

Dati storici su cortisone ed immunomodulanti “tradizionali”

*Dott.ssa Lucia Moiola
Ospedale San Raffaele, Milano*

*SCLEROSI MULTIPLA: dalla chiarezza diagnostica
all'efficacia terapeutica*

Polidiagnostico CAM - Monza, 2 febbraio 2012

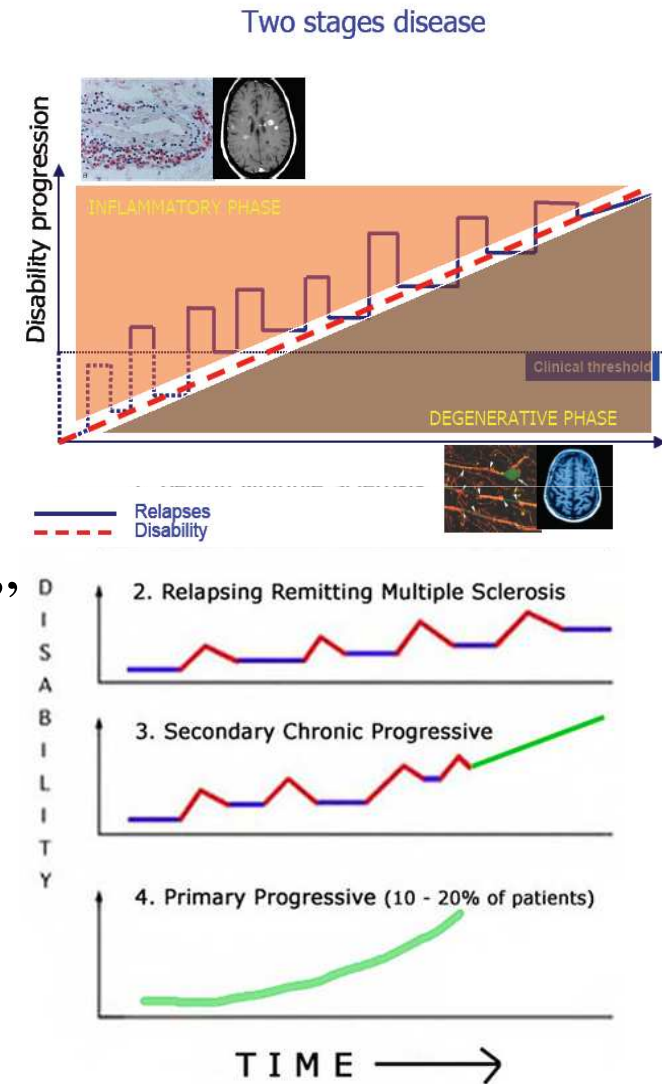


Sclerosi multipla

- Colpisce i giovani adulti
- Altamente invalidante
- Impatto lavorativo, sociale e relazionale
- Riduzione della QoL

→ Necessità di un trattamento “a tutto tondo”

- Trattamento della ricaduta
- Trattamento preventivo
- Trattamento sintomatico



Trattamento della ricaduta

Definizioni

- **Ricaduta (esacerbazione-attacco-relapse)**

Disturbo neurologico (semplice/complesso, monofocale/plurifocale) della durata di almeno 24 ore, caratterizzato da un nuovo sintomo o dall'aggravamento di sintomi preesistenti e stabili da almeno un mese, ad esordio acuto o subacuto

Per diagnosticare 2 attacchi devono trascorrere almeno 30 giorni tra l'insorgenza del primo e del secondo

- **Pseudoricaduta**

Peggioramento di preesistenti disturbi neurologici dovuto ad aumento della temperatura corporea o dell'ambiente, o da stress fisico/psicologico.

Eliminando i fattori scatenanti la pseudoricaduta si risolve ed i sintomi scompaiono

Trattamento della ricaduta

- **Steroide ad alti dosaggi**

Metilprednisolone (SoluMedrol) 1g/die ev per 3-5 giorni

- **Plasmaferesi**

Miglioramento nell' 87% dei pazienti che non rispondono ad alti dosaggi steroide



Trattamento steroideo e.v.

- Metilprednisolone 1 gr/die e.v. in 250 cc di fisiologica in circa 90 min.
- Preferibilmente al mattino o primo pomeriggio a stomaco pieno
- Associato a:
 - Gastroprotettore
 - Diuretico (meglio se risparmiatore di potassio)
 - Vit D e supplementazione di calcio (ripetuti cicli e.v.)
 - Eventuali ansiolitici o ipnotici nel periodo di trattamento
- Non necessario tapering

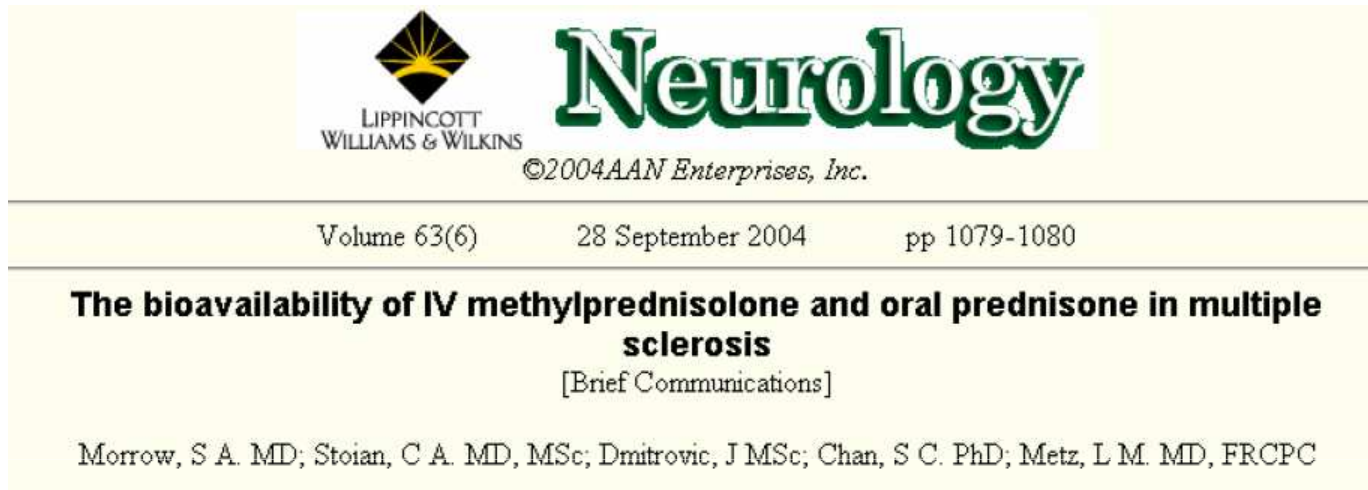
Trattamento steroideo

- Effetto anti-infiammatorio
 - Inibisce l'attivazione delle cellule T
 - Favorisce l'apoptosi delle cellule attivate
 - Inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie
- Stabilizzatore della barriera ematoencefalica riducendo il passaggio delle cellule autoreattive nel SNC
- Riduce la severità del disturbo
- Aumenta la velocità del recupero
- Non influenza il grado di recupero e la progressione della malattia a lungo termine

Efficacia degli Steroidi

- Steroidi sono ampiamente riconosciuti come efficaci nel trattamento delle ricadute
- Cochrane Database Systemic Review (*Filippini et al, 2000*): evidenze a favore dell'uso dei corticosteroidi per le ricadute
- Una meta-analisi ha mostrato che il trattamento steroideo è efficace nell'accelerare il recupero clinico a breve termine, ma la dose ottimale e la lunghezza del trattamento non è stata ancora stabilita (*Brusaferrì et al 2000, Thrower 2009*)
- Sia nella pratica clinica che nei trial clinici le ricadute sono usualmente trattate con metilprednisolone ad alte dosi per via ev
- Cochrane Database Systemic Review (Ciccone et al, 2009): non ci sono evidenze sufficienti per giustificare l'uso a lungo termine di corticosteroidi come trattamento per la SM (trend verso effetto benefico ma effetti collaterali)

MP e.v. vs MP orale



- 1000 mg ev vs 1250 mg po
- Stesso effetto biologico
- Buona tollerabilità gastrica
- La terapia orale è meno costosa, più pratica e preferita dai pazienti

MP e.v. vs MP orale

- Efficacia clinica e neuroradiologica sovrapponibile

V. Martinelli, MD
M.A. Rocca, MD
P. Annovazzi, MD
A. Pulizzi, MD
M. Rodegher, MD
F. Martinelli Boneschi,
MD
R. Scotti, MD
A. Falini, MD
M.P. Sormani, PhD
G. Comi, MD
M. Filippi, MD

A short-term randomized MRI study of
high-dose oral vs intravenous
methylprednisolone in MS

Neurology® 2009;73:1842-1848



Effetti collaterali

COMUNI

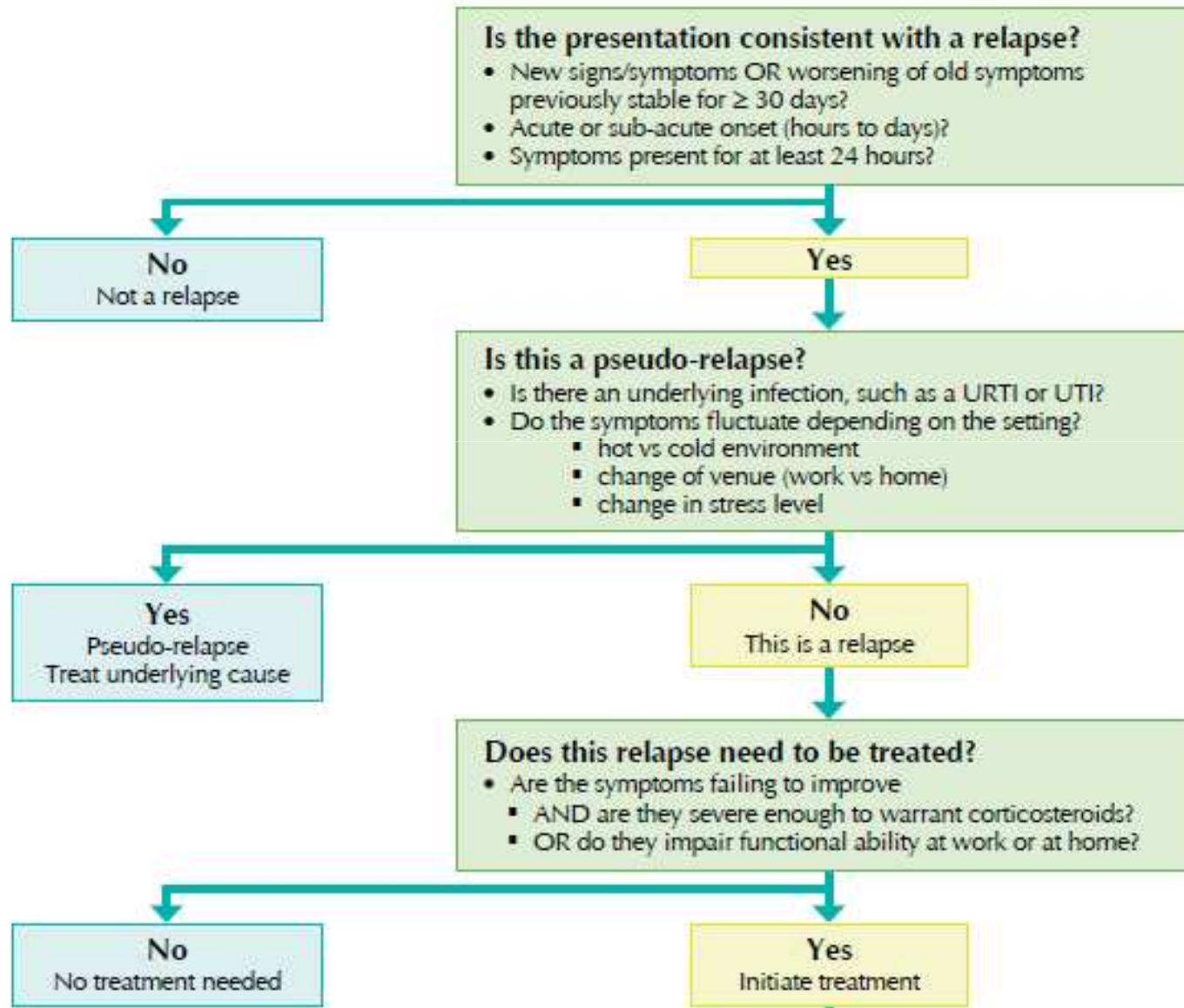
- Edema
- Iperglicemia
- Sintomi G-I
- Sapore metallico
- Ansia/depressione
- Rossore al volto
- Rush acneiforme
- Disturbi del sonno

