

Nuove promesse terapeutiche



Vittorio Martinelli

Multiple Sclerosis Centre

Neurological Unit

IRCCS San Raffaele Milan (Italy)

QUALE INFORMAZIONE?

- Analisi dei possibili benefici

QUALE INFORMAZIONE?

- **Analisi dei possibili rischi**

QUALE INFORMAZIONE?

- Esiste una informazione oggettiva?

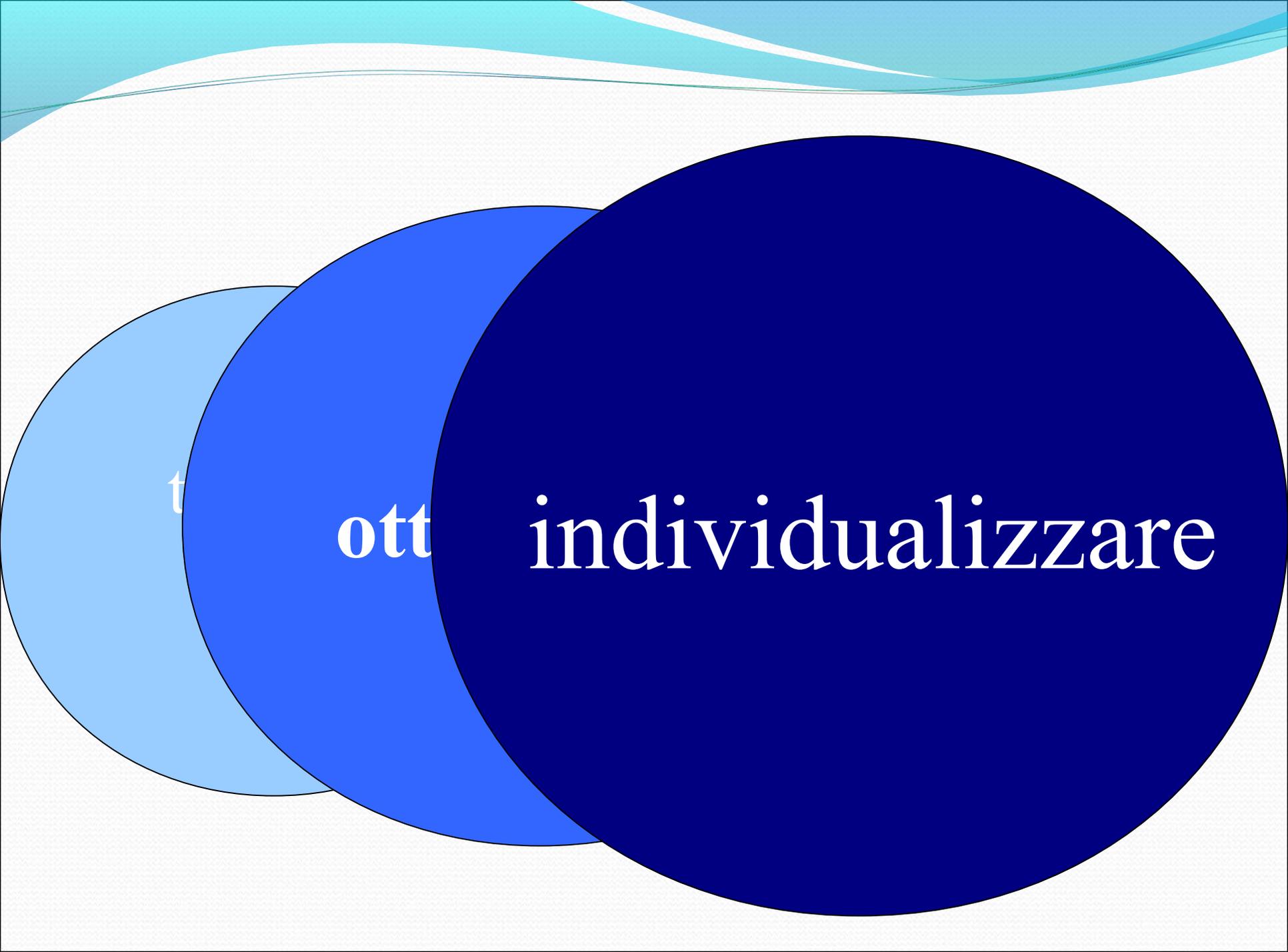
MEDICO: l'immagine



La comunicazione medico paziente è implicata nel decision-making

Fattori condizionanti:

- **Evidenze scientifica (M)**
- **Emotività, sensazioni, motivazioni correlati alla percezione del rischio (M+P)**
- **Difficoltà nella misurazione del beneficio (M+P)**
- **Percezione-propensione nella valutazione rapporto rischio/beneficio (P-M)**
- **Unicità ed efficacia delle caratteristiche narrative (P)**
- **Integrità della propria coscienza e reputazione intellettuale (M)**



t

ott

individualizzare

Terapie in commercio per la Sclerosi Multipla

Studi registrativi

CIS

89 91 93 95 97 99 01 03 05 07 09 11

IFNs

Copaxone

MTX

Tysabri

CTX

BMT

1. Trattare è meglio (Studi registrativi)
2. Trattare precocemente (Studi pazienti CIS)
3. Trattare in base alle caratteristiche di malattia: “Induction vs Escalation”

Il futuro della terapia per la Sclerosi Multipla

Il presente

11

12

13

14

15

16

IFNs

Copaxone

FTY

Alemt

BG12

MTX

Tysabri

Dac

Ocre

CTX

BMT

~~Cladri~~

Laq

Terifl

Trattamenti

Vecchi farmaci



Efficacia clinica: 30-40%

Buon profilo di sicurezza

- IFNs
- Glatiramer acetato

Efficacia clinica: 60-70%

Problematiche di sicurezza

- MTX/CFX
- Natalizumab

Nuovi farmaci



Efficacia clinica: 30-40%

Buon profilo di sicurezza

- Laquinimod
- BG12
- Teriflunomide?

Efficacia clinica: 50-70%

Problematiche di sicurezza

- Fingolimod
- Daclizumab
- Alemtuzumab
- Rituximab

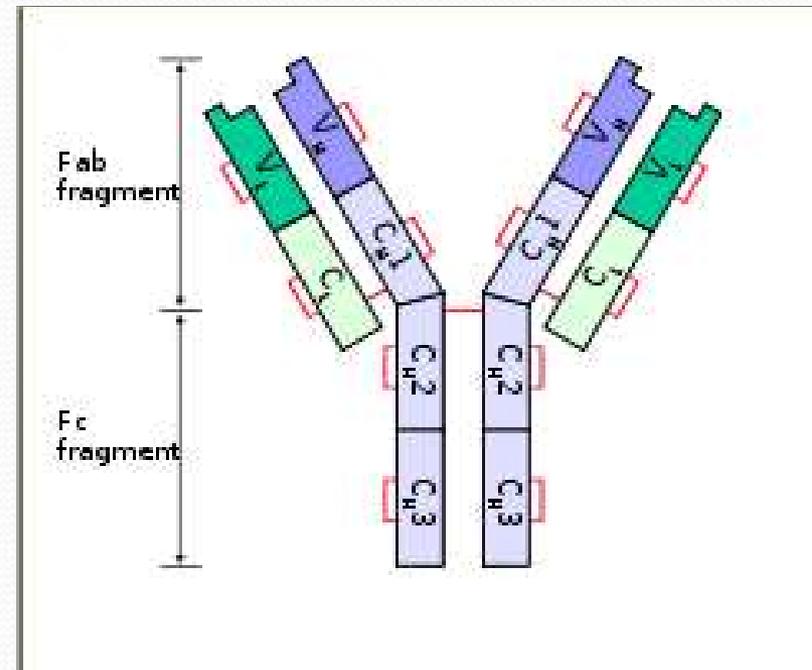
Natalizumab

Anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato, capace di legare le subunità alfa4 delle integrine umane espresse sulla superficie di tutti i tipi di cellule immunitarie ad eccezione dei neutrofili.

