

Co wiemy o patogenezie SM i jak przekłada się to na efekty leczenia?

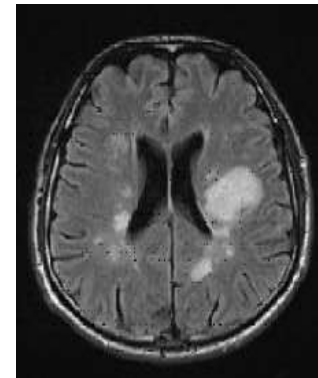
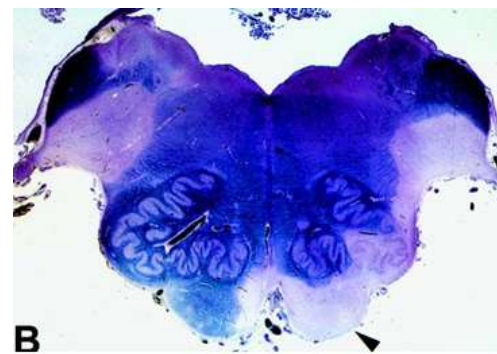
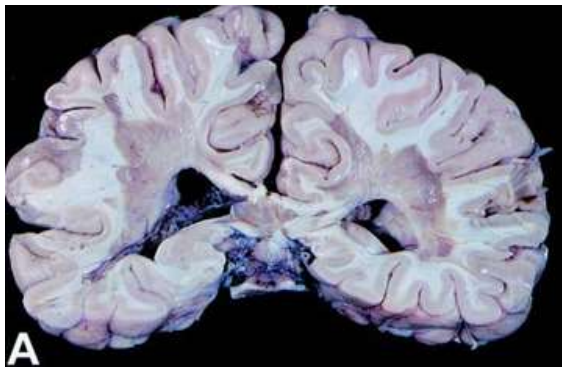
Terapie immunoselektywne i immunosupresyjne – wybrane aspekty

Alicja Kalinowska


Katedra i Klinika Neurologii
Zakład Neurochemii i Neuropatologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

SM: definicja

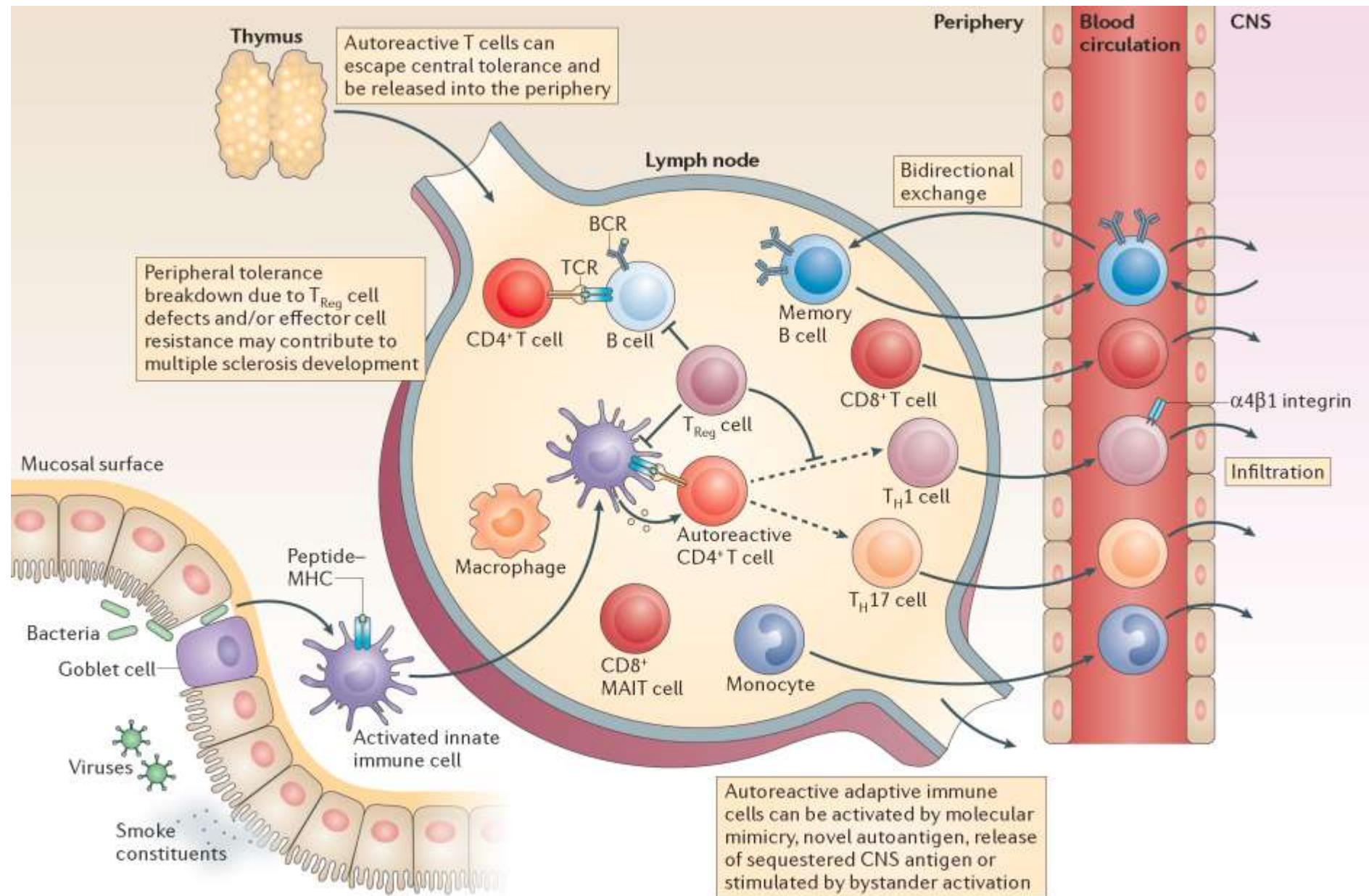
- ▶ Stwardnienie rozsiane to uwarunkowana wieloczynnikowo, zapalno-zwyrodnieniowa choroba OUN, charakteryzująca się defektem mechanizmów naprawczych (neuroprotekcja) oraz regulatorowych (immunoregulacja).



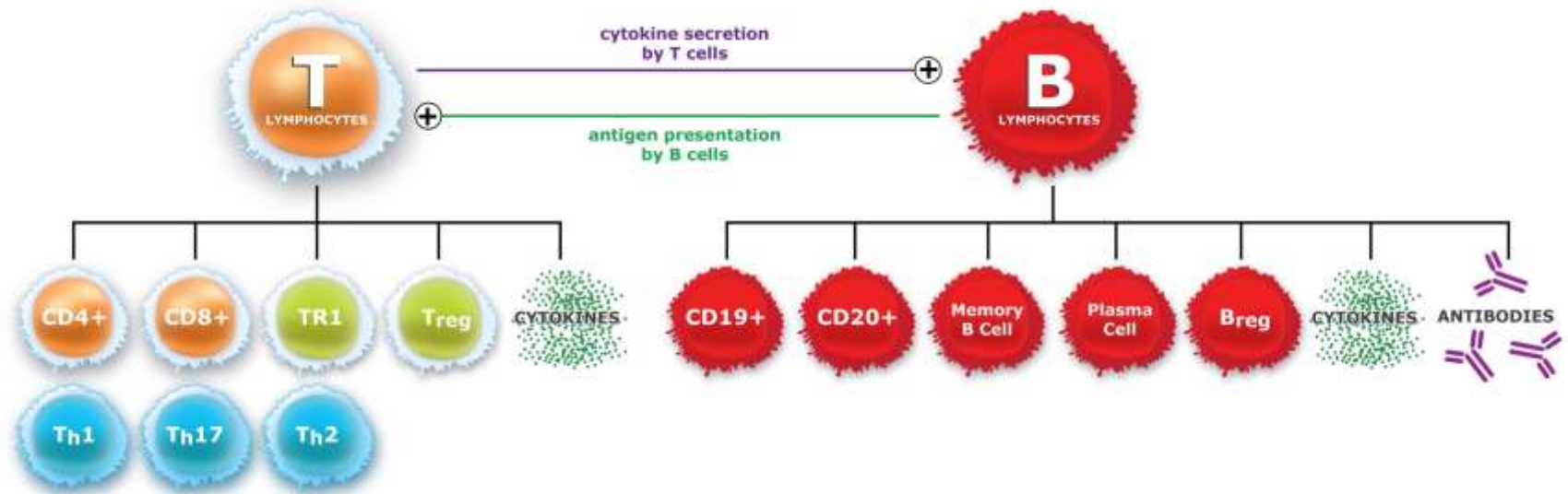
Ryzyko zachorowania na SM

- ▶ 30% – czynniki genetyczne (> 100 różnych regionów; większość genów kandydackich ma związek z immunologią)
 - ▶ 70% – czynniki środowiskowe
- 

Patofizjologia SM: koncepcja dysregulacji immunologicznej



Limfocyty i cytokiny odgrywają główną rolę w prawidłowych procesach immunologicznych i w stwardnieniu rozsianym



Prawidłowe procesy immunologiczne

- Odporność na infekcje
- Zwalczanie nowotworów

Swann JB, Smyth MJ. *J Clin Invest* 2007;117:1137-1146

Healthy

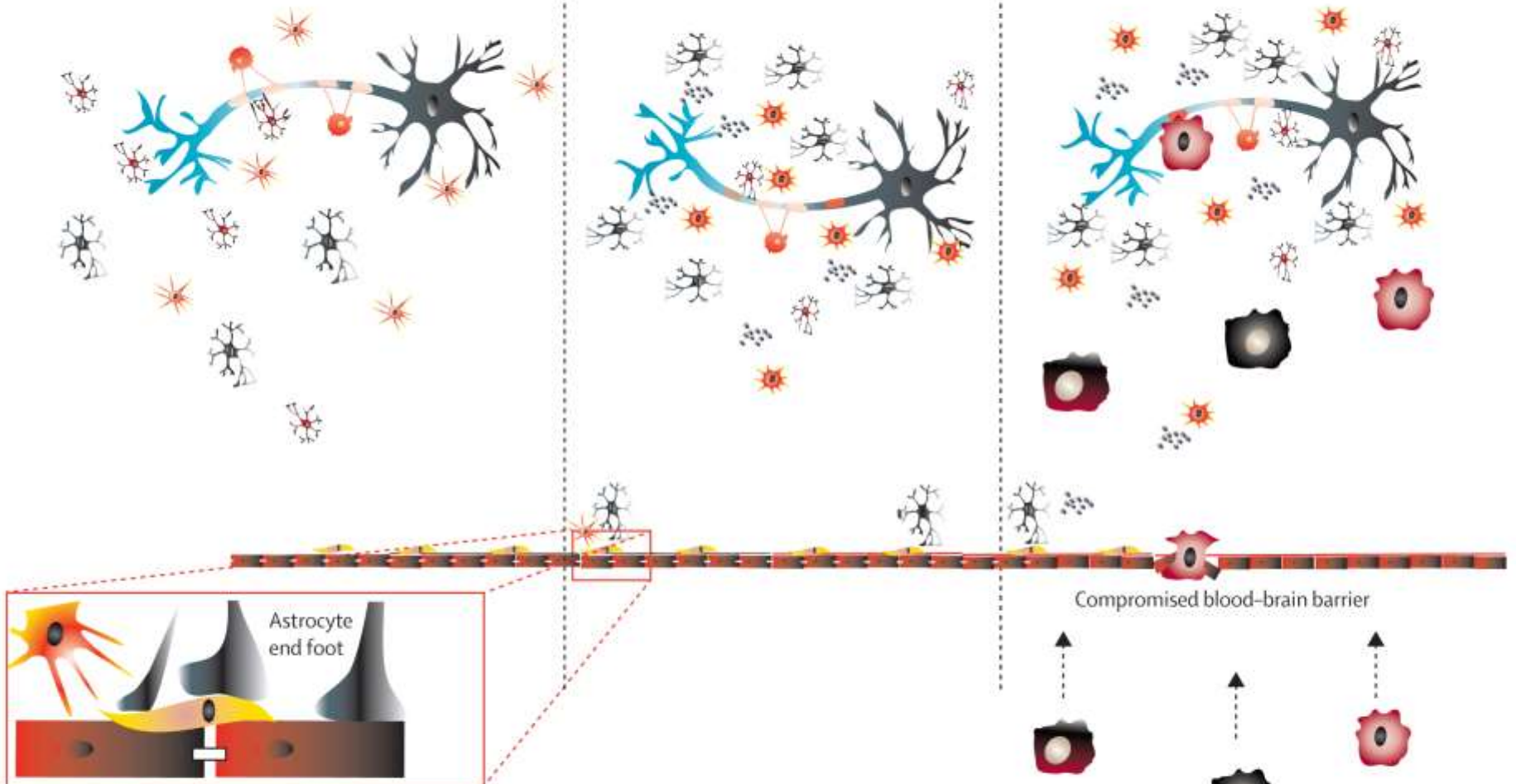
Neuroinflammation

Neurodegeneration or reactive glia

Autoimmunity or leucocyte invasion

Astrogliosis











Astrogliosis



Astrocyte end foot

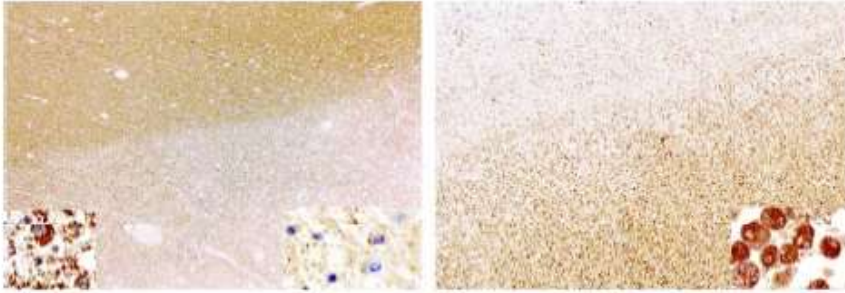
Tight junctions

Compromised blood-brain barrier

- | | | | |
|--|--|--|--|
|  Monocytes |  Resting microglia |  Astrocytes |  Inflammatory mediators |
|  T lymphocytes |  Reactive microglia |  Oligodendrocytes |  Endothelial cells |
|  B lymphocytes |  NG2 cells |  Pericytes | |

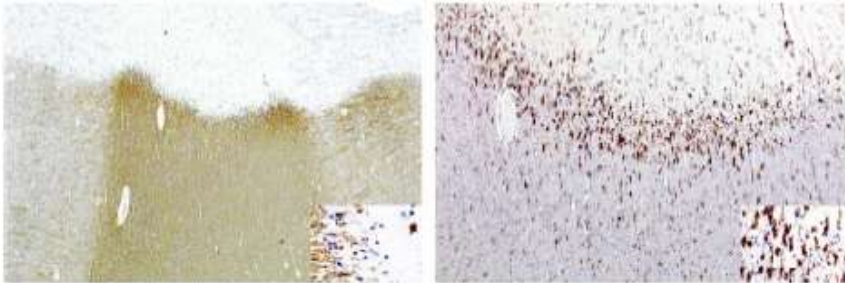
Rodzaje plak w SM

ACTIVE PLAQUES



Makrofagi obładowane mieliną

SMOULDERING PLAQUES



Niekatywne centrum plaki, aktywny brzeg (aktywowany mikroglej)

INACTIVE PLAQUES



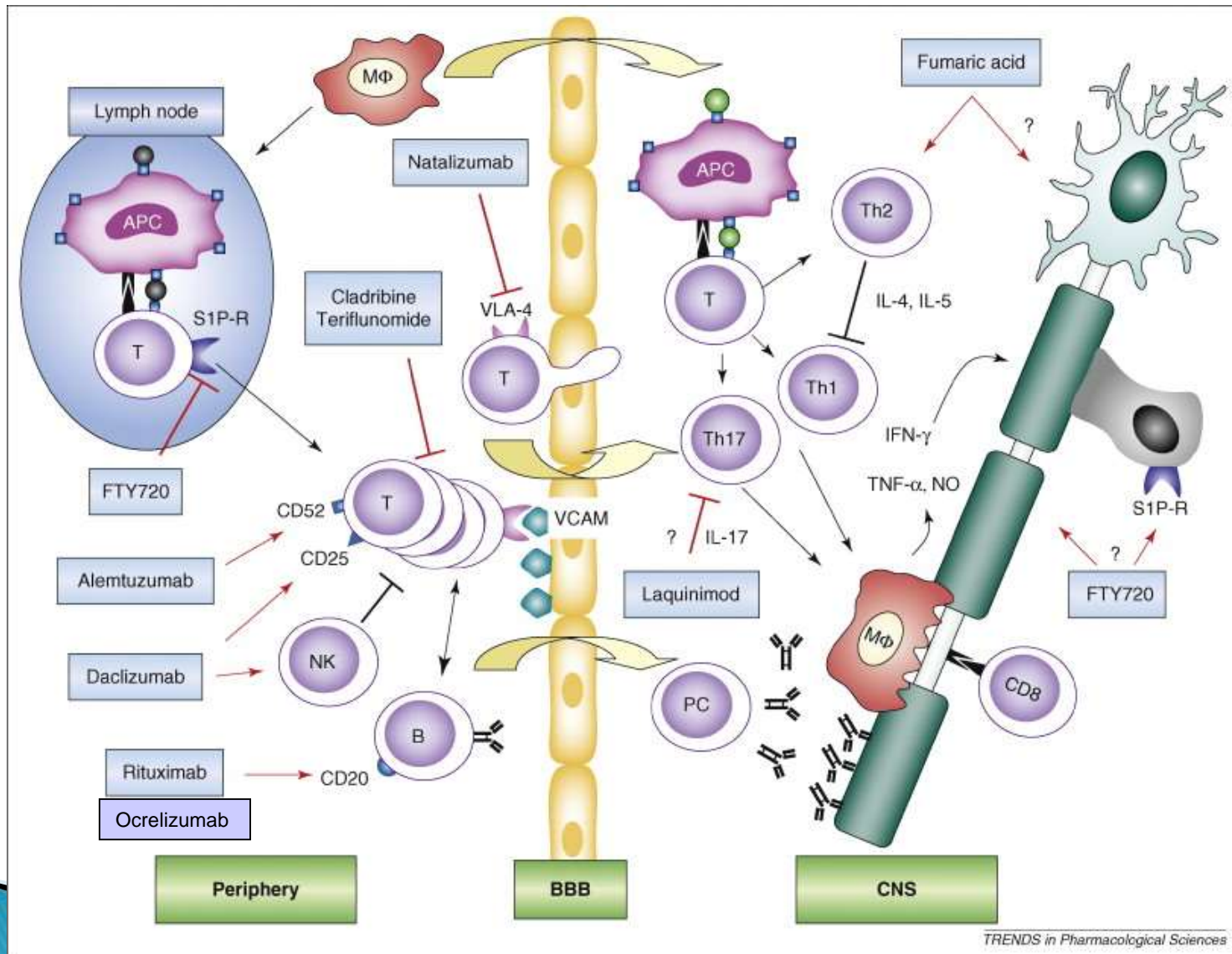
Ostro odgraniczone, pojedyncze lub brak makrofagów/aktywowanego mikrogleju

REMYELINATING PLAQUES



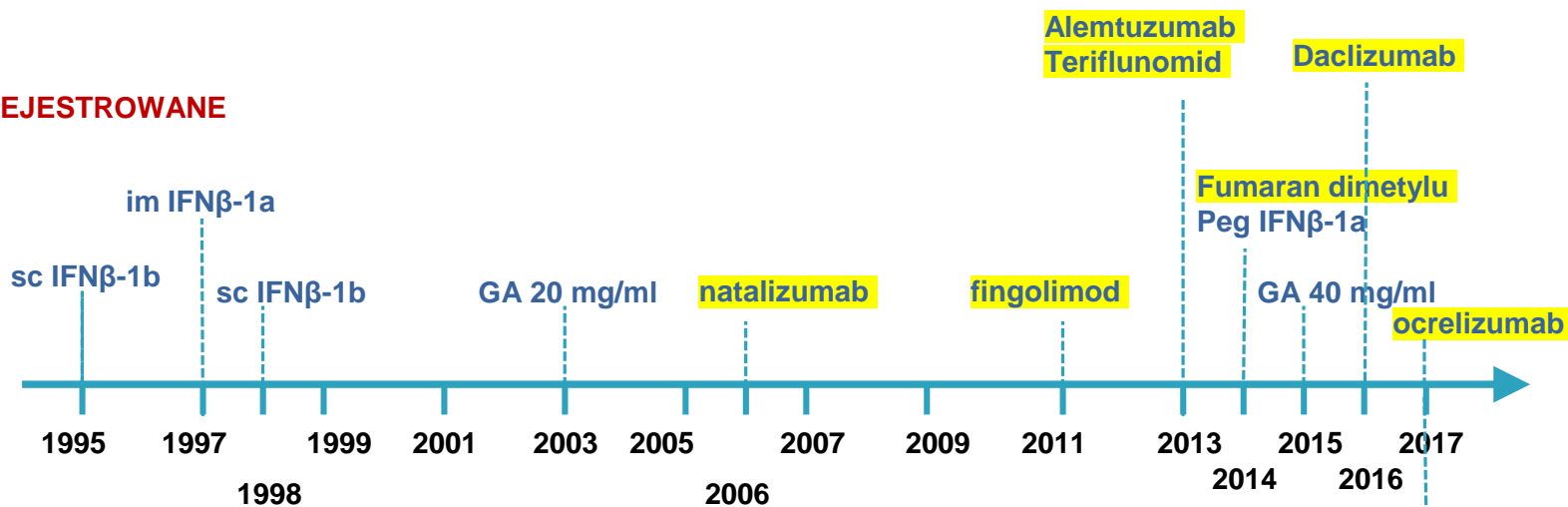
Ostro odgraniczone, pełna remielinizacja, glioza

