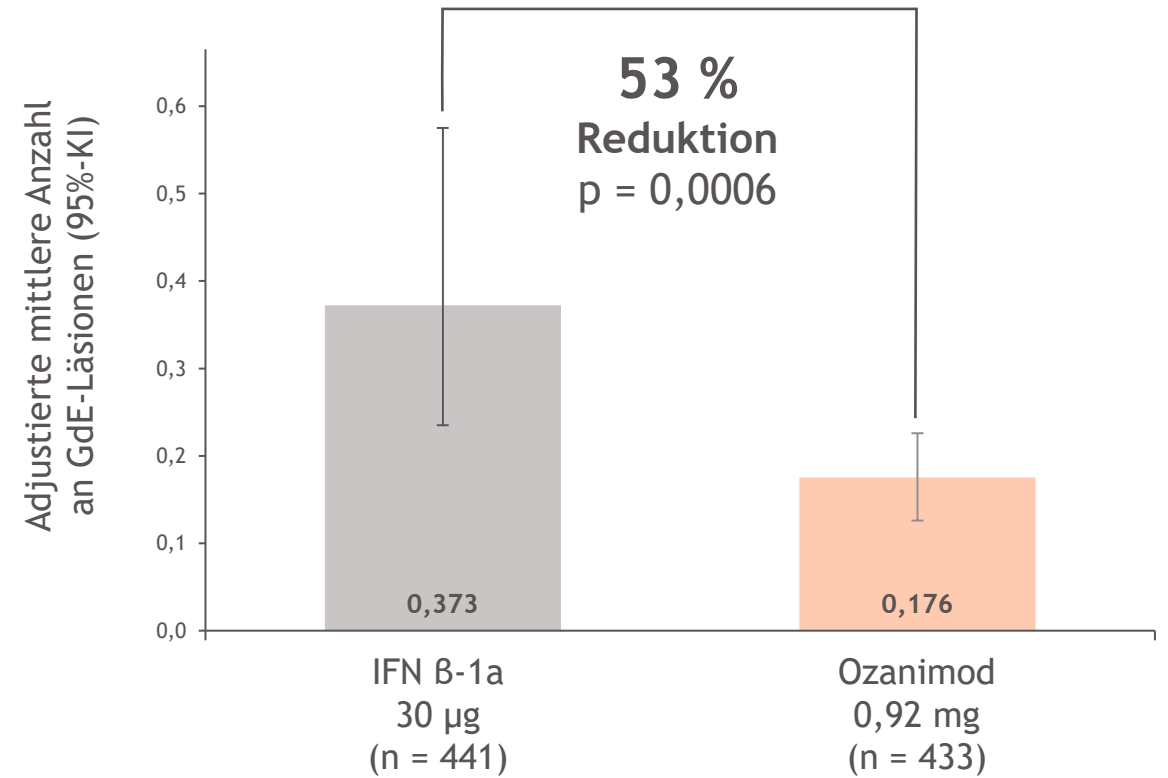
Signifikante Reduktion von GdE-Läsionen unter Ozanimod