Dosaggi: 300 mg in somministrazione mensile

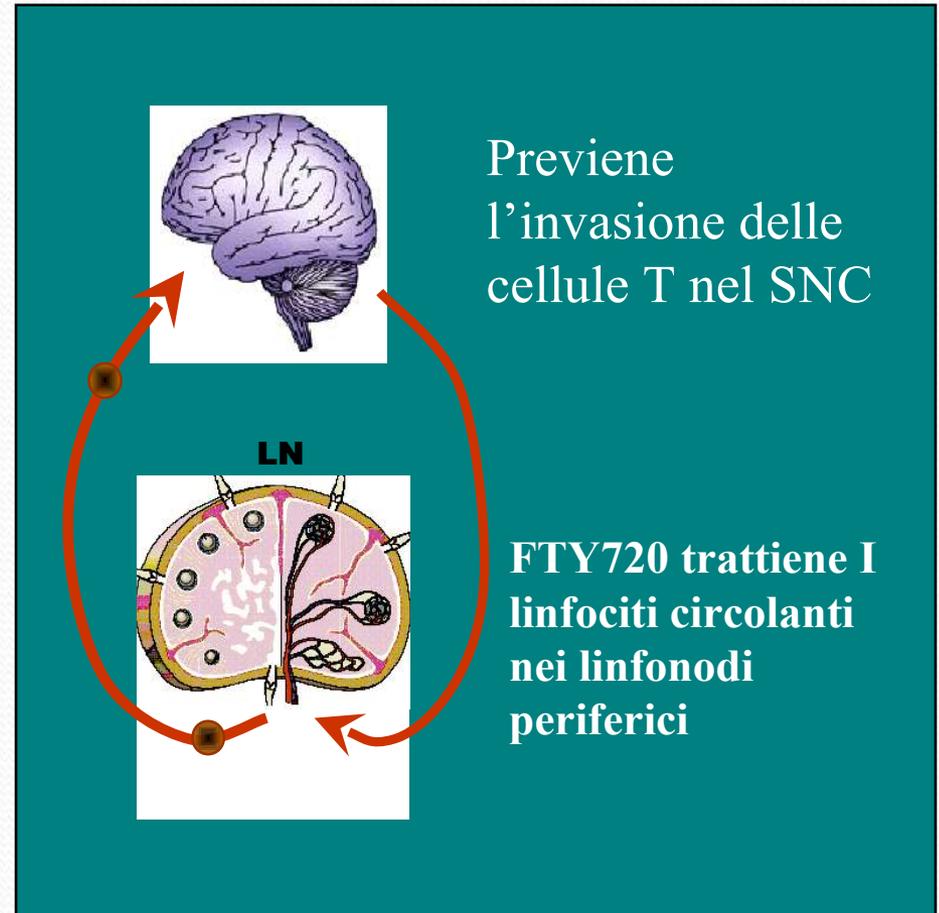
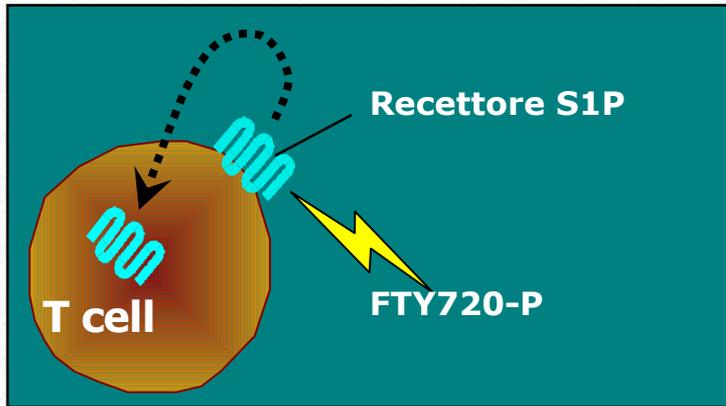
Effetti collaterali:

- PML (1/400)
- Reazione allergica
- Infezioni
- Vertigine
- Artralgie
- Cefalea



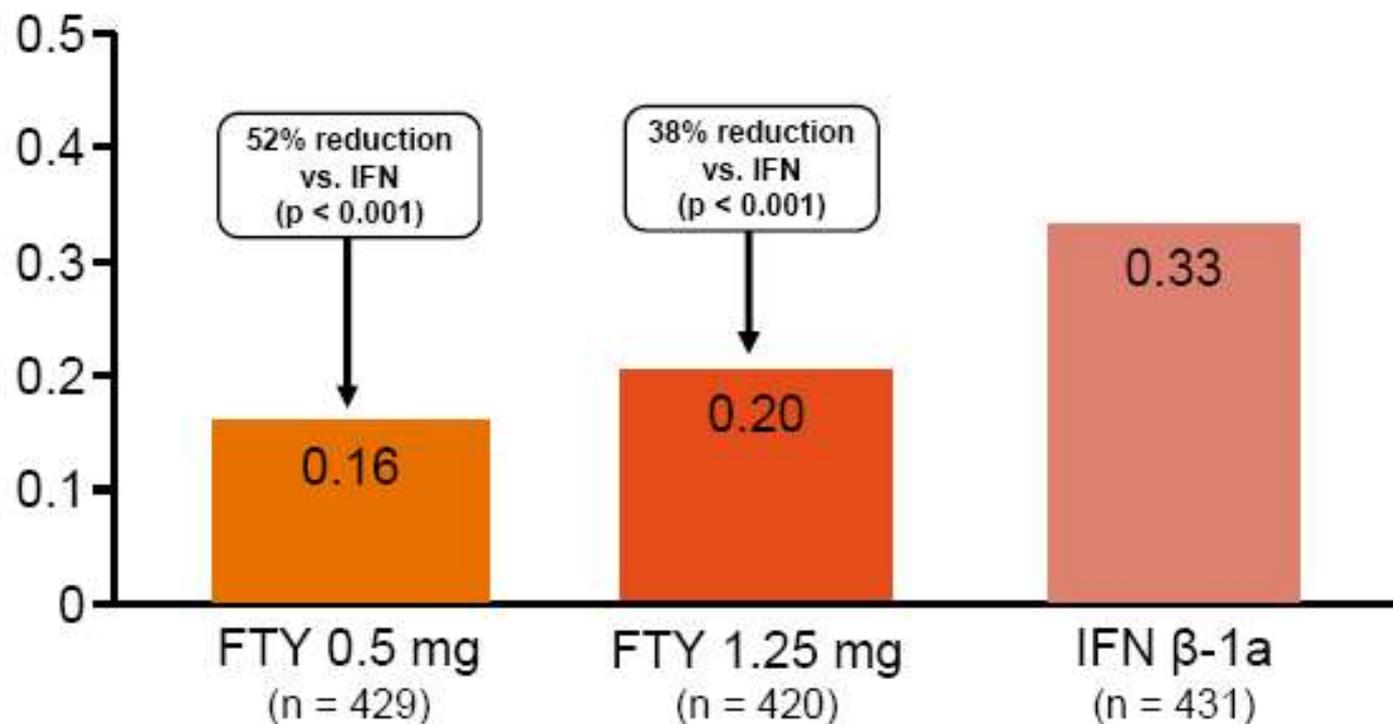
Fingolimod (FTY720)

Meccanismo d'azione: interazione con
recettore sfingosina 1 fosfato (S1P)



