DISEASE MODIFYING THERAPIES FOR MULTIPLE SCLEROSIS

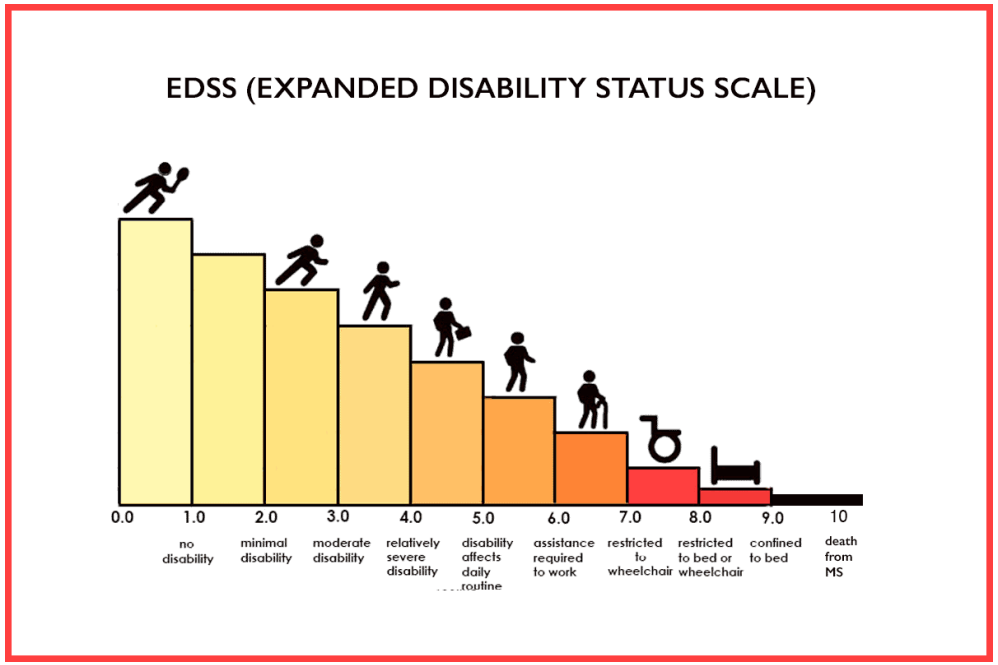
R3 Trinapat Wonganan

R3 Weasarat Jirasophon

Indication for using DMT in MS patients

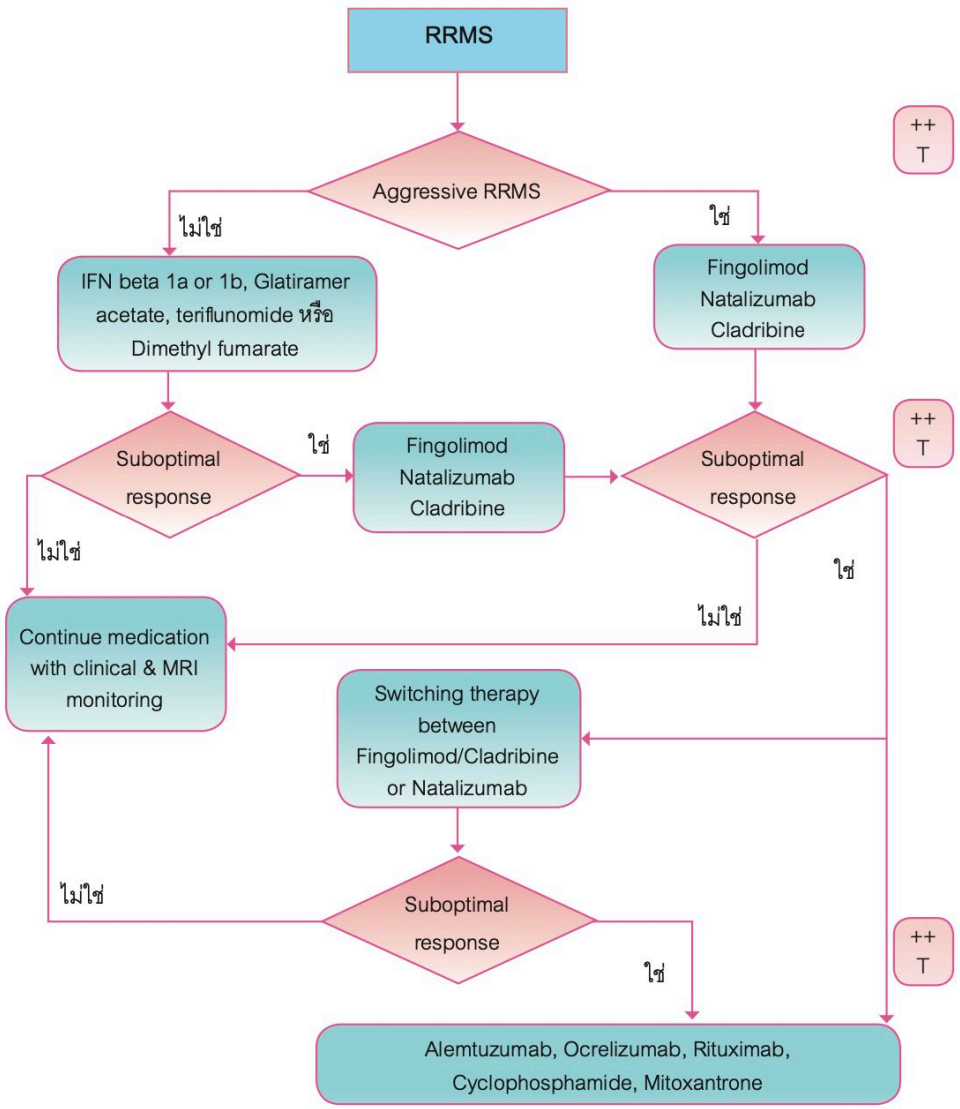
- Relapsing remitting MS
- Relapse ≥ 2 in 2 years
- EDSS ≤ 5.5 (At 3 months post relapse)
- Non pregnant, no plan for pregnancy
- Not progressive MS

*Severity interfere with ADL



Thai Clinical Practice guideline : MS and NMOSD 2018

แผนภูมิที่ 7 การรักษา Relapsing-remitting multiple sclerosis



Aggressive RRMS

- Relapse ≥ 2 in1 year with
  Brain MRI : Gd ≥ 2 lesions or T2w > 9 lesions
  OR
- Spinal MRI : T2w ≥ 2 lesions

Suboptimal response : 2 of 3

- Clinical relapse (disabling ADL)
- Disease progression (At 3 months post relapse)
  ↑ EDSS 1.5 (baseline EDSS 0) or
  ↑ EDSS 1.0 (baseline EDSS 1-5) or
  ↑ EDSS 0.5 (baseline EDSS 5.5) or
- New MRI lesion : ≥2 T2w or ≥1 Gd lesion

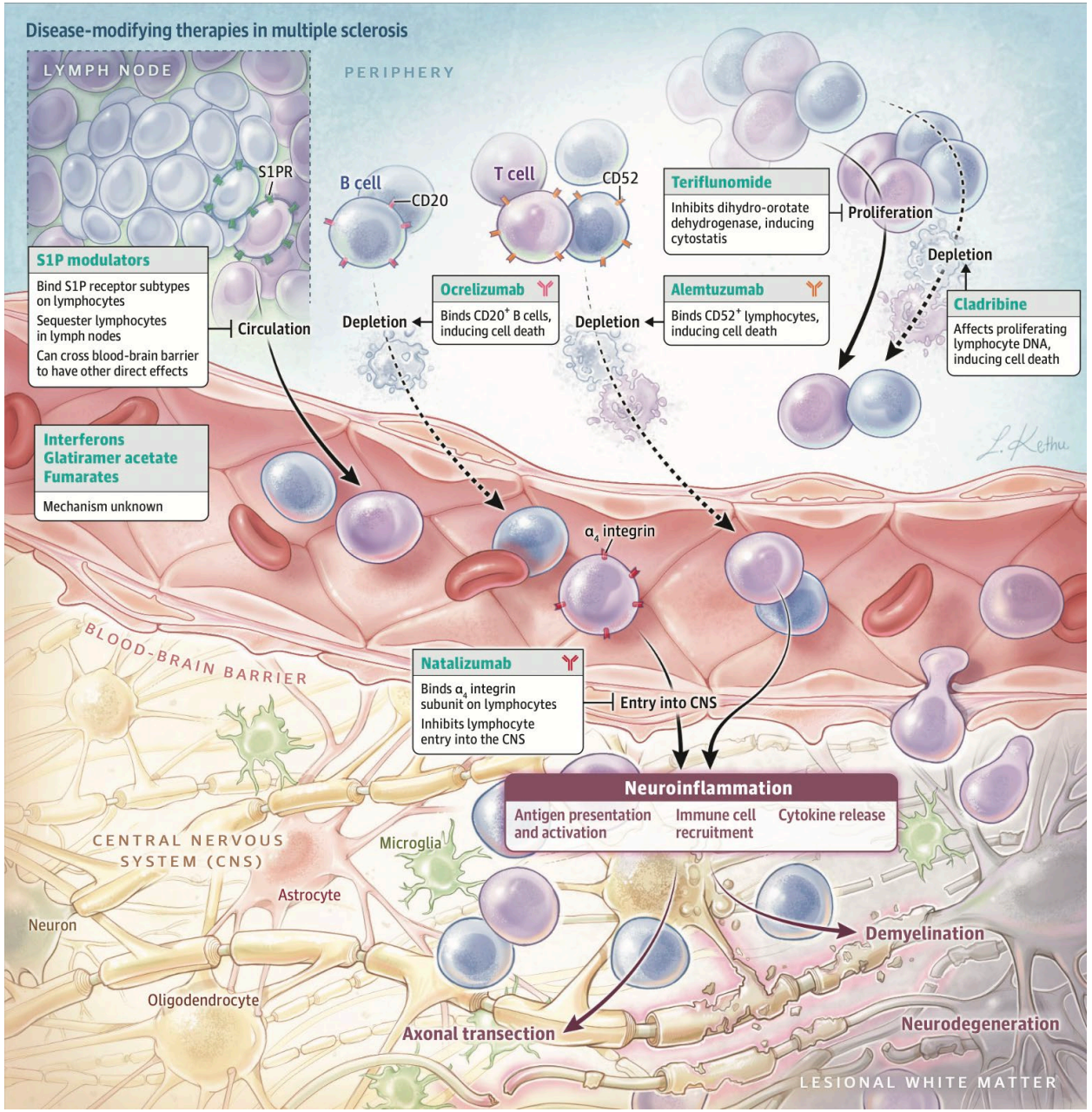
Thai Clinical Practice guideline : MS and NMOSD 2018

Thai Clinical Practice Guideline 2018

Level of therapy	Level of pharmacological agent	Relapsing remitting active MS*	Aggressive relapsing remitting MS*	Secondary progressive MS with relapses
Initial Therapy	First-line	Interferon beta/ Glatiramer acetate*/ Teriflunomide/ Dimethyl fumarate*	Fingolimod/ Natalizumab/ Cladribine*	Interferon beta
Escalation Therapy	Second-line	Fingolimod/ Natalizumab/ Cladribine*	Fingolimod/ Natalizumab/ Cladribine*	Ocrelizumab* Cyclophosphamide/ Mitoxantrone
	Third-line	Alemtuzumab/ Ocrelizumab*/ Cyclophosphamide/ Rituximab/ Mitoxantrone	Alemtuzumab/ Ocrelizumab*/ Cyclophosphamide/ Rituximab/ Mitoxantrone	

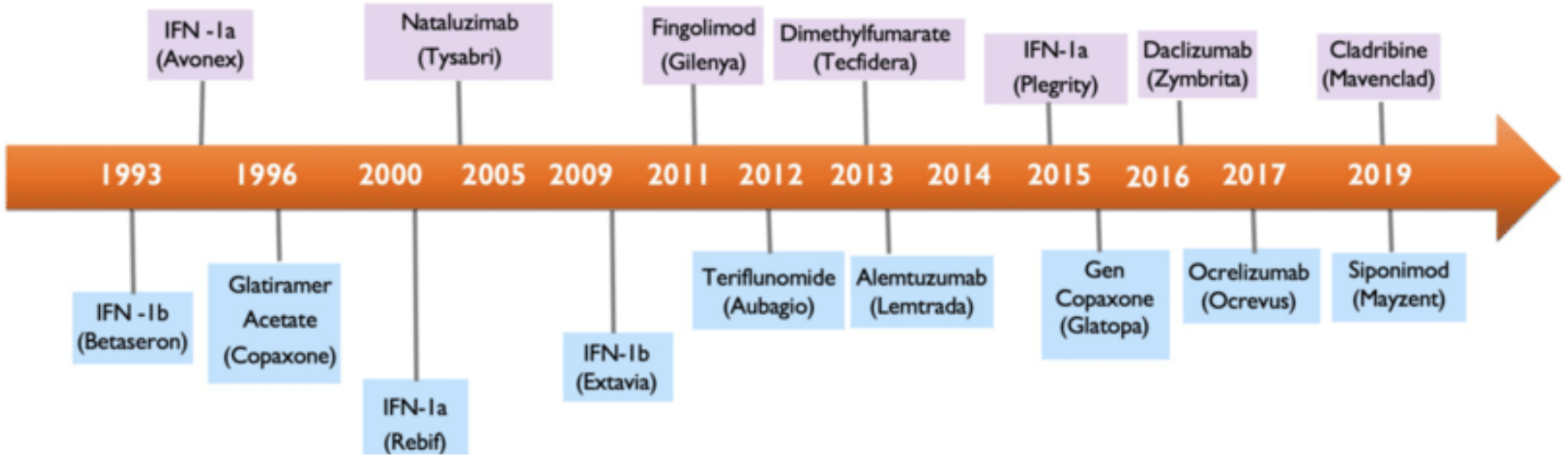
Thai Clinical Practice guideline : MS and NMOSD 2018

D
M
T



McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. JAMA. 2021;325(8):765.

DMT



Melamed E and Lee MW (2020) Multiple Sclerosis and Cancer: The Ying-Yang Effect of Disease Modifying Therapies. Front. Immunol. 10:2954.

Interferons beta

- Recombinant products with an amino acid sequence that is nearly identical to human IFN beta-1
- Interferon beta-1a and Interferon beta-1b
- Mechanism : Increased expression of the immunoregulatory cytokine interleukin 10, increased circulating soluble VCAM-1, increased suppressor T-cell activity, reduced proinflammatory cytokine production (interferon gamma, TNF, lymphotoxin), and decreased antigen presentation to T cells.
- Subtype of MS : CIS, RRMS, active SPMS

Interferons beta

Interferon beta-1a (Avonex^{R} , weekly injection)

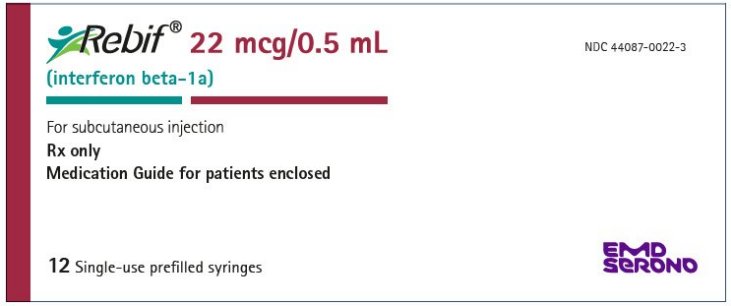
Subcu IFN beta-1a (Rebif^{R}, thrice weekly injection)

Subcu IFN beta-1b (Betaseron^{R} and Extavia^{R}, alternate day injection)

Disease-modifying therapy	Pregnancy category	Neutralizing antibodies[b]	Routine monitoring	Adverse events	Evaluation and management strategies
Interferon beta preparations	Non-teratogenic, Safe to breast feed	Yes	Baseline and regular CBC, LFTs TSH	Injection-site reactions	Dose titration, topical methods (eg, ice); usually self-limited
				Flu-like symptoms	Dose titration, NSAIDs/acetaminophen, usually self-limited
				LFT elevation >5x	Review other potential hepatotoxic medications, consider temporary interferon beta suspension, rechallenge at lower dose
			WBC<3000, Neutrophil <1500	Leukopenia	Lower dose or temporarily discontinue drug and then rechallenge
				Depression	Consider psychiatric evaluation and antidepressant therapy; if severe, consider discontinuing interferon beta

Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. Mayo Clinic Proceedings. 2014;89(2):225–40.