SUNBEAM (1 Jahr)¹



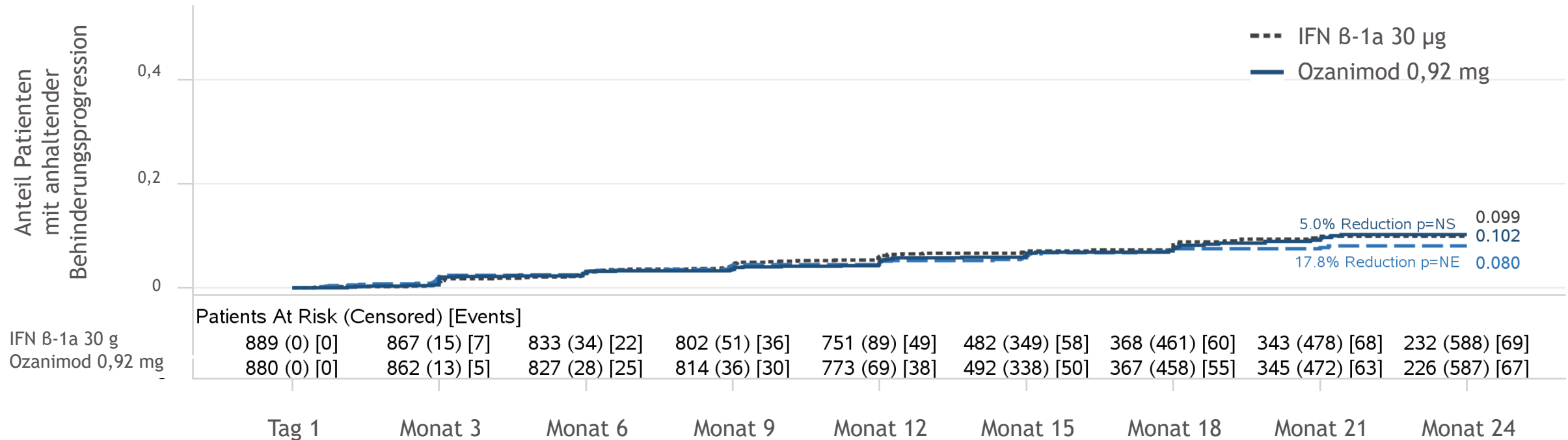
RADIANCE (2 Jahre)²



Geringe Rate an Behinderungsprogression unter Ozanimod¹



Wahrscheinlichkeit einer über 12 Wochen anhaltenden Behinderungsprogression²



Der Anteil Patienten mit einer dauerhaften Behinderungsprogression nahm im Laufe der Behandlung nur langsam zu und lag nach 24 Monaten zwischen 8,0 und 10,2 %.

EDSS = Expanded Disability Status Scale; IFN = Interferon; NS = nicht signifikant; NE = nicht evaluierbar aufgrund des hierarchischen statistischen Analyseverfahrens.

1) Cohen et al. ECTRIMS 2017, Oral Presentation # 280. 2) Zeit bis zur über 3 Monate bestätigten Behinderungsprogression wurde analysiert unter Verwendung der Cox-Regression, angepasst an die Region, das Ausgangsalter und den Ausgangs-EDSS-Score. Geschätzte Anteile basieren auf Kaplan-Meier-Schätzungen. Die Patienten in SUNBEAM verblieben so lange auf Therapie, bis der letzte randomisierte Patient 12 Monate abgeschlossen hatte; durchschnittliche Behandlungsdauer 13,6 Monate.

Ozanimod / Ponesimod: Anwendung Kurzübersicht



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

Empfohlene Dosis:
0,92 mg Ozanimod^a
1 x täglich
(oral, Hartkapsel)

Keine Prä- oder
Begleitmedikation
notwendig

Einnahme zu
einer Mahlzeit oder
unabhängig davon

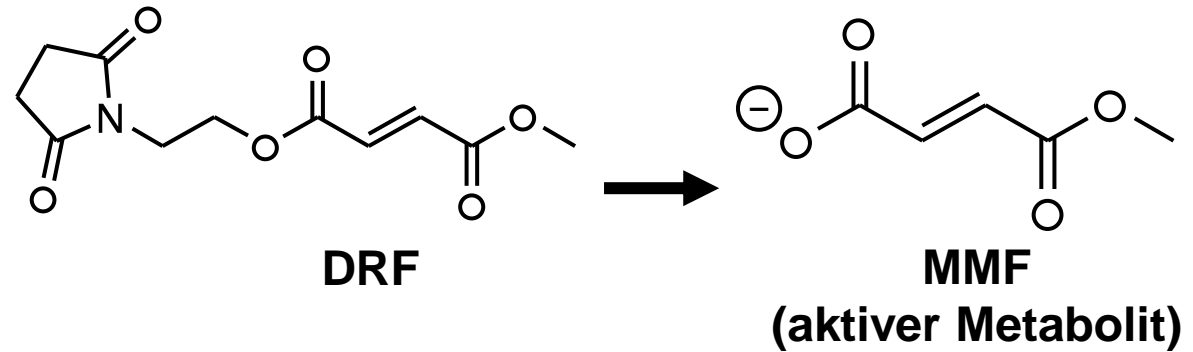
Die meisten Patienten
benötigen keine
kardiale Über-
wachung bei
der Erstdosis.