Leczenie immunomodulujące w SM



Immunoterapia w SM: kiedyś i teraz

ZAREJESTROWANE



NIEZAREJESTROWANE

Rodzaje immunoterapii w SM

Table 1 Characteristics of the five distinct types of immunotherapy for treatment of multiple sclerosis [18,20,115–117]

Characteristic	Immunomodulation	General immunosuppression	Immune-selective intervention – blockade type	Immune-selective intervention – sequestering type	Immune-selective intervention – depleting type
Representative class member/s	Interferon- β , glatiramer acetate, dimethyl fumarate, teriflunomide	Mitoxantrone, cyclophosphamide	Natalizumab	Fingolimod	Alemtuzumab
Mechanism of action	Pleotropic, net anti-inflammatory effect	Unspecified inhibition of cell proliferation	Specific inhibition of cell migration via integrin blockade	Sequesters autoreactive lymphocytes in lymph nodes and has a direct effect on CNS cells	Specific on lymphocytes
Efficacy	Moderate	Good	High	Good	High
Effect on immune competence	None in general, although possible with dimethyl fumarate	Given	No general immunocompromise but increased risk of JC virus infection	No general immunosuppression but increased risk of primary infection with herpes viruses	Given
Sustainability	None	Minimal	None	None	High
Reversibility	Full	Accumulation in the body; impact on immune system is quantitatively reversible	Full	Full	Sustained change in the immune repertoire results in long-term efficacy, but with an increase in other autoimmune phenomena

Rodzaje immunosupresji w SM

ciągła/długoterminowa	pulsacyjna/krótkoterminowa
<p>1. Ryzyko rośnie z czasem leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none">- zwiększone ryzyko PML- zwiększone ryzyko infekcji oportunistycznych- zwiększone ryzyko wtórnego nowotworzenia <p>2. żywe szczepionki przeciwwskazane</p>	<p>1. Ryzyko krótkoterminowe:</p> <ul style="list-style-type: none">- niskie ryzyko PML- niskie ryzyko infekcji oportunistycznych- niskie ryzyko wtórnego nowotworzenia <p>2. żywe szczepionki dozwolone</p>

Rodzaje immunoterapii w SM

ciągła	pulsacyjna
<ol style="list-style-type: none">1. Efekt odwracalny2. Skuteczność zróżnicowana3. Ryzyko kumuluje się z czasem4. Możliwy ciężki nawrót choroby5. Stan wolny od choroby bez leczenia mało prawdopodobny <p>Interferony, octan glatirameru, Dimetyl fumaranu, teriflunomid Fingolimod, natalizumab, daclizumab</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Efekt trwały2. Skuteczność wysoka –bardzo wysoka3. Ryzyko nie kumuluje się z czasem4. Rzadko ciężki nawrót choroby5. Efekt długofalowy (możliwy stan wolny od aktywności choroby) <p>Mitoksantron Alemtuzumab Kladrybina Przeszczep szpiku Anty-CD20 (?)</p>

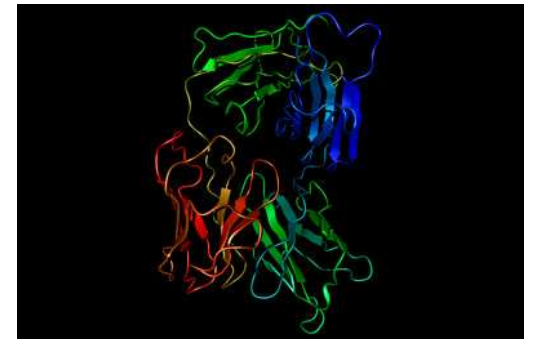
Leki immunoselektywne i immunosupresyjne *

- ▶ Alemtuzumab
- ▶ Natalizumab
- ▶ Fingolimod
- ▶ Daclizumab
- ▶ Ocrelizumab
- ▶ Kladrybina

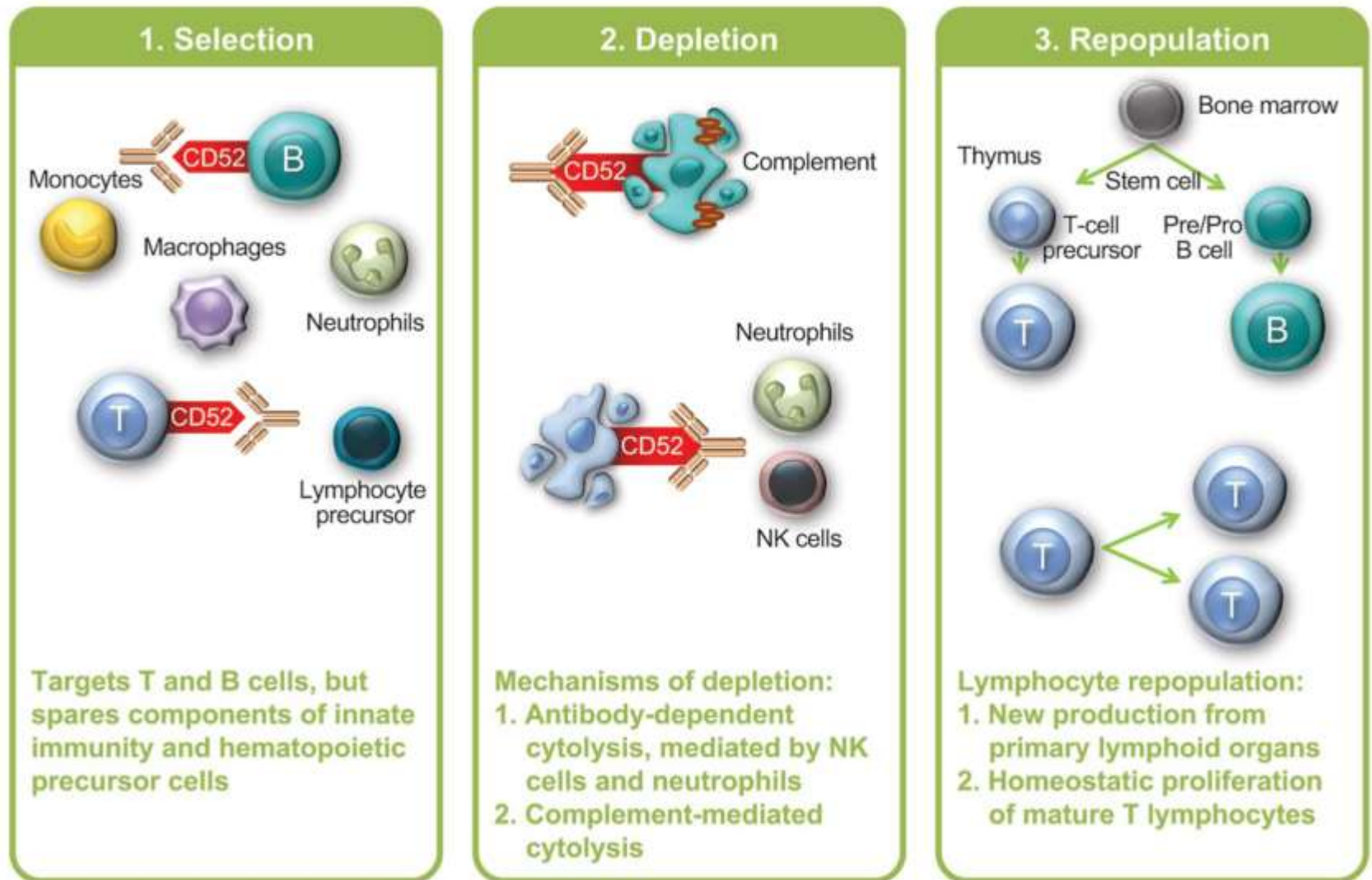
* Spośród leków zarejestrowanych i bliskich rejestracji

Alemtuzumab

- Humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD52 (limfocyty B i T, a także monocyty, tymocyty, makrofagi)
- Repopulacja pozwala na przywrócenie równowagi w układzie immunologicznym, zmieniając proporcje komórek w kierunku mniej autoreaktywnego fenotypu
- Redukcja częstości rzutów rzędu 49% (względem IFN beta)

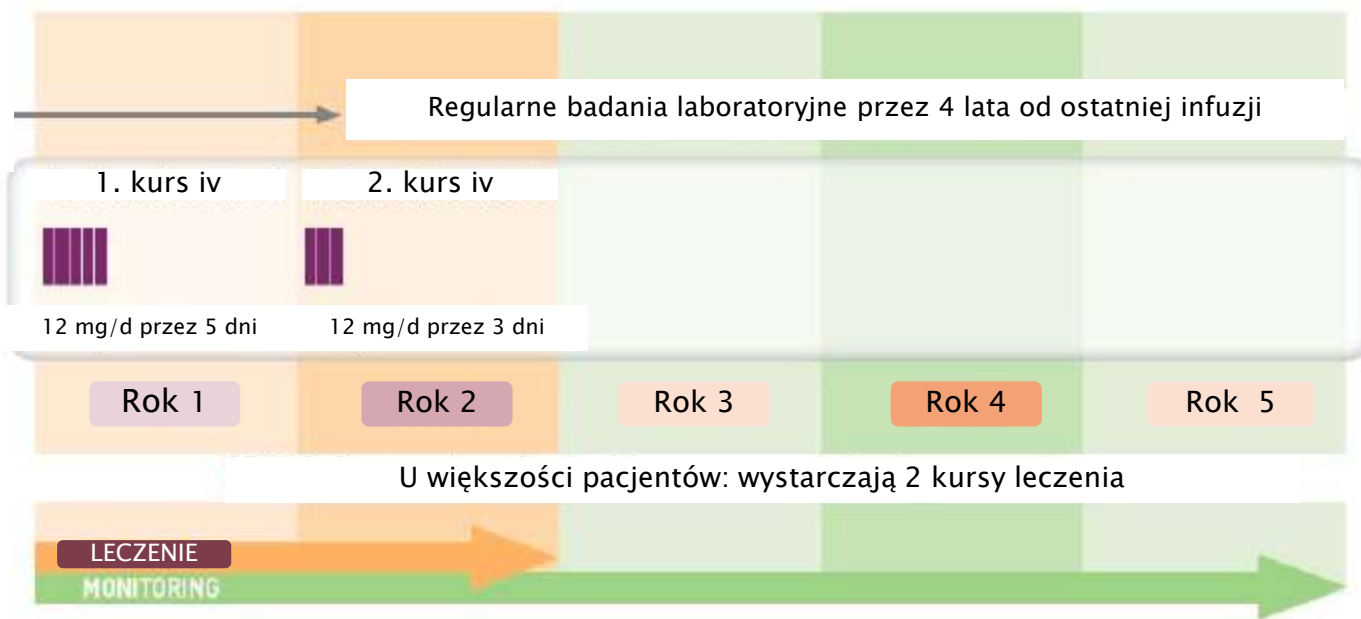


Mechanizm działania alemtuzumabu



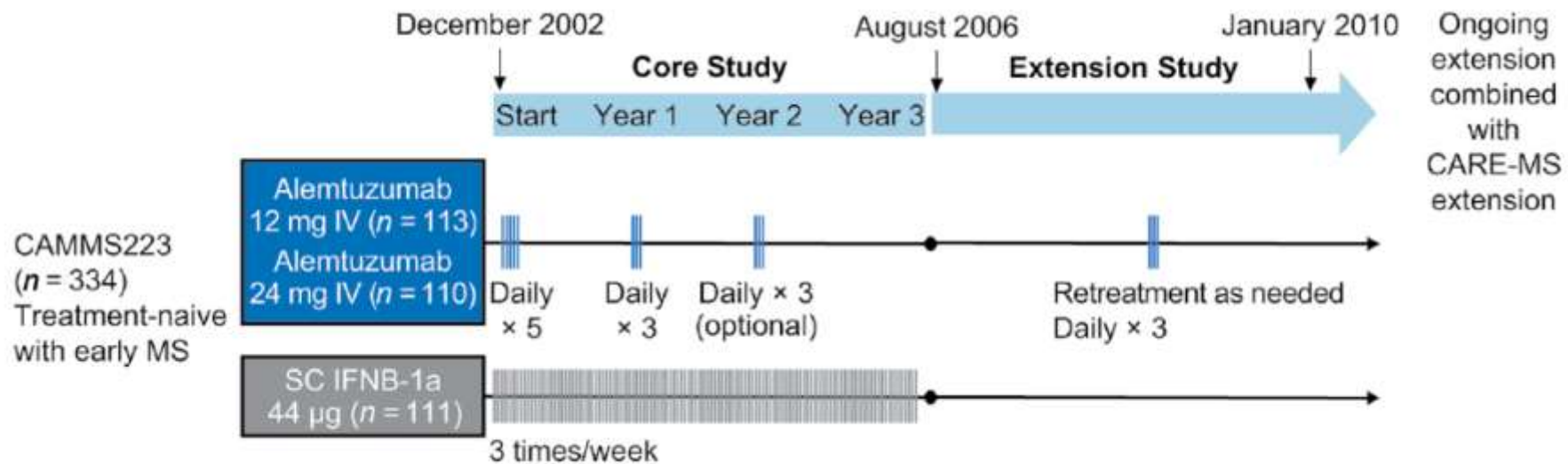
Alemtuzumab: dawkowanie

Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem terapii



Premedykacja: 1.0 g metyloprednizolonu przez 1-e 3 dni kursu
leki p-histaminowe i/lub p-gorączkowe
acyklowir 200 mg 2x/dobę od 1 dnia kuracji
i przez miesiąc po jej zakończeniu

Alemtuzumab: badanie II fazy



Alemtuzumab: badania III fazy

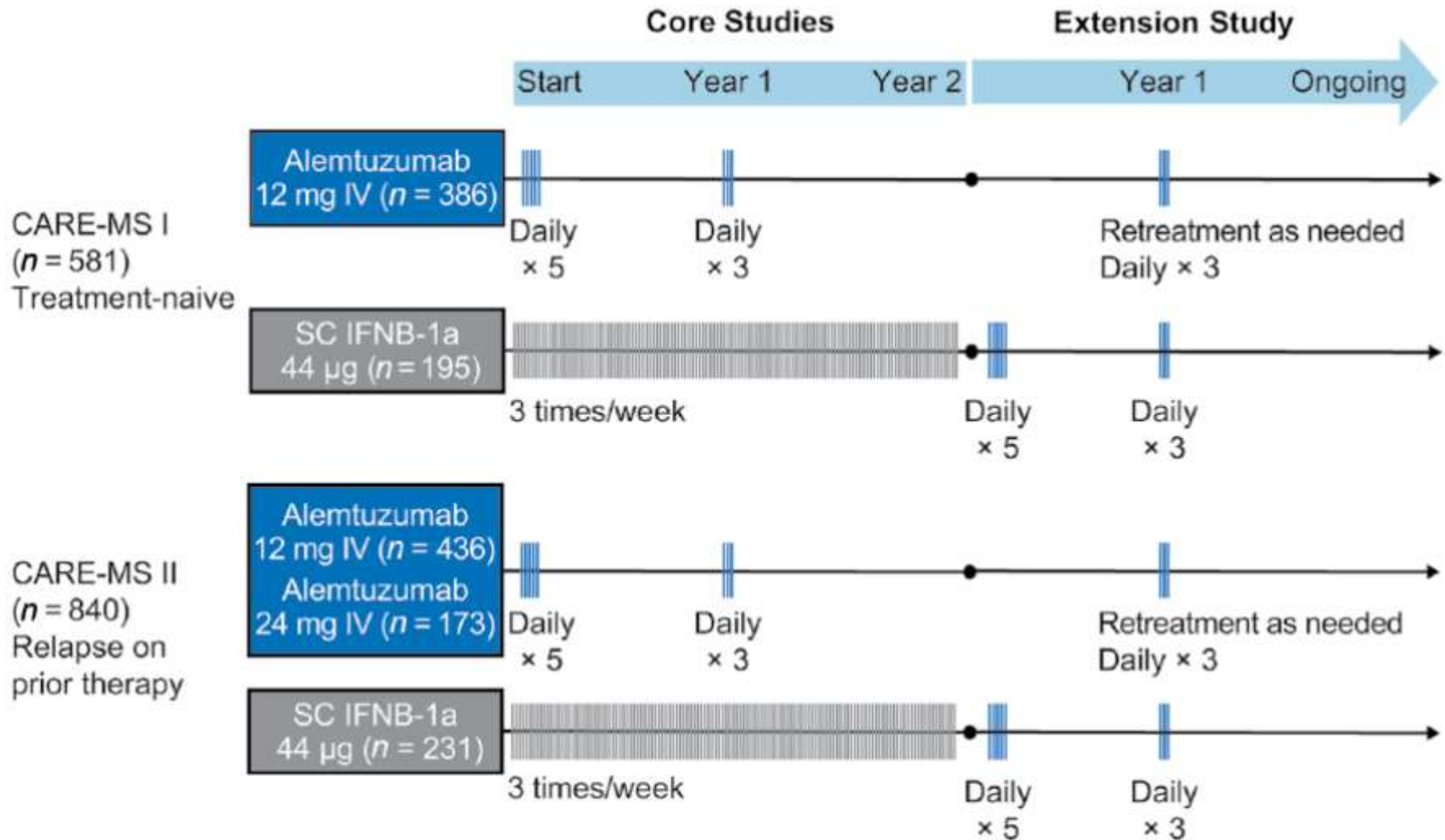


Table 2 Overview of the key endpoints from the alemtuzumab clinical trial program

	CAMMS223 extension [13, 20]		CARE-MS I [8, 11, 17, 18, 33, 34]		CARE-MS I extension [8, 17, 18]	CARE-MS II [7, 12, 17, 19, 35]		CARE-MS II extension [7, 19]
	5-year data		Study duration: 2 years		Year 4	Study duration: 2 years		Year 4
	SC IFN β -1a 44 μ g TIW	Alemtuzumab 12 mg/day	SC IFN β -1a 44 μ g TIW	Alemtuzumab 12 mg/day	Alemtuzumab 12 mg/day	SC IFN β -1a 44 μ g TIW	Alemtuzumab 12 mg/day	Alemtuzumab 12 mg/day
Patients entering study, <i>N</i>	111	112	187	376	349	202	426	393
Clinical endpoints								
ARR	0.35	0.12	0.39	0.18	0.14	0.52	0.26	0.23
ARR relative reduction (alemtuzumab vs. SC IFN β -1a), %	66 ($p < 0.0001$)		55 ($p < 0.0001$)			49 ($p < 0.0001$)		
Relapse-free patients, ^a %	41	68	59	78 ($p < 0.0001$)	87	47	65 ($p < 0.0001$)	79
Patients with 6-month CDW, ^b %	38	16	11	8	17 (years 0–4)	21	13	24 (years 0–4)
CDW relative risk reduction (alemtuzumab vs. SC IFN β -1a), %	69 ($p = 0.0005$)		30 ($p = 0.22$) ^b			42 ($p = 0.0084$)		
Patients with 6-month CDI, ^a %	N/A	N/A	27 ^c	23 ($p = 0.5192$) ^c	30 (years 0–4)	13	29 ($p = 0.0002$)	41 (years 0–4)
Mean change in EDSS score from baseline	0.46	-0.15 ($p = 0.0056$)	-0.14	-0.14 ($p = 0.97$)	-0.09 (years 0–4)	0.24	-0.17 ($p < 0.0001$)	0.00 (years 0–4)
MRI endpoints								
Gd ⁺ lesion free, %			81	93 ($p < 0.0001$)	87	78	91 ($p < 0.0001$)	89
New/enlarging T ₂ lesion free, %			60	78 ($p < 0.0001$)	71	48	76 ($p < 0.0001$)	70
New T ₁ hypointense lesion free, %			82	93 ($p = 0.0001$)	85	74	93 ($p < 0.0001$)	86
MRI activity free, ^d %			59	77 ($p < 0.0001$)	70	47	76 ($p < 0.0001$)	70
Brain volume change								
Median BPF change, % (95% CI)			-1.49	-0.87 ($p < 0.0001$) (years 0–2)	-1.134 ^c (years 0–4)	-0.81	-0.62 ($p = 0.0012$) (years 0–2)	-0.882 ^c (years 0–4)
Reduction in rate of brain volume loss, %				42			24	
Disease-free survival								
Patients with NEDA, ^e %			27	39	60	14	32	55

