
La terapia della Sclerosi multipla

27 Aprile 2015

Maria Rosaria Tola

Terapia della SM

- Terapia della ricaduta
- Terapia sintomatica
- Terapia modificante il decorso: DMT

Terapia dell'attacco acuto

- La comparsa acuta di sintomi neurologici, ricaduta clinica, si tratta con

METILPREDNISOLONE

1000 mg /DIE per 3-5 gg (Bolo Steroideo)

- Razionale :
 1. ridurre l'infiammazione , limitando la durata e l'intensità dei sintomi dell'attacco
 2. ridurre la demielinizzazione
-

Terapia Sintomatica

- Terapia dei sintomi cronici molto eterogenei, fastidiosi e persistenti

La fatica

La spasticità

Parestesie/disestesie

L'atassia

I disturbi genito-urinari

I disturbi gastro-enterici

Il dolore

I disturbi cognitivi

I disturbi affettivo-emozionali

DMT

Concetti generali utili in tema di terapia nella SM

**Malattia infiammatoria, cronica, organo specifica,
mediata da una risposta T-cellulare diretta contro
antigeni della mielina del SNC**

**Eterogeneità e complessità dei meccanismi
patogenetici e quadri neuropatologici**

**Mancanza di un trattamento “risolutivo”, ma
approcci terapeutici differenziati e mirati**

Ruolo dell'inflammation

**Cellula chiave della demielinizzazione infiammatoria
→ T linfocita CD4+ a fenotipo pro-infiammatorio
(Th1) con capacità di attraversare la BBB**

Sono coinvolti anche:

- 1. Anticorpi, complemento, cellule B, macrofagi, linfociti T CD8+**
 - 2. Citochine e altri mediatori solubili**
-

Infiammazione e migrazione leucocitaria

I linfociti T esprimono marcatori di attivazione che facilitano l'adesione alle cellule endoteliali e l'ingresso nel SNC

Citochine attivano le cellule endoteliali e inducono la sovra-espressione di numerose molecole di adesione

- 1. P- e E-selectine**
 - 2. molecole di adesione cellulare vascolare VCAM-1**
 - 3. molecole di adesione intercellulare ICAM-1**
-

Amplificazione risposta infiammatoria

**Linfociti T amplificano la risposta infiammatoria locale
mediante secrezione di citochine e chemochine**

**Reclutamento di monociti provenienti dal sangue
periferico, macrofagi residenti, cellule T citotossiche e
plasmacellule**

Danno al rivestimento mielinico e all'oligodendrocita

Spegnimento ed estinzione dell'attacco infiammatorio

**Meccanismi poco noti. Coinvolte cellule astroglia,
microglia, linfociti T regolatori / soppressori**

Secrezione di citochine anti-infiammatorie

Eliminazione delle cellule T autoreattive

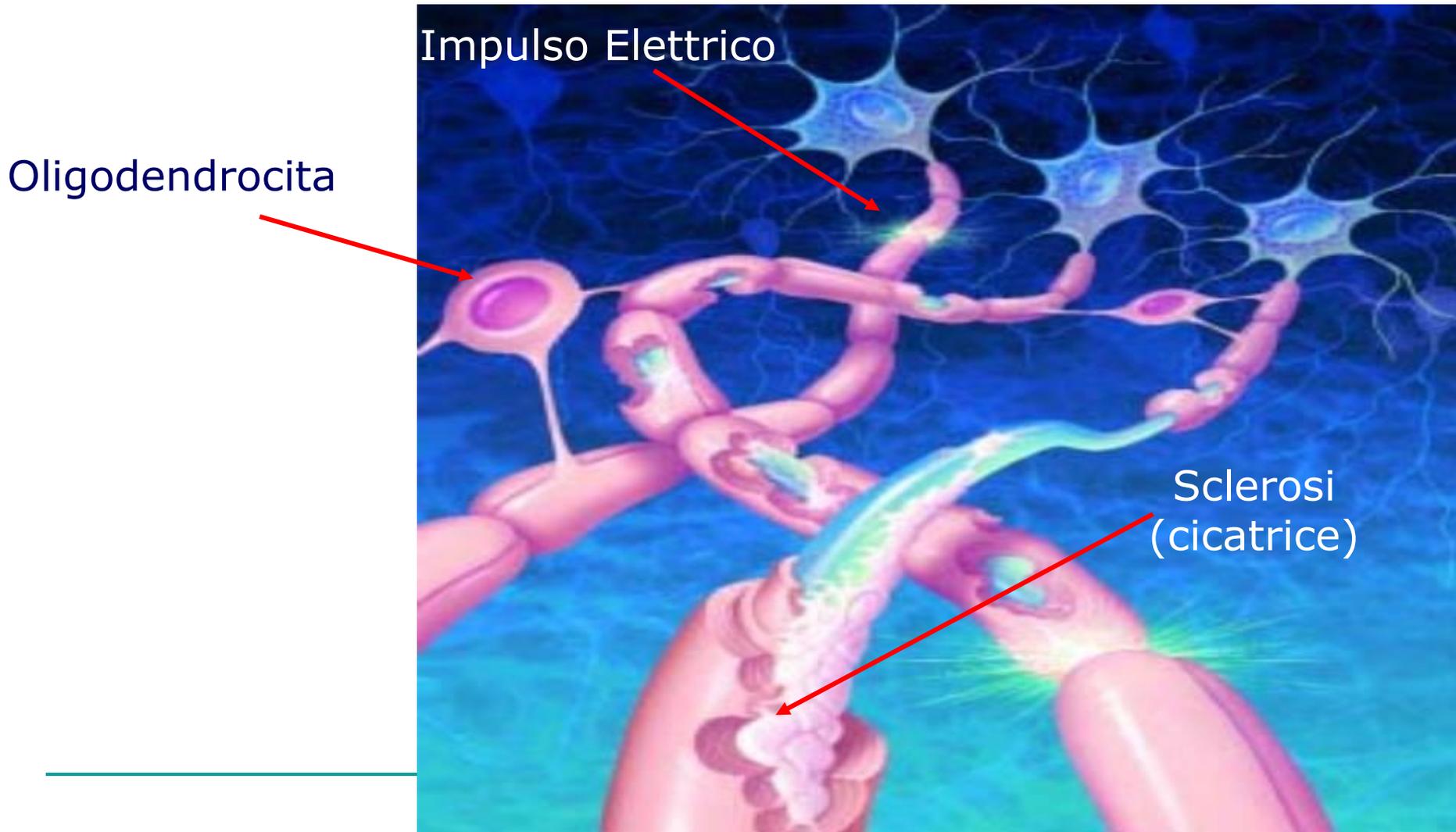
Produzione di fattori di crescita nervosi (BDNF)

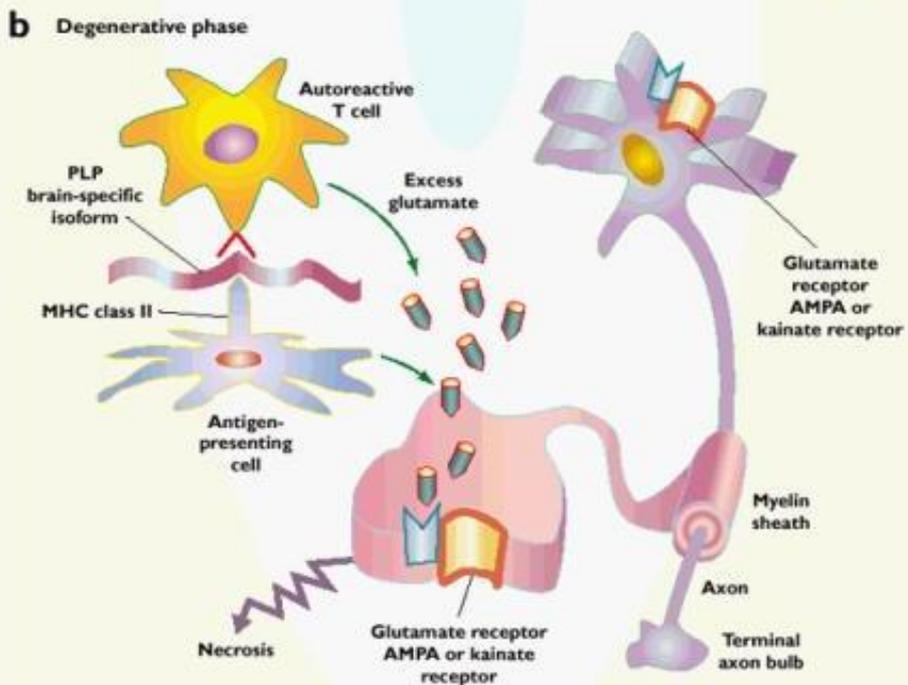
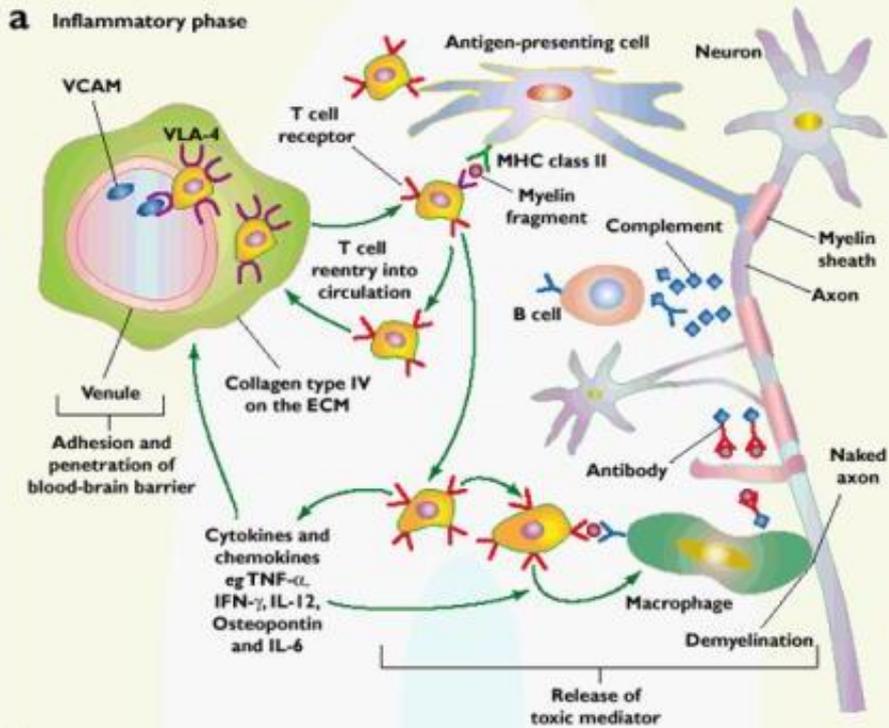
***Ognuno di questi
“steps”
può rappresentare
il target
per una specifica
strategia
terapeutica***

Obiettivi della terapia

- 1. Inibire precocemente e in maniera completa la risposta infiammatoria**
 - 2. Limitare il danno assono-gliale**
 - 3. Sostenere la riparazione mielino-assonica**
-

Danno della Mielina





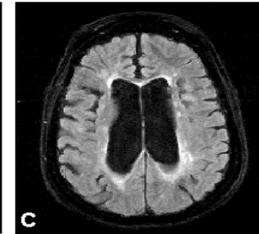
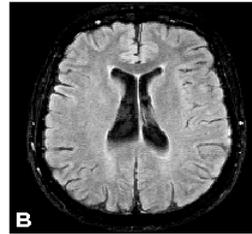
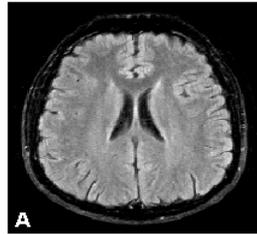
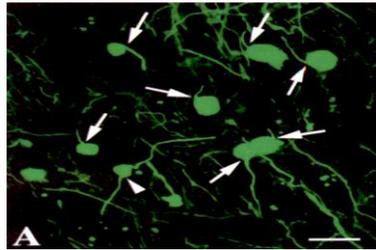
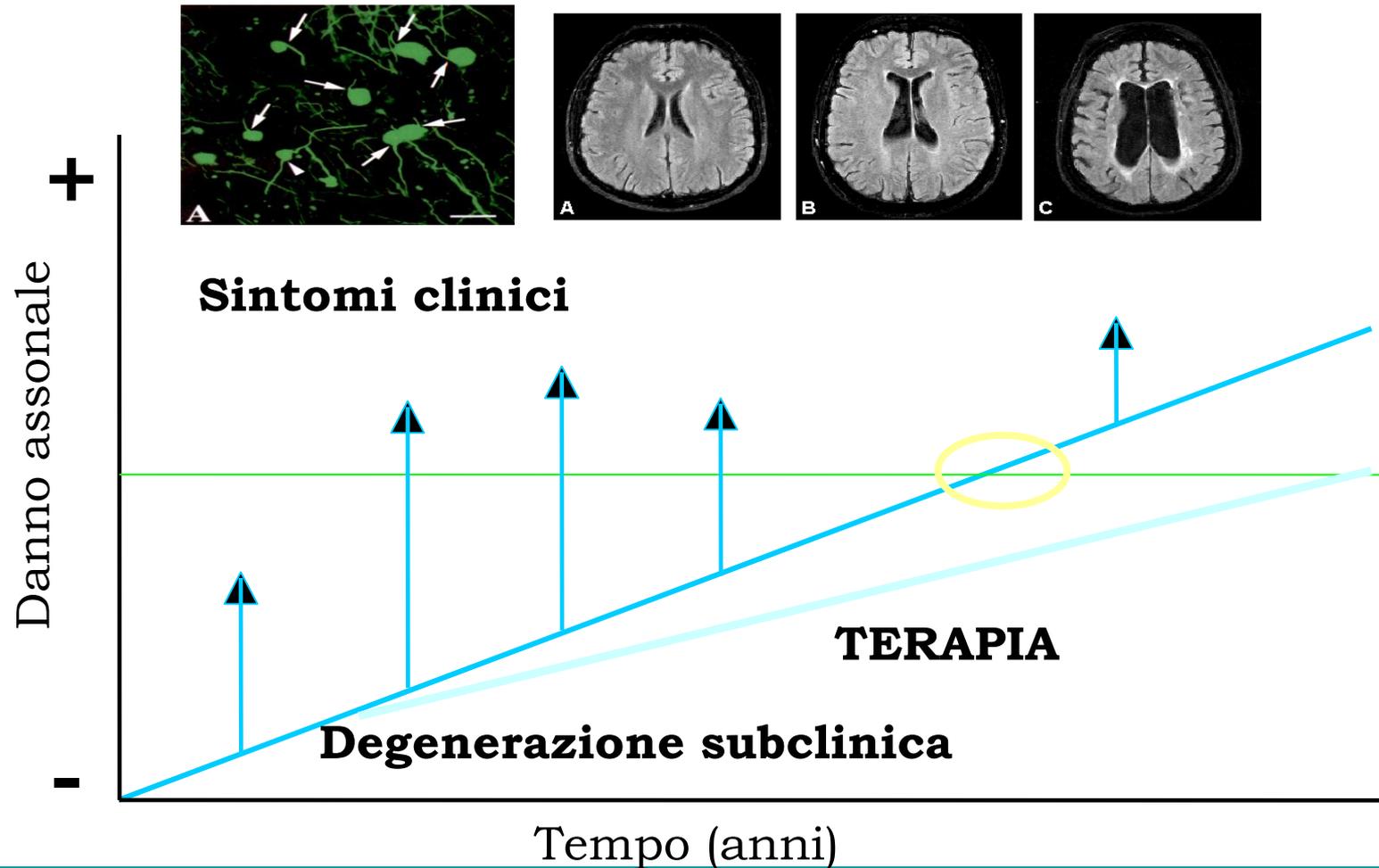
Le due facce della SM

Fase Infiammatoria

Fase degenerativa

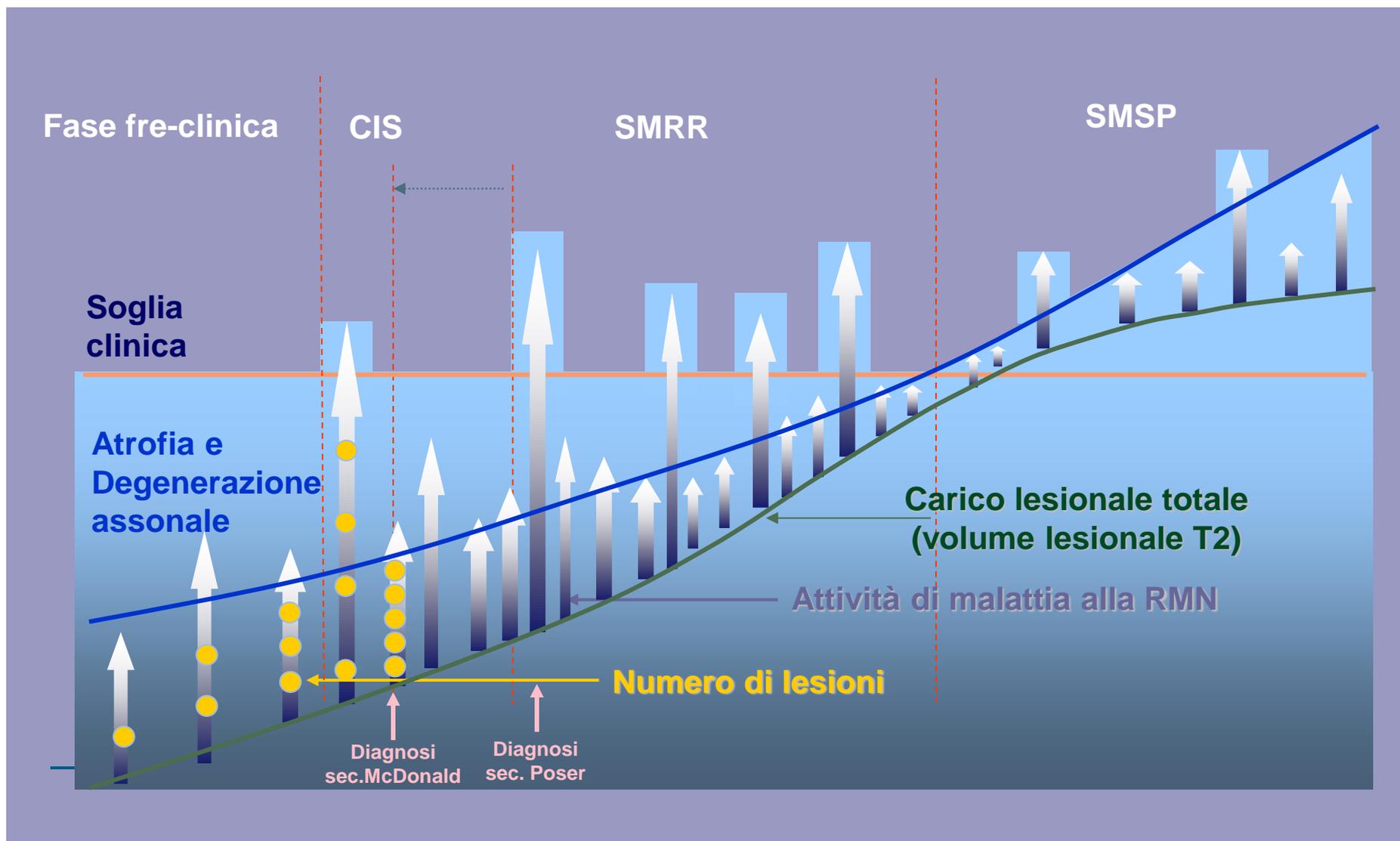
SCLEROSI MULTIPLA

Inflammation and axonal degeneration

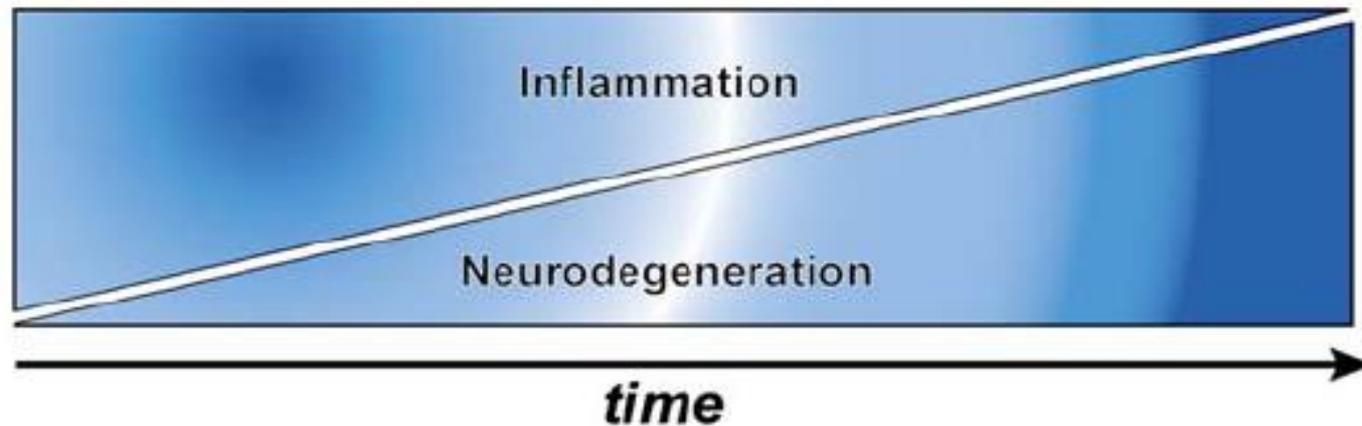


Razionale etiopatogenetico del trattamento precoce

Storia naturale della malattia



Razionale etiopatogenetico del trattamento precoce: infiammazione e neurodegenerazione



Le lesioni demielinizzanti si osservano precocemente nella evoluzione della SM. L'attività infiammatoria continua anche durante la remissione ed è diffusa al tessuto cerebrale apparentemente indenne.

In alcuni casi lesioni infiammatorie demielinizzanti suggestive di SM si riscontrano incidentalmente (RIS); 1/3 delle RIS presenta conversione clinica a CDMS entro 2.3 anni in media (Lebrun JNNP 2006)

Razionale etiopatogenetico del trattamento precoce: infiammazione e neurodegenerazione

La perdita assonale è presente anche nella **sostanza bianca apparentemente indenne**.

Fernando et al *Brain* 2005

La transezione assonale si verifica prevalentemente in soggetti con **breve durata di malattia**, in presenza di **lesioni demielinizzanti attive**

Kuhlmann et al. *Brain*. 2002. Trapp et al *NEJM*, 1998

La transezione assonale determina perdita di tessuto e atrofia.
L'atrofia cerebrale può comparire anche nelle CIS

Filippi et al *Lancet* 2004 Brex et al *Neurology* 2000

Razionale etiopatogenetico del trattamento precoce: infiammazione e neurodegenerazione

L'accumulo di disabilità è direttamente proporzionale alla perdita assonale

La perdita assonale contribuisce alla disabilità precoce

Fin dalle prime fasi di malattia possono essere presenti
deficit cognitivi

Feuillet et al. Mult Scler. 2007

Farmaci modificanti il decorso (DMT)

- Non agiscono sui sintomi già presenti

- Obiettivi:

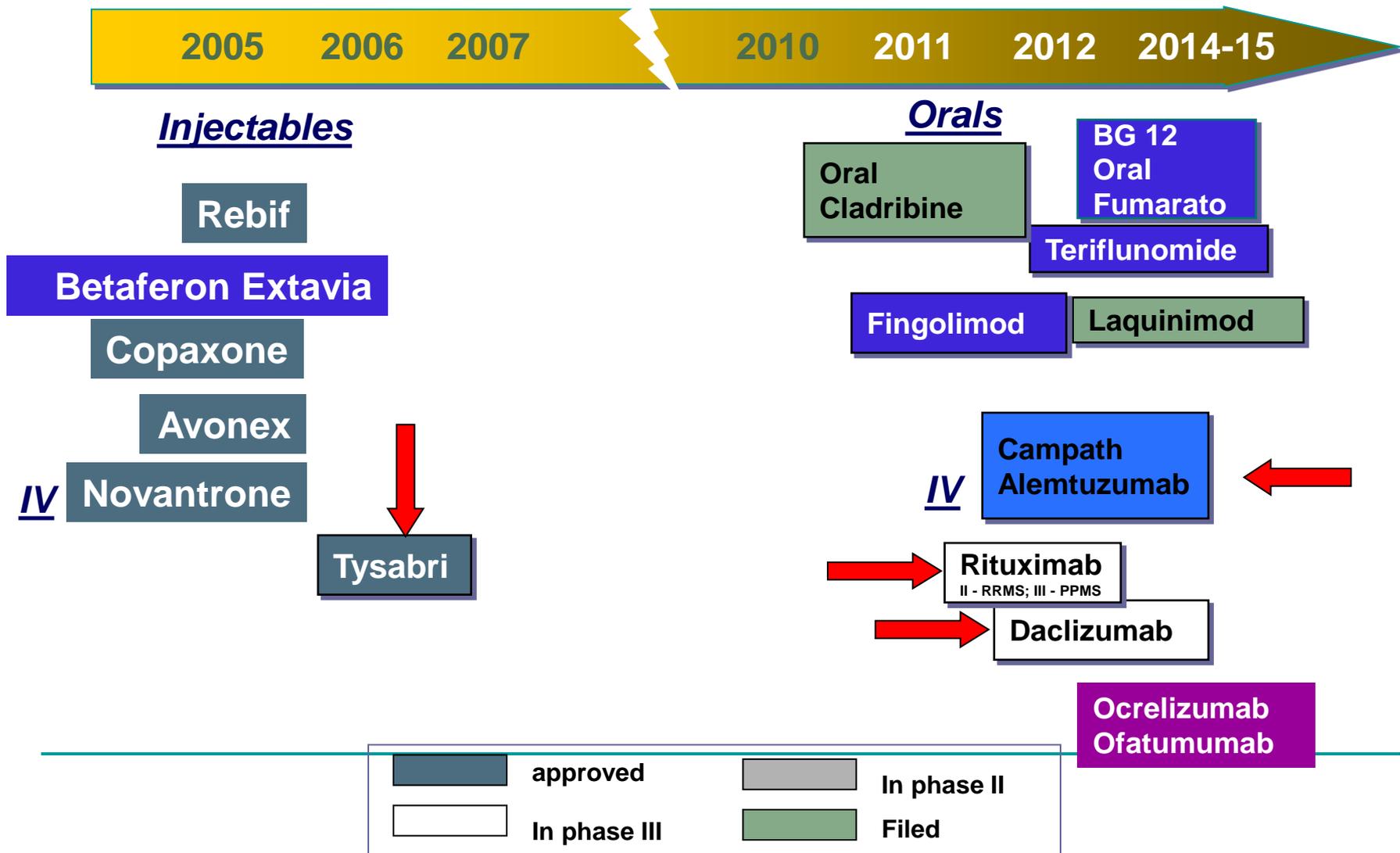
Ridurre la frequenza e la gravità degli attacchi ed delle nuove lesioni alla risonanza

Ridurre la progressione della disabilità

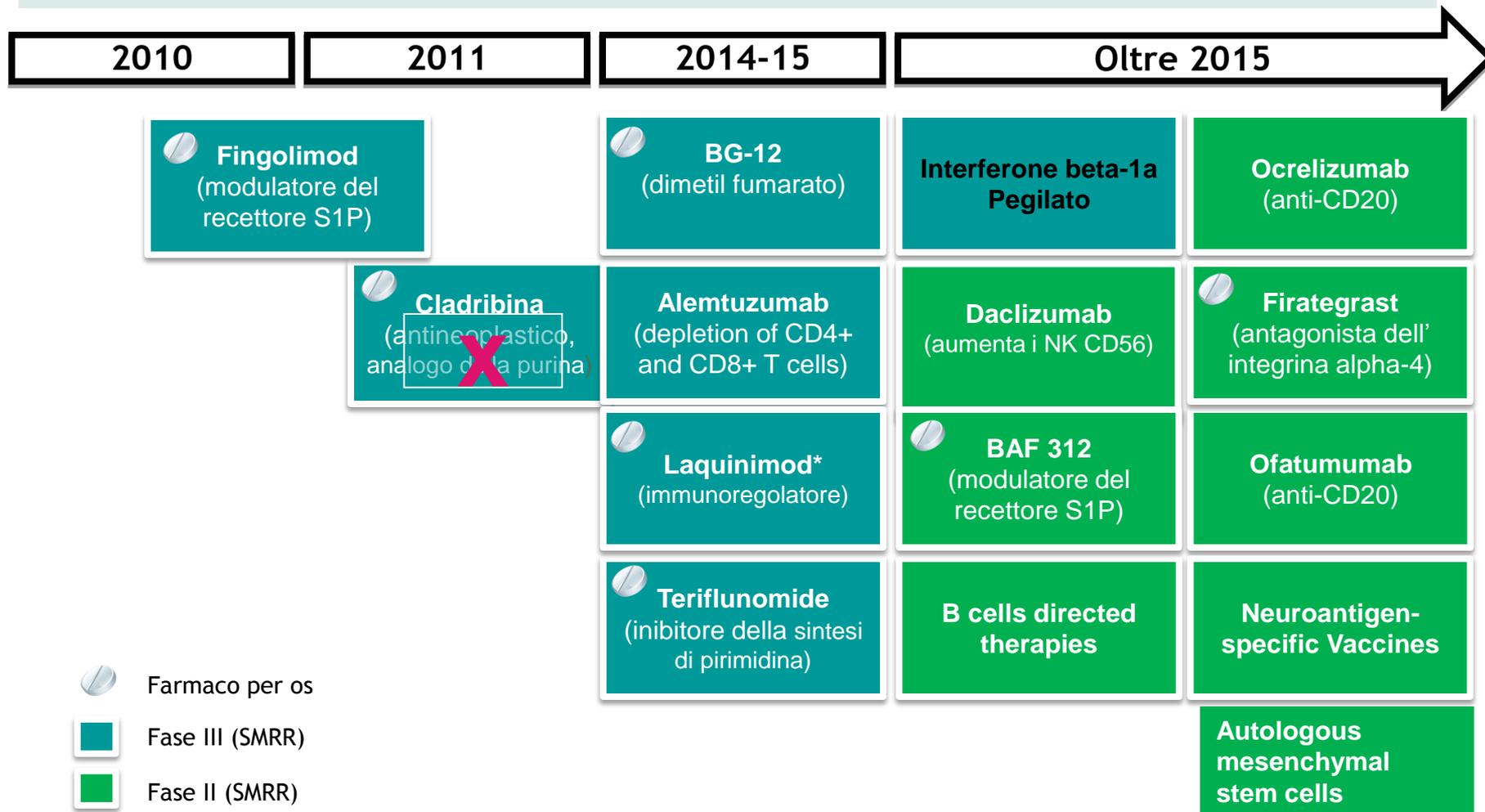
Si distinguono

1. Immunomodulanti
 2. Immunosoppressori
-

Terapie Esistenti ed Emergenti



Lo scenario di sviluppo di nuovi prodotti per la SM



Nota: il tempo stimato per l'approvazione si basa sui risultati degli studi clinici (clinicaltrials.gov) e su postulati emessi dalle aziende produttrici.



SM e farmaci IMMUNOMODULANTI

β -INTERFERON

- **β IFN-1a, Avonex®**
1 / sett i.m.
- **β IFN-1a, Rebif 22 /44 ®**
3 / sett s.c.
- **β IFN-1b, Betaferon ®**
a dì alterni s.c.

GLATIRAMER ACETATO

- **Copaxone®**
1/dì, s.c.

β -INTERFERON

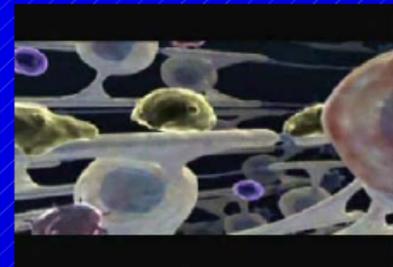
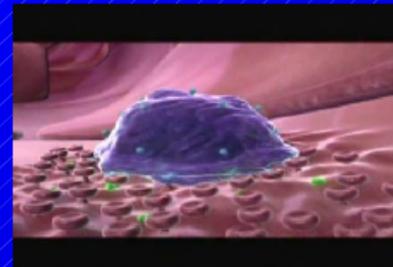
- riducono la frequenza degli attacchi del 30-40 % (con un vantaggio per le alte dosi)



- riducono la progressione della disabilità

Meccanismi

- Riducono l'infiammazione nel SNC (riducendo l'attivazione dei linfociti T, bloccando il passaggio dei linfociti T nel SNC)



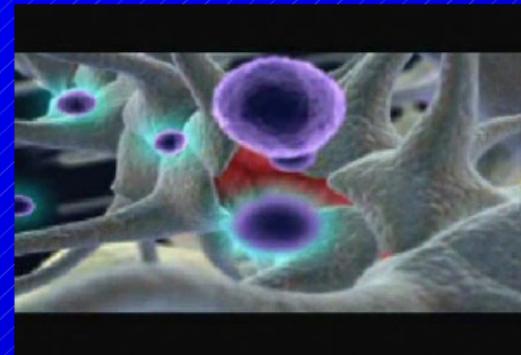
Glatiramer Acetato

- riduce la frequenza degli attacchi di circa 30%
- riduce la progressione della disabilità



Meccanismi:

- Induzione cellule T specifiche per il farmaco con effetto anti-infiammatorio.
- Produzione fattori neurotrofici



Terapia con β -Interferone



- Terapia iniettiva uni /plurisettimanale
- Possibile comparsa di arrossamento fino a veri e propri ponfi in sede di iniezione
- Nel periodo di adattamento nel 50 % delle persone compare la cosiddetta **sindrome simil-influenzale** (febbre, brividi, cefalea, dolori muscolari, malessere); in alcuni soggetti tale sindrome persiste oltre.