Endpoint primario: Tasso annualizzato di ricaduta

Annualized relapse rate*

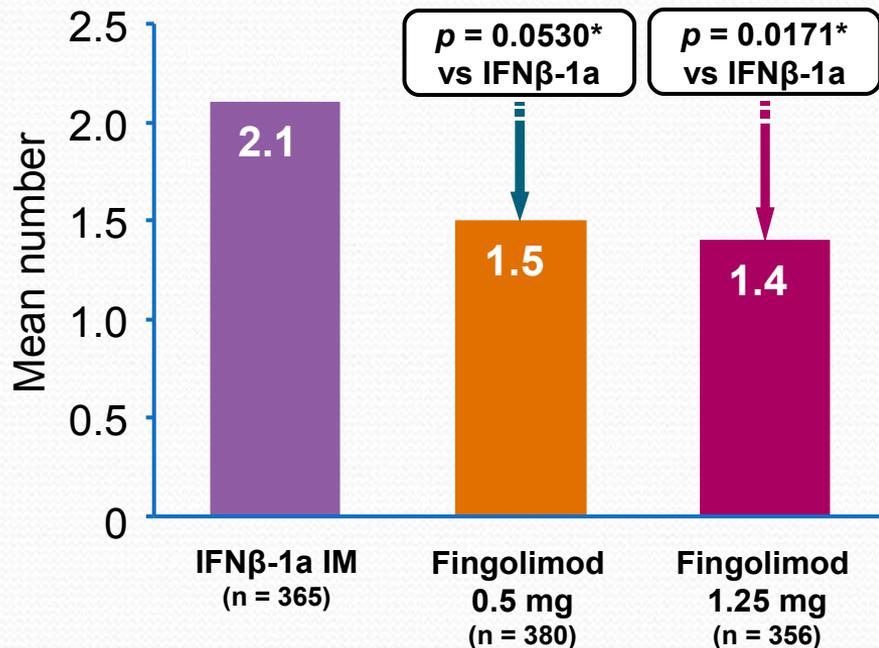


ITT Population, excludes 12 patients who were randomized but did not receive study drug

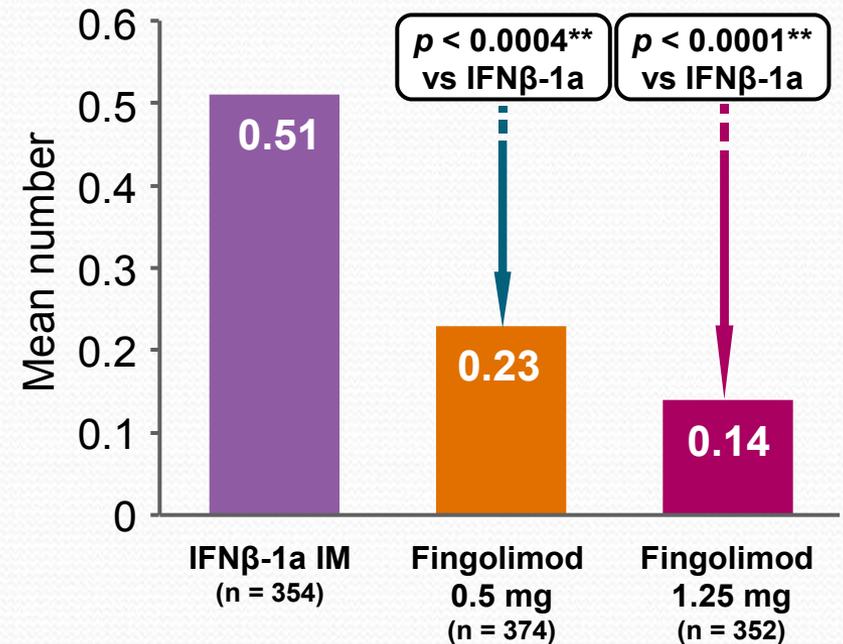
*ARR analysed using a negative binomial regression model with three covariates (country, baseline EDSS and number of relapses in two years prior to study entry)

Attività neuroradiologica di malattia

Numero di nuove lesioni in T2 in 12 mesi



Numero di Gd+ lesioni in T1 a 12 mesi



Analysis included participants with available magnetic resonance imaging (MRI) scans

*Analysis performed using negative binomial regression model with covariates; sensitivity analysis without covariates: $p = 0.033$ for 0.5 mg vs IFNβ-1a IM, $p = 0.002$ for 1.25 mg vs IFNβ-1a IM

**Analysis performed using Wilcoxon rank sum test

Gd+, gadolinium-enhancing; IFNβ-1a IM, interferon β-1a intramuscularly

Old Treatments – Old Problems

Trattamento	Possibili Eventi Avversi
Interferon-b	Necrosi nel sito di iniezione, lipoatrofia, alterazioni ematologiche, funzionalità epatica e tiroidea
Glatiramer Acetato	Necrosi nel sito di iniezione, lipoatrofia
Natalizumab	PML
Mitoxantrone	Infezioni, leucemia (1:103), cardiomiopatia, amenorrea
Ciclofosfamide	Cistite emorragica, amenorrea, aumentato rischio di tumori vescicali

Trattamenti dell'attacco / preventivi

- Immonosoppressori:
 - Mitoxantrone
 - Ciclofosfamide
 - Cladribina
- Anticorpi monoclonali:
 - Natalizumab
 - Alemtuzumab
 - Rituximab
- Trapianto autologo di cellule staminali

Mitoxantrone

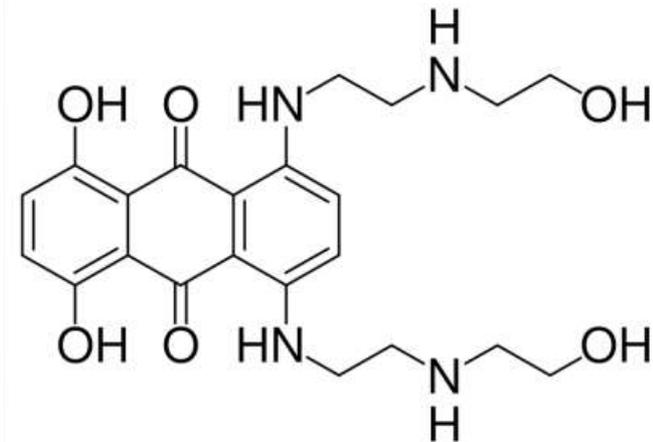
Farmaco antineoplastico sintetico, appartenente alla classe dei composti antrachinonici, con azione immunosoppressiva ed immunomodulante

- Inibisce la topoisomerasi II
- Blocca la replicazione cellulare
- Inibisce la riparazione del DNA

Dosaggi: 8 mg/m² - 10 mg/m² - 12mg/m²

Effetti collaterali maggiori:

- Leucemia Acuta (1:100)
- Cardiotossicità (120 – 140 mg/m²)
- Amenorrea



Possibile effetto protettivo della associazione con MP ev durante l'infusione:

rischio LA in Germania 1/400 trattati

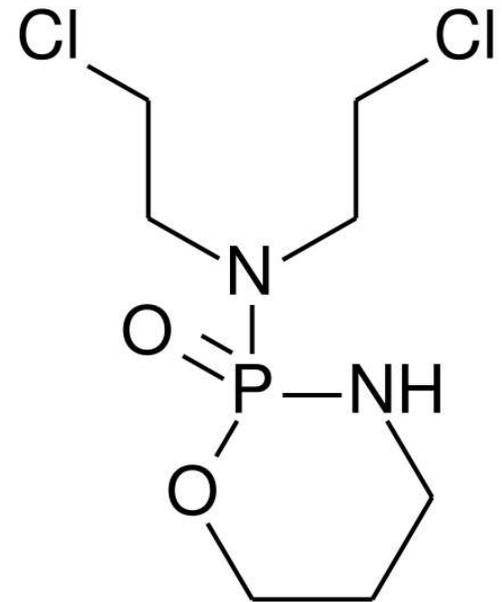
Ciclofosfamide

Appartenente alla famiglia degli agenti alchilanti, con potente azione citotossica e immunosoppressiva