Table 2 continued

	CAMMS223 extension [13, 20]		CARE-MS I [8, 11, 17, 18, 33, 34]		CARE-MS I extension [8, 17, 18]	CARE-MS II [7, 12, 17, 19, 35]		CARE-MS II extension [7, 19]
	5-year data		Study duration: 2 years		Year 4	Study duration: 2 years		Year 4
	SC IFNβ-1a 44 µg TIW	Alemtuzumab 12 mg/day	SC IFNβ-1a 44 µg TIW	Alemtuzumab 12 mg/day	Alemtuzumab 12 mg/day	SC IFNβ-1a 44 µg TIW	Alemtuzumab 12 mg/day	Alemtuzumab 12 mg/day
Odds ratio			1.75 (<i>p</i> = 0.006)			3.03 (<i>p</i> < 0.0001)		–
Retreatment								
Patients not requiring retreatment, %	N/A	94%	N/A	N/A	74	N/A	N/A	68

ARR annualized relapse rate, BPF brain parenchymal fraction, CI confidence interval, CDI confirmed disability improvement, CDW confirmed disability worsening, EDSS Expanded Disability Status Scale, Gd⁺ gadolinium-enhancing, IFN interferon, MRI magnetic resonance imaging, N/A not applicable, NEDA no evidence of disease activity, SC subcutaneous, TIW three times per week

^a Kaplan–Meier estimates

^b When CAMMS223 and CARE-MS I data were pooled, a significant reduction in risk of 6-month CDW (50%, *p* = 0.0029), as well as ARR (56%, *p* < 0.0001) was observed, when compared with SC IFNβ-1a [36]

^c Sanofi Genzyme, data on file

^d MRI activity-free was defined as the absence of both Gd⁺ lesions and new or enlarging T₂-hyperintense lesions; clinical disease activity-free was defined as the absence both of relapses and 6-month CDW [8]

^e Pre-specified tertiary endpoint in CARE-MS I and II. NEDA was defined as patients who were MRI and clinically disease free [8]. NEDA values are per year. For CARE-MS II, the denominator for the percentage of patients with each type of event is the total number of patients with MRIs performed at the given time point (Sanofi Genzyme, data on file)

Alemtuzumab: działania niepożądane

- ryzyko rozwoju innych chorób autoimmunologicznych (ch. Graves-Basedowa, Hashimoto u 36%; idiopatyczna plamica małopłytkowa u 1%; kłębuszkowe zapalenie nerek u 0.3%)
- tzw. infusion-associated reactions
- częstsze infekcje

Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts

Thomas Berger¹ · Irina Elovaara² · Sten Fredrikson³ · Chris McGuigan⁴ · Lucia Moiola⁵ · Kjell-Morten Myhr⁶ · Celia Oreja-Guevara⁷ · Igor Stollárov⁸ · Uwe K. Zettl⁹

Recommendations for Alemtuzumab Use in Clinical Practice

Table 7 Risk management program and mitigation strategy [30, 86]

	Mitigation strategy and planned actions					
	Prior to treatment	Every month	Every 3 months	Education	Routine PV	PASS
Identified risks						
ITP ^a	×	×		×	×	×
Test: CBC with differential						
Nephropathies ^a	×	×		×	×	×
Tests: serum creatinine levels, urinalysis with microscopy						
Thyroid event ^a	×		×	×	×	×
Test: thyroid function (TSH levels)						

ITP: generally responded to first-line treatment promptly

Nephropathies: no cases recorded in phase III studies (one membranous glomerulonephritis in the extension)

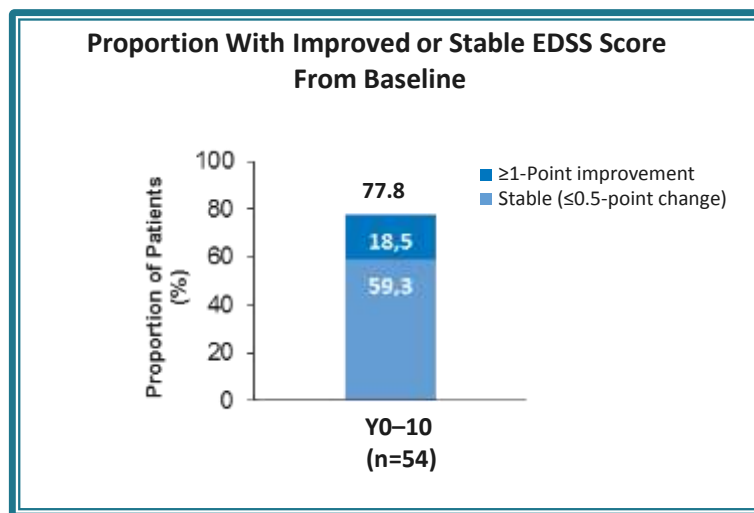
Thyroid events: managed with conventional medications/treatment; surgery was rare (one patient underwent splenectomy during CARE-MS II extension)

CBC complete blood count, ITP immune thrombocytopenic purpura, PASS Post-Authorization Safety Study, PV pharmacovigilance, TSH thyroid-stimulating hormone

^a Safety monitoring and education for early detection, proposed to continue for 48 months after last alemtuzumab infusion

Efekt alemtuzumabu jest długotrwały

- ▶ Z badania CAMMS223:
 - 33% pacjentów otrzymało tylko 2 kursy leczenia w czasie 10 lat obserwacji
 - Spośród 39 pacjentów otrzymujących > 2 kursy 43.3% otrzymała jedynie 3 kursy

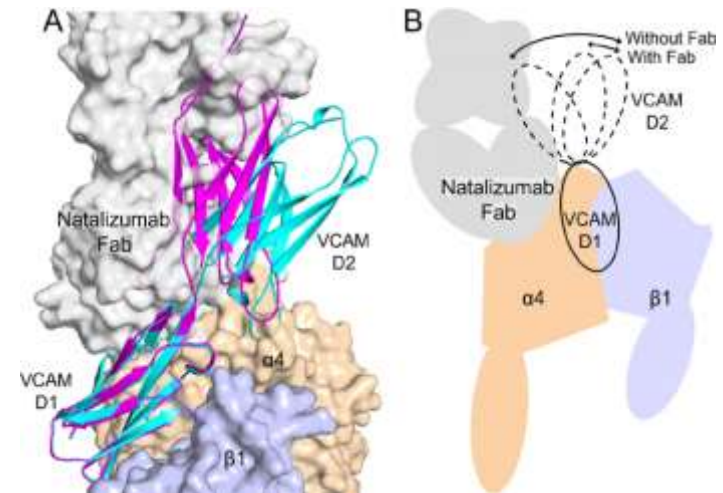


Alemtuzumab: NEDA

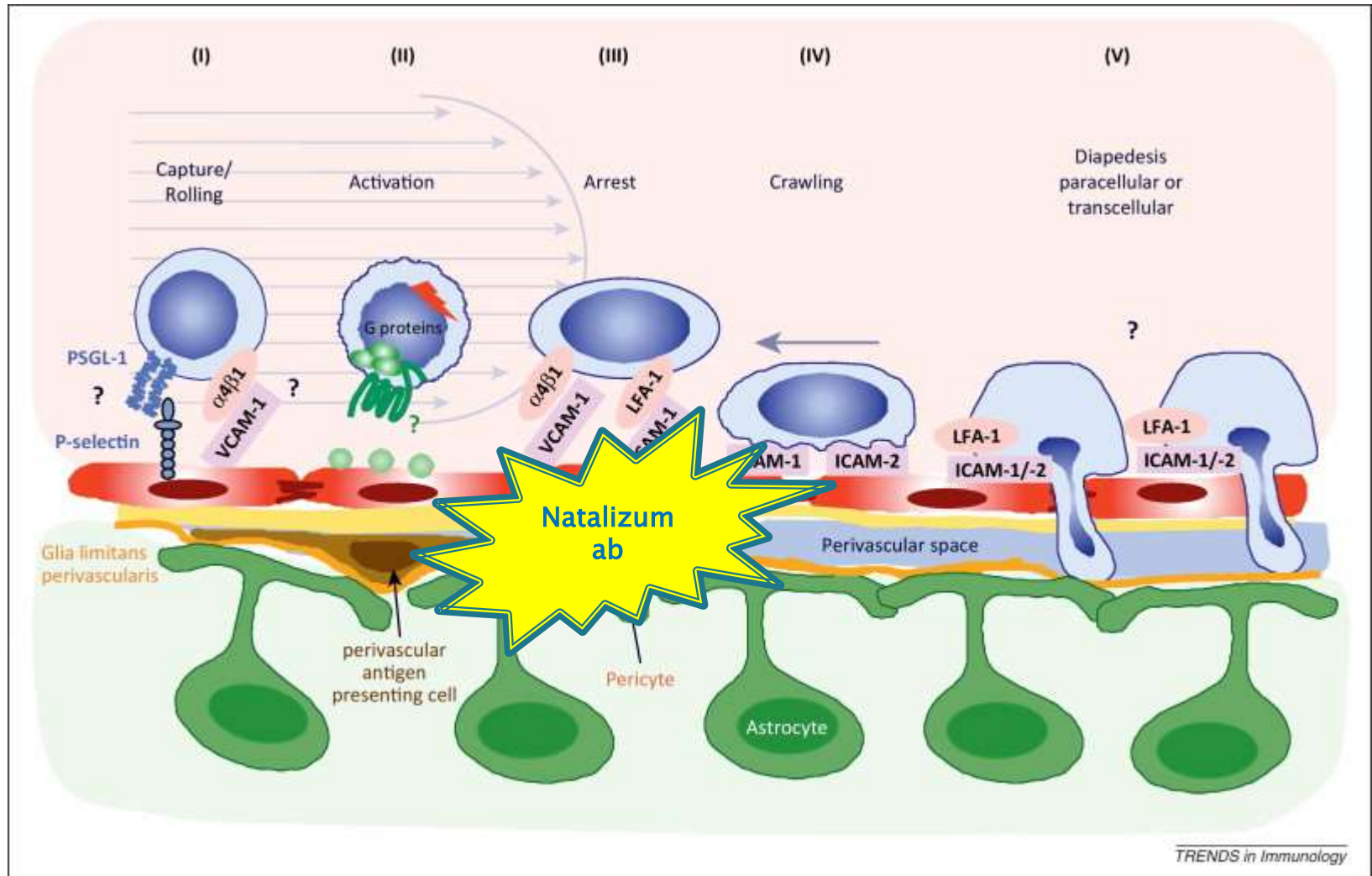
- ▶ Z badania CARE-MS I i CARE-MS II: odpowiednio 175 i 141 pacjentów osiągnęło status NEDA w 2 roku leczenia i nie otrzymywało dalszych wlewów w czasie 12–60 miesięcy
- ▶ W CARE-MS II: 48.15% status NEDA lata 2–5

Natalizumab

- rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko $\alpha_4\beta_1$ integrynie – glikoproteinie znajdującej się na powierzchni limfocytów i monocytów, niezbędnej w procesach adhezji i transmigracji komórek
- 300 mg dożylnie raz na 4 tygodnie
- redukcja częstości rzutów o 66%

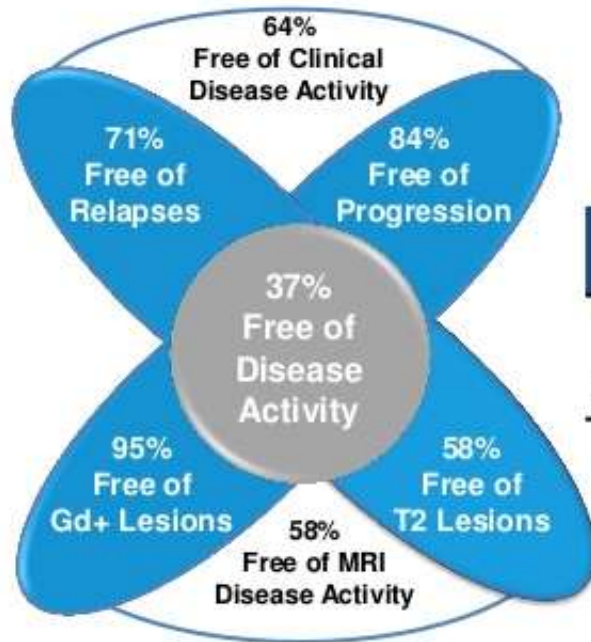


Transport przez barierę krew-mózg



Natalizumab: NEDA

AFFIRM: Natalizumab Increases the Proportion of Patients Free of Clinical and MRI Disease Activity



Patients with No Disease Activity over 2 Years		
Placebo (n=304)	7%	<i>P</i> <0.0001
Natalizumab (n=600)	37%	

5x więcej
niż placebo
(HR =1.69)

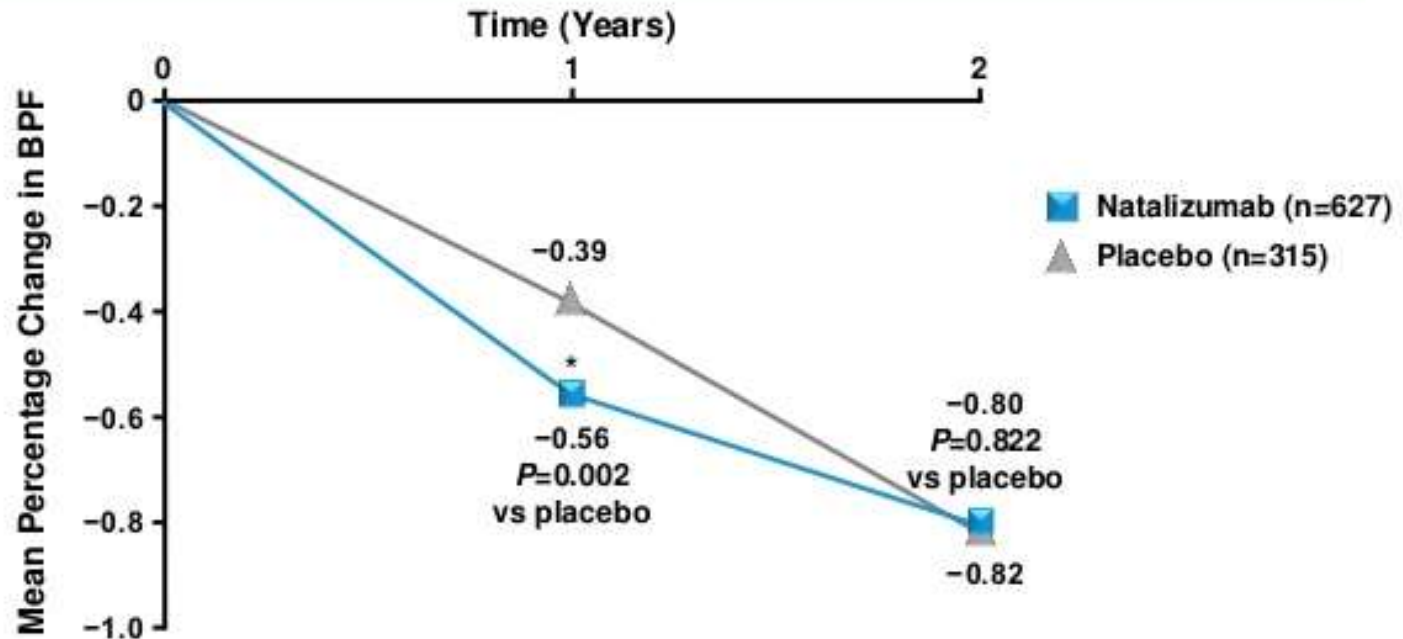
W grupie z wysoką aktywnością choroby:
16x więcej niż placebo
(27 vs2%)

P<0.0001, natalizumab vs placebo, for all individual and combined disease measures.
MRI=magnetic resonance imaging; Gd+=gadolinium-enhancing.
Havrdová E et al. *Lancet Neurol.* 2009;8:254-260.

W obserwacji real-world: spośród 152 pacjentów status NEDA po 7 latach osiągnęło 34%

Natalizumab: wpływ na atrofię

AFFIRM: Brain Parenchymal Fraction (BPF)



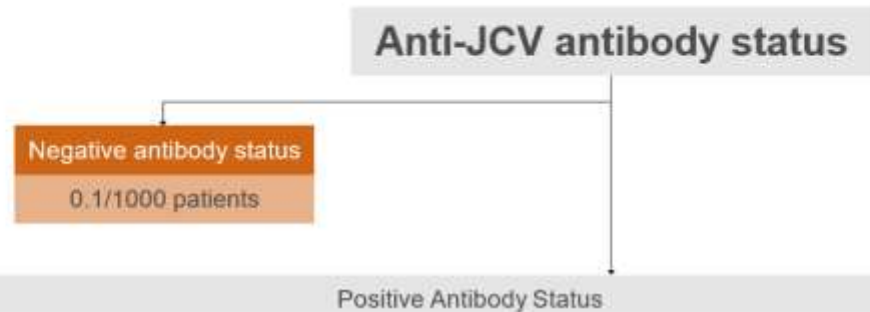
*Change in BPF of natalizumab group at year 1 probably reflects "pseudatrophy" from reduced edema/inflammation.
Miller DH. *Neurology*. 2007;68:1390-1401.

Natalizumab: objawy niepożądane

- wzrost częstości infekcji górnych dróg oddechowych i układu moczowego, rzadkie reakcje nadwrażliwości, uszkodzenie wątroby,
- ryzyko infekcji oportunistycznych oraz postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML),
- czynniki ryzyka PML: obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC, czas trwania leczenia (> 2 lat), wcześniejsze stosowanie immunosupresji.

Ryzyko PML

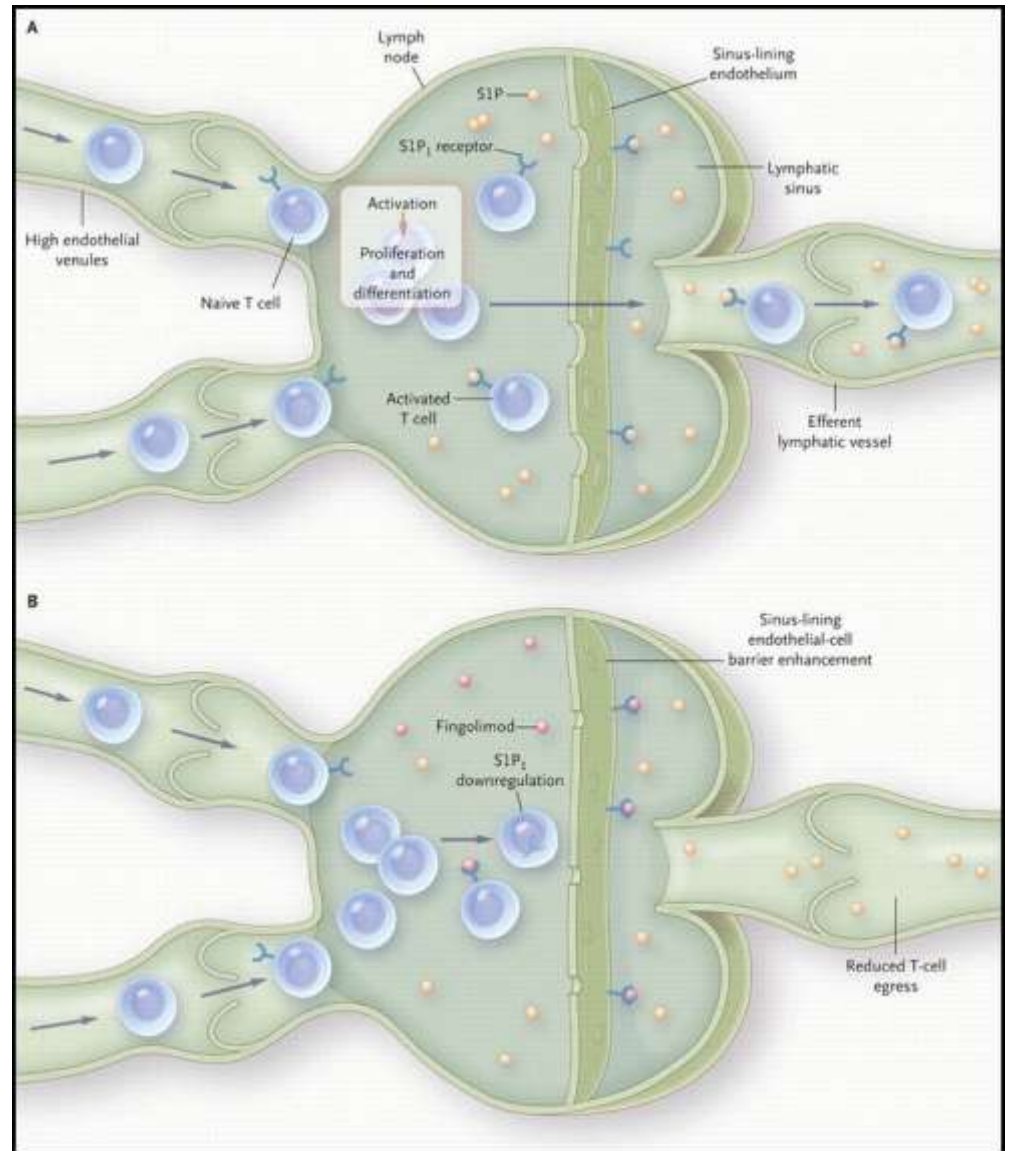
Updated Risk Estimates for PML in Natalizumab Treated Patients