Anticorpi anti-Interferone (NABs)

- Si formano in una minoranza (5 – 30%) di pazienti trattati con β -IFN.
- Sono associati, se ad alta concentrazione e persistenti, ad una **riduzione dell'efficacia** del β -IFN.
- Il rischio di comparsa è differente per tipo di β -IFN: maggiore per β -IFN alte dosi/ frequenza

Farmaci Immunomodulanti I linea

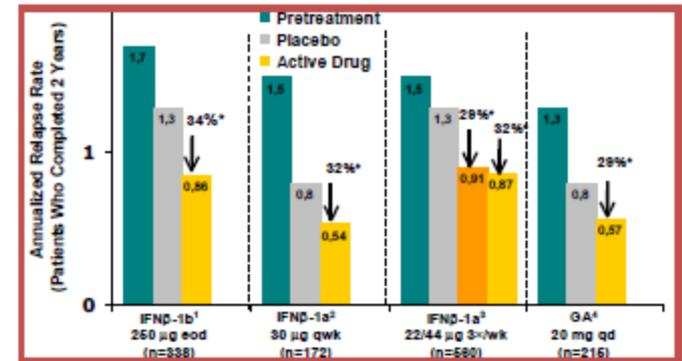


Established Inconveniences and Possible Risks

- Injectables
 - Frequent s.c. or i.m. injections
- Trivial side effects
 - Flu-like symptoms (IFN β)
 - Injection site reactions
- NAbs (IFN β)

Established Benefits

- Moderate effect on disease activity
- Less effect on disability progression
- No long-term safety concerns



Immunosoppressori

Oggi

Mitoxantrone

Ciclofosfamide

Azatioprina

Domani

Micofenolato

Ciclosporina A

Tacrolimus

Sirolimus

Ab Monoclonali
(Alemtuzumab)

Minociclina

Cladibrina

Teriflunomide

Laquinomod

Immunosoppressori

Oggi

Mitoxantrone

Ciclofosfamide

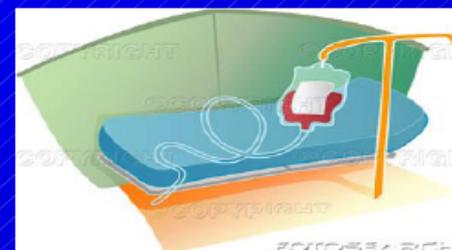
Azatioprina

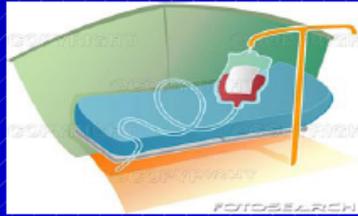
Via di
Somministrazione

endovena

endovena

per bocca

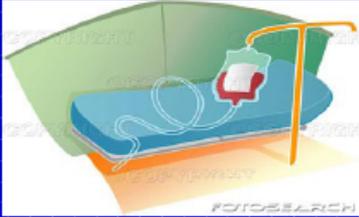




Realtà

Mitoxantrone

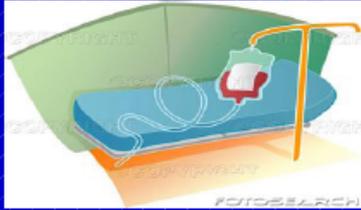
- potente immunosoppressore di tutte le cellule immunitarie: linfociti T, B e macrofagi
- riduce la frequenza degli attacchi di circa 70% (e la progressione), ma studi di scarsa numerosità
- è registrato in I sia in forme RR che SP a rapido peggioramento clinico



Ombre

Mitoxantrone

- terapia che richiede accesso ospedaliero in DH
- come tutti gli immunosoppressori, aumenta la frequenza di infezioni
- importante cardiotossicità, dose-limitante (dose massima cumulativa di 140 mg/m²)
- rischio di leucemia intorno a 1/400



Realtà

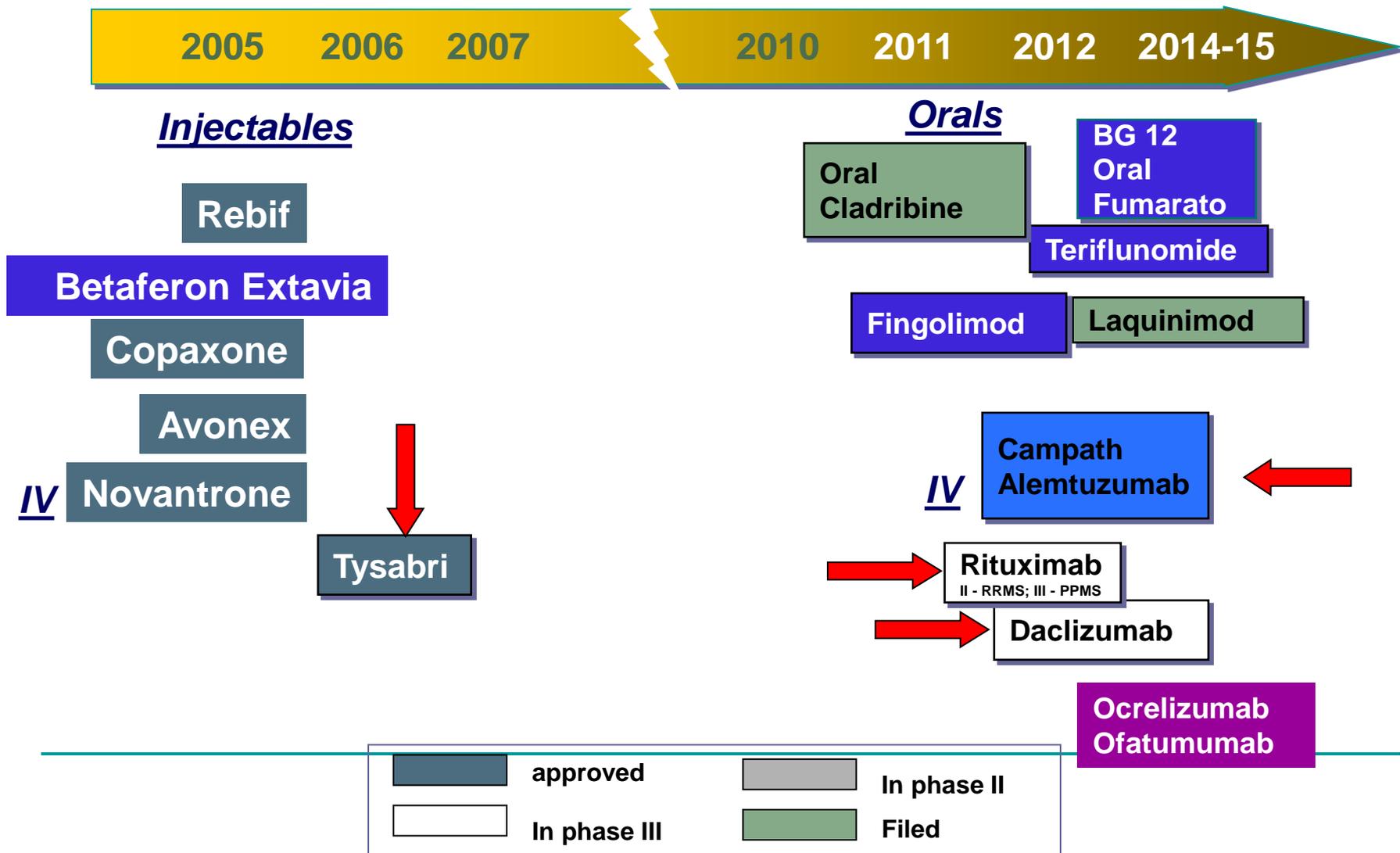
Ciclofosfamide

- potente immunosoppressore di tutte le cellule immunitarie
- riduce la frequenza degli attacchi e il rischio di progressione, ma studi di scarsa numerosità
- non è registrato in I
- terapia che richiede accesso ospedaliero in DH
- aumenta la frequenza di infezioni
- non ha cardiotossicità, ma può dare cistiti emorragiche
- rischio oncologico non ben noto

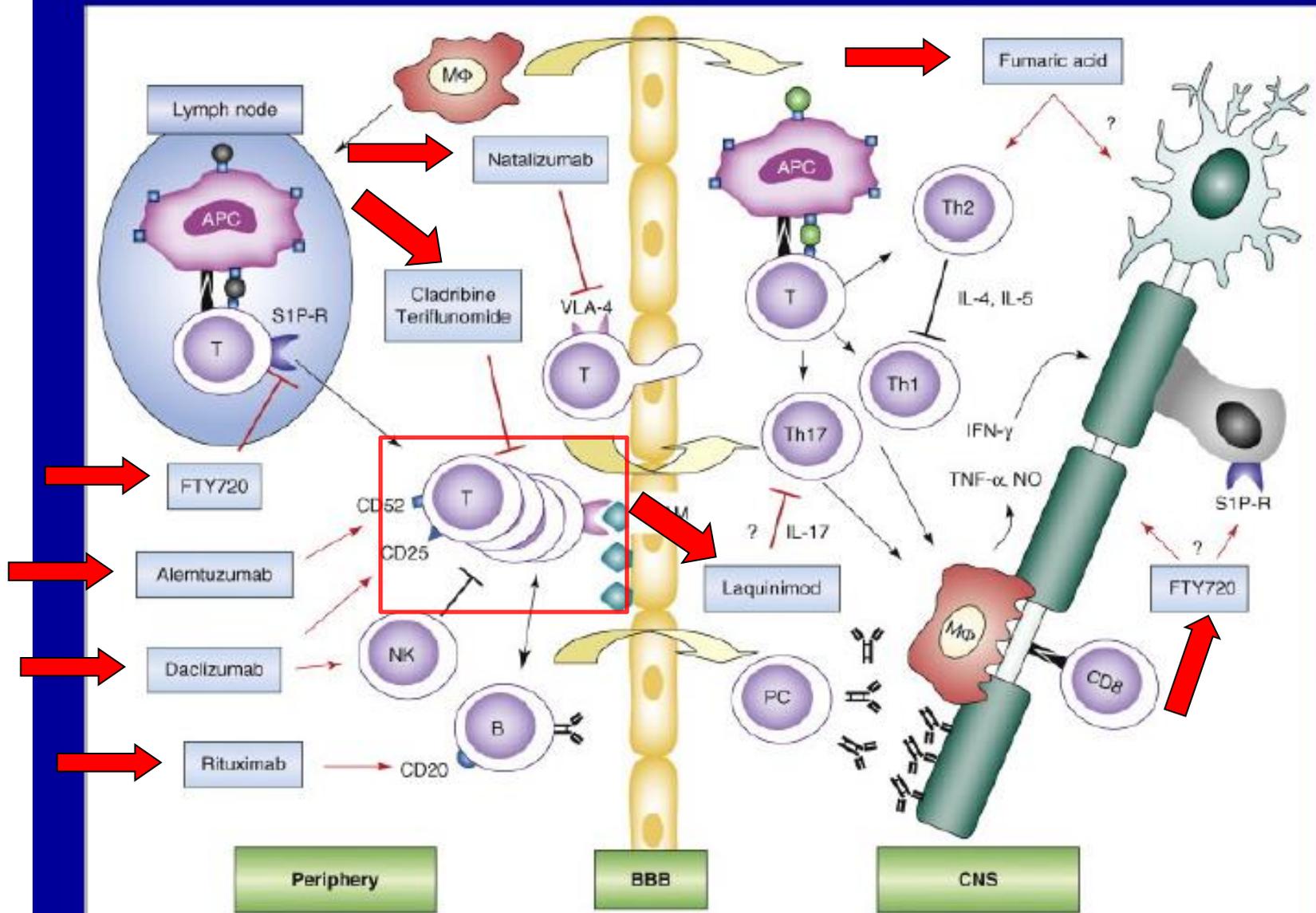
Ombre

Nuova era delle terapie nella SM

Terapie Esistenti ed Emergenti



Targets of new MS treatments (Linker 2008)



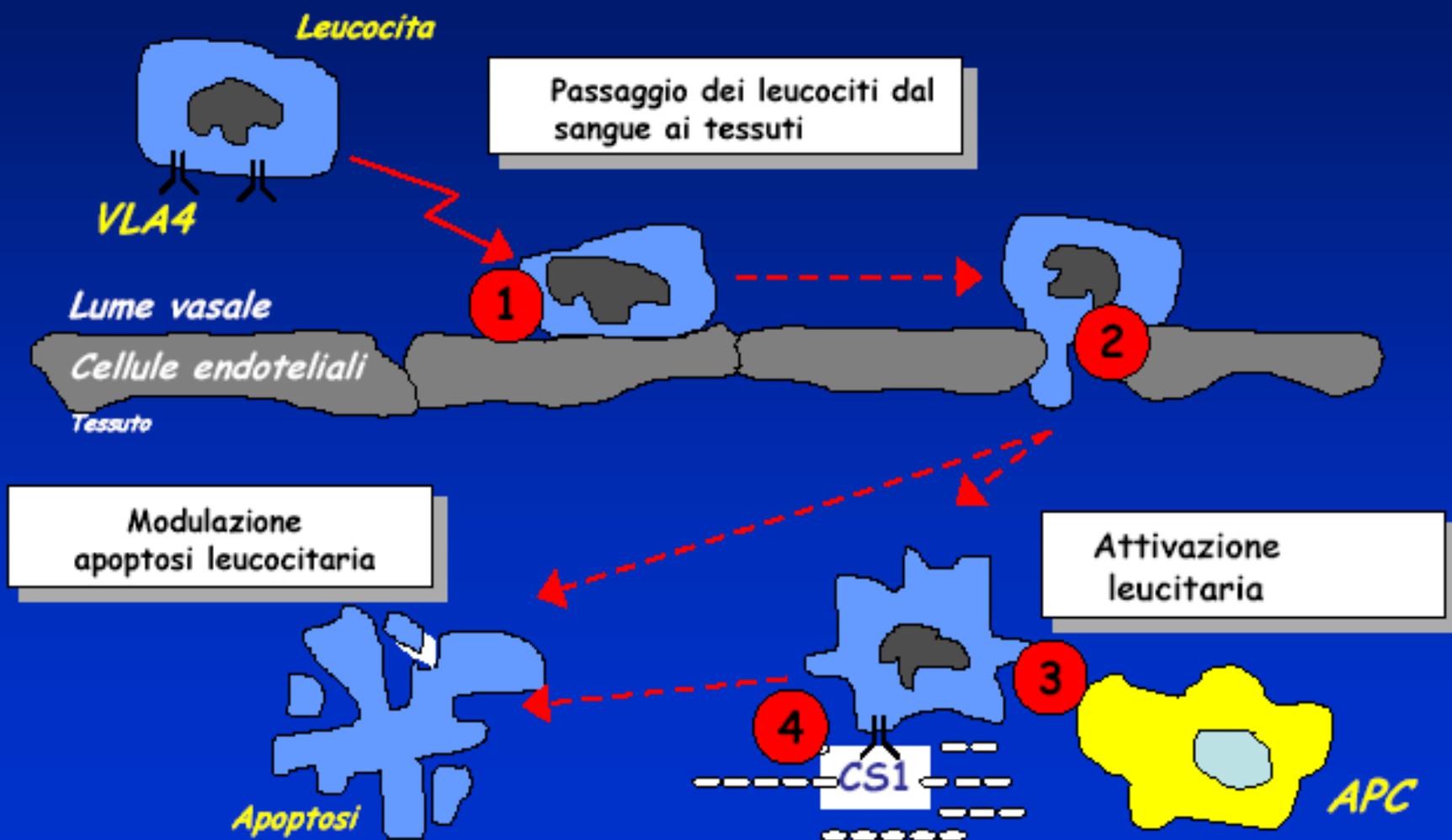
Natalizumab-Tysabri

Primo Ab monoclonale, ricombinante, umanizzato
approvato in USA e Europa per la SM

Meccanismo di azione

1. Diretto **contro la catena $\alpha 4$ della $\alpha 4\beta 1$ integrina**
 2. **Blocca il legame del “Very Late Antigen” della $\alpha 4\beta 1$ integrina (VLA4) espresso in tutti i leucociti, con le molecole di adesione delle cellule vascolari (VCAM)**
 3. **Inibisce il legame dei leucociti $\alpha 4$ -positivi con la Fibronectina (funzione anti-apoptotica per i linfociti T) e con l’Osteopontina (funzione pro-infiammatoria)**
-

Natalizumab può intervenire in molteplici punti del processo infiammatorio



Criteri di prescrizione del Tysabri

A. Pazienti NON RESPONDERS a terapia con interferone-beta che presentano le i seguenti criteri:

1. trattati con **interferone-beta da almeno 1 anno**
2. con **almeno 1 recidiva** nell'anno precedente in terapia
3. **almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RMN cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio.**

Oppure

è considerato non responder il paziente con tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi rispetto all'anno precedente in terapia

Criteri di prescrizione del Tysabri

B. Pazienti con sclerosi multipla RR grave ad evoluzione rapida (non precedentemente trattati):

- **due o più recidive disabilitanti in un anno**

+

- **1 o più lesioni captanti gadolinio alla RMN cerebrale**

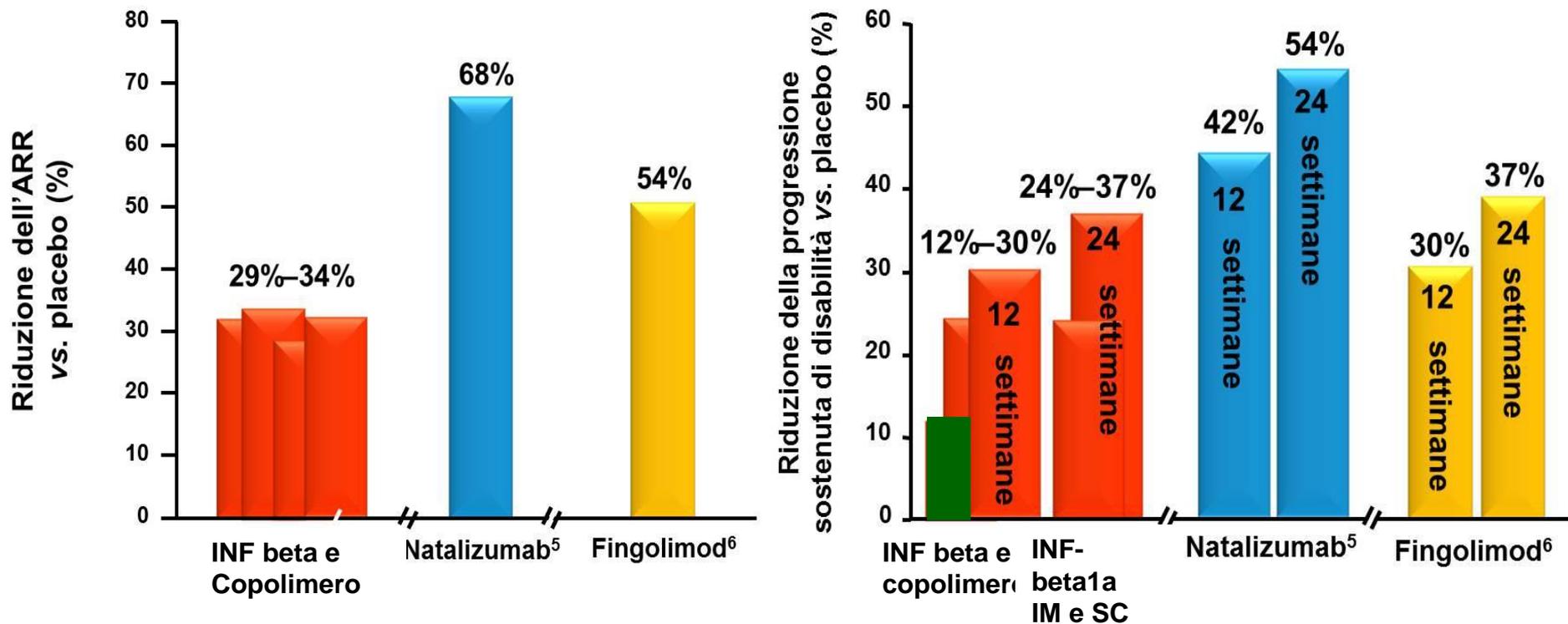
o

aumento significativo del carico lesionale in T2

Controindicazioni

- Ipersensibilità al Ty
 - Pazienti a rischio elevato di infezioni opportunistiche inclusi paz. immuno-compromessi
 - Combinazione con IFN o G.A ??.
 - Tumore maligno in fase attiva diagnosticato, eccetto i casi di epiteloma basocellulare
 - Gravidanza e allattamento
-

Elevata Efficacia di Natalizumab (Studi Registrativi vs. Placebo*)

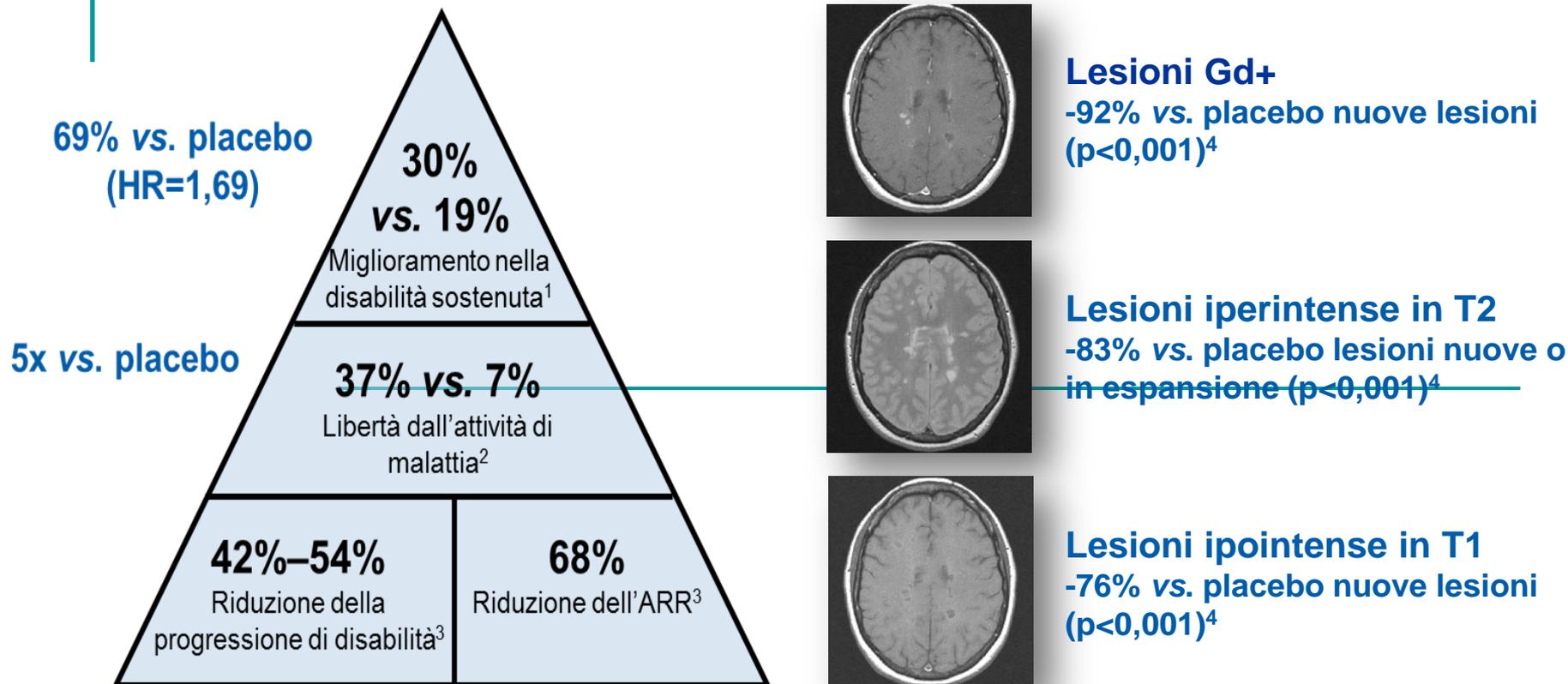


1PRISMS Study Group Lancet 1998; 2IFN β MS Study Group Neurology 1993; 3Johnson KP et al. Neurology 1995; 4Jacobs LD et al. Ann Neurol 1996; 5Polman CH et al. N Engl J Med 2006; 6Kappos L et al. N Engl J Med 2010; 7Johnson KP et al. Neurology 1995; 8EPAR Regulatory Submission documents 2005, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000136/WC500048682.pdf.

A. Avonex; B. Betaferon; C. Copaxone; R: Rebif.

*I risultati di studi clinici indipendenti non possono essere paragonati direttamente.

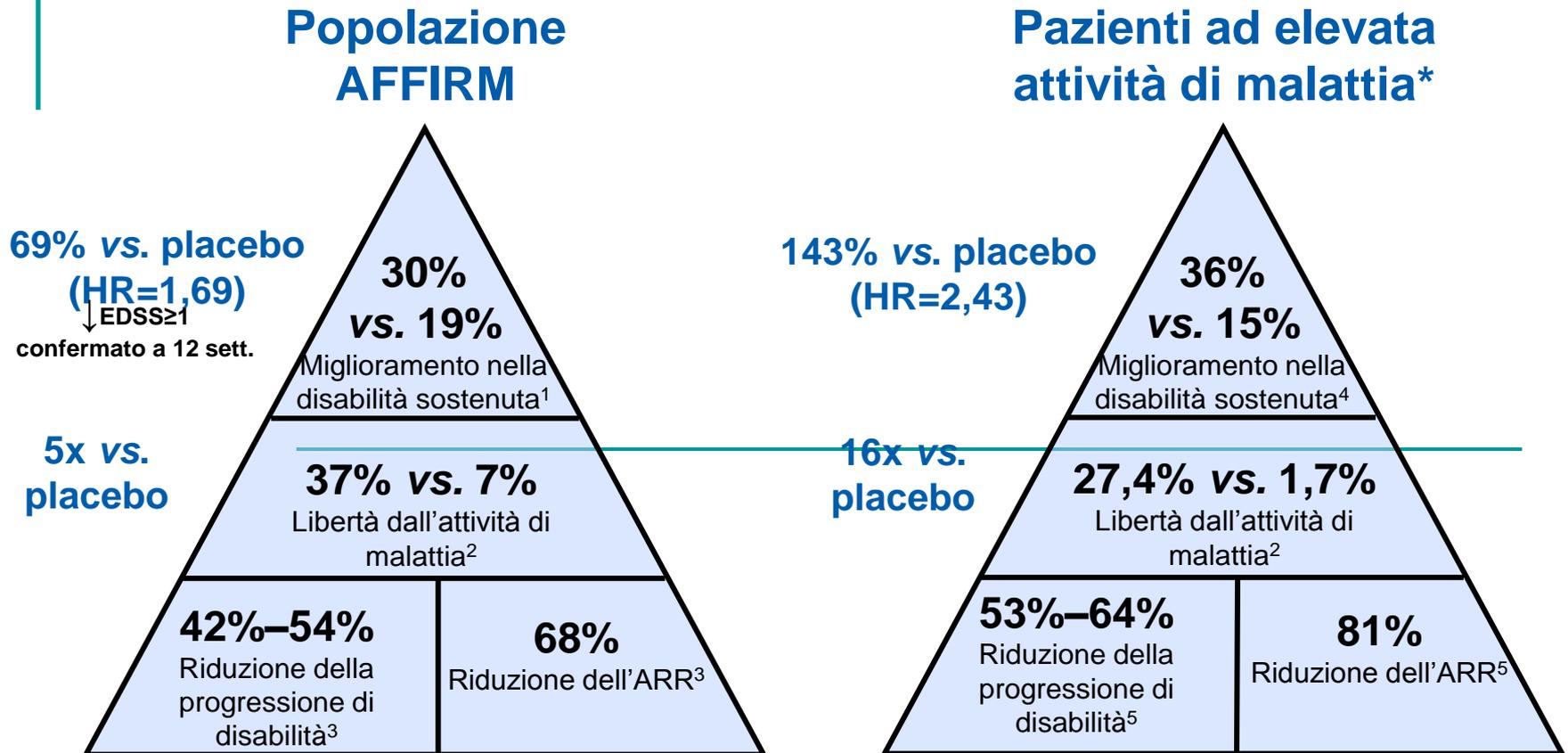
Efficacia di natalizumab – Parametri clinici e radiologici (Studio AFFIRM)



¹Phillips JT et al. Mult Scler 2011; ²Havrdova E et al. Lancet Neurol 2009; ³Polman CH et al. N Engl J Med 2006; ⁴Miller DH et al. Neurology 2007.

* ≥2 ricadute nell'anno precedente all'arruolamento nello studio e ≥1 lesione Gd+ all'arruolamento.

Efficacia di Natalizumab - Parametri Clinici (Studio AFFIRM)

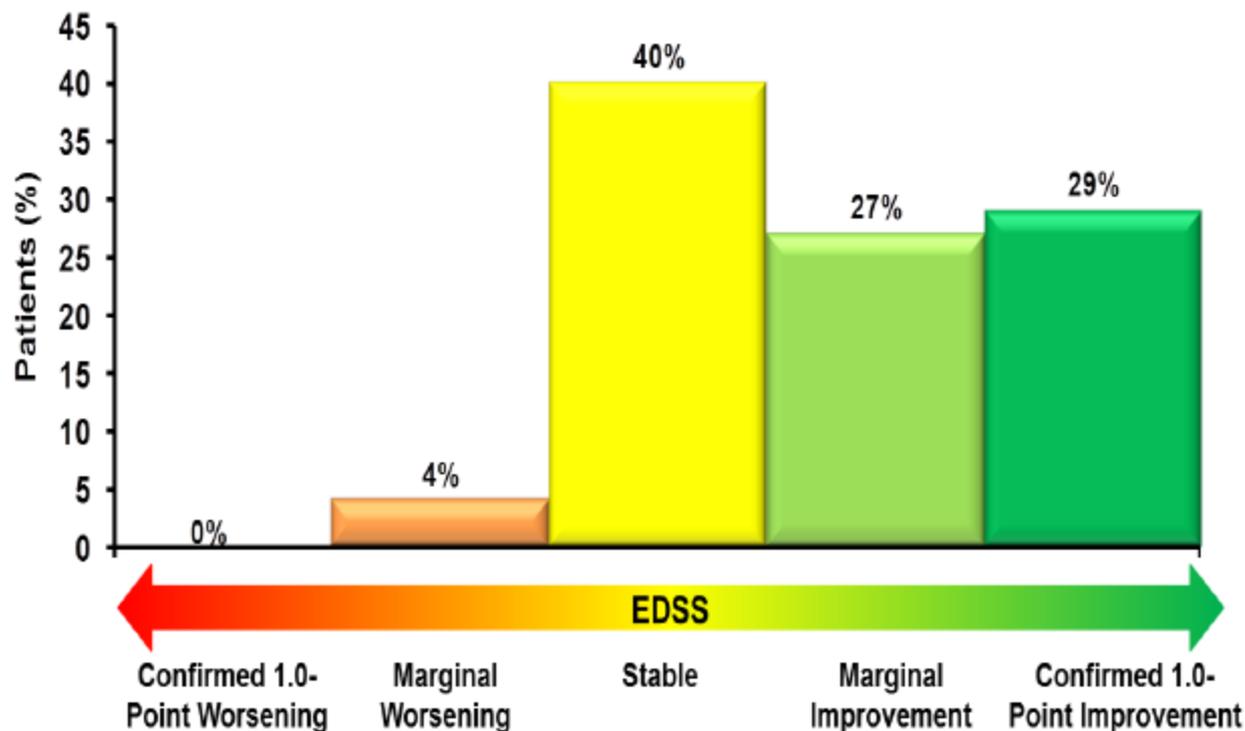


1Phillips JT et al. Mult Scler 2011; 2Havrdova E et al. Lancet Neurol 2009; 3Polman CH et al. N Engl J Med 2006; 4Munschauer F et al.ECTRIMS 2008; 5Hutchinson M et al. J Neurol 2009.

* ≥2 ricadute nell'anno precedente all'arruolamento nello studio e ≥1 lesione Gd+ all'arruolamento.

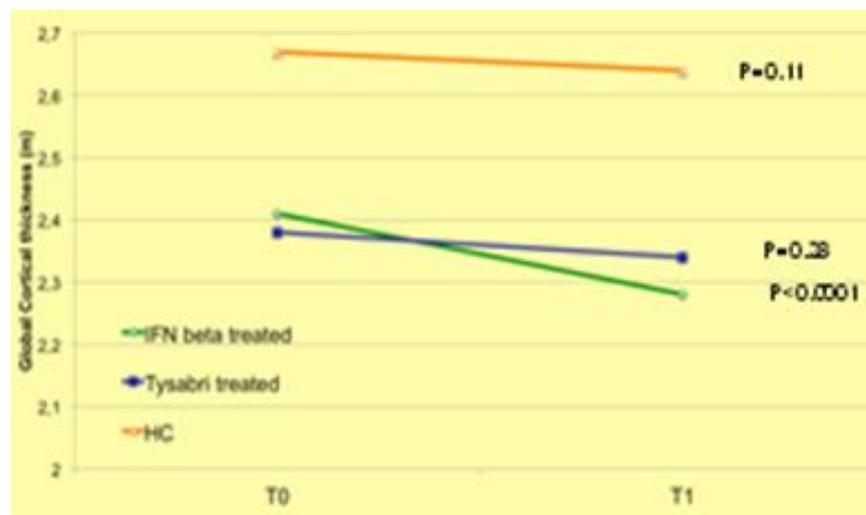
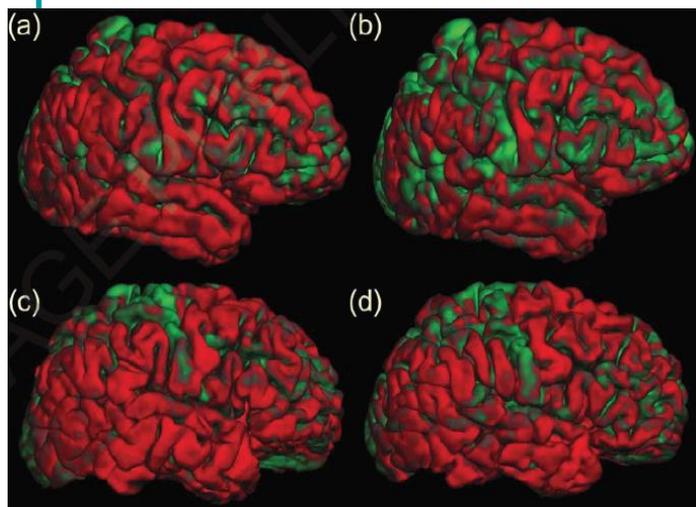
Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis

Belachew et al. 2010

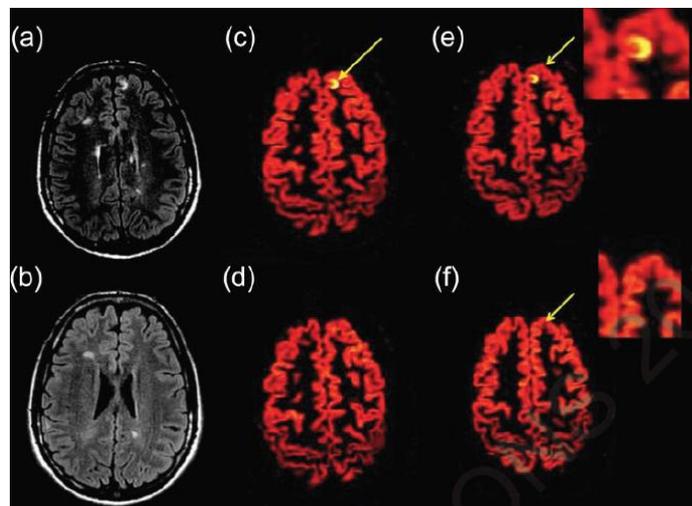


Effetti di Natalizumab sulla sostanza grigia

Studio osservazionale prospettico della durata di 2 anni



Lo spessore della corteccia cerebrale si riduce significativamente meno nei pz trattati con natalizumab



Scomparsa delle lesioni in 4 pz. trattati con natalizumab

Effetti di Natalizumab sulle funzioni cognitive e sulla fatica

P. Iaffaldano et al. PLoS One 2012

Studio osservazionale prospettico su 100 pazienti seguiti per 1 anno (53 seguiti per 2 anni)

- Fatigue
- BDI
- BRB:
 - Memoria verbale (SRT)
 - Memoria visuo spaziale (SPART)
 - Attenzione, velocità di processazione (PASAT2'e3')
 - Mantenimento attenzione (SDMT)
 - Fluenza verbale (WLG)
- Stroop Test x funzioni frontali
- Cognitive Impairment Index (CII)

Riduzione dei pt con deficit cognitivi

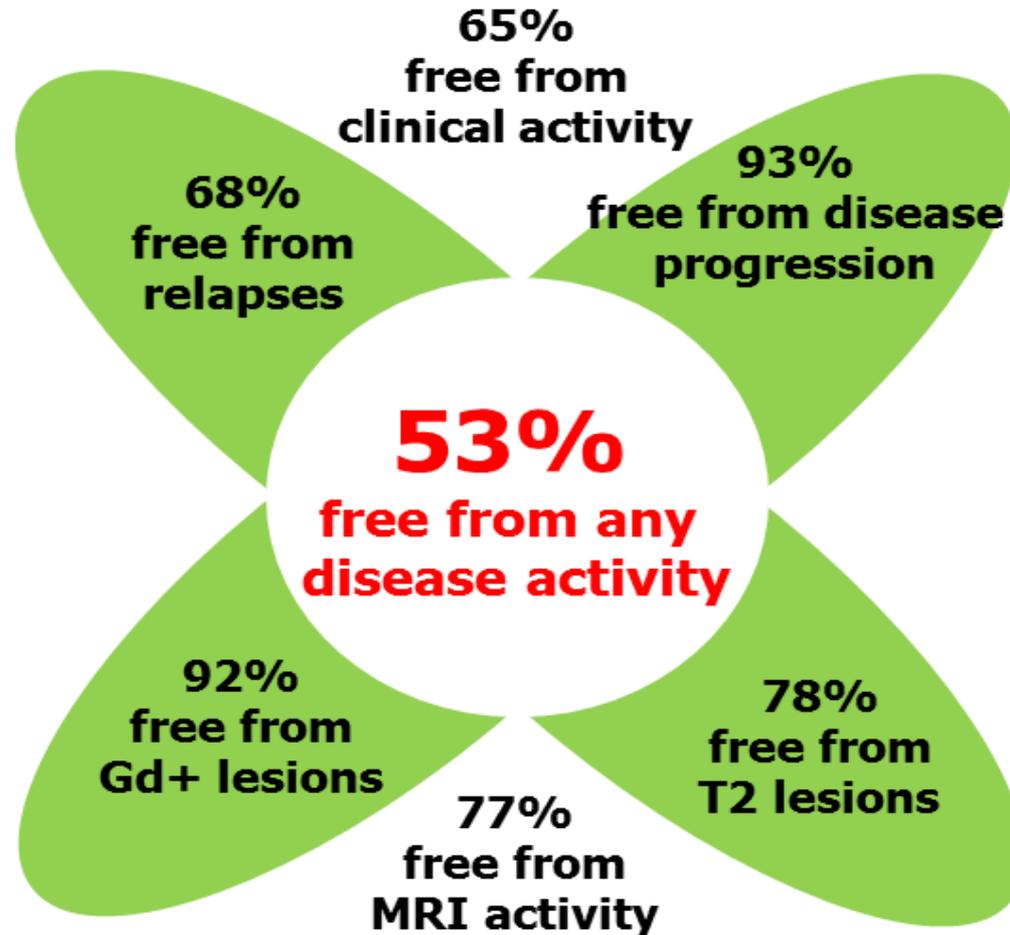
29% → 19% in 1 anno

22,6% → 17% in 2 aa

Riduzione dei pt con fatica che impatta sulla vita quotidiana

45% → 29%

Efficiacia a lungo termine di natalizumab (Studi osservazionali)



3 anni di follow
up

Safety overview of Natalizumab

- General safety
 - Common AEs are generally mild with spontaneous resolution
 - Headache, fatigue, arthralgia
 - Incidence of SAEs is similar to placebo
 - 18.9% placebo, 15.5% natalizumab
 - Low rate of serious hypersensitivity reactions (1.3%)
 - No increased risk for malignancies or death
- Infections
 - Slightly increased frequency of trivial infections (upper respiratory tract infections and UTI)
 - Few cases of regional herpes zoster infection/reactivation
 - **PML**
- Study discontinuations due to AEs were similar between groups
 - 4% placebo, 6% natalizumab
- Anti-natalizumab neutralizing antibodies
 - 6% persistent antibodies

Polman C et al. *N Engl J Med.* 2006;354:899-910; Rudick R et al. *N Engl J Med.* 2006;354:911-923; Yousry T et al. *N Engl J Med.* 2006;354:924-933.