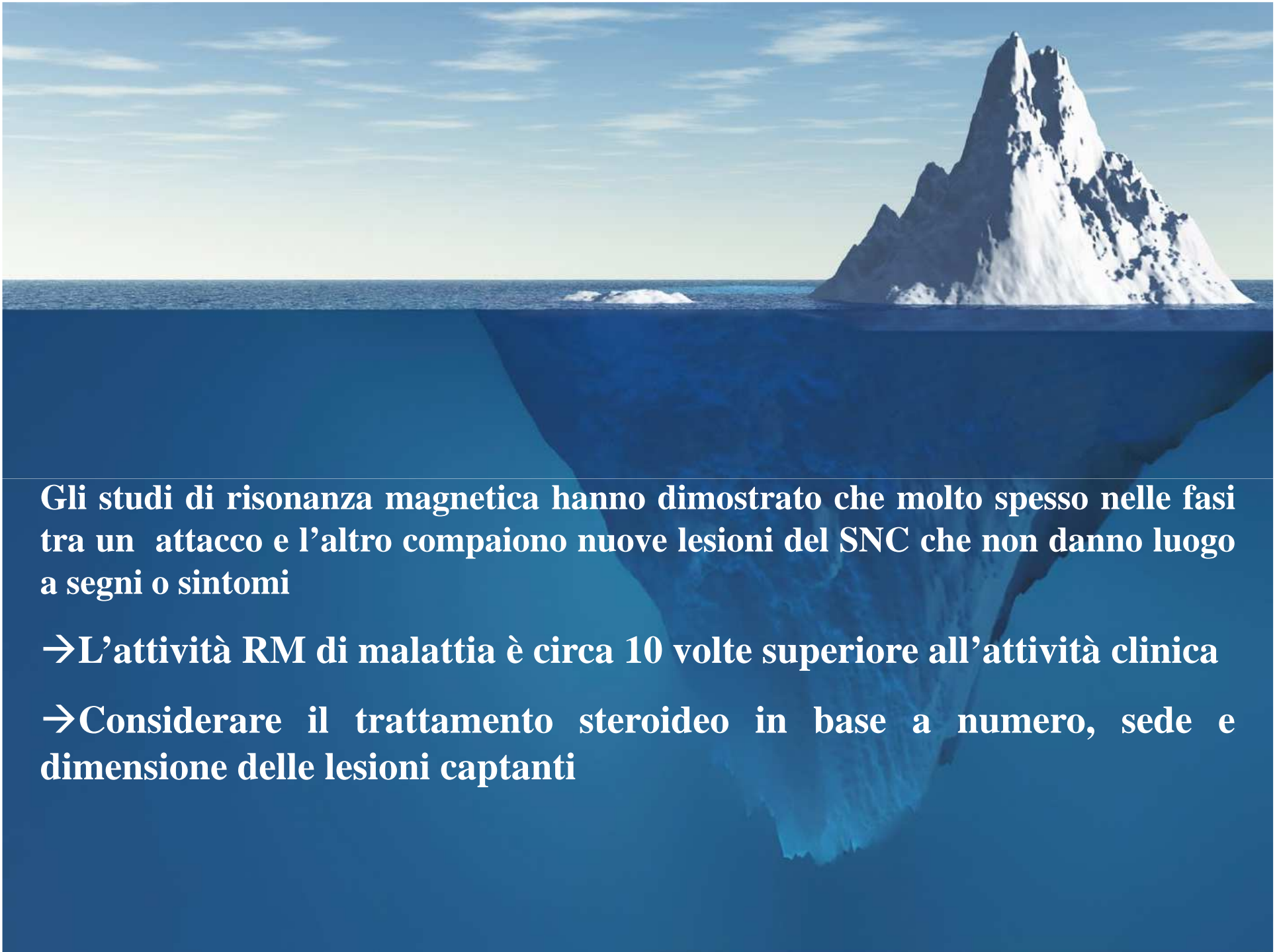
RARI

- Infezioni
- Necrosi asettica
- Pancreatite
- Aumento di peso
- Ipertensione arteriosa



Trattamento della ricaduta

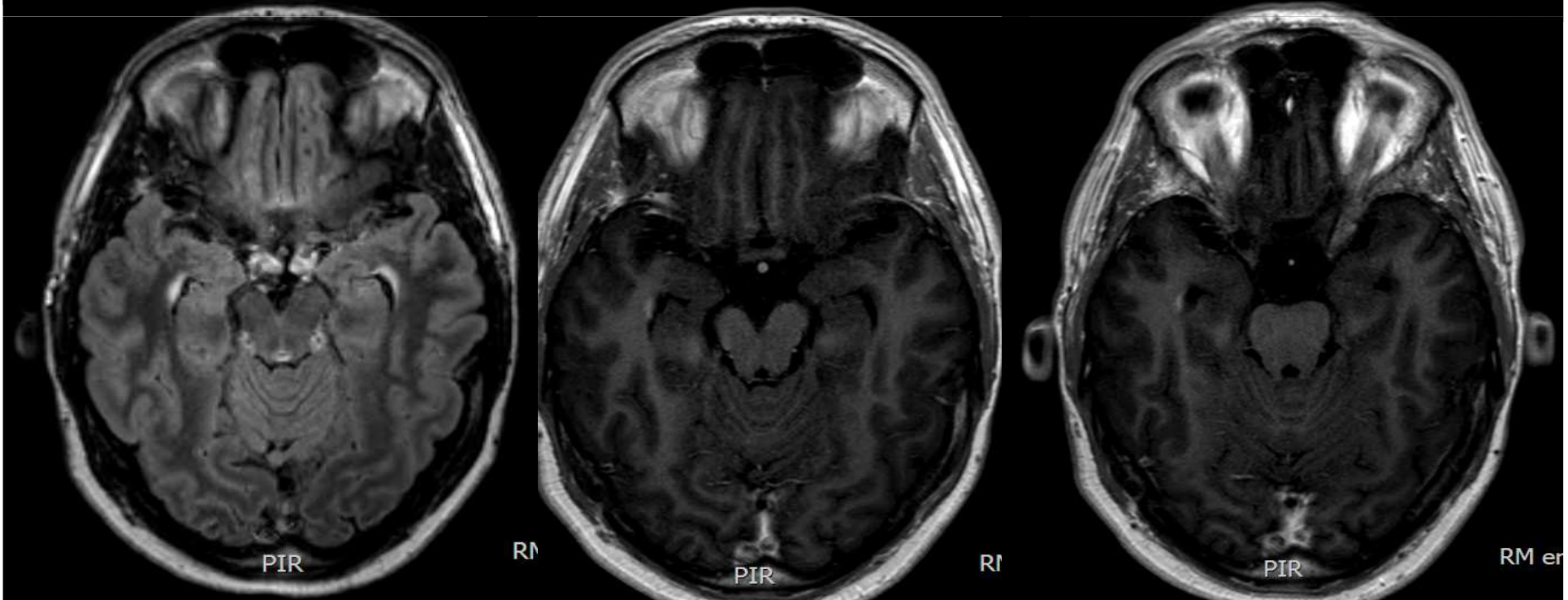
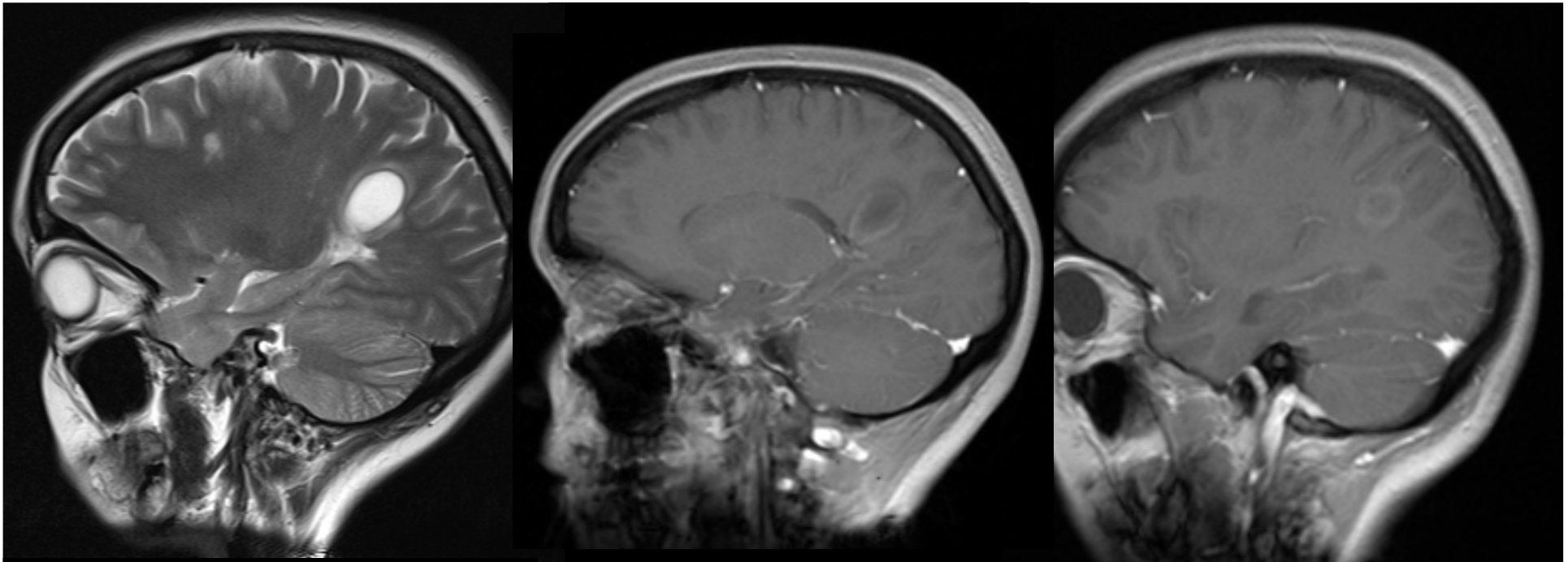




Gli studi di risonanza magnetica hanno dimostrato che molto spesso nelle fasi tra un attacco e l'altro compaiono nuove lesioni del SNC che non danno luogo a segni o sintomi

→L'attività RM di malattia è circa 10 volte superiore all'attività clinica

→Considerare il trattamento steroideo in base a numero, sede e dimensione delle lesioni captanti