Interferons beta



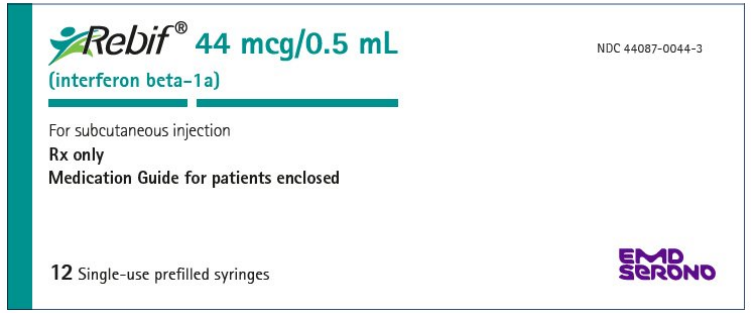


Table 1: Titration Schedule for a 22 mcg Prescribed Dose*

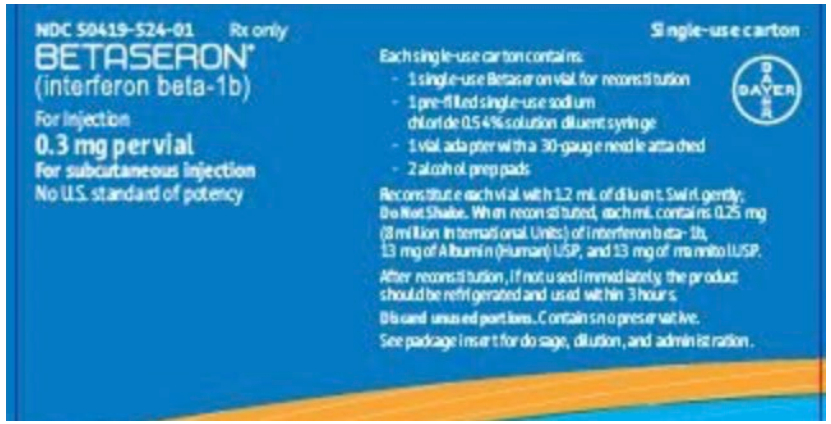
Week of Use	Syringe to Use	Amount of syringe
Week 1 Titration	8.8 mcg syringe	Use half of syringe
Week 2 Titration	8.8 mcg syringe	Use half of syringe
Week 3 Titration	22 mcg syringe	Use half of syringe
Week 4 Titration	22 mcg syringe	Use half of syringe
Week 5 and on	22 mcg syringe or autoinjector	Use full syringe or autoinjector

* Only prefilled syringes can be used to titrate to the 22 mcg Prescribed Dose

Table 2: Titration Schedule for a 44 mcg Prescribed Dose*

Week of Use	Syringe or Autoinjector to Use	Amount of syringe or autoinjector
Week 1 Titration	8.8 mcg syringe or autoinjector	Use full syringe or autoinjector
Week 2 Titration	8.8 mcg syringe or autoinjector	Use full syringe or autoinjector
Week 3 Titration	22 mcg syringe or autoinjector	Use full syringe or autoinjector
Week 4 Titration	22 mcg syringe or autoinjector	Use full syringe or autoinjector
Week 5 and on	44 mcg syringe or autoinjector	Use full syringe or autoinjector

* Prefilled syringes or autoinjectors can be used to titrate to 44 mcg Prescribed Dose



	BETASERON Dose[1]	Percentage of recommended dose	Volume
Weeks 1-2	0.0625 mg	25%	0.25 mL
Weeks 3-4	0.125 mg	50%	0.5 mL
Weeks 5-6	0.1875 mg	75%	0.75 mL
Week 7 and thereafter	0.25 mg	100%	1 mL

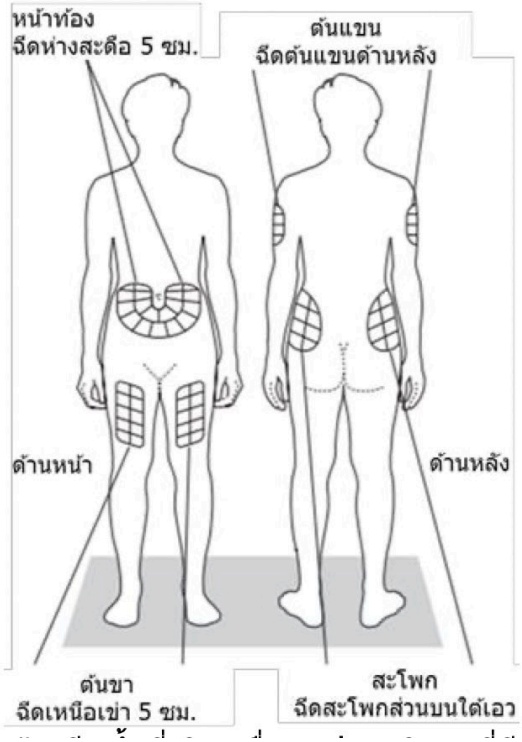
1. Dosed every other day, subcutaneously

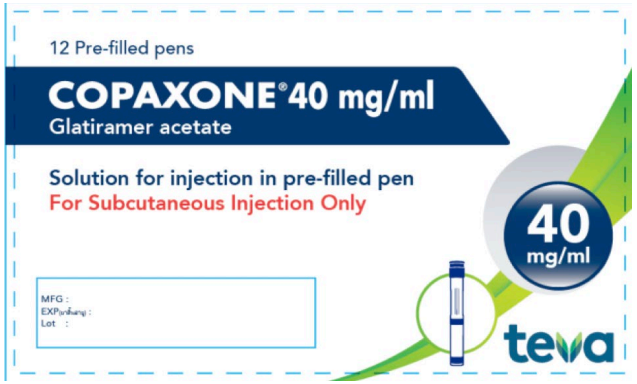
Amino acid copolymer : Glatiramer acetate

- Random polypeptide based on the amino acid sequence of a myelin protein.
- Mechanism : Glatiramer acetate may alter T cells toward a less inflammatory Th2 subtype, Enhancement of regulatory T cells.
- Subtype of MS : CIS, RRMS, active SPMS
- Safe for women to take at the time of conception and throughout pregnancy with no increased risk of teratogenicity or fetal loss, and it is safe to use while breastfeeding.

Amino acid copolymer : Glatiramer acetate

- Copaxone[R]
- Subcutaneous injection 20 mg daily or 40 mg thrice a week
- Adverse effect : Injection site reaction, post-injection reaction, skin necrosis(rare)
- No required baseline testing and monitoring
- No associations with opportunistic infections or cancer.





5.2 อาการที่<u>ไม่จำเป็นต้องหยุดยา</u> แต่ถ้ามีอาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์

- หน้าแดง
- ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว
- ติดเชื้อ มีไข้หวัด
- ซึมเศร้า การพูดผิดปกติ กลืนลำบาก
- เห็นภาพซ้อน การมองเห็นและการได้ยินผิดปกติ
- ปวดหัว ปวดข้อ ปวดหลัง ปวดคอ
- อาเจียน
- ระคายเคือง แดง ปวด คัน บวม อักเสบบริเวณที่ฉีด

"<u>ไม่จำเป็น</u>ต้องหยุดยา แต่ถ้ามีอาการ<u>รุนแรง</u>ให้ไปพบแพทย์"

Fumarate: Dimethyl fumarate

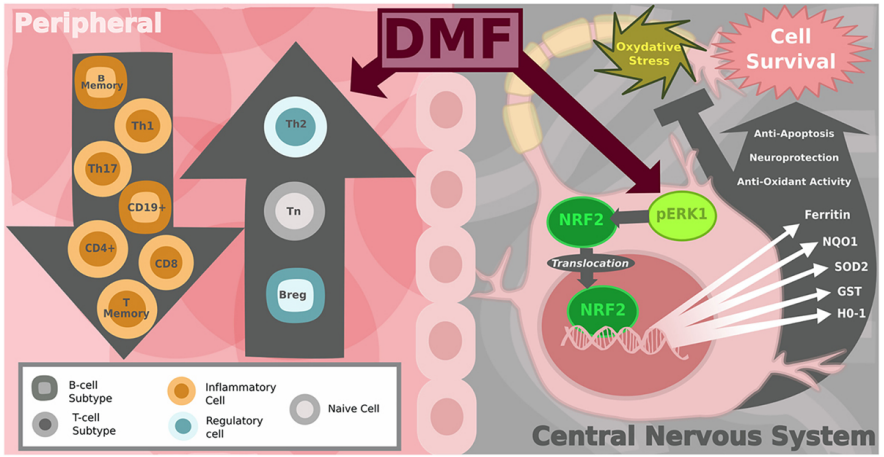
- Mechanism : Activates nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway

  Peripheral action > reduction in memory T-cells and a shifted balance toward less pro-inflammatory

  Th1/Th17 cells and more anti-inflammatory Th2 cells

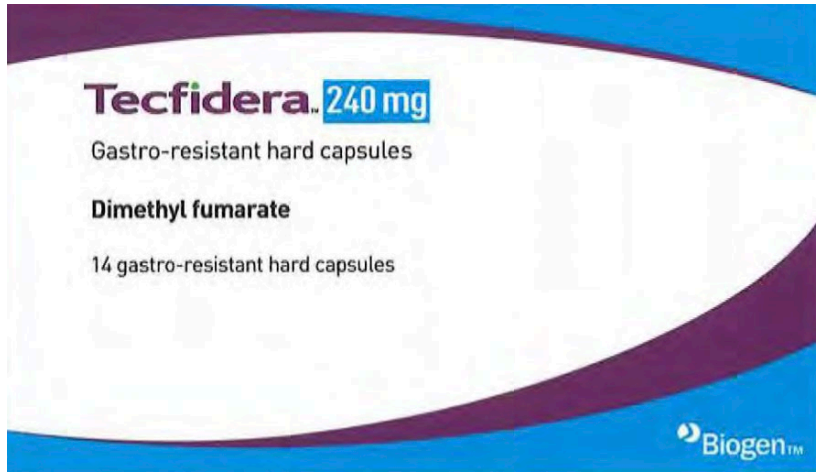
  CNS action > protect neural stem cells from oxidative damage via Nrf2-ERK1/2 MAPK pathway

- Subtype of MS : CIS, RRMS, active SPMS



Fumarate: Dimethyl fumarate

- Tecfidera[R] 240 mg po bid
- Adverse effects: skin flushing, GI intolerance, lymphopenia, PML(rare)
- Lab monitoring: Baseline CBC,LFT,Cr and periodic CBC q 3 months
- Pregnancy should be avoided

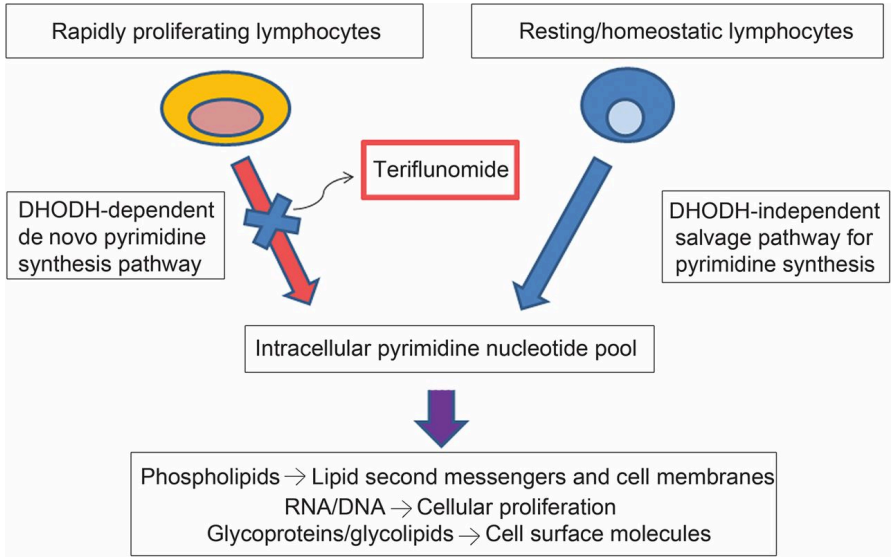


3.1 ขนาดและวิธีใช้

- **ควรใช้ยาตามคำแนะนำของแพทย์หรือ เภสัชกรเท่านั้น** เพราะขนาดและระยะเวลาในการใช้ยานี้ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรค
- กินยาในขนาด **120 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง** ใน 7 วันแรก แล้วเพิ่มเป็นขนาด **240 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง**
- **กลืนยาทั้งเม็ด**พร้อมน้ำ อย่าแบ่ง บด ละลาย ดูด หรือเคี้ยวยา เนื่องจากอาจทำให้ผลข้างเคียงบางอย่างเพิ่มขึ้นได้
- **กินยาพร้อมอาหาร** อาจช่วยลดผลข้างเคียงที่พบบ่อยมากจากยานี้ได้

Pyrimidine synthesis inhibitor: Teriflunomide

- Active metabolite of leflunomide
- Mechanism :Inhibits dihydroorotate dehydrogenase, thereby inhibiting lymphocyte proliferation
- Subtype of MS : CIS, RRMS, active SPMS
- Adverse effects: Headache, alopecia, peripheral neuropathy, hepatotoxicity, teratogenicity



Constantinescu, et al. The International MS Journal 2008;15:62–68

Pyrimidine synthesis inhibitor: Teriflunomide

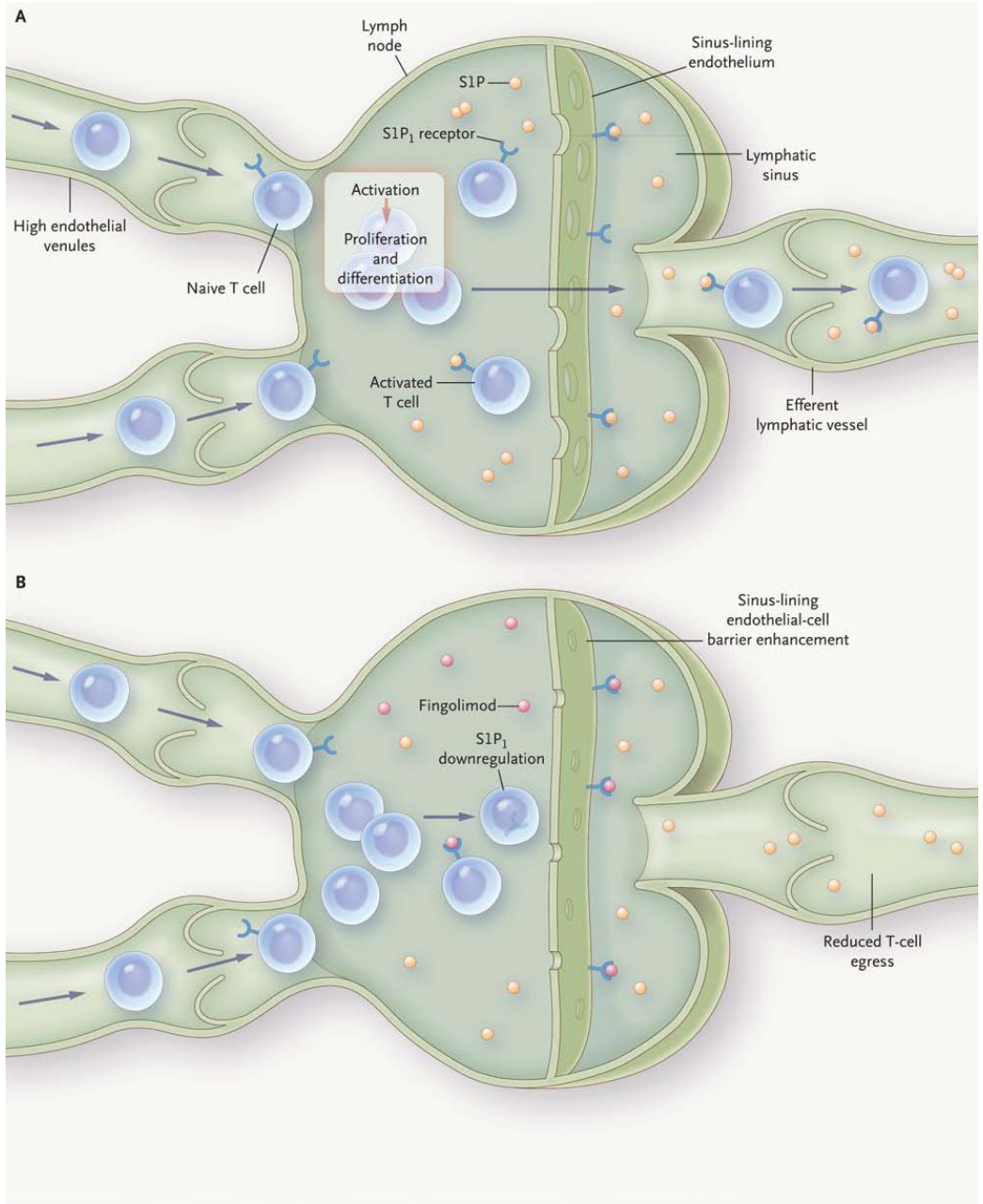
- Aubagio[R] (14 mg) 1 tab daily

สิ่งที่ต้องทำก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยยา Teriflunomide:

- ☐ มีการวัดระดับความดันโลหิต
- ☐ มีการประเมินระดับเอนไซม์ตับ Alanine aminotransferase (ALT/ SGPT)
- ☐ มีการตรวจ CBC (จำนวนเม็ดเลือดทุกชนิด รวมถึงความแตกต่างของจำนวนเม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด)
- ☐ ห้ามใช้ยา Teriflunomide ในสตรีมีครรภ์ แนะนำให้ตรวจคัดกรองเพื่อแยกภาวะการตั้งครรภ์ก่อนด้วย urine pregnancy test หรือ serum beta-HCG (preferable)

สิ่งที่ควรติดตามในระหว่างการรักษาด้วยยา Teriflunomide:

- ☐ มีการวัดระดับความดันโลหิตเป็นระยะ
- ☐ ควรมีการวัดประเมินระดับเอนไซม์ตับ Alanine aminotransferase (ALT/ SGPT) ทุก ๆ 2 สัปดาห์ต่อเนื่อง 6 เดือน หลังจากนั้นติดตามทุก 2 เดือน ถ้า SGPT สูงขึ้น 2-3 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติ จะต้องติดตามทุกสัปดาห์
- ☐ มีการตรวจ CBC ซึ่งขึ้นอยู่กับอาการ และอาการแสดง (เช่น มีการติดเชื้อ) ในระหว่างการรักษา
- ☐ แนะนำให้ผู้ป่วยและคู่สมรสคุมกำเนิดระหว่างได้รับยา
- ☐ ถ้าผู้ป่วยต้องการตั้งครรภ์ ต้องตรวจระดับยาในเลือด ถ้ายังคงสูงกว่า 0.02 มก/ลิตร ให้เข้ากระบวนการเร่งการกำจัดยาเนื่องจากผู้ป่วยบางราย ยายังคงอยู่ได้กระแสเลือดได้นานถึง 2 ปีถ้าปล่อยให้ระดับยาลดลงเอง



Sphingosine-1-phosphate inhibitors (S1P inhibitors)

- Afferent naïve T-cells migrate through lymph nodes, are activated and egress through an S1P-S1P1 receptor gradient (Low in LN, High in circulation)

>> Migration of lymphocytes from lymph node into circulation

- Initially act as agonist >> Functional antagonist >> Receptor internalization

Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Jan 26;366(4):339-47.