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

Fingolimod

- ▶ modulator receptorów fosforanu sfingozyny 1 (S₁P)
- ▶ zapobiega uwalnianiu limfocytów z obwodowego układu limfatycznego do krwiobiegu

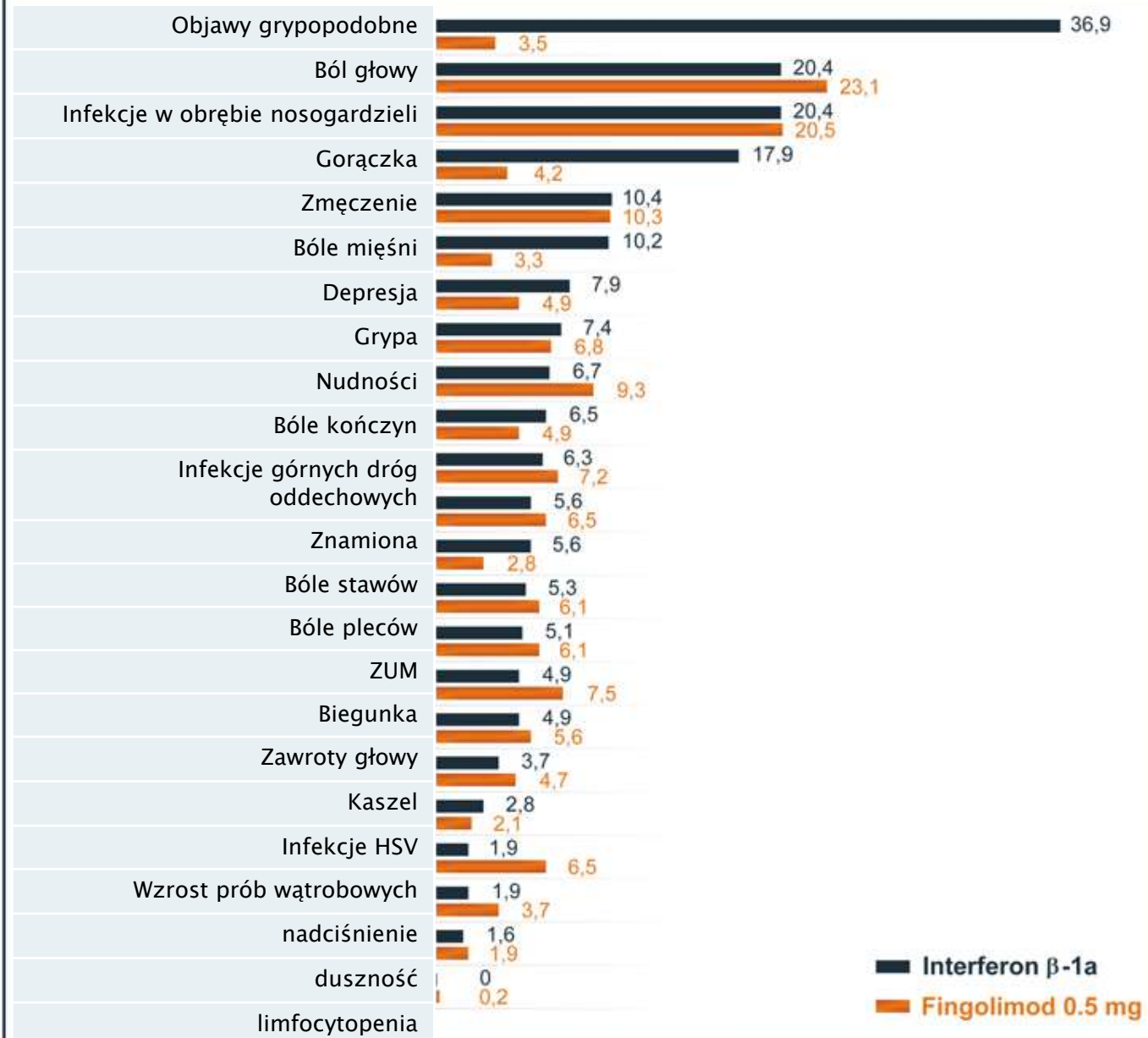


Fingolimod

- ▶ szybkie działanie = ↓ liczby limfocytów we krwi w czasie 4-6 godzin (max 1-2 tygodni)
- ▶ odwracalny efekt = powrót do wyjściowej liczby limfocytów w czasie 4-6 tygodni
- ▶ skuteczny w zmniejszaniu częstości rzutów (rzędu 60%), tempa postępu choroby, w zmniejszaniu radiologicznych wykładników stanu zapalnego i atrofii u pacjentów z RRMS
- ▶ 1 kapsułka na dobę (0.5 mg)
- ▶ wskazany u pacjentów z RRMS, którzy nie zareagowali na tradycyjne leczenie immunomodulujące lub w szybko postępującej, ciężkiej postaci RRMS

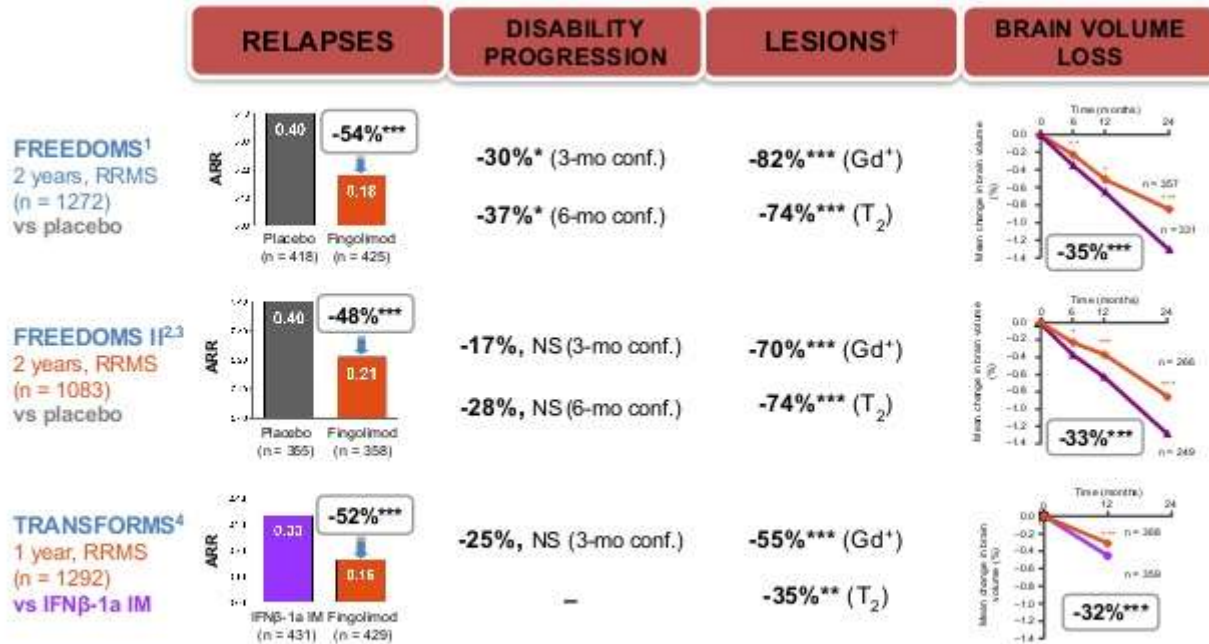
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Adverse events (%) - Fingolimod vs. Interferon β -1a



Fingolimod: badania III fazy

Fingolimod in MS: efficacy from Phase III studies

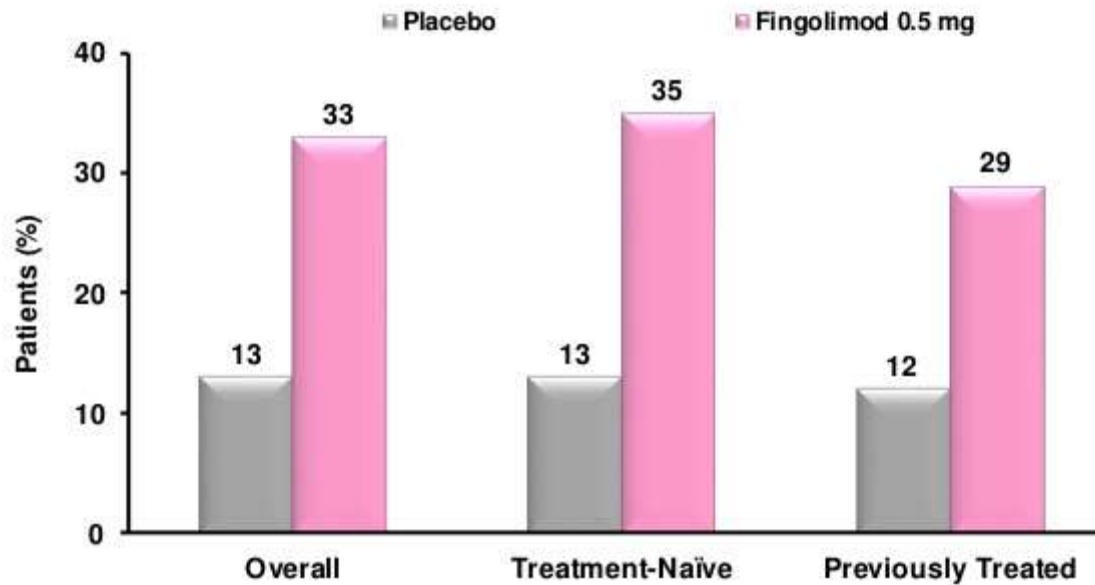


Fingolimod: bezpieczeństwo

PRZED WŁĄCZENIEM LEKU	ROZPOCZĘCIE LECZENIA	PODCZAS LECZENIA
ocena układu krążenia (leki antyarytmiczne klasy Ia lub III? czynniki ryzyka bradyarytmii?)	wyjściowe EKG i pomiar RR przed podaniem pierwszej dawki leku	kontrola prób wątrobowych w 1., 3., 6., 9., 12. miesiącu
badania krwi (morfologia, ALT, bilirubina, odporność na VZV?)	monitorowanie stanu pacjenta przez min 6 godzin (pomiar HR i RR co godzinę, objawy bradykardii)	okresowa kontrola morfologii regularna kontrola RR
badanie okulistyczne (jeśli współistnieje cukrzyca lub zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie) test ciążowy	kontrola EKG i RR po 6 godzinach jeśli blok AV III ^o lub HR < 45/min lub nowy blok lub QTc ≥ 500ms – wydłużyć monitoring do następnego dnia	badanie okulistyczne w kierunku obrzęku plamki żółtej po 3–4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lub w przypadku zaburzeń widzenia

Fingolimod: brak aktywności choroby

FREEDOMS: Proportion of Patients
Disease Activity Free



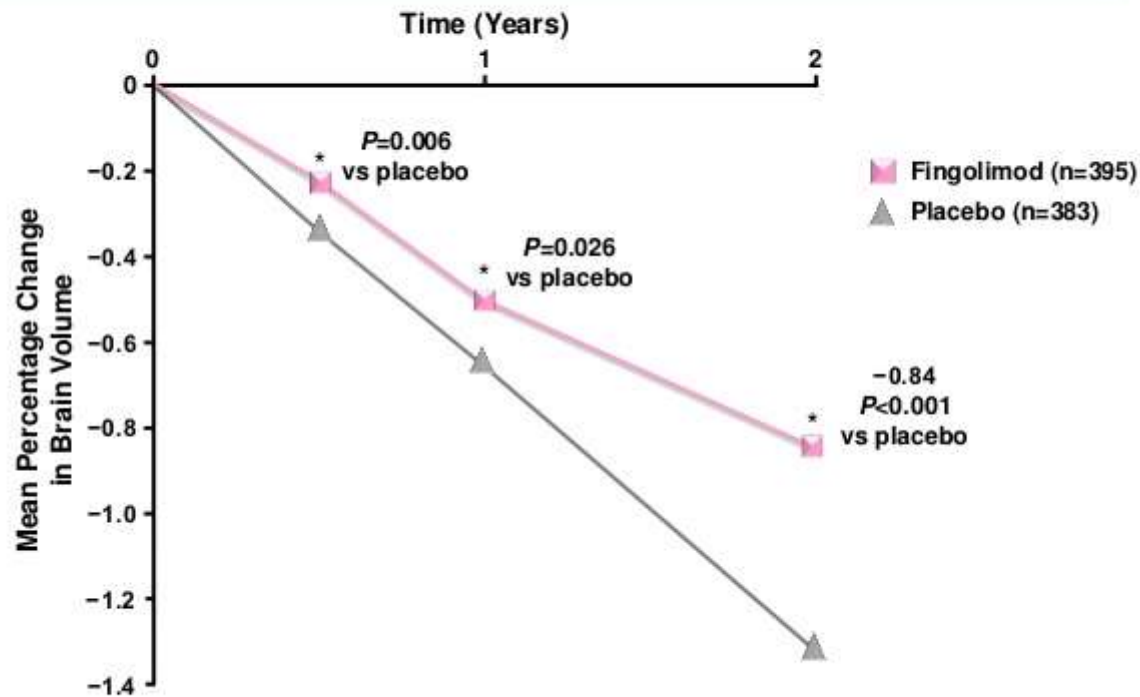
Kappos L et al. Presented at AAN; April 9–16, 2011; Honolulu, Hawaii. PD6.002.

13

G. Giovannoni. Efficacy and safety of immunosuppressants in RR-MS, Ectrims 2016

Fingolimod: wpływ na atrofię

FREEDOMS: Brain Volume

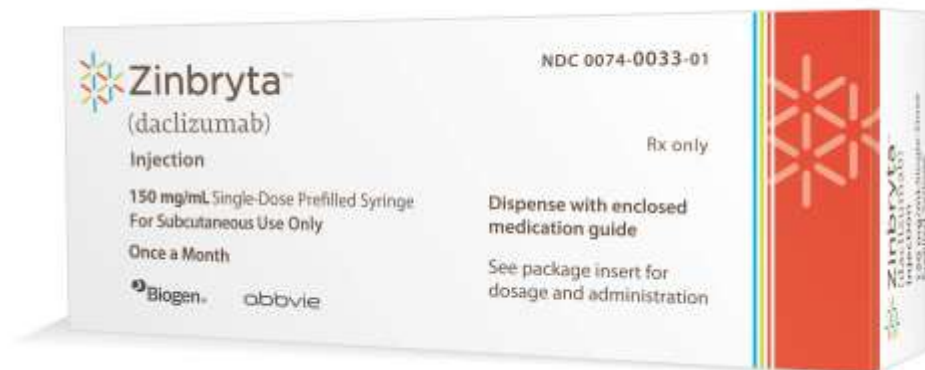


*Change in brain volume vs placebo. Ranked ANCOVA adjusted for treatment group and baseline normalized volume. Kappos L et al. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401.



15

Daclizumab

- ▶ humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi dla interleukiny 2 (tzw. receptor o wysokim powinowactwie, CD25) na aktywowanych limfocytach T i na limfocytach T typu regulatorowego (tzw. komórki T-reg)
- ▶ 150 mg daclizumabu podawane podskórnie 1x w miesiącu



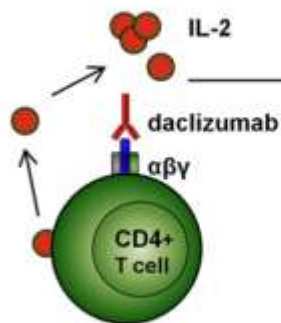
Receptory dla IL-2

Receptor dla IL-2 o wysokim powinowactwie	Receptor dla IL-2 o pośrednim powinowactwie
<p data-bbox="150 564 993 664">IL-2 indukuje proliferację i różnicowanie aktywowanych limfocytów T</p> <p data-bbox="150 735 993 892">Daclizumab wiąże się z podjednostką α (CD25) na receptorze o wysokim powinowactwie do IL-2</p> 	<p data-bbox="1058 564 1862 721">IL-2 pobudza ekspansję komórek NK CD56bright (↑ich liczby w surowicy 7-8x)</p> <p data-bbox="1058 792 1862 949">Daclizumab zwiększa dostępność IL-2 dla receptora o pośrednim powinowactwie</p> 

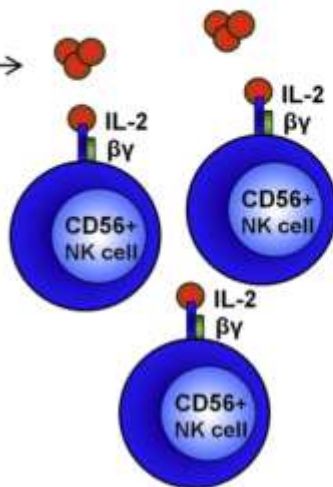
Daclizumab: mechanizm działania

N. Pfender, R. Martin / *Experimental Neurology* 262 (2014) 44–51

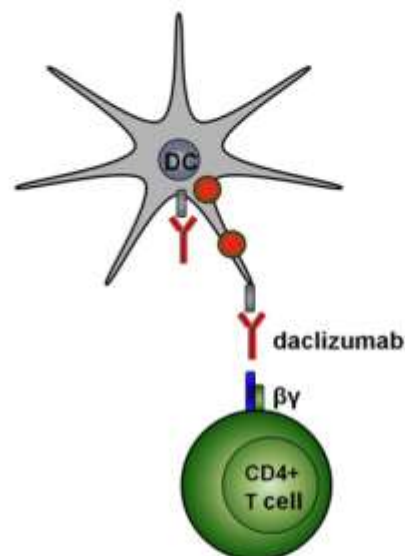
1) reduced IL-2 signaling on T cells



2) expansion of CD56^{bright} NK cells



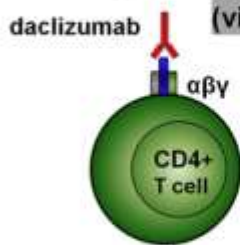
5) blockade of IL-2 cross presentation by dendritic cells



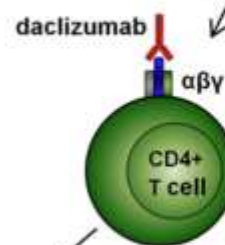
4) killing of resting microglia by CD56^{bright} NK cells (via GZMK)



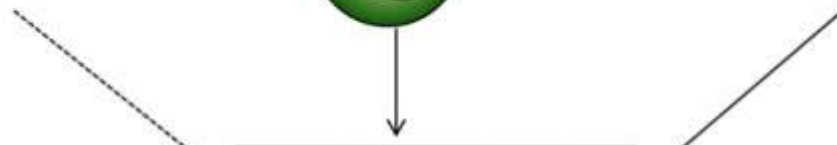
3) T cell killing by CD56^{bright} NK cells (via GZMK)



6) blockade of T cell activation



7) reduction of inflammation and MS disease activity



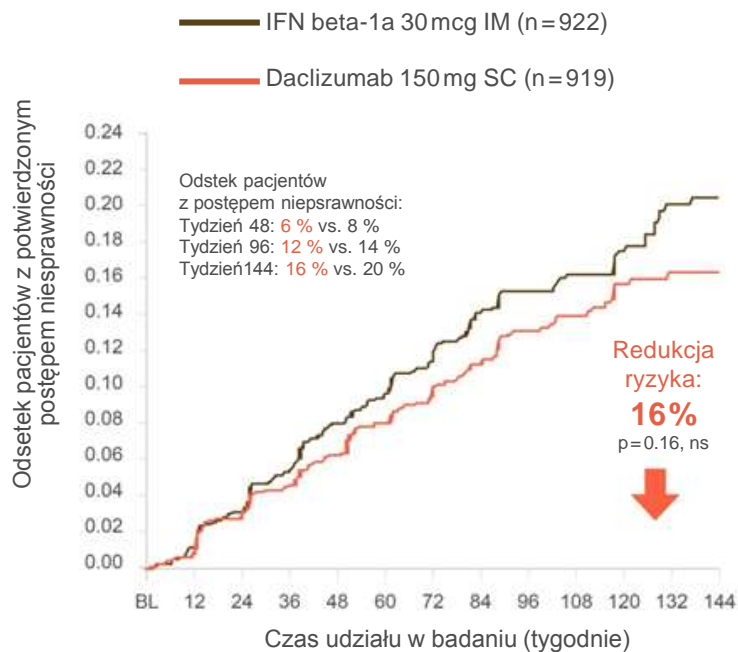
Daclizumab: badania farmakokliniczne

Ocena w dwóch zasadniczych badaniach klinicznych:

