

Az új SM terápiák szemészeti vonatkozásai

Magyar Szemorvostársaság
Neuroophthalmológiai Szekciójának Szimpóziuma

2011 Június 16.

Dr. Bencsik Krisztina
SZTE Neurológiai Klinika

Terápia

Gyulladáscsökkentés



Immunmoduláló kezelések

Első vonal:

Béta interferonok, glatiramer acetate

Második vonal: natalizumab, fingolimod

Neuroregeneráció



A neuronok és gliasejtek és azok funkcióinak helyreállítása az endogén vagy exogén károsító anyagok vagy folyamatok által okozott károsító hatást követően

Terápia

A betegség aktivitásának csökkentése: béta-interferonok

expedited publication

Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis.

I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group*

NEUROLOGY 1993;43:655-661

EXPEDITED PUBLICATIONS

Intramuscular Interferon Beta-1a for Disease Progression in Relapsing Multiple Sclerosis

Lawrence D. Jacobs, MD,* Diane L. Cookfair, PhD,† Richard A. Rudick, MD,‡ Robert M. Herndon, MD,§ John R. Richert, MD,¶ Andres M. Salazar, MD,** Jill S. Fischer, PhD,‡ Donald E. Goodkin, MD,†† Carl V. Granger, MD,‡‡ Jack H. Simon, MD, PhD,§§ John J. Alam, MD,¶¶ David M. Bartoszak, MD,** Dennis N. Bourdette, MD,*** Jonathan Braiman, MD,** Carol M. Brownschidle, PhD,* Michael E. Coats, MD,** Stanley L. Cohan, MD,¶ David S. Dougherty, MD,** Revere P. Kinkel, MD,‡ Michele K. Mass, MD,§ Frederick E. Munschauer, III, MD,* Roger L. Priore, ScD,† Patrick M. Pullicino, MD, PhD,* Barbara J. Scherokman, MD,††† Bianca Weinstock-Guttman, MD,‡ Ruth H. Whitham, MD,*** and The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)

Ann Neurol 1996;39:285-294

THE LANCET

84 Theobald's Road London WC1X 8RR UK

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

PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group

Reprinted from THE LANCET
Saturday 7 November 1998 Vol. 352
No. 9139 Pages 1498-1504

Dr. Bencsik Krisztina
SZTE Neurológiai Klinika

Terápia

A betegség aktivitásának csökkentése:
glatiramer acetát

expedited publication

Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis:

**Results of a phase III multicenter, double-blind,
placebo-controlled trial**

K.P. Johnson, MD; B.R. Brooks, MD; J.A. Cohen, MD; C.C. Ford, MD; J. Goldstein, MD; R.P. Lisak, MD;
L.W. Myers, MD; H.S. Panitch, MD; J.W. Rose, MD; R.B. Schiffer, MD; T. Vollmer, MD; L.P. Weiner, MD;
J.S. Wolinsky, MD; and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group*