Sphingosine-1-phosphate inhibitors (S1P inhibitors)

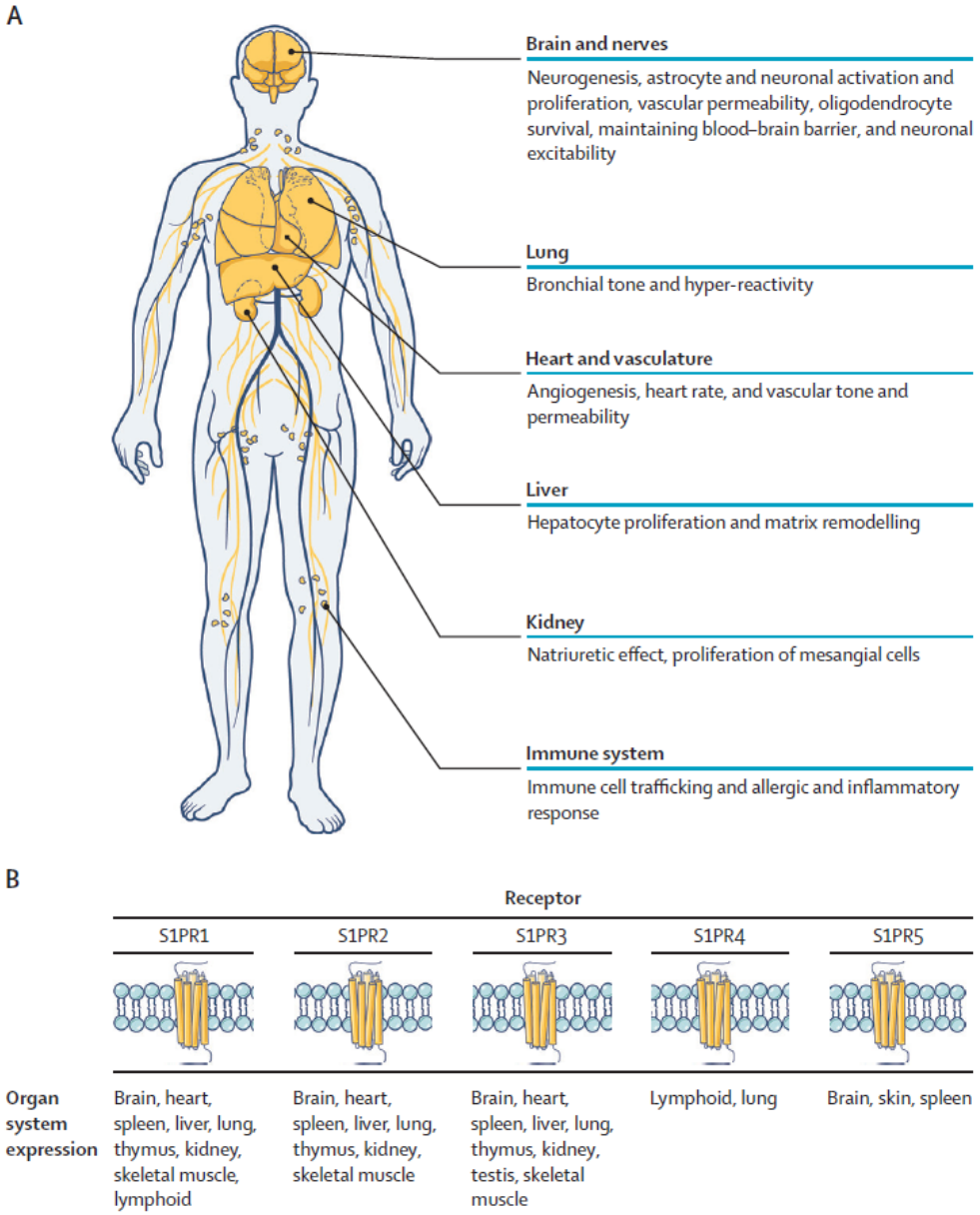
	S1PR1	S1PR2	S1PR3	S1PR4	S1PR5
Fingolimod	+	–	+	+	+
Siponimod	+	–	–	–	+
Ozanimod	+	–	–	–	+
Ceralifimod	+	–	–	–	+
Ponesimod	+	–	–	–	–

Fingolimod (Gilenya) 0.5 mg OD

Siponimod (Mayzent) 2 mg OD

Ozanimod (Zeposia) 0.92 mg OD

Ponesimod 20 mg OD



McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. Lancet. 2021 Sep 25;398(10306):1184-1194.

Fingolimod (FDA approved in 2010)

- Children age 10 and older
- Reduction of annualized relapse rate 54%
- Mechanism: Lymphocyte unable to migrate out of lymphoid tissue; may have direct effects in centra; nervous system (CNS)
- Monitoring: CBC, LFT, Ophthalmology, Dermatology, blood pressure
- Side effects: Headache, Transaminitis, Backpain, Hypertension
- Serious side effect: Infections, PML, Macular edema, PRES, Bradycardia, heart block, Respiratory effects

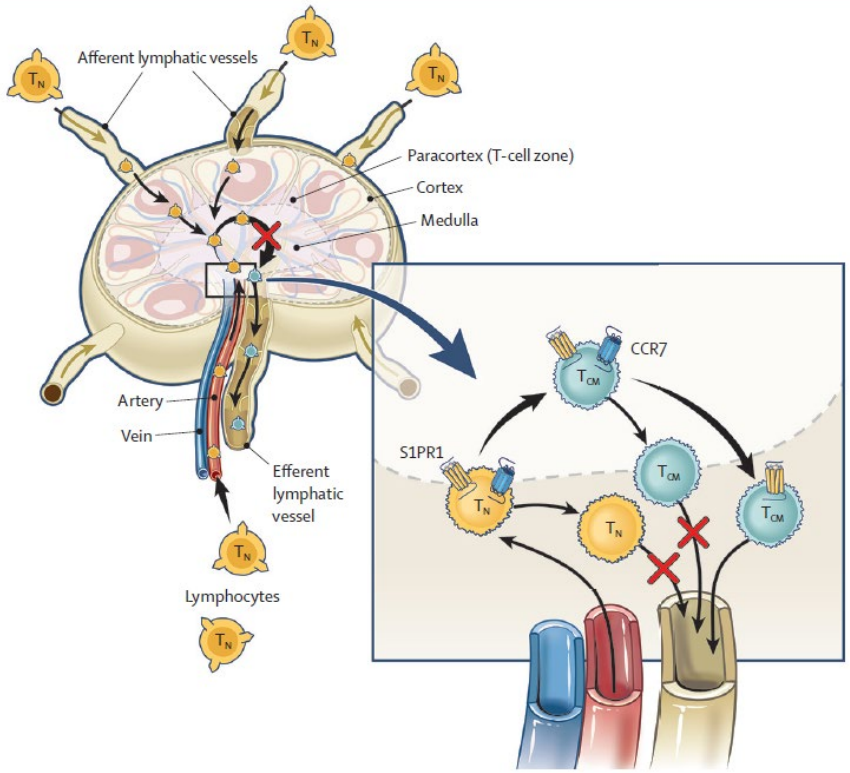


Figure 2: Role of S1PRs in lymphocyte egress from the lymph nodes
S1PR=sphingosine 1-phosphate receptor. T_N=naive T cells. T_{CM}=central memory T cells. © 2021 Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography.

McGinley MP, et al. Diagnoosis and Treatment of Multiple sclerosis. JAMA 2021; 325(8): 765-79

How to start Fingolimod

สิ่งที่ต้องทำก่อนเริ่มใช้ยา Fingolimod ใน RRMS

- ☐ มีผล CBC (ภายในระยะเวลา 6 เดือน)
- ☐ มีผล liver transaminase และ bilirubin levels (ภายในระยะเวลา 6 เดือน)
- ☐ มีผลการตรวจทางจักษุวิทยา
- ☐ ให้ข้อมูลผู้ป่วยเรื่องผลข้างเคียงของยาต่อทารกในครรภ์ และแนะนำให้คุมกำเนิด (รวมทั้งตรวจการตั้งครรภ์) สำหรับผู้ป่วยหญิงที่สามารถตั้งครรภ์ได้
- ☐ ผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติเป็นโรคอีสุกอีใส หรือไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกัน varizella zoster virus (VZV): ควรได้รับการตรวจภูมิต้านทาน (serology) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีผลการตรวจภูมิต้านทานเป็นลบ (antibody negative) ควรได้รับวัคซีน VZV
- ☐ ผู้ป่วยควรเว้นระยะเวลาหลังจากได้รับวัคซีน VZV ไปแล้วอย่างน้อย 1 เดือนก่อนเริ่มใช้ยา Fingolimod
- ☐ ทำ ECG
- ☐ ประเมินการติดเชื้อชนิดรุนแรง (severe active infection)

หลักเกณฑ์ที่ใช้พิจารณาการเฝ้าติดตามอาการของผู้ป่วยแบบ ‘overnight monitoring’

มี pre-existing medical conditions (เช่น ischemic heart disease, history of myocardial infarction, congestive heart failure, history of cardiac arrest, cerebrovascular disease, history of symptomatic bradycardia, history of recurrent syncope, severe untreated sleep apnea, AV block, sino-atrial block)	☐ Y ☐ N
มี prolong QT interval (>450 msec [ชาย] / >470 msec [หญิง]) ก่อนเริ่มใช้ Fingolimod	☐ Y ☐ N
มีความเสี่ยงต่อ QT prolongation (เช่น hypokalemia, hypomagnesemia, congenital long-QT syndrome)	☐ Y ☐ N
กำลังได้รับการรักษาด้วยยาที่มีผล QT prolongation ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิด torsades de pointes (เช่น citalopram, chlorpromazine, haloperidol, methadone, erythromycin)	☐ Y ☐ N
กำลังได้รับการรักษาด้วยยาที่ลดอัตราการเต้นของหัวใจหรือ atrioventricular conduction (เช่น beta blockers, heart-rate lowering calcium channel blockers: เช่น diltiazem, verapamil หรือ digoxin)	☐ Y ☐ N

ถ้า Y ในหัวข้อใดๆอย่างน้อย 1 หัวข้อ --- เฝ้าติดตามอาการแบบ overnight monitoring โดยทำ continuous ECG ในโรงพยาบาลหลังจากได้รับประทานยาเม็ดแรก

ถ้า N ในทุกหัวข้อ --- เฝ้าติดตามอาการแบบ 6 hours first dose monitoring (ดู First dose Observation Form)

Monitoring and F/U

การตรวจ/ความถี่	ก่อนเริ่มให้ Fingolimod	วันเริ่มให้ Fingolimod First dose	ที่ 1 เดือน	ที่ 3 เดือน	ที่ 6 เดือน	ที่ 9 เดือน	ที่ 12 เดือน
ตรวจทางระบบประสาท							
ตรวจตา	*		1	*	1	1	*
ตรวจหัวใจ	ECG	HR/BP/ECG at 6 hours					
ตรวจเลือด	*		2	2	*	2	*
ตรวจการทำงานของตับ	*		2	2	*	2	*
แอนติบอดีต่อ VZV ถ้าไม่มีประวัติติดเชื้อมาก่อน	*						

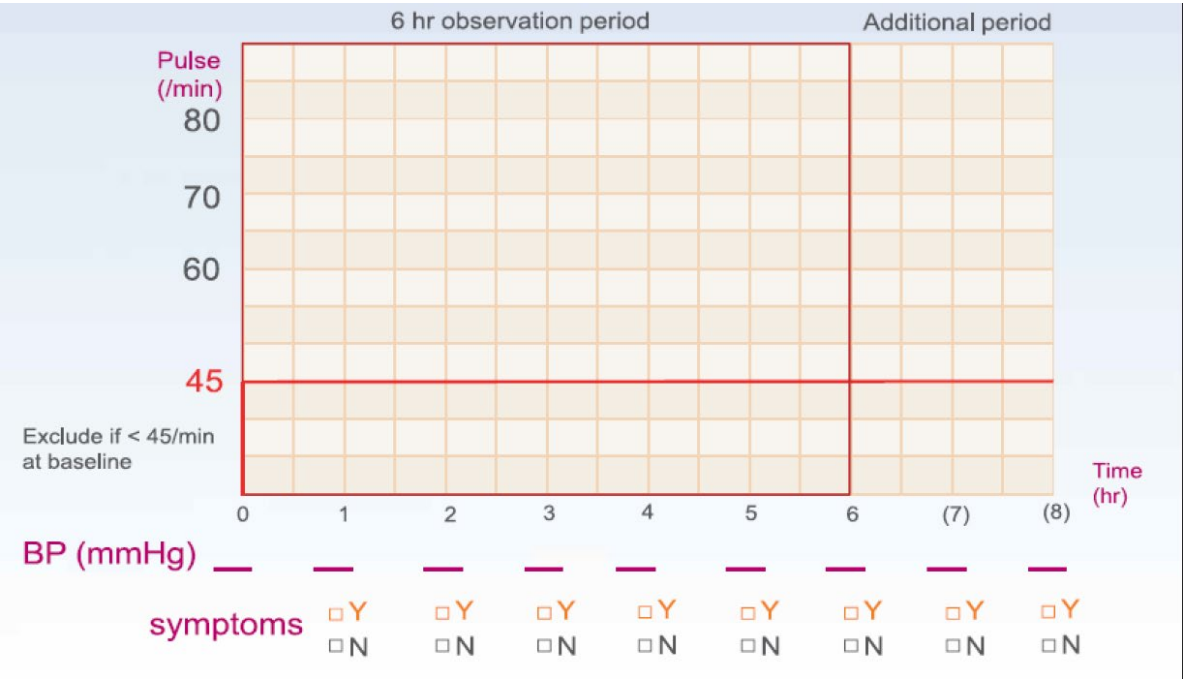
*สำหรับผู้ป่วยทุกราย

1 = สำหรับผู้ป่วยเบาหวานหรือมีประวัติม่านตาอักเสบ

2 = แล้วแต่วิจารณญาณของแพทย์

ในระหว่างการรักษา

- ☐ แนะนำผู้ป่วยให้รายงานความผิดปกติใด ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการมองเห็น
- ☐ ประเมินผล fundus รวมทั้ง macula และหยุดยา Fingolimod หากเกิด macular edema
- ☐ ส่งตรวจทางจักษุวิทยาที่ 3-4 เดือน หลักจากเริ่มใช้ยา
- ☐ พิจารณาส่งตรวจทางจักษุวิทยาตามความจำเป็น ในผู้ป่วยที่มีประวัติ uveitis และ diabetes mellitus



- ☐ แนะนำผู้ป่วยให้รายงานอาการของการติดเชื้อ
- ☐ ให้ยาปฏิชีวนะทันทีเมื่อมีข้อบ่งชี้ในการรักษา
- ☐ หยุดยา Fingolimod ชั่วคราวในระหว่างการติดเชื้อรุนแรง
- ☐ ตรวจ CBC ตามกำหนด และหยุดยา Fingolimod ชั่วคราว ถ้า lymphocyte count < 0.2×10^9 / L
- ☐ ตรวจ liver transaminase ที่ 6 เดือน และตามกำหนดหลังจากนั้น หรือเมื่อใดก็ตามที่มีอาการ หรืออาการแสดงของการทำงานของตับบกพร่อง เฝ้าติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หาก liver transaminase มีค่าสูงกว่า 3 เท่าของ ULN และหยุดยาหาก liver transaminase มีค่าสูงกว่า 5 เท่าของ ULN จนกว่าจะกลับสู่ภาวะปกติ
- ☐ หยุด Fingolimod เมื่อผู้ป่วยตั้งครรภ์
- ☐ หากพบความผิดปกติทางผิวหนังเรื้อรังนานกว่า 1 สัปดาห์ รีบปรึกษาแพทย์

S1P receptor modulators: Siponimod

- Reduction of annualized relapse rate 55%
- Oral once daily
- Mechanism: Lymphocyte unable to migrate out of lymphoid tissue; may have direct effects in centra; nervous system (CNS)
- First dose observation only for patients with cardiac history
- CYP2C9 to determine dosage and titration
- Monitoring: CBC, LFT, Ophthalmology, Dermatology, blood pressure
- Side effects: Headache, Transaminitis, Hypertension
- Serious side effect: Infections, Macular edema, Bradycardia, heart block, Respiratory effects

McGinley MP, et al. Diagnoosis and Treatment of Multiple sclerosis. JAMA 2021; 325(8): 765-79

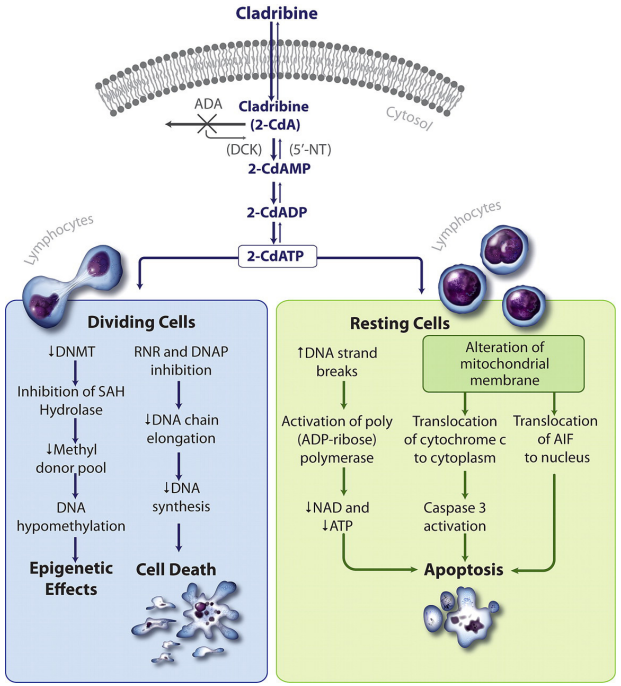
S1P receptor modulators: Ozanimod

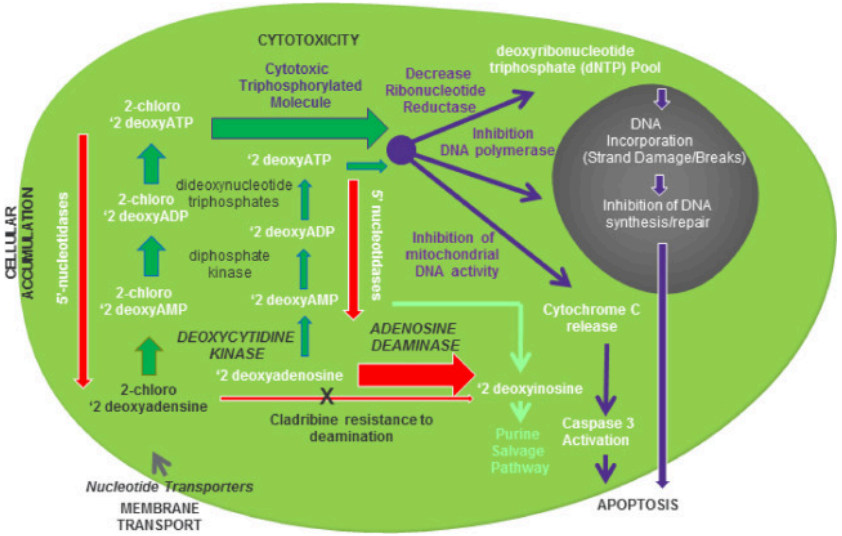
- Reduction of annualized relapse rate 48%
- Oral
- Mechanism: Lymphocyte unable to migrate out of lymphoid tissue; may have direct effects in centra; nervous system (CNS)
- Monitoring: CBC and LFT every 6 mo.
- Side effects: URI, Transaminitis, Orthostatic hypotension, UTI, Back pain, Hypertension
- Serious side effect: Infections, Macular edema, Bradycardia, heart block, Respiratory effects

McGinley MP, et al. Diagnoosis and Treatment of Multiple sclerosis. JAMA 2021; 325(8): 765-79

Purine analogue: Cladribine

- Mechanism :Cytotoxic to T and B lymphocytes by impairing DNA synthesis.
- Subtype of MS : RRMS, active SPMS





Baker D, Pryce G, Herrod SS, Schmierer K. Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of Cladribine. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2019;30:176–86.