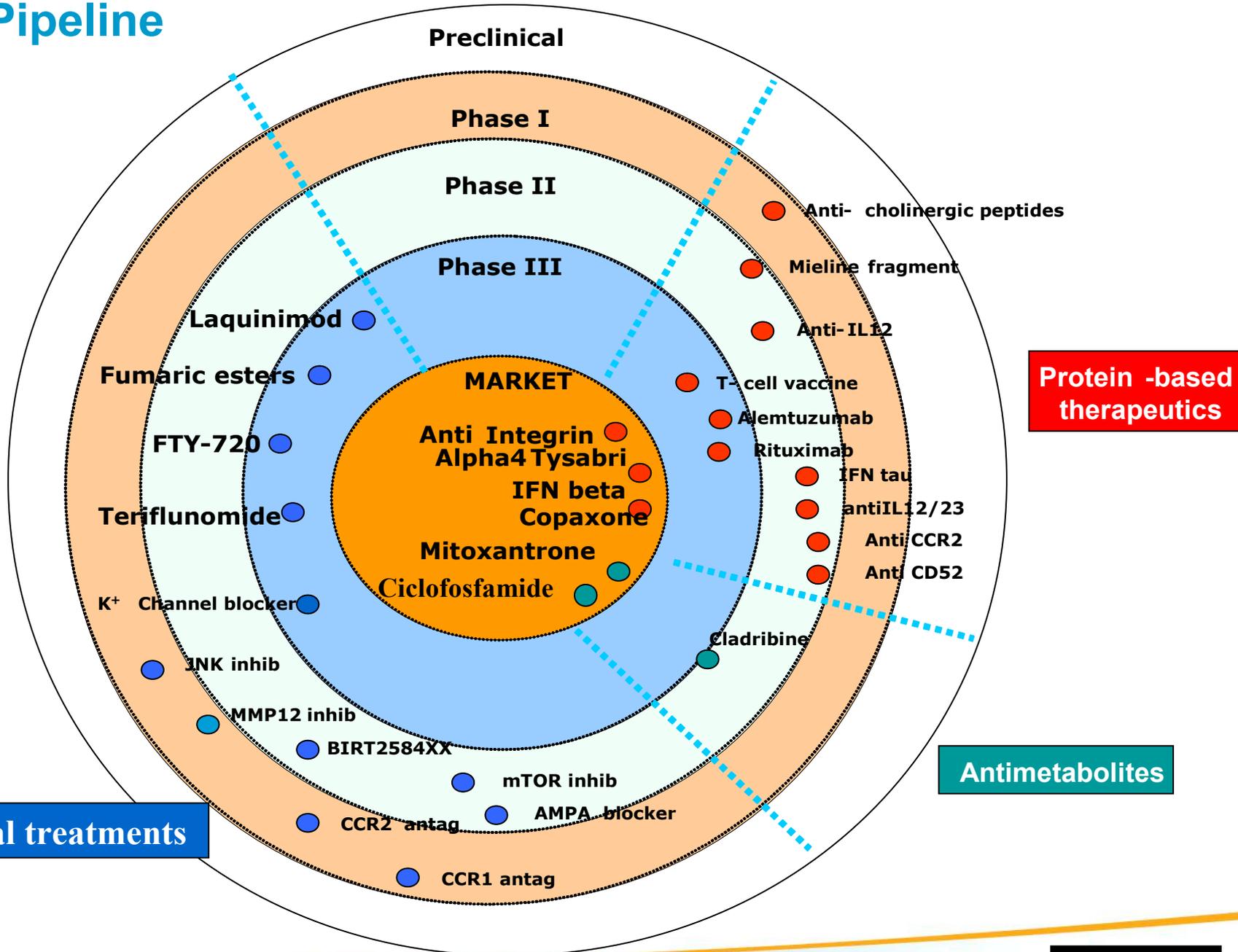
Dosaggi: utilizzati sono vari (800 mg/m² fino 2 g tot)

Effetti collaterali:

- Vomito/nausea
- Cistite emorragica
- Mielosoppressione, tumori secondari
- Amenorrea, alopecia
- Cardiotossicità ad elevati dosaggi.

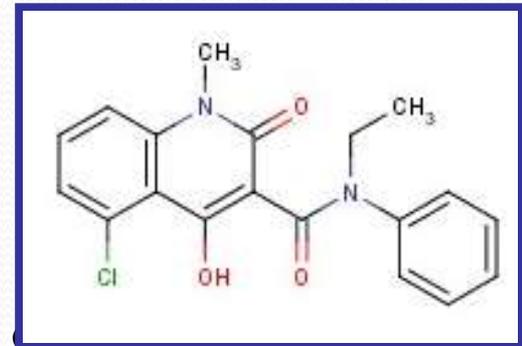


MS Pipeline



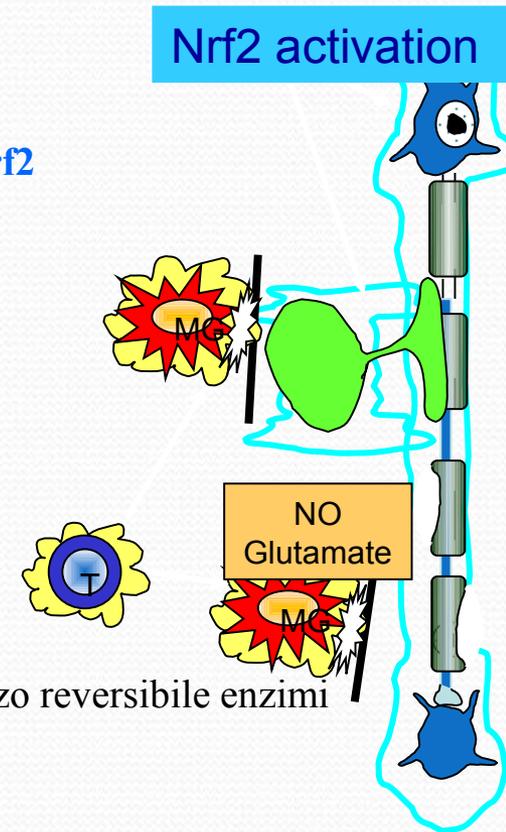
Laquinimod

- Il meccanismo d'azione specifico non è chiaro
- Azione sui linfociti e sui macrofagi
- I dati preclinici dimostrano:
 - Riduzione dell'infiltrazione di linfociti CD4+ e dei macrofagi a livello del SNC
 - Shift → Th2/Th3
- Efficacia in uno studio di fase III (ALLEGRO)
 - riduzione ARR del 23%
 - riduzione nuove lesioni Gd+ (37%) e T2 (30%)
 - riduzione della progressione del 36%
- Effetti collaterali: cefalea, rialzo reversibile enzimi epatici, sintomi



BG-12

- Analogo del fumarato, **approvato per la psoriasi severa**
- Per os: due dosaggi 240 mg tid o bid (entrambe le dosi efficaci)
- Azione immunomodulatoria (shift Th1 → Th2)
- Incrementa apoptosi di linfociti attivati
- Meccanismo neuroprotettivo su oligodendrociti e neuroni per attivazione di **Nrf2** (fondamentale nella risposta allo stress ossidativo)
- Efficacia:
 - Gli studi di **Fase III** nella SMRR (dati preliminari-Studio DEFINE) dimostrano
 - Diminuzione significativa delle lesioni Gd+ (90%)
 - Riduzione significativa delle nuove lesioni T2 (80%)
 - Riduzione di circa il 53% delle ricadute
- Effetti collaterali: flushing, effetti GI (tendono a diminuire dopo 3-6 mesi), rialzo reversibile enzimi epatici



Cladribina

Agente antineoplastico sintetico appartenente alla categoria dei farmaci antimetaboliti in particolare degli analoghi purinici in grado di inibire la sintesi del DNA ed alterare il metabolismo cellulare