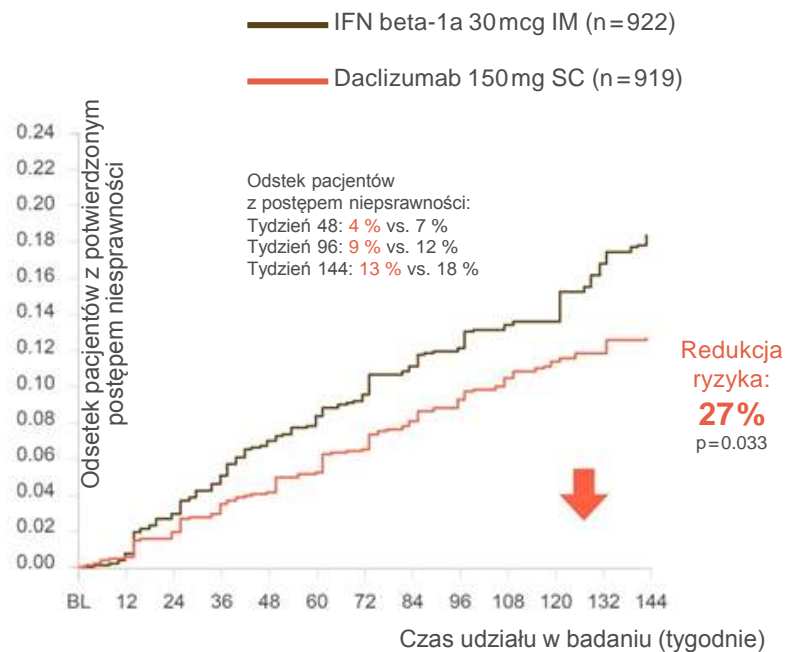
1. **SELECT** (n=208 na DAC-HYP vs n=204 na placebo) → redukcja liczby rzutów o 54% względem placebo oraz wpływ na aktywność radiologiczną (redukcja nowych/powiększających się zmian w T2 o 70%, a Gd+ o 69%)
2. **DECIDE** (n=919 na DAC-HYP vs n=922 na IFN beta-1a im 1x/tydz) → redukcja rocznego wskaźnika rzutów względem IFN beta-1a o 45% oraz wpływ na aktywność radiologiczną (w 96 tygodniu redukcja nowych/powiększających się zmian w T2 o 54%, a redukcja ryzyka powstania zmian Gd+ o 75%)

DECIDE: wpływ na postęp niesprawności

12 tygodni



24 tygodnie



Profil bezpieczeństwa (1)

- ▶ **Ekspozycja na lek** we wszystkich badaniach klinicznych z daclizumabem w RRMS: 2236 pacjentów, 5214 osobo-lat.
- ▶ **Najczęstsze objawy niepożądane** (częstość $\geq 5\%$; częstość wyższa o $\geq 2\%$ względem leku porównywanego):
 - infekcje (zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych, ale – UWAGA! – nie infekcje oportunistyczne!),
 - reakcje skórne (wysypka, egzema, trądzik),
 - wzrost parametrów wątrobowych (ALT).
- ▶ **Najczęstsze objawy niepożądane prowadzące do przerwania leczenia** (do 5% pacjentów na daclizumabie):
 - zaburzenia funkcji wątroby (w tym wzrost transaminaz),
 - reakcje skórne.

Profil bezpieczeństwa (2)

Postępowanie w przypadku zaburzeń funkcji wątroby

Wyniki badań laboratoryjnych	Zalecenia
<p>ALT lub AST > 5x górnej granicy normy</p> <p>LUB</p> <p>całkowita bilirubina > 3x górnej granicy normy</p> <p>LUB</p> <p>ALT lub AST $\geq 3x$ ale $\leq 5x$ górnej granicy normy oraz</p> <p>całkowita bilirubina $>1.5x$ ale $< 2x$ górnej granicy normy</p>	<ul style="list-style-type: none">• Przerwać leczenie i rozpocząć diagnostykę w kierunku innych przyczyn stwierdzonych odchyłeń• Przy braku innych przyczyn zaburzeń funkcji wątroby: odstawić leczenie• Jeśli potwierdzono inne przyczyny w/w odchyłeń: rozważyć indywidualnie profil korzyści i ryzyka oraz rozważyć powrót do leczenia jeśli ALT i AST ulegną obniżeniu do $<2x$ górnej granicy normy ORAZ całkowita bilirubina obniży się do \leq górnej granicy normy

Ocrelizumab

- ▶ humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące się z białkiem CD20, zlokalizowanym na powierzchni limfocytów B w różnych stadiach rozwoju

Ocrelizumab: mechanizm działania

LIMFOCYTY B

KOMÓRKI PLAZMATYCZNE



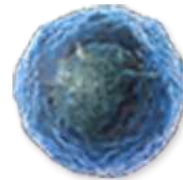
LIMFOCYT
PRE-B



NIEDOJRZAŁ
Y LIMFOCYT
B



DOJRZAŁY
AKTYWOWAN
Y LIMFOCYT B



LIMFOCYT
PAMIĘCI
(LIMFOCYT B)



PLAZMOBLAST



KRÓTKO ŻYJĄCE
PLAZMOCYTY



DŁUGO ŻYJĄCE
PLAZMOCYTY

Rekonstrukcja
limfocytów B¹⁻³

Długoterminowa pamięć
immunologiczna^{1,2,4}

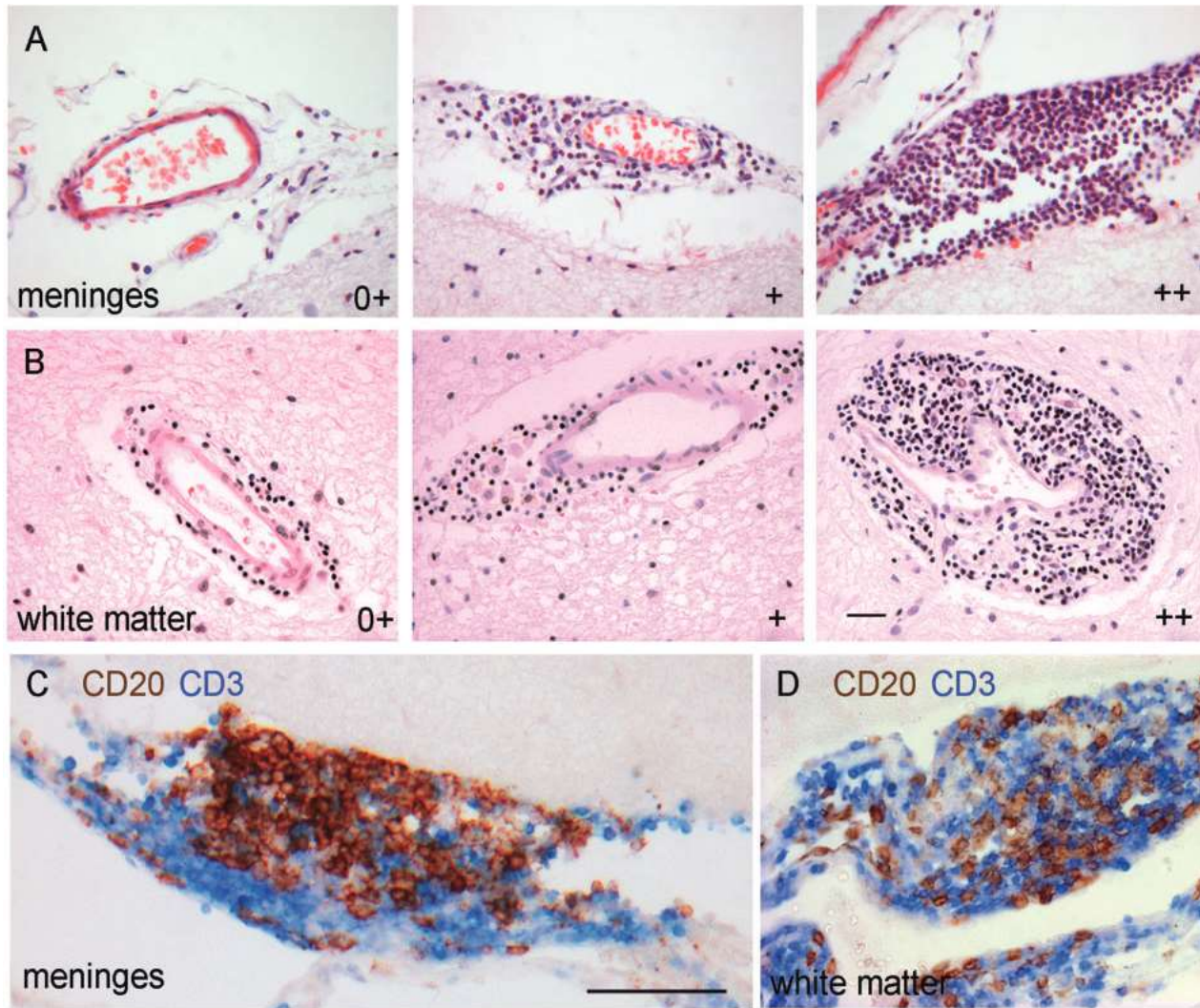
CD20

Ilustracja na podstawie Krumbholz M i wsp. *Nat Rev Neurol* 2012;8(11):613–23.

1. Hauser SL. *Mult Scler* 2015;21(1):8–21. 2. Pescovitz MD. *Am J Transplant* 2006;6(5 pt 1):859–66.

3. Leandro MJ i wsp. *Arthritis Rheum* 2006;54(2):613–20. 4. DiLillo DJ i wsp. *J Immunol* 2008;180(1):361–71.

Dlaczego limfocyty B?

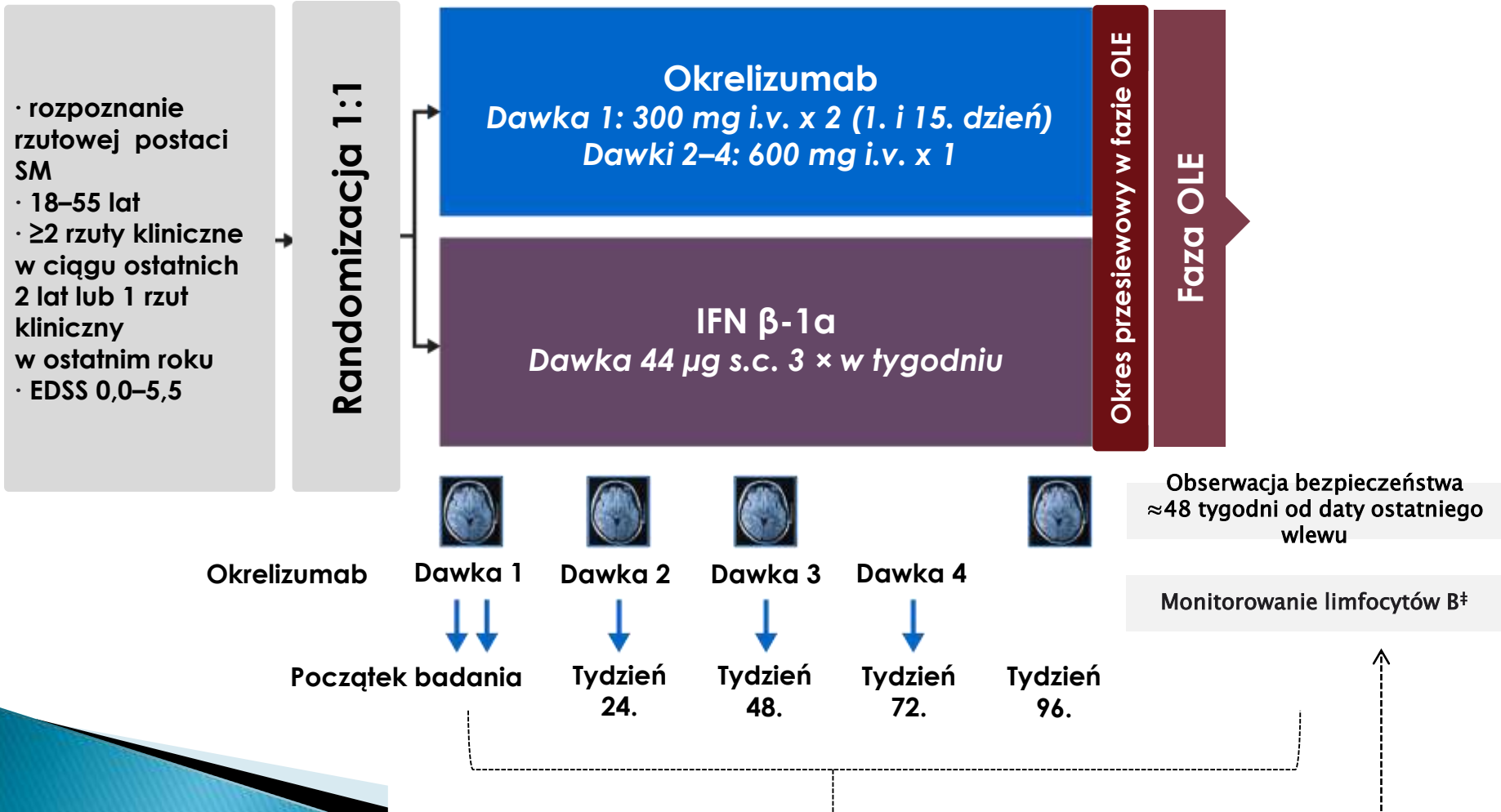


PPMS: neuropatologia

- ▶ okołonaczyniowe i śródoponowe nacieki zapalne z limfocytów B oraz komórek dendrytycznych CD21 + CD35 + (ale bez struktur przypominających grudki chłonne, obserwowanych w SPMS)
- ▶ stopień nacieku zapalnego w obrębie opon koreluje z większą liczbą ognisk demielinizacji w korze mózgu oraz z większą utratą aksonów
- ▶ u pacjentów z cięższym przebiegiem choroby oraz zgonem w młodszy wieku obserwuje się znaczne nasilenie zmian zapalnych w oponach

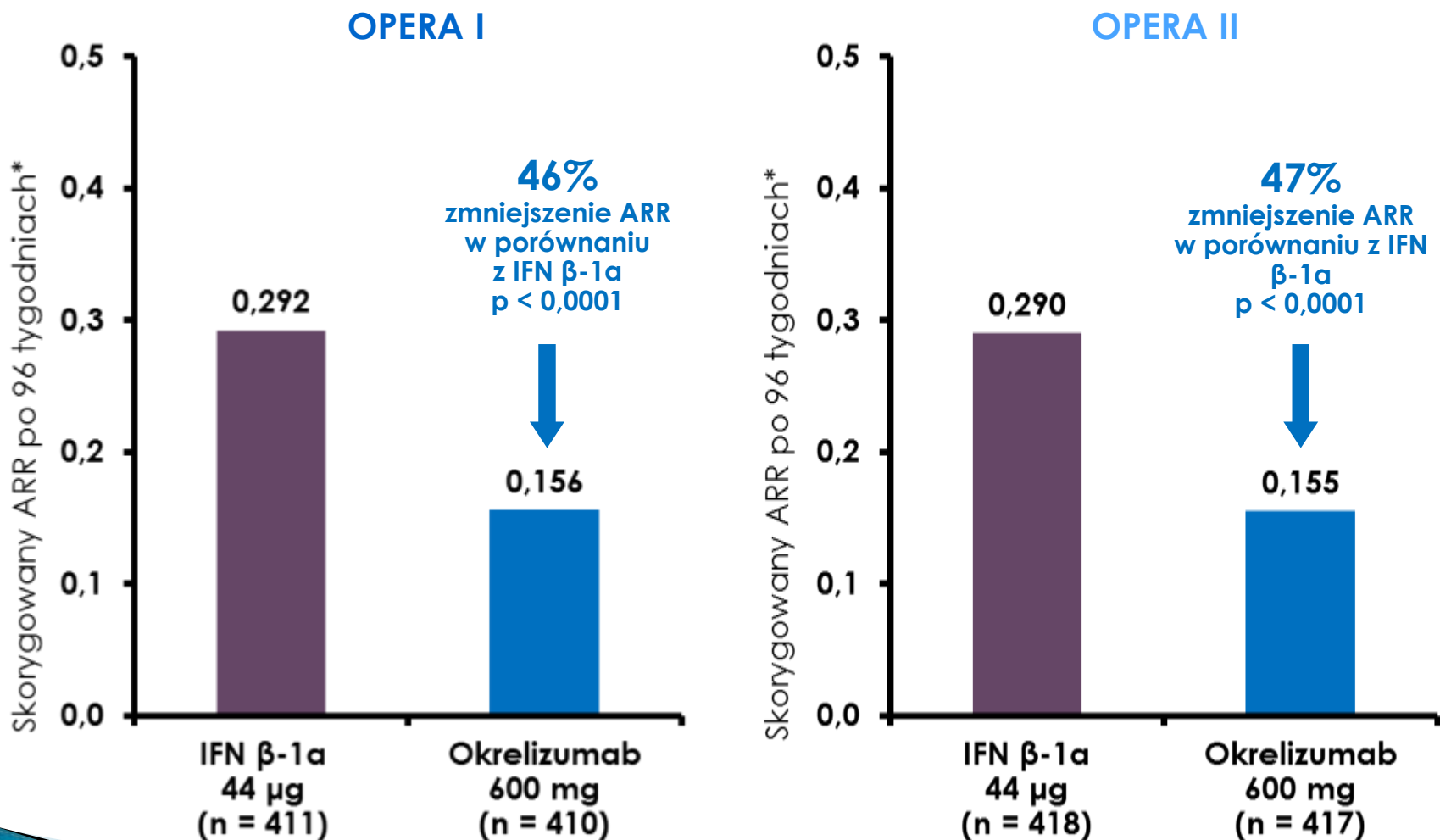
OPERA I i II: dwa identyczne badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ocrelizumabu u chorych na rzutową postać SM

badania podwójnie zaślepiione i podwójnie maskowane



‡ Dalsze monitorowanie, jeśli pula limfocytów B nie została odbudowana.