Purine analogue: Cladribine

- Oral Mavenclad[R]
- Adverse effects : URI, Headache, Lymphopenia, Nausea, Back pain, Malignancy, teratogenicity, Pulmonary TB, herpes infection, PML
- Contraindication : Active malignancy, Tuberculosis (CXR or Quantiferon test), Immunocompromised or receiving immunosuppressive/ myelosuppressive therapy, Hepatitis B and C, HIV infection , Moderate or severe renal impairment (eGFR<60mL/min) moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh score >6) , Pregnancy and breastfeeding

Purine analogue: Cladribine

ระยะเวลาการรักษา

การกินยา Cladribine แบ่งเป็น 2 ช่วง ใน 2 ปี แต่ละช่วงการรักษาประกอบด้วย 2 สัปดาห์ ซึ่งห่างกัน 1 เดือนในแต่ละปี ซึ่งอาจได้รับยา 1 หรือ 2 เม็ดในแต่ละวัน โดยกิน 4 หรือ 5 วันต่อสัปดาห์

ปีที่ 1		ปีที่ 2	
สัปดาห์ที่ 1 ของ เดือนที่ 1 ของ การรักษา	กินยาวันละ 1 หรือ 2 เม็ด 4 หรือ 5 วัน	สัปดาห์ที่ 1 ของ เดือนที่ 1 ของ การรักษา	กินยาวันละ 1 หรือ 2 เม็ด 4 หรือ 5 วัน
สัปดาห์ที่ 2 ของ เดือนที่ 2 ของ การรักษา	กินยาวันละ 1 หรือ 2 เม็ด 4 หรือ 5 วัน	สัปดาห์ที่ 2 ของ เดือนที่ 2 ของ การรักษา	กินยาวันละ 2 เม็ด ต่อวัน 4 หรือ 5 วัน

3.2 หากลืมกินยาควรทำอย่างไร

- หากลืมกินยาและนึกขึ้นได้ในวันเดียวกัน ให้กินยาที่ลืมทันที
- <u>หากลืมกินยาและนึกขึ้นได้ในวันถัดไป</u> ให้กินยาตามปกติ โดยห้ามเพิ่มขนาดยาแต่เพิ่มจำนวนวันในช่วงการรักษาไปอีก 1 วัน
- <u>หากลืมกินยา 2 วันติดต่อกัน</u> ให้กินยาตามปกติ โดยห้ามเพิ่มขนาดยา และเพิ่มจำนวนวันในช่วงการรักษาไปอีก 2 วัน

ขนาดและวิธีการใช้ยา:

ระยะเวลาในการรักษา 2 ปี ได้รับยาสูงสุดทั้งหมด 20 วัน และไม่จำเป็นต้องมีการรักษาในปีที่ 3 และ 4

WEIGHT IN KG	TREATMENT WEEK 1 (MONTH 1)						TREATMENT WEEK 2 (MONTH 2)					
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Number of tablets in total	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Number of tablets in total
40 to <50	1	1	1	1	-	4	1	1	1	1	-	4
50 to <60	1	1	1	1	1	5	1	1	1	1	1	5
60 to <70	2	1	1	1	1	6	2	1	1	1	1	6
70 to <80	2	2	1	1	1	7	2	2	1	1	1	7
80 to <90	2	2	2	1	1	8	2	2	1	1	1	7
90 to <100	2	2	2	2	1	9	2	2	2	1	1	8
100 to <110	2	2	2	2	2	10	2	2	2	2	1	9
≥110	2	2	2	2	2	10	2	2	2	2	2	10

1 = Cladribine (10 mg) 1 เม็ด 2 = Cladribine (10 mg) 2 เม็ด (รวม 20 mg)

Purine analogue: Cladribine

ข้อควรปฏิบัติก่อนเริ่มการรักษาด้วย Cladribine	
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การตรวจคัดกรอง
☐ ตรวจภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Baseline MRI) ภายใน 3 เดือน ก่อนเริ่มการรักษา ☐ ตรวจเลือดเพื่อวัดระดับเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocyte count) ก่อนเริ่มการรักษา จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ > 1,000 cells/mm^3 ก่อนเริ่มการรักษาในปีที่ 2 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ > 800 cells/mm^3 สามารถเลื่อนการให้ยาในปีที่ 2 ออกไปได้ภายในระยะเวลา 6 เดือน เพื่อรอให้ปริมาณจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์กลับมาอยู่ในช่วงที่รับได้ ผู้ป่วยไม่ควรได้รับ Cladribine ถ้าระยะเวลาของการกลับมาอยู่ในช่วงที่รับได้ของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ นานกว่า 6 เดือน	☐ ตรวจภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Baseline MRI) ภายใน 3 เดือน ก่อนเริ่มการรักษา * ในกรณีที่ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อโรคงูสวัด (Negative varicella zoster antibody status) ควรพิจารณาการให้วัคซีน ☐ ตรวจเลือดเพื่อวัดระดับเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocyte count) varicella zoster antibody status ☐ Latent or recurrent infection โดยเฉพาะ tuberculosis, hepatitis B and C, and HIV ☐ การตั้งครรภ์ ห้ามใช้ยานี้หากท่านกำลังตั้งครรภ์ในปีที่ 1 และ 2 และต้องคุมกำเนิดผู้ที่ใช้ยานี้ทั้งเพศหญิงและเพศชาย โดยเพศหญิงที่มีความเสี่ยงที่จะตั้งครรภ์ ต้องมีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพเพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ในระหว่างการรักษาด้วยยานี้ และต้องคุมกำเนิดต่อเนื่องไปอีก 6 เดือน ภายหลังการกินยาเม็ดสุดท้าย เพศชายต้องใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพเพื่อป้องกันคู่นอนตั้งครรภ์ในระหว่างการรักษาด้วยยานี้ และต้องคุมกำเนิดต่อเนื่องไปอีก 6 เดือน ภายหลังการกินยาเม็ดสุดท้าย วิธีการคุมกำเนิด ☐ Hormonal ☐ Barrier
ประวัติการได้รับวัคซีน live or attenuated live vaccines ภายในระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา cladribine * ☐ Yes ☐ No	
* ถ้า Yes เลื่อนการเริ่มใช้ Cladribine ออกไปหลังจากที่วัคซีนออกฤทธิ์เต็มที่ ระบบภูมิคุ้มกันจะต้องกลับสู่สภาวะปกติก่อนและทำการตรวจเลือดเพื่อตรวจสอบก่อน	

ข้อควรปฏิบัติระหว่างทำการรักษาด้วย Cladribine
ตรวจเลือดเพื่อวัดระดับเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocyte count) ก่อนเริ่มใช้ยา Cladribine ในปีที่ 1 ก่อนเริ่มใช้ยา Cladribine ในปีที่ 2 เดือนที่ 2 และเดือนที่ 6 หลังจากเริ่มการรักษาในแต่ละปี
ถ้าระดับเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocyte count) ต่ำกว่า 500 cell/mm^3 ควรมีการเฝ้าระวังจนระดับเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์กลับมาอยู่ในเกณฑ์ที่รับได้*
ถ้าระดับเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocyte count) ลดลงต่ำกว่า 200 cell/mm^3 (พบน้อยมาก < 1%) ควรพิจารณาการให้ยาป้องกันโรคงูสวัด ตามแนวทางเวชปฏิบัติ
*ผู้ป่วยที่มีจำนวน Lymphocyte count ต่ำกว่า 500 cell/mm^3 ต้องมีการติดตามอาการและลักษณะของการติดเชื้อ โดยเฉพาะ Herpes zoster ถ้ามีอาการและลักษณะของโรคติดเชื้อเกิดขึ้น ควรเริ่มการรักษา ด้วย anti-infective และหยุดหรือเลื่อนการรักษาด้วย Cladribine จนกระทั่งไม่มีการติดเชื้อ

*Remark: Timing to switch from others MS treatment to Cladribine as in CPG Thai MS/NMO 2018

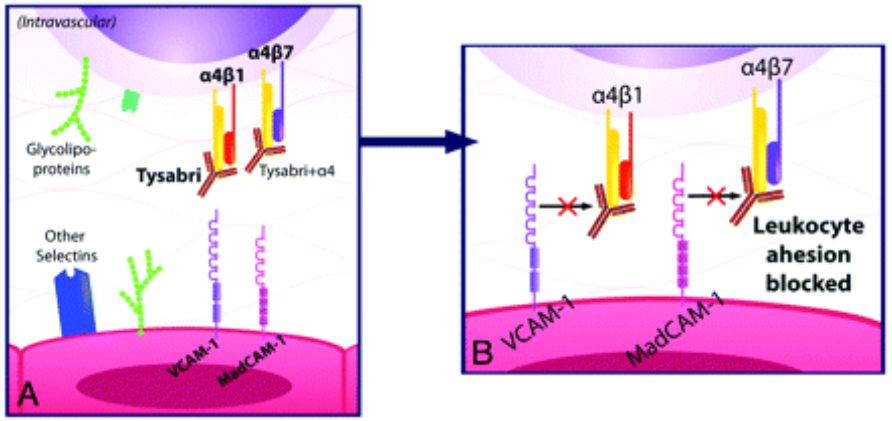
Anti-∝ 4 integrin receptor monoclonal Ab: Natalizumab

- Mechanism :Monoclonal antibody targeting the alpha 4 integrins, part of the VLA-4 adhesion molecule.

  Block VLA-4 > fewer inflammatory cells enter the brain and thereby blunt CNS inflammation.

- Subtype of MS : CIS, RRMS, active SPMS

- Adverse effects: headache, fatigue, arthralgia, abdominal discomfort, UTI, Lower respiratory tract infection, hepatotoxicity, herpes infection, hypersensitivity reactions, PML (2.1 per 1000 population), neutralizing antibodies



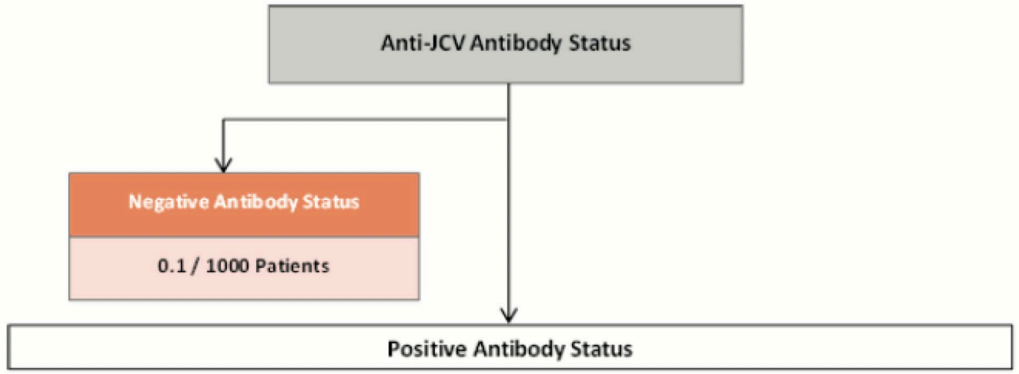
D.T. Selewski, G.V. Shah, B.M. Segal, P.A. Rajdev, S.K. Mukherji.American Journal of Neuroradiology Oct 2010, 31 (9) 1588-1590;

Anti-∝ 4 integrin receptor monoclonal Ab: Natalizumab

- Tysabri[R] 300 mg Intravenous drip in 1 h every 4 wk

ข้อควรปฏิบัติก่อนเริ่มการรักษาด้วย Natalizumab

- ตรวจสอบอายุของผู้ป่วยว่ามีอายุ 18 ปีขึ้นไป
- ประเมินผู้ป่วยว่าไม่อยู่ในภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น เพิ่งได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันหรือมีภาวะภูมิคุ้มกันไม่สมบูรณ์โดยได้รับการรักษามาก่อนด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เช่น Mitoxantrone, cyclophosphamide, Azathioprine)
- ส่งตรวจ Anti-JCV antibodies ใน serum เพื่อดูประเมินความเสี่ยงต่อ PML
- ตรวจ MRI หรือดูผล MRI เดิมที่เคยทำไว้ไม่เกิน 3 เดือน
- หากประเมินความเสี่ยงแล้วพบว่า ผู้ป่วยเหมาะสมที่จะได้รับยา Natalizumab ควรปฏิบัติดังนี้
  - ให้ Patient Alert Card แก่ผู้ป่วย
  - แจ้งถึงความเสี่ยงของการใช้ Natalizumab และให้ผู้ป่วยเซ็นเอกสาร Treatment Initiation Form
  - ให้คำแนะนำผู้ป่วยพร้อมกับผู้ดูแล เกี่ยวกับ signs และ symptoms เริ่มแรกของ PML หรือ JCV GCN



Natalizumab Exposure	PML risk estimates per 1000 patients				
	Patients without prior IS use				Patients with Prior IS use
	No index value	Antibody Index ≤ 0.9	Antibody Index > 0.9 ≤ 1.5	Antibody Index > 1.5	
1-12 months	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3
13-24 months	0.6	0.1	0.3	0.9	0.4
25-36 months	2	0.2	0.8	3	4
37-48 months	4	0.4	2	7	8
49-60 months	5	0.5	2	8	8
61-72 months	6	0.6	3	10	6

Anti-∝ 4 integrin receptor monoclonal Ab: Natalizumab

ข้อควรปฏิบัติระหว่างการให้การรักษาด้วย Natalizumab

- ตรวจ MRI ซ้ำอย่างน้อยทุกปี
- ถ้าผู้ป่วยมี anti-JCV antibody เป็นผลลบ ให้ทำการตรวจ anti-JCV antibody ทุก 6 เดือน
- ถ้าผู้ป่วยมี anti-JCV antibody เป็นผลบวก
  - ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน และมีค่า index ต่ำ ให้ทำการตรวจ anti-JCV antibody แบบแสดงผล index ด้วย ทุก 6 เดือน
  - ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน และมีค่า index สูง ให้ทำการตรวจตาม Abbreviated brain MRI protocol (T2W, FLAIR และ DWI) ทุก 3-6 เดือน
  - ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน ให้ทำการตรวจตาม Abbreviated brain MRI protocol (T2W, FLAIR และ DWI) ทุก 3-6 เดือน
- หากมีโรคกำเริบขึ้นหรือเกิดเหตุการณ์อันเกี่ยวข้องกับการหยดยาอาจเป็นข้อบ่งชี้ของการเกิดแอนติบอดีต่อต้าน Natalizumab ควรประเมินการตรวจพบแอนติบอดีและหากการทดสอบยืนยันหลังจากระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ยังคงได้ผลเป็นบวก ควรหยุดให้ยา
- ผู้ป่วยบางรายได้รับ Natalizumab เริ่มแรกในระยะสั้นๆ และมีช่วงห่างที่ไม่ได้รับการรักษา จะมีความเสี่ยงมากกว่าในการเกิดแอนติบอดีต่อ Natalizumab และหรือปฏิกิริยาภูมิไวเกินเมื่อให้ยาซ้ำ จึงควรประเมินการตรวจพบแอนติบอดีและหากการทดสอบยืนยันหลังจากระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ยังคงได้ผลเป็นบวก ผู้ป่วยไม่ควรได้รับการรักษาด้วย Natalizumab อีก

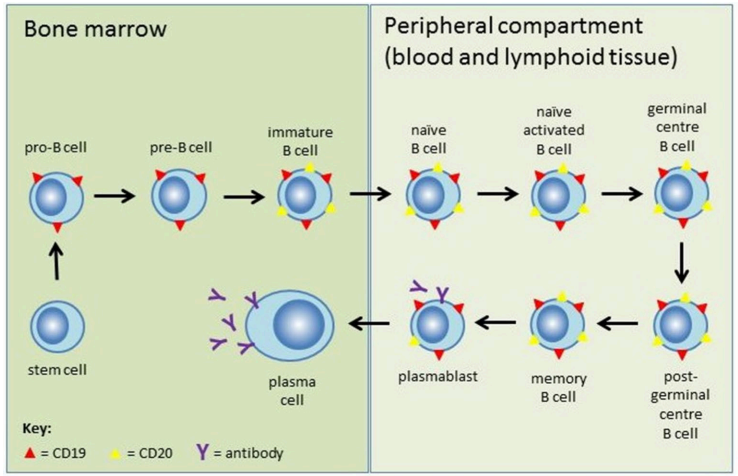
ข้อควรปฏิบัติหลังการให้การรักษาด้วย Natalizumab นาน 2 ปี

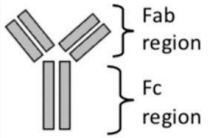
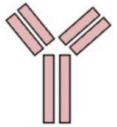
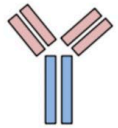
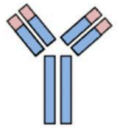
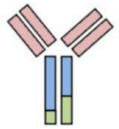
- ทำการประเมินความเสี่ยงต่อ PML อีกครั้ง
- หากประเมินความเสี่ยงแล้วพบว่า ผู้ป่วยเหมาะสมที่จะได้รับยา Natalizumab ควรให้ผู้ป่วยเซ็นเอกสาร Treatment Continuation Form

ข้อควรปฏิบัติหลังหยุดการรักษาด้วย Natalizumab

- Natalizumab ยังคงอยู่ในกระแสเลือดและมีฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ เช่น การเพิ่มจำนวนของลิมโฟไซต์ 12 สัปดาห์หลังการให้ยาครั้งสุดท้าย จึงควรพิจารณาอย่างรอบคอบในการเริ่มให้ยาอื่นเช่น Interferon หรือ glatiramer acetate ทันทีหลังหยุด Natalizumab เพราะอาจนำไปสู่การเสริมฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน
- ให้ผู้ป่วยเซ็นเอกสาร Treatment Discontinuation Form