Keine Geno-typisierung

Kürzere Halbwertszeit /
schnellere Reversibilität

In Kürze zu erwarten: Diroximelfumarat

- Diroximelfumarat (DRF), schnelle präsystemische Hydrolyse zu Monomethylfumarat

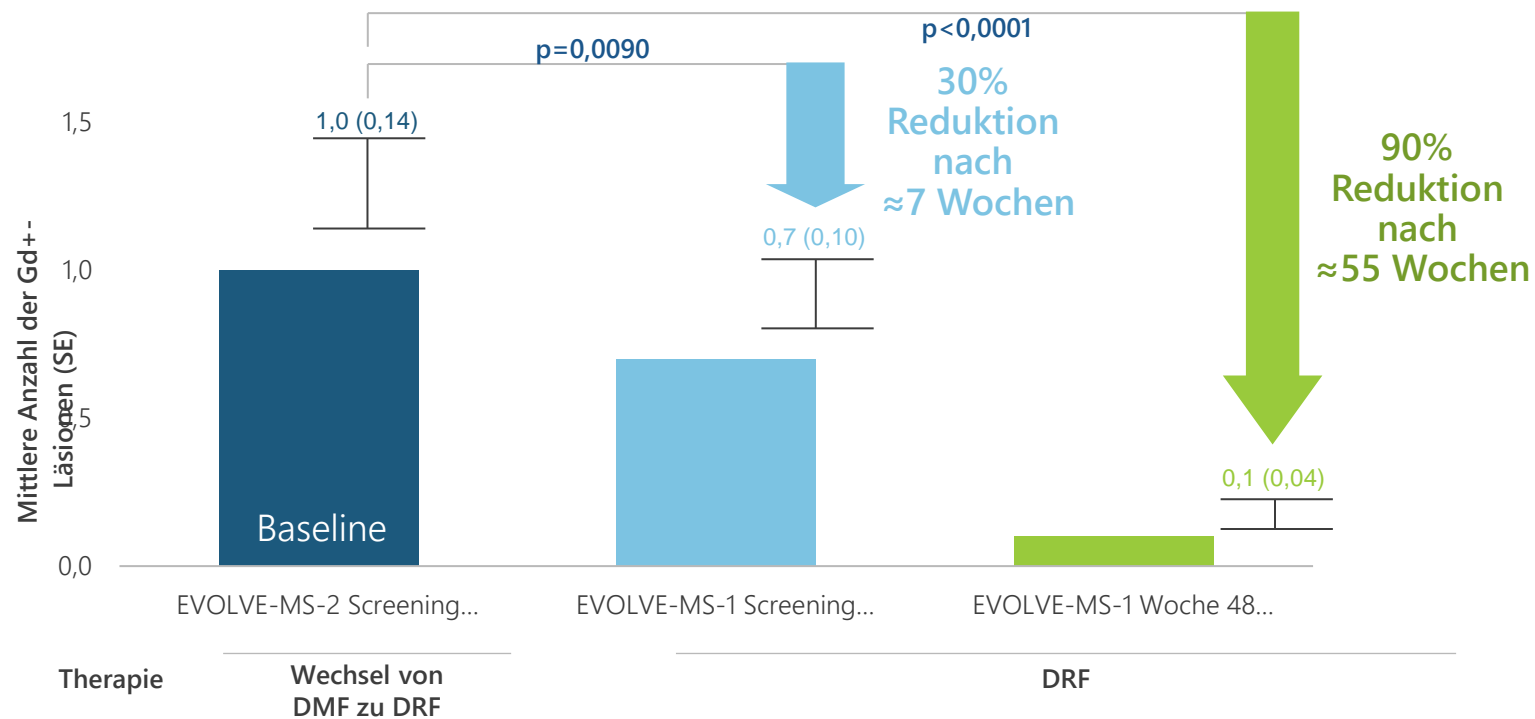


- Niedrigere Inzidenz von GI mit DRF als mit DMF (Therapieabbruch durch GI-Nebenwirkungen < 1% bei DRF-behandelten Patienten*)

Diroximel Fumarate and Dimethyl Fumarate Demonstrate Early Radiological Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Singer BA, Shafer SJ, Arnold DL, et al.