Ocrelizumab zmniejszył ARR w porównaniu z IFN β -1 α (pierwszorzędowy punkt końcowy)



*Skorygowany ARR obliczony za pomocą negatywnej regresji dwumianowej i dostosowany do wyjściowego wyniku w skali EDSS

(<4,0 vs \geq 4,0) i regionu geograficznego (USA vs reszta świata)

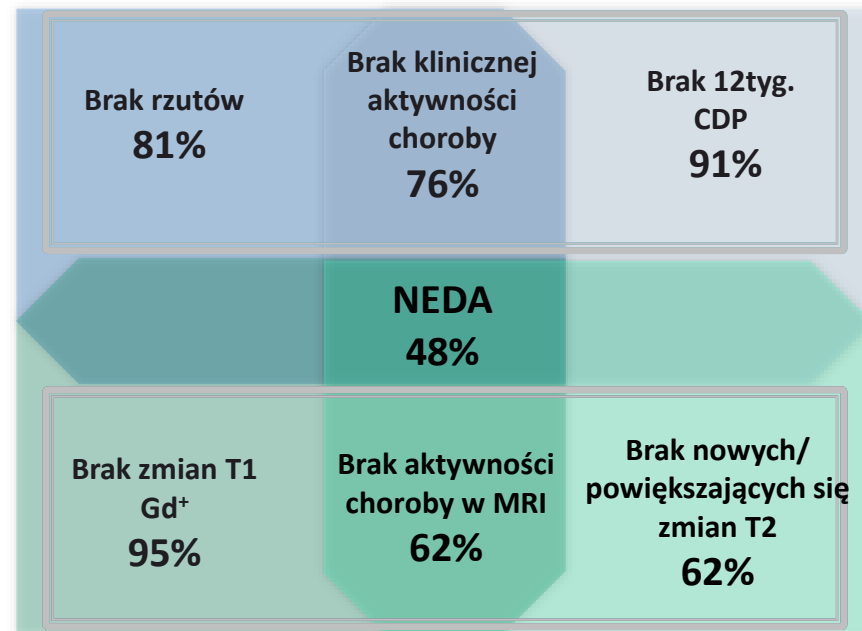
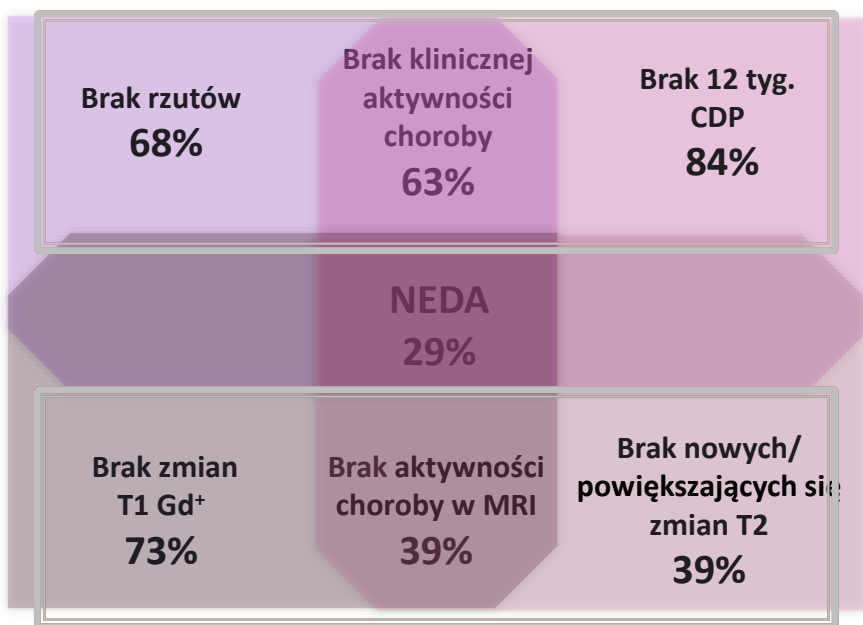
ARR, roczny wskaźnik rzutów; EDSS, rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej; IFN, Interferon; ITT, (intent-to-treat), zgodnie z zaplanowanym leczeniem;

NEDA i jej składowe w badaniu OPERA

OPERA I

IFN β -1a

Ocrelizumab



- ▶ 64% względny wzrost NEDA po ocrelizumabie vs IFN β -1a ($p < 0.0001$)

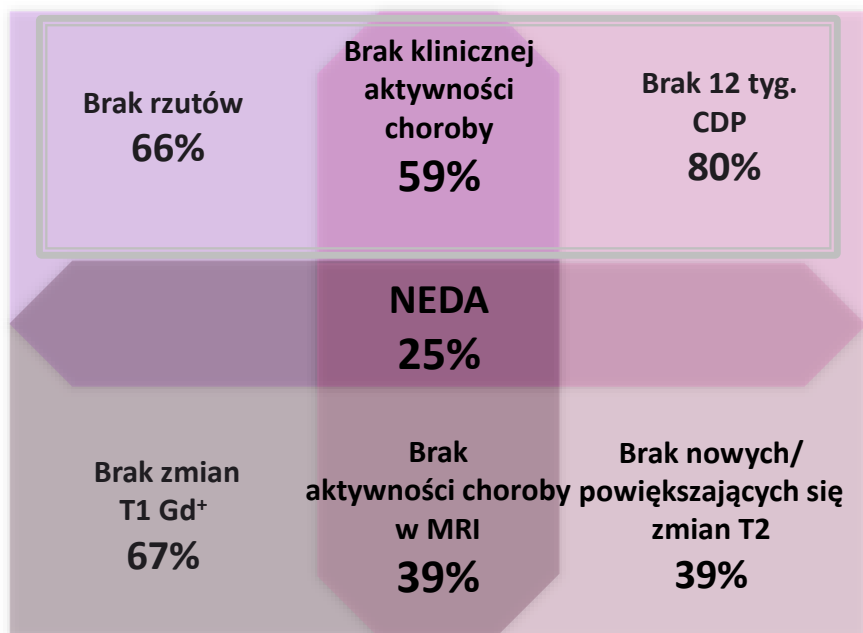
Całkowita populacja ITT wyluczając pacjentów wycofanych z powodów innych niż: brak skuteczności, śmierć lub bez oceny potwierdzonej niepełnosprawności; doświadczalny punkt końcowy

Pacjenci, którzy osiągnęli 96 tygodni leczenia, byli uznani jako wykazujący dowody aktywności choroby przy co najmniej jednym zdefiniowanym protokołem rzucie, zdarzeniu potwierdzonej progresji niepełnosprawności lub co najmniej jednym skanie MRI obrazującym aktywność rezonansową (zdefiniowaną jako zmiana T1 Gd⁺, lub nowe/powiększające się zmiany T2). Pacjenci, którzy ukończyli 96 tygodni okresu leczenia byli traktowani jako mający dowody aktywności choroby, jeśli w tym czasie byli raportowani: min. 1 rzut zdefiniowany protokołem, zdarzenie CDP, lub min. 1 skan MRI pokazujący aktywność rezonansową (zdefiniowaną jako obecność zmian Gd⁺ T1, lub nowe/powiększające się zmiany T2); inaczej pacjent był uważany za mającego NEDA. Przyjmuje się, że pacjenci z NEDA wcześniej przerywający okres leczenia wykazują aktywność choroby, jeśli byli wycofani z powodu braku skuteczności lub śmierci. W przeciwnym razie są traktowani jako brakujący CDP, 12-tyg. potwierdzona progresja niepełnosprawności choroby; Gd⁺, zmiany wzmocnione po podaniu gadolinu; ITT, (intent-to-treat), zgodnie z zaplanowanym leczeniem; MRI, rezonans magnetyczny; NEDA, brak objawów aktywności choroby.

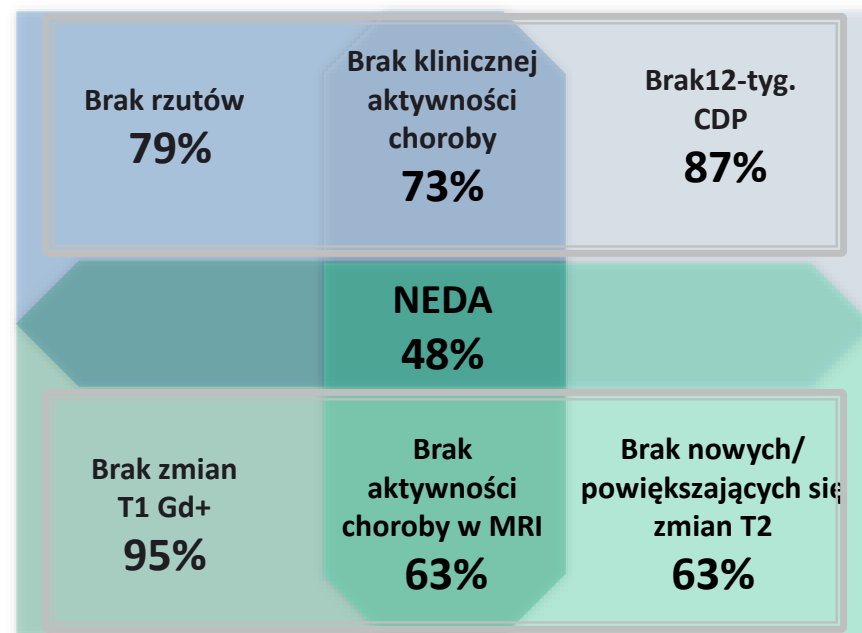
NEDA i jej składowe w badaniu OPERA

OPERA II

IFN β -1 α



Okrelizumab



- ▶ 89% względny wzrost w NEDA po okrelizumabie vs IFN β -1 α ($p < 0.0001$)

Całkowita populacja ITT wyluczając pacjentów wycofanych z powodów innych niż: brak skuteczności, śmierć lub bez oceny potwierdzonej niepełnosprawności; doświadczalny punkt końcowy

Pacjenci, którzy osiągnęli 96 tygodni leczenia, byli uznani jako wykazujący dowody aktywności choroby przy co najmniej jednym zdefiniowanym protokołem rzucie, zdarzeniu potwierdzonej progresji niepełnosprawności lub co najmniej jednym skanie MRI obrazującym aktywność rezonansową (zdefiniowaną jako zmiana T1 Gd+ lub nowe/powiększające się zmiany T2). Pacjenci, którzy ukończyli 96 tygodni okresu leczenia byli traktowani jako mający dowody aktywności choroby, jeśli w tym czasie był raportowany: min. 1 rzut zdefiniowanym protokołem, zdarzenie CDP, lub min. 1 skan MRI pokazujący aktywność rezonansową (zdefiniowaną jako obecność zmian Gd+ T1, lub nowe/powiększające się zmiany T2). Inaczej pacjent był uważany za mającego NEDA. Przyjmuje się, że pacjenci z NEDA wcześniej przerywający leczenie wykazują aktywność choroby, jeśli byli wycofani z powodu braku skuteczności lub śmierci. W przeciwnym razie są traktowani jako brakujący

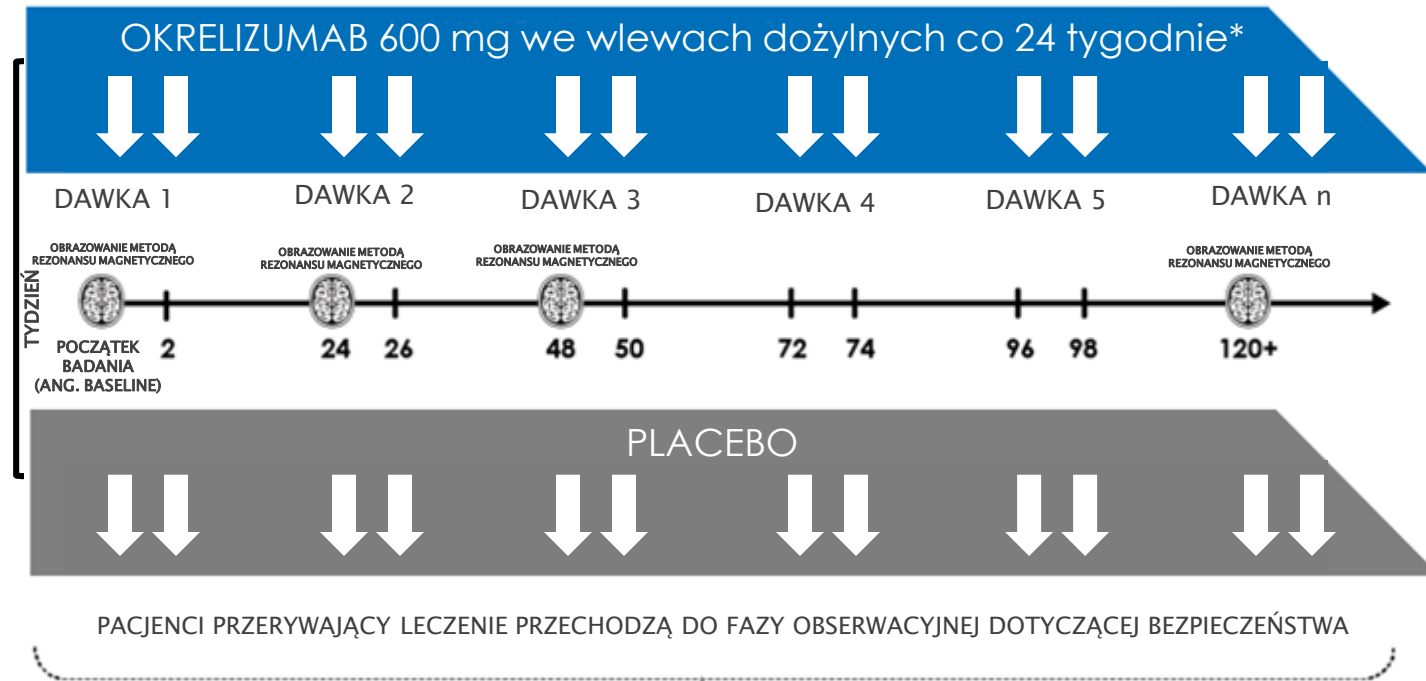
CDP, 12-tyg. potwierdzona progresja niepełnosprawności choroby; Gd+, zmiany wzmocnione po podaniu gadolinu; ITT, (intent-to-treat), zgodnie z zaplanowanym leczeniem; MRI, rezonans magnetyczny; NEDA, brak objawów aktywności choroby.

ORATORIO: Schemat badania

Randomizacja w stosunku 2:1 #

- Rozpoznanie PPMS (Zmienne kryteria McDonald na 2005 rok)¹
- Wiek 18–55 lat
- EDSS 3,0–6,5
- CSF: podwyższony wskaźnik IgG lub ≥ 1 pasmo oligoklonalne
- Nieobecność RRSM, SPSM i PRMS w wywiadzie
- Nieobecność leczenia MS innymi DMT w fazie przesiewowej

Okres terapii zaślepionej
ocrelizumab podawano dożylnie co 24 tygodnie, przez przynajmniej 120 tygodni[†]



PACJENCI PRZERYWAJĄCY LECZENIE PRZECHODZĄ DO FAZY OBSERWACYJNEJ DOTYCZĄCEJ BEZPIECZEŃSTWA

OKRES OBSERWACJI BEZPIECZEŃSTWA
 ≥ 48 tygodni od daty ostatniego wlewu


MONITOROWANIE LIMFOCYTÓW B \ddagger

*Pacjenci (n=732) otrzymywali metyloprednizolon przed każdym wlewem ocrelizumabu lub wlewem placebo.

[†] Randomizacja w stosunku 2:1 ze stratyfikacją według wieku (≤ 45 lat vs > 45 lat) i regionu (USA vs RŚ)

[‡] Dalsze monitorowanie, jeśli pula limfocytów B nie została odbudowana.

ORATORIO: najistotniejsze wyniki

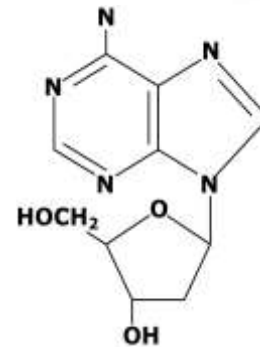
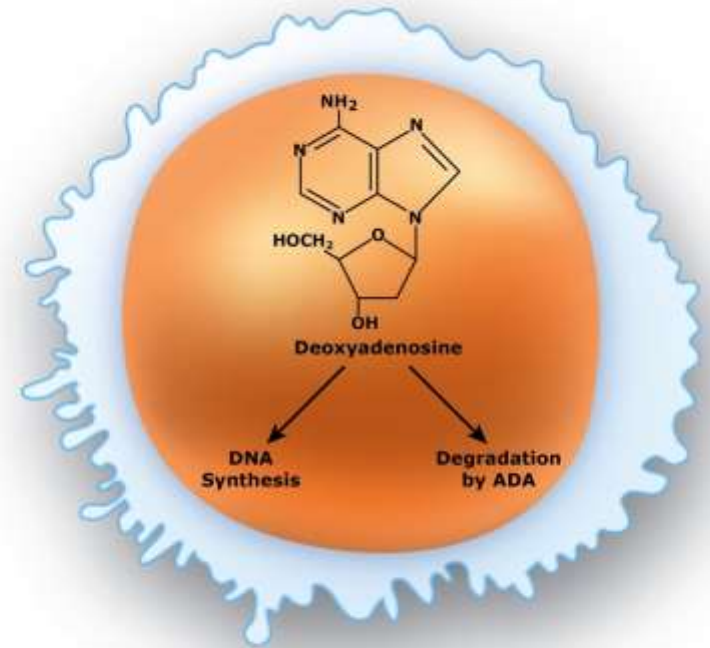
- ▶ 25-procentowa redukcja postępu niesprawności neurologicznej (wyrażonej w skali EDSS) względem placebo, a efekt ten utrzymywał się przez co najmniej pół roku
 - ▶ redukcja tempa atrofii mózgowia o 17.5% (Od 24 do 120 tygodnia)
 - ▶ korzystny profil bezpieczeństwa
- 

Kladrybina

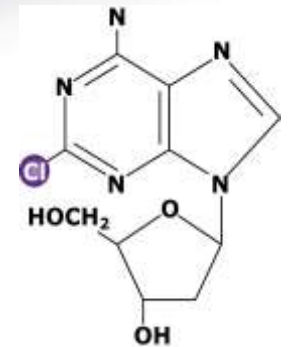
Deoksyadenozyna* jest nukleotydem purynowym potrzebnym do syntezy DNA

ALE... jeśli jej stężenie wewnątrz komórki nadmiernie wzrośnie, deoksyadenozyna hamuje syntezę DNA, co prowadzi do deplecji limfocytów w mechanizmie apoptozy

Deaminaza adenozynowa (ADA) jest enzymem wewnątrzkomórkowym, który rozkłada deoksyadenozynę, co zapobiega jej hamującemu działaniu na syntezę DNA



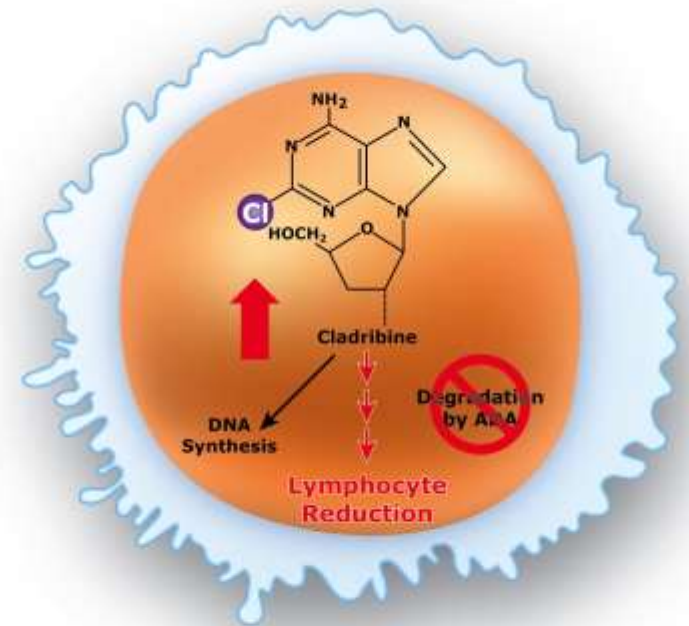
deoksyadenozyna
ROZKŁADANA
PRZEZ ADA



kladrybina
ODPORNĄ NA
DZIAŁANIE ADA

Kladrybina

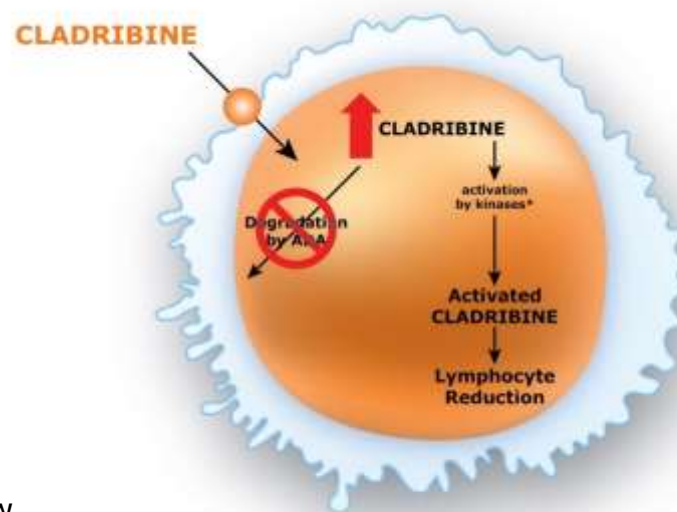
Duże stężenie kladrybiny wewnątrz komórki — będące skutkiem odporności na rozkład przez ADA — powoduje, że zmniejsza się liczba limfocytów B i T



Aby kladrybina mogła wywoływać swoje działanie, musi po wniknięciu do komórki ulec aktywacji

Mechanizm działania kladrybiny jest 4-etapowy:

- 1 Kladrybina **wnika** do komórek wiążąc się z transporterem nukleozydowym
- 2 **Kumuluje** się wewnątrz komórek dzięki oporności na deaminazę adenozynową (ADA)
- 3 Ulega **aktywacji** przez swoiste kinazy
- 4 Aktywna kladrybina **powoduje** zmniejszenie liczby limfocytów



Leist TP, Weissert R. *Clin Neuropharmacol* 2011;34:28-35

Kladrybina zmniejsza liczbę limfocytów, działając na komórki, które się dzielą jak i na limfocyty spoczynkowe

Działanie kladrybiny na limfocyty

Limfocyty w fazie podziałów

Hamuje reduktazę rybonukleotydową
syntetyzuje wszystkie 4 nukleotydy DNA

Hamuje polimerazę DNA
rywalizuje z deoksyadenozyną

↓ Syntezy DNA

Limfocyty spoczynkowe

Modyfikuje błonę mitochondrialną
cytochrom c wnika do cytoplazmy

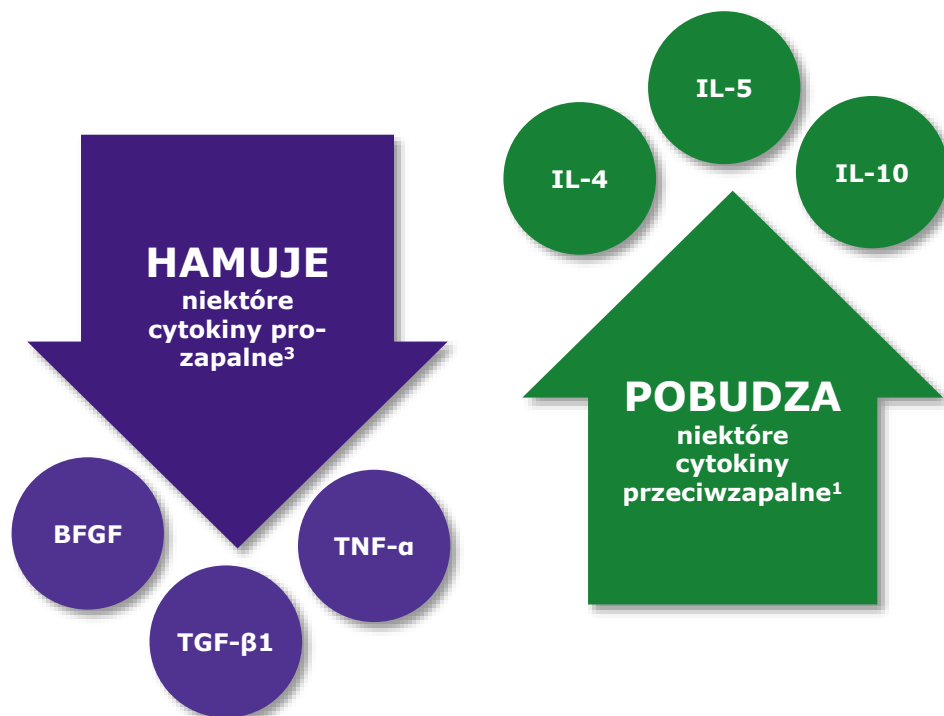
Indukuje apoptozę
czynnik indukujący apoptozę wnika do jądra komórkowego