Natalizumab

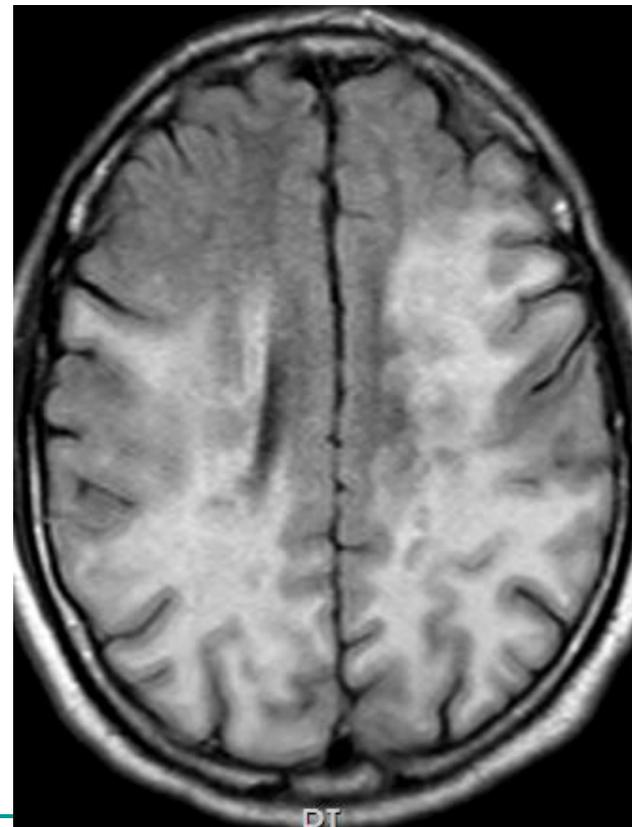
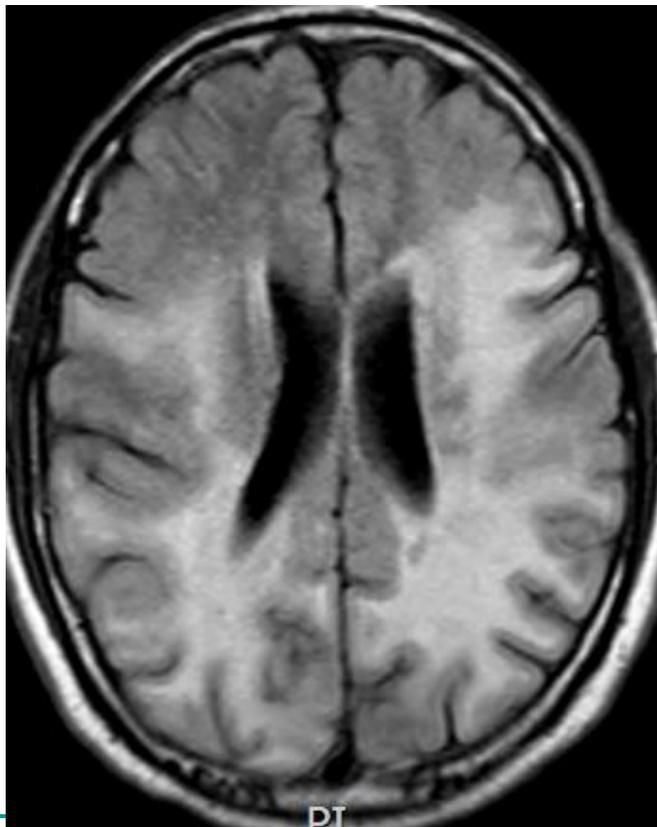
Rischio di infezioni opportunistiche

- **PML** è una infezione litica a carico degli oligodendrociti, provocata da un virus - JCV, normalmente residente nel nostro organismo (rene, milza, tonsille). JCV si attiva in condizioni di immuno-compromissione. PML è associata a severa disabilità neurologica e alla comparsa di estese lesioni della sostanza bianca alla RM.
 - Candidosi esofagea
 - Polmonite da Pneumocistis Carinii
 - Criptosporidiosi intestinale cronica
 - Infezioni virali disseminate (Herpes disseminato, Citomegalovirus)
 - Toxoplasmosi
-

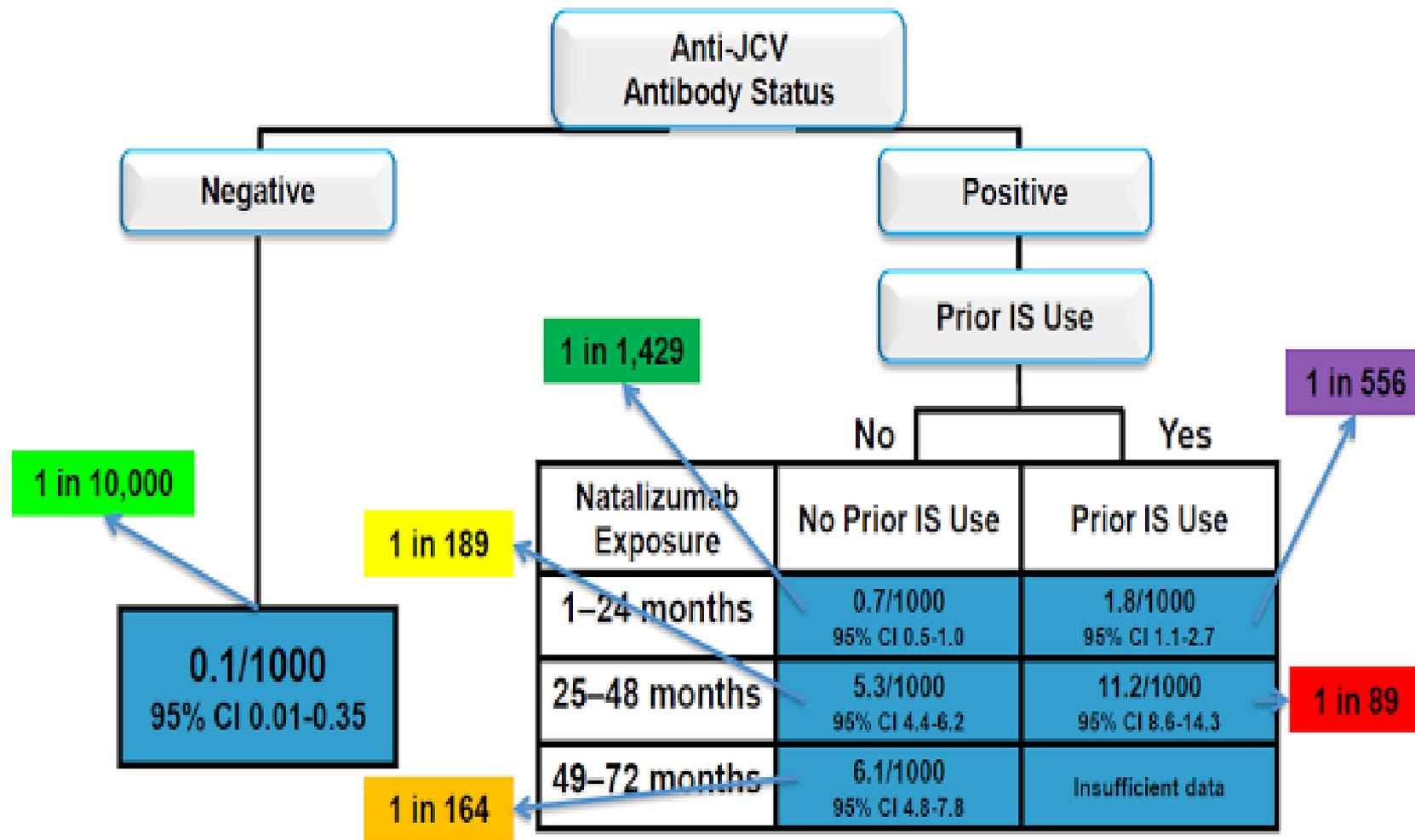
PML Gennaio 2015, **21 casi accertati di PML in Italia**

Aumento del rischio:

- presenza e titolo AB-JCV
- durata della terapia con TY
- precedente trattamento con farmaci Immunosoppressori



Stratificazione del rischio



Data beyond 6 years of treatment are limited. There are insufficient data to adequately determine PML risk in anti-JCV antibody positive patients with prior IS use and >48 months of natalizumab exposure.

Prevalenza degli Anti-JCV Abs

- Differente per aree geografiche
- Correlata all'età
- Maggiore negli uomini che nelle donne
- Non influenzata dalla terapia con natalizumab o con immunosoppressori
- Presente nel **100%** dei campioni pre-PML (47/47) e PML testati (74/74)

Il tasso di **sieroconversione** (da JCV- a JCV+ per nuova infezione) è stimato essere del **2-3%/anno** (2-3 pazienti su 100/anno)

In corso di trattamento con Natalizumab è necessario rivalutare il livello di rischio

PRE-TRATTAMENTO

Informazione sulla terapia
comunicazione del rischio (PML)
coinvolgimento familiari
Consenso e carta di allerta



T0

Pianificazione
e
addestramento
al follow-up

Educazione
al rischio

T12

Monitoraggio di efficacia: visite +
RM → bilancio beneficio/rischio

T24

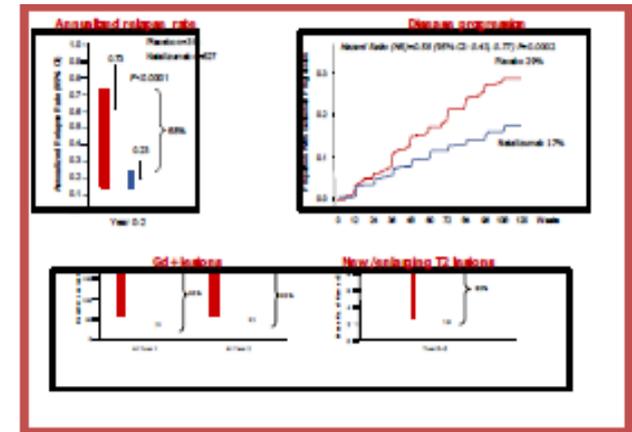
Prosecuzione o
interruzione?

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Durata di trattamento
Terapie precedenti
presenza/assenza di AB antiJCV ogni 6 mesi
Dati di letteratura

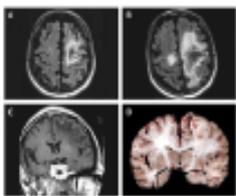
Rivalutazione della scelta terapeutica

Farmaci di II linea TYSABRI



Established Inconveniences and Possible Risks

- Intravenous infusions
 - Rare infusion reactions
- Rare NABs
- Infrequent severe adverse effects
 - PML in 2:1000 per year (after 2 years)

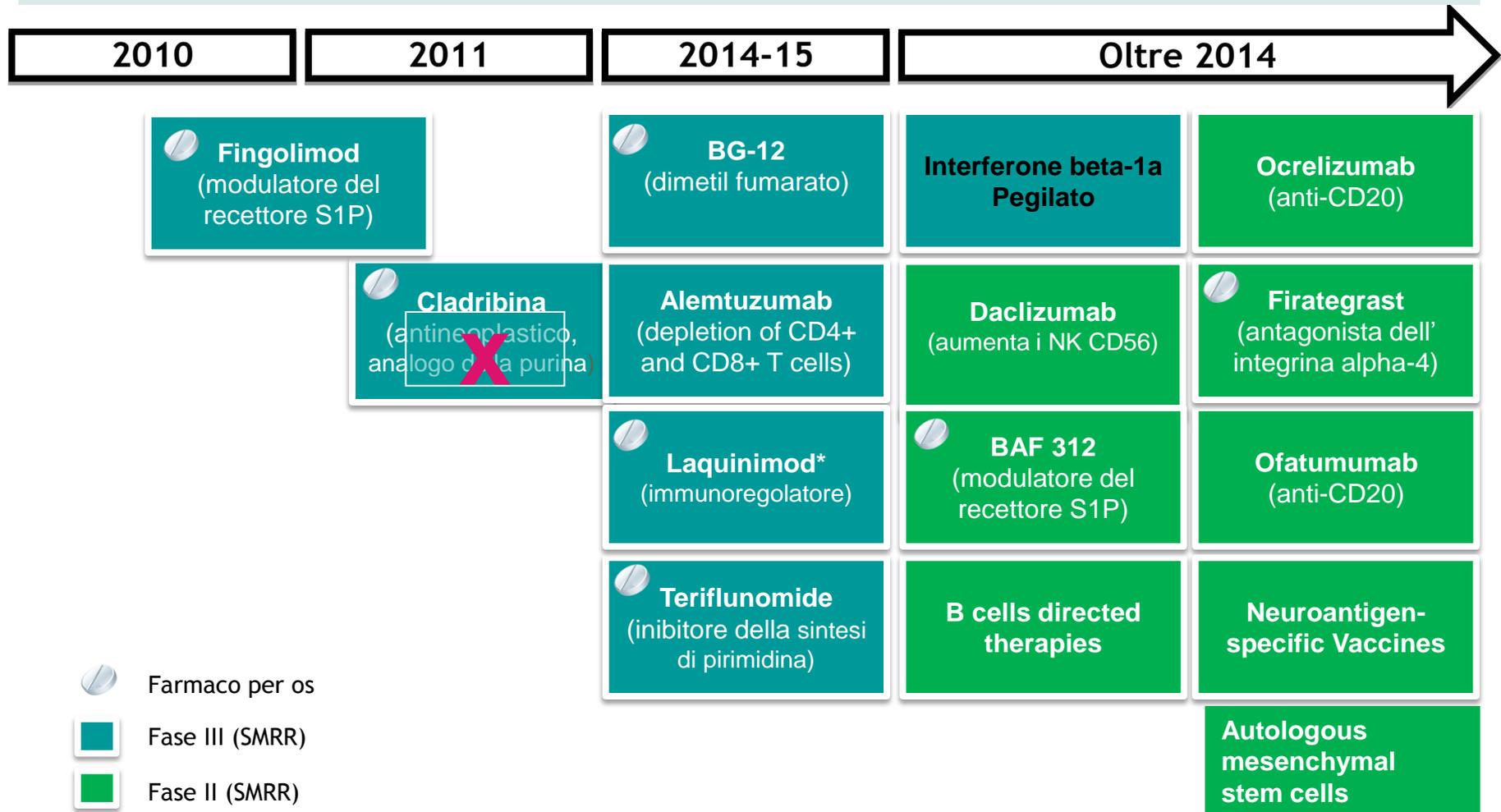


Established Benefits

- Profound effect on disease activity
- Significant effect on disability progression
- Improves QoL
- Good cost-effectiveness



Lo scenario di sviluppo di nuovi prodotti per la SM



Nota: il tempo stimato per l'approvazione si basa sui risultati degli studi clinici (clinicaltrials.gov) e su postulati emessi dalle aziende produttrici.

Farmaci orali

Vantaggi

- Comodità
 - Facilità d'impiego
 - Aderenza migliore
- ma ...

Svantaggi

- Effetti collaterali
 - Sicurezza a lungo termine non nota
 - Compatibilità con altri farmaci non accertata
-

Le nuove terapie orali

- Fingolimod, GYLENIA  Autorizzato nel 2011



- Teriflunomide, AUBAGIO
 - BG 12, TECFIDERA
- Il 21 marzo 2013
CHMP ha emesso parere
positivo, sulla base dei dati di
qualità, sicurezza ed efficacia,
favorevole rapporto rischio-
beneficio

- Laquinimod

- Cladribina



Il 24.9.2010 CHMP ha
espresso parere negativo
alla richiesta di
autorizzazione
all'immissione in
commercio

Fingolimod



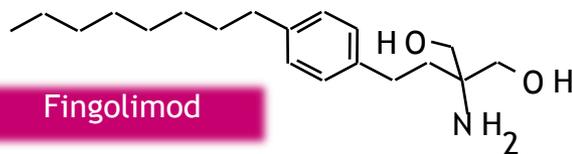
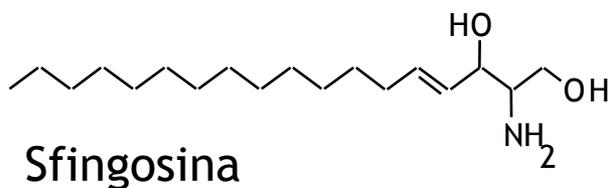
Fingolimod è un analogo strutturale della sfingosina, un mediatore endogeno polifunzionale



Fingolimod deriva da una sostanza naturale (miriocina), estratta da un fungo, *Isaria sinclairii*.

Meccanismo d'azione

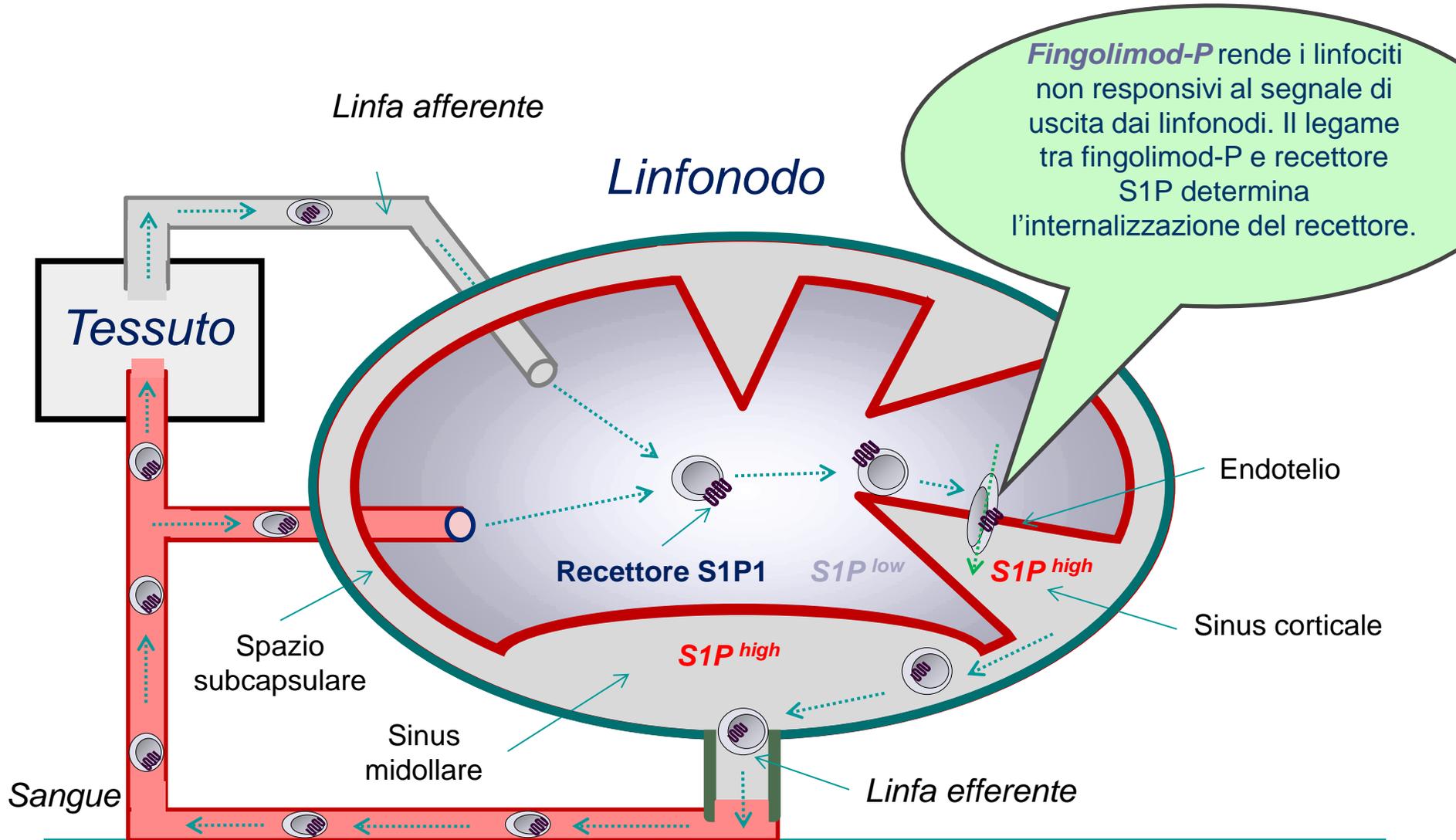
1. Ridistribuzione dei linfociti dalla circolazione all'interno delle stazioni linfonodali.
2. **Fingolimod-P** interagisce con i linfociti ed induce l'internalizzazione del recettore S1P1 necessario per l'uscita del linfocita dal tessuto linfoide → I linfociti rimangono all'interno dei linfonodi.



Somministrazione

Via orale, compresse da 0.5mg

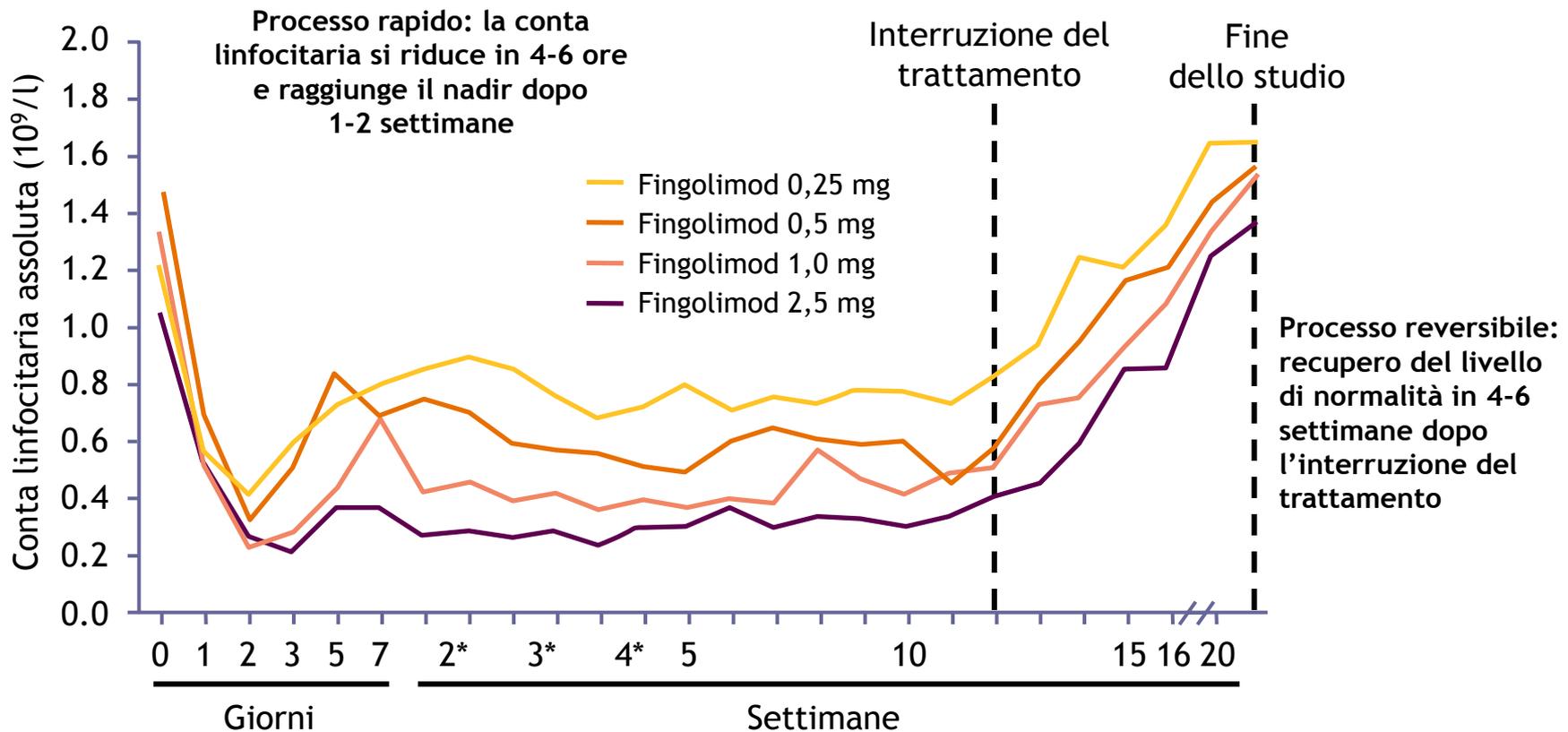
Fingolimod inibisce l'uscita dei linfociti maturi dai linfonodi ...



S1P, sphingosine 1-phosphate

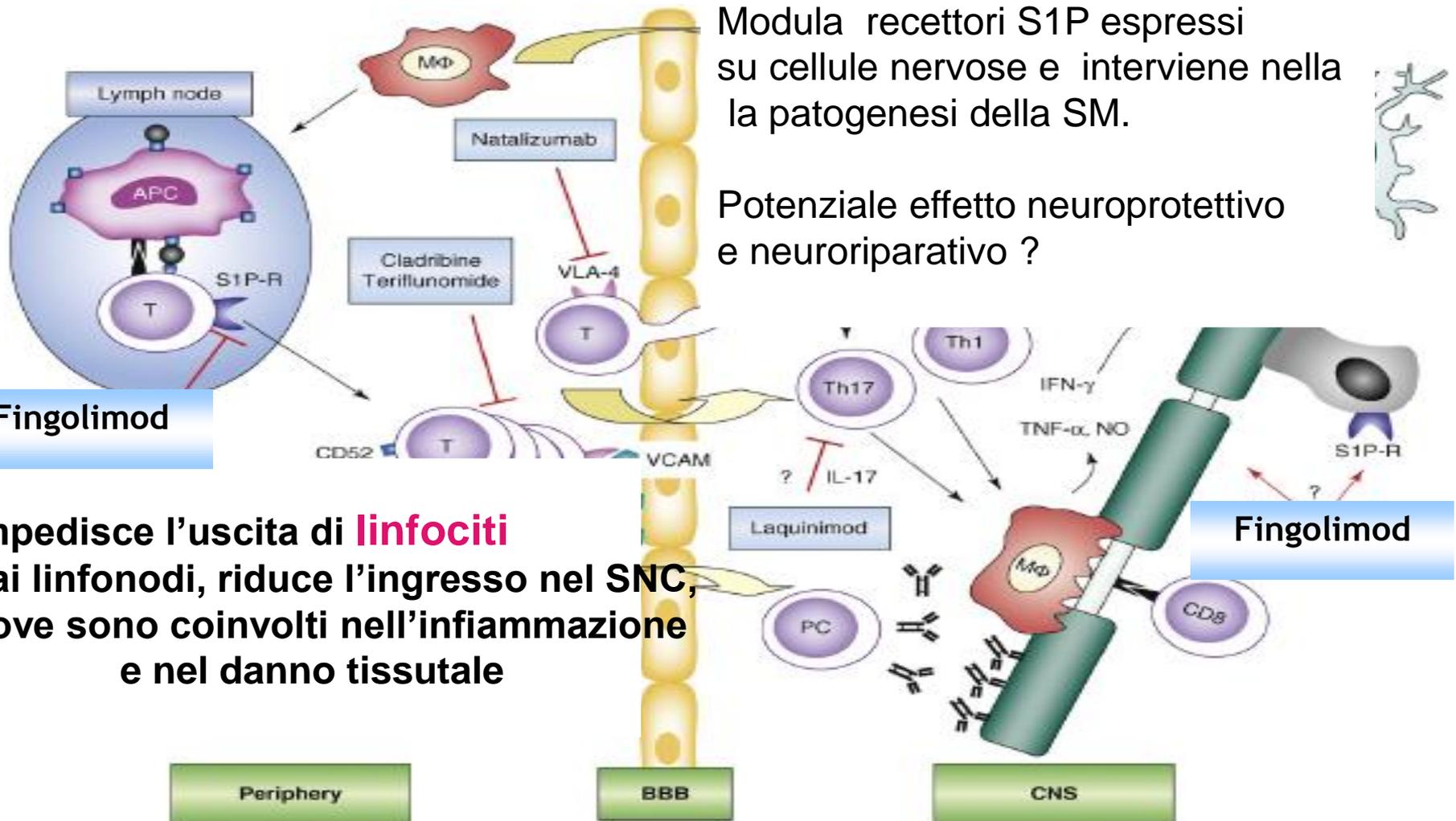
Model based on Brinkmann *et al.*, *J Biol Chem* 2002;277:21453; Matloubian *et al.*, *Nature* 2004;427:355; Pham *et al.*, *Immunity* 2008;28:122; Oo *et al.* *J Biol Chem* 2007;282:9082; Grigorova *et al.*, *Nat Immunol* 2009;10:58

... e portando alla redistribuzione reversibile dei linfociti periferici (linfopenia reversibile)



*Due esami nei mesi 2, 3 e 4

Meccanismo d'azione: Fingolimod modula i recettori per la sfingosina 1-fosfato presenti su linfociti e cellule nervose



Modula recettori S1P espressi su cellule nervose e interviene nella patogenesi della SM.

Potenziale effetto neuroprotettivo e neuroriparativo ?

Fingolimod

Fingolimod

Impedisce l'uscita di **linfociti** dai linfonodi, riduce l'ingresso nel SNC, dove sono coinvolti nell'infiammazione e nel danno tissutale

Periphery

BBB

CNS

Criteri di prescrizione di Gilenya cp 0,5 mg

A. Pazienti NON RESPONDERS a terapia con interferone-beta che presentano le i seguenti criteri:

1. trattati con **interferone-beta da almeno 1 anno**
2. con **almeno 1 recidiva** nell'anno precedente in terapia
3. **almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RMN cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio.**

Oppure

è considerato non responder il paziente con tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi rispetto all'anno precedente in terapia

Criteri di prescrizione di Gilenya cp 0,5 mg

B. Pazienti con sclerosi multipla RR grave ad evoluzione rapida (non trattati):

- **due o più recidive disabilitanti in un anno**
+
 - **1 o più lesioni captanti gadolinio alla RMN cerebrale**
o
- aumento significativo del carico lesionale in T2**

In quali casi è controindicato Gilenya?

1. RISCHIO INFETTIVO

1. Immunodeficienza e immunosoppressi
2. Gravi infezioni attive (infezioni croniche attive)

• CARDIOPATIE

• Disturbi di conduzione e ritmo

1. Blocco AV II grado o di grado superiore
2. sindrome del nodo del seno
3. blocco seno-atriale,
4. Prolungamento significativo del tratto QT
5. Storia di bradicardia sintomatica o sincope ricorrente,

• Patologia cardiovascolare significativa

1. cardiopatia ischemica
2. storia di infarto del miocardio
3. storia di arresto cardiaco

• insufficienza cardiaca congestizia

• trattamento con farmaci antiaritmici

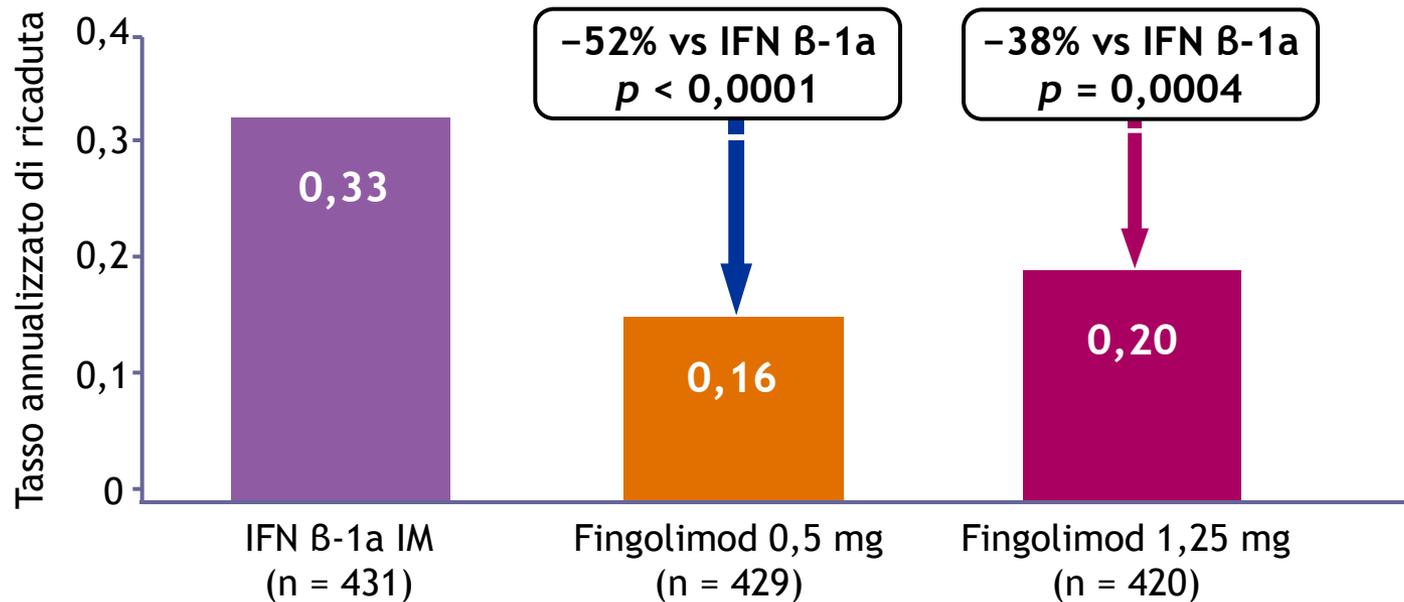
• trattamento con farmaci o altre sostanze che possono ridurre la frequenza cardiaca beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio

In quali casi è controindicato Gilenya?