Bei Patienten, die EVOLVE-MS-2 abgeschlossen hatten und anschließend an EVOLVE-MS-1 teilnahmen, war eine signifikante Reduktion der mittleren Anzahl der Gd+-Läsionen zu beobachten



96% der Patienten waren frei von Gd+-Läsionen nach ≈1 Jahr DRF-Therapie

Der Anteil der Patienten ohne Gd+-Läsionen stieg von 70% beim Screening für EVOLVE-MS-2 auf 96% nach ≈55 Wochen DRF-Therapie

314 Patienten

Bis 7. Februar 2020 hatten 314 Patienten EVOLVE-MS-2 abgeschlossen und wurden in EVOLVE-MS-1 aufgenommen; die Anzahl der Gd+-Läsionen wurde beim Screening für EVOLVE-MS-2 und EVOLVE-MS-1 sowie in Woche 48 von EVOLVE-MS-1 untersucht

34,4%

der Patienten der Rollover-Population schlossen die Studie ab

53,8%

sind noch in der Studie

11,8%

brachen die Studie ab^a

^a Reasons for discontinuation from the study included AEs, n = 13; withdrawal by patient, n = 11; lost to follow-up, n = 3; noncompliance with study drug, n = 3; physician decision, n = 3; lack of efficacy, n = 2; pregnancy, n = 1; other, n = 1

Schlussfolgerungen



Die Zwischenauswertung der noch laufenden Studie EVOLVE-MS-1 zeigt, dass die jährliche prozentuale Veränderung des Hirnvolumens in dieser Subgruppe von Patienten mit DRF-Therapie (n=447) $-0,38$ (0,60) in Jahr 1 und $-0,35$ (0,56) in Jahr 2 betrug; dieses ähnelt der Rate bei gesunden Erwachsenen und ist konsistent mit den Beobachtung aus den DMF Studien.

- Etwa **89,3%** der Patienten mit DRF-Therapie blieben über 2 Jahre frei von bestätigter Behinderungsprogression
- In dieser Subgruppe **wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsbefunde beobachtet**
- Die Rate der gastrointestinalen Nebenwirkungen betrug 36,0%, und die Rate der gastrointestinalen Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, betrug 0,2%



In der Pipeline:

BTK Inhibitoren:

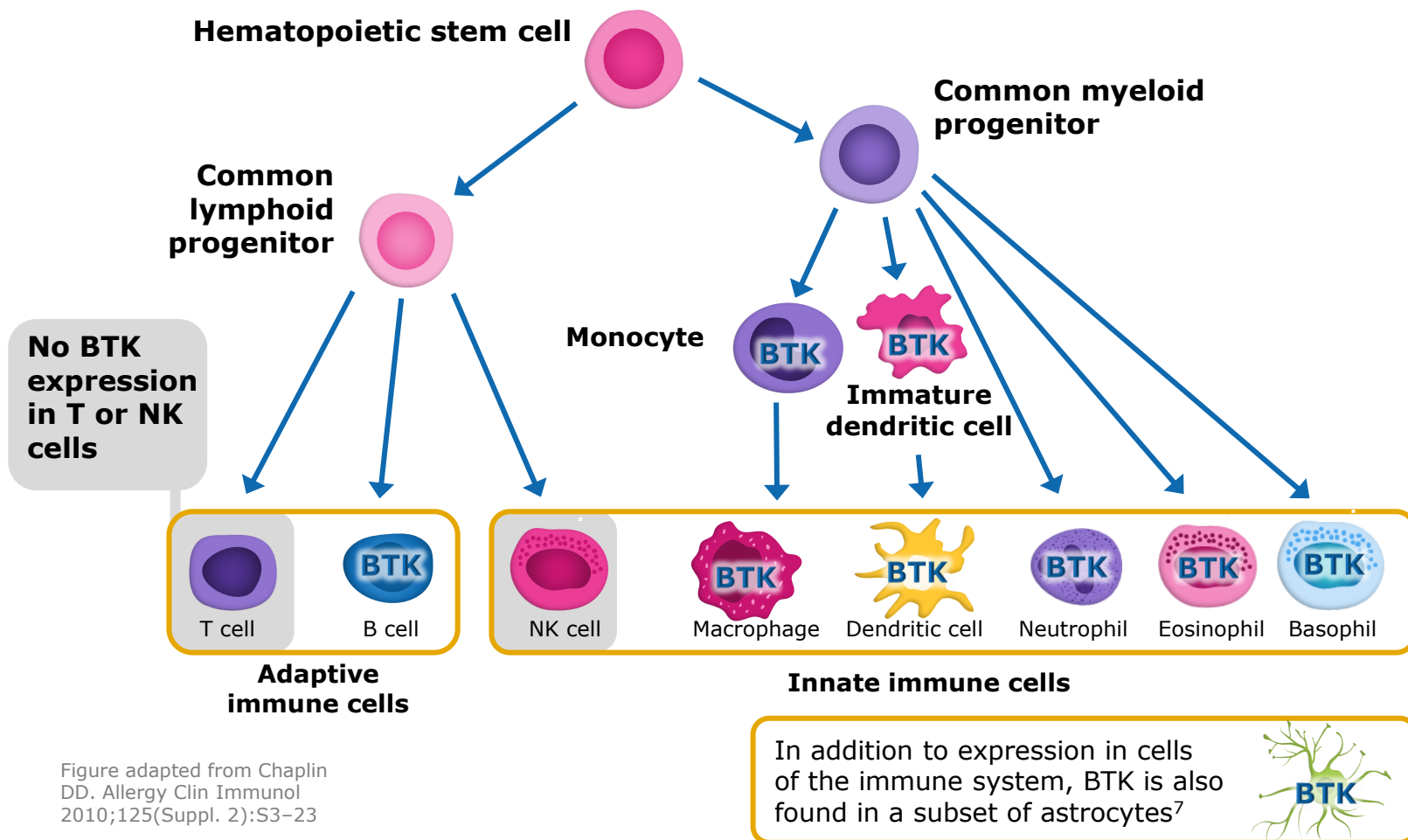
EVOBRUTINIB (Merck)