Trattamento preventivo

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

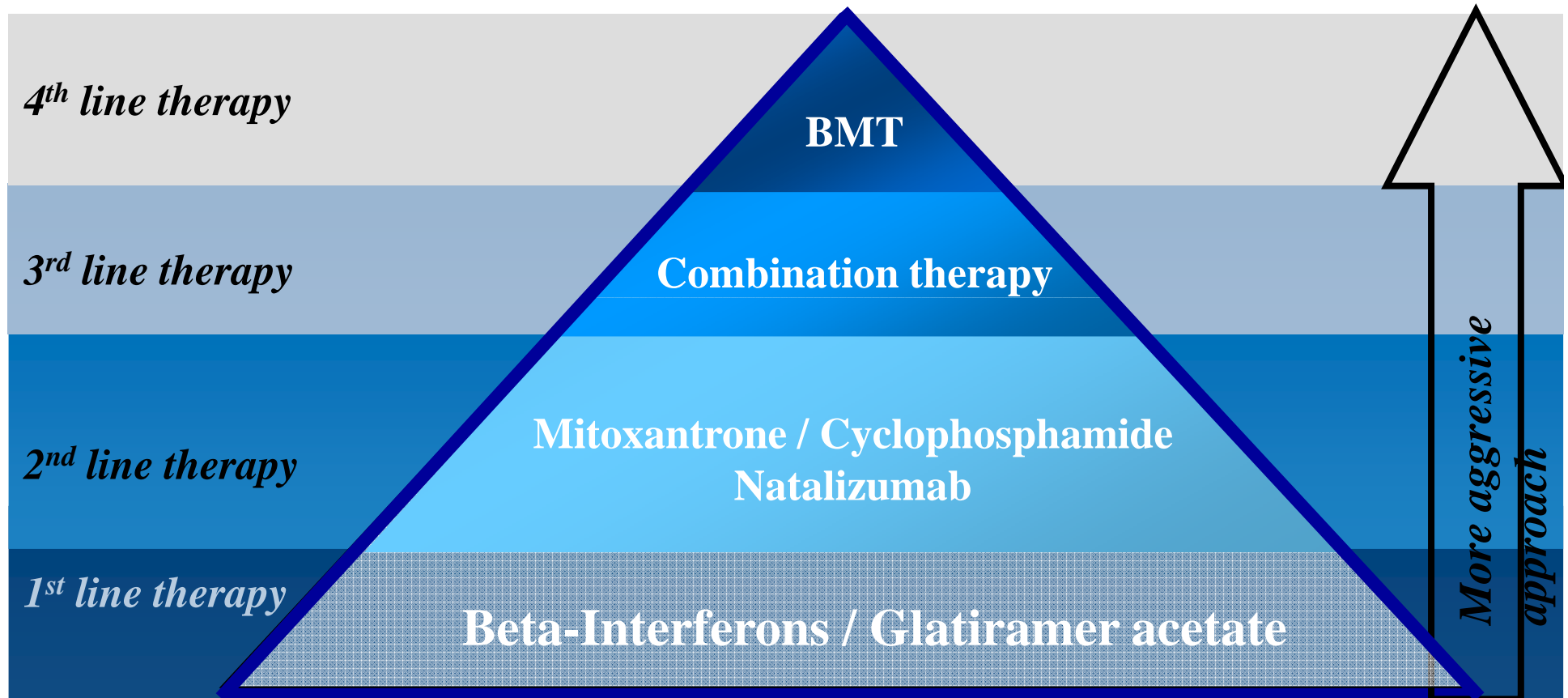
CTX

BMT

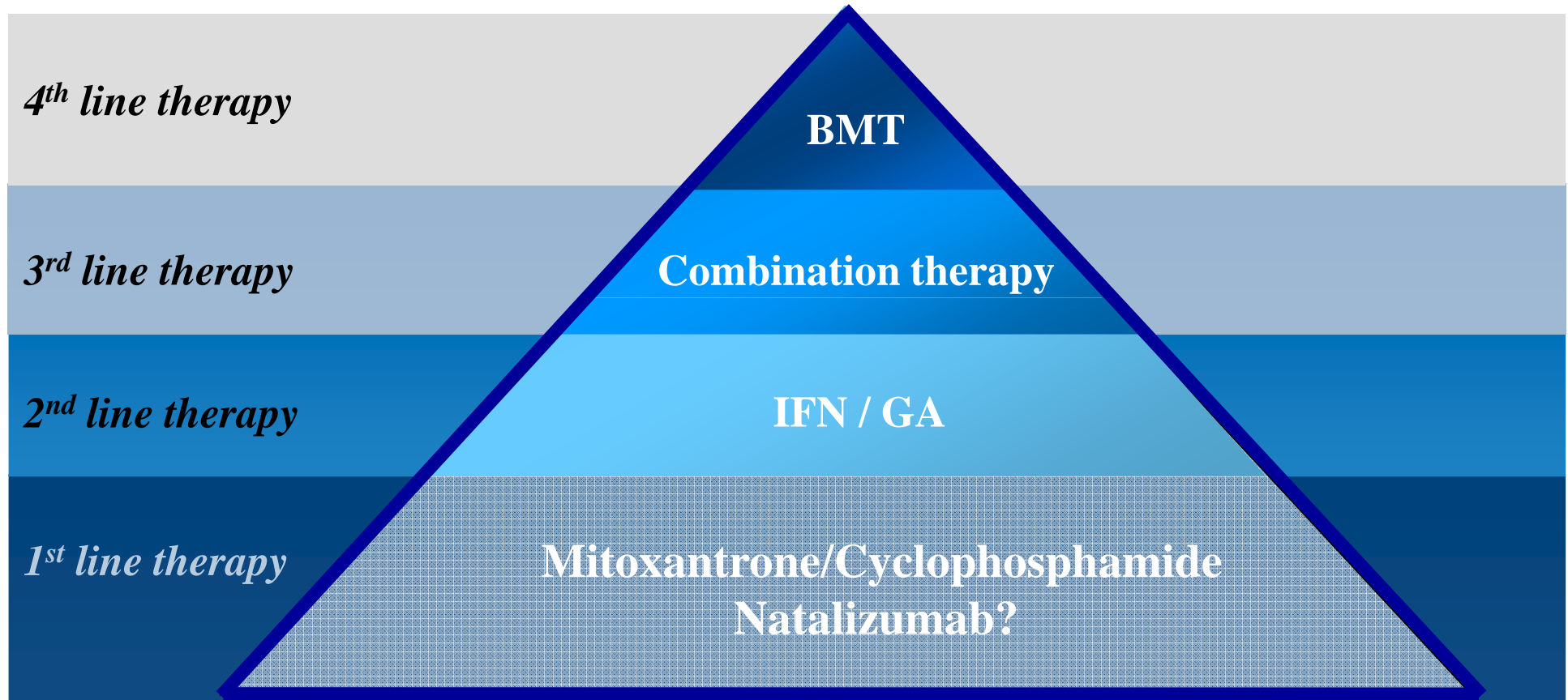
FTY

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

Escalation therapy



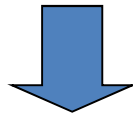
Induction therapy



Fattori prognostici

Favorevoli

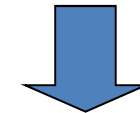
- **Sesso femminile**
- **Esordio < 40 anni**
- **Razza caucasica**
- **NORB/Sintomi Sensitivi**
- **Esordio Monofocale**
- **Bassa Relapse Rate primi 5 anni**
- **Lungo intervallo I-II attacco**
- **No accumulo disabilità a 5 anni**



Escalation therapy

Sfavorevoli

- **Sesso maschile**
- **Esordio > 40 anni**
- **Razza afro-americana**
- **Esordio Motorio/TE/Sfinterico**
- **Esordio Multifocale**
- **Alta Relapse Rate primi 5 anni**
- **Breve intervallo I-II attacco**
- **Scarso recupero dopo I attacco**
- **Precoce raggiungimento EDSS 4**



Induction therapy

Gli immunomodulanti

- **Interferoni:** - β -1a Avonex 30 μ gr 1 fl/settimana im
 - β -1a Rebif 22 – Rebif 44 μ gr 1 fl tre volte/settimana sc
 - β -1b Betaferon – Extavia 250 μ gr 1 fl a di alterni sc
- **Meccanismo d'azione:**
 - » Effetto su barriera ematoencefalica (prevenzione della rottura e della migrazione di linfociti all'interno del SNC)
 - » Inibizione di proliferazione e attivazione dei linfociti
 - » Intervento su citochine con shift verso profilo anti-infiammatorio (Th1 \rightarrow Th2)
- **Glatiramer acetato:** Copaxone 1 fl 20 mg/die sc
 - **Meccanismo d'azione:**
 - » Intervento su citochine con shift verso profilo anti-infiammatorio (Th1 \rightarrow Th2)
 - » Effetto neuroprotettivo

Somministrabili con **AUTOINIETTORI** per l'autonomia del paziente

Trial registrativi

- **1993: Interferone β -1b s.c.**

Interferone beta 1B is effective in relapsing remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

- **1996: Interferone β -1a i.m.**

Intramuscular Interferone Beta 1A for disease progression in relapsing multiple sclerosis

- **1995: Glatiramer acetato s.c.**

Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the phase III multicenter, double blind, placebo-controlled trial

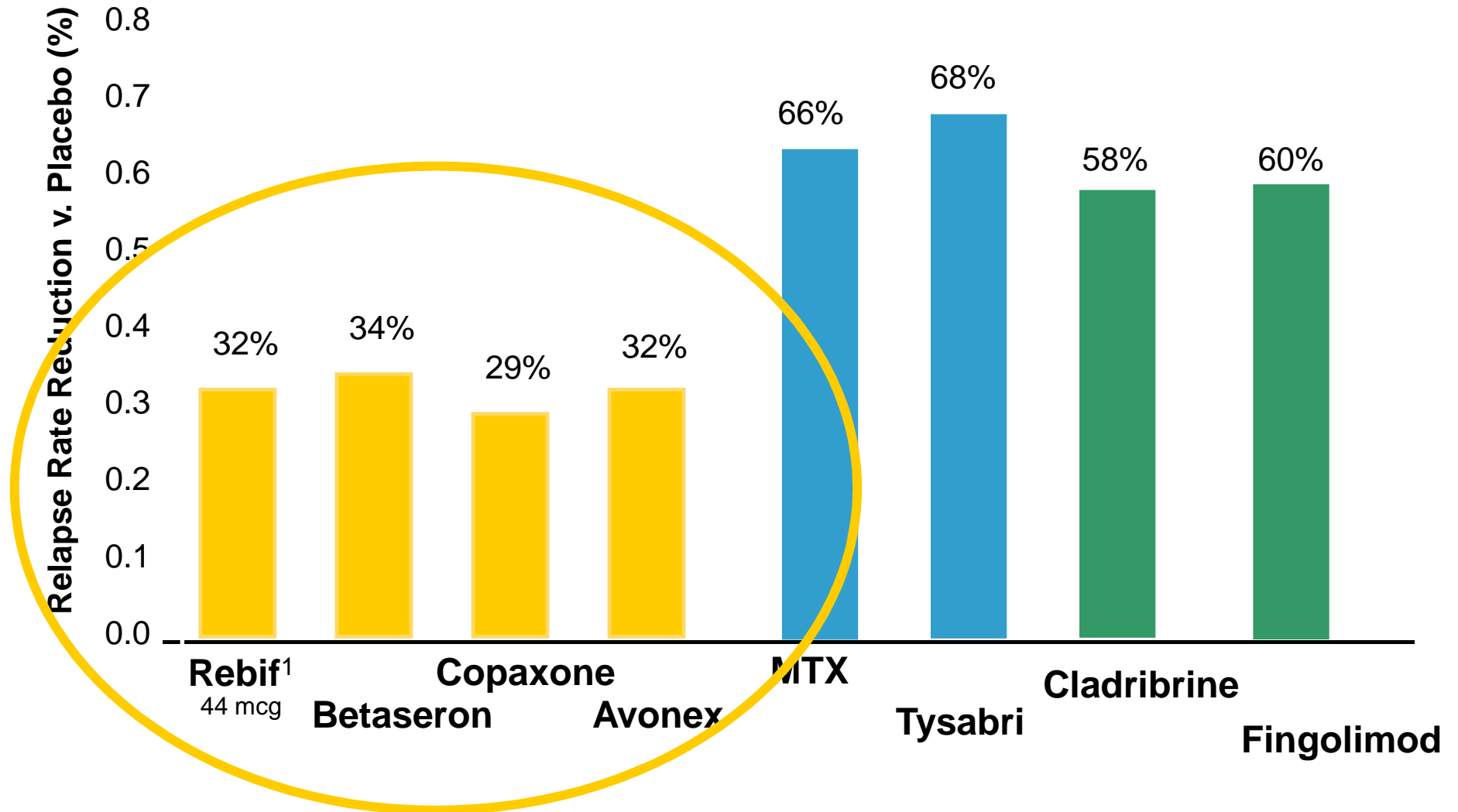
- **1998: Interferone β -1a s.c.**

Randomised double blind placebo-controlled study of interferone β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis

Il trattamento con immunomodulanti a “breve-termini” nelle forme RR

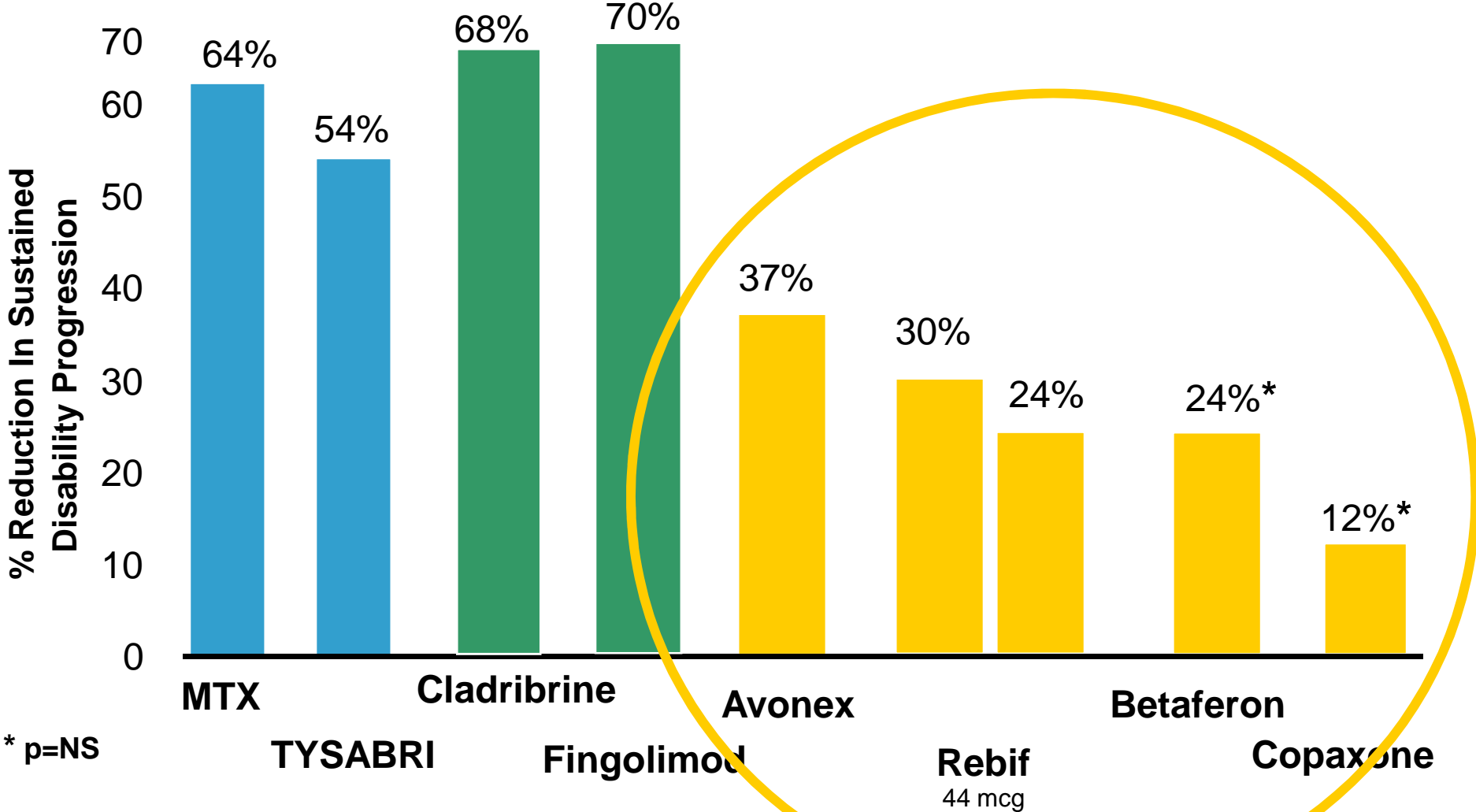
Relapse Rate Reductions of MS Therapies

Data from Respective Pivotal Studies



Impact of MS Therapies on Disability Progression

Data from Respective Pivotal Studies



Disability Progression: ≥ 1 pt EDSS, sustained as noted; relative to placebo, over 2 years

Il trattamento con immunomodulanti a ‘lungo-terminine’ nelle forme RR

Efficacia sostenuta anche a lungo termine a livello di ARR, progressione di disabilità e conversione a forma secondariamente progressiva

- Ebers et al, 2010 → Betaferon, follow-up **16** anni
- Uitdehaag et al, 2011 → Rebif, follow-up **8** anni
- Bermel et al, 2010 → Avonex, follow-up **15** anni
- Ford et al, 2010 → Glatiramer Acetato, follow-up **15** anni



Il trattamento delle forme all'esordio "CIS"

- Episodio isolato di disfunzione neurologica suggestivo di patologia infiammatoria demielinizzante del SNC
- Il 30–70 % delle CIS evolve in SM
- Trial clinici hanno dimostrato che il trattamento precoce nelle CIS ritarda la conversione in SM clinicamente definita (35–50 %) e lo sviluppo di disabilità nei 3 anni successivi

Trattamento delle forme all'esordio "CIS"

	ETOMS		BENEFIT		REFLEX			CHAMPS		PRECISE	
	IFN β 1a 22 qw	Placebo	IFN β 1b SC	Placebo	IFN β 1a 44 tiw	IFN β 1a 44 qw	Placebo	IFN β 1a IM	Placebo	GA	Placebo
CDMS	34%	45%	28%	45%	21%	22%	38%	21%	39%	25%	43%
Rel. Risk Reduction	39%		38%		52%	47%		46%		45%	
Delay in conversion to CDMS over 2 yrs	P<0.034		P<0.001		P<0.001	P<0.002		P<0.001		P<0.001	

Real-Life Impact of Early Interferon β Therapy in Relapsing Multiple Sclerosis

M. Trojano, MD,¹ F. Pellegrini, MDeStat,² D. Paolicelli, MD,¹ A. Fuiani, MD,¹ G.B. Zimatore, MD,¹ C. Tortorella, MD,¹ I.L. Simone, MD,¹ F. Patti, MD,³ A. Ghezzi, MD,⁴ V. Zipoli, MD,⁵ P. Rossi, MD,⁶ C. Pozzilli, MD,⁷ G. Salemi, MD,⁸ A. Lugaresi, MD,⁹ R. Bergamaschi, MD,¹⁰ E. Millefiorini, MD,¹¹ M. Clerico, MD,¹² G. Lus, MD,¹³ M. Vianello, MD,¹⁴ C. Avolio, MD,¹⁵ P. Cavalla, MD,¹⁶ V. Lepore, MD,² P. Livrea, MD,¹ G. Comi, MD,⁶ and M.P. Amato, MD⁵; for the Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN) Group

Objective: Recent findings support greater efficacy of early vs. delayed interferon beta (IFN β) treatment in patients with a first clinical event suggestive of multiple sclerosis (MS). We aimed to evaluate the effectiveness of early IFN β treatment in definite relapsing-remitting MS (RRMS) and to assess the optimal time to initiate IFN β treatment with regard to the greatest benefits on disability progression.

Methods: A cohort of 2,570 IFN β -treated RRMS patients was prospectively followed for up to 7 years in 15 Italian MS Centers. A Cox proportional hazards regression model adjusted for propensity score (PS) quintiles was used to assess differences between groups of patients with early vs. delayed IFN β treatment on risk of reaching a 1-point progression in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score, and the EDSS 4.0 and 6.0 milestones. A set of PS-adjusted Cox hazards regression models were calculated according to different times of treatment initiation (within 1 year up to within 5 years from disease onset). A sensitivity analysis was performed to assess the robustness of findings.

Results: The lowest hazard ratios (HRs) for the three PS quintiles-adjusted models were obtained by a cutoff of treatment initiation within 1 year from disease onset. Early treatment significantly reduced the risk of reaching a 1-point progression in EDSS score (HR = 0.63; 95% CI = 0.48–0.85; $p < 0.002$), and the EDSS 4.0 milestone (HR = 0.56; 95% CI = 0.36–0.90; $p = 0.015$). Sensitivity analysis showed the bound of significance for unmeasured confounders.

Interpretation: Greater benefits on disability progression may be obtained by an early IFN β treatment in RRMS.

Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience

Angelo Ghezzi · Maria Pia Amato · Pietro Annovazzi · Marco Capobianco · Paolo Gallo · Loredana La Mantia · Maria Giovanna Marrosu · Vittorio Martinelli · Nicoletta Milani · Lucia Moiola · Francesco Patti · Carlo Pozzilli · Maria Trojano · Mauro Zaffaroni · Giancarlo Comi · The ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early-onset MS) Group

- 20 centri SM italiani
- 130 pazienti inclusi
- Efficacia e sicurezza confermata anche nella popolazione pediatrica

Avonex

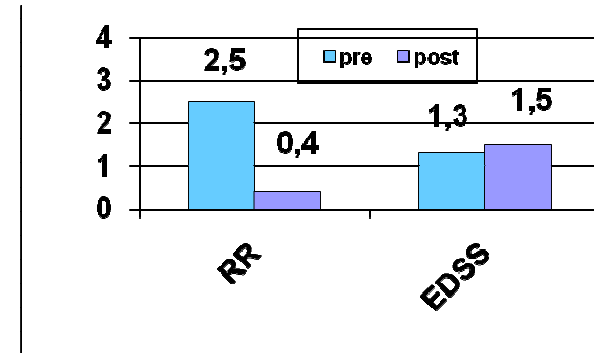
n. 77

Mean age at onset 11.4 ys

Mean pre-Rx treatment 2.0 ys

RR 2.5 (0.2-8)

EDSS 1.3 (0-3.5)



Rebif-Betaferon

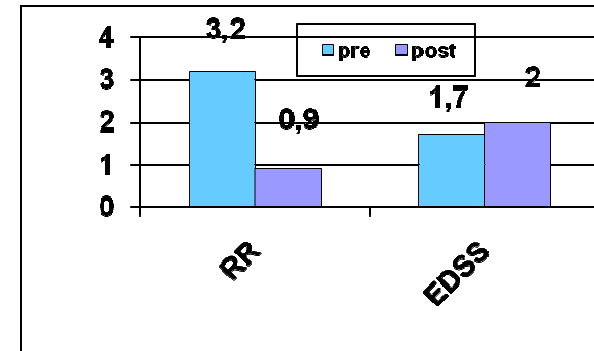
n. 39

Mean age at onset 12.6 ys

Mean pre-Rx treatment 1.6 ys

RR 3.2 (0.2-12)

EDSS 1.7 (0-4.5)



Copaxone

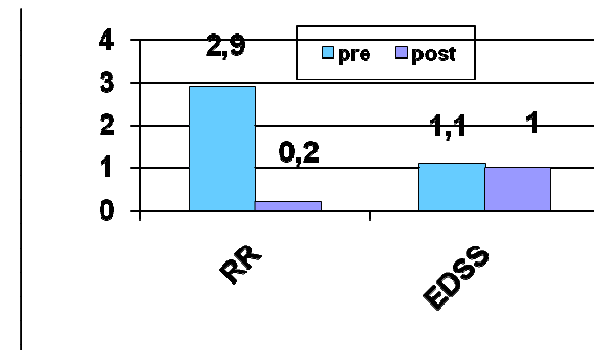
n. 14

Mean age at onset 13.1ys

Mean pre-Rx treatment 0.9 ys

RR 2.9 (0.7-8)