Dosaggi:

Effetti collaterali:

- Mielodepressione
- Infezioni
- Riattivazione virus Herpetici
- Neuropatia periferica
- Tossicità epatica e renale
- Neoplasie secondarie



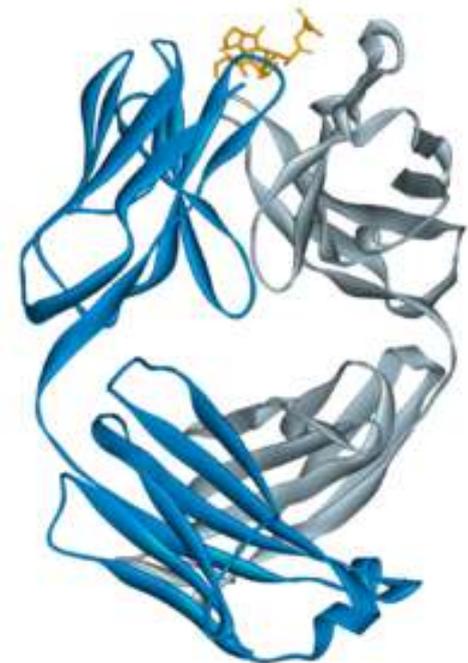
Alentuzumab

Anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene di superficie dei CD52 e legandosi con questo antigene determina una distruzione cellulare svolgendo una attività immunosoppressiva.

Dosaggi: 60 mg somministrati ev in 5 giorni nell'arco di un anno

Effetti collaterali:

- Porpora trombocitopenica autoimmune
- Ipotiroidismo disimmune
- Oftalmopatia e dermatopatia
- Neoplasie secondarie
- Eruzione cutanea
- Febbre, mal di testa, brividi
- Nausea, vomito, diarrea, ipotensione



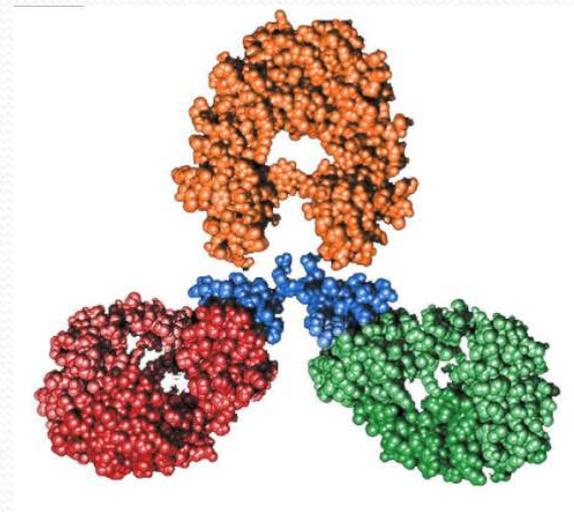
Rituximab

**Anticorpo monoclonale chimerico contro antigene CD20
espresso solo dai linfociti B maturi.**

Dosaggi: 1 g ev in due somministrazioni a 15 giorni

Effetti collaterali:

- Reazione infusionale (ipotensione, rush cutaneo, febbre, arresto cardiaco)
- **PML**
- Infezioni
- Riattivazione epatiti B



New Treatments – New Problems

Treatment	Problem
Fingolimod	Bradycardia, BAV I e II grado, edema maculare, alterazione enzimi epatici, tumori cutanei, infezioni virali (<i>Herpes</i>), neoplasie?
Cladribine	Linfocitopenia, riattivazione TBC latente, infezioni virali(<i>Herpes</i>), neoplasie?
Teriflunomide	alterazione enzimi epatici, Linfocitopenia, alopecia, nasofaringiti
Laquinimod*	Sintomi GI, flushing, mialgia, vertigine, cefalea
Dimethyl Fumarate* (BG-12)	Complicazioni trombotiche (Budd–Chiari syndrome), dolore toracico, artralgia, tosse, dispnea & alterazione enzimi epatici

*Phase II trials only

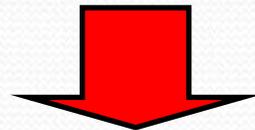
New Treatments – Really New Problems

Treatment*	Problem
Alemtuzumab	ITP, patologie tiroidee, Sindrome di Goodpasture, immunosoppressione
Rituximab	Infezioni opportunistiche, immunosoppressione, PML?
Daclizumab	Infezioni & sindromi cutanee
Ocrelizumab	Reazione infiammatoria sistemica (morte)
Ofatumumab	Infezioni opportunistiche

*All phase II trials

Scelta del trattamento

- La medicina “**evidence-based**” evidenzia le scelte terapeutiche con dati “robusti”, ma di **gruppo**
- Elaborazione di **Algoritmi di trattamento** per **sottogruppi**
- Non è sempre facile applicare principi codificati alla pratica clinica quotidiana (**singolo paziente**)

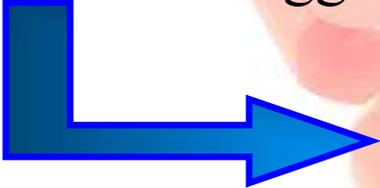


Trattamento personalizzato



Trattamento personalizzato

“Tailored therapy”

- Caratteristiche cliniche
 - Valutazione del profilo di rischio
 - Storia medica
 - Comorbilità
 - Anamnesi farmacologica (precedenti immunosoppressori)
 - Paese di provenienza/viaggi
 - Assetto immunologico
 - “Assetto infettivo”
 - Ab anti JCV
 - Ab anti VZV
 - Ab anti HBV
 - Mantoux/Quantiferon
- 
- Condivisione della scelta terapeutica col paziente (rapporto medico/paziente)

Control preferences scale

Voglio avere l'ultima parola sulla mia terapia



Voglio avere l'ultima parola sulla mia terapia, dopo aver valutato attentamente il parere del mio medico



Voglio condividere con il mio medico la decisione sulla terapia più adatta a me



69%

Voglio lasciare al mio medico l'ultima parola sulla terapia che riceverò, dopo una sua attenta valutazione del mio parere



Voglio lasciare al mio medico ogni decisione sulla mia terapia



Research Paper

An information aid for newly diagnosed multiple sclerosis patients improves disease knowledge and satisfaction with care

A Solari¹, V Martinelli², M Trojano³, A Lugaresi⁴, F Granella⁵, A Giordano¹, M Messmer Uccelli⁶, R D'Alessandro⁷, E Pucci⁸, P Confalonieri⁹ and C Borreani¹⁰ on behalf of the SIMS-Trial group*

Multiple Sclerosis

Multiple Sclerosis
16(11) 1393-1405
© The Author(s) 2010
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1352458510380417
msj.sagepub.com