↑ Apoptozy

↓ liczby limfocytów

Sigal DS, et al. *Blood* 2010;116:2884-2896

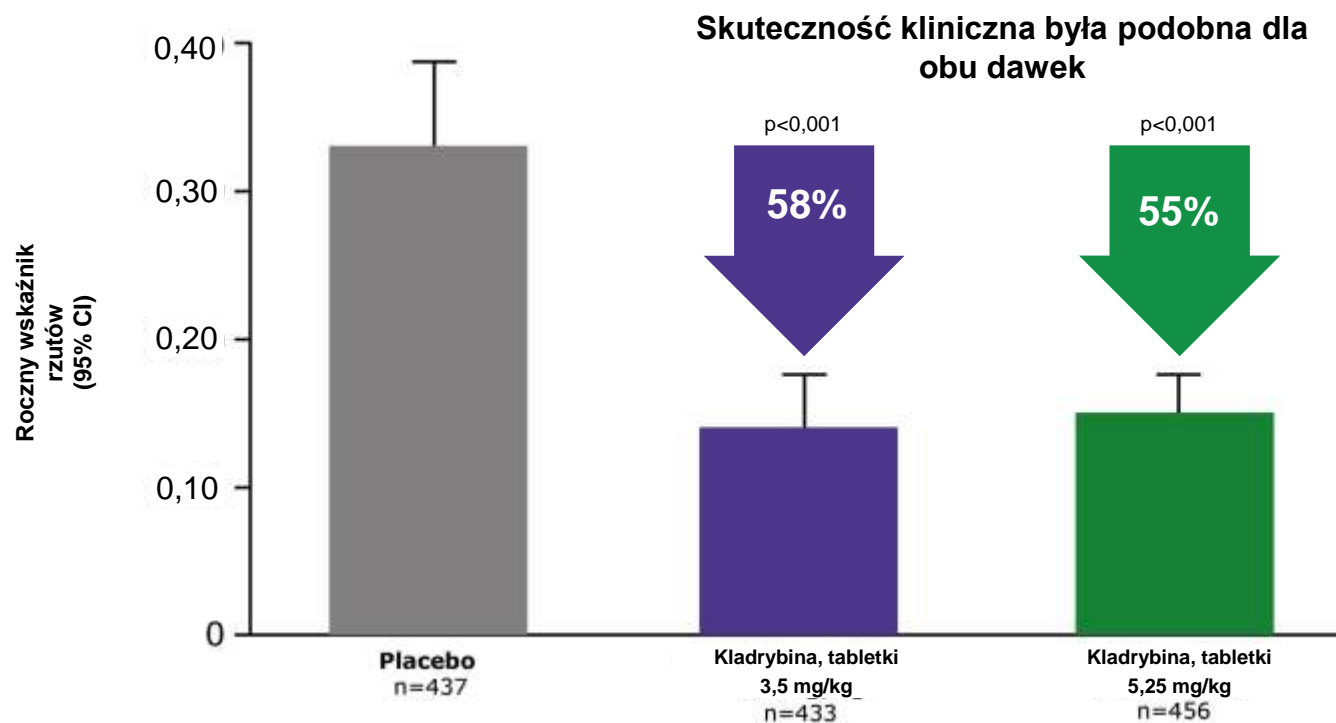
Kladrybina wpływa na cytokiny pro-zapalne i przeciwzapalne



Aouba A, et al. *Haematologica* 2006;91(Suppl):144–5
Gora-Tybor J, et al. *Neoplasma* 2002;49:145–8
Korsen M, et al. *PLoS ONE* 2015;10:e0129182. doi:10.1371/journal.pone.0129182

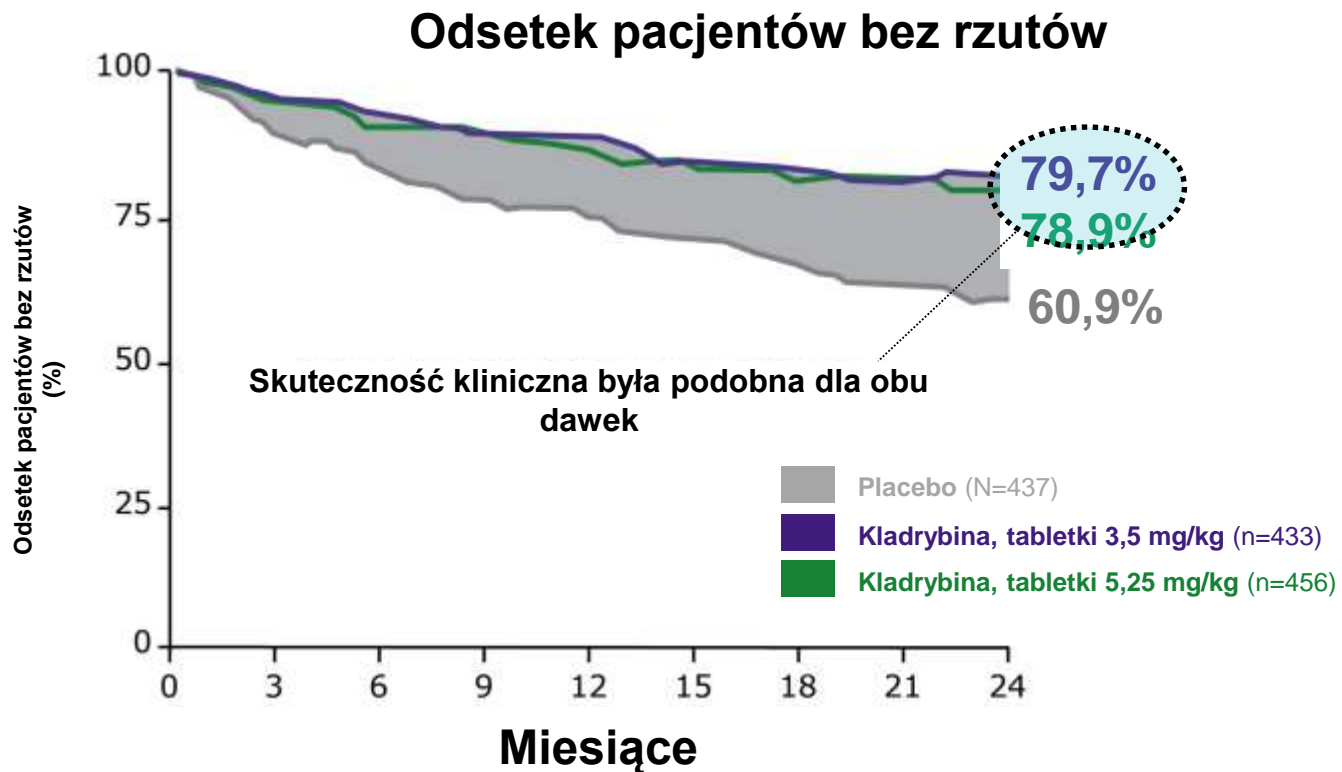
BFGF, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów
TGF-β1, transformujący czynnik wzrostu beta 1
TNF-α, czynnik martwicy nowotworu alfa
IL, interleukina

W badaniu CLARITY kladrybina znacząco zmniejszyła roczny wskaźnik rzutów w porównaniu do placebo w okresie 2 lat



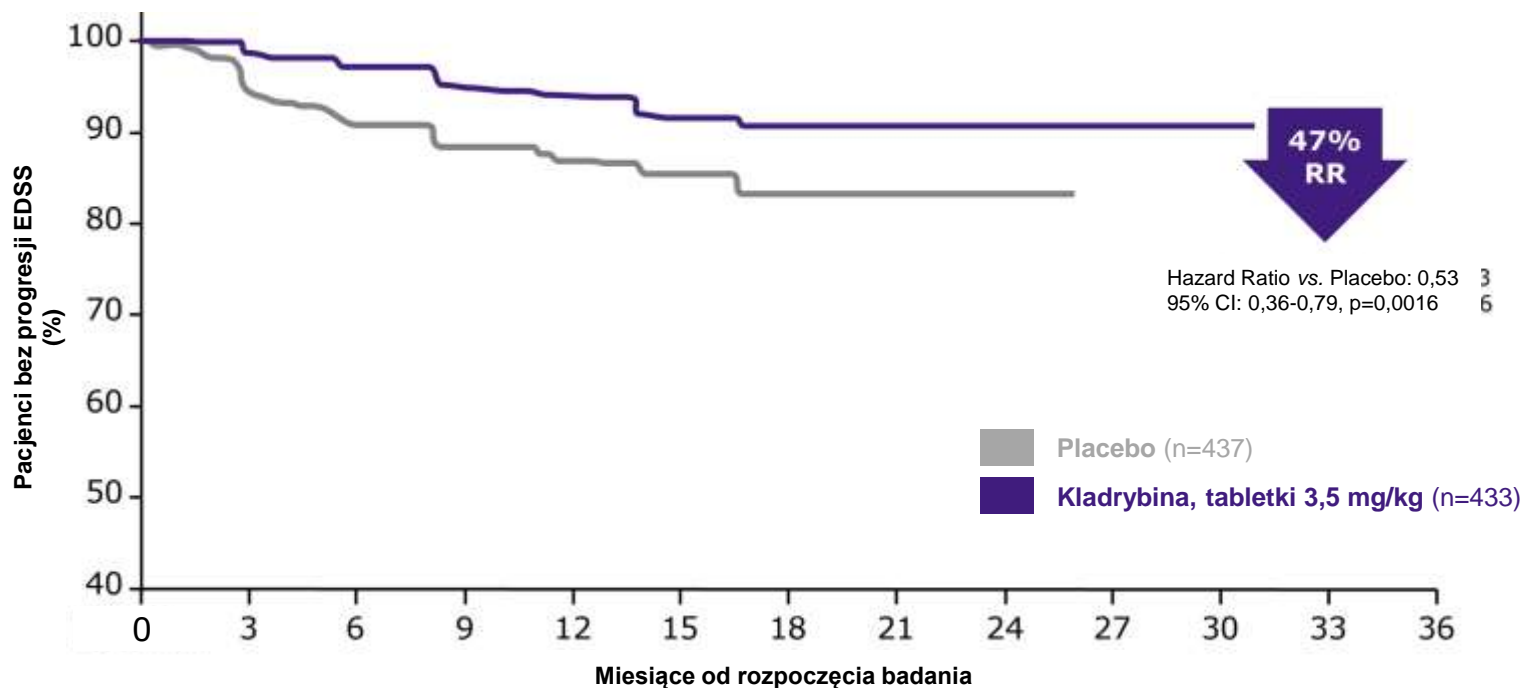
CI, confidence interval
Giovannoni G, et al. *N Engl J Med* 2010;362:416–26

W badaniu CLARITY kladrybina znacząco zmniejszyła ryzyko wystąpienia rzutów



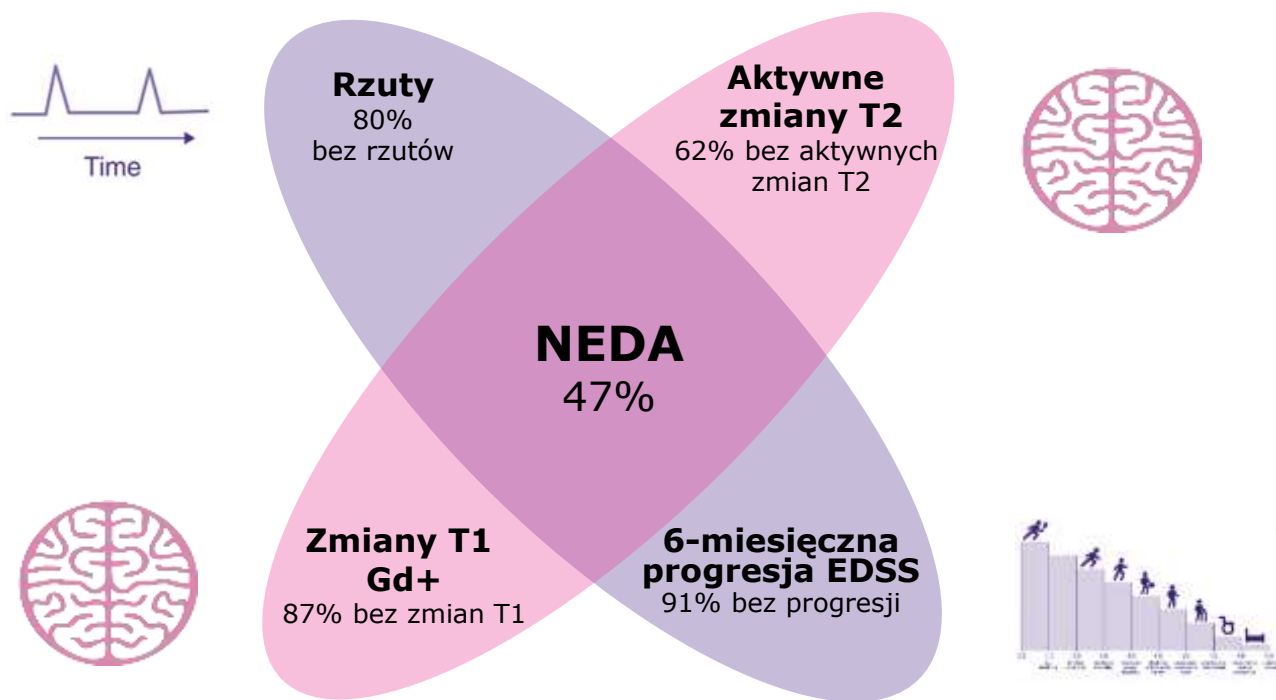
Intent-to-treat population. Giovannoni G, et al. *N Engl J Med* 2010;362:416–26

Kladrybina znacząco zmniejszyła ryzyko 6-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS w ciągu 2 lat



EDSS, Expanded Disability Status Scale
Cook S, et al (2016, April). Poster session presented at American Academy of Neurology, Vancouver, BC, Canada

Kladrybina znacząco zwiększyła odsetek pacjentów, których choroba nie wykazała cech aktywności w ciągu 2 lat



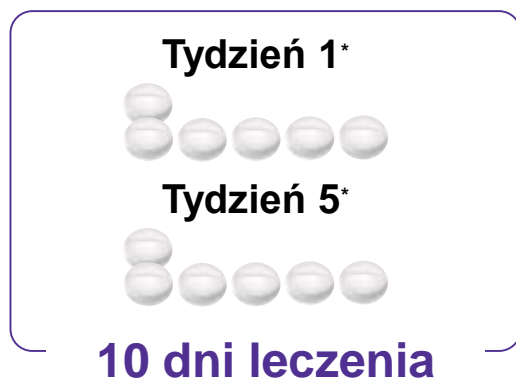
NEDA (brak cech aktywności choroby - klinicznych i rezonansowych) zdefiniowano jako: brak rzutów choroby, brak 6-miesięcznej potwierdzonej progresji EDSS, brak nowych zmian T1 Gd+ oraz brak aktywnych zmian T2 w obrazach MRI. Analiza *post hoc*.

Giovannoni G, et al. *Lancet Neurol* 2011;10:329-37

Przedstawione wyniki leczenia kladrybiną uzyskano po 10 dniach leczenia w ciągu roku, przez 2 lata, w dawce zależnej od masy ciała

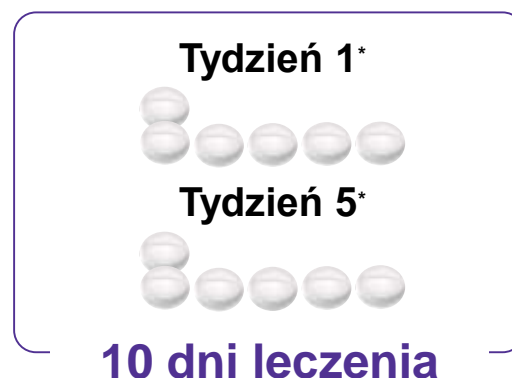
Badanie CLARITY

Rok 1



Brak dodatkowego aktywnego leczenia

Rok 2



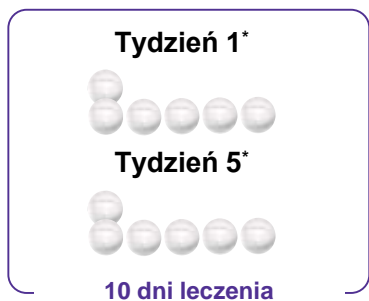
Brak dodatkowego aktywnego leczenia

*Każdy tydzień leczenia składa się z 4 lub 5 dni, w których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedna lub dwie tabletki) jako pojedynczą dawkę dobową zależną od masy ciała – podany przykład dotyczy przeciętnego pacjenta o masie ciała 67 kg
Zalecane leczenie w ciągu 2 lat. Jeden cykl leczenia na rok, a następnie na podstawie obserwacji – kolejny cykl przez drugi rok. Każdy cykl leczenia składa się z 2 tygodni leczenia, po jednym na początku pierwszego miesiąca i jednym na początku drugiego miesiąca danego roku.

Badanie CLARITY-EXT miało na celu określenie jak długo po podaniu kladrybiny utrzymuje się efekt kliniczny

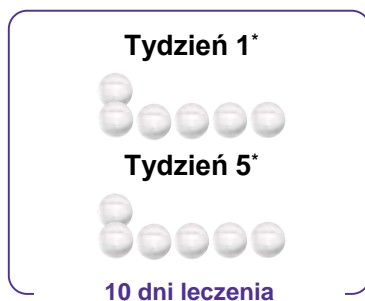
Badanie CLARITY

Rok 1



Brak dodatkowego aktywnego leczenia

Rok 2



Brak dodatkowego aktywnego leczenia

Badanie CLARITY EXT

Rok 3

Rok 4

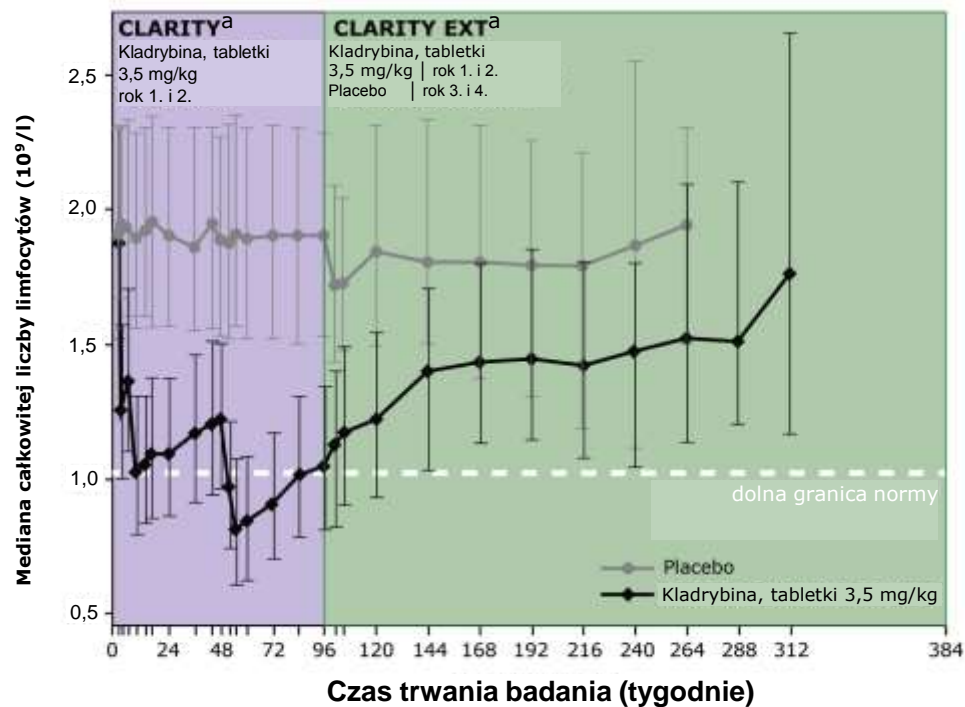
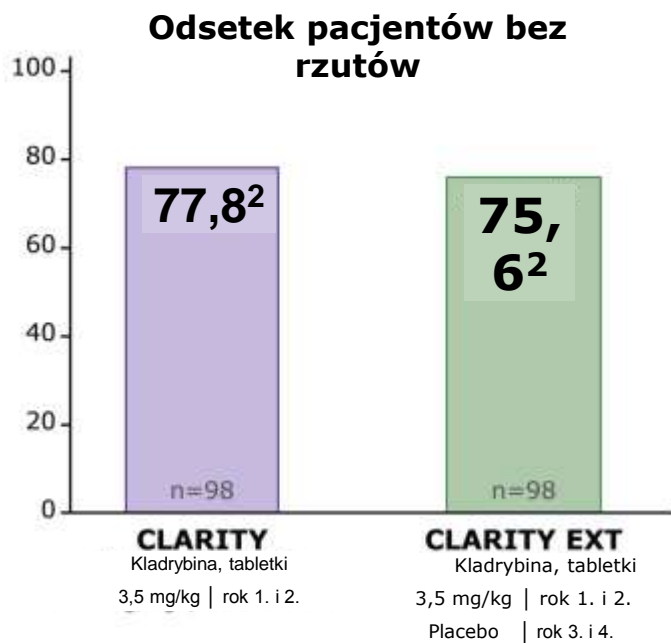
Brak dodatkowego aktywnego leczenia

Większe dawki skumulowane były testowane w badaniu CLARITY EXT¹

*Każdy tydzień leczenia składa się z 4 lub 5 dni, w których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedna lub dwie tabletki) jako pojedynczą dawkę dobową zależną od masy ciała – podany przykład dotyczy przeciętnego pacjenta o masie ciała 67 kg
Zalecane leczenie w ciągu 2 lat. Jeden cykl leczenia na rok, a następnie na podstawie obserwacji – kolejny cykl przez drugi rok. Każdy cykl leczenia składa się z 2 tygodni leczenia, po jednym na początku pierwszego miesiąca i jednym na początku drugiego miesiąca danego roku.