EDSS 1.1 (0-2.0)



Effetti collaterali: Interferone

- La più alta incidenza di reazioni avverse è correlata alla sindrome simil-influenzale (febbre, mialgie, spossatezza)
 - paracetamolo o FANS (ibuprofene)
- I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento (circa 70% dei pazienti) e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento
- Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni nel sito di iniezione
 - Ruotare le sedi di iniezione
 - Aumentare la profondità dell'iniezione
 - Terapia topica (anti-istaminico, anti-infiammatorio, arnica, ghiaccio)
- Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzione della conta leucocitaria
- Alterazioni della tiroide (ipo o iper tiroidismo)
- La maggior parte delle reazioni avverse sono lievi e reversibili e rispondono bene a riduzioni del dosaggio
- Aumento rischio di s. depressiva soprattutto in soggetti predisposti

Effetti collaterali: Copaxone

- Le reazioni avverse più frequenti sono quelle nella sede di iniezione (eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione)

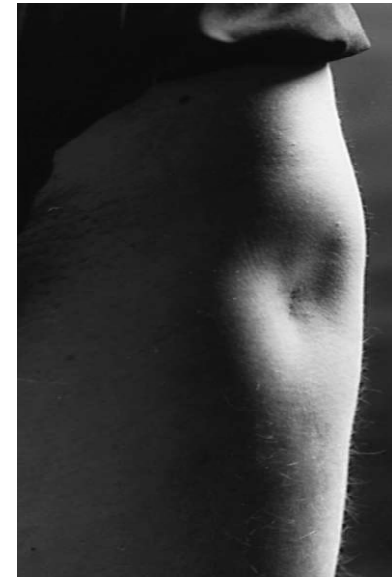
- Ruotare le sedi di iniezione

- Aumentare la profondità dell'iniezione

- Terapia topica (anti-istaminico, anti-infiammatorio, ghiaccio)

- A lungo termine lipoatrofia

- Come reazione immediata dopo l'iniezione è stata descritta una reazione sistemica associata ad almeno uno o più dei seguenti sintomi: flushing al volto e al torace, palpitazione o tachicardia, vasodilatazione, dolore toracico, dispnea.



Con quale immunomodulante iniziare?

- Studi comparativi tra i farmaci hanno dimostrato una efficacia comparabile tra gli immunomodulanti
 - INCOMIN, EVIDENCE: meglio IFN-beta ad alta dose
 - BECOME, BEYOND, REGARD: equivalenza tra IFN-beta e GA

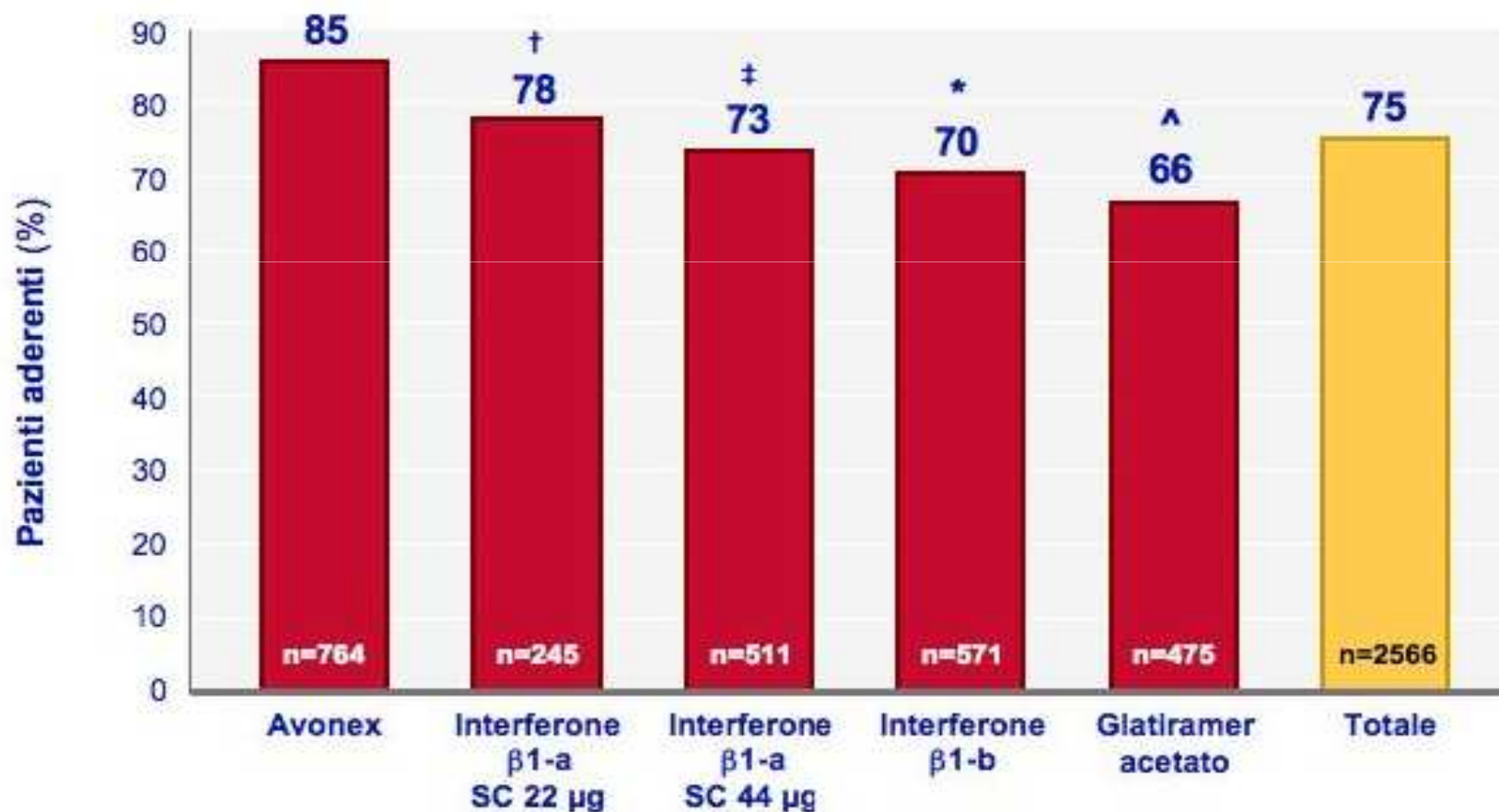
Con quale immunomodulante iniziare?

- Studi comparativi tra i farmaci hanno dimostrato una efficacia comparabile tra gli immunomodulanti
 - INCOMIN, EVIDENCE: meglio IFN-beta ad alta dose
 - BECOME, BEYOND, REGARD: equivalenza tra IFN-beta e GA
- Basare la scelta su:
- Effetti collaterali (sindrome simil influenzale, cefalea)
 - Frequenza di somministrazione
 - Patologie e condizioni concomitanti (patologie tiroide, depressione, spasticità agli arti)
 - Preferenze del paziente
 - Caratteristiche di malattia

Aderenza al trattamento

Aderenza al trattamento varia da 66 all'85% a due anni

Le cause più frequenti di scarsa aderenza sono la dimenticanza di effettuare l'iniezione ed effetti collaterali (reazione nel sito di iniezione, sindrome simil-influenzale)



Scelta trattamento in base allo stadio della malattia

Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials

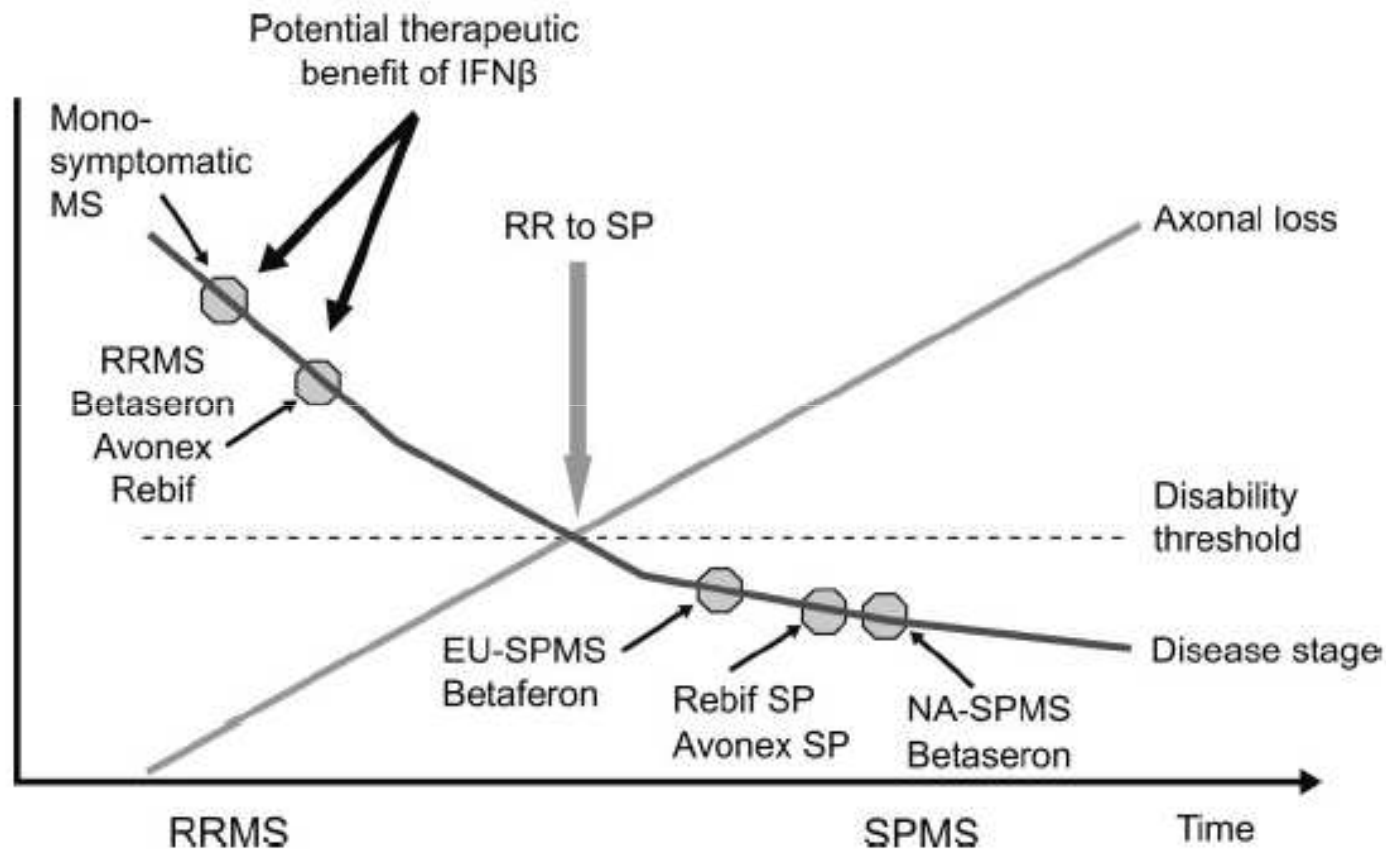
David Bates, MA

Address correspondence and reprint requests to David Bates, Department of Neurology, Institute of Aging and Health, Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne, NE1 4LP, UK
david.bates@newcastle.ac.uk

ABSTRACT

Intervention with interferon- β (IFN β) therapy counters early inflammatory damage to myelin and protects axons; such therapy might demonstrate greater efficacy earlier in the disease course compared with later when permanent damage has already occurred. Clinical trials conducted in patients with clinically isolated syndrome (CIS) show clinical benefits of early treatment of multiple sclerosis (MS), as evidenced by delayed conversion to clinically definite multiple sclerosis and reduced disability 3 years later; however, statistical significance is lost at 5 years. Moreover, in the CIS trials, patients who began treatment later in the course of MS did not benefit as much as those who began treatment earlier. In the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), immunomodulatory drug (IMD) therapy markedly reduced relapse rates and the burden of disease, as assessed by MRI. IFN β therapy has demonstrated greater benefits in RRMS than in secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). The SPMS trials consistently show reduction in relapse rates and accumulation of new MRI lesions, but have conflicting results for time to disability progression, which is the primary outcome measure in SPMS trials. Current evidence suggests that IFN β therapy may be more effective in the early stages of SPMS, characterized by relapsing episodes and MRI evidence of greater brain lesion disease activity. Thus, intervention with IFN β therapy is appropriate for all stages of MS except PPMS or non-relapsing SPMS. Intervention with glatiramer acetate is appropriate for RRMS. The balance of evidence indicates that early therapy is essential to delay the accumulation of irreversible neurologic damage and consequent disability. **NEUROLOGY 2011;76(Suppl 1):S14-S25**

Figure 2 Therapy in MS: disease stage and therapeutic effects of interferon- β (IFN β)



EU-SPMS = European Secondary Progressive MS; NA-SPMS = North American trial of IFN β -1b in SPMS; RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis; SPMS = secondary progressive multiple sclerosis.