- Tumori maligni
 - Grave compromissione epatica
 - Ipertensione arteriosa non controllata.
 - Edema maculare.
 - Gravi disturbi respiratori
 - Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
 - Gravidanza e allattamento.
-

Fingolimod è più efficace dell'interferone β -1a nel ridurre l'attività clinica della malattia

Studio TRANSFORMS



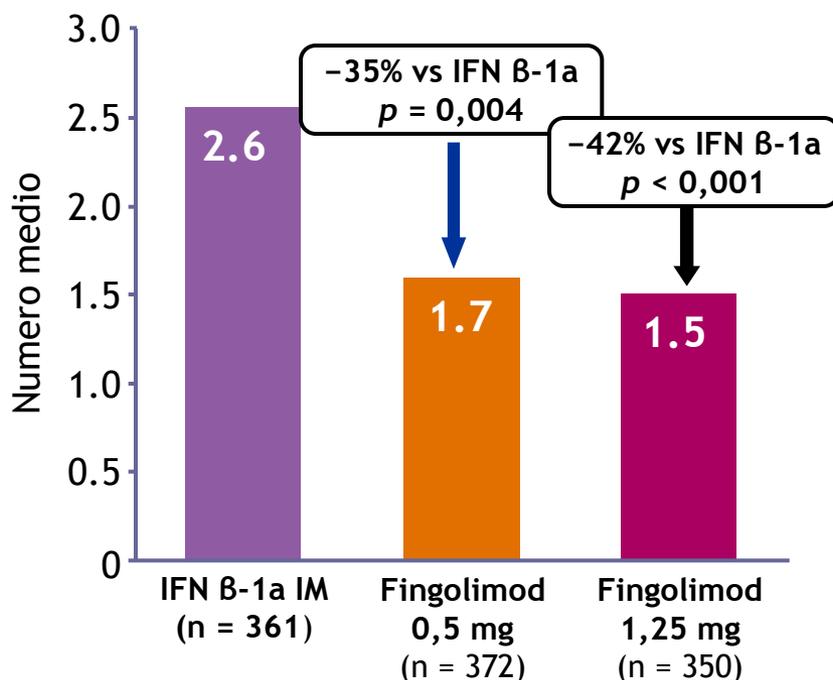
Riduzione del tasso annualizzato di ricaduta superiore al 50% al dosaggio di 0.5 mg rispetto a IFN- β -1a

Popolazione ITT. Modello di regressione binomiale negativa aggiustato per le covariate: gruppo di trattamento, nazione, numero di recidive nei 2 anni precedenti al basale e punteggio EDSS al basale; recidive confermate; $p = 0,159$ per fingolimod 0,5 vs 1,25 mg

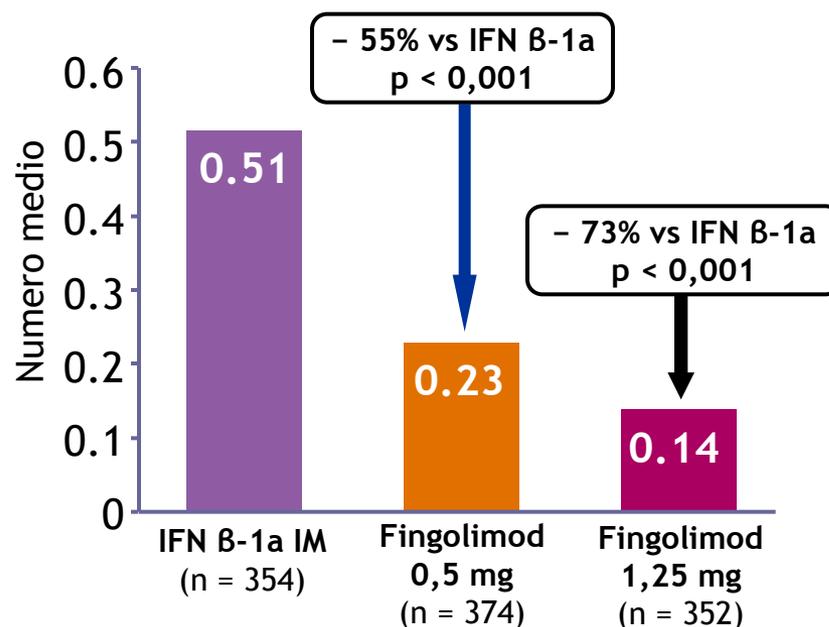
Attività alla risonanza magnetica

Studio TRANSFORMS

Numero di lesioni in T2 nuove/aumentate di volume a 12 mesi



Numero di lesioni Gd+ a 12 mesi



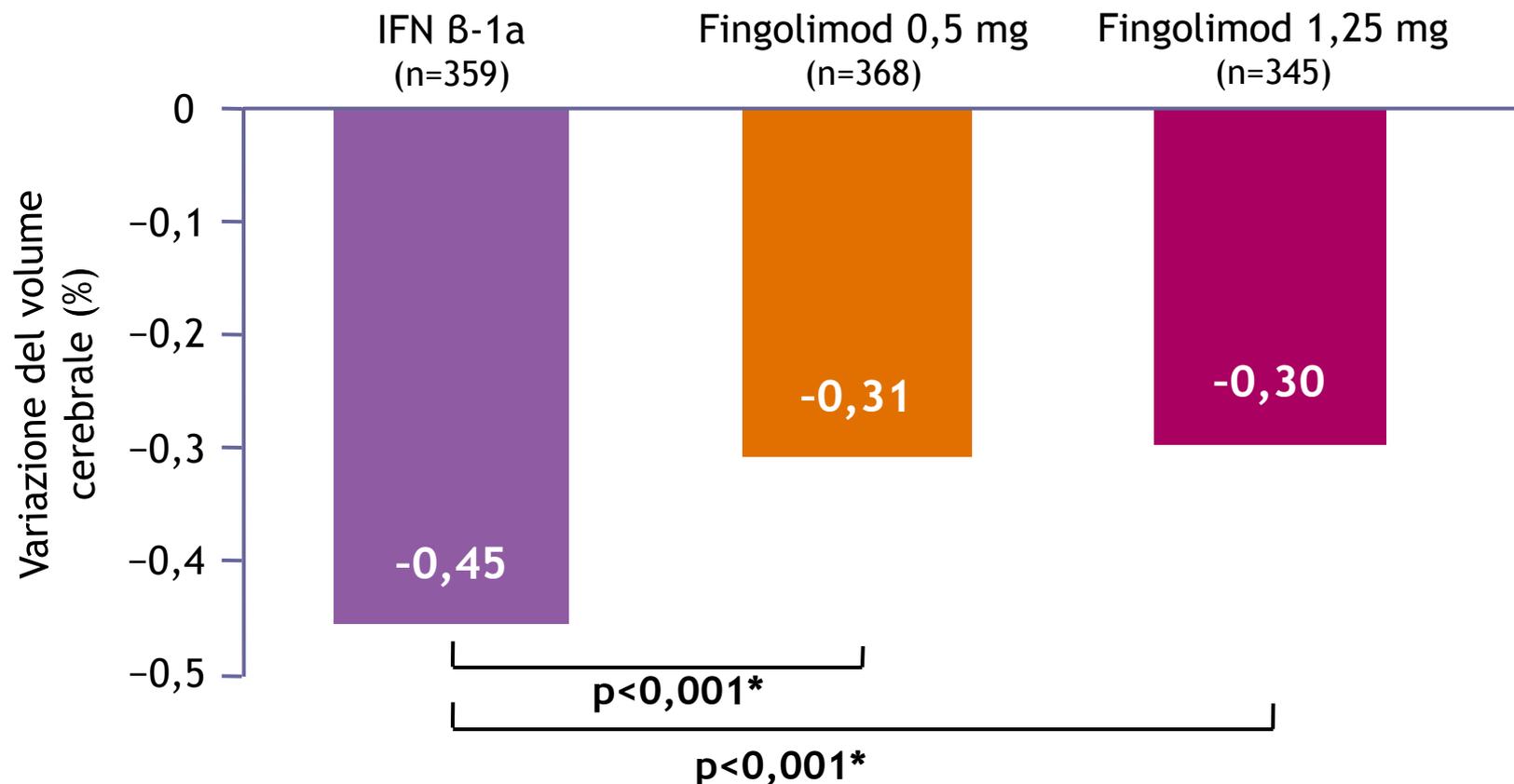
Entrambi i dosaggi di fingolimod riducono l'attività di malattia alla RM in confronto a IFN B-1a

L'analisi include pazienti con risonanza magnetica (MRI)

Gd+, evidenziata al gadolinio; IFN B-1a IM, interferon B-1a intramuscolare

Cohen *et al.* NEJM 2010;362(5);402-15

Fingolimod determina una minor riduzione del volume cerebrale rispetto a IFN β -1a



L'Analisi include partecipanti con MRI al basale a 12 mesi

*analisi realizzata usando il test di Wilcoxon

Cohen *et al.* NEJM 2010;362(5);402-15

Studio FREEDOMS (5 anni)

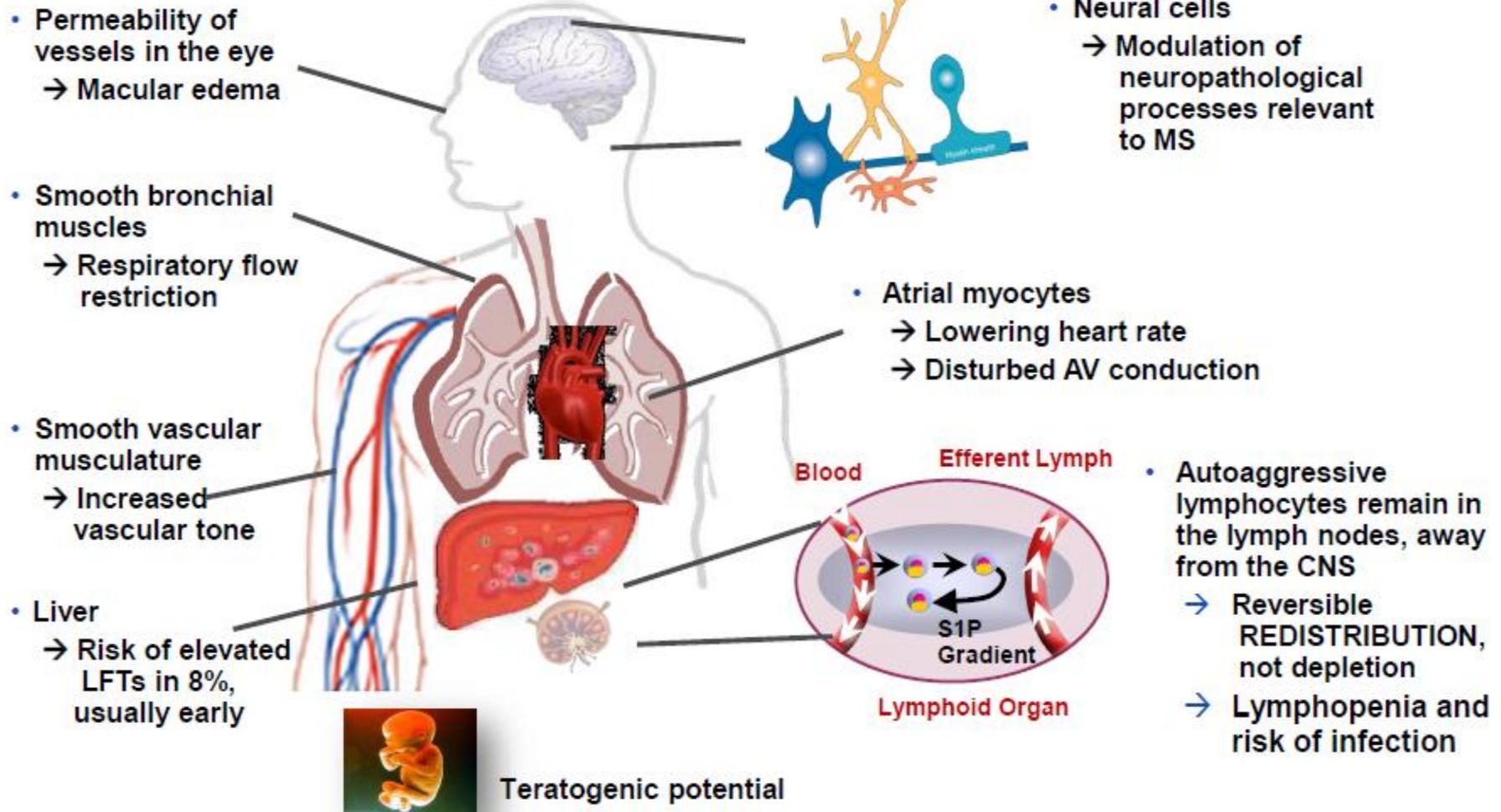
RISULTATI a 60 mesi

- 0,2 ricadute per anno**: 0,17 nei pz con terapia continua e 0,23 nei pazienti provenienti da placebo
- Pazienti liberi da ricadute 61-68%** pz in terapia continua e 51% nei pazienti provenienti da placebo
- Pazienti senza lesioni captanti 92%**
- Pazienti senza nuove lesioni T2 86.8%**

Gilenya

Quali sono i rischi ?

Fingolimod targets S1P receptors, which are widely expressed throughout the body



Effetti collaterali comuni di Gilenya

(TRANSFORMS)

-Effetti collaterali comuni (90%)

Infezioni (tonsilliti, cistiti, influenza
infezioni respiratorie)

Cefalea

Faticabilità

Dolori muscolari

Linfopenia

GLI EVENTI AVVERSI GRAVI

- 2 decessi dovuti ad encefaliti da Varicella Zoster v. e Herpes Simplex v.
- 1 morte improvvisa per aritmia e arresto cardiaco in paziente ipertesa cardiopatica dopo 5 mesi di terapia
- 1 caso di asistolia 21 ore dopo la prima dose
- 1 caso di PML durante terapia con Gilenya in pz precedentemente trattato con Tysabri per 3 anni e mezzo (Svizzera, aprile 2012)

Alterazioni delle transaminasi: aumento reversibile, asintomatico di ALT >3xULN (8% dei pazienti)

Lieve incremento della pressione arteriosa: ~1,1 mm Hg

Bradycardia:

riduzione transitoria della frequenza cardiaca alla prima somministrazione di farmaco; nadir alla 4^a-5^a ora con diminuzione di 7-8 bpm

Bradycardia sintomatica <0,5% (3 casi)

Blocco AV di I grado nel 4,8% dei pazienti blocco AV II grado nello 0,2%

Neoplasie cutanee localizzate:

1 melanoma con fingolimod 1,25 mg/die (0,1%);

3 melanomi con fingolimod 0,5 mg/die (0,4%);

1 melanoma con placebo (0,2%).

Edema maculare: 2 pz con fingolimod 0,5 mg/die

GLI EVENTI AVVERSI GRAVI

-1 decesso dovuto a infezione sistemica da Varicella Zoster v. in pz immune!!!!

(Bologna aprile 2013)

- segnalato 1 Ca basocellulare

FINGOLIMOD:

raccomandazioni FDA

- Dose approvata 0,5mg
 - Non interagisce significativamente con altri farmaci comunemente usati in SM (antidepressivi, antiepilettici, antifatica, corticosteroidi....)
 - Non dati per terapie di associazione con altri immunomodulanti
 - **EVITARE vaccini** vivi attenuati nei 2 mesi successivi al trattamento
 - **Monitorare enzimi epatici** prima e durante il trattamento. Sospendere fingolimod se significativamente alterati
-

FINGOLIMOD:

raccomandazioni FDA

- Effetti cardiaci
 - Monitorare i pazienti in trattamento con antiaritmici betabloccanti e Ca-antag.
 - Pazienti con storia di sincope, cardiopatia ischemica, blocco AV, aritmie hanno maggior rischio
 - **Monitoraggio ECG per 6 ore alla prima somministrazione e in caso di sospensione >2 settimane per possibile bradicardia**
 - **Monitoraggio ECG esteso di almeno 2 ore in pz che presentano bradicardia**
 - **Monitoraggio ECG per tutta la notte seguente in pz con patologia cardiovascolare e cerebrovascolare (se Gilenya è necessario!!)**
-

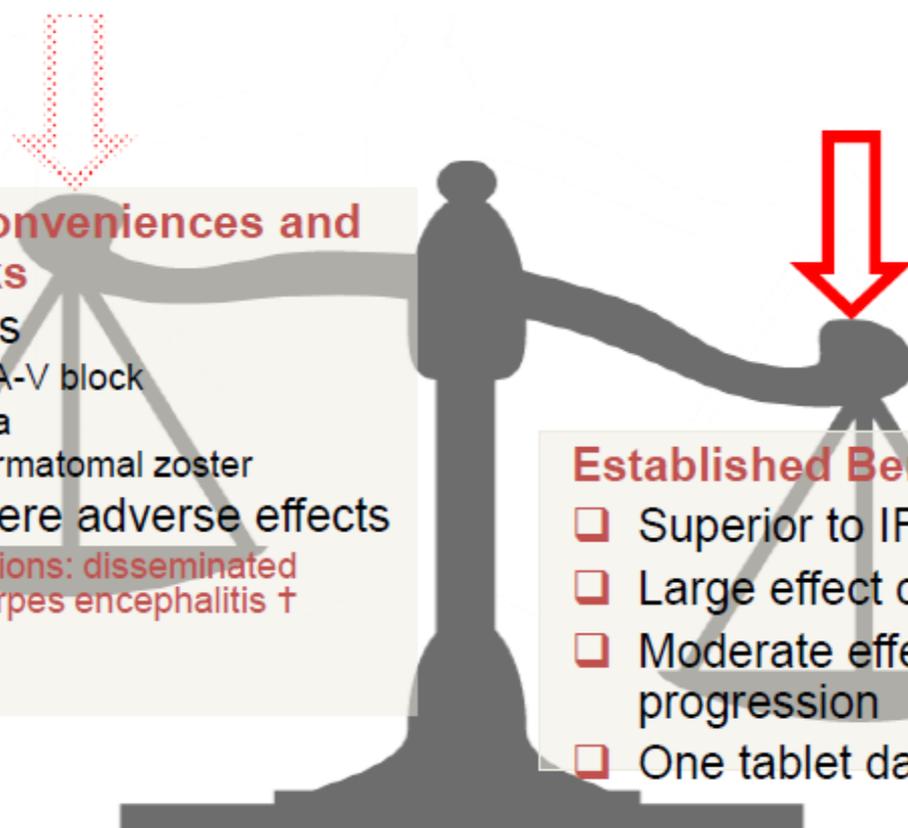
FINGOLIMOD: raccomandazioni FDA

- **Edema maculare**
 - **Eseguire visita oculistica prima del trattamento**
 - **Ripetere la visita in caso di disturbi visivi**
 - **Pazienti diabetici hanno maggior rischio di edema maculare**

FINGOLIMOD: raccomandazioni FDA

- Infezioni
 - Verificare l'immunità per varicella e v.zoster
 - Soggetti non immunizzati devono essere vaccinati
 - Monitoraggio stretto delle infezioni e sospensione del farmaco in caso di evento infettivo grave
 - Il rischio infettivo è aumentato in caso di pazienti sottoposti ad immunosoppressori
 - Non particolari misure in relazione al rischio di malignità
-

Fingolimod (Gilenya®): Risks/inconveniences > benefits



Established Inconveniences and Possible Risks

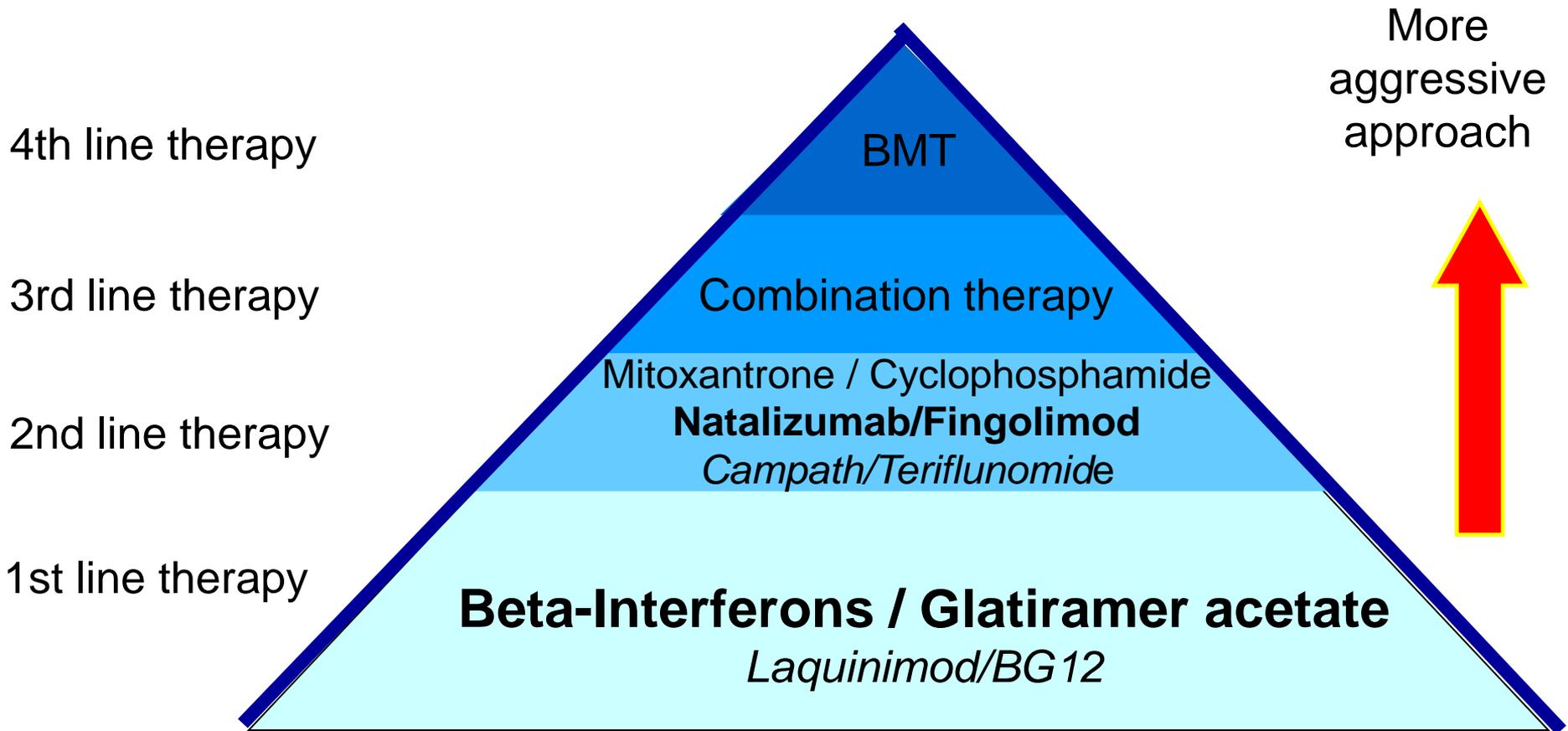
- Adverse effects
 - Bradycardia, A-V block
 - Retinal edema
 - Infections: dermatomal zoster
- Infrequent severe adverse effects
 - Serious infections: disseminated varicella†, herpes encephalitis †
 - Skin cancers

Established Benefits

- Superior to IFN-β 1a
- Large effect on disease activity
- Moderate effect on disability progression
- One tablet daily

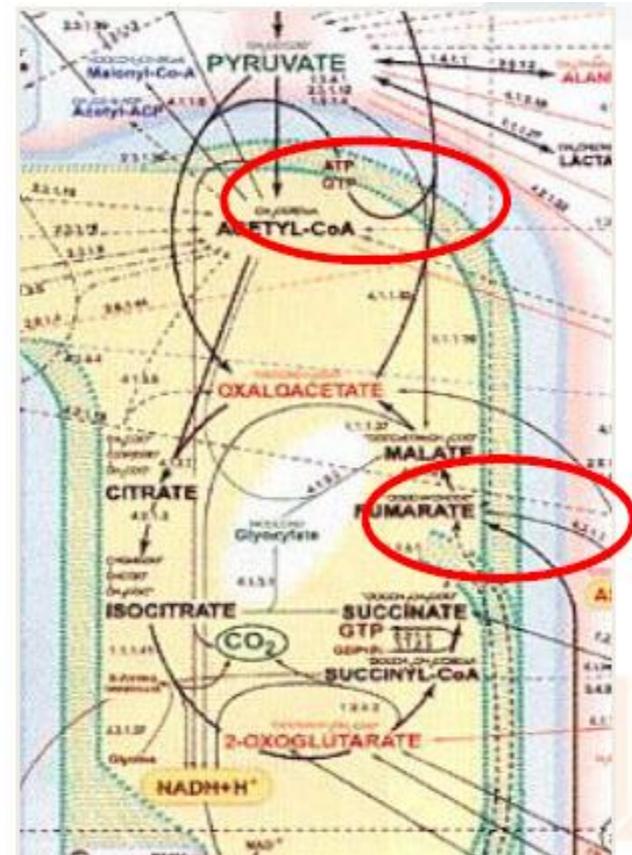
**Rischio teratogeno possibile ma non accertato:
sconsigliata gravidanza in corso di terapia.**

Tysabri e Gilenya sono farmaci di SECONDA LINEA

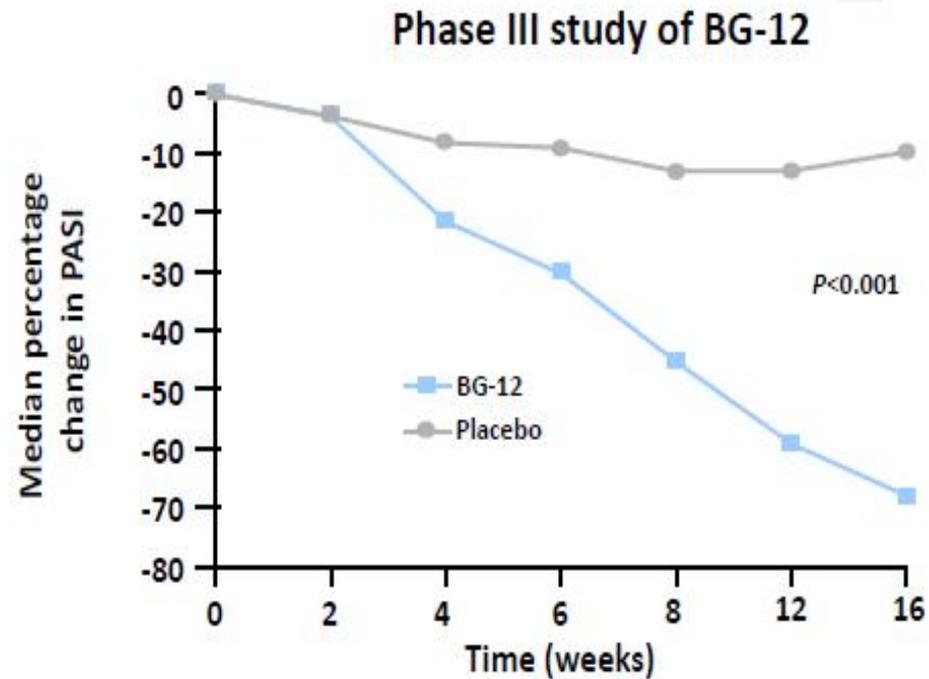


Acido fumarico. Cenni storici

- 1940's fumarate developed
- 1950's Schweckendiek - German biochemist with psoriasis
 - Hypothesized that psoriasis arose from a disturbance in the citric acid cycle
 - Exogenous supplementation of fumaric acid might correct the problem

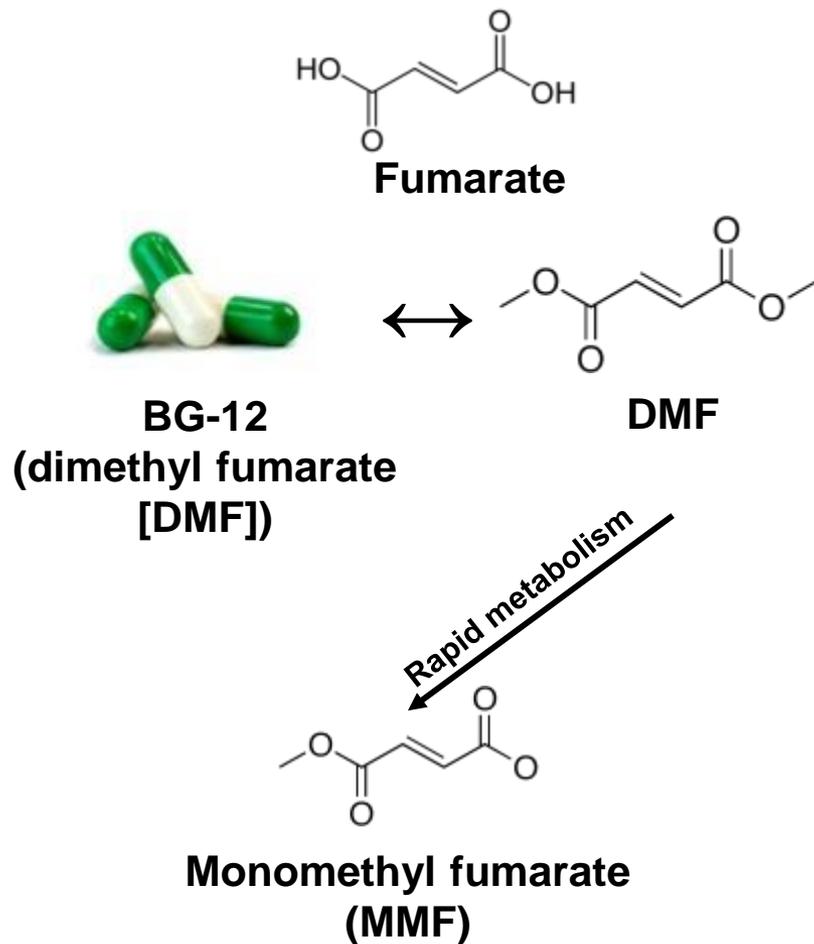


Acido fumarico FUMADERM : efficace nella psoriasi



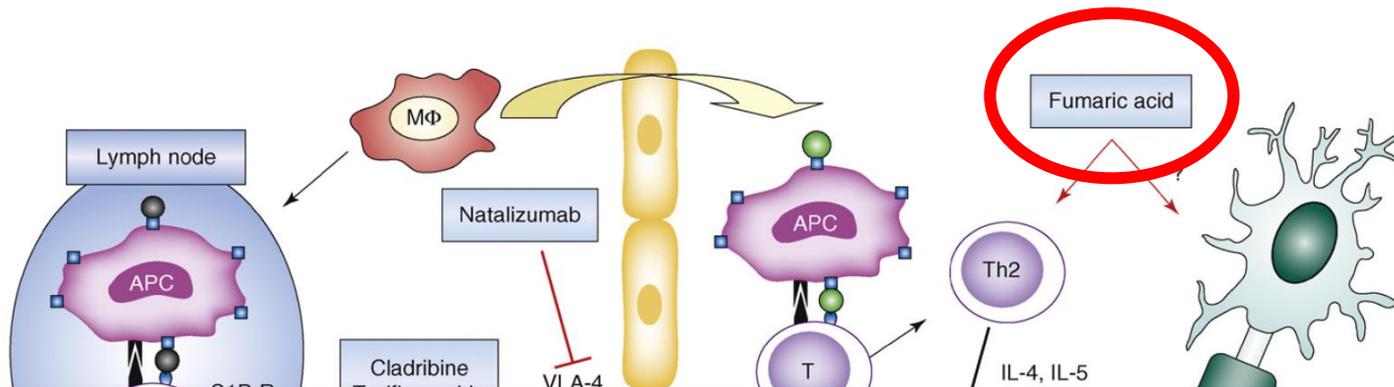
PASI = Psoriasis Area-Severity Index

BG-12



- BG-12 è un fumarato di seconda generazione
- Contiene DiMetil-Fumarato in capsule
- Forma farmaceutica: micro-compresse gastro-resistenti - migliorano la tollerabilità gastro intestinale
- DMF dopo l'assorbimento è rapidamente convertito in MMF

Nrf2 fattore di trascrizione di una via cito(neuro)protettiva e anti-infiammatoria

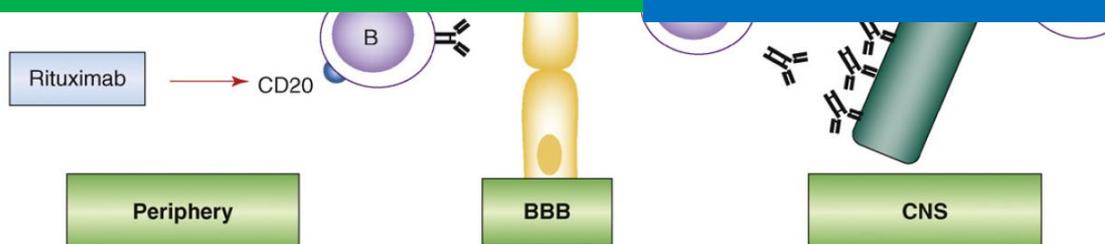


Effetto Anti-infiammatorio

- Sopprime la produzione di citochine pro-infiammatorie e molecole di adesione leucocitarie

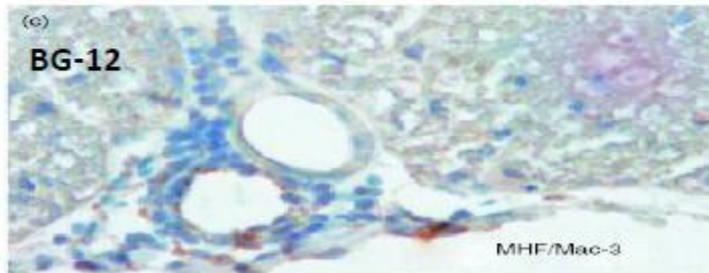
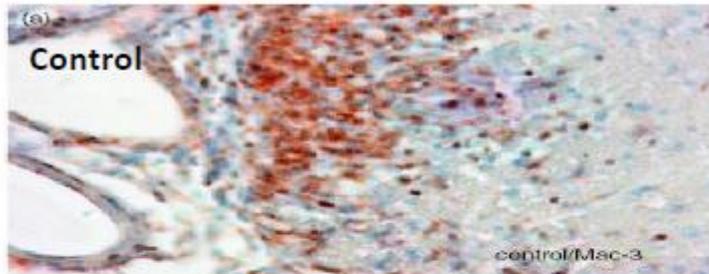
Effetto Cito-neuroprotettivo

- Promuove la resistenza cellulare allo stress ossidativo

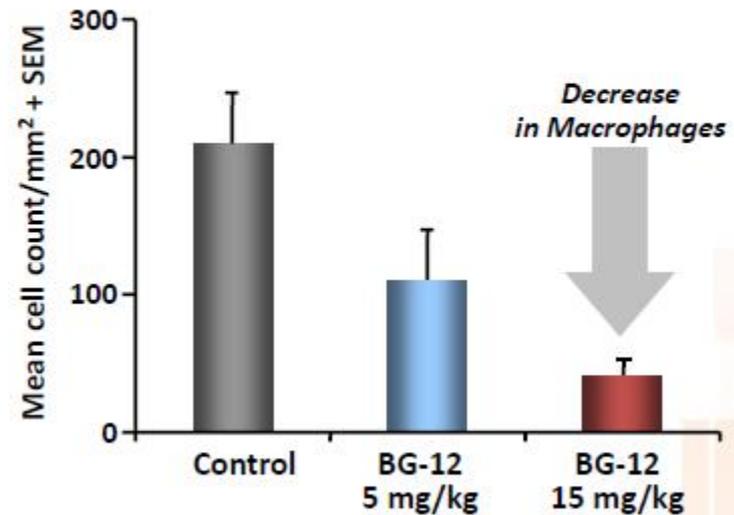


BG 12 riduce attività anti-infiammatoria nell'EAE

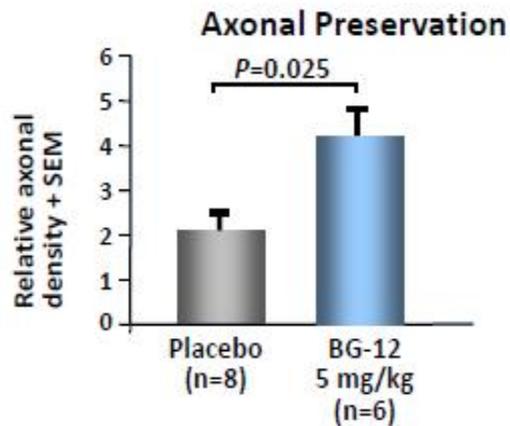
Macrophages (red staining)



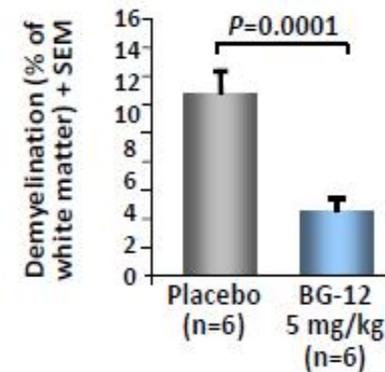
Courtesy of R. Gold.
EAE = Experimental autoimmune encephalitis



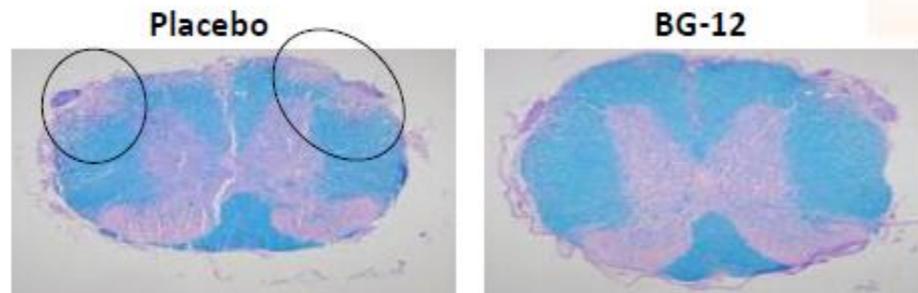
BG 12 preserva la mielina e gli assoni nella EAE



Preservation of Myelination



Mouse Myelin stain 72 days after MOG injection



Courtesy of R. Gold.
EAE = Experimental autoimmune encephalitis

Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study

Ludwig Kappos, Ralf Gold, David H Miller, David G MacManus, Eva Havrdova, Volker Limmroth, Chris H Polman, Klaus Schmierer, Tarek A Yousry, Minhua Yang, Mefkure Eraksoy, Eva Meluzinova, Ivan Rektor, Katherine T Dawson, Alfred W Sandrock, Gilmore N O'Neill, for the BG-12 Phase IIb Study Investigators* *Lancet* 2008; 372:1463-72

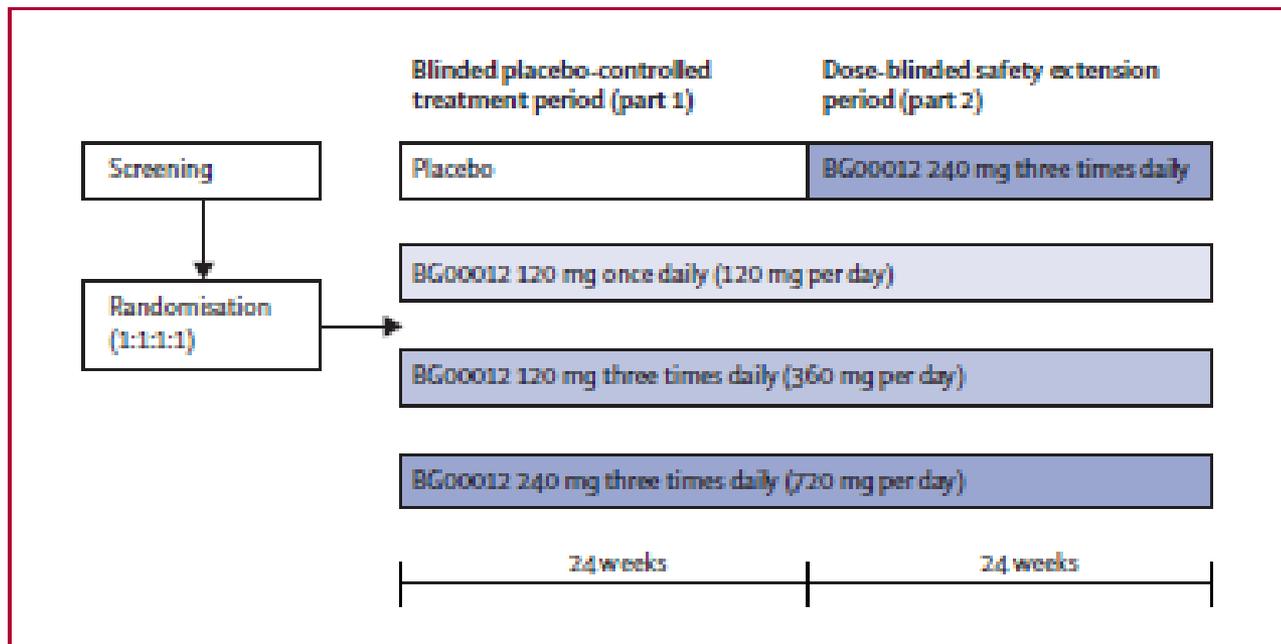


Figure 1: Study design

Conclusion. The anti-inflammatory effects and favourable safety profile of BG00012 warrant further long-term phase III studies in large patient groups.