NEUROLOGY 1995;45:1268-1276

Immunmoduláló kezelések hatása

Első vonalbeli terápiák

interferon-béta 1b, interferon-béta 1a - sc., im.
glatiramer acetate

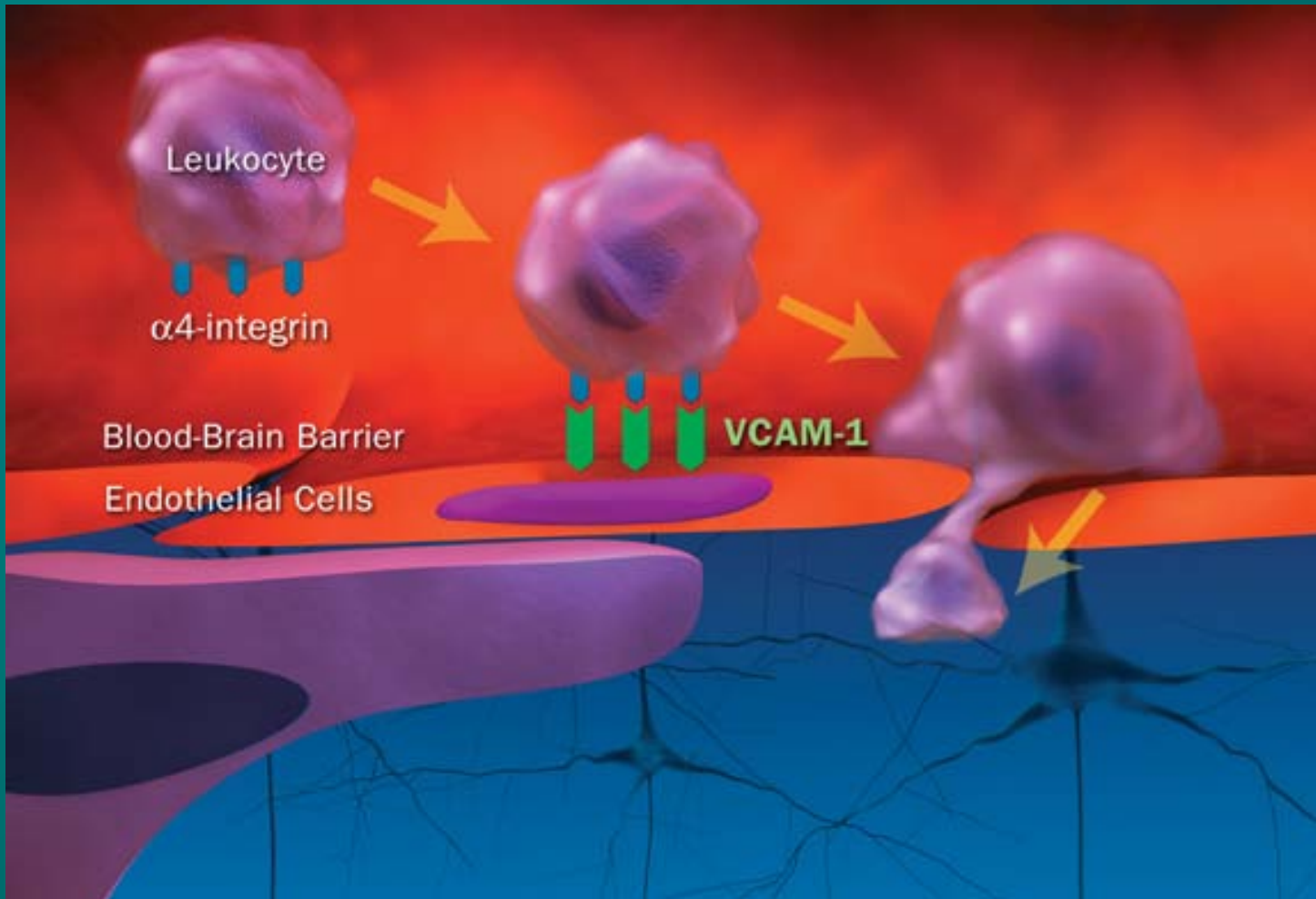
Közepesen hatékonyak, de a másodvonalbeli
kezeléshez képest biztonságosak

Második vonalbeli terápiák

natalizumab, fingolimod, mitoxantron

Nagyobb terápiás hatékonyság, súlyosabb
rizikó

α 4-integrin Plays a Central Role in Leukocyte Adhesion and Migration at the Blood-Brain Barrier



TYSABRI MS clinical program

TYSABRI exposure in multiple sclerosis (MS) clinical trial program

2,321 patients dosed

3,804 patient-years of exposure

Phase 3 clinical studies in MS^{1,2}

Median of 2.67 years of TYSABRI exposure

AFFIRM study

TYSABRI monotherapy
vs. placebo

N=942

120 weeks

SENTINEL study

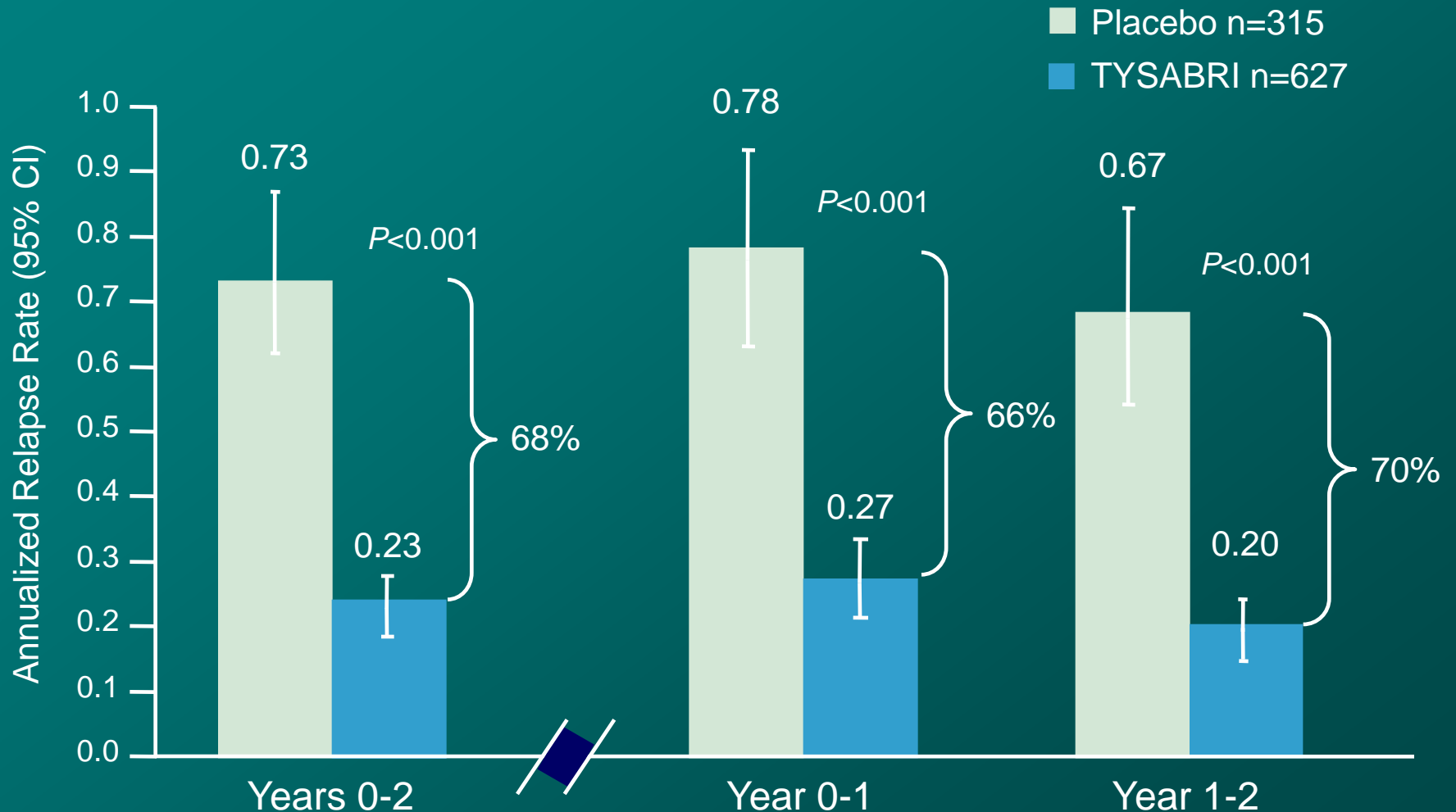
TYSABRI added to IFN β -1a
vs. IFN β -1a alone