B-cell depleting monoclonal antibodies



Generation	1st Generation		2nd Generation		3rd Generation
mAb Structure 	Murine (100% rodent)  Suffix: -*o*mab	Chimeric (65% human)  Suffix: -*xi*mab	Humanised (>90% human)  Suffix: -*zu*mab	Fully human Suffix: -*u*mab	Modified Fc region (chimeric or humanised) 
Immunogenicity	Higher →				Lower
Anti-CD20 mAbs	*Not in clinical use due to short half-life, poor efficacy and high risk of adverse reactions*	**Rituximab** Biosimilars: **Truxima Rixathon** *Unlicensed use in neurology (table 2)*	**Ocrelizumab** *Licensed for relapsing and primary progressive MS*	**Ofatumumab** approved by the FDA in August 2020	**Ublituximab (TG-1101)** (chimeric) approved by the FDA in Dec 2022
Anti-CD19 mAbs					**Inebilizumab (MEDI-551)** (humanised) *Currently in clinical trials for MS and NMOSD*

Whittam DH, *et al. Pract Neurol* 2019;**19**:5–20. doi:10.1136/practneurol-2018-001899

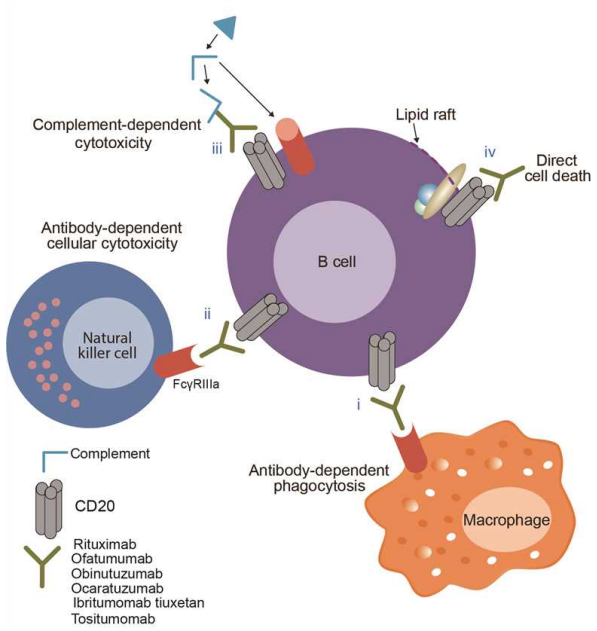
Anti-CD20 monoclonal Ab: Ocrelizumab

- Mechanism : Lytic monoclonal antibody targeting CD20 molecule on surface of B cells.
- Subtype of MS : CIS, RRMS, active SPMS, PPMS
- **Ocrevus**[R] 300 mg intravenous at week 0 and 2, then 600 mg intravenous every 24 weeks
- Baseline Lab : CBC,LFT, hepatitis profile, PPD or QFT
- Adverse effects : injection reaction, herpes infection, hepatitis B reactivation,

  PML, reduction in immunoglobulins

Anti-CD20 monoclonal Ab: Ofatumumab

- Mechanism : Lytic monoclonal antibody targeting CD20 molecule on surface of B cells.
- Subtype of MS : CIS, RRMS, active SPMS
- 20 mg/0.4 mL Subcutaneous on days 1, 7 and 14 initially, then once monthly from day 28
- Baseline Lab : CBC,LFT, hepatitis profile, PPD or QFT
- Adverse effects : injection reaction, headache, hepatitis B reactivation, PML, reduction in immunoglobulins
- Contraindicated : severe active infection, known active malignancy, severely immunocompromised state



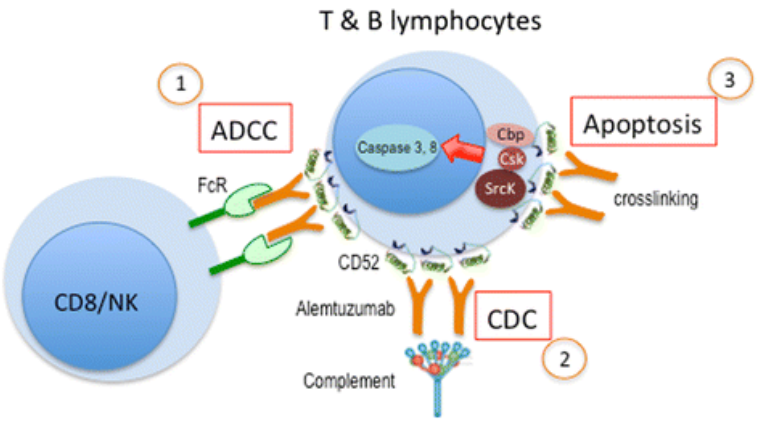
Drugs (2022) 82:55–62

Anti-CD20 monoclonal Ab: Ublituximab

- Mechanism : Lytic monoclonal antibody targeting CD20 molecule on surface of B cells.
- Subtype of MS : CIS, RRMS, active SPMS
- 150 mg Intravenous infusion. The second infusion is given 450 mg two weeks after the first infusion, and subsequent infusions 450 mg are administered every 24 weeks.
- Adverse effects : injection reaction, headache, leukopenia

Anti-CD52 monoclonal Ab: Alemtuzumab

- Mechanism: - Monoclonal antibody that lyses cells expressing CD52 on T-cells,B-cells, natural killer cell, monocytes and dendritic cells
- Subtype of MS : RRMS, active SPMS, after suboptimal response ≥ 2 agents
- Adverse effects: rash, headache, infusion reaction, thyroid disorder, infection, herpes infection, Autoimmune condition (ITP, antiglomerular basement membrane disease, hepatitis), HPV infection, stroke, PML, malignancy
- In contrast to the slow recovery of T-cells, B-cells return to baseline levels by 3 months, which may explain the occasional development of secondary humoral autoimmune disorders.



Gallo, P., Centonze, D. & Marrosu, M.G. Alemtuzumab for multiple sclerosis: the new concept of immunomodulation. *Mult Scler Demyelinating Disord* **2**, 7 (2017).

Anti-CD52 monoclonal Ab: Alemtuzumab

- Lemtrada[R]
- 1st course : 12 mg iv daily for 5 consecutive, 2nd course 12 mg iv daily for 3 consecutive days at 12 mo apart from initial course

ตารางที่ 14 ข้อควรปฏิบัติก่อนเริ่มการรักษาด้วย Alemtuzumab

การตรวจคัดกรองการติดเชื้อที่จำเป็น	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
☐ การตรวจคัดกรองวัณโรคตามแนวทางเวชปฏิบัติ (CXR หรือ serum Quantiferon (preferable) ☐ การตรวจคัดกรอง Hepatitis B Virus (HBV) และ Hepatitis C Virus (HCV) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง* ☐ การตรวจคัดกรอง Human Immunodeficiency Virus (HIV) ☐ การตรวจคัดกรอง VDRL ☐ การตรวจคัดกรองภูมิต้านทาน VZV-IgG antibody** ☐ การตรวจคัดกรอง HPV ในผู้ป่วยเพศหญิง (optional)	☐ การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดแยกตามชนิด ☐ การตรวจระดับ serum creatinine ☐ การตรวจปัสสาวะด้วยกล้องจุลทรรศน์ ☐ การตรวจการทดสอบการทำงานของไทรอยด์ อย่างเช่น ระดับ Thyroid Stimulating Hormone ☐ การตรวจการตั้งครรภ์ด้วย urine preg test หรือ serum Beta-HCG (preferable)
ข้อควรระมัดระวัง	**ข้อห้ามใช้**
☐ ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองแบบอื่นนอกจากโรคปลอกประสาทอักเสบมาก่อน ☐ ควรพิจารณาหากจะให้การรักษาด้วย Alemtuzumab ร่วมกับสารปรับภูมิคุ้มกันอื่นๆ เนื่องจากสารปรับภูมิคุ้มกันอื่นๆ อาจออกฤทธิ์ร่วมกันต่อระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยได้ และสามารถเพิ่มความเสี่ยงของการกดภูมิคุ้มกัน#	☐ ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อตัวยาสำคัญ ☐ ผู้ติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus (HIV) ☐ Active hepatitis B or/and hepatitis C* ☐ Active TB ☐ ควรพิจารณาเลื่อนการเข้ารับการรักษาด้วย Alemtuzumab ออกไปในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่แสดงอาการ จนกระทั่งควบคุมการติดเชื้อนั้นได้อย่างสมบูรณ์ ☐ Pregnancy

Anti-CD52 monoclonal Ab: Alemtuzumab

	Medication Day	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
1	➢ Methylprednisolone 1000 mg IV in 100 ml 0.9% saline, infuse over 60 minutes ➢ Methylprednisolone 500 mg IV in 100 ml 0.9% saline, infuse over 60 minutes (optional for 5 day regimen)	X	X	X	X X	X X
2	Paracetamol 500-1000 mg PO 30 minutes prior to infusion (May also be given once as needed during infusion for achiness, headache, or fever)	X	X	X	X	X
3	Chlorphenamine 10 mg IV stat	X	X	X	X	X
4	Diphenhydramine 50 mg PO 30 minutes prior to infusion	X	X	X	X	X
5	Cetirizine 10 mg PO once daily หรือ เทียบเท่า ต่อเนื่องเป็นเวลา 7 วัน	X	X	X	X	X
6	Ranitidine 150 mg PO once daily หรือ เทียบเท่า ต่อเนื่องเป็นเวลา 7 วัน	X	X	X	X	X
7	Acyclovir 200 mg PO bid pc หรือ เทียบเท่า ต่อเนื่องอย่างน้อย 1 เดือน หลังจากเสร็จสิ้นทุกแผนการรักษา	X	X	X	X	X

IV Line Care

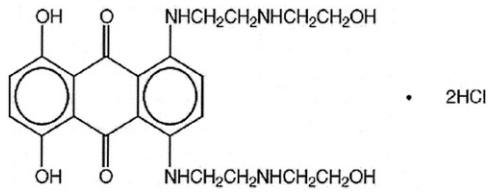
- ☐ Use Alemtuzumab 12 mg/D dilute in 0.9% sodium chloride 100 ml infusion drip over 4 hours or more (start within 8 hours after dilution) Rate: not more than 25 ml/hr

ตารางที่ 18 การติดตามหลังได้รับการรักษาด้วย Alemtuzumab ตั้งแต่เริ่มรักษาไปจนถึง 48 เดือน

Condition	Test	Prior to treatment	Every month	Every 3 months	Annually
Autoimmune cytopenia including immune thrombocytopenia	Complete blood count with differential	X	X		
Glomerular nephropathies, including anti-GBM disease	Serum creatinine levels	X	X		
	Urinalysis with urine cell counts	X	X		
Thyroid disease	Thyroid function test	X		X	
HPV	Pap Smear				X
Melanoma	Skin test				X
การตรวจคัดกรองวัณโรค	Chest X-Ray				X

Mitoxantrone

- Mechanism : Anthracenedione chemotherapeutic agent causing myelosuppression.
- Subtype of MS : SPMS, worsening RRMS (3 RCTs had only 287 subjects with MS in total)
- 12 mg/m2 Intravenous infusion drip in 5–15 minutes every 3 months
- Contraindication : LVEF of <50%, neutrophil count of <1500 cells/mm3, hepatic impairment, Pregnancy
- Baseline Lab : CBC, LFT

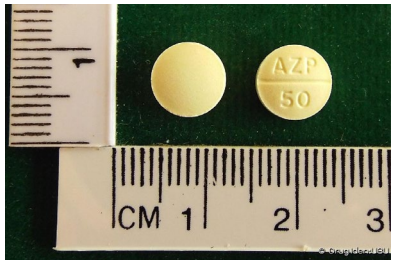


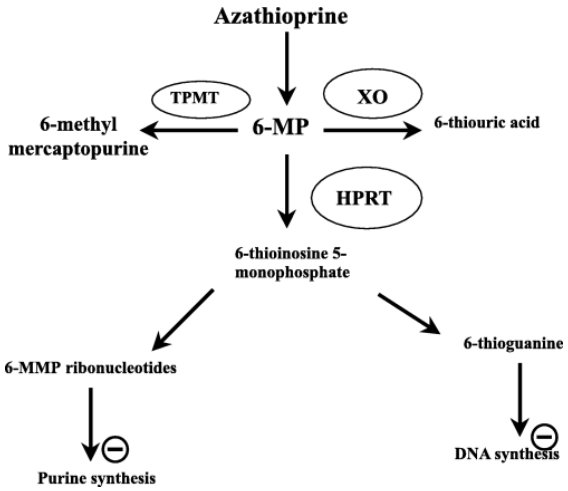
Neurology, Volume 63(12) Supplement 6.December 28, 2004.S15-S18

Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. CNS Drugs. 2004;18(6):379-96

OFF label use in MS

- Non-aggressive : Azathioprine





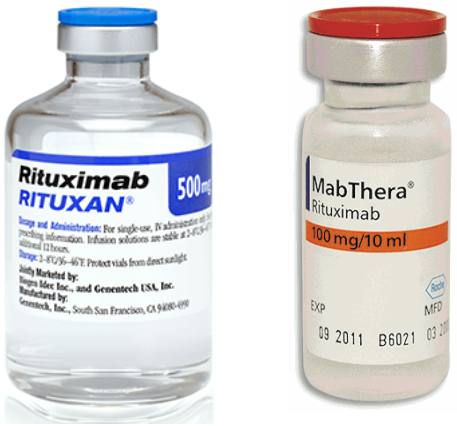
- Aggressive : - Cyclophosphamide 12-24 months then Azathioprine

  - Rituximab

Anti-CD20 monoclonal Ab: Rituximab

- Subtype of MS : RRMS, active SPMS
- Induction regimen : 1000 mg iv q 15 days*2 or 375 mg/m^2 iv q 1 week*4
- Maintenance regimen : 1000 mg iv q 6 months or if CD19≥1% or

  if CD19/CD27 ≥ 0.05%.in first 2 years then ≥0.1% later



Blood tests:
- Full blood count.
- Liver function tests.
- Immunoglobulin levels
  - subnormal levels do not preclude treatment.
- HBV serology (HBV surface antigen and core antibody)
  - if either is positive, seek expert opinion and start anti-viral prophylaxis before rituximab treatment.
- *HCV and HIV serology.*

Additional pre-treatment work-up:
- If elective maintenance therapy planned (eg, NMOSD)

- Discuss contraception.
- Take immunisation history and give necessary vaccines*
  - give non-live vaccines >4 weeks, live vaccines >8 weeks prior to first infusion.
- *Give pneumococcal vaccine to all patients if possible.*
- *Test for latent TB in high-risk groups (QuantiFERON-TB Gold or tuberculin skin testing, followed by chest radiograph if indicated).*
- *VZV serology if there is no history of primary infection.*

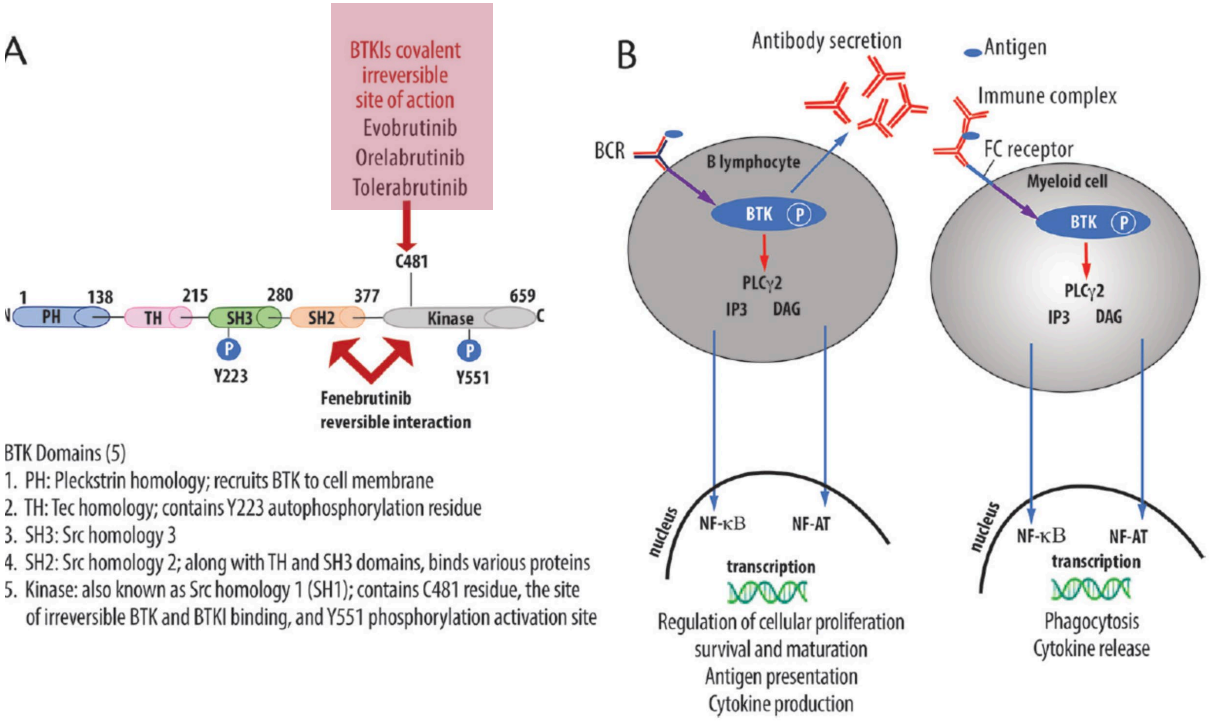
** In uncertain cases, antibody titres could be obtained for important vaccines.*

*Check IgG level after 2 years of treatment

Whittam DH, *et al. Pract Neurol* 2019;**19**:5–20. doi:10.1136/practneurol-2018-001899

New target …The Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKIs)

- BTK is a signal transducer of various B cell receptors, pattern recognition receptors, chemokines, cytokines, and Fc receptors present on all immune cells except T lymphocytes.
- Ag binding to the BCR leads to BTK activation, which in turn, generates 2 pathways that regulate the gene expression required for B-cell proliferation, maturation, differentiation, and chemokine/cytokine expression.