Studi di fase 3

biogen idec

DEFINE
109MS301

(Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting MS)

– Protocol 109-MS-301

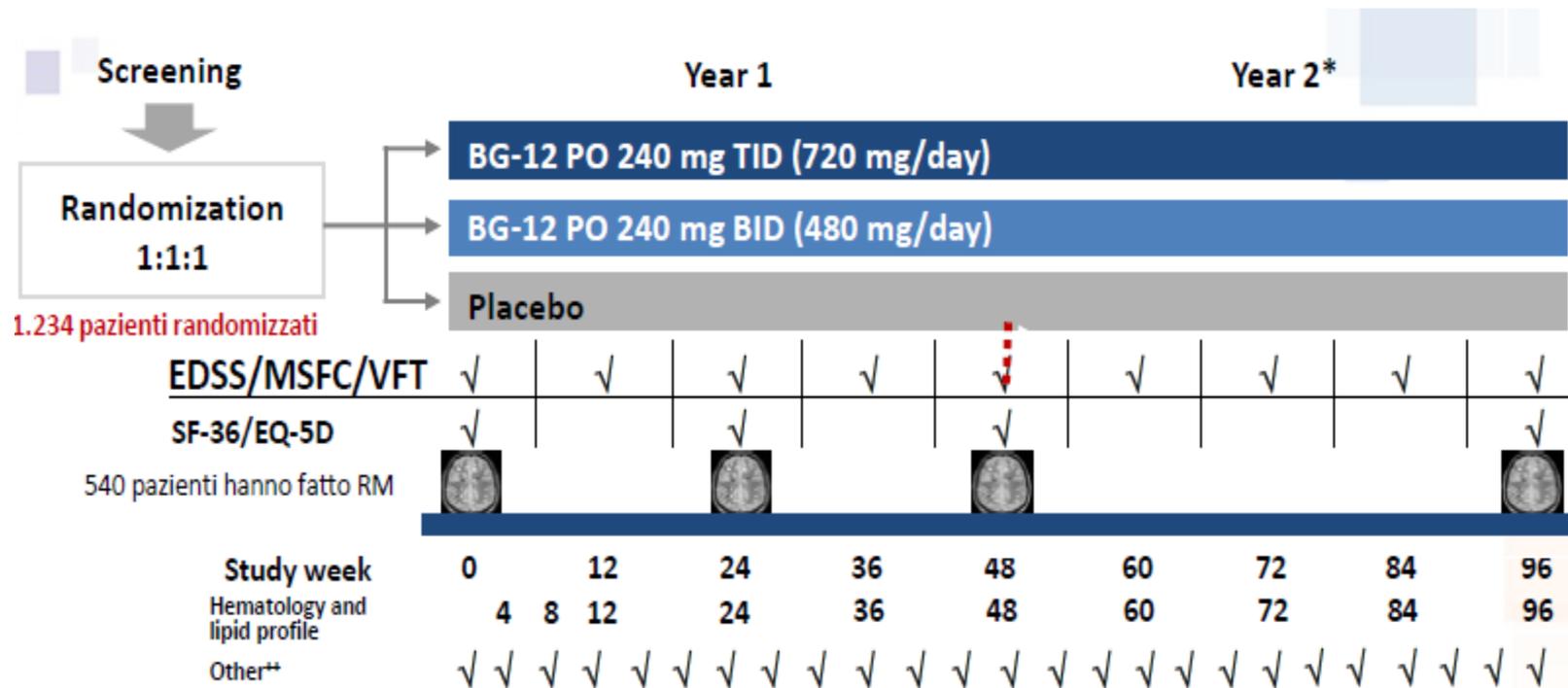
biogen idec

CONFIRM
109MS302

(Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing Remitting MS)

– Protocol 109-MS-302

STUDIO DEFINE



⁺⁺ Vital signs, blood chemistry, urinalysis and urine cytology, physician exam

*30-day, post-last dose of blinded study treatment safety assessments will be conducted at week 100 (visit 25).

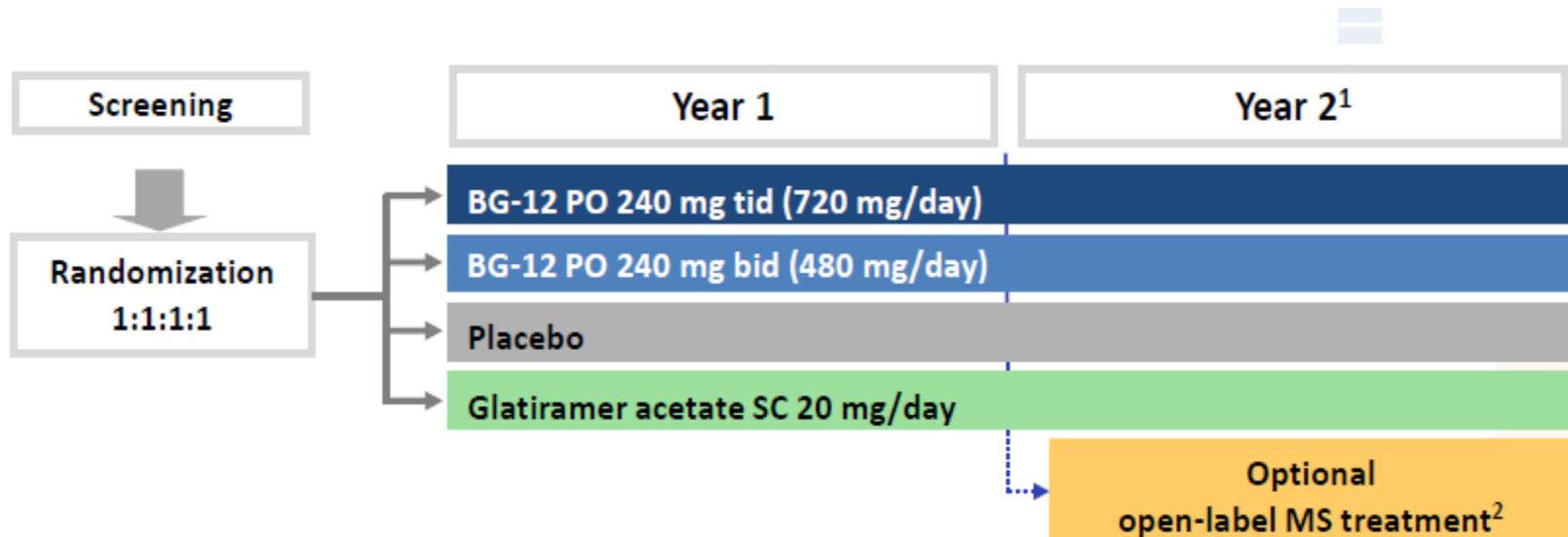
†Any patient with significant protocol-defined disability progression may switch to open-label IM IFN β -1a at any time;

any patient with 1 confirmed relapse at ≥ 24 weeks may switch to open-label IM IFN β -1a after 48 weeks on study.

PO=by mouth; TID=three times daily; BID=twice daily; EDSS=Expanded Disability Status Scale; MSFC=Multiple Sclerosis Functional Composite; VFT=Visual Function Test; SF-36=Short-Form (36) Health Survey; EQ-5D=EuroQol-5D Health Survey.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00420212?term=NCT00420212&rank=1>. Accessed August 18, 2011.

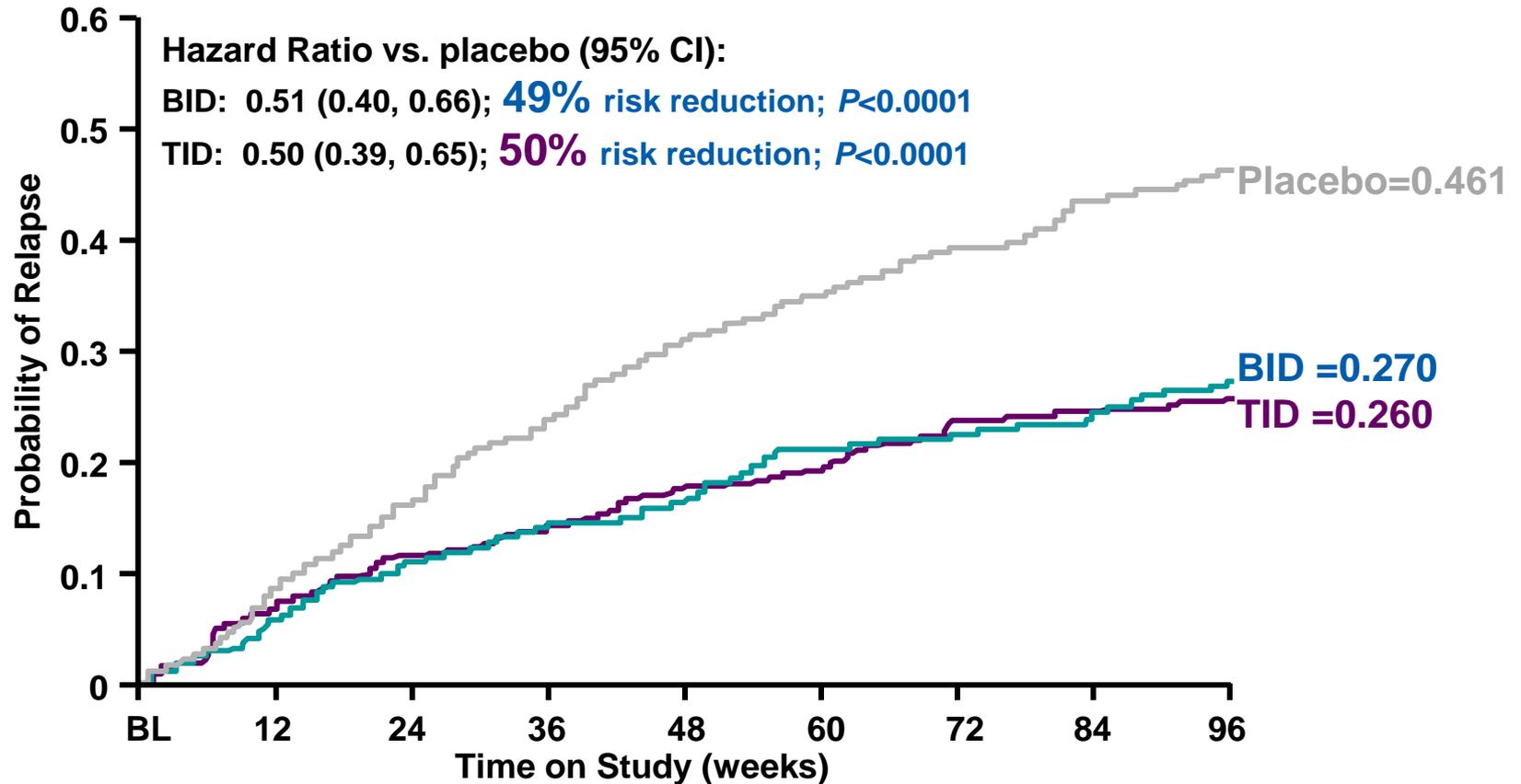
STUDIO CONFIRM



¹ 30-day, post-last dose of blinded study treatment safety assessments will be conducted at week 100 (visit 25)

² Any patient with significant protocol-defined disability progression may switch to open-label MS treatment at any time; any patient with 2 confirmed relapses at any time may switch to open-label MS treatment after 48 weeks on study

DEFINE: proporzione di pazienti con ricadute a 2 anni (endpoint primario)



Number of Patients at Risk

Placebo	408	356	321	282	243	224	205	190	115
240 mg BID	410	353	324	303	286	267	255	243	154
240 mg TID	416	346	322	301	286	270	251	244	166

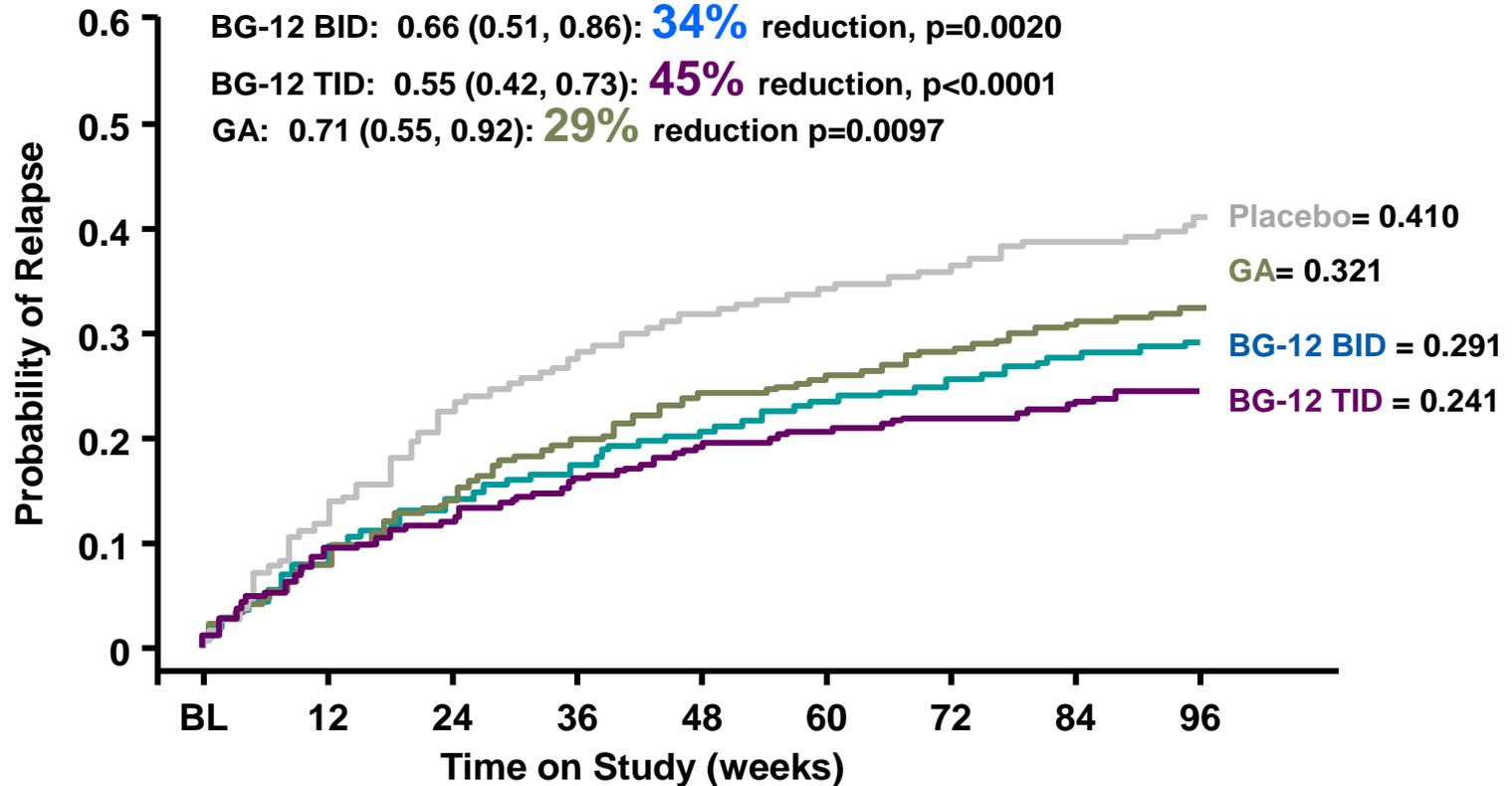
CONFIRM: proporzione di pazienti con ricadute a 2 anni (endpoint secondario)

Hazard Ratio (95% CI), P value

BG-12 BID: 0.66 (0.51, 0.86): **34%** reduction, p=0.0020

BG-12 TID: 0.55 (0.42, 0.73): **45%** reduction, p<0.0001

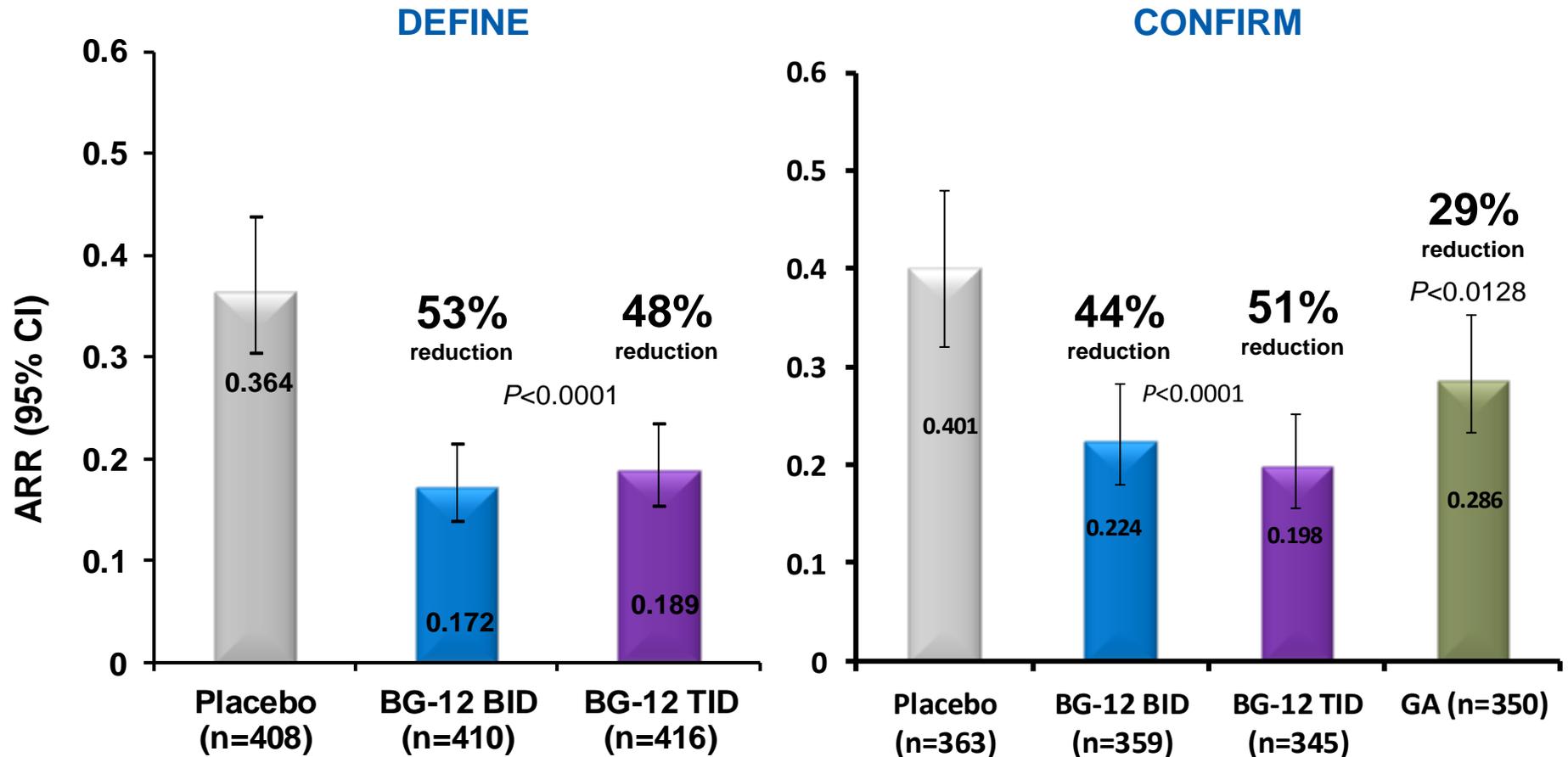
GA: 0.71 (0.55, 0.92): **29%** reduction p=0.0097



Patients at Risk

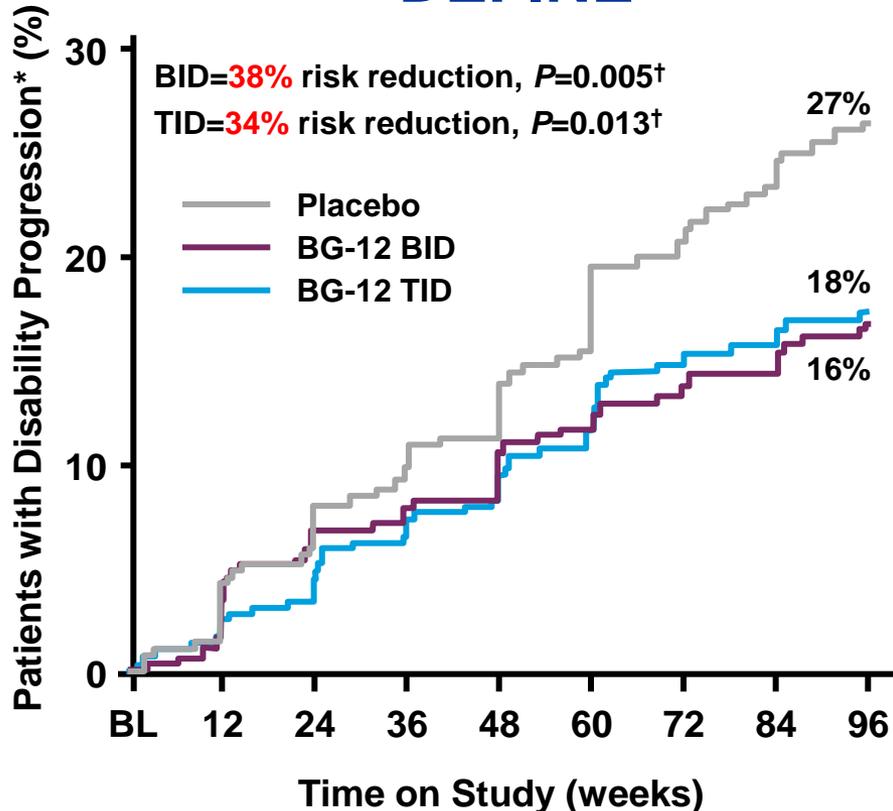
Placebo	363	311	265	243	220	201	188	177	122
BG-12 BID	359	304	274	256	241	228	219	210	127
BG-12 TID	345	292	269	249	235	229	220	210	143
GA	350	308	281	257	237	229	218	206	156

Tasso annualizzato di ricadute a 2 anni

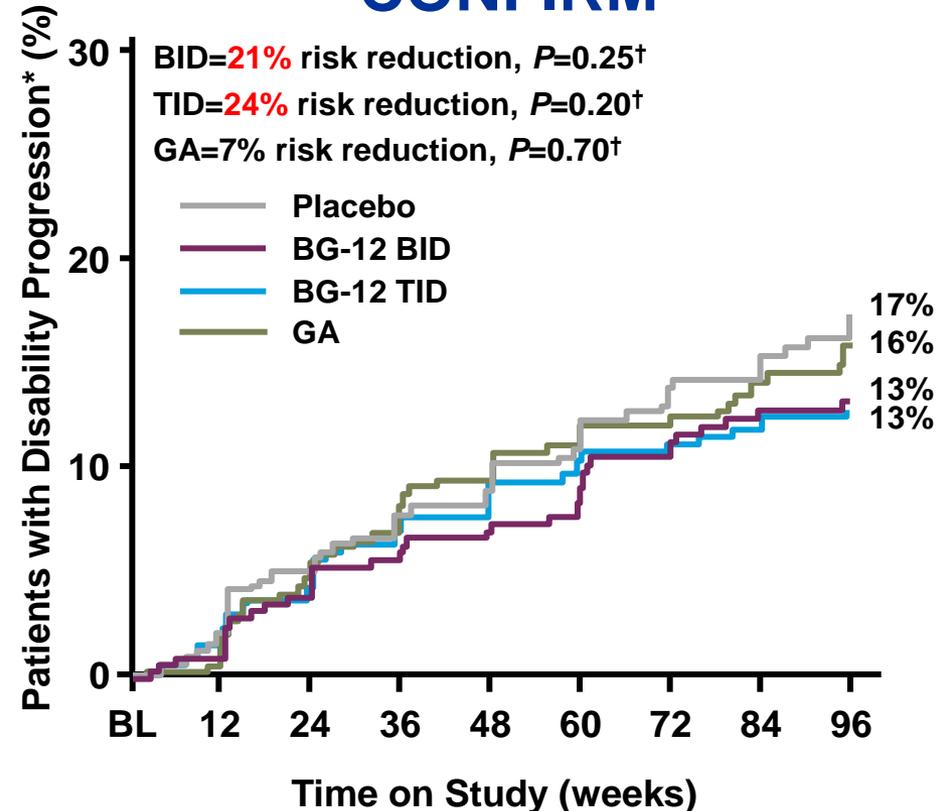


Progressione di disabilità mantenuta a 12 settimane

DEFINE



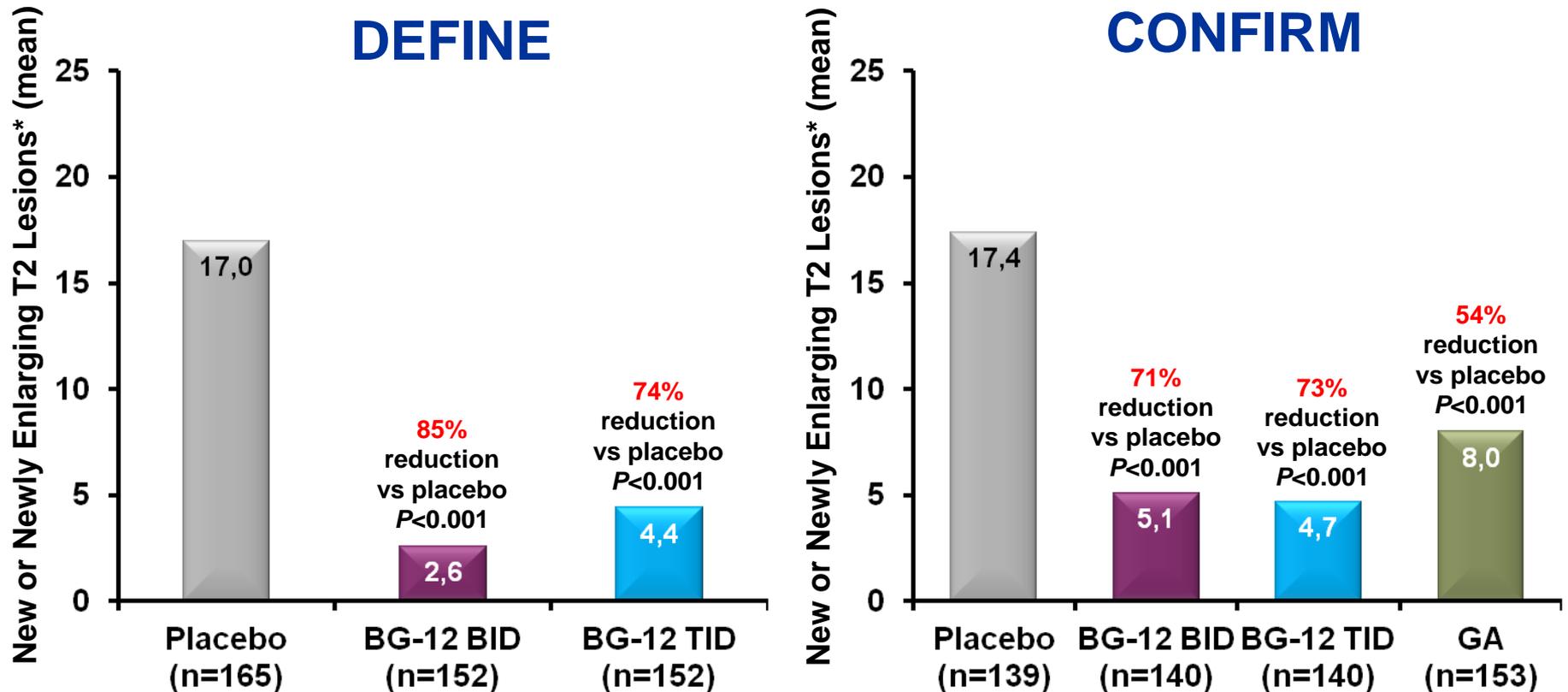
CONFIRM



*Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method; ~~†based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS score (≤ 2.0 vs > 2.0), region, and baseline age (< 40 vs ≥ 40 years).~~

Gold R et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-1107; Fox R et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-1197.

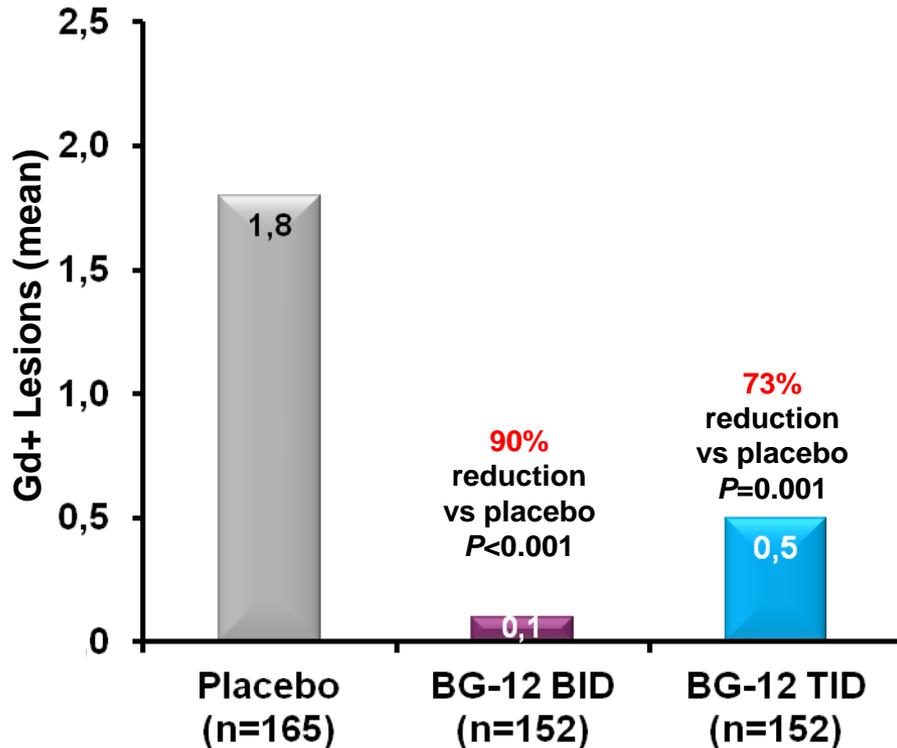
Risultati MRI: numero medio di lesioni iperintense in T2 nuove o in accrescimento a 2 anni



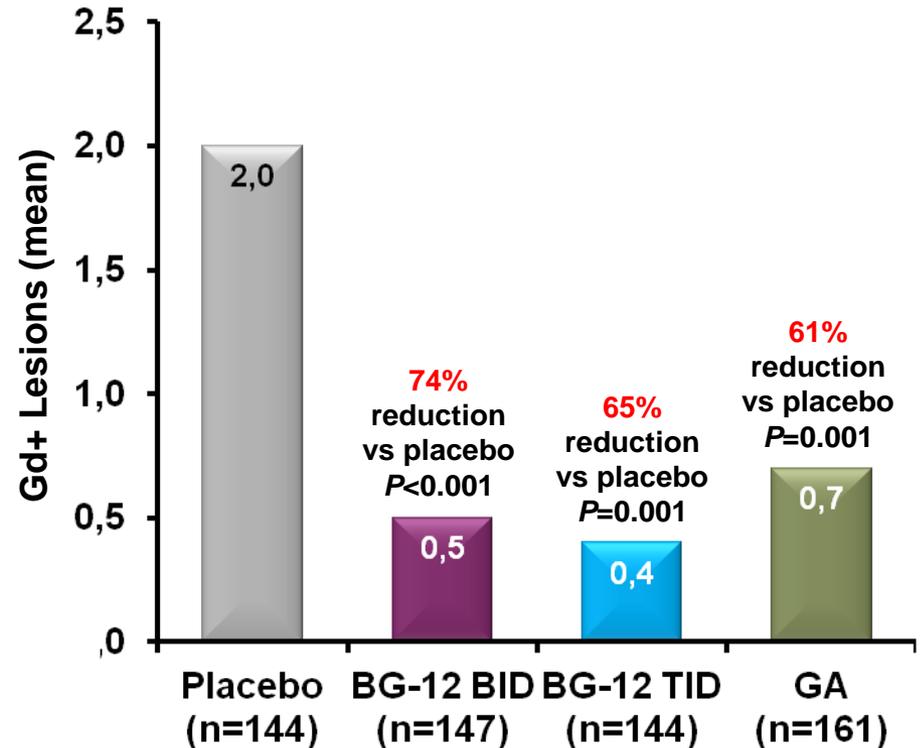
*Negative binomial regression analysis, adjusted for region and baseline T2 lesion volume.

Risultati MRI: numero medio di lesioni Gd+ a 2 anni

DEFINE



CONFIRM

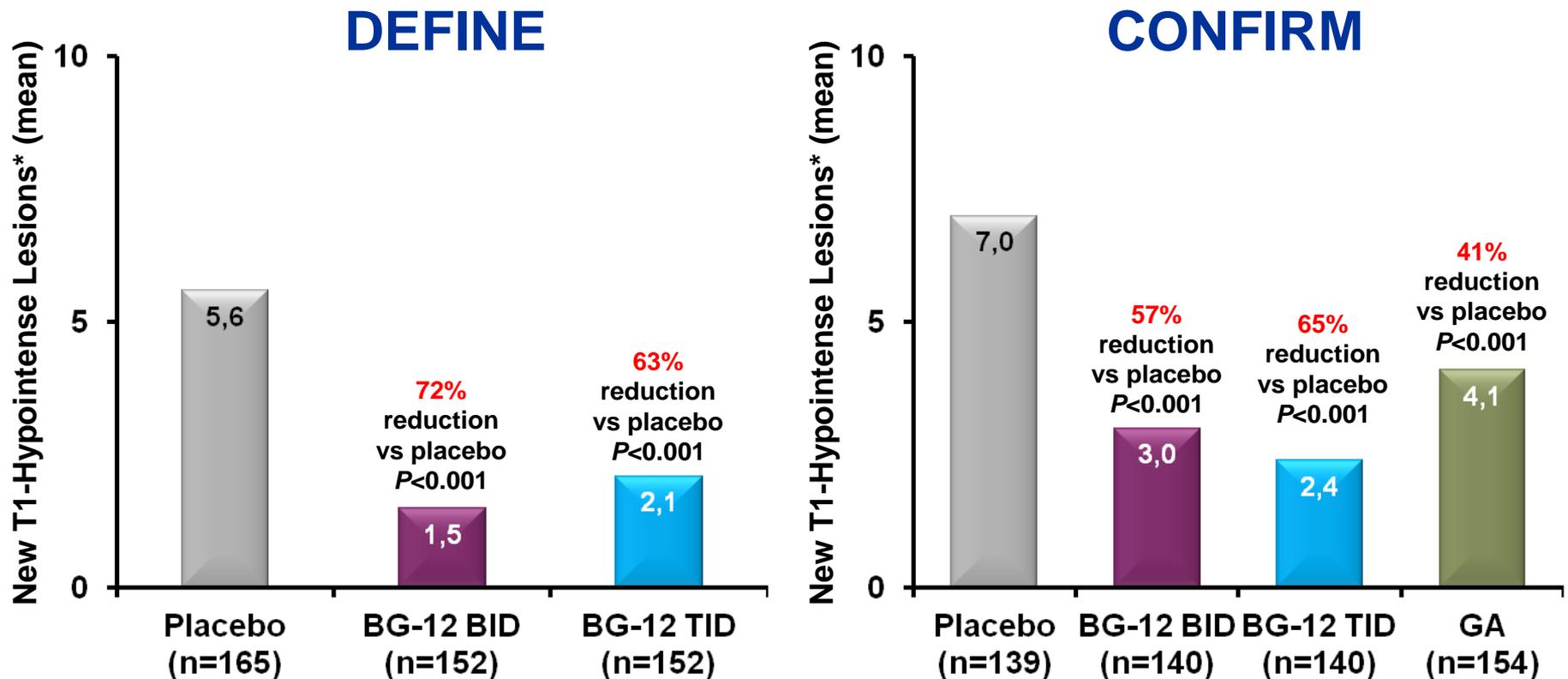


*Ordinal logistic regression analysis, adjusted for region and baseline number of Gd+ lesions.

MRI=magnetic resonance imaging; Gd+=gadolinium-enhancing; BID=twice daily; TID=3 times daily; GA=glatiramer acetate.

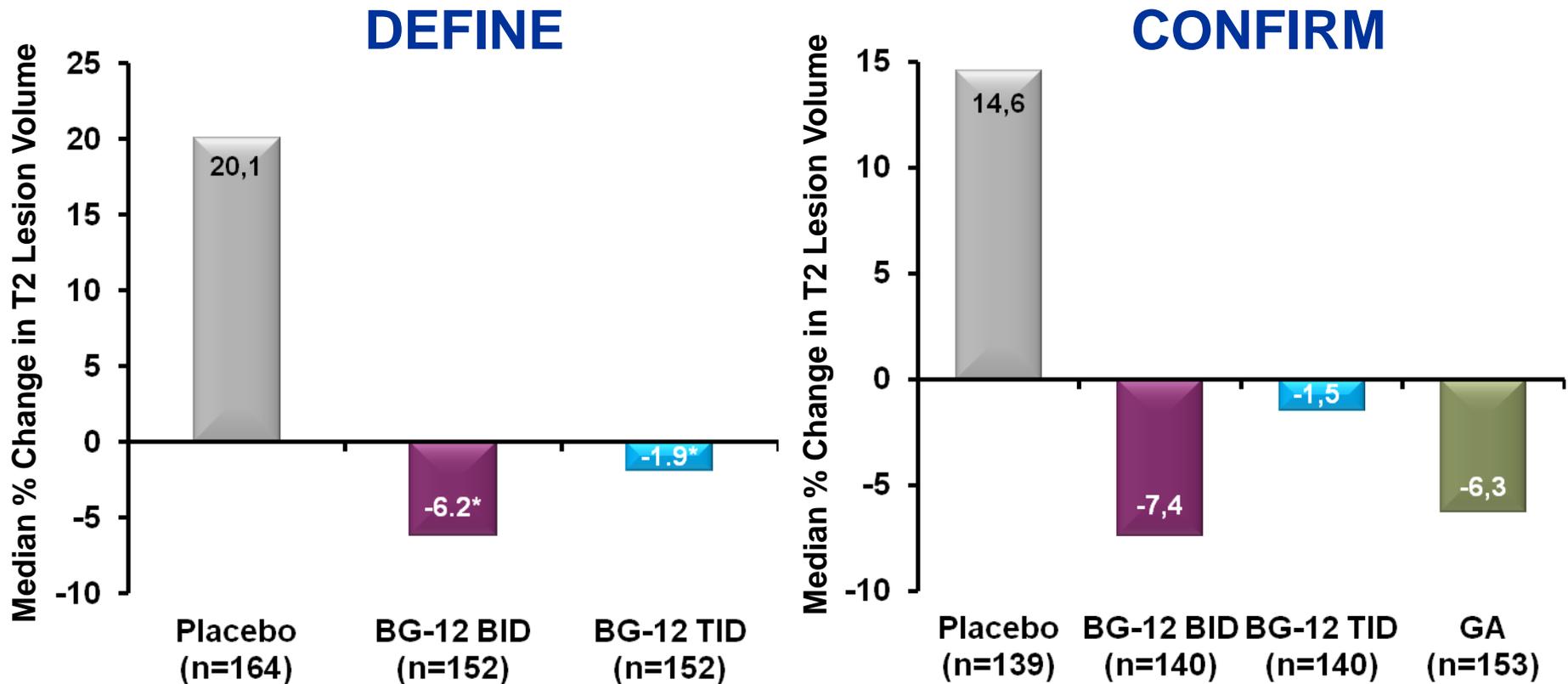
Gold R et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-1107; Fox R et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-1197.