N=1,171

120 weeks

Annualized Relapse Rate

68% Reduction in Annualized Relapse Rate vs. Placebo



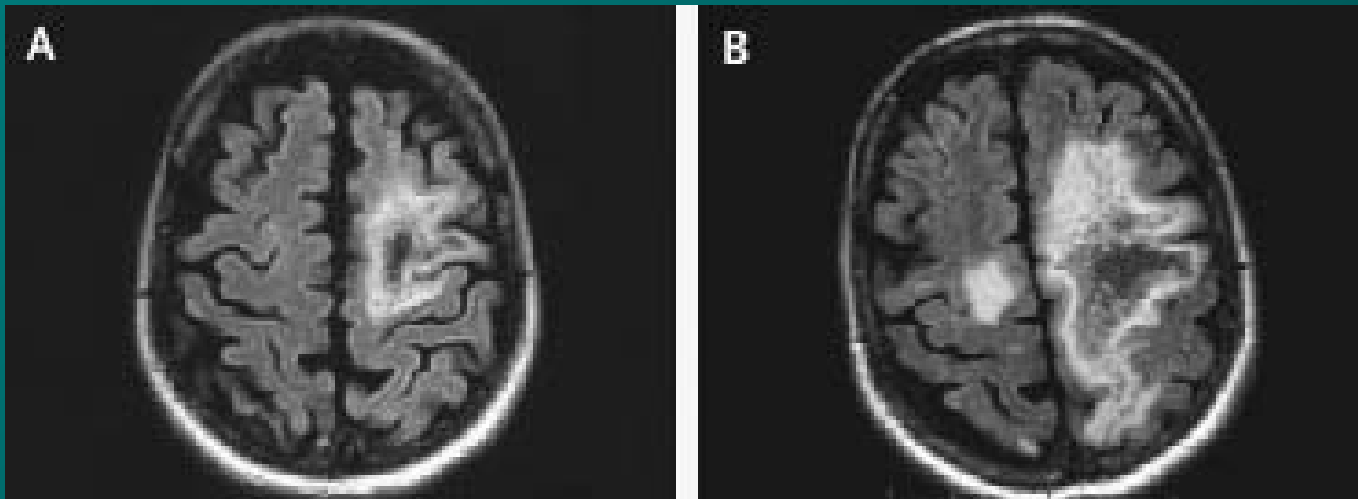
Clinical Features of MS and PML

	Features Suggestive of	
	MS	PML
Onset	<ul style="list-style-type: none">• Acute	<ul style="list-style-type: none">• Sub-Acute
Evolution	<ul style="list-style-type: none">• Over hours to days• Normally stabilize• May resolve even spontaneously	<ul style="list-style-type: none">• Over weeks• Progressive
Typical Clinical Presentation	<ul style="list-style-type: none">• Diplopia• Paraesthesiae• Paraparesis• Optic neuritis• Myelopathy	<ul style="list-style-type: none">• Behavioral and neuropsychological alteration• Cortical signs and symptoms• Retrochiasmal visual deficits• Hemiparesis• Marked cerebellar findings• Gait/limb abnormalities