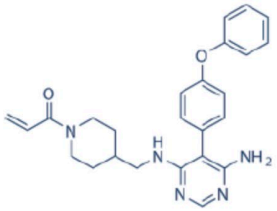
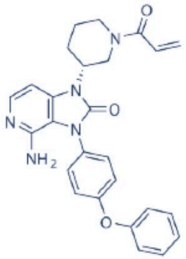
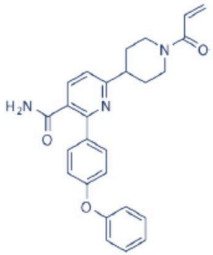
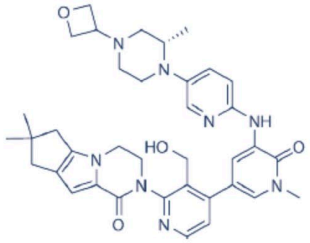


Lakshman Arcot Jayagopal and Rana K. Zabad.PRACTICAL NEUROLOGY. FEB2022

The Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKIs) – Phase II Trial

Close (Esc)

TABLE. COMPARISON OF BRUTON TYROSINE KINASE INHIBITOR PHARMACOLOGY

	Evobrutininb (M-251) (PRN2246)	Tolebrutinib (SAR442168)	Orelabrutinib (ICP-022)	Fenebrutinib (GDC-0853)
Structure				
Molecular weight	429.51[24]	455.51[24]	427.9[25]	664.80[24]
Chemical bond with BTK10	Covalent, irreversible	Covalent, irreversible	Covalent, irreversible	Noncovalent, reversible
Inhibition site	Kinase domain C481 residue	Kinase domain C481 residue	Kinase domain C481 residue	SH2 domain K430 residue, kinase domain M 477 and D539 residues
IC50 (nM)[a]	37.97	0.4-0.79	1.6	2.37
Inhibition of other tyrosine kinases	Minimal, targets BTK selectively[7]	Binds 12 of 250 tyrosine kinases at 1 mcMol[9]	Best selectivity, BTK only; > 90% inhibition[25]	Targets 2 of 286 kinases[7]

Abbreviations: BTK, Bruton tyrosine kinase; BTKI, BTK inhibitor; IC50, half-maximal concentration. [a]The IC50 for the BTKIs of interest vary depending on the type of used cells to determine the inhibition constant; however different papers report comparable values.

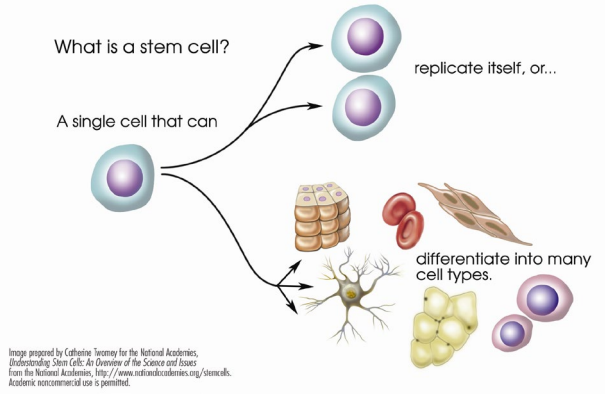
Lakshman Arcot Jayagopal and Rana K. Zabad.PRACTICAL NEUROLOGY. FEB2022

Ongoing…Stem cell in MS !

Investigators in Italy Report Stem Cell Injections Safe and Showed Hints of Benefit in Progressive MS

January 12, 2023

Researchers at San Raffaele Hospital in Milan, Italy published results from a small clinical trial of neural stem cells injected a single time into the spinal fluid of 12 people with secondary progressive MS or primary progressive MS. They were followed over 2 years. The procedure was found to be safe, which was the primary outcome studied. Other outcomes suggested that those who received the highest dose of cells showed less brain shrinkage, as well as signs of potentially beneficial molecules in their spinal fluid 3 months after the cells were injected.



"Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study," by Angela Genchi, Elena Brambilla, Francesca Sangalli and others and senior author Gianvito Martino, was published online on January 9, 2023 in **Nature Medicine**.

IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS FOR NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER

R3 Trinapat Wonganan

R3 Weasarat Jirasophon

Milestone in NMOSD

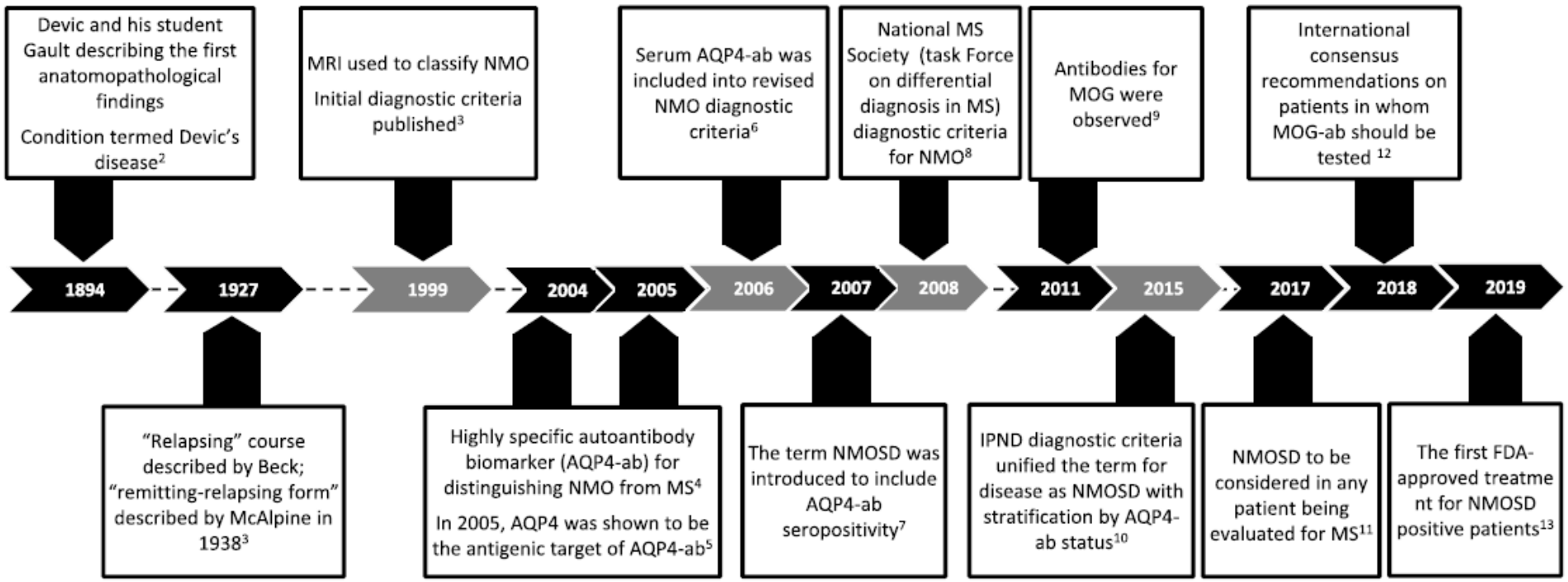


Fig. 1 Timeline and relevant milestones in NMOSD. During the last two decades, significant advances have been made in NMOSD, including: introduction of new diagnostic criteria (gray arrows), identification of biomarkers, better characterization of clinical phenotypes, improved prognosis and new therapeutic approaches (black arrows). *AQP4* aquaporin-4, *AQP4-ab* aquaporin-4-antibodies, *IgG* immunoglobulin G, *IPND* International Panel for NMO Diagnosis, *MOG* myelin-oligodendrocyte glycoprotein, *NMO* neuromyelitis optica, *NMOSD* neuromyelitis optica spectrum disorder, *TM* transverse myelitis

Current treatment for NMOSD

Acute treatment	Long term relapse prevention
Methylprednisolone	Azathioprine
IVIG	Mycophenolate mofetil
Plasma exchange	Rituximab
	Tocilizumab: IL6 receptor inhibitor

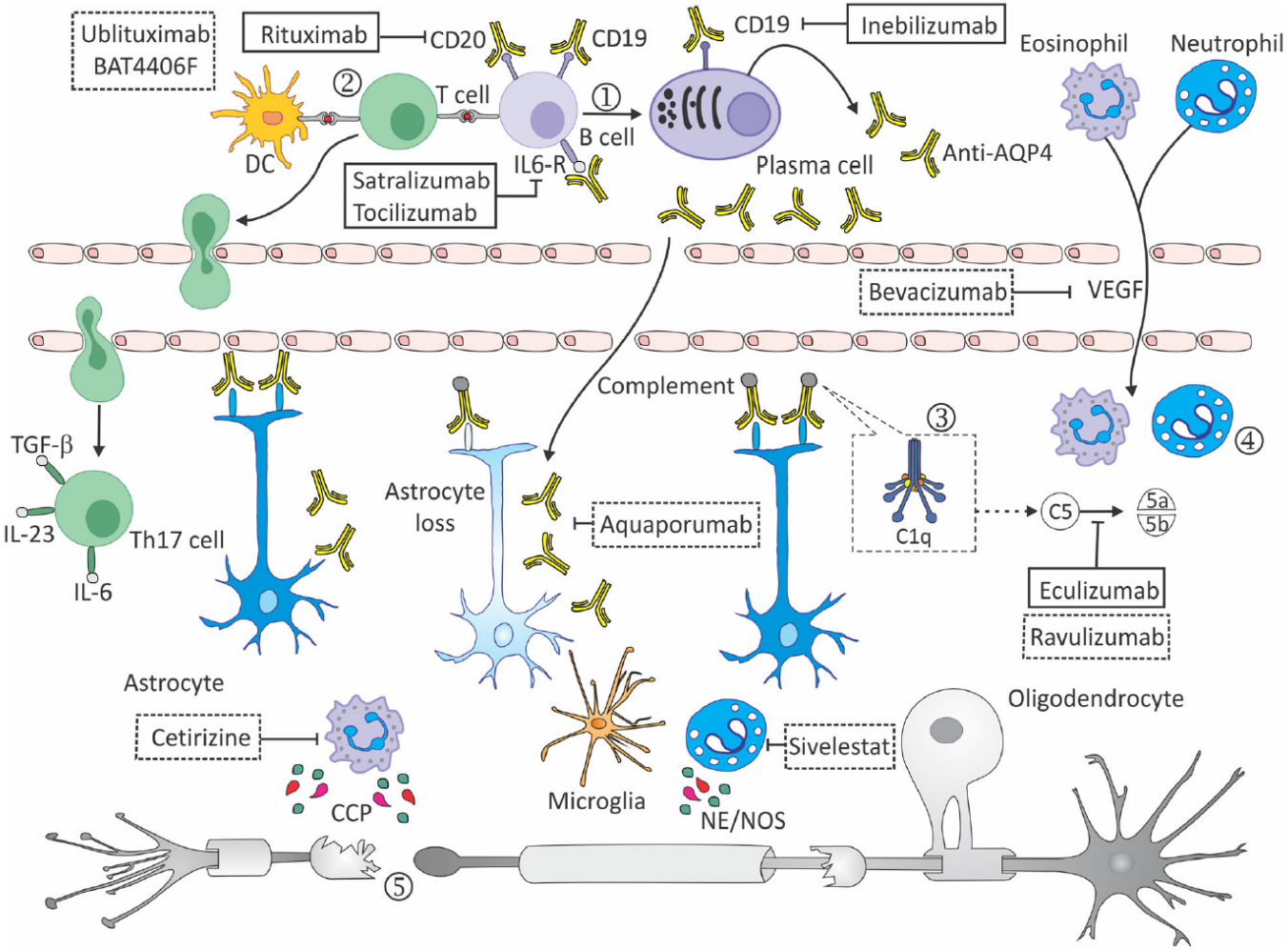
Future era

- **Ubituximab**: mAb bind to transmembrane Ag CD20
- **Bevacizumab**: Binding VEGF inhibit angiogenesis
- **HBM9161**: mAb binding FcRn IgG Fc binding

New approved!

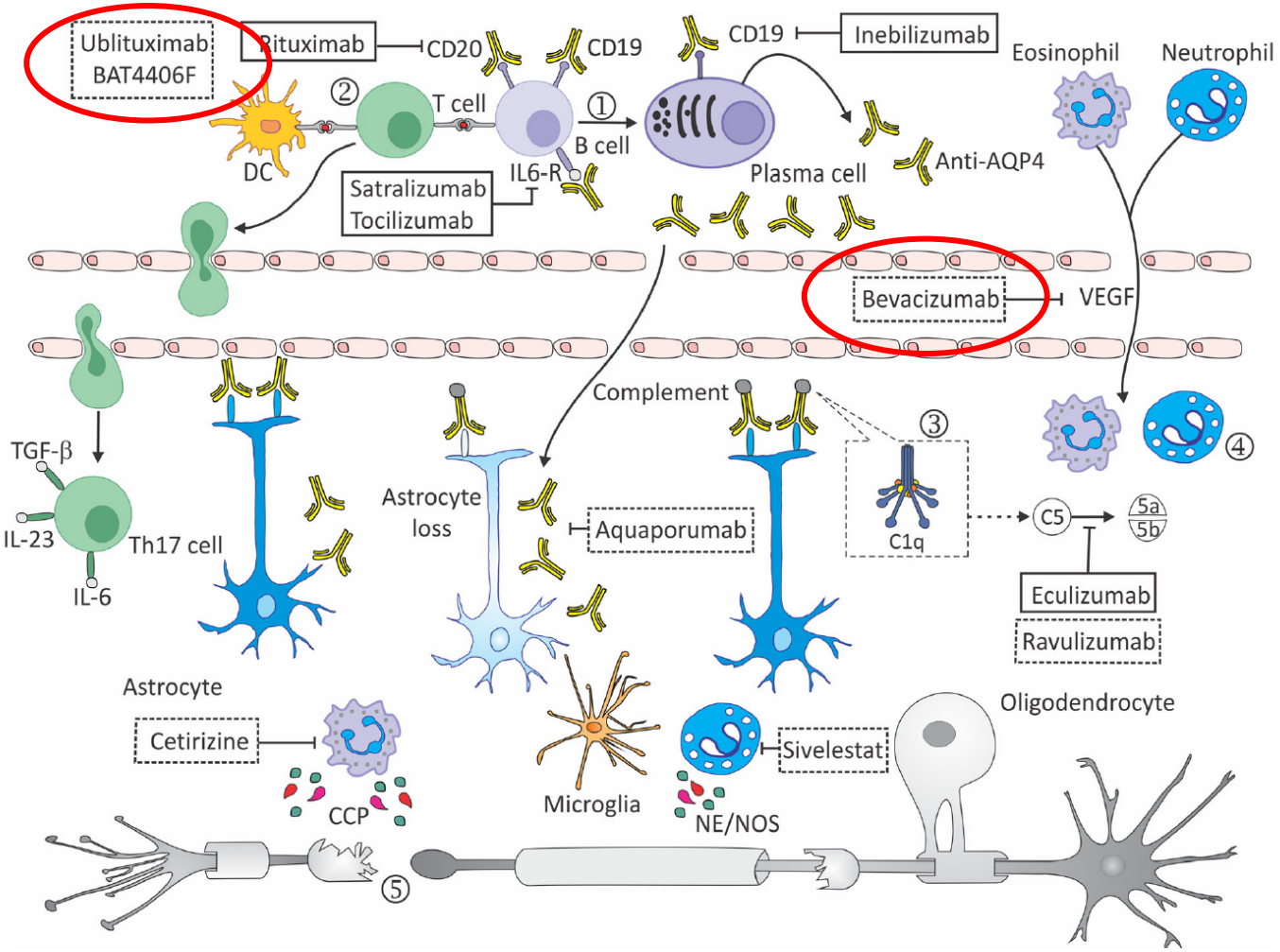
- **Eculizumab:** mAb AntiC5
- **Satralizumab:** mAb Anti-IL6 receptor
- **Inebilizumab:** mAb antiCD19

Acute treatment related to relapse



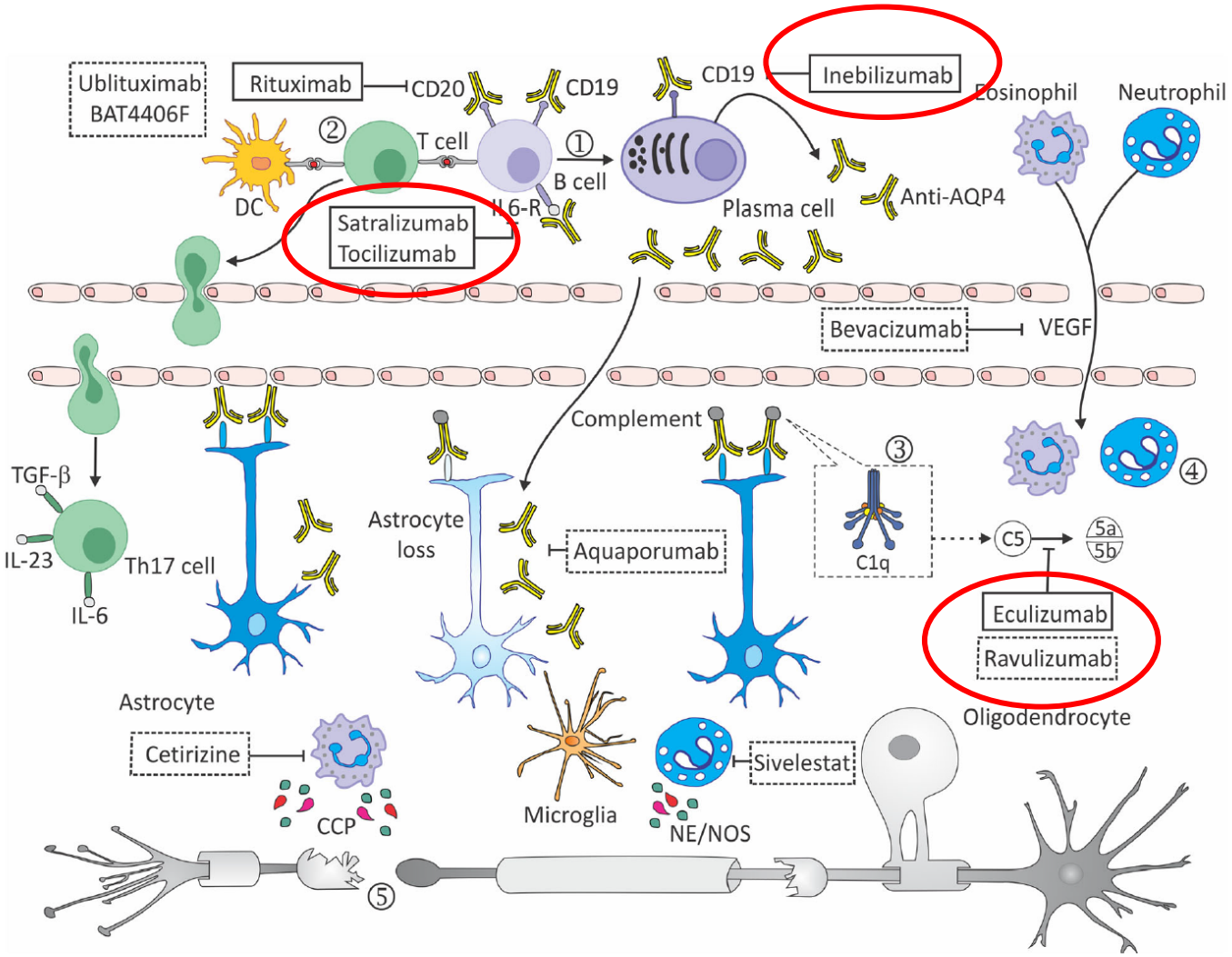
1. B cell develop to plasma cell
2. T cell activation by presence of IL-6, IL-23, TGF-B >> Th17 enter BBB
   (Recruitment of neutrophil)
3. Activate complement induce C3a, C5a, MAC with VEGF induce eosinophil, neutrophil, NK and macrophage
4. Complement damage to astrocyte, oligodendrocyte and neuron