Tolebrutinib (Sanofi/Genzyme)





Bruton's tyrosine kinase (BTK) is a key enzyme for development and function within lymphoid and myeloid cells in the periphery and CNS^{1,2}



The **BTK protein** is a TEC family kinase that is a key regulator of adaptive and innate immune signaling¹⁻⁴

In mouse models of MS, BTK knockout is associated with improved outcomes and reduced disease severity^{5,6}

BTK inhibition may target multiple autoimmune responses in MS

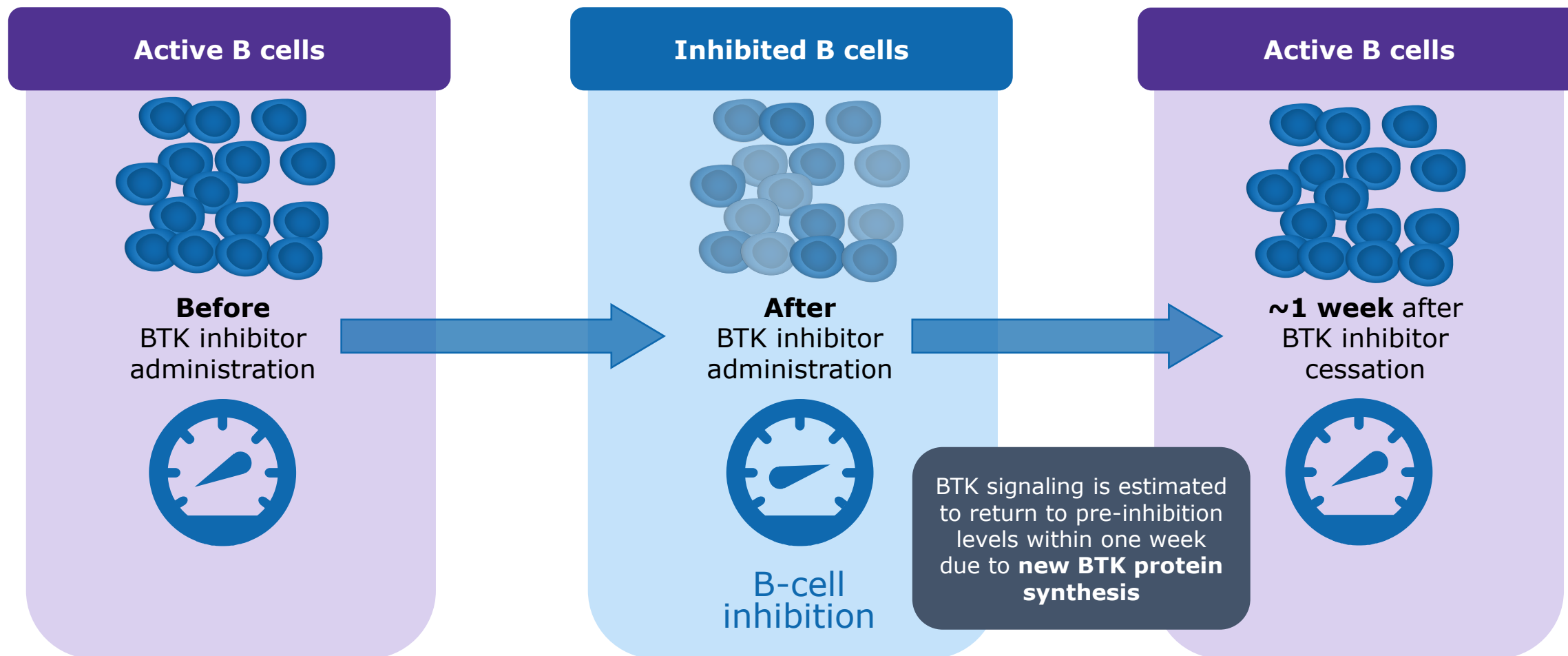
Figure adapted from Chaplin DD. Allergy Clin Immunol 2010;125(Suppl. 2):S3-23