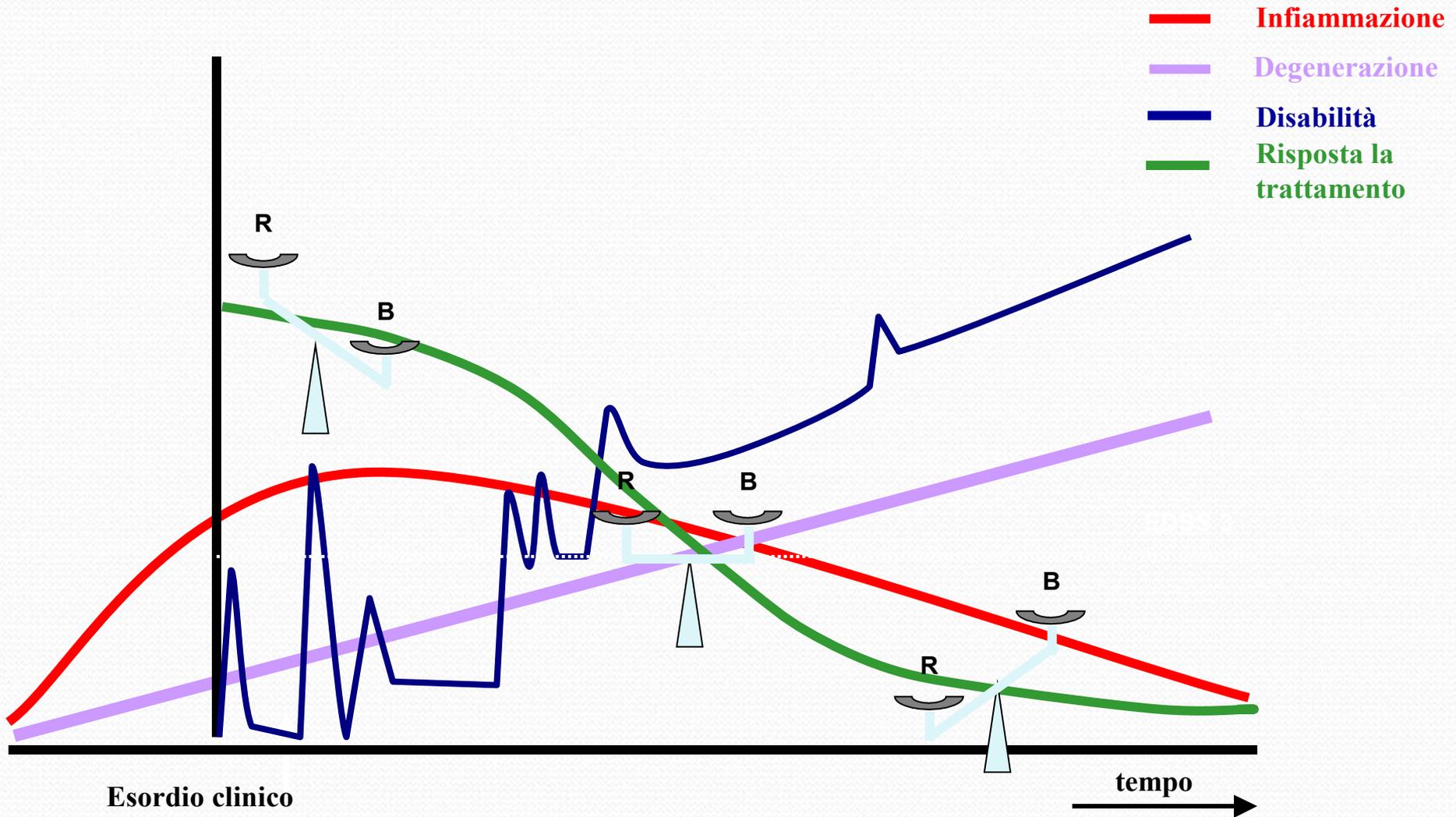


Rapporto rischio/beneficio

- In quest'epoca si fa sempre più strada la necessità di **decisioni condivise** tra medico e paziente
- E' fondamentale quindi comprendere come i pazienti percepiscano i **rischi** sia della malattia che delle terapie
- E' indispensabile approfondire la correlazione tra propensione al rischio, preferenze del paziente e scelta "condi"



“Delaying treatment in MS: What is lost is not regained”



fattori aventi prognosi negativa

- Esordio multifocale
- Esordio con disturbi motori, cerebellari, sfinterici
- RM con multiple lesioni (>9)
- RM con 3-4 criteri di Barkoff
- RM con >1 lesione gad+
- Lesione midollare
- BO+
- Breve intervallo tra I-II attacco
- Numero attacchi nei primi due anni
- EDSS a 2-5 anni
- Disseminazione temporale a breve termine
- Buchi neri