1. Giovannoni G, et al. AAN 2016 [P3.028]

Skuteczne działanie kladrybiny utrzymuje się, pomimo odbudowy liczby limfocytów



*Kohorta monoterapii doustnej; wykresy obejmują czas, kiedy wystąpiły przerwy w leczeniu

1. Giovannoni G, et al. AAN 2016 [P3.028]
2. CLARITY-EXT final tables, Table 15.2.1.4

W oparciu o 8-letnie obserwacje stosowania kladrybiny u chorych z SM ocenia się, że ryzyko występowania nowotworów jest podobne jak w przypadku innych leków modyfikujących przebieg choroby

8-letnie dane o bezpieczeństwie, >10 000 pacjento-lat

1 Częstość występowania nowotworów złośliwych podobna jak w przypadku innych leków modyfikujących przebieg choroby (DMDs)¹

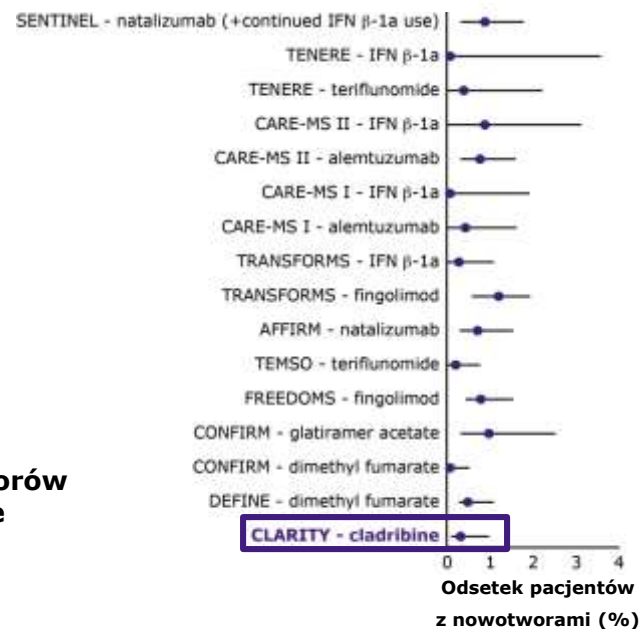
2 Znormalizowany wskaźnik zachorowań na nowotwory = 1,06

3 Brak zwiększonego ryzyka wtórnego zezłośliwienia u chorych z HCL i CLL²⁻⁵

Brak jest jednoznacznych dowodów na to, że ryzyko powstawania nowotworów przy leczeniu kladrybiną jest zwiększone; planowane jest 10-letnie badanie obserwacyjne po zarejestrowaniu kladrybiny, aby ocenić jakiegokolwiek długoterminowe ryzyko dla zdrowia, włączając w to ryzyko powstawania nowotworów

1. Pakpoor J, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e158
2. Litak SmPC available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product_Information/human/000504/WC50041663.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000504/WC50041663.pdf);
3. Cheson BD, et al. *J Clin Oncol* 1999;17:2454-60
4. Goodman GR, et al. *J Clin Oncol* 2003;21:891-6
5. Robak T, et al. *Eur J Cancer* 2004;40:383-9

Odsetek pacjentów z nowotworami, w grupach aktywnie leczonych w badaniach III fazy¹



CLL, przewlekła białaczka limfocytowa;
HCL, białaczka włochatokomórkowa

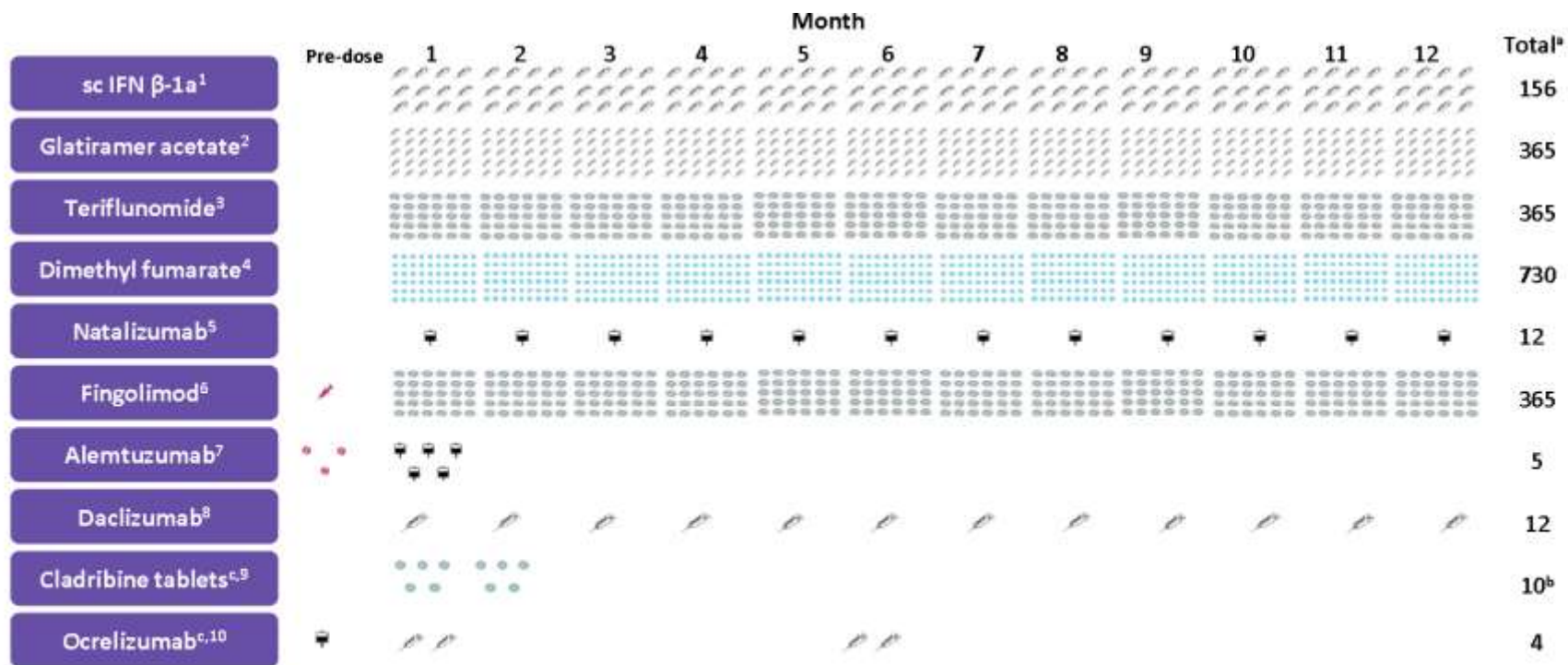
Kladrybina w postaci doustnej: ocena infekcji występujących podczas leczenia (wszystkie leczone kohorty)¹

Zbiornicze dane kohortowe zawierają dane od 1 976 pacjentów leczonych kladrybiną i od 802 chorych, którzy otrzymywali placebo

Wszystkie infekcje i zakażenia	Kladrybina 27,12 / 100 pacjento-lat Placebo 31,44 / 100 pacjento-lat	Brak wzrostu ryzyka
Ciężkie albo poważne infekcje²	Kladrybina 1,25 / 100 pacjento-lat Placebo 1,08 / 100 pacjento-lat	0,17 dodatkowych infekcji na 100 pacjento-lat
Miejscowe infekcje wirusem Herpes	90% pacjentów (83/92) z infekcją wirusem Herpes zoster doświadczyło nieciężkich epizodów zakażenia o przebiegu łagodnym lub umiarkowanym. Pozostałych 9 pacjentów doświadczyło ciężkich (7) lub nieciężkich ale mocno nasilonych (2) epizodów zakażenia wirusem Herpes zoster. Wszystkie przypadki zostały wyleczone.	

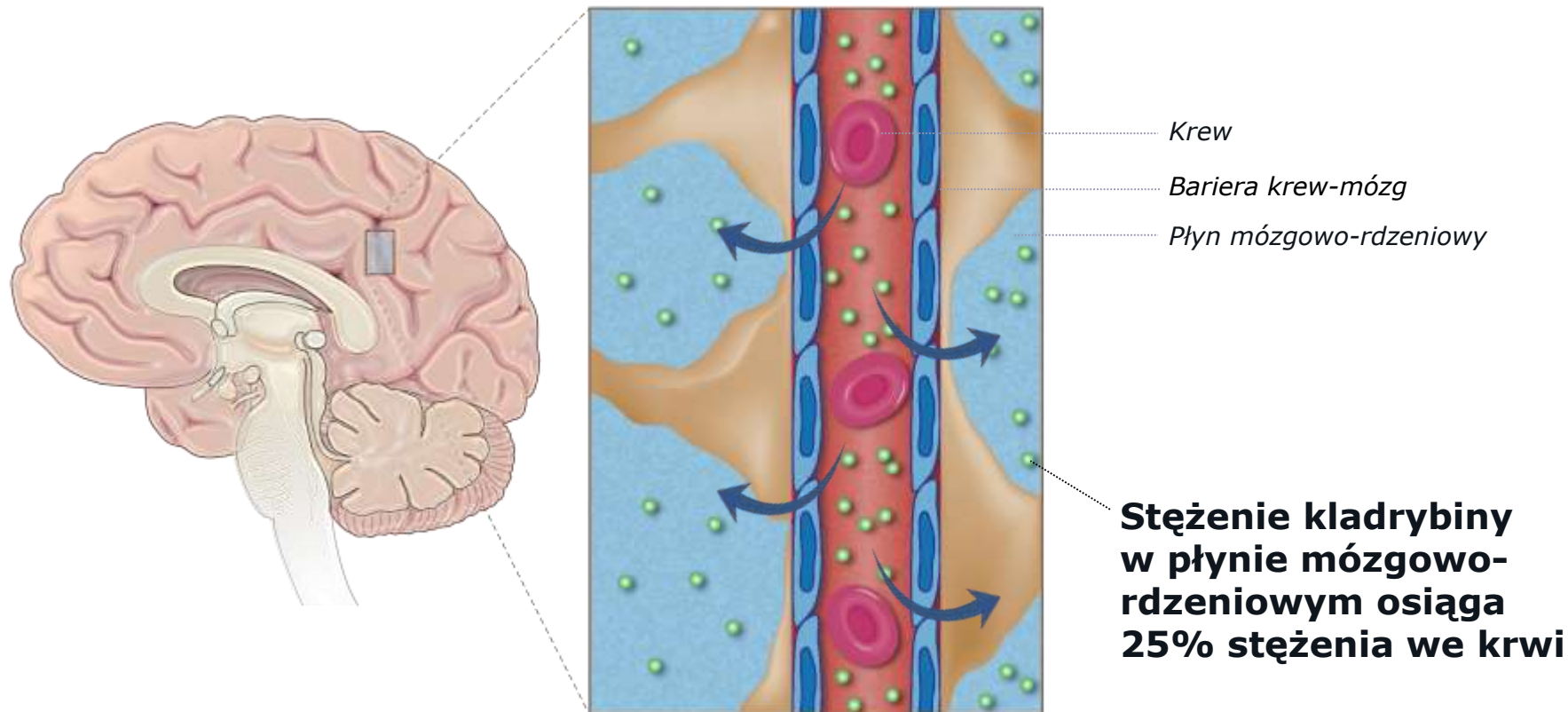
Powyższe dane nie wykluczają, że w przyszłości obserwowane ryzyko infekcji może być większe

1. Zbiornicze dane dotyczące bezpieczeństwa terapii pochodzą z 10 badań: CLARITY, CLARITY-EXT, ONWARD, ORACLE-MS, PREMIERE registry, Scripps A, Scripps B, Scripps C, MS-Scripps and MS-001.
2. wg. MedDRA SOC



^aTotal number of administrations over the first 12 months of treatment. ^b3.5 mg/kg, 5 days of treatment separated by 1 month; total number of tablets dependent on weight. ^cThese agents are under clinical investigation and have not been proven to be safe and effective. There is no guarantee they will be approved in the sought-after indication. IFN, interferon; sc, subcutaneous; SmpC, Summary of Product Characteristics. 1. Rebif[®] EU SmpC; 2. Copaxone[®] SPC; 3. Aubagio[®] EU SmpC; 4. Tecfidera[®] EU SmpC; 5. Tysabri[®] EU SmpC; 6. Gilerys[®] EU SmpC; 7. Lemtrada[®] EU SmpC; 8. Zinbryta[®] EU SmpC; 9. Giovannoni G, et al. N Engl J Med 2010;362:415–26; 10. Kappos L, et al. Lancet 2011;378:1779–87; 11. Katsarava Z et al. BMC Neurol 2015;15:170; 12. Kruk ME, Schwabbe N. Clin Ther 2006;28:1969–95; 13. Devonshire V et al. Eur J Neurol 2011;18:69–77

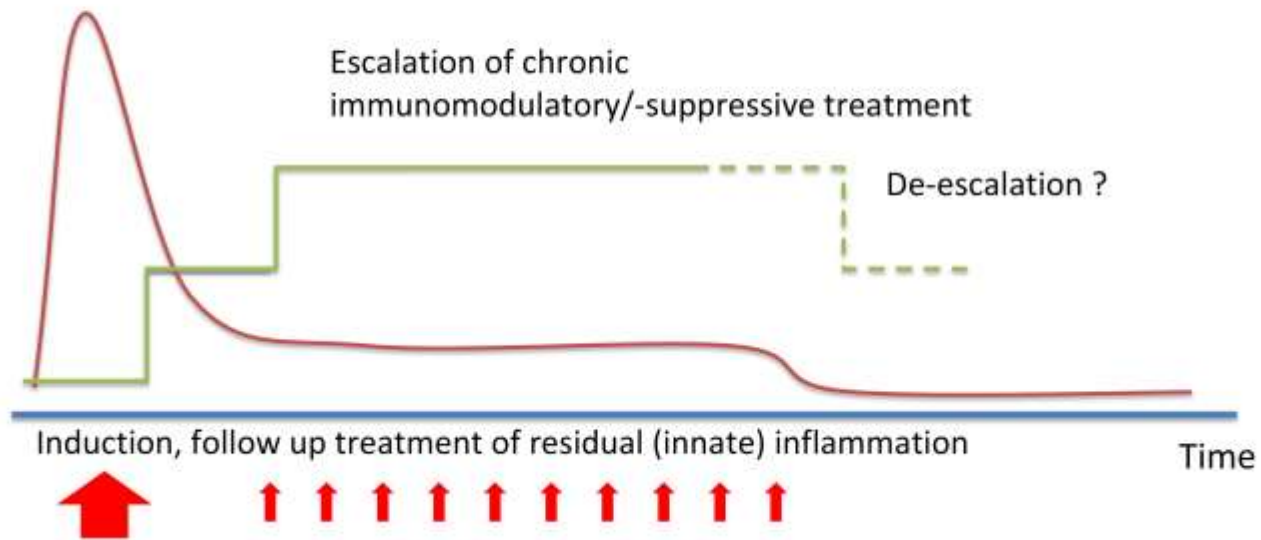
Kladrybina przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do kompartmentu OUN



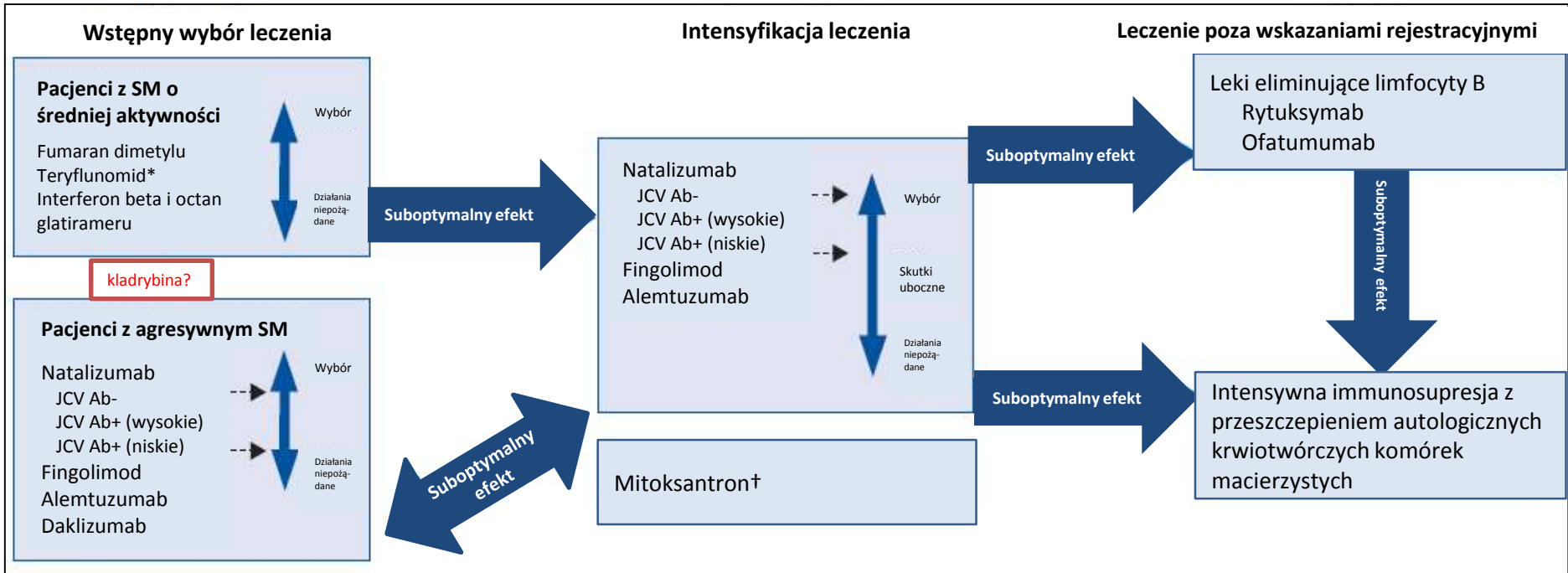
70

Leist TP, Weissert R. *Clin Neuropharmacol* 2011;34:28-35

Indukcja vs eskalacja



Algorytm terapeutyczny dla pacjentów RRMS (propozycja Lancet, Comi et al. listopad 2016r.)



Podsumowanie

- ▶ Wraz z odkrywaniem nowych punktów uchwytu terapii coraz lepiej poznajemy patofizjologię samej choroby.
- ▶ Spośród licznych doniesień na temat skuteczności zróżnicowanych terapii w SM wyłania się wspólny wniosek, że leczenie SM powinno być wdrożone jak najwcześniej, aby przyniosło możliwie najwięcej korzyści.

Niezaspokojone potrzeby w leczeniu stwardnienia rozsianego

- ▶ Aby zwiększyć korzyści z leczenia i zmniejszyć jego efekty uboczne ważne jest rozwiązanie istotnych problemów, takich jak:
 1. **Ryzyko związane z przedłużonym działaniem immunosupresyjnym**
np. infekcje i nowotwory
 2. **Znaczna uciążliwość leczenia**
np. częste podawanie leków i konieczność monitorowania wielu parametrów
 3. **Brak bezpośredniego wpływu na procesy zapalne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego**
 4. **Brak skutecznych terapii o mechanizmie neuroprotekcyjnym i neuroregeneracyjnym.**