BTK, Bruton's tyrosine kinase; CNS, central nervous system; NK, natural killer; TEC, protein tyrosine kinase gene
 1. Hendriks RW. Nat Chem Biol 2011;7:4-5; 2. López-Herrera G et al. J Leukoc Biol 2014;95:243-50; 3. Crofford LJ et al. Expert Rev Clin Immunol 2016;12:763-73; 4. Alankus YB et al.ECTRIMS 2018 [P557]; 5. Svensson L et al. Eur J Immunol 2002;32:1939-46; 6. Mangla A et al. Blood 2004;104:1191-7; 7. Martin E et al. Brain Plasticity 2020;5:123-33





BTK signaling is estimated to return to pre-inhibition levels within one week^{1,2}



Simplified graphic for illustrative purposes

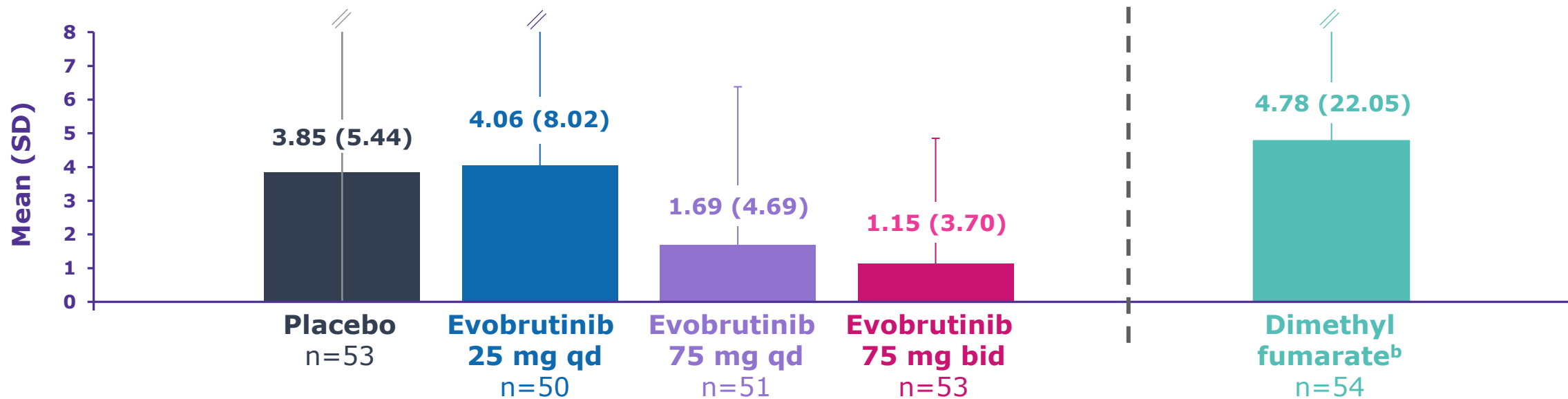
BTK, Bruton's tyrosine kinase

1. Evans EK et al. J Pharmacol Exp Ther 2013;346:219-28; 2. Haselmayer P et al. J Immunol 2019;202:2888-906





Phase II study: Primary endpoint: total number of T1 Gd+ lesions at Weeks 12–24 (mITT)^{1,2}



Lesion rate ratio ^a [95% CI]	1.45 [0.72–2.91]	0.30 [0.14–0.63]	0.44 [0.21–0.93]
Adjusted p-value vs placebo	0.32	0.005	0.06
Unadjusted p-value vs placebo	0.29	0.002	0.03