Risultati MRI: numero medio di nuove lesioni T1-ipointense a 2 anni



*Negative binomial regression analysis, adjusted for region and baseline T1 lesion volume.

Risultati MRI: cambiamento del volume delle lesioni in T2 a 2 anni

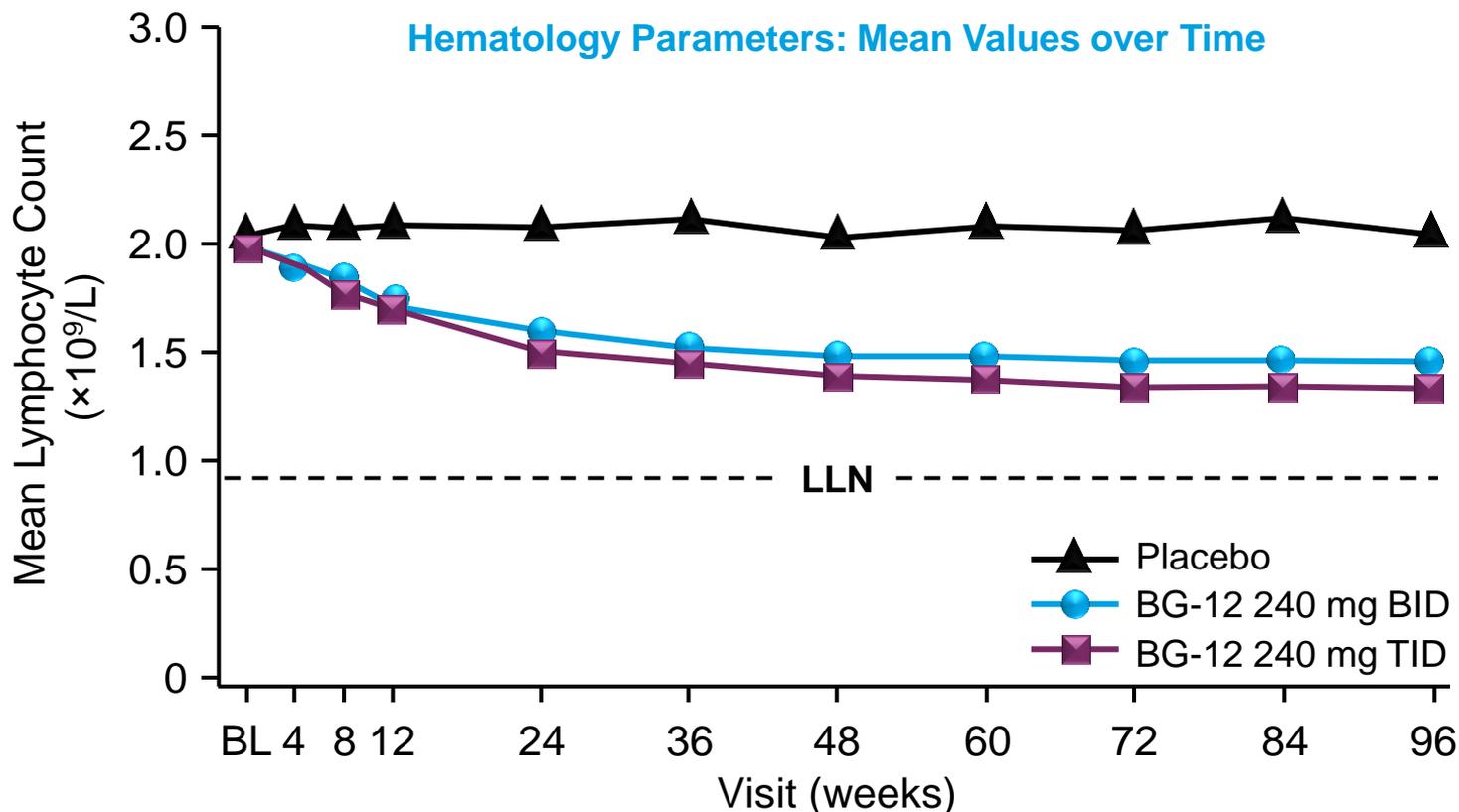


* $P < 0.001$ vs placebo, based on ANCOVA on ranked data, adjusted for region and baseline T2 lesion volume.

BG-12 Riassunto dei dati di efficacia

- Entrambi i dosaggi di BG-12 determinano un significativo miglioramento clinico e radiologico
 - L'effetto del trattamento insorge precocemente e si mantiene nel tempo
 - Consistenza dei dati nei due studi di fase III
 - Entrambi i dosaggi (240 mg BID e TID) hanno profilo di sicurezza simili.
-

DEFINE: conte linfocitarie



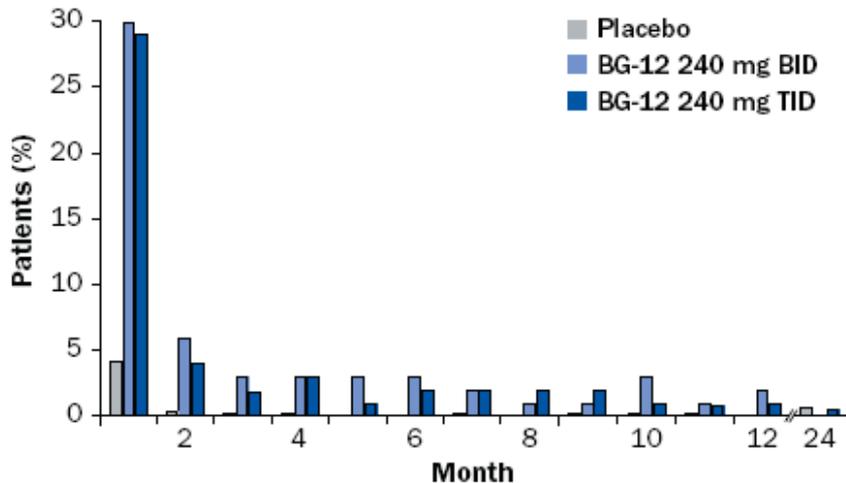
Placebo n=407 (baseline) to 245 (week 96)
BG-12 240 mg BID n=410 (baseline) to 271 (week 96)
BG-12 240 mg TID n=416 (baseline) to 268 (week 96)

Note: LLN is lower limit in standard unit; if multiple values were given for LLN of any parameter, the highest LLN is shown.
 DEFINE=Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting MS; BID=twice daily;
 TID=3 times daily; LLN=lower limit of normal; BL=baseline; MS=multiple sclerosis.
 Biogen Idec, data on file.

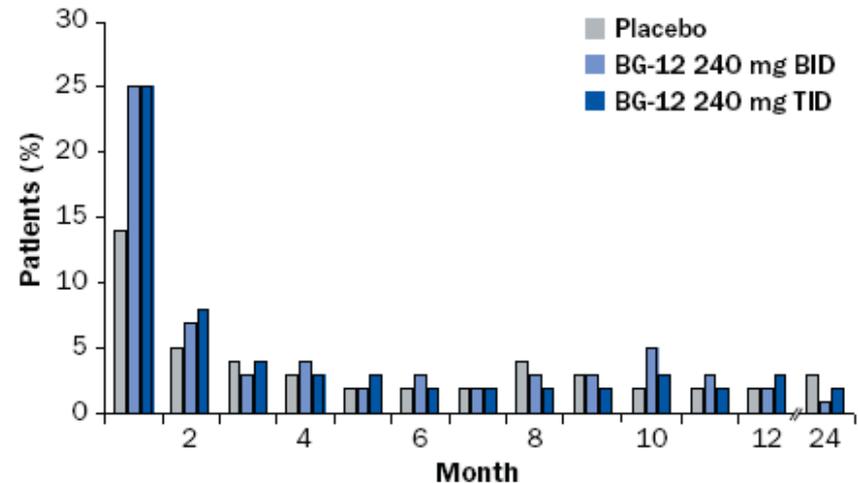
Eventi avversi più frequenti

- Flushing e sintomi gastrointestinali:
 - nella maggior parte dei casi sono di intensità lieve o moderata
 - di entità severa in pochi casi ($\leq 1\%$)
 - .aumento di enimi epatici, microalbuminuria/proteinuria
 - **Segnalati 2 casi di PML**

A. Flushing events by study month



B. Gastrointestinal events by study month



Note: DEFINE data shown; CONFIRM was similar

Gold R et al. N Engl J Med. 2012;367:1098-1107; Fox R et al. N Engl J Med. 2012;367:1087-1197.

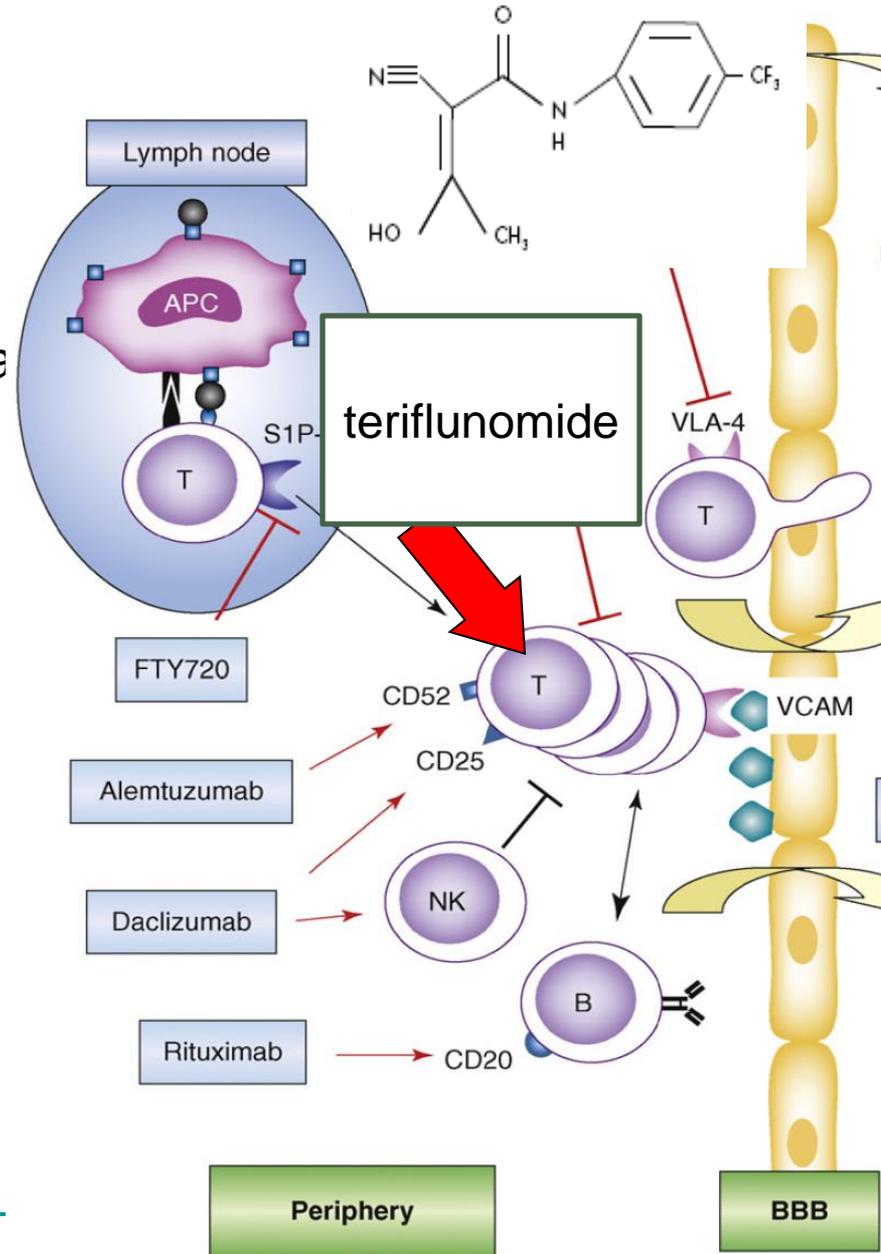
BG₁₂ – TECFIDERA

Conclusioni

Efficacia simile a Fingolimod. Dati di sicurezza e tollerabilità buoni. La somministrazione 3 volte al dì può ridurre l'aderenza alla terapia.

Teriflunomide

- Metabolita attivo della leflunomide (Arava) approvato nel 1998 da FDA per la cura dell'Artrite Reumatoide.
- Inibitore della diidroorotato deidrogenasi (DHODH) enzima mitocondriale critico per la sintesi della pirimidina
- Attività antiproliferativa: target preferenziale T cells > B cells (blasting T lymphocytes but not resting T lymphocytes)
- Farmaco immunosoppressivo selettivo con proprietà anti-infiammatorie
- **F. orale compresse 14mg (AUBAGIO).**



Teriflunomide. Studio TEMSO- FASE III

Fase III, multicentrico, randomizzato, placebo- controllato, doppio cieco, per gruppi paralleli.

Dosi: 7 mg e 14 mg/die vs. placebo

Pazienti: 870 soggetti (290 per braccio)

Età: 18 - 55; EDSS \leq 5.5; forma RR; diagnosi secondo McDonald

Durata dello studio: 2 anni

Estensione in aperto.

Studio TEMSO

Riassunto dei risultati

- Riduzione del tasso ricadute
 - 31,2% nel gruppo trattato con 7mg
 - 31,5% nel gruppo trattato con 14mg
- Progressione di disabilità confermata a 12 settimane:
 - 21,7% nel gruppo trattato con 7mg
 - 20,2% nel gruppo trattato con 14mg
 - 27,3% nel gruppo placebo
- Riduzione significativa del numero di lesioni attive e di nuove lesioni in T2 all'MRI.

Teriflunomide. Studi

- TENERE studio fase III, confronto efficacia/sicurezza T. 7 o 14 mg vs. REBIF 44
 - T. non è superiore a IFN
- TERACLES studio fase II
 - T. 7 o 14 mg associato a IFNbeta 1a o G.A. allo scopo di valutare la sicurezza long-term della terapia di associazione
 - La combinazione di IFN o di GA a T. annulla l'attività alla RM
- TOPIC studio di fase III
 - T. vs placebo nella CIS.

Teriflunomide: safety profile (TEMSSO)

Patients (%)	Placebo (n=360)	HMR 1726 7 mg (n=368)	HMR 1726 14 mg (n=358)
Nasopharyngitis	27.2	25.5	26.0
Headache	17.8	22.0	18.7
Diarrhoea	8.9	14.7	17.9
Fatigue	14.2	12.8	14.5
ALT increased	6.7	12.0	14.2
Nausea	7.2	9.0	13.7
Hair thinning	3.3	10.3	13.1
Influenza	10.0	9.2	12.0
Back pain	13.1	10.6	11.5
Urinary tract infection	9.7	7.3	10.3
<i>Pain in extremity</i>	13.1	7.1	9.2

Teriflunomide. Profilo di sicurezza e raccomandazioni

- T. è utilizzata da oltre 10 anni nella cura dell'Artrite Reumatoide
 - Può causare epatotossicità
 - durante il trattamento ripetere 1 v. mese funzionalità epatica per i primi 6 mesi e poi ogni 6-8 sett.
 - 3 casi segnalati di PML in 2 pt. affetti da AR e in 1 pt con LES, 2 di questi pt avevano ricevuto ff. immunosoppressori
 - Non ci sono dati che mettano in correlazione T. con PML
-

Teriflunomide. Teratogenicità

- Negli studi su animali, T. ha dimostrato un certo grado di tossicità riproduttiva
- Uno studio su 64 gravidanze in donne esposte a T. non ha dimostrato differenze per quanto riguarda danni strutturali del feto rispetto a donne non esposte
- Durante la terapia, è raccomandata la contraccezione che deve essere mantenuta anche dopo la sospensione di teriflunomide per un periodo prolungato.

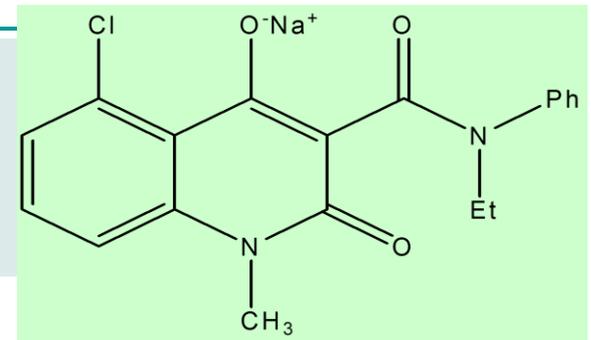
TERIFLUNOMIDE - Aubagio

Conclusioni

Un farmaco che può sfidare i farmaci di prima linea, efficacia sovrapponibile, con il vantaggio di essere orale.

Attenzione a epatopatia e possibile teratogenicità.

LAQUINIMOD



- Nuova molecola ad azione immunomodulante, correlata alla linomide, a singola somministrazione orale quotidiana
- Sperimentata in pt SM-RR in studi fase II e III
- Due dosi (0.3mg e 0.6mg) si sono dimostrate efficaci
- Studi su modelli sperimentali hanno evidenziato molteplici meccanismi d'azione.

Bruck W. Acta Neuropathol 2012; 124(3): 411-24.

Jolivel V. Brain 2013; 136: 1048-66.

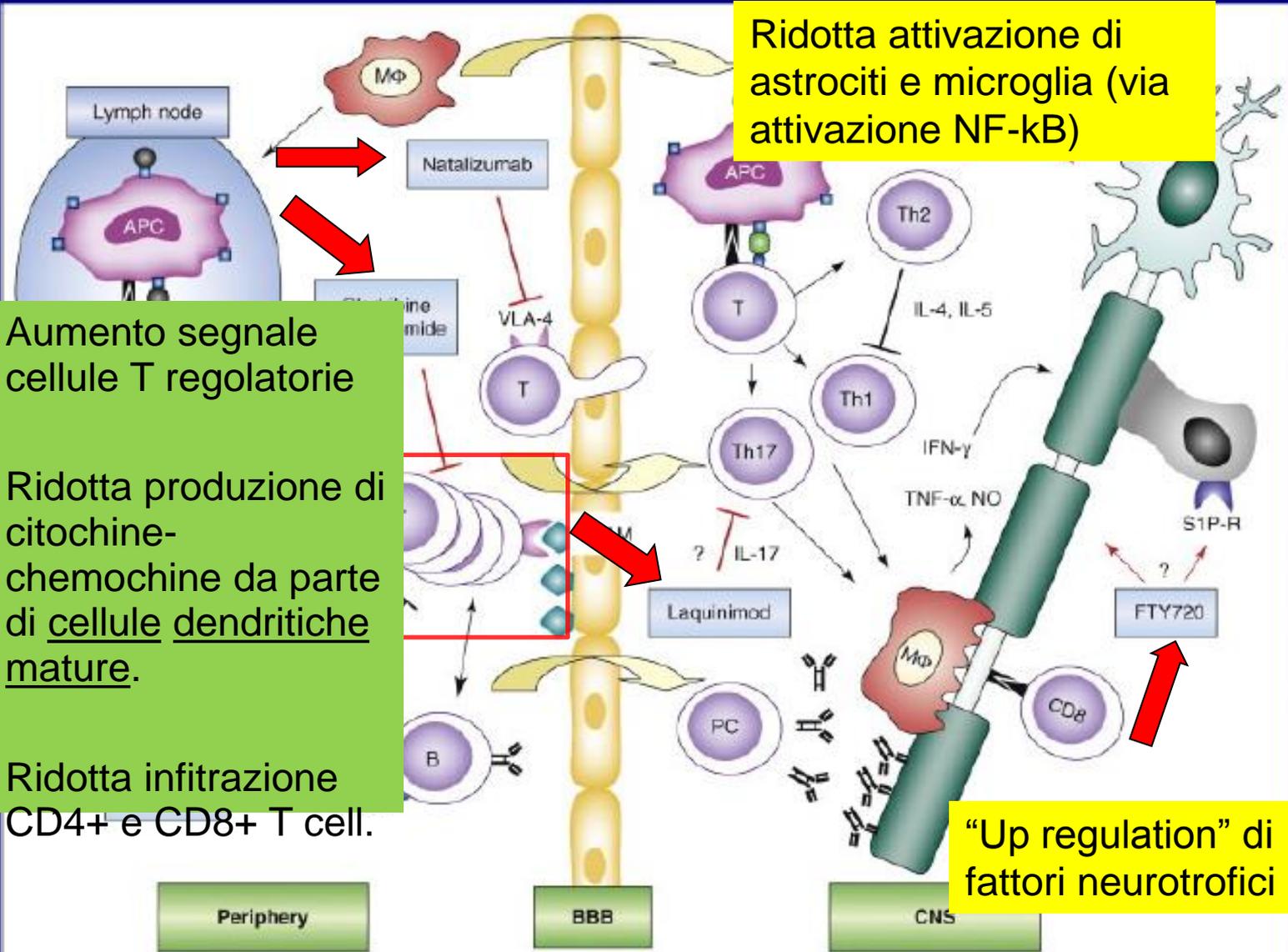
Targets of new MS treatments (Linker 2008)

Ridotta attivazione di astrociti e microglia (via attivazione NF-kB)

Aumento segnale cellule T regolatorie

Ridotta produzione di citochine-chemochine da parte di cellule dendritiche mature.

Ridotta infiltrazione CD4+ e CD8+ T cell.



“Up regulation” di fattori neurotrofici

Laquinimod, a once-daily oral drug in development for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Brück W.

Expert Rev Clin Pharmacol. 2012;
5(3):245-56.

Modulation of dendritic cell properties by laquinimod as a mechanism for modulating multiple sclerosis.

Jolivel V.

Brain. 2013; 136:1048-66.

Reduced astrocytic NF- κ B activation by laquinimod protects from cuprizone-induced demyelination.

Brück W.

Acta Neuropathol. 2012; 124(3):411-24

Laquinimod modulates B cells and their regulatory effects on T cells in multiple sclerosis.

Toubi E.

J Neuroimmunol. 2012; 251:45-54

Laquinimod prevents inflammation-induced synaptic alterations occurring in EAE.

Ruffini F.

Mult Scler. 2012.

Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study

Lancet 2008; 371: 2085-92

G Comi, A Pulizzi, M Rovaris, O Abramsky, T Arbizu, A Baiko, R Gold, E Havrdova, S Komoly, K W Selmaj, B Sharrack, M Filippi, for the LAQ/5062 Study Group*

Findings Compared with placebo, treatment with laquinimod 0.6 mg per day showed a 40.4% reduction of the baseline adjusted mean cumulative number of GdE lesions per scan on the last four scans (simple means 4.2 [SD 9.2] vs 2.6 [5.3], $p=0.0048$); treatment with 0.3 mg per day showed no significant effects (3.9 [5.5] vs placebo, $p=0.6740$). Both doses of laquinimod were well tolerated, with some transient and dose-dependent increases in liver enzymes. A case of Budd-Chiari syndrome—ie, a thrombotic venous outflow obstruction of the liver—occurred after 1 month of exposure in a patient with underlying hypercoagulability who received 0.6 mg laquinimod. Anticoagulant treatment resulted in a decline of liver enzymes to normal without any clinical signs of hepatic decompensation.

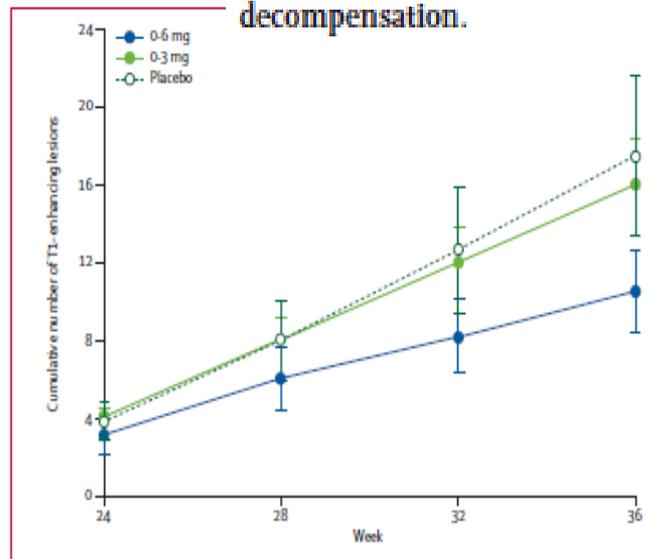


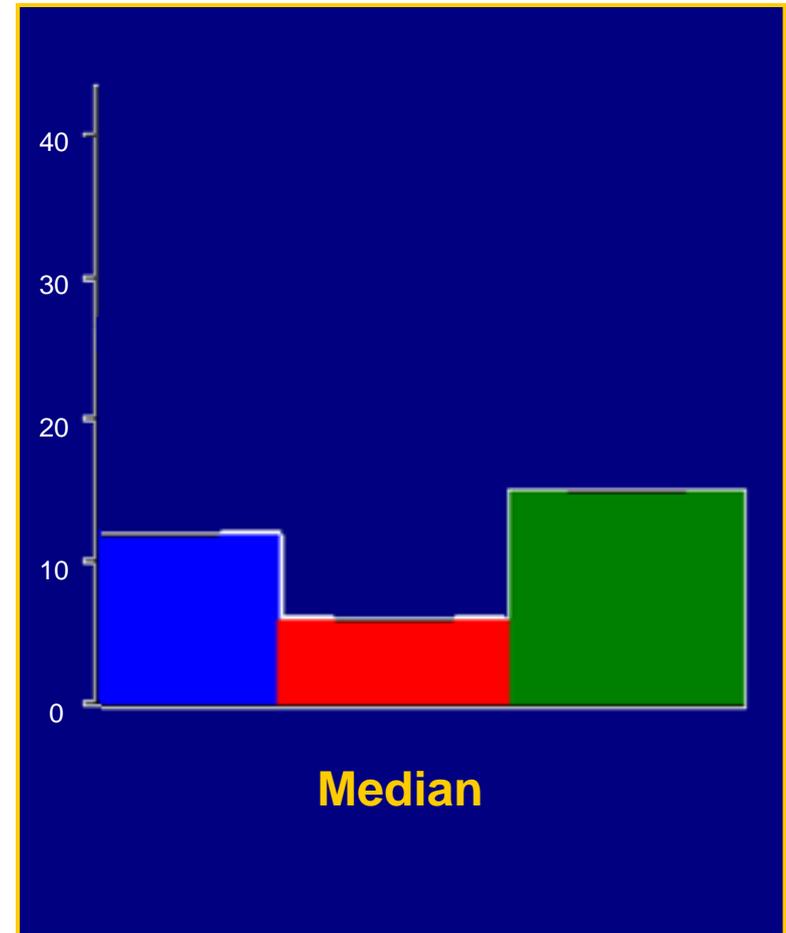
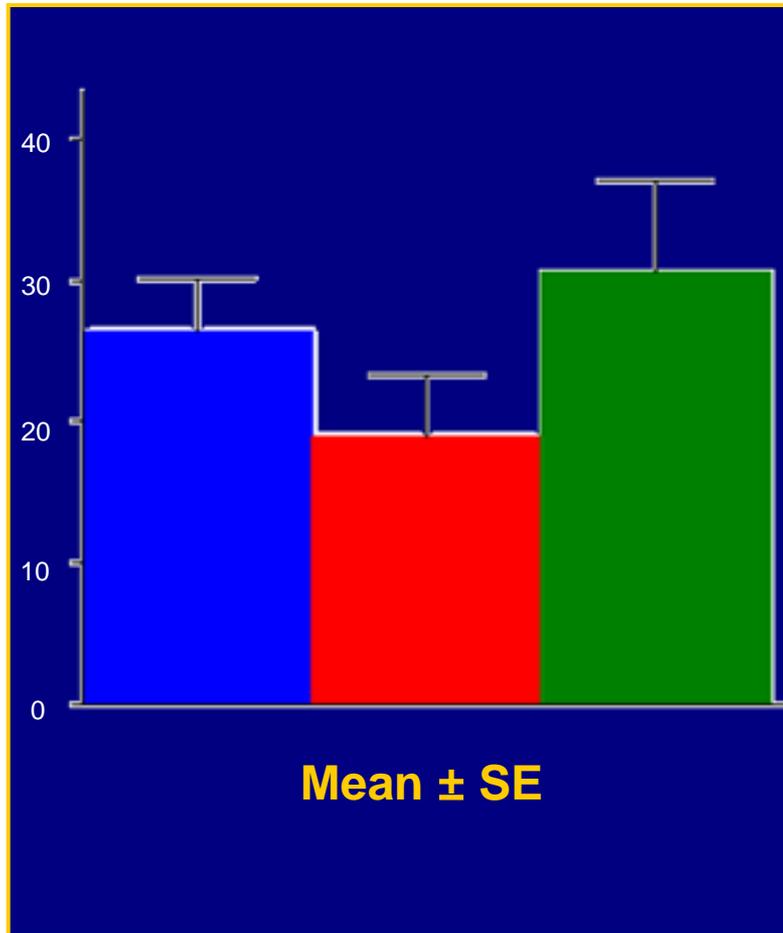
Figure 2: Cumulative number of gadolinium enhancing lesions in the last four scans
Error bars are SE.

Overall, the efficacy and safety profile emerging from this and from a previous phase II clinical trial, in combination with the oral route of administration, make laquinimod a promising therapeutic opportunity for patients with relapse-remitting multiple sclerosis. The benefits and risks of laquinimod treatment are now being further assessed in a large-scale phase III trial.

Effects of Laquinimod on Gd-Enhancing T1 Lesions

51% Reduction in Mean Total Number of Gd-T1 Lesions (12-36wks; $p < 0.0001$)

60% Reduction in Median Total Number of Gd-T1 Lesions (12-36wks)



■ Laquinimod 0.3 mg ■ Laquinimod 0.6 mg ■ Placebo

Buon profilo di sicurezza e tollerabilità

Frequenza degli Eventi Avversi e degli Eventi Avversi seri nei pt trattati con Laquinimod 0.3 e 0.6 mg e con placebo.

	Laquinimod 0.3mg (N=98)	Laquinimod 0.6mg (N=106)	Placebo (N=102)
Eventi Avversi	83 (84.7%)	82 (77.4%)	84 (82.4%)
Eventi Avversi Seri	5 (5.1%)	3 (2.8%)	5 (4.9%)
Eventi Avversi Seri	1	1	1
Farmaco-correlati			

Laquinimod 0.6mg

4 STUDI FASE III

MS-LAQ-301:

**doppio-cieco, randomizzato, placebo-
controllato, 1106 pt SM RR**



MS-LAQ-302:

**placebo-controllato, attivo-
controllato vs. Avonex®
1200 pazienti SM RR**



MS-LAQ-305 (CONCERTO Study)

Laquinimod 0.6mg e 1.2 mg vs. placebo

MS-LAQ-306 (LIBRETTO Study)

Laquinimod 0.6 e 1.2mg vs. AVONEX

Placebo-Controlled Trial of Oral Laquinimod for Multiple Sclerosis.

G. Comi, D. Jeffery, L. Kappos, X. Montalban, A. Boyko, M.A. Rocca, and M. Filippi, for the **ALLEGRO Study Group**.

N Engl J Med 2012; 366:1000-1009.

CONCLUSION In this phase 3 study, oral laquinimod administered once daily slowed the progression of disability and reduced the rate of relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

(Funded by Teva Pharmaceutical Industries; ClinicalTrials.gov number, NCT00509145.).

LAQUINIMOD

Studio ALLEGRO

Risultati

- Lieve riduzione del tasso annuale di ricadute non significativa
 - **Riduzione del rischio di progressione della disabilità nel gruppo trattato**
 - **Riduzione significativa del numero di lesioni in T2, nuove o allargate**
 - Buona tollerabilità: aumento di transaminasi temporaneo e reversibile.
-

Laquinimode: safety profile

Pooled Results of the ALLEGRO and BRAVO Phase III Studies		
Preferred Term	Laquinimod 0.6 mg (N=983) n (%)	Placebo (N=1005) n (%)
Headache	179 (18)	152 (15)
Nasopharyngitis	141 (14)	153 (15)
Back Pain	134 (14)	82 (8)
Upper Respiratory Tract Infection	76 (8)	84 (8)
Arthralgia	71 (7)	60 (6)
Influenza	60 (6)	73 (7)
ALT Increased	58 (6)	27 (3)
Urinary Tract Infection	56 (6)	42 (4)
Diarrhea	54 (6)	48 (5)
Depression	53 (5)	47 (5)
Insomnia	53 (5)	49 (5)
Cough	51 (5)	31 (3)
Nausea	50 (5)	44 (4)
Abdominal Pain	49 (5)	26 (3)
Pain In Extremity	47 (5)	58 (6)

* Adverse events occurring in ≥5% of patients.

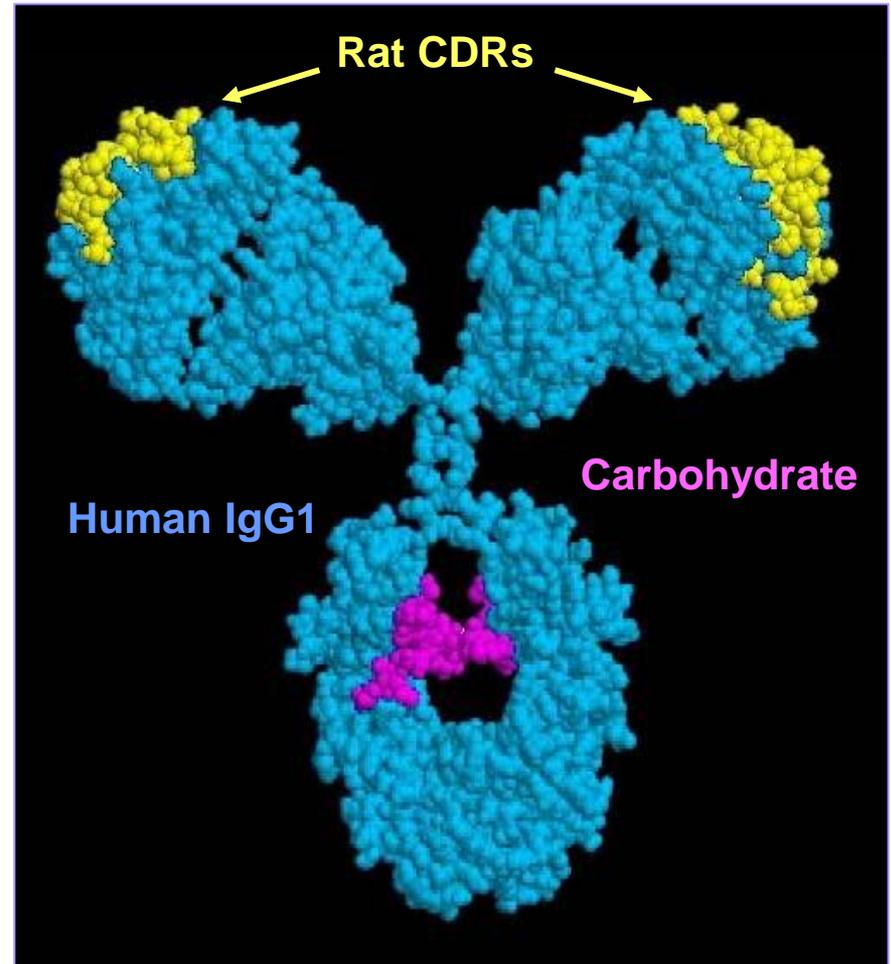
LAQUINIMOD

Conclusioni

Farmaco orale, con meccanismo interessante.
Più bassa efficacia rispetto al fumarato-BG12,
ma “safe”.
Può avere un posto fra i farmaci di prima linea.