Acute treatment related to relapse: Future



1. **Ubituximab**: mAb bind to transmembrane Ag CD20
2. **Bevacizumab**: Binding VEGF inhibit angiogenesis
3. **HBM9161**: mAb binding FcRn IgG Fc binding

Long term relapse prevention



1. **Eculizumab:** monoclonal Ab Anti-C5
2. **Satralizumab:** monoclonal Ab Anti-IL6 receptor
3. **Inebilizumab:** monoclonal Ab antiCD19

Newly approved long term treatment

Eculizumab: Anti-C5 mAb • PREVENT trial	**Satralizumab:** Anti-IL6 R mAb • SAkuraSky trial • SAkuraStar trial	**Inebilizumab:** Anti-CD19 mAb • N-Momentum trial

PREVENT TRIAL: Eculizumab

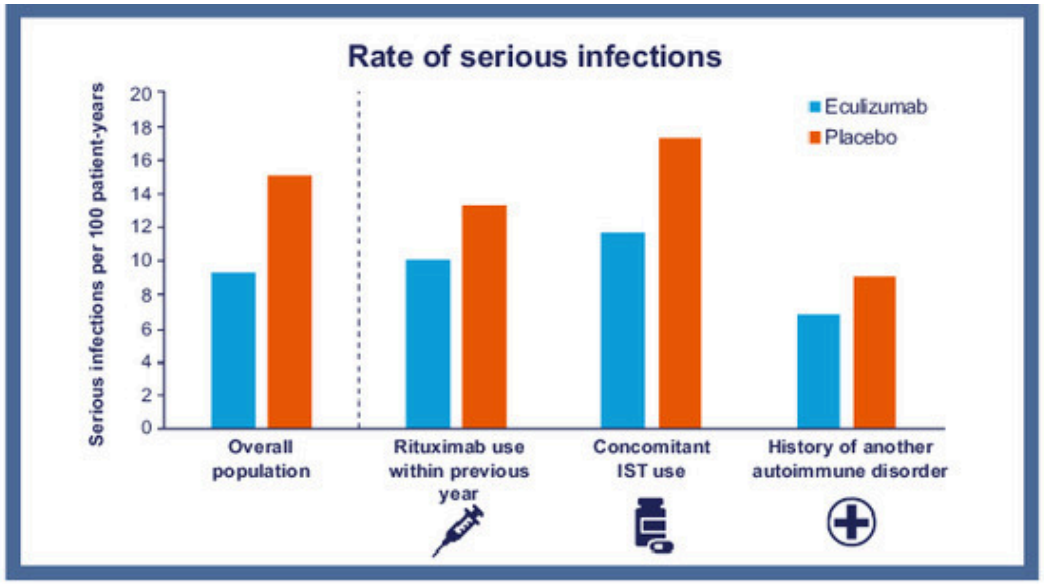
PREVENT STUDY DESIGN

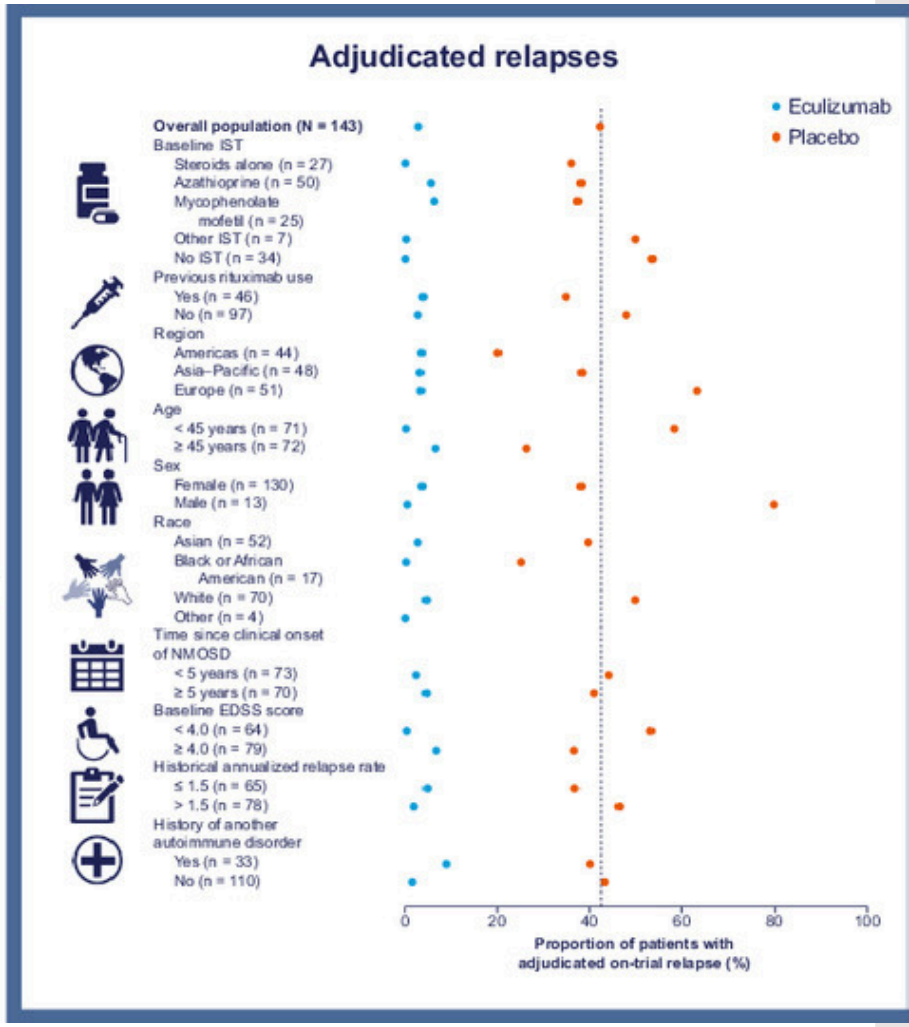
143 patients with AQP4+ NMOSD

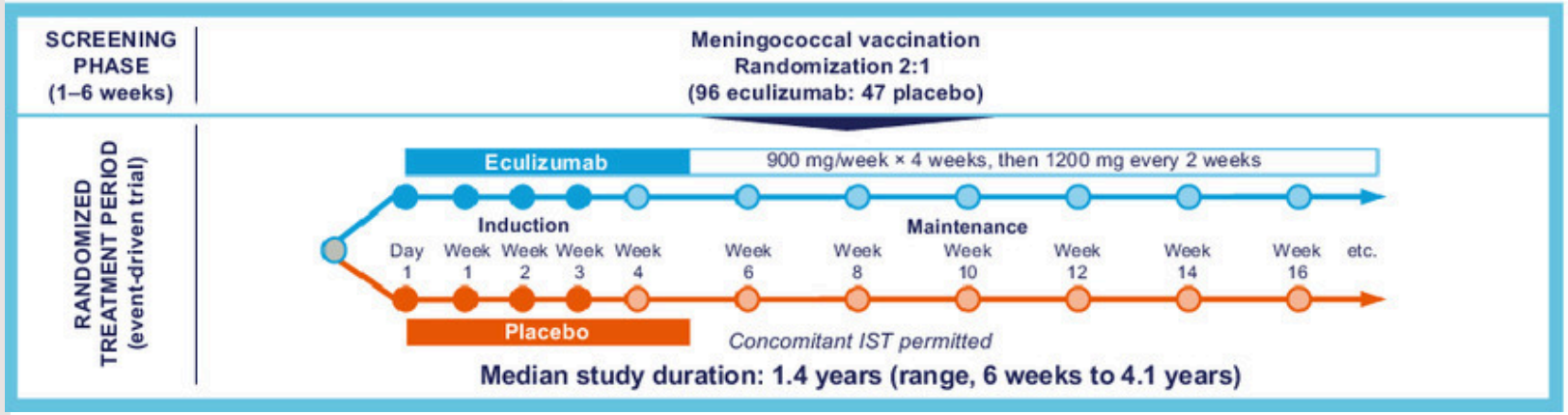
Event-driven, phase 3 trial completed after **23** confirmed relapses

Primary endpoint
- Time to first adjudicated relapse

Secondary endpoints
- Safety and tolerability
- Relapse rate
- Disability
- Quality of life

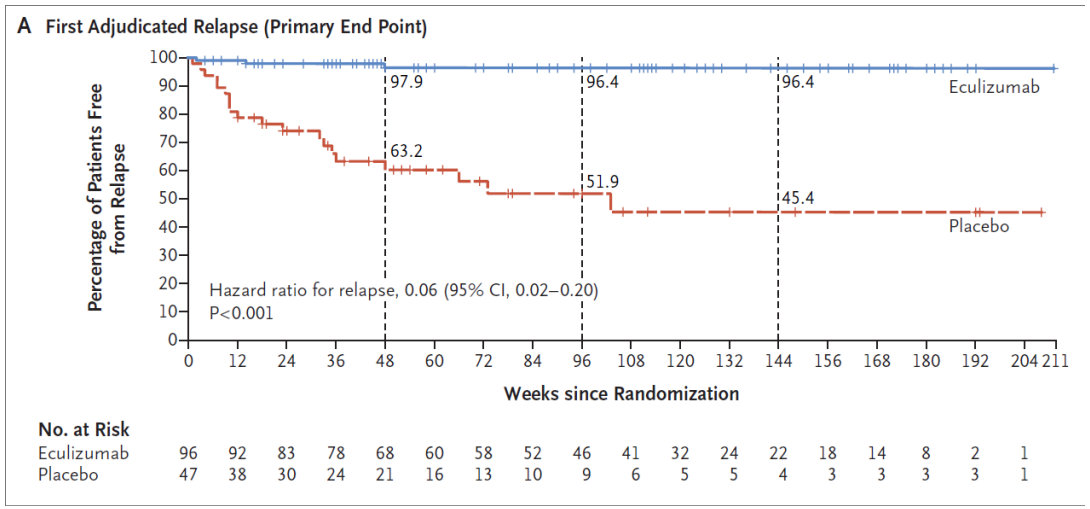


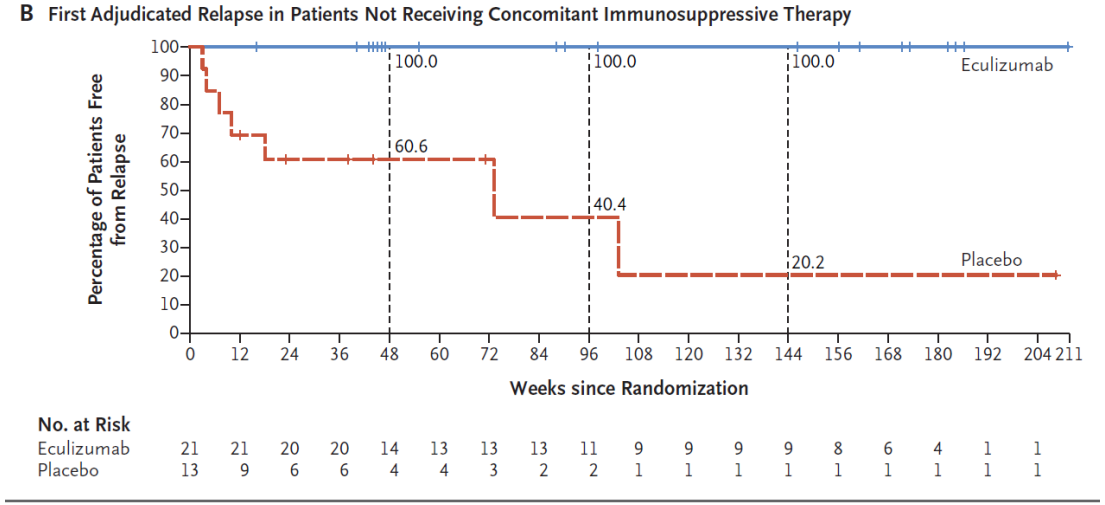


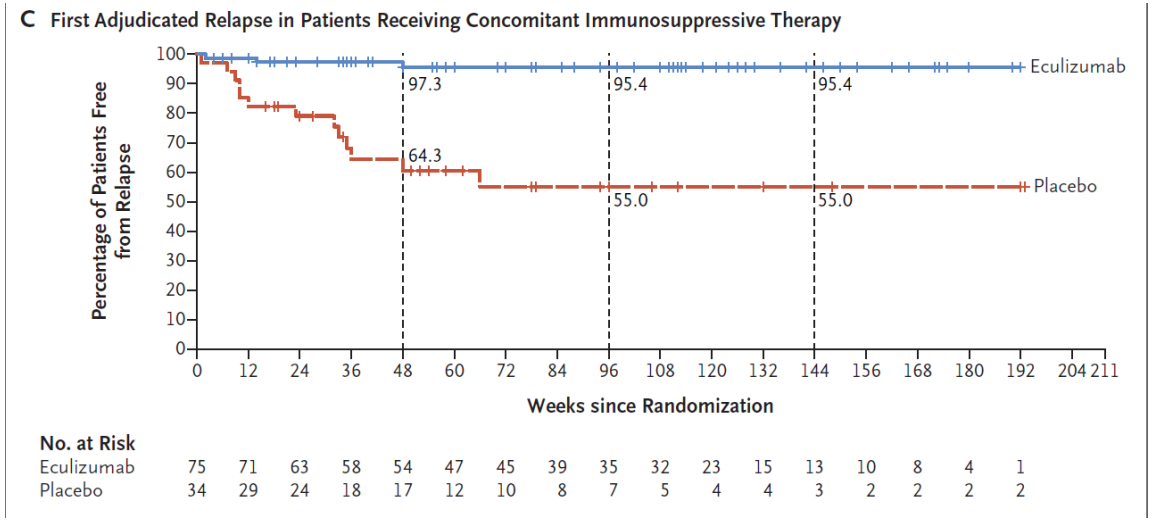


S. J. Pittock, A. Berthele, K. Fujihara, H. J. Kim, M. Levy, J. Palace, et al. New England Journal of Medicine 2019 Vol. 381 Issue 7 Pages 614-625.

PREVENT TRIAL: Eculizumab







S. J. Pittock, A. Berthele, K. Fujihara, H. J. Kim, M. Levy, J. Palace, et al. New England Journal of Medicine 2019 Vol. 381 Issue 7 Pages 614-625.

Summary of Eculizumab

First approve treatment in NMOSD, Approved in US, EU, Japan

Dosage

- Induction: 900 mg IV weekly*4
- Maintenance: 1,200 mg IV every 2 weeks

Efficacy: 94% relapse risk reduction, 98% relapse free at 48 weeks

Safety: 1 death due to pulmonary empyema

Consideration:

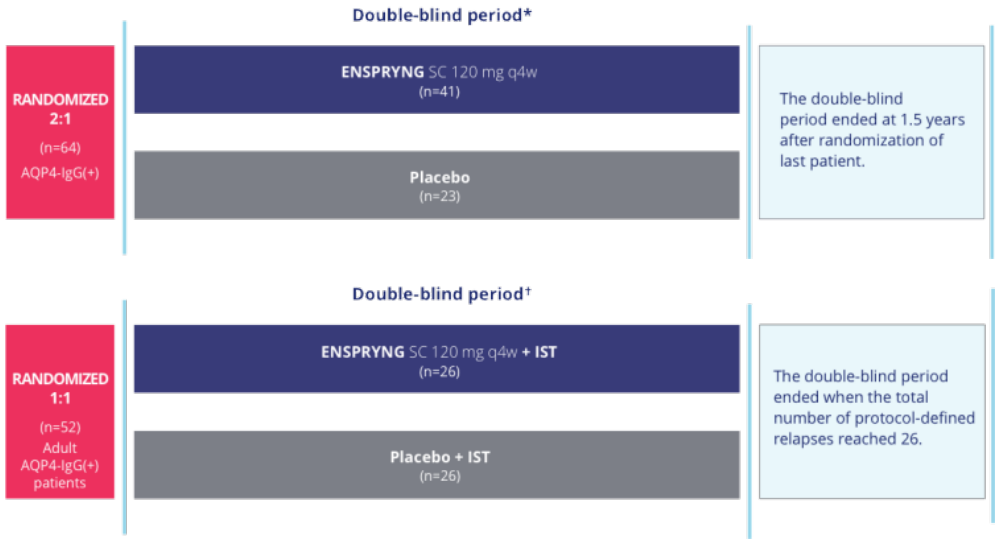
- Only AQP4-IgG positive of NMO patients
- Meningococcal infection

Side effect: Headache, Increase encapsulated infection

S. J. Pittock, A. Berthele, K. Fujihara, H. J. Kim, M. Levy, J. Palace, et al. New England Journal of Medicine 2019 Vol. 381 Issue 7 Pages 614-625.