Adapted from N Engl J Med, Montalban X et al, Placebo-controlled trial of an oral BTK inhibitor in multiple sclerosis, vol. 380, pp 2406–17. Copyright © (2019) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society

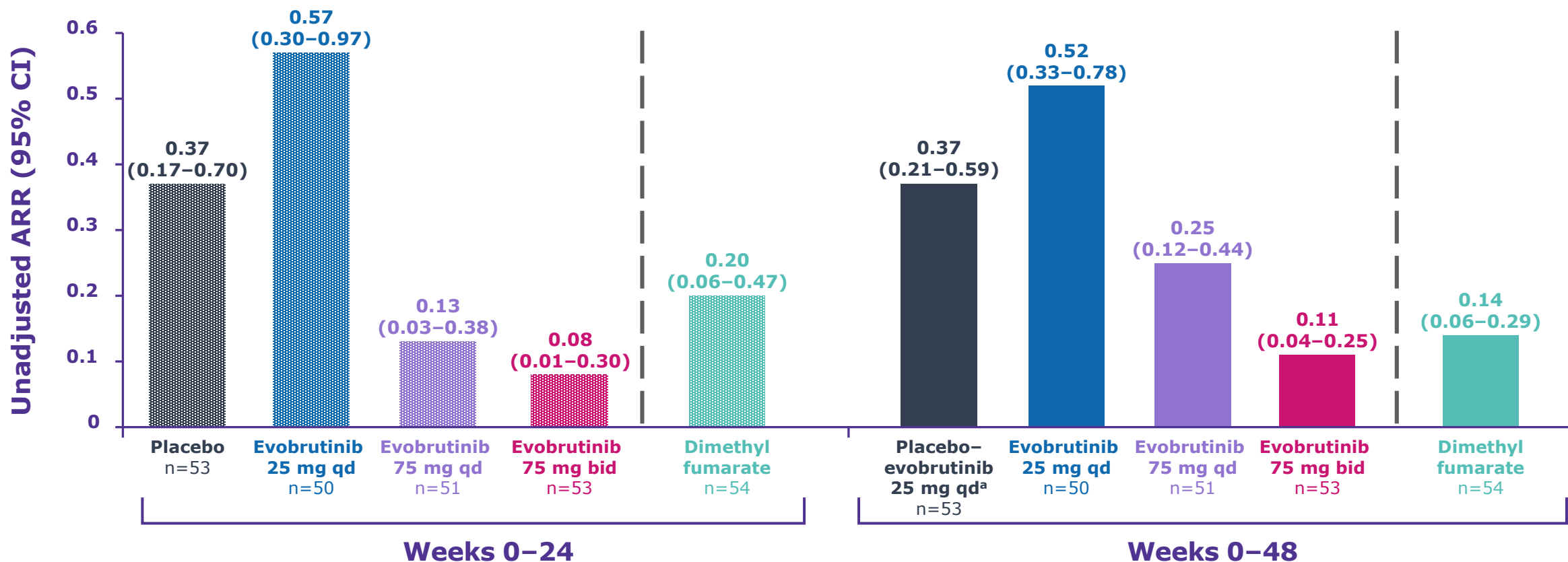
By Week 12, a reduction in the mean number of T1 Gd+ lesions was seen in the evobrutinib 75 mg bid group compared with the placebo group²

^aBased on a negative binomial model for total lesion count (summed over available scans through Week 24) that adjusts for baseline lesion activity. Scans collected within 3 weeks of high-dose corticosteroid use are considered missing. Patients missing all post-baseline scans have total lesion count imputed. p-values are adjusted/unadjusted for multiplicity; ^bOne patient in the dimethyl fumarate group had 46 lesions at baseline and a total of 160 lesions over 3 post-baseline scans and was considered a T1 Gd+ outlier bid, twice daily; CI, confidence interval; Gd+, gadolinium-enhancing; mITT, modified intention-to-treat population; qd, once daily; SD, standard deviation
1. Montalban X et al. N Engl J Med 2019;380:2406–17; 2. Montalban X et al. AAN 2019 [S5.6-004]





Phase II study: ARR at Week 24 and Week 48 (mITT)



Adapted from N Engl J Med, Montalban X et al, Placebo-controlled trial of an oral BTK inhibitor in multiple sclerosis, vol. 380, pp 2406-17. Copyright © (2019) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society