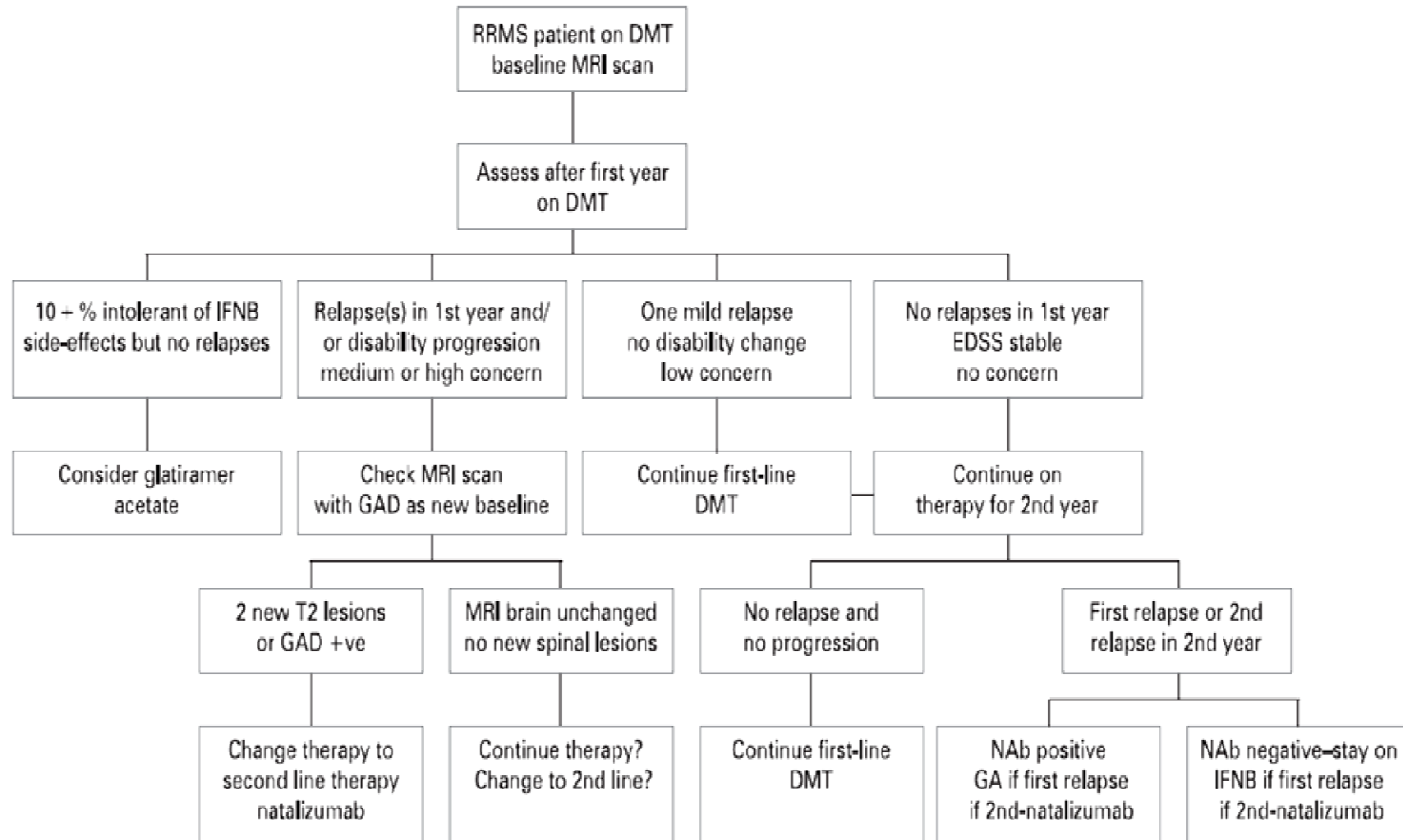
Gestione della terapia

- Nonostante la dimostrazione di efficacia dei DMT nei trial clinici, nella pratica clinica:
 - il 20-50% dei pazienti in terapia con DMT presenta un elevato numero di ricadute ed una progressione della disabilità entro 6 anni

Rio et al, 2009

- Pazienti non-responders
 - Importanza dosaggio NAb
 - Switch fra immunomodulanti
 - Passaggio a terapie di seconda linea
- Intolleranza al farmaco
 - Switch tra immunomodulanti

Gestione della terapia



Gestione della terapia

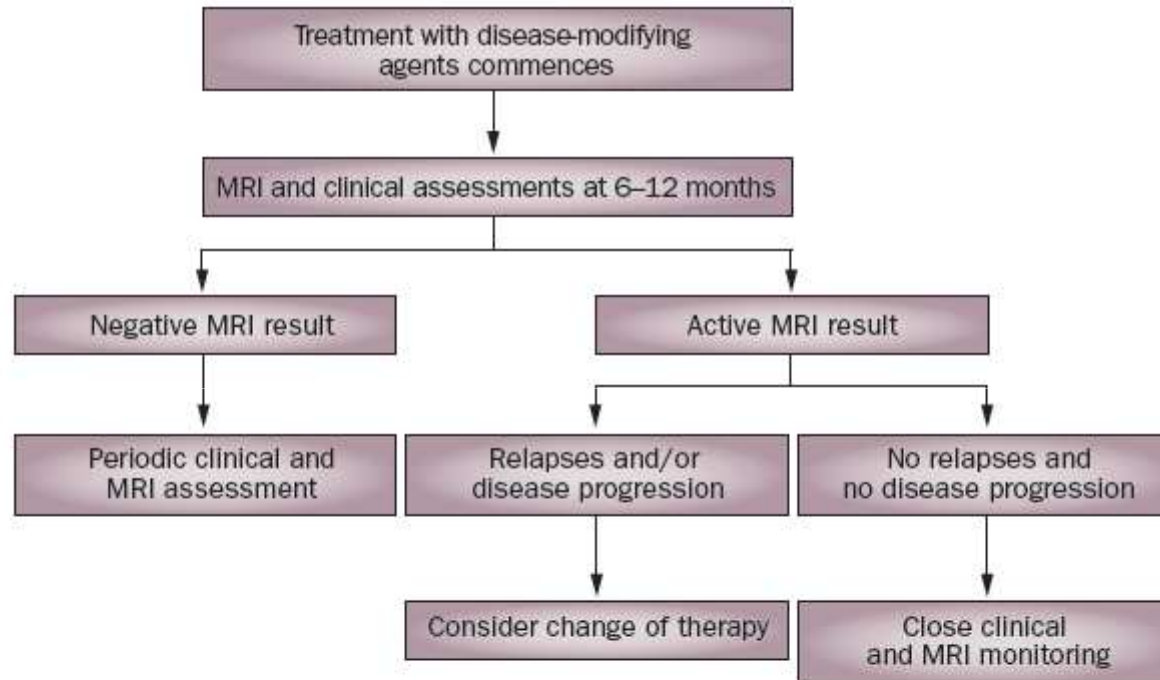
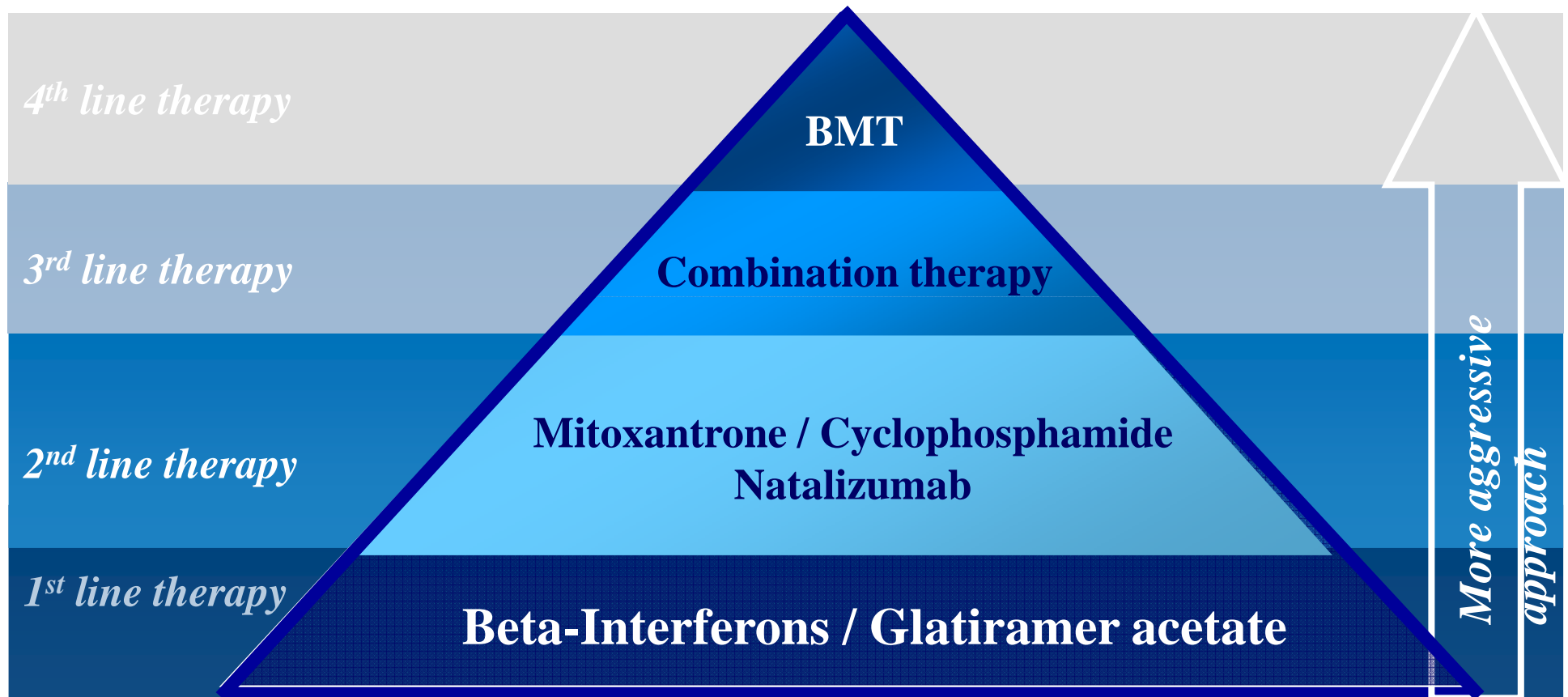


Figure 2 | Proposed algorithm for evaluating the treatment response in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. Patients should be assessed by MRI and clinical examination before and 6–12 months after treatment onset. The appearance of three or more active lesions would constitute an active result on MRI assessment, whereas the appearance of fewer than three active lesions would equate to a negative result.