Therapy – summary

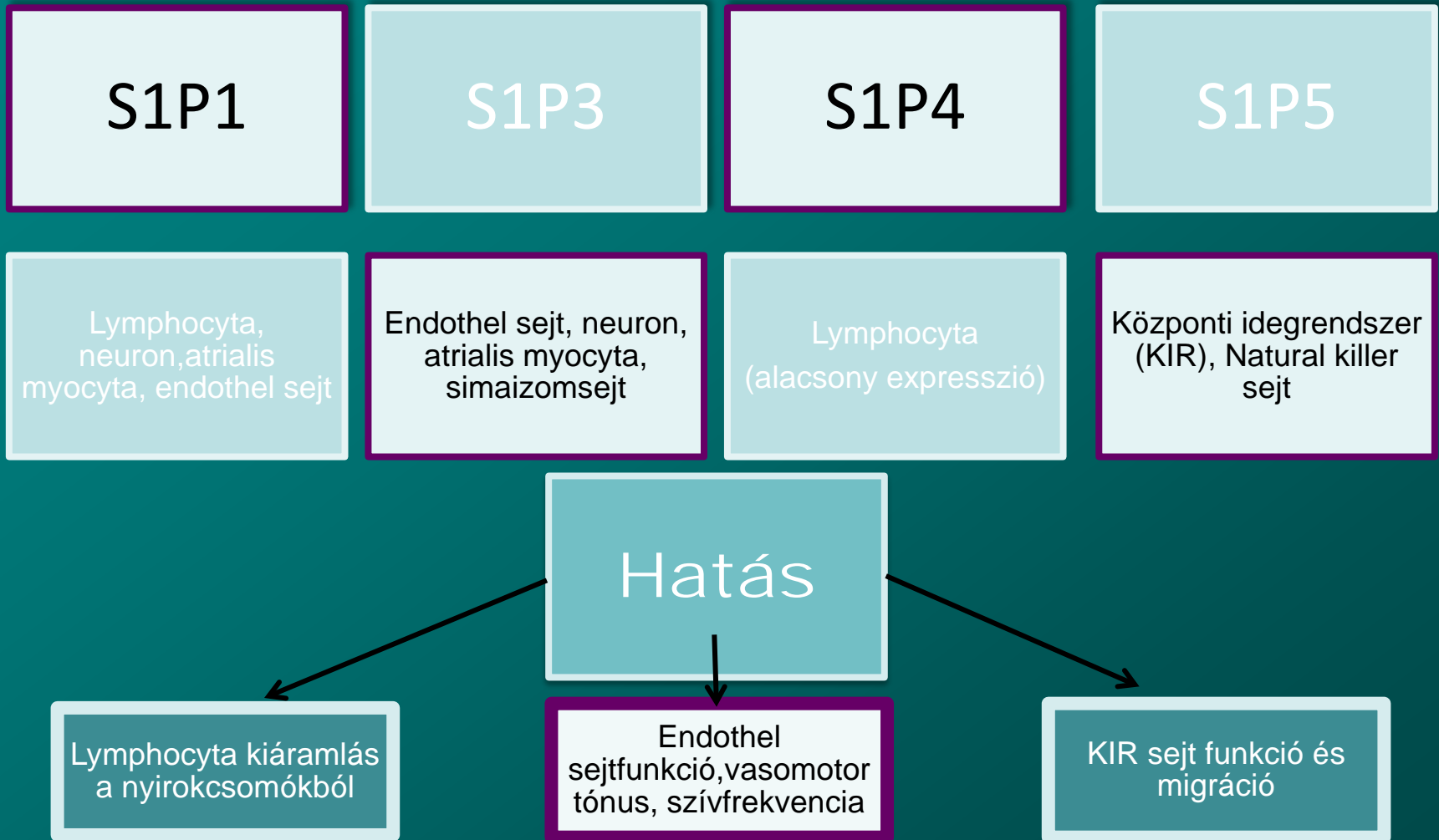
List of FDA-approved disease-modifying (D-M) therapies, 2008

Disease-modifying agent	Indication	Dose/route	Frequency	Recommended tests
Natalizumab (Tysabri)	Relapsing form Inadequate response to DMTs Monotherapy only	300 mg iv.	Every four weeks	MRI with contrast of the brain prior to initiation MRI and CSF testing for JC virus when suspecting PML