ALEMTUZUMAB BACKGROUND

- Humanized monoclonal antibody directed at CD52, a membrane Ag expressed at high levels on T and B-lymphocytes and expressed at lower levels on monocytes and NK
- Cytolytic effect - reduces circulating:
 - T-cells
 - B-cells
 - Monocytes
 - Natural killer cells
- Originally approved in the US and EU in 2001 and approved for expanded indication for B-CLL in 2007
- Reduces circulating B- and T-cells suspected to play a major role in pathogenesis of MS



Alemtuzumab and CD52 Antigen

CD52 is a membrane antigen expressed at high levels on T-lymphocytes and B-lymphocytes, and expressed at lower levels on monocytes and natural killer cells¹

The high density of CD52 expression on the cellular surface makes it a good target for antibody-mediated lymphocyte depletion²

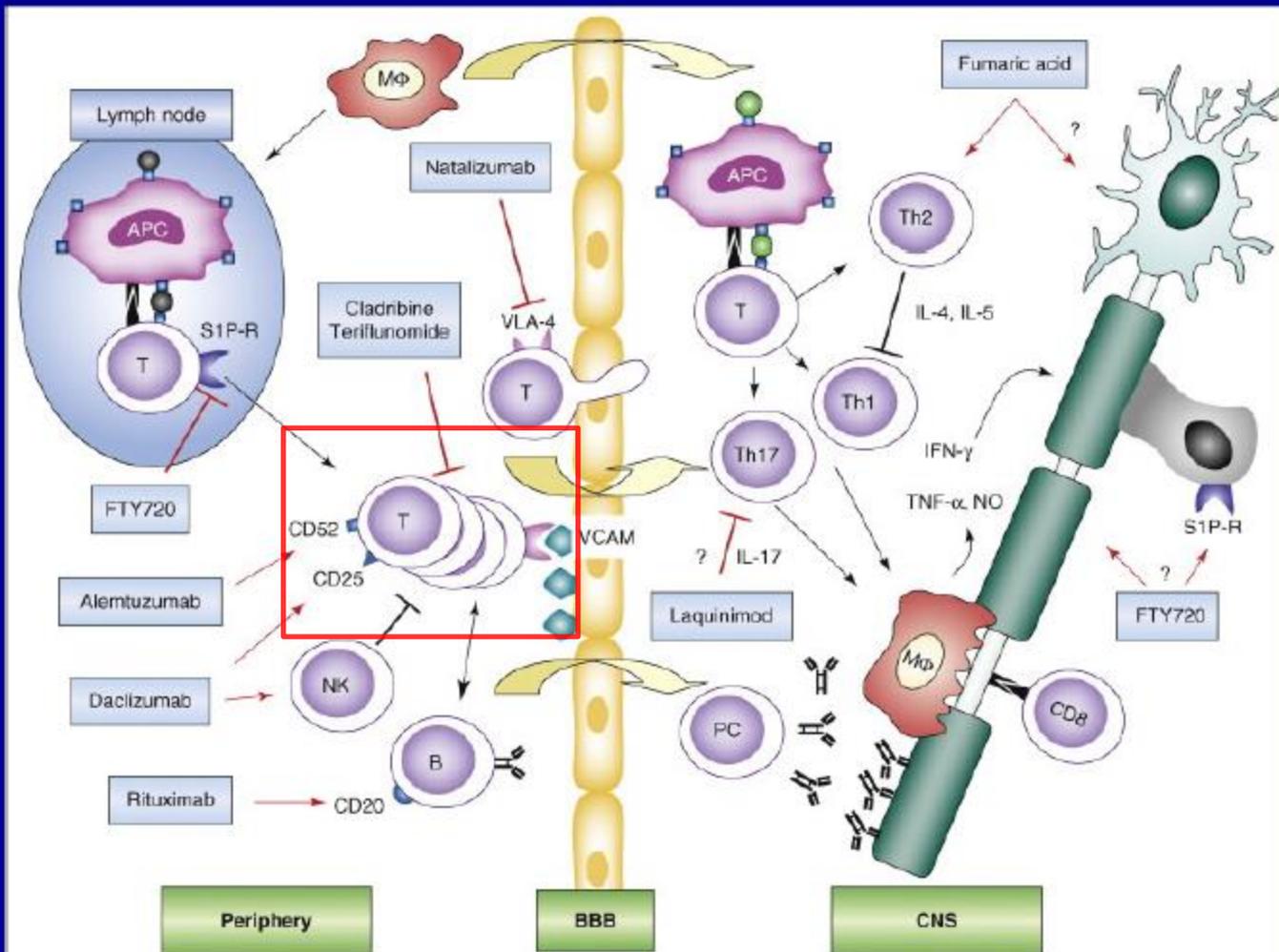
It is believed that alemtuzumab kills lymphocytes by antibody-dependent cytotoxicity and complement-mediated lysis, acting on mature lymphocytes and not hematological progenitors³

¹ Brett S. International Immunology 1996;8:325-334.

² Hale G. J of Biological Regulators and Homeostatic Agents 2001;15:386-389.

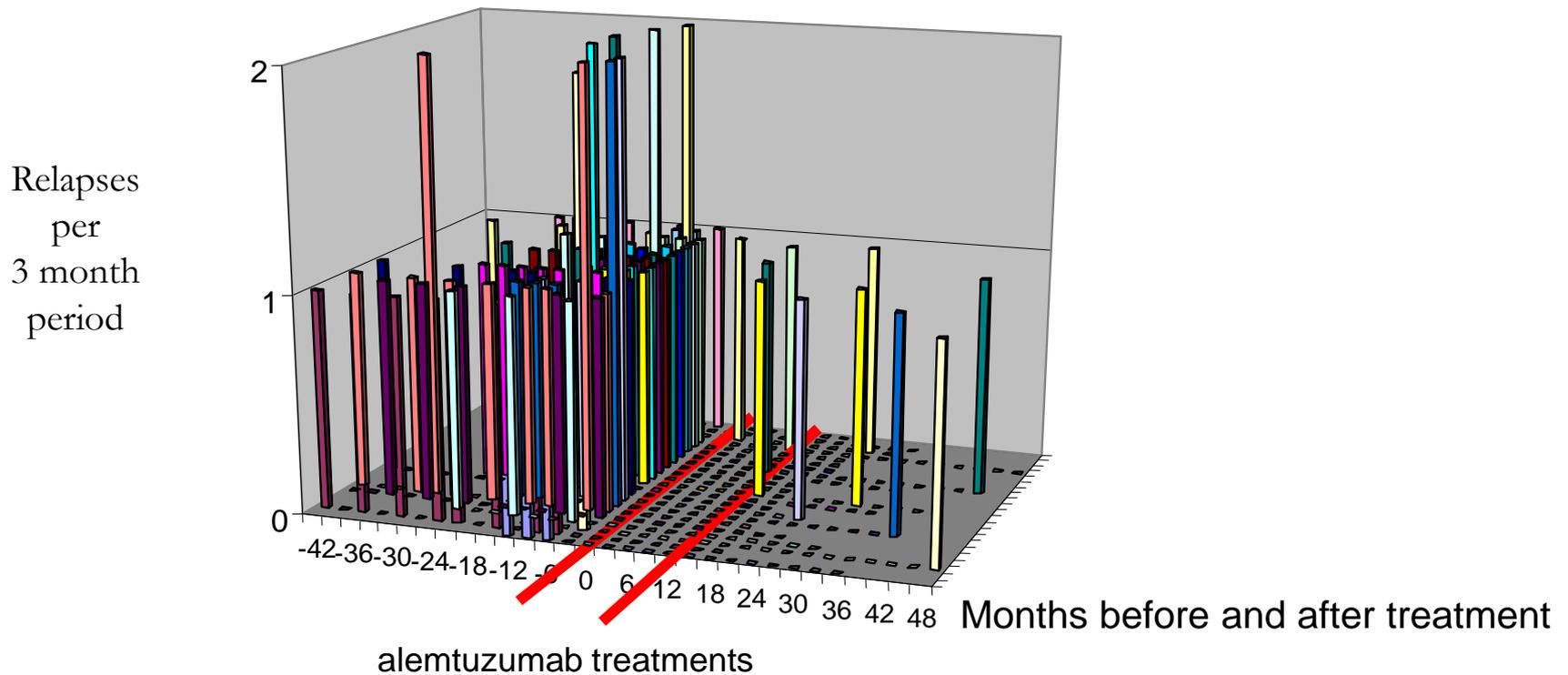
³ Coles A et al. J Neurology 2006;253:98-108.

Targets of new MS treatments (Linker 2008)



- 58 patients with MS
 - Open, observational design
 - 36 patients with SPMS
 - 22 patients with RRMS
 - Alemtuzumab 20 mg IV x 5 days with optional re-treatment 12-18 months later (20 mg x 3 days)
 - Premedication with 1 g IV methylprednisolone

Alemtuzumab MS Pilot Studies: Large Reduction in Relapse Frequency in RRMS and SPMS

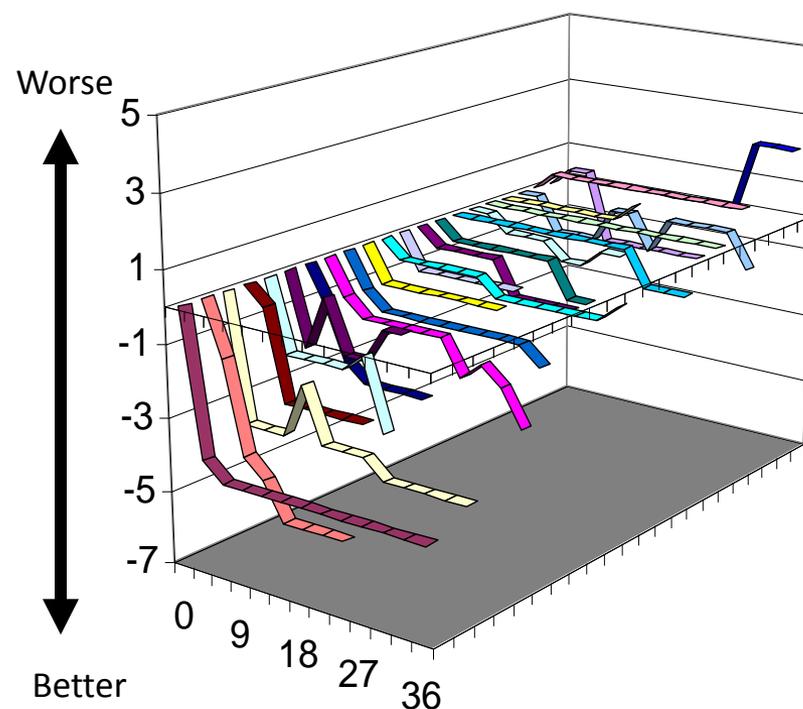


Reduction in relapse frequency compared with prior treatment:
RRMS: 94% SPMS: 97%

The Cambridge cohort:

- 22 RRMS patients treated with alemtuzumab from 1999-2002
 - Annualized relapse rate decreased 91% (2.21 to 0.19)
 - Patients showed a reduction in disability (1.2 points on the EDSS score after 1 year and 1.3 after 2 years)

Relapsing-Remitting Cohort
Change in EDSS from baseline



Months after alemtuzumab

- Infusion reactions were common, but effectively reduced by pre-treatment with methylprednisolone
- Few infections despite prolonged lymphocyte depletion
- The principal adverse event was thyroid autoimmunity
 - Hyperthyroidism and hypothyroidism were observed
- Other isolated cases of autoimmune disease included Goodpasture's disease and autoimmune neutropenia

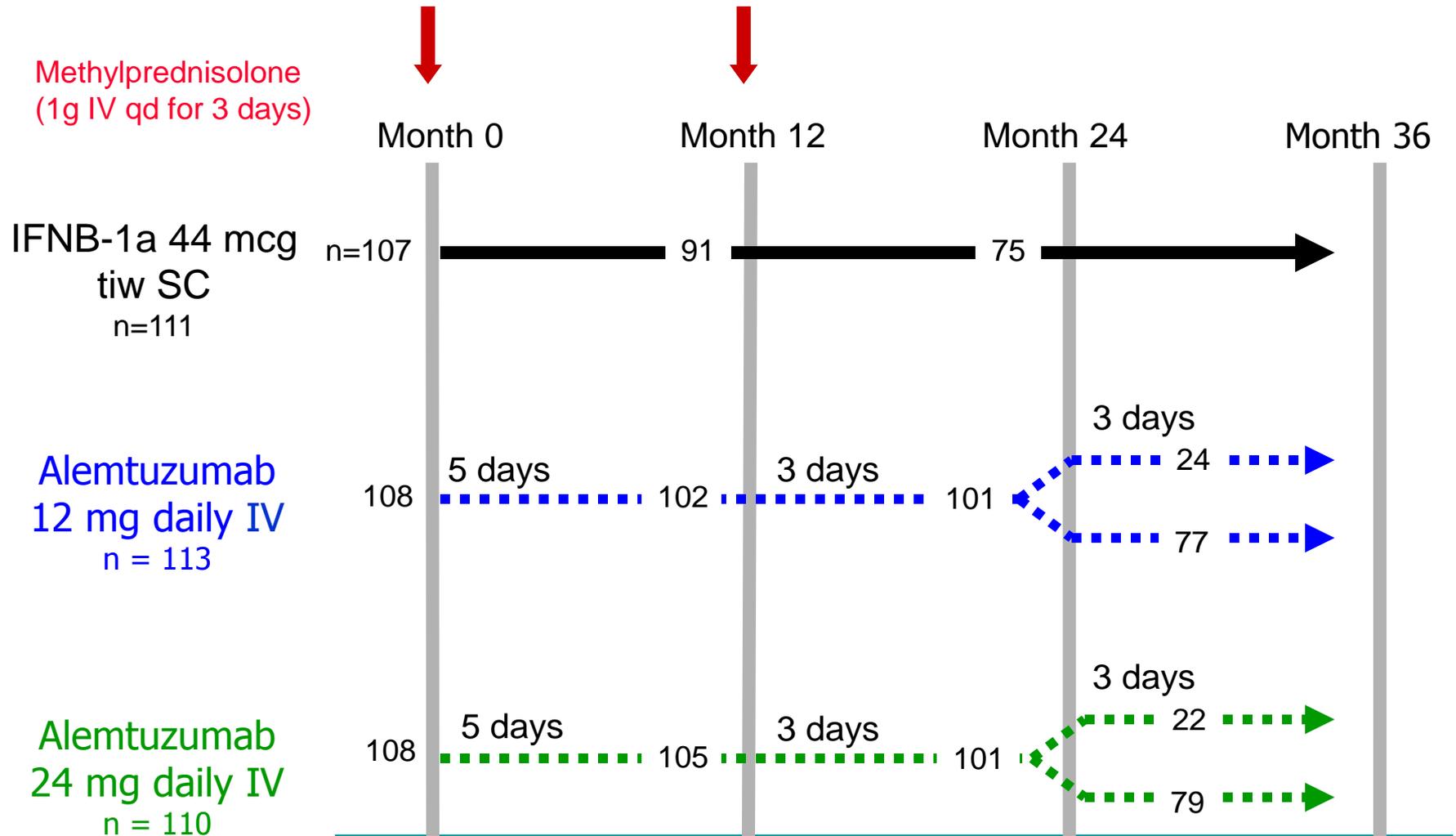
Phase 2 Study of Alemtuzumab in MS: CAMMS223

A Phase 2, Randomized, Open-Label, Three-Arm Study Comparing Two Alemtuzumab Dose Levels and High-Dose Rebif® in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Key Design Features

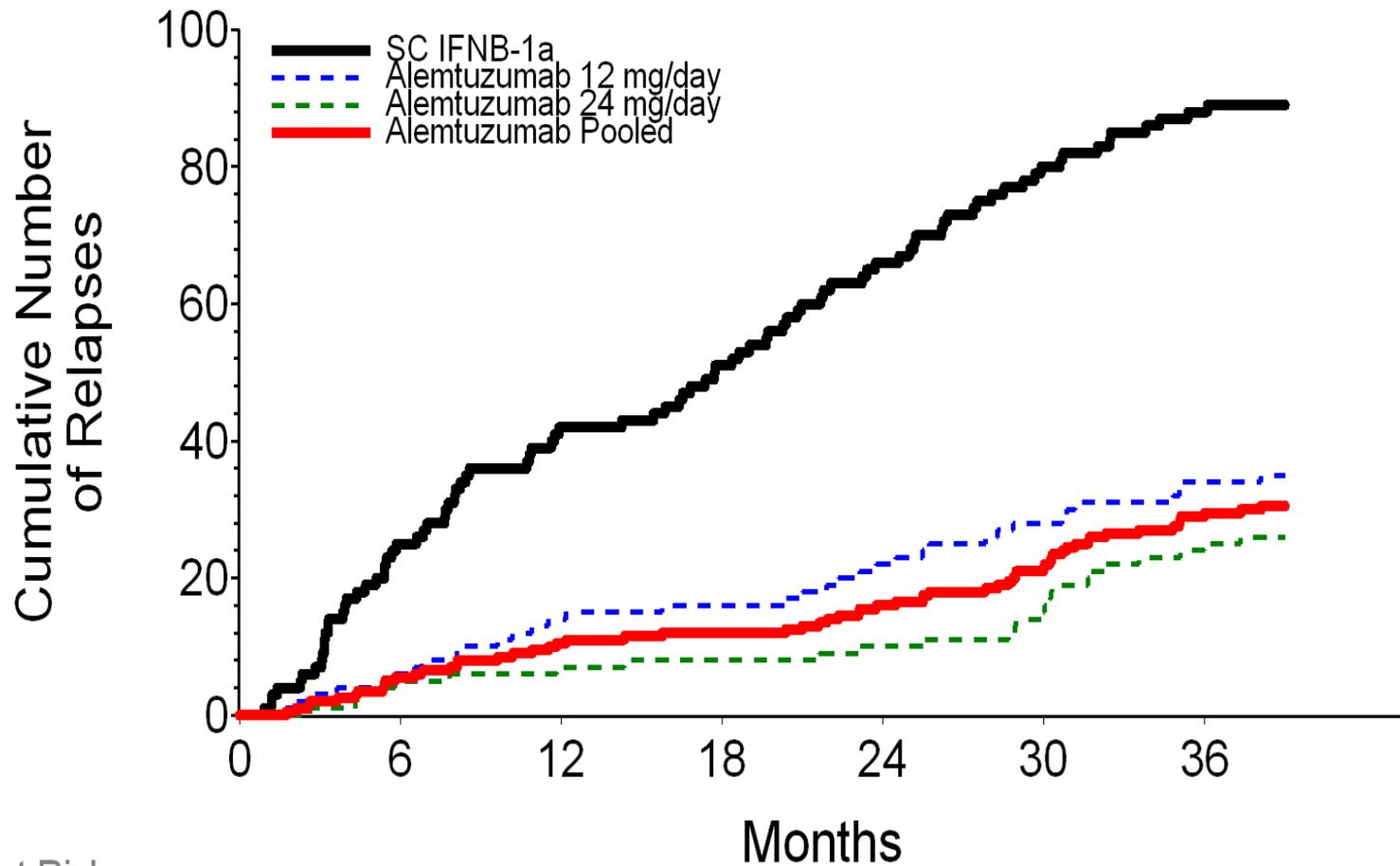
- Randomized, open-label, comparator-controlled, rater-blinded Phase 2 clinical trial
 - Three treatment arms:
 - 12 mg alemtuzumab dosing regimen--annual treatment
 - 24 mg alemtuzumab dosing regimen--annual treatment
 - High-dose interferon beta-1a sc tiw
 - Enrolled treatment-naïve patients with early active RRMS
 - Patients were 18 to 50 years with onset of symptoms within past 3 years, at least 2 relapses within past 2 years, and at least 1 gadolinium-enhancing lesion at entry
 - Initial treatment period of 3 years (+ extended follow-up)
 - Cumulative alemtuzumab dosage in CAMMS223 is 4 - 10 fold lower than for the approved indication, B-CLL, which can be 1 gram or more (30 mg tiw for up to 12 weeks)
-

Randomization and Treatment



Cumulative Number of Relapses Over Time

CAMMS223: 3 Year Analysis



Risk Reduction
74%
 $P < 0.001$

No. at Risk

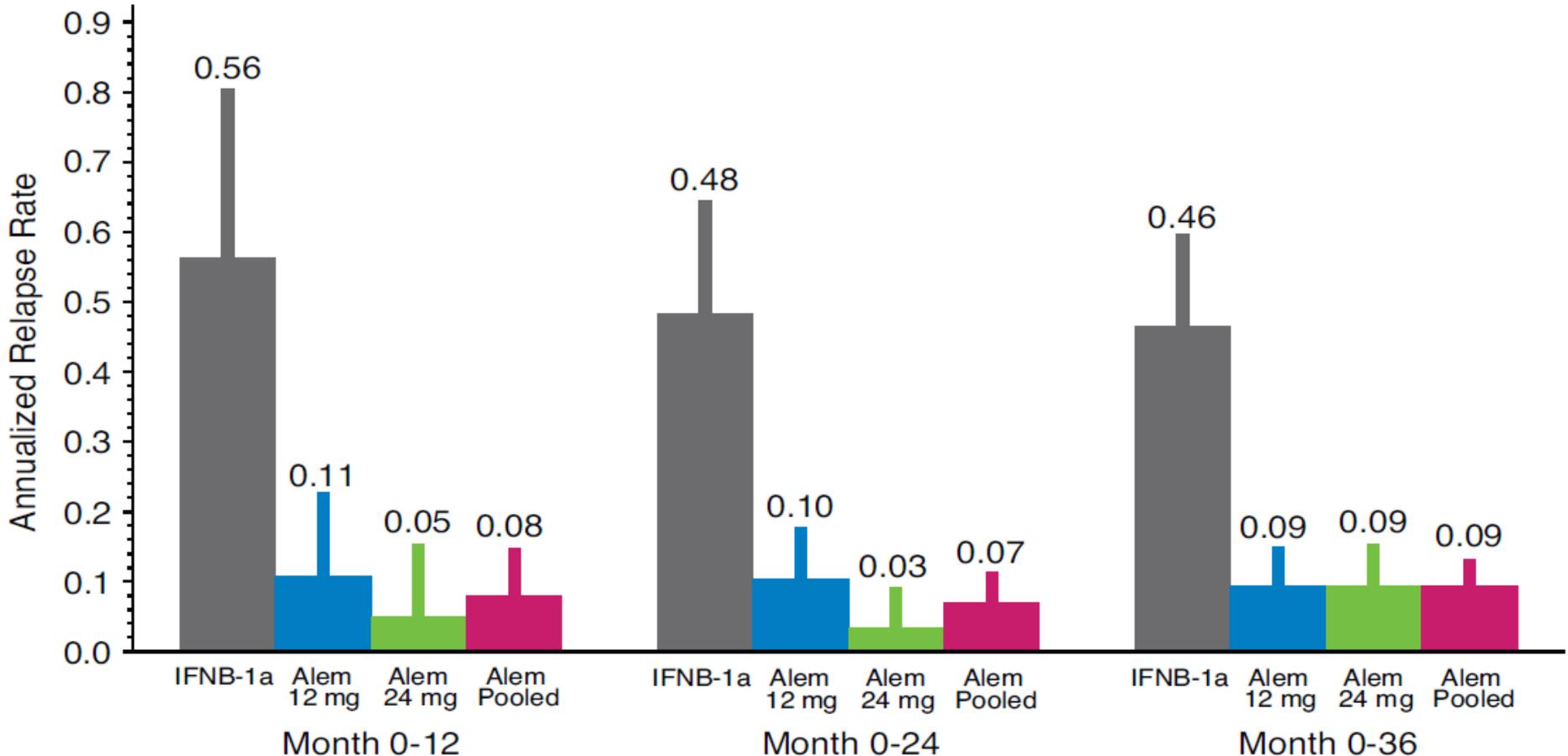
SC IFNB-1a	111	99	94	82	75	71	66
Alem. 12 mg/day	112	107	104	101	100	96	93
Alem. 24 mg/day	110	108	105	105	102	100	96

Coles et al. NEJM 2008

Cumulative Number of Relapses Over Time

CAMMS223: 3 Year Analysis

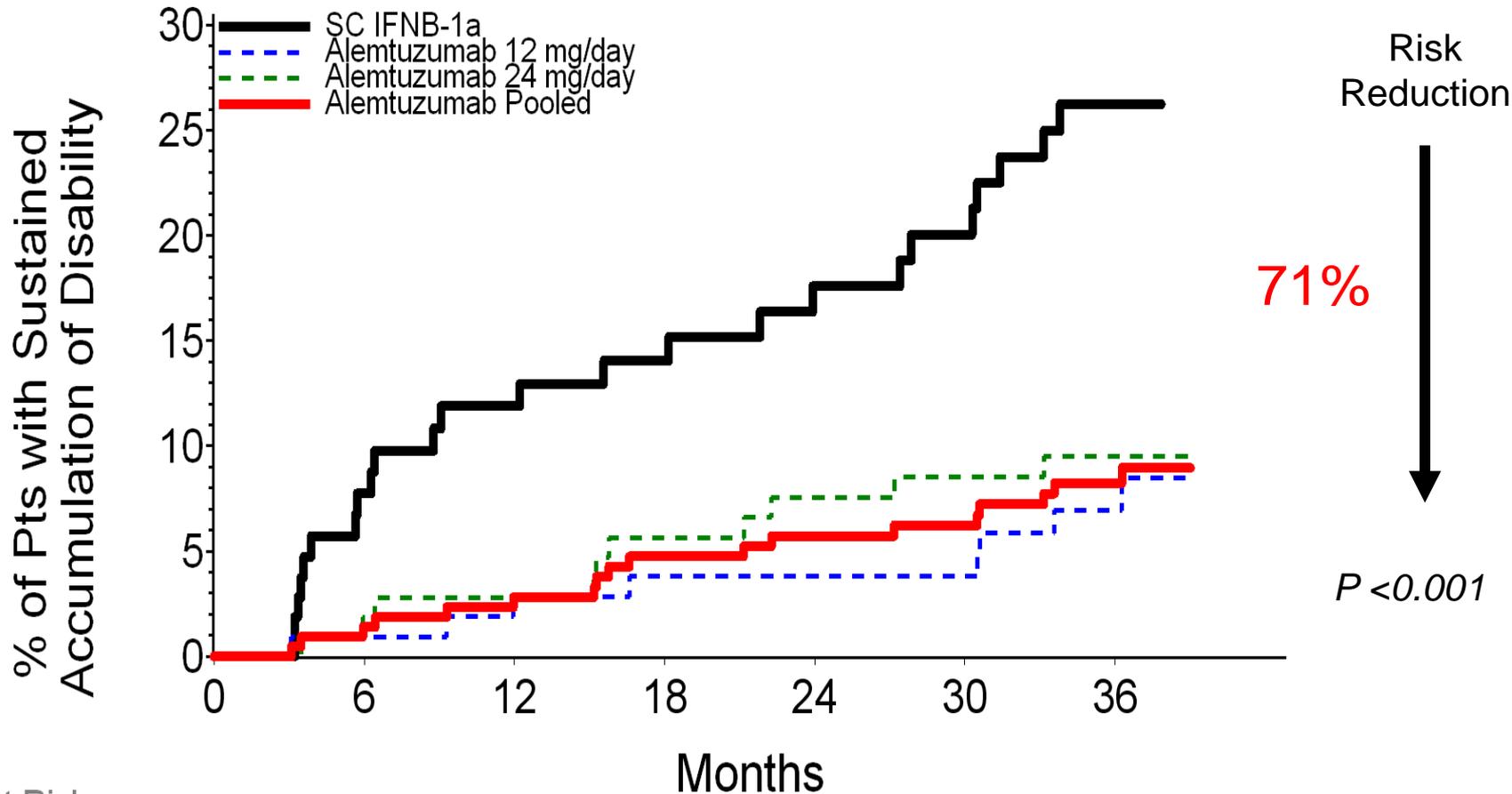
Figure 1. Annualized Relapse Rate from Baseline through Month 12, Month 24, and Month 36 for Highly Active Patients



All p-values <0.005 or better.

Time to Sustained Accumulation of Disability

CAMMS223: 3 Year Analysis

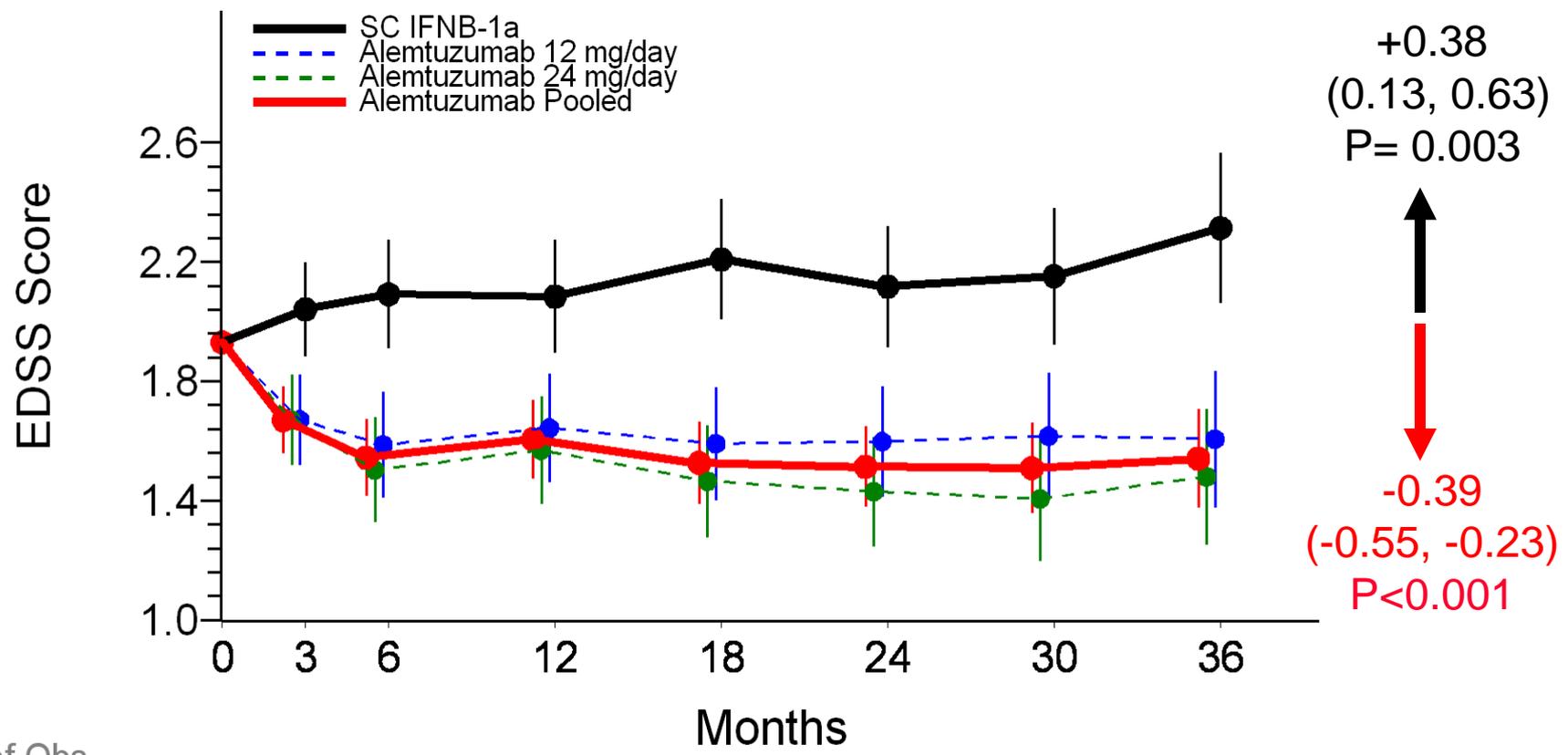


No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36
SC IFNB-1a	111	91	83	76	68	65	56	
Alem. 12 mg/day	112	106	101	98	97	94	88	
Alem. 24 mg/day	110	106	102	99	96	93	89	

Coles et al. NEJM 2008

Mean EDSS Score Over Time

CAMMS223: 3 Year Analysis



No. of Obs.

SC IFNB-1a	111	100	91	83	73	71	68
Alem. 12 mg/day	112	107	103	99	99	92	88
Alem. 24 mg/day	110	108	105	105	101	97	89

Vertical bars = 95% C.I.

Summary of Efficacy

CAMMS223: 3 Year Analysis

- Three year data from CAMMS223 indicated:
 - Alemtuzumab reduces acquisition of sustained disability and relapses significantly more than interferon beta-1a
 - Alemtuzumab reduces preexisting disability in many patients with early, active RRMS
 - Sustained alemtuzumab treatment effects allow annual treatment cycles

Serious Adverse Events

CAMMS223

Treatment Group (n)	Number of Patients with SAEs	Number of SAEs (no. per person-yr)
IFNB-1a (107)	24	87 (0.3)
Alemtuzumab 12 mg/day (108)	24 Death: 1	43 (0.1)
Alemtuzumab 24 mg/day (108)	27 Death: 1	73 (0.2)

Treatment Group (n)	Number of Patients with Thyroid AEs
IFNB-1a (107)	3
Alemtuzumab 12 mg/day (108)	28
Alemtuzumab 24 mg/day (108)	21

Summary (1)

- Alemtuzumab is a humanized monoclonal antibody that leads to depletion of B- and T-lymphocytes, monocytes, and natural killer cells
- Sustained treatment effects and manageable safety events to date appear to support annual treatment courses (or even longer intervals in a clinical trial setting)
- Based on early open-label experience, treatment with alemtuzumab may be particularly effective early in the disease course of relapsing-remitting multiple sclerosis¹

¹Coles et al., *J Neurol* 2006

Summary (2)

- 3 year results show that alemtuzumab is the first treatment to substantially reduce the risk for a relapse and to slow disability vs. high-dose IFNB 1a in a randomized, controlled trial of early active RRMS patients
 - Disability was reduced significantly in the alemtuzumab group
 - Alemtuzumab treatment appears to be associated with the occurrence of antibody-mediated autoimmunity
 - ❑ Autoimmune thyroid disorders
 - ❑ Immune thrombocytopenic purpura
 - ❑ Goodpasture's disease
 - ↳ A safety monitoring plan is in place
 - Two phase 3 studies (CARE-MS I and CARE-MS II) to evaluate alemtuzumab safety and efficacy in treatment-naïve and treatment-experienced RRMS patients are in progress
-

Figure 4: Annualized Relapse Rate Through Year 3, Year 4, and from Year 3 to Year 4

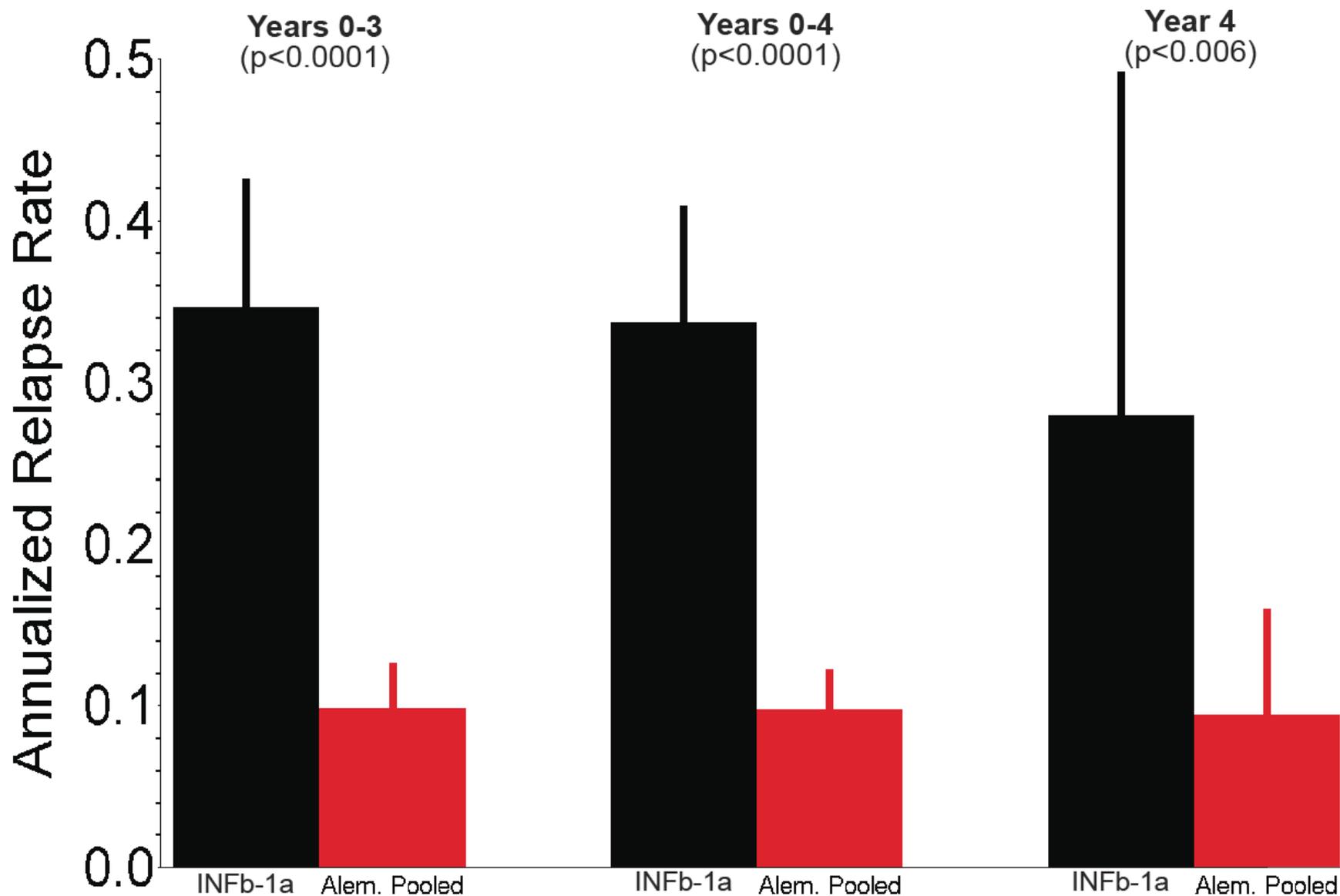
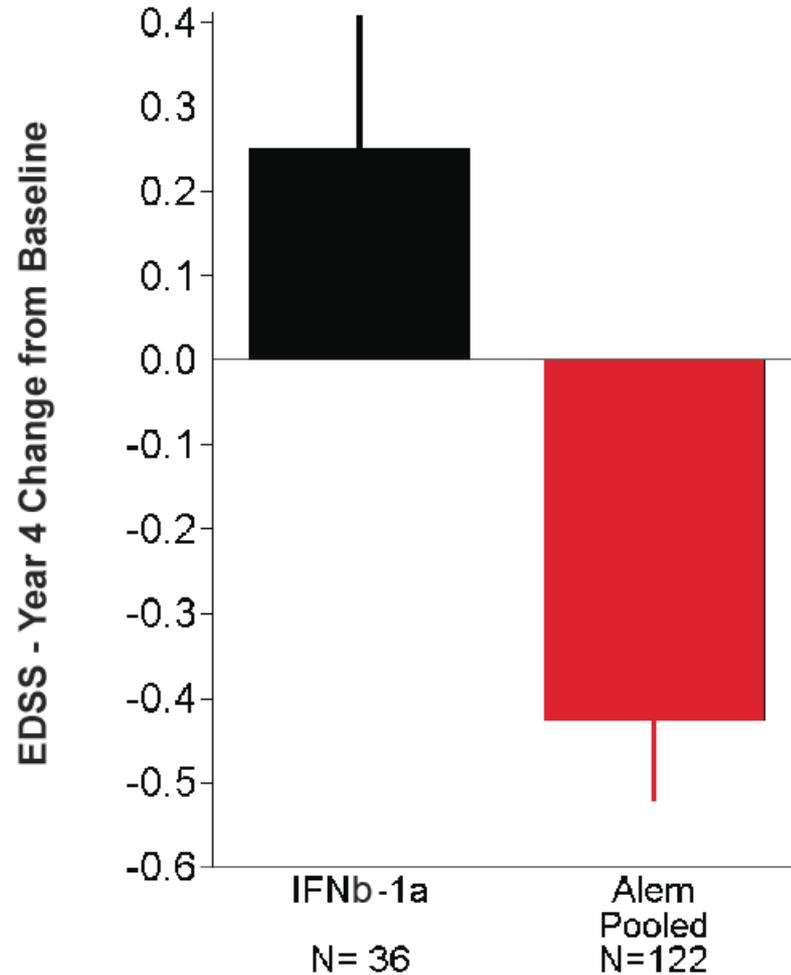