Sicurezza a lungo termine

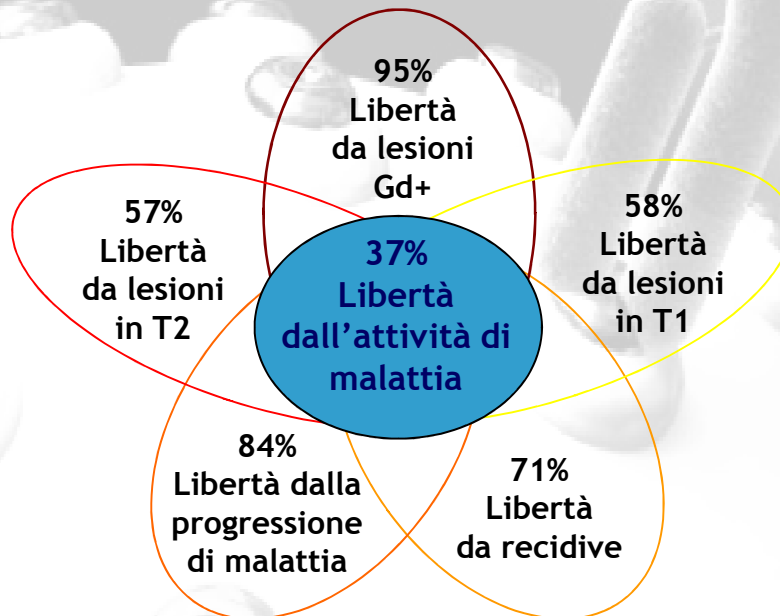
- La terapia immunomodulante a lungo termine è ben tollerata e con profilo di sicurezza garantito
- Gli eventi avversi riscontrati negli studi a lungo termine sono della stessa entità di quelli riscontrati negli studi a breve termine

Escalation therapy



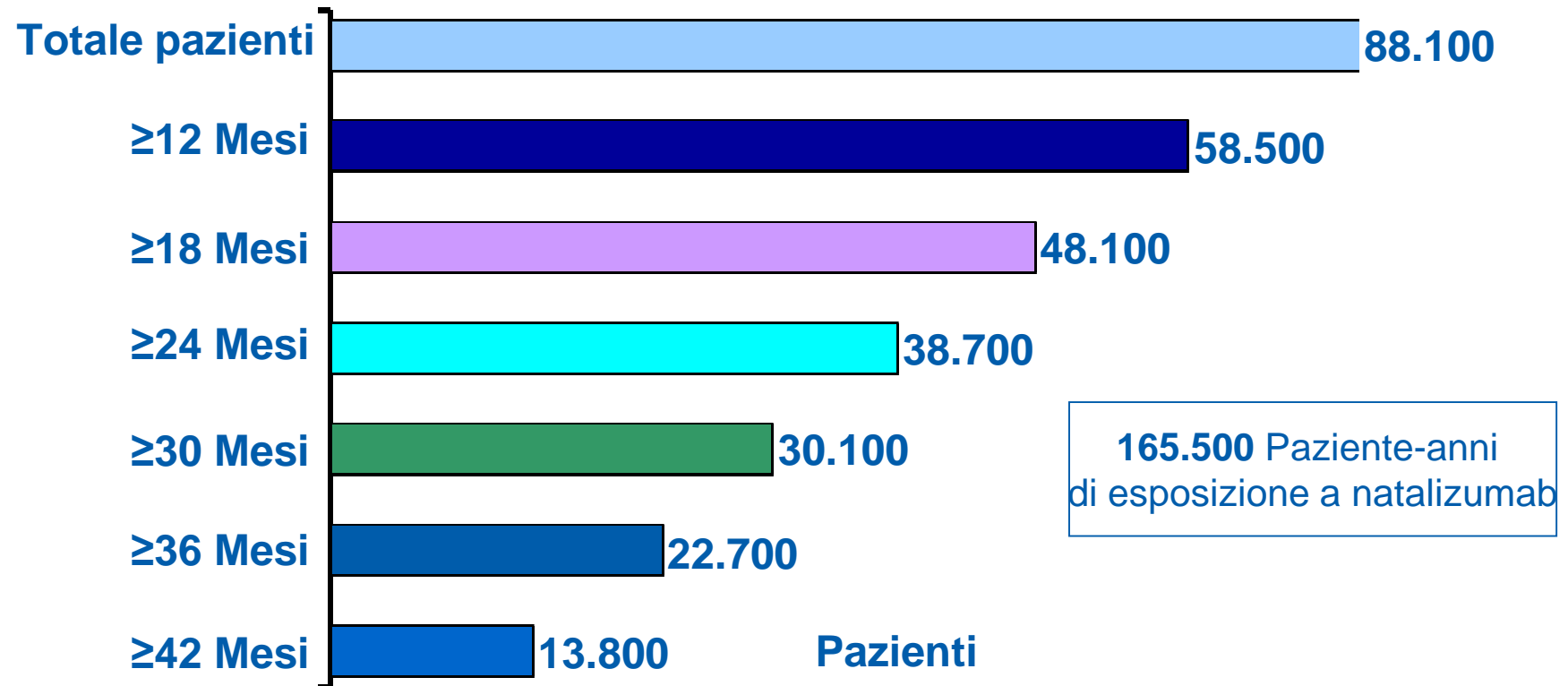
Natalizumab

- MoAb umanizzato diretto contro α_4 integrina (parte di VLA-4)
- Impedisce l'ingresso dei linfociti nel SNC
- Elevata efficacia sia clinica che neuroradiologica
- Somministrato per via ev, una volta ogni 28 giorni
- Ottima QoL



Pazienti liberi da attività di malattia per 2 anni		
Placebo	6%	(n=315)
Natalizumab	37%	(n=797)

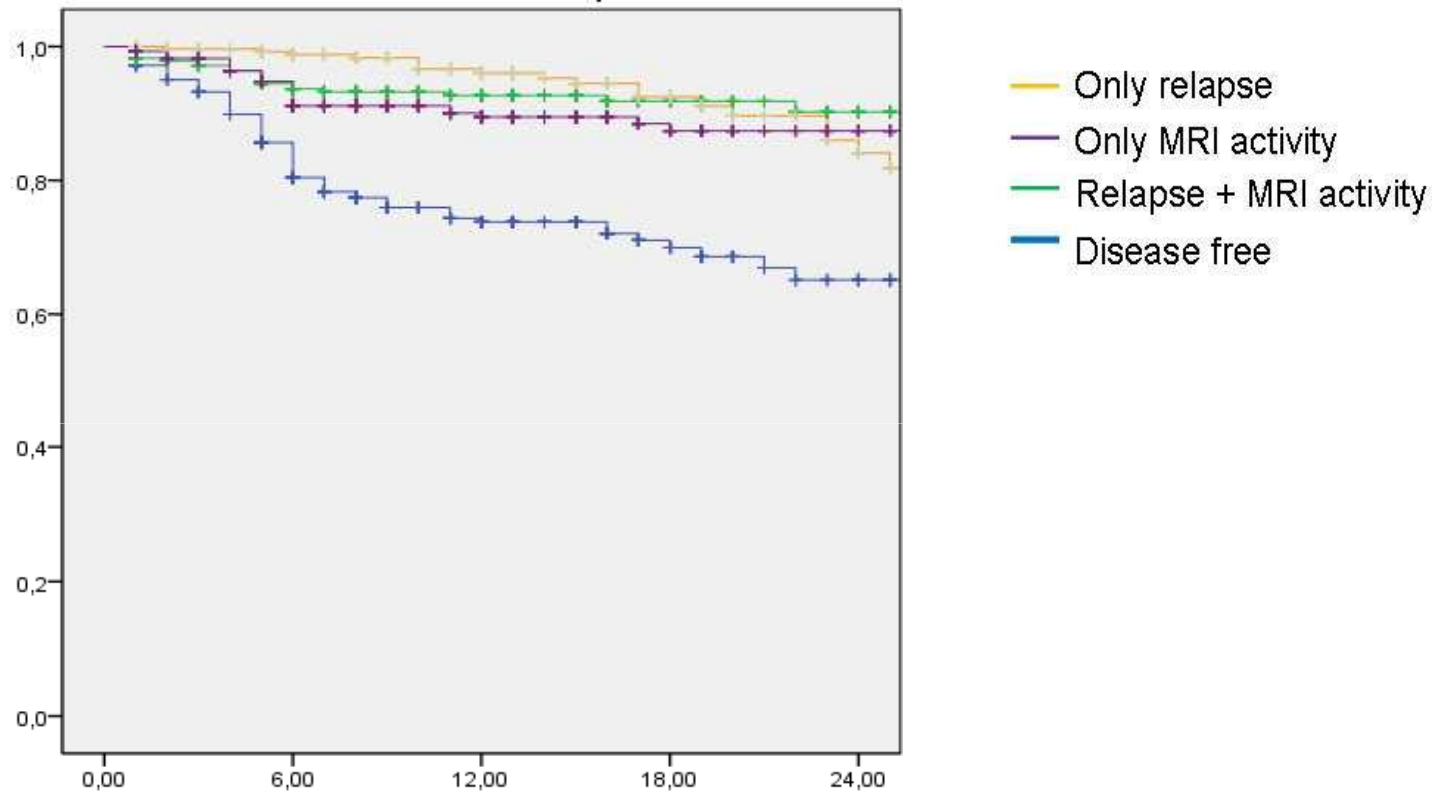
Natalizumab – Esposizione globale



Biogen Idec, data on file (Ottobre 2011)

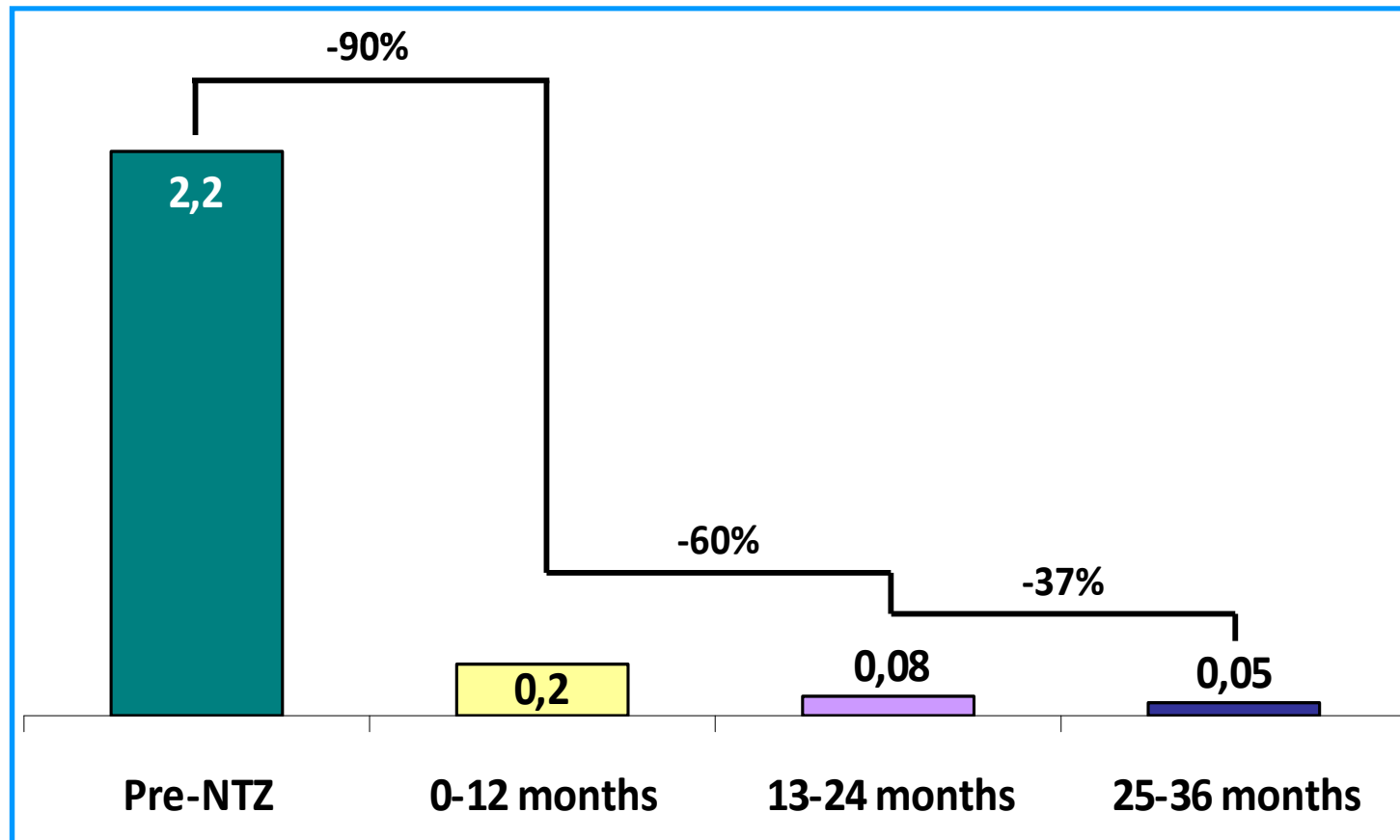
* I dati del post-marketing includono i pazienti esposti dal 23 Novembre 2004 al 31 Marzo 2011. Sono esclusi un totale di 4.700 pazienti esposti durante gli studi clinici; 2.100 esposti per >12 mesi; 1.900 esposti per >18 mesi; 1.600 esposti per >24 mesi; 1.300 esposti per >30 mesi; 1.000 esposti per >36 mesi; 700 esposti per >42 mesi.