MRI pictures of PML

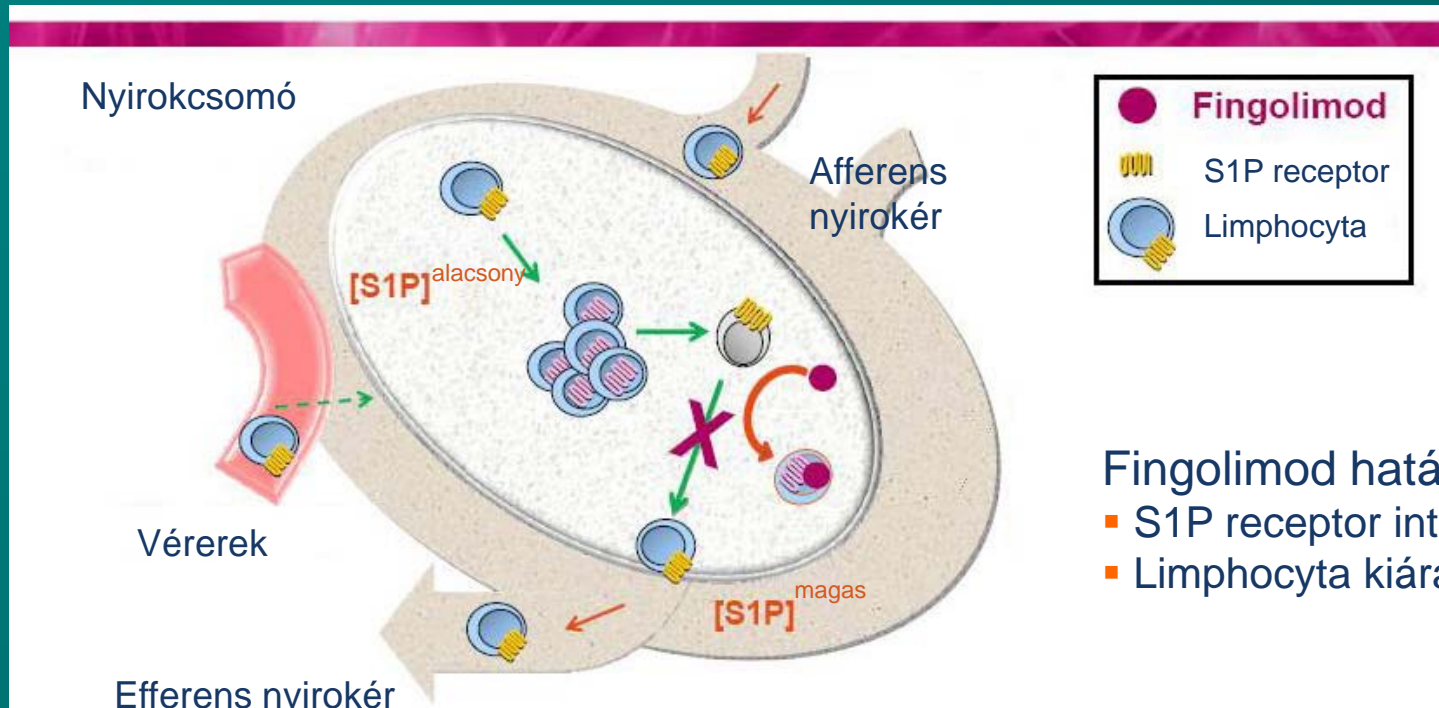
Új hatásmechanizmus - S1P moduláció



Adaptáció az (1) irodalom 2-3. oldal alapján.

Dr. Bencsik Krisztina
SZTE Neurológiai Klinika

A Gilenya szelektíven és reverzibilisen hat a lymphocytákra!(1)