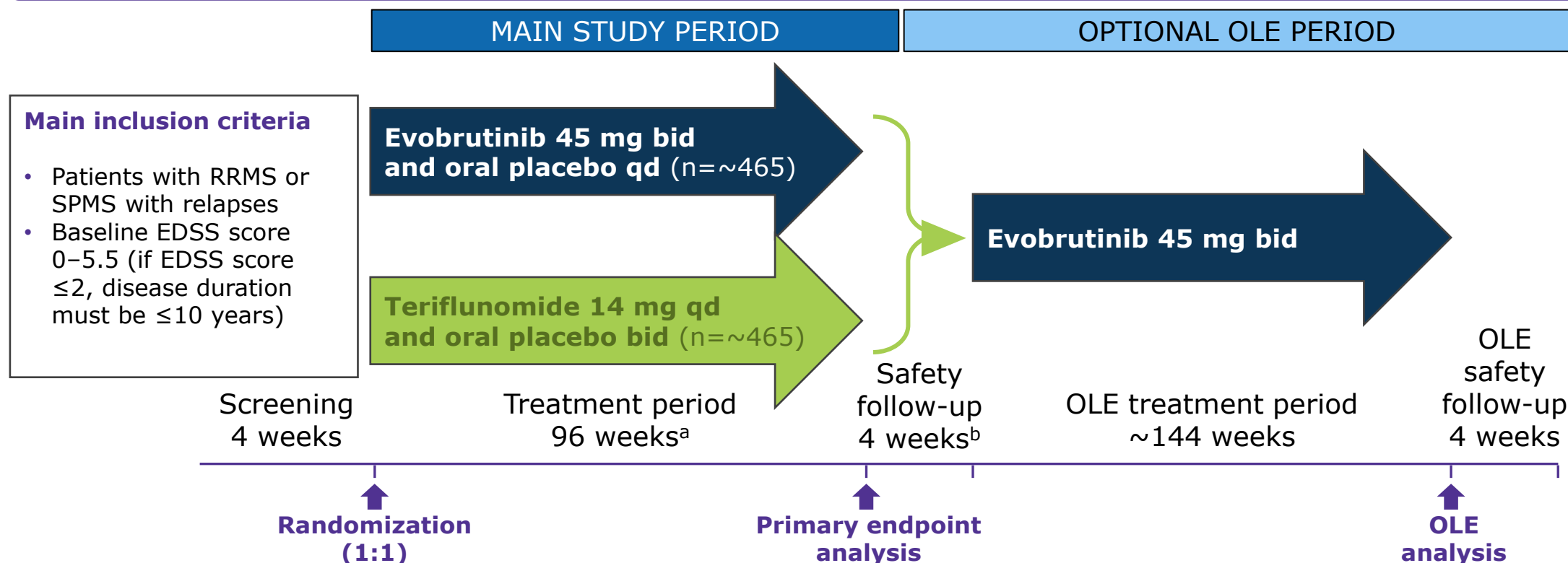
^aPatients switched from placebo to evobrutinib 25 mg qd for the second 24-week treatment period
ARR, annualized relapse rate; bid, twice daily; CI, confidence interval; mITT, modified intention-to-treat population; qd, once daily
Montalban X et al. N Engl J Med 2019;380:2406-17



EVOLUTION RMS Phase III studies trial design: NCT04338022 and NCT04338061¹⁻⁴



Two randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled Phase III studies of oral evobrutinib bid vs oral teriflunomide qd in patients with RMS, with the objective of evaluating efficacy and safety



^aParticipants experiencing initial progression of disability between Weeks 72 and 96 will continue participating in the main study for up to 12 additional weeks. The continuation period will increase the duration of participation to a maximum of 108 weeks; ^bFor participants who do not enter the OLE period, the follow-up/discontinuation visit will be performed 4 weeks after the last study interventions administration. For participants entering the OLE, there will be no 4-week follow-up period between the main study and the OLE bid, twice daily; EDSS, Expanded Disability Status Scale; OLE, open-label extension; RMS, relapsing MS; RRMS, relapsing-remitting MS; qd, once daily; SPMS, secondary progressive MS
1. US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338022> [Accessed April 30, 2020]; 2. US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338061> [Accessed April 30, 2020]; 3. Montalban X et al. AAN 2020 [P9.008]; 4. Data on File





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Kontakt: phil.albrecht@gmail.com