SAkuraSky and SAkuraStar: Satralizumab

SAkuraSky	SAkuraStar
Phase 3 randomized, double blind, placebo controlled, time to event trial	Phase 3 randomized, double blind, placebo controlled, time to event trial
Efficacy and safety of Satralizumab in AQP-4 positive or negative NMOSD	Efficacy and safety of Satralizumab in AQP-4 positive or negative NMOSD
120 mg sc at weeks 0,2,4 then every 4 weeks	120 mg sc at weeks 0,2,4 then every 4 weeks
Primary end point was adjudicated relapsed	Primary end point was adjudicated relapsed
	No concomitant IST

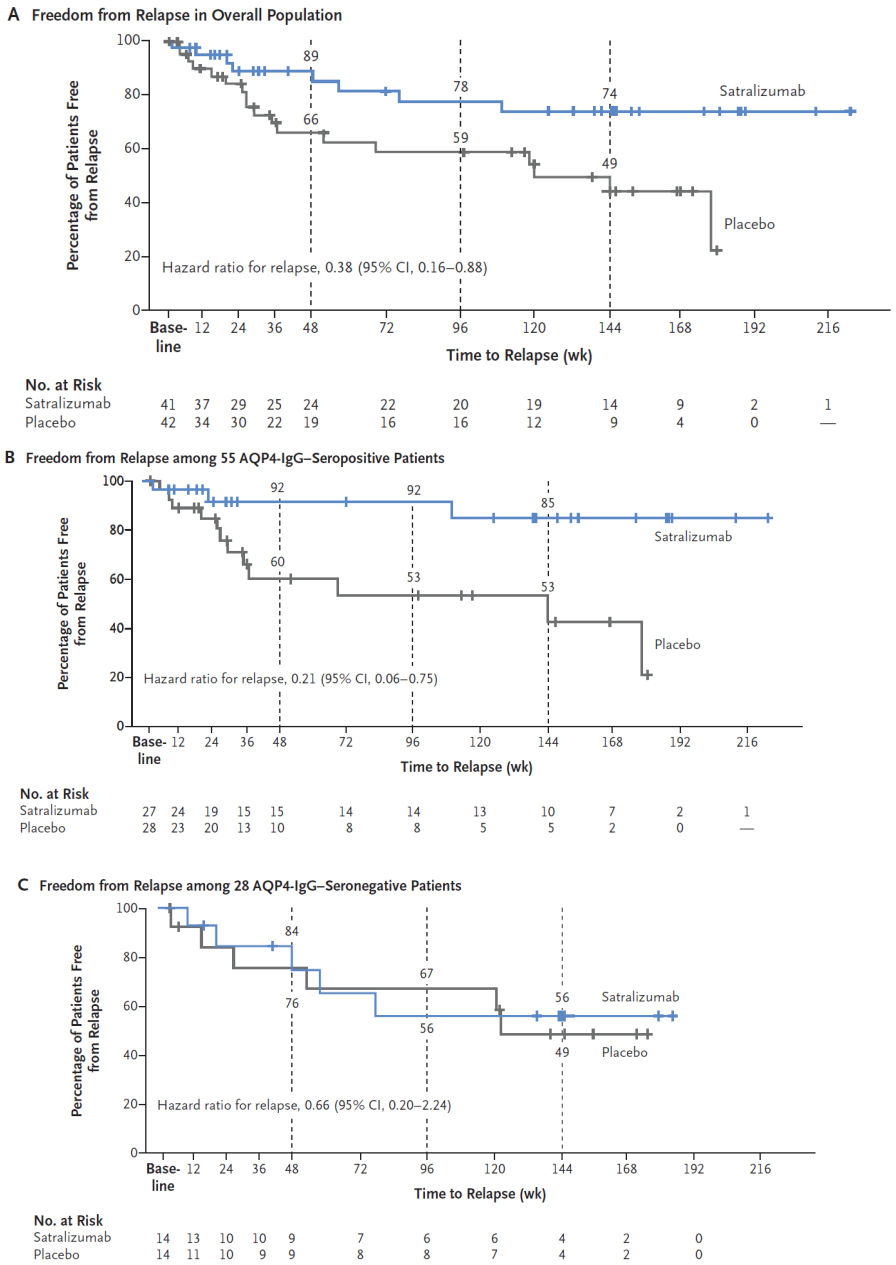


https://www.enspryng-hcp.com/efficacy/trial-information.html

SAkuraStar and SAkuraSky: Satralizumab

TABLE. EFFECT OF SATRALIZUMBAB ON RELAPSE RATE				
Satralizumab monotherapy vs placebo[a]				
Group	Treatment	Relapse free 48 wks	Relapse free 96 wks	Hazard ratio
All	Satralizumab (n=63)	76.1%	72.1%	0.45; 95% CI: 0.23-0.89 (*P*=.0184)
	Placebo (n=32)	61.9%	51.2%	
anti-AQP4+	Satralizumab (n=41)	82.9%	76.5%	0.26; 95% CI: 0.11-0.63 (*P*=.0014)
	Placbo (n=23)	55.4%	41.1%	
Satralizumab adjunctive therapy vs placebo[b]				
All	Satralizumab (n=41)	88.9%	77.6%	0.38; 95% CI: 0.16-0.88; *P*=.0184
	Placebo (n=42)	66.0%	58.7%	
anti-AQP4+	Satralizumab (n=27)	91.5%	91.5%	0.21; 95% CI: 0.06-0.75 (*P*=.0086)
	Placebo (n=28)	59.9%	53.3%	

Abbreviation: antiAQP4+, positive for antibodies to aquaporin 4.
[a] data from SAkuraStar study (NCT020737279)
[b] data from SAkuraSky study (NCT02028884)



Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol. 2020 May;19(5):402-412.

Summary of Satralizumab

Approved in US, Japan, EU

Age > 12 yr

Dosage

- Initiation: 120 mg sc at week 0,2,4
- Maintenance: 120 mg sc at week 8 and every 4 week

Efficacy: 79% relapse risk reduction, 89% relapse free at 48 weeks

Safety: No death or anaphylactic reaction

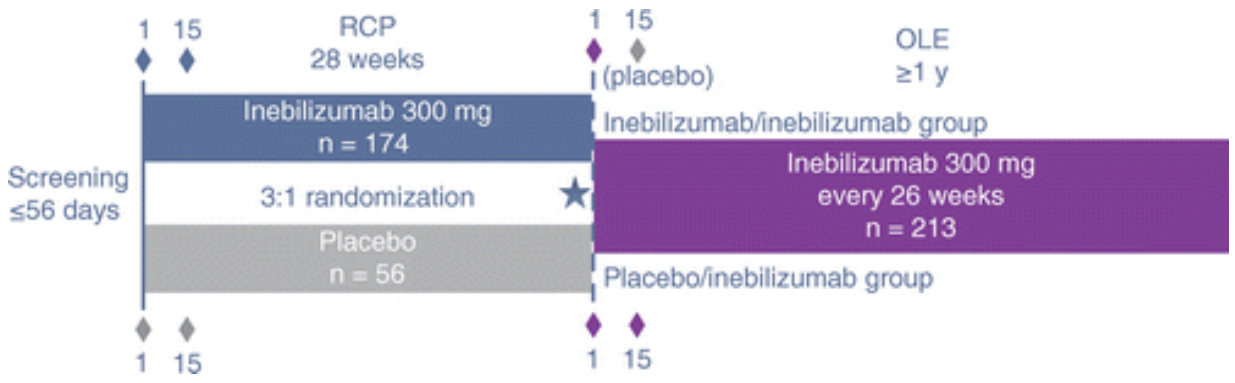
Consideration:

- Increased risk of infection (Nasopharyngitis, cellulitis)
- HBV reactivation (Chronic HBV patients were excluded), Tuberculosis
- Lived vaccine should not concurrently give

Side effect: Headache, Mild elevated liver enzyme, decrease neutrophil count, hypersensitivity reaction

https://www.enspryng-hcp.com/efficacy/trial-information.html

Inebilizumab: N-Momentum study



Double-blinded, randomized placebo-controlled trial

AQP4-IgG positive or negative

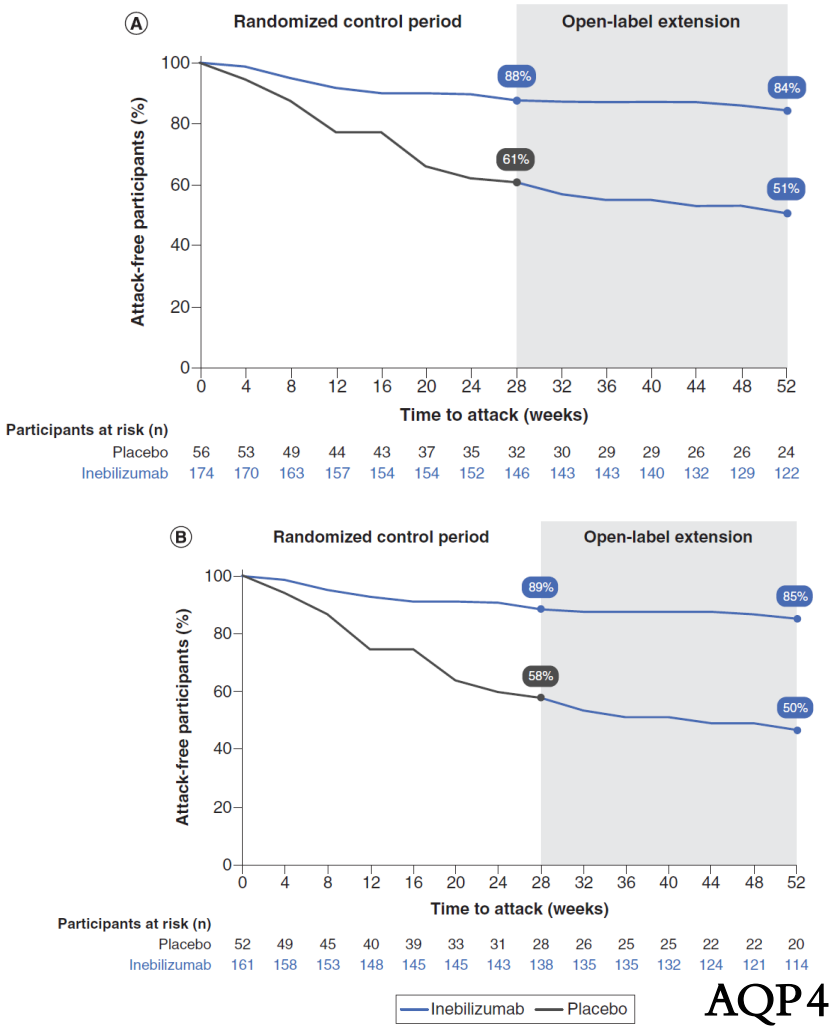
Randomized 3:1 to receive IV inebilizumab 300 mg (n=174) or placebo on day 1, 15

Prednisolone 20 mg/day for 14 days then 7-day taper

Primary end point was time to NMOSD attack

M. J Tullman, A. Zabeti, S. Vuocolo and Q. Dinh Neurodegenerative Disease Management 2021 Vol. 11 Issue 5 Pages 341-352

Inebilizumab: N-Momentum study



AQP4 +

Approved in US

Dosage

- 300 mg IV on day 1 and day 15, then every 6 months

Efficacy: 77% relapse risk reduction, 87% relapse free at the end of blinding period

Safety: 2 deaths (1 severe attack, 1 related brain event with unclear etiology)

Consideration:

- Only AQP4-IgG positive of NMO patients

Side effect: Headache, UTI, URI, back pain

M. J Tullman, A. Zabeti, S. Vuocolo and Q. Dinh Neurodegenerative Disease Management 2021 Vol. 11 Issue 5 Pages 341-352

New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder

Michael Levy, Kazuo Fujihara, Jacqueline Palace

	PREVENT (eculizumab)[15]	SAkuraSky[17] and SAkuraStar[16] (satralizumab)	N-Momentum (inebilizumab)[37]
Immunological target	Complement component 5	Interleukin-6 receptor	CD19 B-cell marker
Trial design*	Phase 3 trial of eculizumab with immunosuppressive therapy *vs* placebo with immunosuppressive therapy	Phase 3 trials of satralizumab with immunosuppressive therapy *vs* placebo with immunosuppressive therapy (SAkuraSky) or satralizumab alone *vs* placebo alone (SAkuraStar)	Phase 2/3 trial of inebilizumab *vs* placebo
Background immunotherapy	Background immunotherapy was permitted	SAkuraSky: background therapy was necessary SAkuraStar: no background immunotherapy	No background immunotherapy
Aquaporin-4 serostatus	Aquaporin-4-IgG seropositive only	Aquaporin-4-IgG seropositive or seronegative	Aquaporin-4-IgG seropositive or seronegative
Relapse history	At least two relapses in previous year, or at least three relapses in previous 2 years with at least one in previous year	SAkuraSky: at least two relapses in previous 2 years and at least one relapse in previous year; SAkuraStar: at least one relapse in previous year	At least two relapses in previous 2 years and at least one relapse in previous year
Previous rituximab	Yes, but not within 3 months before baseline	Yes, but not within 6 months before baseline	Yes, but not within 6 months before baseline or B cells below lower limit of normal†
Primary endpoint	Time to event (relapse)	Time to event (relapse)	Time to event (relapse)
Event (relapse) definition	New or worsening symptoms persisting for 24 h not attributable to another cause; relapses were classified as minor or major using Opticospinal Impairment Score	New or worsening symptoms persisting for 24 h and meeting any one of four EDSS or Functional System Score thresholds	Report of neurological symptoms attributable to NMOSD, meeting a set of criteria specific for the area of involvement (eg, optic neuritis, transverse neuritis, brain)
Adjudication committee for assessment of primary outcome	Not in original design; protocol amended after enrollment of 88 patients; 21 relapses occurred before amendment	Yes	Yes
Secondary endpoints	ARR, EDSS, modified Rankin Scale, Hauser Ambulation Index, EQ-5D-3L	Pain (VAS), fatigue (FACIT), SF-36, EQ-5D, timed 25-foot walk, percentage of relapse-free patients, ARR, modified Rankin Scale, Zarit Burden Interview, EDSS, visual acuity	EDSS, incidence of new MRI lesions, disease-related admissions to hospital, visual acuity
EDSS at baseline	≤7·0	≤6·5	≤8·0
Maintenance	Intravenous every 2 weeks	Subcutaneous every 4 weeks	Intravenous every 6 months
Age	≥18 years	12–74 years	≥18 years

ARR=annualised relapse rate. EDSS=Expanded Disability Status Scale. EQ-5D(-3L)=(3-level) EuroQol-5-dimension questionnaire. FACIT=functional assessment of chronic illness therapy. NMOSD=neuromyelitis optica spectrum disorder. SF-36=36-item Short Form survey. VAS=visual analogue scale. *All four trials were double-masked studies. †Rituximab depletes B cells for an average of 6–8 months depending on the dose; when rituximab wears off, B-cell counts start to climb again.

Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. Lancet Neurol. 2021 Jan;20(1):60-67.

	PREVENT (eculizumab)[15]		SAkuraSky (satralizumab)[17]		SAkuraStar (satralizumab)[16]		N-Momentum (inebilizumab)[37]	
	Placebo with or without IST (n=47)	Eculizumab with or without IST (n=96)	Placebo with or without IST (n=42)	Satralizumab with or without IST (n=41)	Placebo (n=32)	Satralizumab (n=63)	Placebo (n=56)	Inebilizumab (n=174)
Aquaporin-4-IgG seropositive, n (%)	47 (100%)	96 (100%)	28 (67%)	27 (66%)	23 (72%)	41 (65%)	52 (91%)	161 (91%)
Female, n (%)	42 (89%)	88 (92%)	40 (95%)	37 (90%)	31 (97%)	46 (73%)	50 (89%)	159 (91%)
Age, mean years (SD)	45 (13)	44 (13)	43 (12)	41 (16)	41 (11)	45 (12)	43 (14)	43 (12)
Age at initial clinical presentation, mean years (SD)	39 (15)	36 (14)	39 (12)	35 (17)	39 (13)	36 (11)	Not reported	Not reported
Baseline EDSS	4·0 (1·0–7·0)*	4·0 (1·0–6·5)*	3·6 (1·3)†	3·8 (1·6)†	3·6 (1·6)†	3·9 (1·2)†	4·0*	3·5*
Discontinuation rate, n (%)	3 (6%)	16 (17%)	10 (24%)	3 (7%)	4 (12%)	7 (11%)	2 (4%)	6 (4%)
Baseline ARR in previous 2 years, mean (SD)	2·1 (1·0)	1·9 (0·9)	1·4 (0·5)	1·5 (0·5)	1·4 (0·6)	1·5 (0·7)	1·6 (1·5)	1·7 (1·5)
Background immunotherapy, n (%)	None: 13 (28%); Corticosteroids: 11 (23%); Azathioprine with or without corticosteroids: 13 (28%); Mycophenolate mofetil with or without corticosteroids: 8 (17%); Other with or without corticosteroids: 2 (4%)	None: 21 (22%); Corticosteroids: 16 (17%); Azathioprine with or without corticosteroids: 37 (39%); Mycophenolate mofetil with or without corticosteroids: 17 (18%); Other with or without corticosteroids: 5 (5%)	Corticosteroids: 20 (48%); Azathioprine: 13 (31%); Mycophenolate mofetil: 8 (19%); Mycophenolate mofetil with corticosteroids: 1 (2%)	Corticosteroids: 17 (41%); Azathioprine: 16 (39%); Mycophenolate mofetil: 4 (10%); Azathioprine with corticosteroids: 3 (7%); Mycophenolate mofetil with corticosteroids: 1 (2%)	None: 32 (100%)	None: 63 (100%)	None: 56 (100%)	None: 174 (100%)

ARR=annualised relapse rate. EDSS=Expanded Disability Status Scale. IST=immunosuppressive therapy. *Median. †Mean.

Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. Lancet Neurol. 2021 Jan;20(1):60-67.

New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder

Michael Levy, Kazuo Fujihara, Jacqueline Palace

Practical consideration: Cost and availability

Eculizumab

- High efficacy (And safety due to previous use in MG)
- Eculizumab compliance (infusion every 2 wk – missing few days C5 restore)
- Vaccine against N.meningitidis or antibiotics until 2 weeks after immunization

Satralizumab

- Prefilled syringe, monthly **subcutaneous**
- Lowest price

Inebilizumab

- Tuberculosis and hepatitis screening, B-cell count twice a year

Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. Lancet Neurol. 2021 Jan;20(1):60-67.