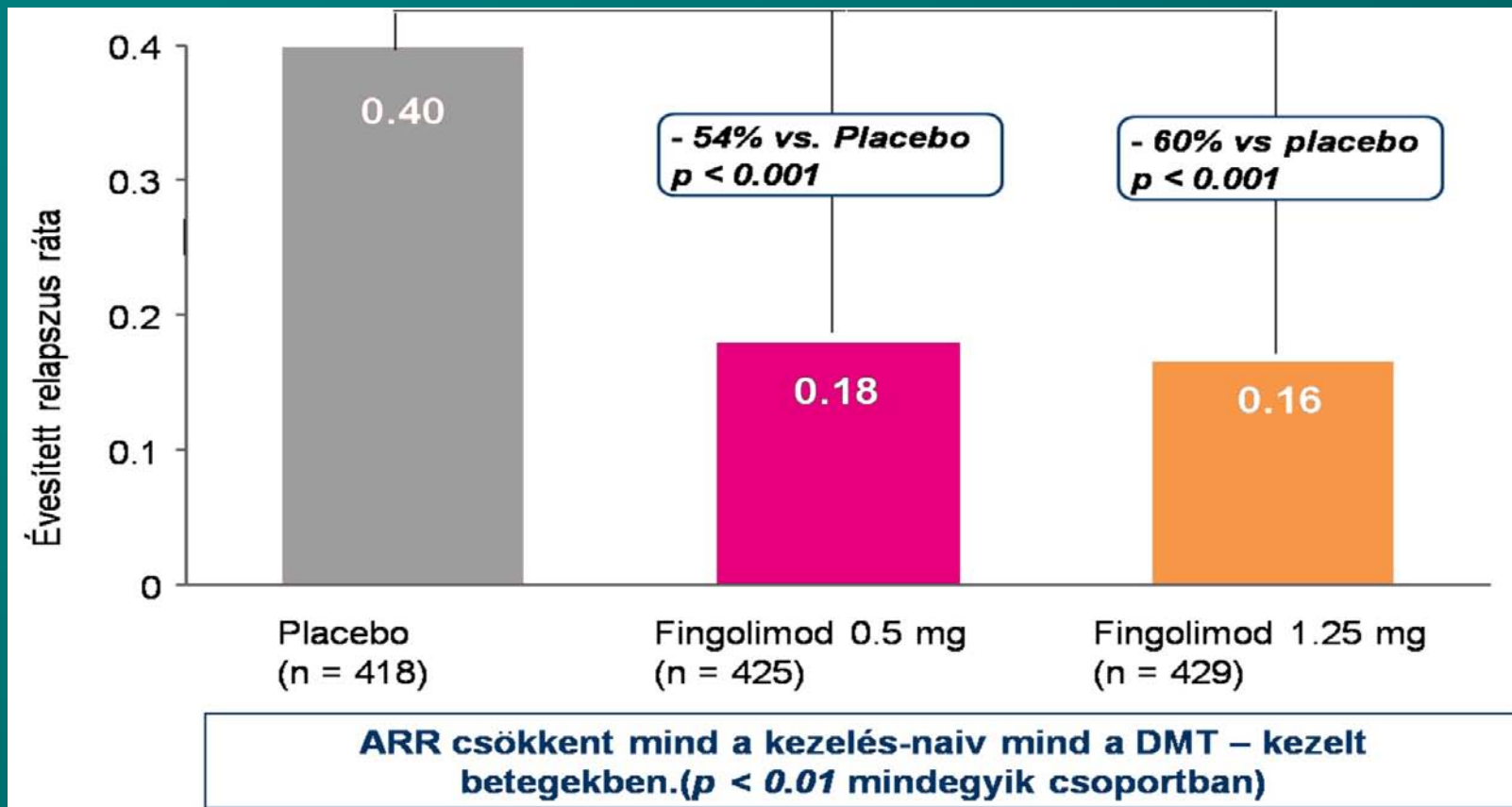
Adaptáció az (2-4) irodalom alapján

Fingolimod hatására a keringő lymphocyták többsége a nyirokcsomókban marad, ezzel csökken a perifériás lymphocyta szám, kevesebb autoagresszív lymphocyta jut idegrendszerbe.

S1P: sphingosine 1 phosphate

1. Aktas O. et al. *Nat.Rev.Neurol* 15 June 2010
2. Brinkmann V et al *J Biol Chem* 2002
3. Matioubian M et al *Nature* 2004
4. Brinkmann *BJP*2009

A Gilenya szignifikánsan, 54% - kal csökkenti a relapszus rátát placeboval szemben!^(1, 2)



Adaptáció az (1) irodalom 4. oldal és a (2) irodalom 8. oldal alapján.

ITT populáció

Negatív binális regressziós modell

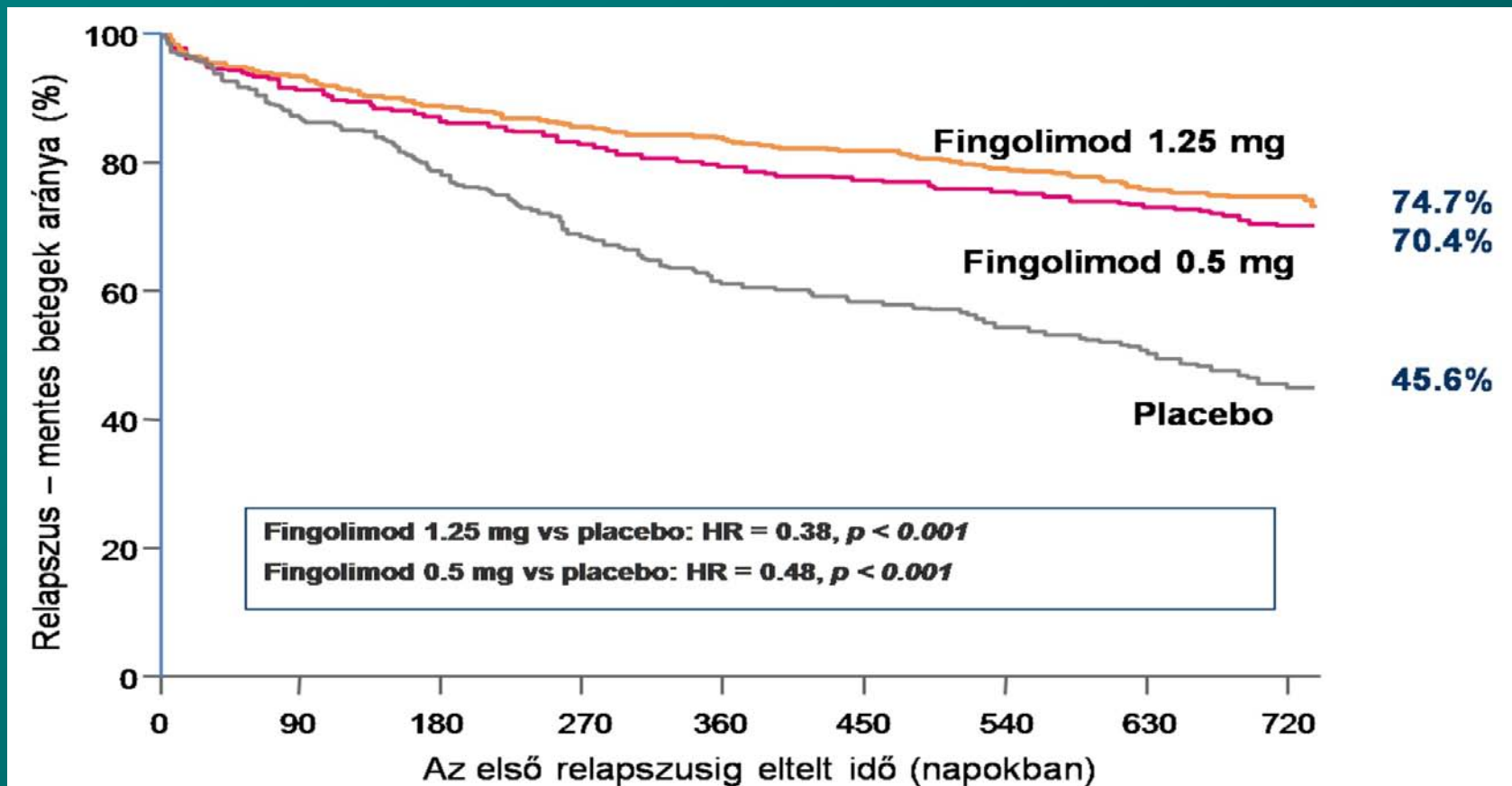
ARR, annualized relapse rate, éves relapszus ráta; DMT, disease-modifying therapy, betegség módosító terápia