Figure 5: EDSS Change from Baseline to Year 4



Autoimmunity – Year 4

- Immune thrombocytopenia (ITP): **No additional events reported since published 3-year analysis**
- Thyroid Disorders: 61 / 216 (28.2%) alemtuzumab-treated and 3 / 107 (2.8%) IFN β -1a patients
 - Hyperthyroidism: 28 / 216 (13%) alemtuzumab-treated patients
 - Hypothyroidism: 20 / 216 (9.3%) alemtuzumab-treated patients
 - Thyroid disorders have been reported with onset up to 48 months after last cycle of alemtuzumab
 - Thyroid disorders are effectively managed with conventional therapies

Autoimmunity – Year 4

- Anti-glomerular basement membrane disease (aka Goodpasture's disease, anti-GBM disease):
1/216 alemtuzumab-treated patients, identified by Month 51 screening laboratories
 - Patient has stable renal function following treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide

Summary – Year 4

CAMMS223

- Treatment-naïve RRMS patients from the phase 2 (CAMMS223) trial, followed for 4 years, continue to experience a low relapse rate and a low risk of sustained accumulation of disability, as well as an improvement in EDSS following treatment with alemtuzumab
- The majority of patients last received alemtuzumab 3 years earlier
- Secondary autoimmune disorders remain the principal safety concern. Risks can be reduced with a safety monitoring program



Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis

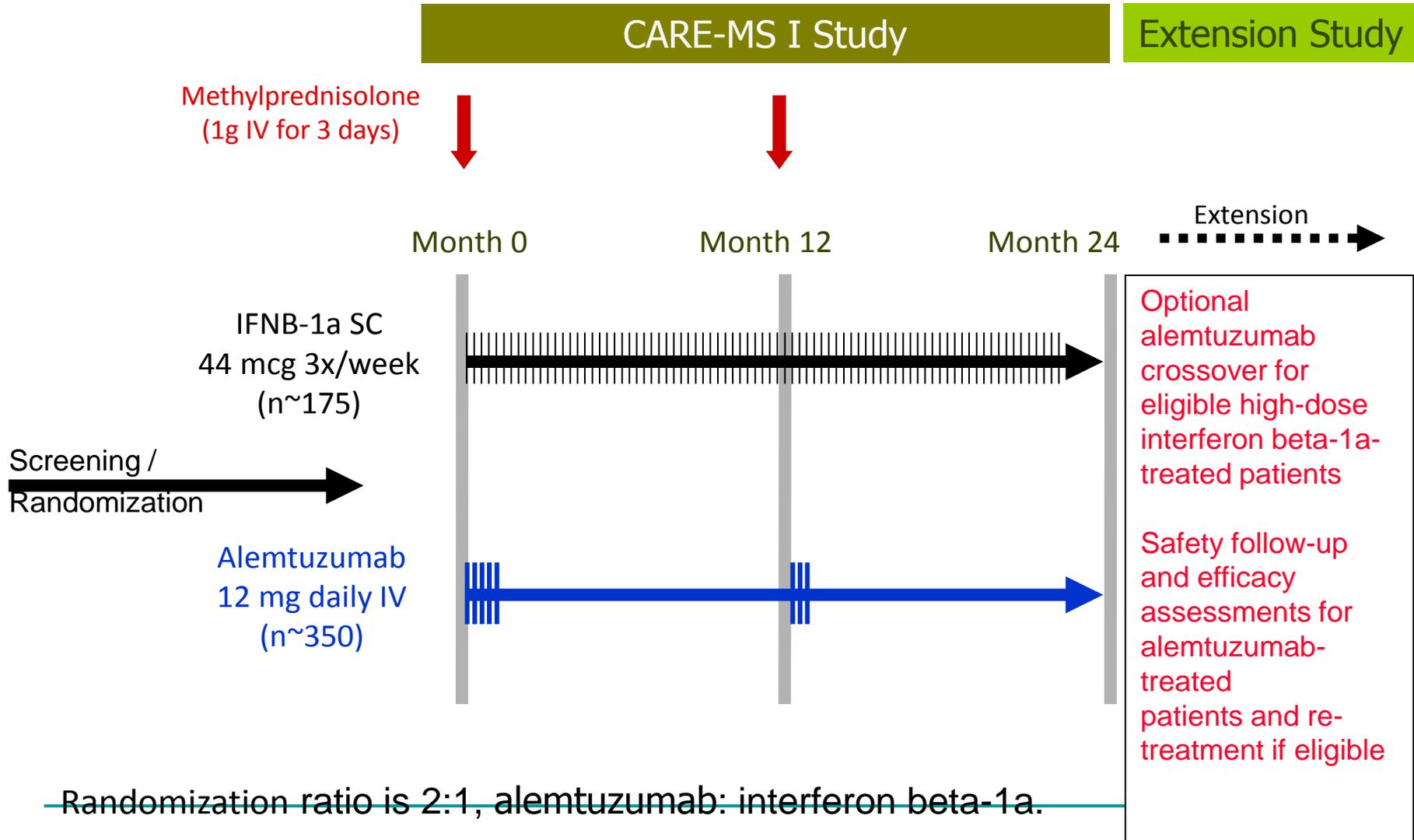
CARE-MSSM is a servicemark of Genzyme Corporation

Rebif® is a registered trademark of EMD Serono, Inc.

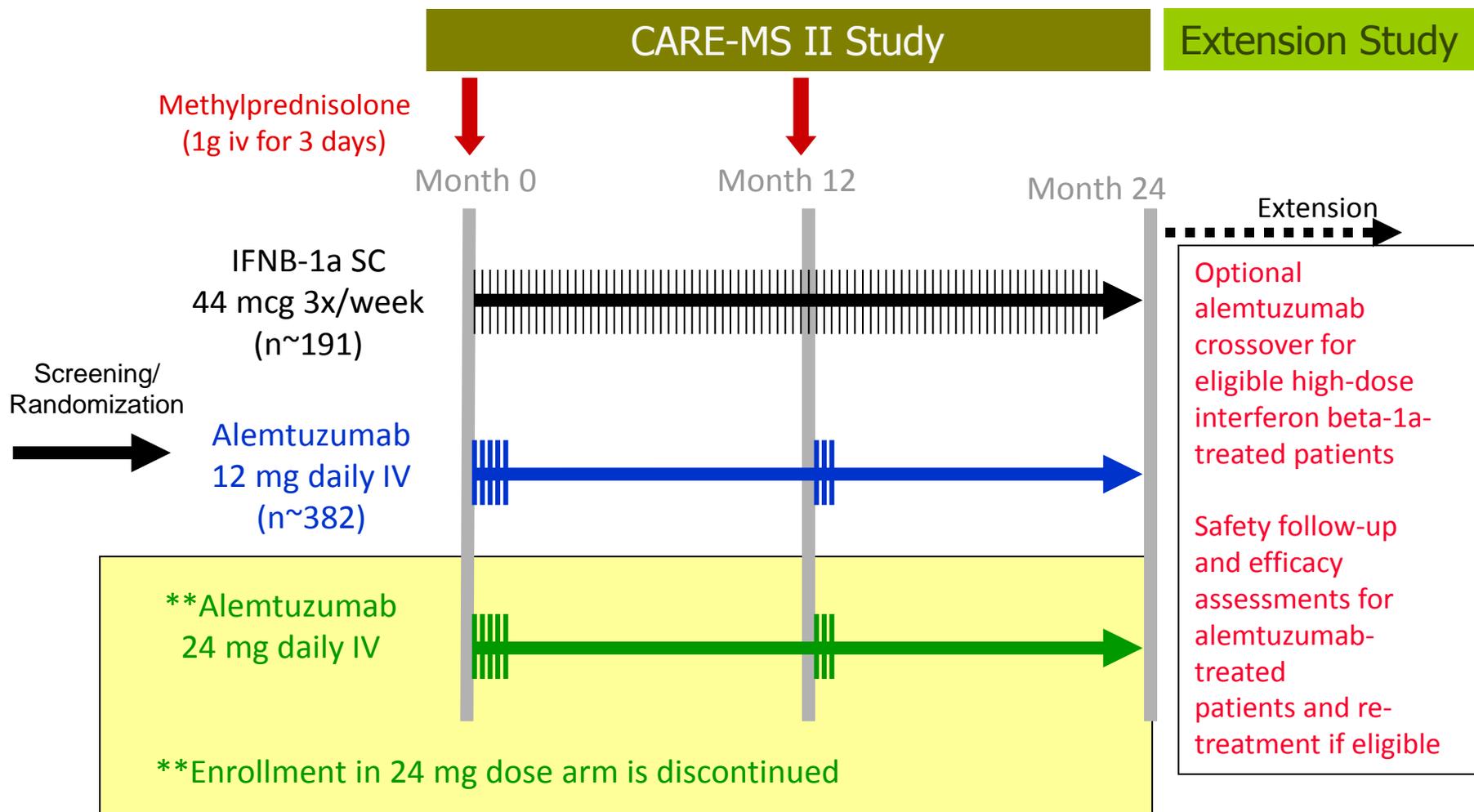
CARE-MSSM

- Phase 3 studies to confirm the results from phase 2 in a larger and broader population of patients with RRMS
 - **CARE-MS I**
in “treatment-naïve” MS patients
 - **CARE-MS II**
in MS patients clinically active on therapy

Study Scheme



Study Scheme



Randomization ratio is now 2:1, alemtuzumab:interferon beta-1a

Outcome Measures

- Co-primary outcome measures (same as in CARE-MS I)
 - Time to sustained accumulation of disability
 - Relapse rate

- Multiple secondary and tertiary outcome measures
 - For example: EDSS, MSFC, patient-reported outcomes, MRI, Sustained Reduction in Disability (SRD)

Summary

- Similar to CARE-MS I, CARE-MS II is designed to confirm the results from Phase 2 demonstrating that alemtuzumab is significantly more effective than high-dose IFNB-1a in suppressing MS relapses and slowing accumulation of disability in patients with RRMS
 - **CARE-MS II will enroll ~ 573** patients for primary efficacy analysis who have demonstrated disease activity during treatment with licensed MS therapies
 - Recruitment is ongoing in Europe, Australia, and North and Latin America
-

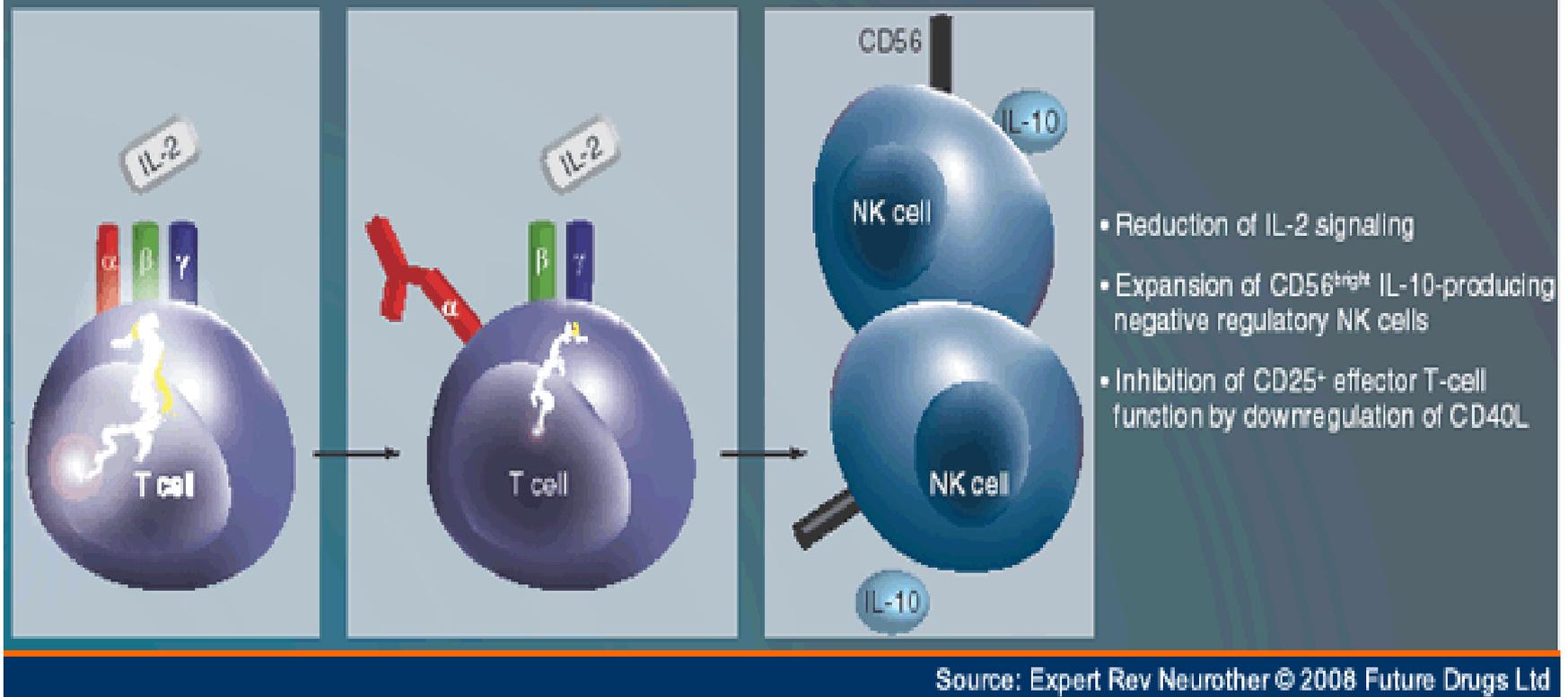


Daclizumab

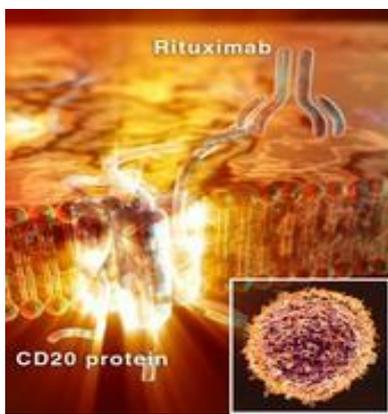
Anti-CD25 humanised monoclonal antibody

Daclizumab targets → *alfa* subunit of the high-affinity (IL)-2 cytokine receptor complex.





Modes of therapeutic daclizumab action in MS



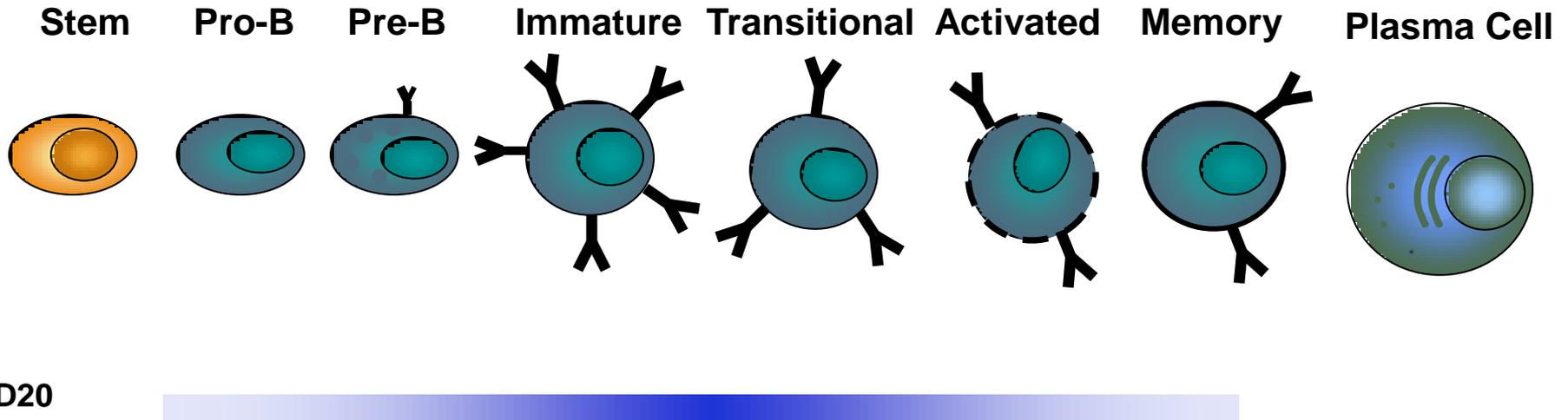
Rituximab



- **Rituximab is a human/murine chimeric monoclonal antibody, primarily used for treating non-Hodgkin's B-cell lymphoma**
- **It has also been used in the treatment of several autoimmune diseases (eg. R.A.)**
- **Rituximab selectively targets and depletes CD20+ B lymphocytes (pre-B and mature B cells)**

RITUXIMAB IN MS

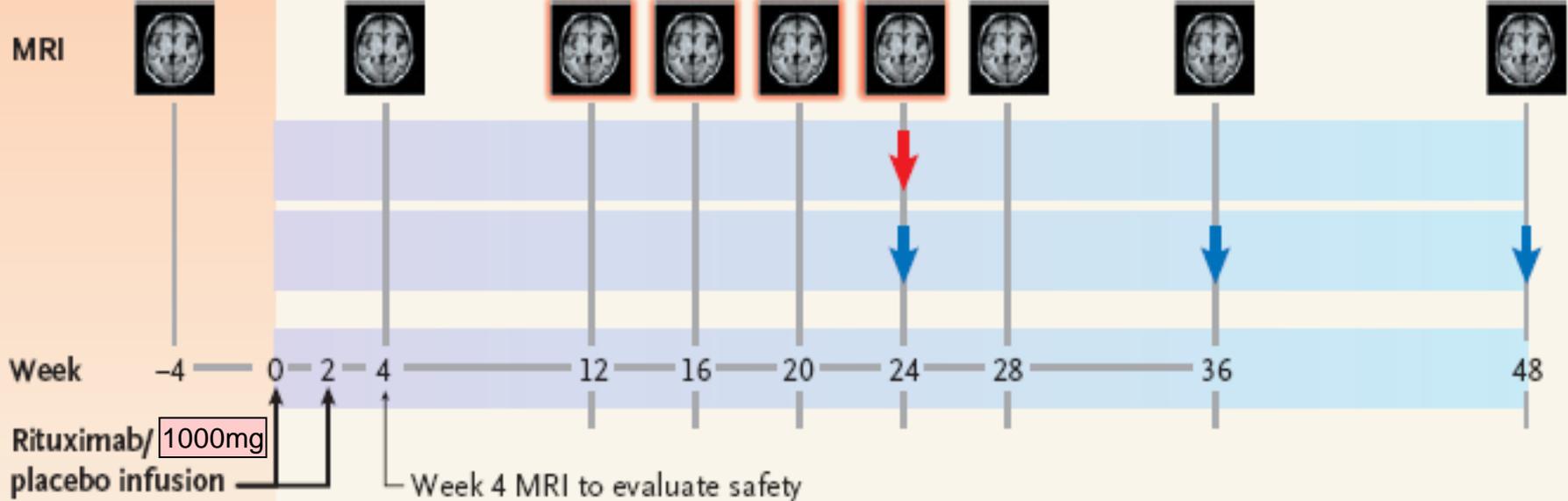
Chimeric Monoclonal antibody anti CD20



Screening (4 wk)

Treatment Period (48 wk)

Phase II, double blind, 48-week trial



RRMS: T.104
Rituximab: 69
Placebo: 35

Primary end point
↓ Total no. of gadolinium-enhancing lesions at wk 12, 16, 20, and 24

Secondary end points
↓ Proportion of patients with relapses, wk 0 to 24
New gadolinium-enhancing lesions
Lesion volume changes on T₂-weighted MRI, baseline to wk 24

Figure 1. Study Design.

Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive rituximab or placebo. They were hierarchically stratified according to study site, status with respect to previous treatment with interferon beta or glatiramer acetate (either no treatment or discontinuation of medication >6 months previously vs. treatment within the previous 6 months), and baseline disease severity according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score (≤ 2.5 vs. > 2.5). The EDSS is an ordinal scale ranging from 0 (normal neurologic examination) to 10.0 (death) in 0.5-step intervals.

The new anti-CD 20 mAbs

Ocrelizumab and Ofatumumab
are currently being tested
in Phase II

BMT

Switch a ISS
ISS+IMM
Natalizumab

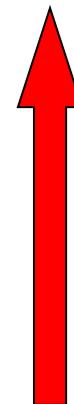
Switch a altri IMM (alte
dosi IFNs)

Immunomodulanti: IFNs, GA

Mitoxantrone / Ciclofosfamide, Natalizumab
altri ISS

Interferoni /
Glatiramer Acetate

Inizialmente
terapie meno
aggressive



Inizialmente
terapie più
aggressive

Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis

Gianluigi Mancardi, Riccardo Saccardi, 2008

Caratteristiche dei pazienti trattati

Decorso: *60-70% SP, 20% PP, 20% RR*

EDSS da 6 a 7

Durata di malattia: mediana 7 anni

Outcome a 3 anni

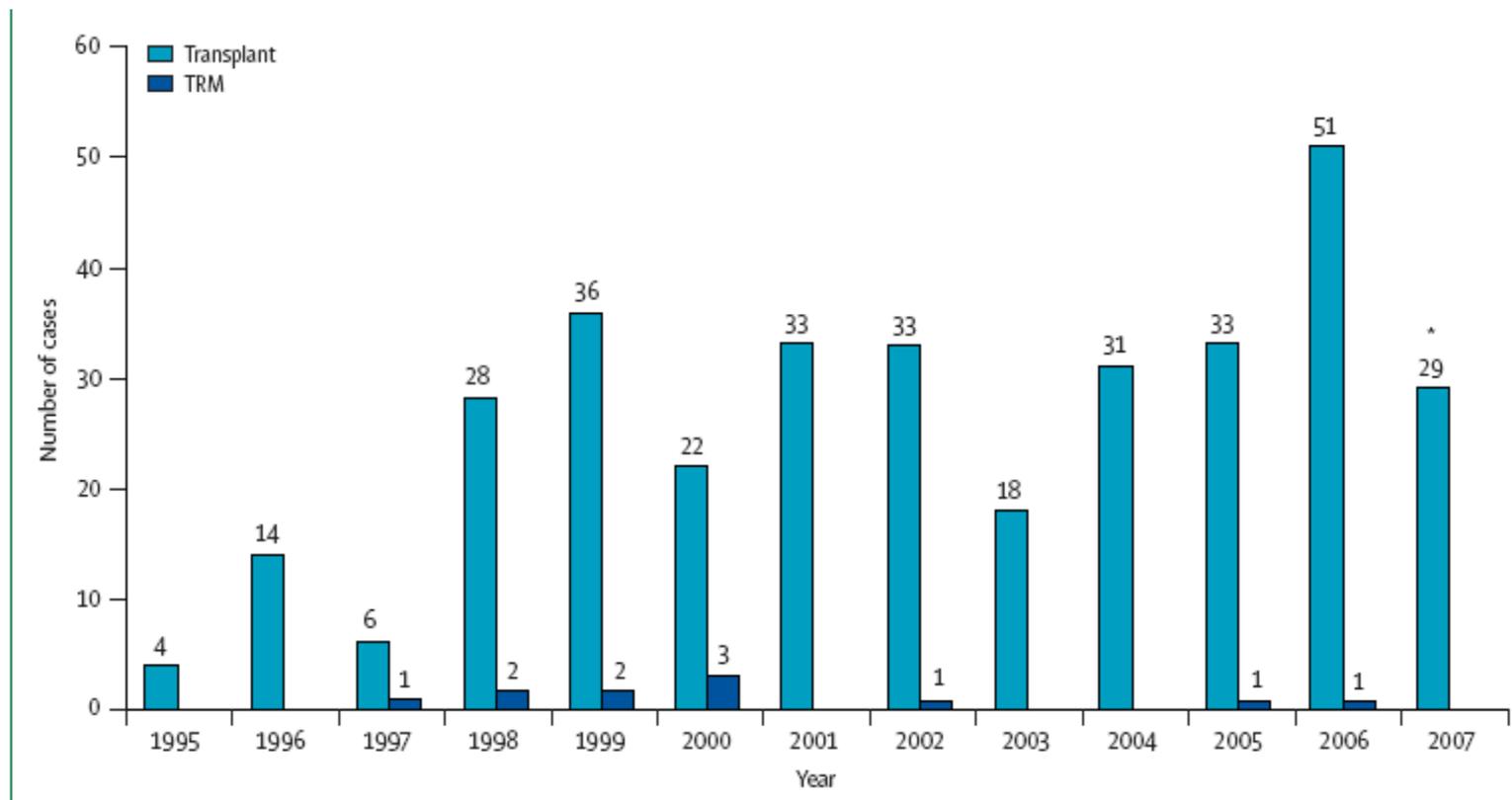
Non progressione nel 60-70% dei casi (EDSS stabile)

Stabili/migliorati dal 36% al 85%

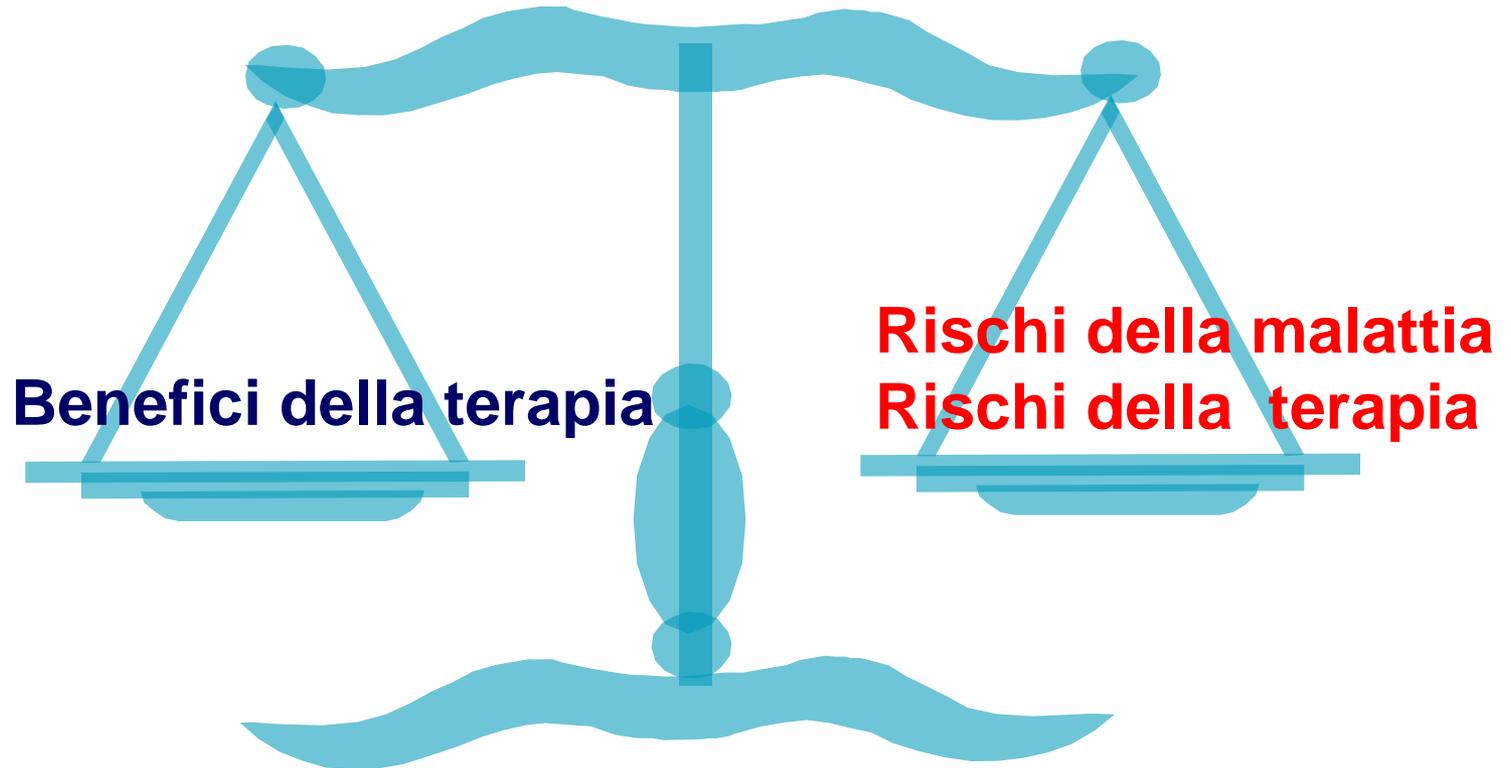
Riduzione consistente delle ricadute

MRI: scomparsa di lesioni attive (Gd+), riduzione nuove lesioni T2

Numero di casi trapiantati per anno

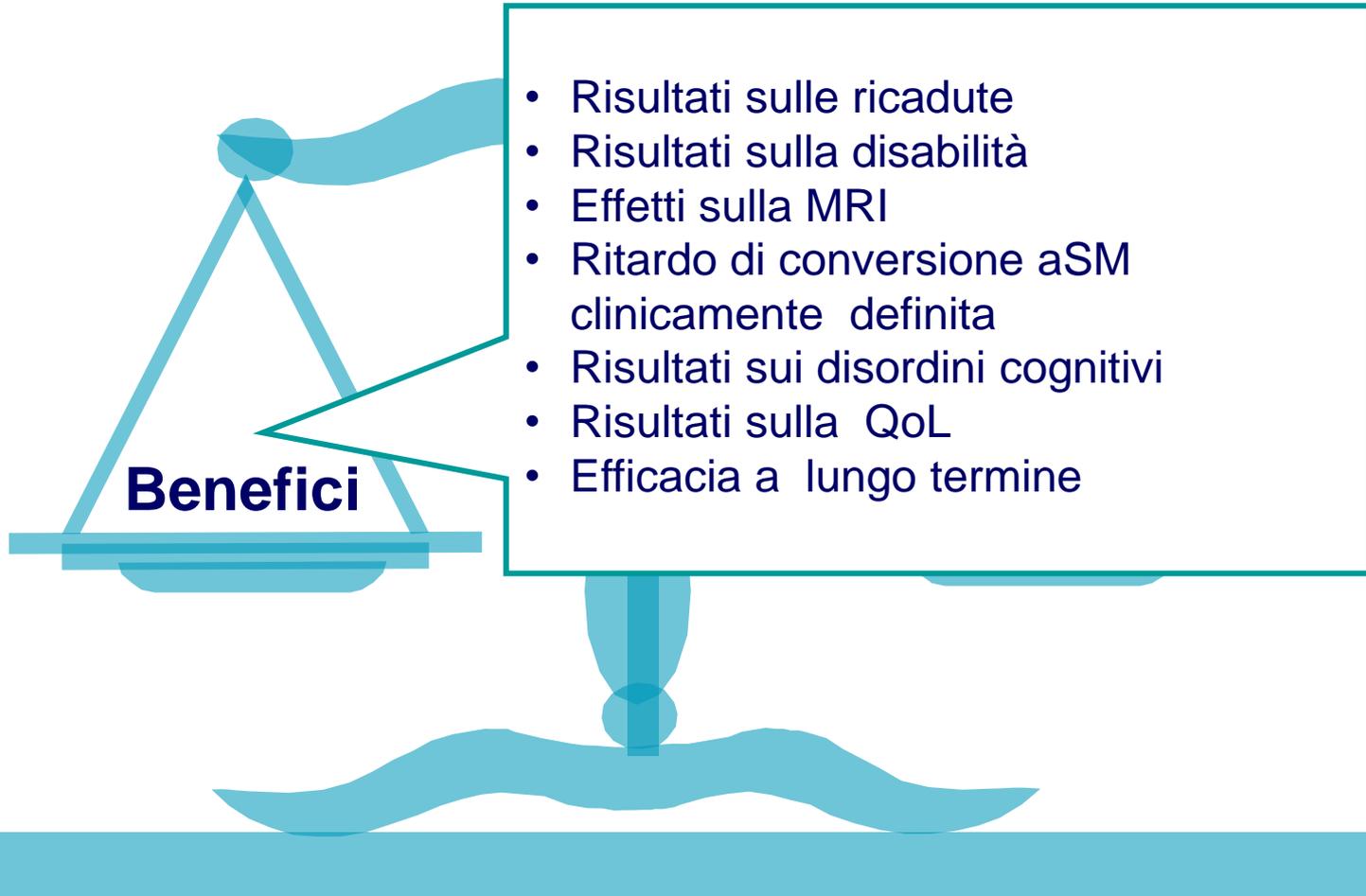


Terapie emergenti per la SM



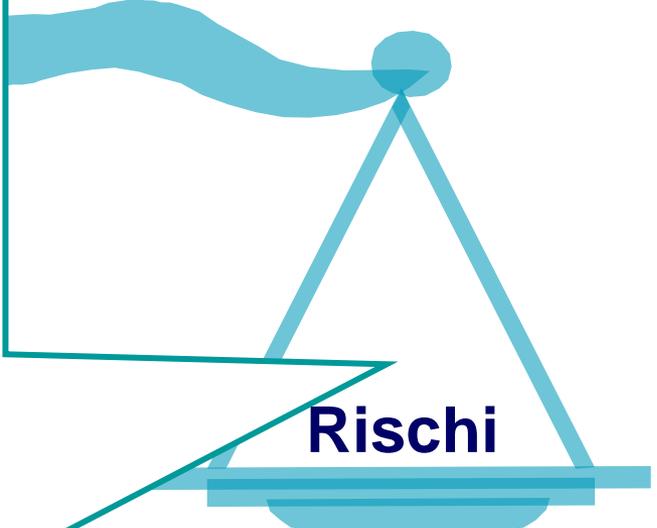
Quale potrebbe essere un risultato clinicamente significativo per il paziente?

I benefici...



I rischi ...

- Depressione
- Epatotossicità
- Linfopenia
- Gravidanza
- Non-aderenza
- Sintomi simil-influenzali
- Reazioni nella sede di iniezione
- Reazioni sistemiche
- PML
- Aumento del rischio di infezioni
- Neoplasie
- Insufficienza cardiaca
- **Altro**



Rischi

**Non esiste il trattamento ideale per tutti!
Ciascuna persona con SM necessita di
una terapia “su misura”, tenendo conto
di aspettative, effetti collaterali, rischi e
benefici**



**A tutt'oggi non esiste una terapia che guarisce la malattia, ma
sono disponibili farmaci in grado
di**

**modificare favorevolmente il decorso:
di ridurre l'attività di malattia
di prevenire/ritardare la progressione della disabilità
di migliorare la qualità di vita**

Considerazioni sulle terapie per la sclerosi multipla : evidenze, esperienza, e aspettative future.

In futuro, tecniche di farmacogenetica, proteomica, analisi microarray daranno nuove informazioni sul profilo individuale dei pazienti e aiuteranno a rispondere a specifici quesiti terapeutici:

1. **Quale è il miglior trattamento per una specifica persona ?**
2. **Quale paziente richiede regimi di trattamento intensivi, combinazione di farmaci per ottimizzare il controllo della malattia?**
3. **Quale è la dose specifica più appropriata per quello specifico paziente?**
4. **Quale paziente sarà predisposto allo sviluppo di eventi avversi legati ai farmaci**

EM Froman e al, 2005