Modalita' scelta nelle SMRR

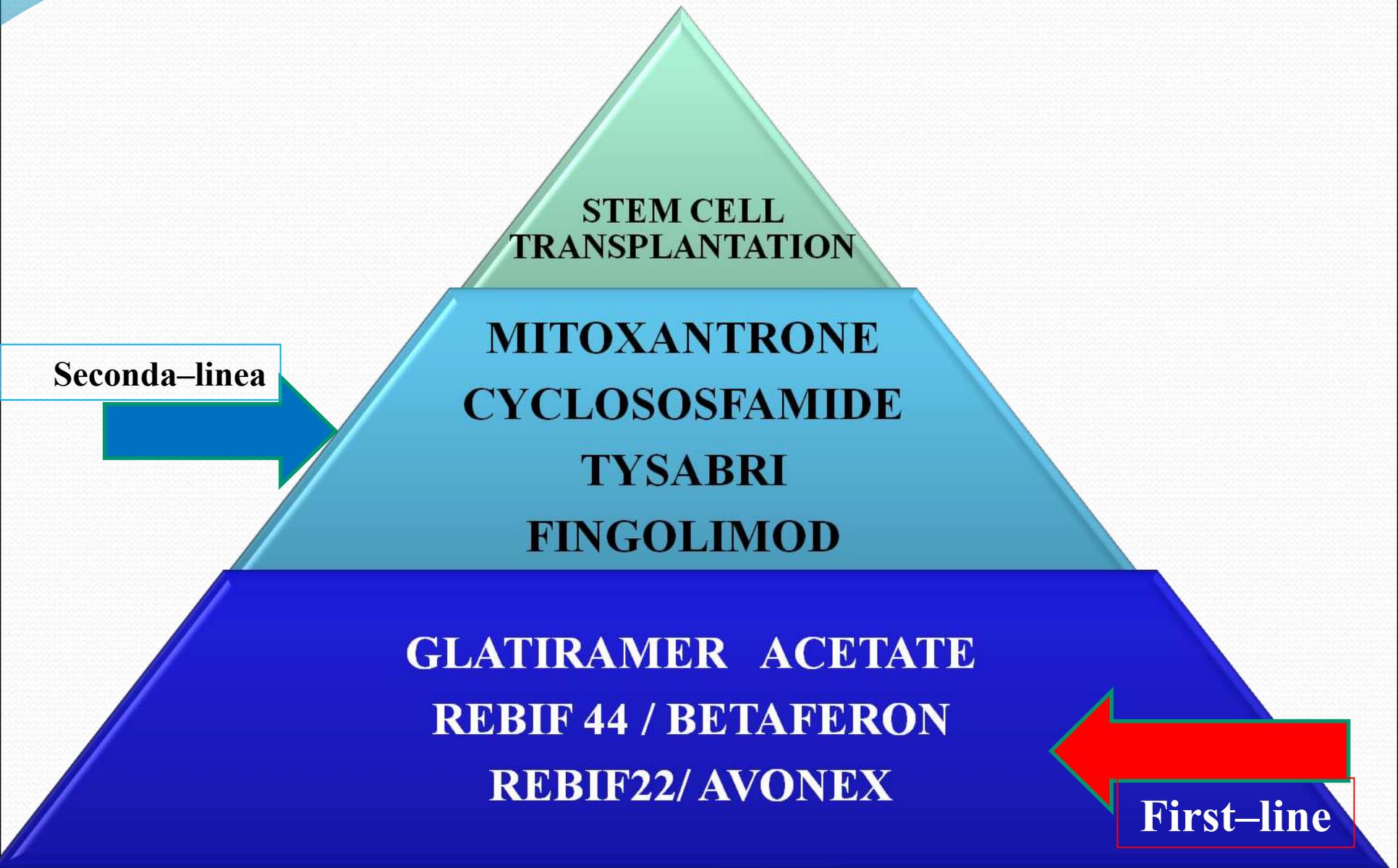
**STEM CELL
TRANSPLANTATION**

**MITOXANTRONE
CYCLOSOSFAMIDE
TYSABRI
FINGOLIMOD**

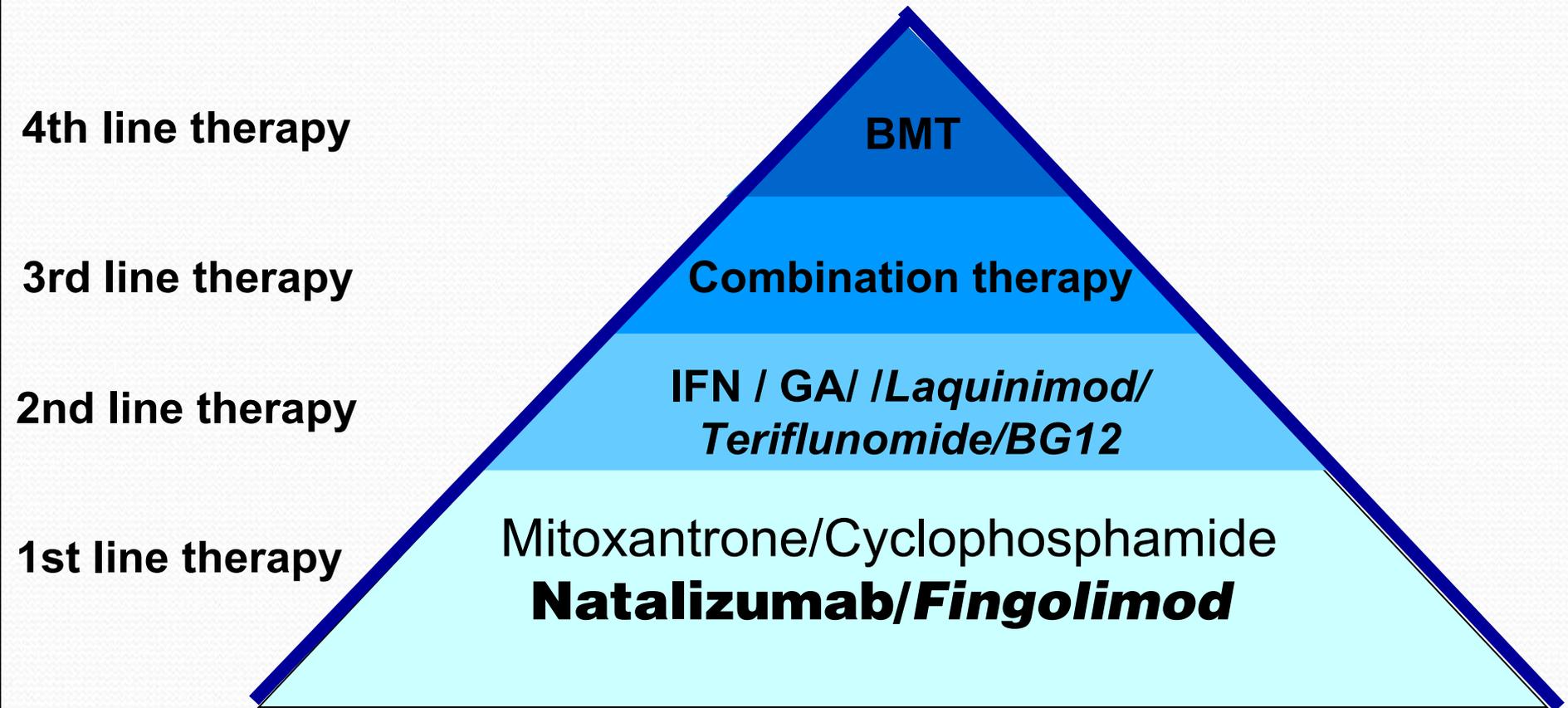
**GLATIRAMER ACETATE
REBIF 44 / BETA FERON
REBIF22/ AVONEX**

Seconda-linea

First-line



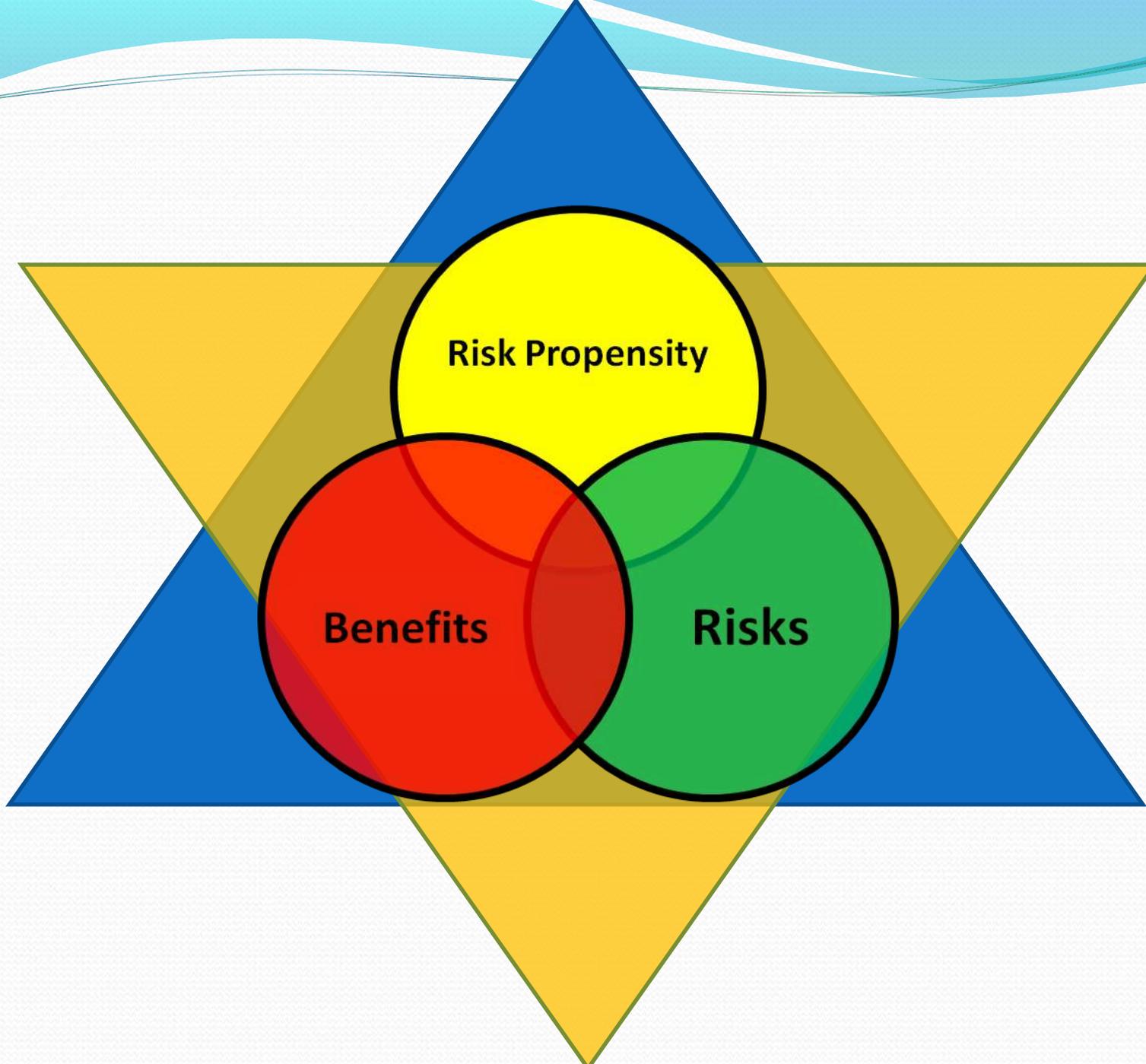
Induction therapy

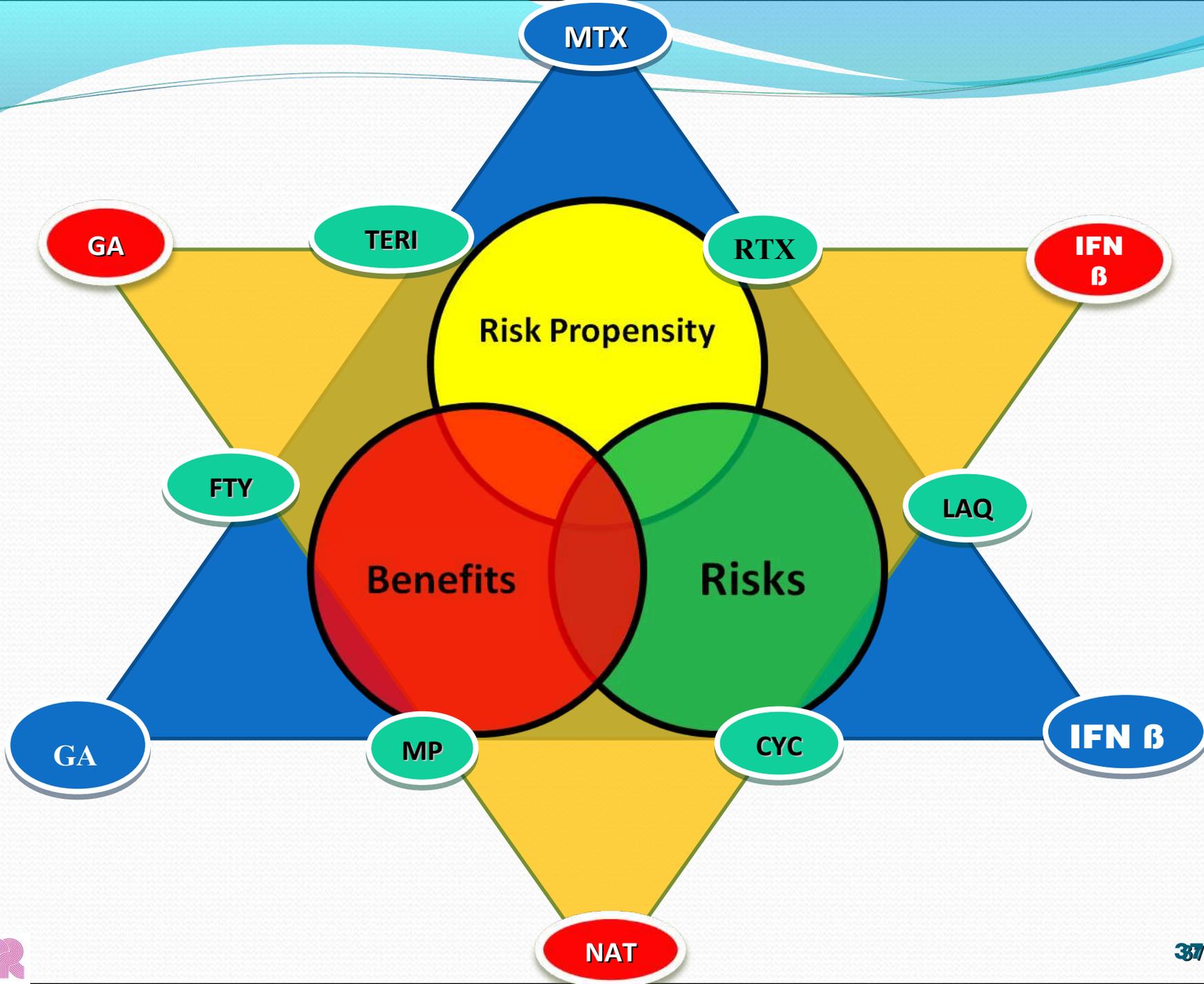




Induction therapy

Escalation therapy





Primo trattamento

**BETAFERON
or EXTAVIA**

CYCLOPHOSPHAMIDE

AVONEX

COPAXONE

REBIF 22 mcg



REBIF 44 mcg

MITOXANTRONE

TYSABRI

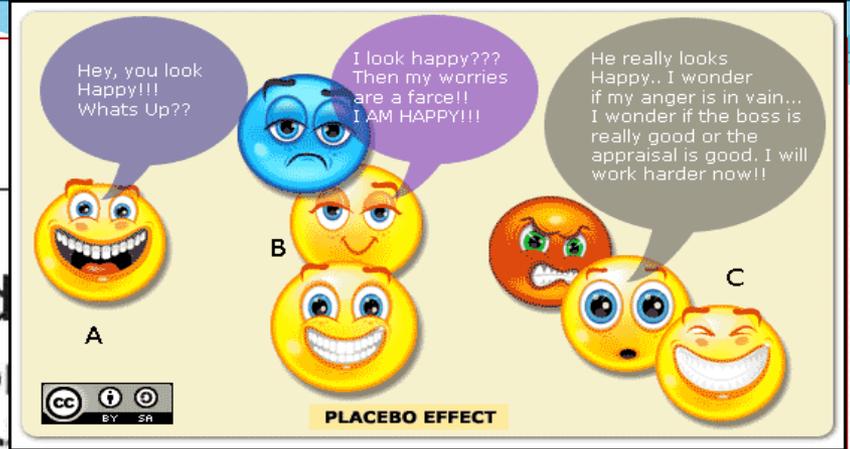
An information aid for newly diagnosed multiple sclerosis patients improving disease knowledge and satisfaction with care



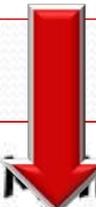
PLACEBO EFFECT