1. L. Kappos: A placebo - controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010;362(5)

2.J.A. Cohen: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010

Dr. Bencsik Krisztina
SZTE Neurológiai Klinika

A Gilenya kezelés mellett a betegek 70%-a relapszus- mentes!⁽¹⁾



Adaptáció az (1) irodalom 10. oldal 2/A ábra alapján.

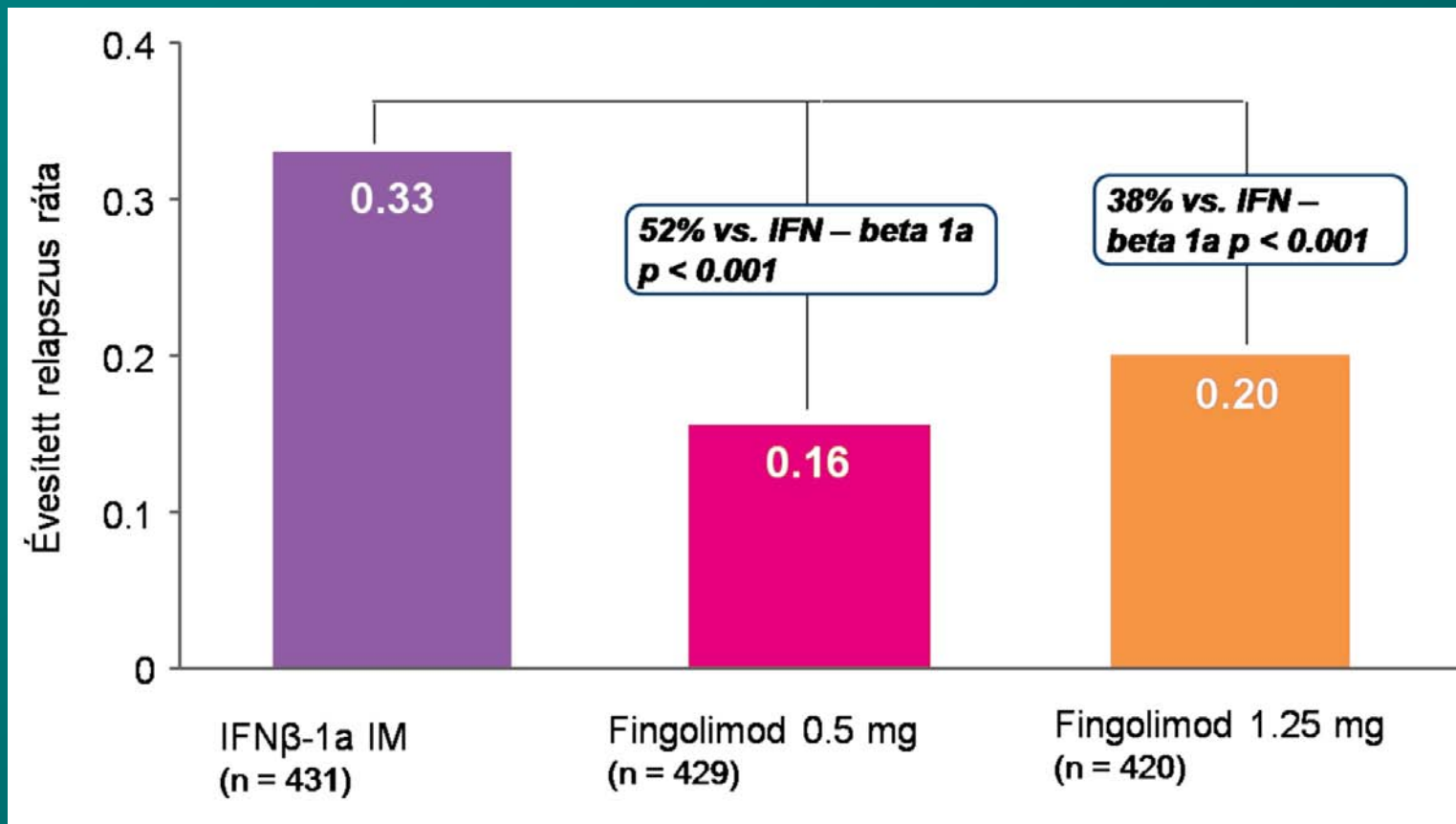
ITT populáció, Kaplan–Meier (KM) becslés