Post-marketing study: disease free



	6 m.	12 m.	18 m.	24 m.
Disease free patients	80%	74%	69%	63%
<i>Cumulative events</i>	52	67	72	74

Post-marketing study: long-term efficacy



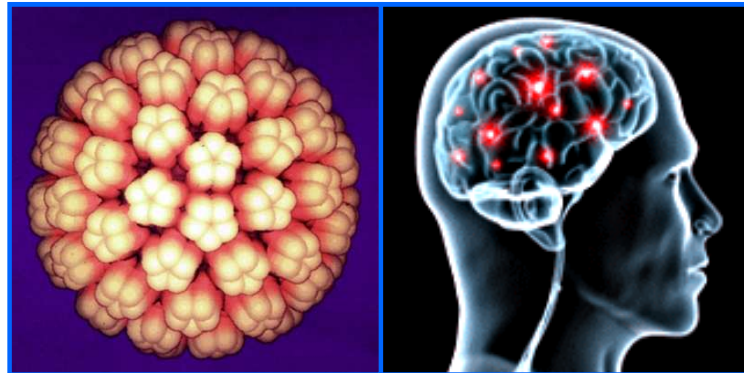
ARR 12 months before and 12, 24 and 36 months after natalizumab therapy

Natalizumab: sicurezza

- **Ben tollerato (ottima QoL)**
- **Effetti collaterali più frequenti:**
 - **Infezioni**
 - **Cefalea**
 - **Faticabilità**
 - **Reazioni allergiche**
- **Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

- Malattia demielinizzante del SNC causata da una riattivazione di un'infezione latente del virus JC
- Incidenza 1:200000 nella popolazione generale
- Maggior frequenza nei pazienti HIV+ o affetti da malattie oncoematologiche
- Descritta in pazienti trattati con anticorpi monoclonali



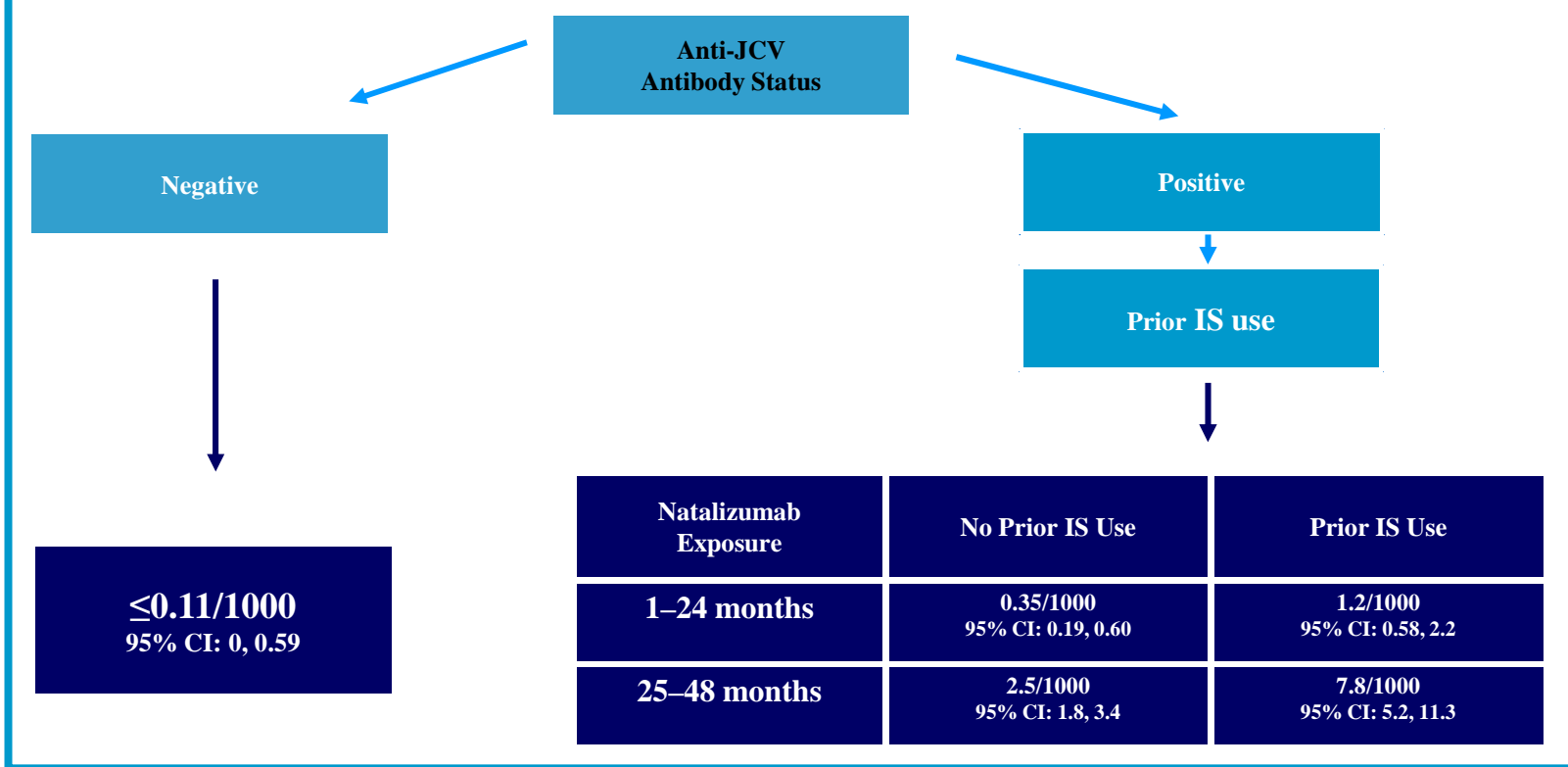
Stratificazione del rischio di PML

Rischio generale 1:1000 ma come stratificarlo...

- La durata del trattamento è un fattore di rischio
- Rischio 2-3 volte maggiore nei pazienti precedentemente trattati con immunosoppressori
- **Rischio doppio nei pazienti sieropositivi per anti-JCV**



PML: stratificazione del rischio

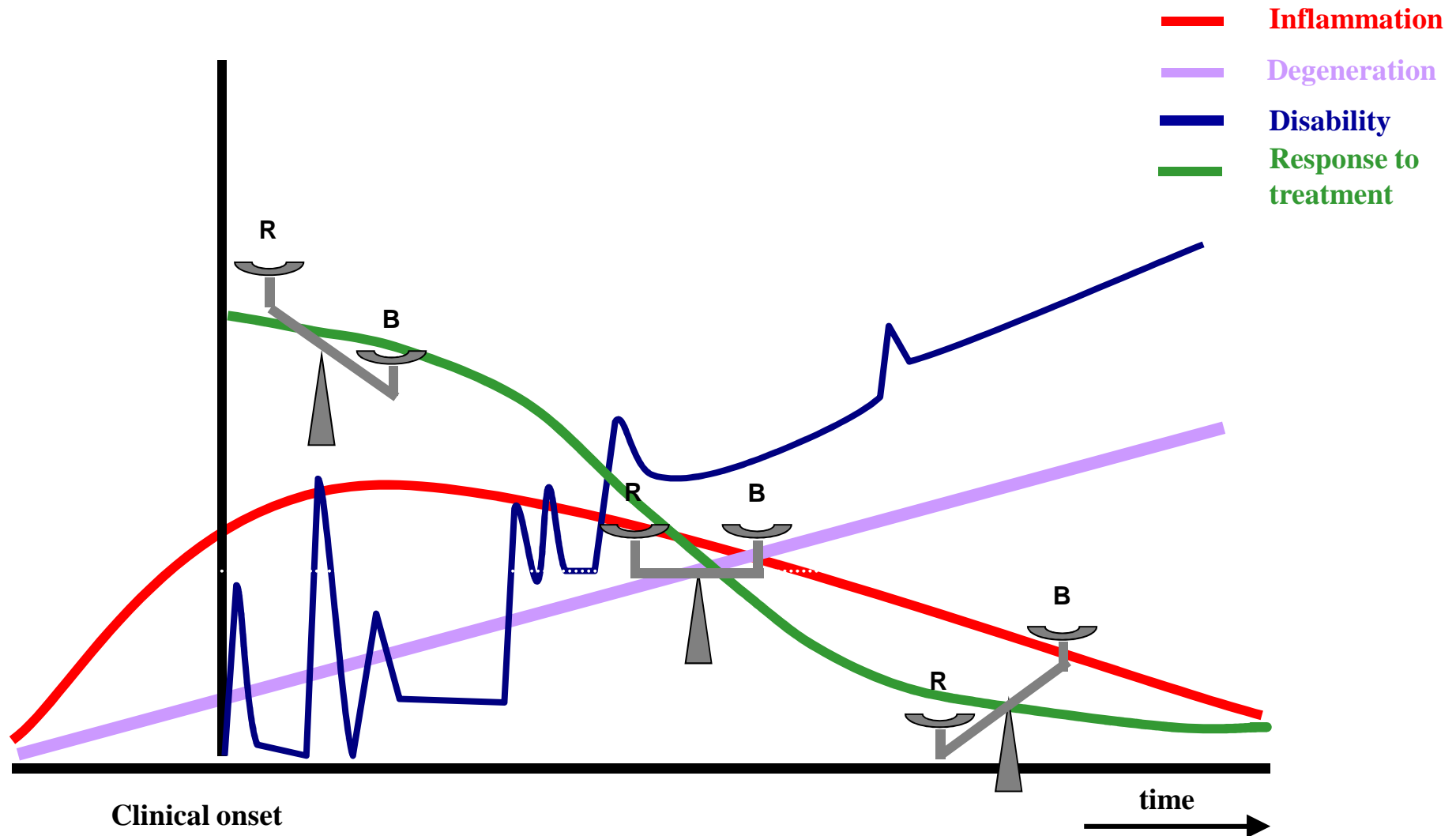


Studio di O'Connor 5/204 pazienti positivi su urine ma anti-JCV ab negativi

Proporzione di falsi negativi 2,5%

Rischio di sieroconversione 2% all'anno → **ripetere il test una volta all'anno**

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



Tailored therapy

Take Home Message

No two MS patients are alike in their disease course, response to therapy or their attitude towards their disease and treatment options





Grazie per l'attenzione