A Solari¹, V Martinelli², M Trojano³, A Lugaresi⁴, F Granella⁵, A Giordano¹, M Messmer Uccelli⁶, R D'Alessandro⁷, E Pucci⁸, P Confalonieri⁹ and C Borreani¹⁰ on behalf of the SIMS-Trial group*

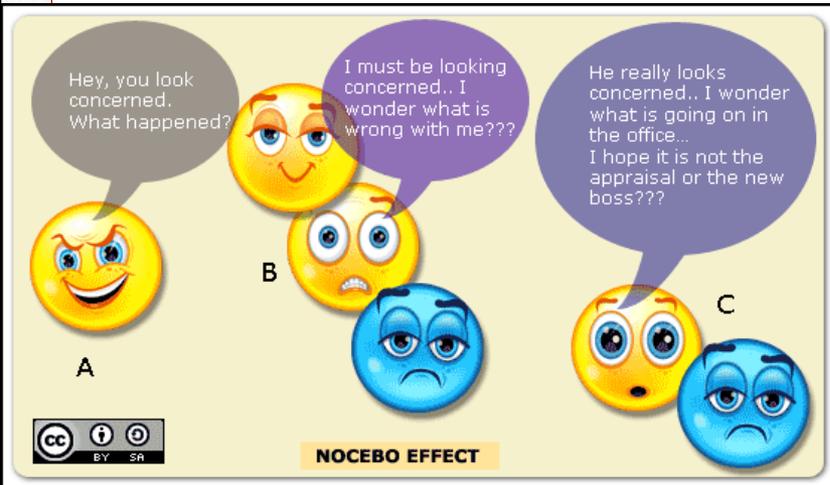


NOCEBO EFFECT



Multiple Sclerosis

is with



Multiple Sclerosis
 16(11) 1302
 © The Author(s) 2010
 Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
 DOI: 10.1177/1352458510384423
msj.sagepub.com

Conclusioni

- La terapia oltre che “spegnere” l’attacco acuto deve prevenire ulteriore “attività” di malattia
- il rapporto benefici/rischi è altamente favorevole nelle forme aggressive di malattia
- Non esistono ad oggi linee guida in quanto la scelta del trattamento (così come la risposta terapeutica) deve essere individualizzata
- E’ necessario in ogni caso monitorare il paziente a breve e lungo termine

CONSIDERARE SEMPRE RISCHI/BENEFICI