HR, hazard ratio, kockázati hányados

1.L. Kappos: A placebo - controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010;362(5)

Dr. Bencsik Krisztina
SZTE Neurológiai Klinika

A Gilenya szignifikánsan, 52% - kal csökkenti a relapszus rátát az IFN β -1a-hoz képest!⁽¹⁾



Adaptáció az (1) irodalom 9. oldal 2/A ábra alapján.

Módosított ITT populáció
1.J.A. Cohen: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010

Dr. Bencsik Krisztina
SZTE Neurológiai Klinika

FREEDOMS/TRANSFORMS

Összegzés^(1, 2, 3, 4)

A Gilenya hatásosabb mind a placebonál, mind az IFN β -1a- nál! Szignifikánsan

csökkenti a relapszus rátát (54% vs placebo, 52% vs IFN β – 1a)

csökkenti az aktív laesiók számát

késlelteti a betegség progresszióját

több a relapszus- mentes beteg

csökkenti az agyi atrophia mértékét

Nagy betegszámon tanulmányozott biztonsági profil!

Placeboval megegyező mellékhatás gyakoriság

Speciális területek

IFN β -1a IM, interferon β -1a intramuszkulárisan; MRI, mágneses rezonancia képalkotás; SM, szklerózis multiplex

1.S. Vasilou: Oral fingolimod for the treatment of relapsing – remitting multiple sclerosis. *Drugs Today* 2010;46(5):315-325

2.A. Horga, J. Castilló, X. Montalban: Fingolimod for relapsing multiple sclerosis: an update. *Exp Op Pharmacother* 2010;11:1183-1196

3.L. Kappos: A placebo - controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010;362(5)

4.J.A. Cohen: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010

Dr. Bencsik Krisztina
SZTE Neurológiai Klinika

A kezelés megkezdésekor

- Tartson megfigyelés alatt minden beteget legalább 6 órás időtartamban a bradycardia jeleire és tüneteire
 - Legyen óvatos olyan betegeknél, akik béta-blokkolókat vagy olyan más hatóanyagokat szednek, amelyek additív hatások kockázata révén csökkenthetik a szívfrekvenciát

A kezelés során

- Utasítsa a betegeket arra, hogy jelentsenek bármilyen látászavart
 - Végeztesse el a szemfenék - beleértve a macula – vizsgálatát és macula oedema diagnózisa esetén fejezze be a kezelést
- Végeztesen teljes szemészeti vizsgálatot a kezelés megkezdését követő 3. – 4. hónapban
- Végeztesen szemészeti kivizsgálást olyan betegeknél, akiknél a kórtörténetben uveitis, illetve diabetes mellitus szerepel

Utasítsa a betegeket arra, hogy jelentsék a fertőzésre utaló tüneteket

 - Ha javallott, azonnali antibiotikum-kezelést kell kezdeni
 - Függesse fel a kezelést súlyos fertőzések során
- Ellenőrizze rendszeresen a vérképet és fejezze be a kezelést, ha a lymphocytaszám igazoltan kisebb, mint $0,2 \times 10^9/l$
- Ellenőrizze a máj transzaminázszinteket az 1., a 3. és a 6. hónapban, majd ezt követően rendszeresen, illetve bármikor ha májdiszfunkció jelei vagy tünetei mutatkoznak
 - Végezze az ellenőrző vizsgálatokat gyakrabban, ha a máj transzaminázszint meghaladja a normál tartomány felső határértékének (ULN) 5-szörösét, és hagyja abba a kezelést, ha a máj transzaminázszintek ezen érték felett maradnak
- Függesse fel a kezelést, ha a beteg terhes lesz

**KÖSZÖNÖM
A MEGTISZTELŐ
FIGYELMET!**

