



**UOSD Centro di Riferimento  
Regionale  
per la Sclerosi Multipla**  
Dipartimento di Neuroscienze  
”

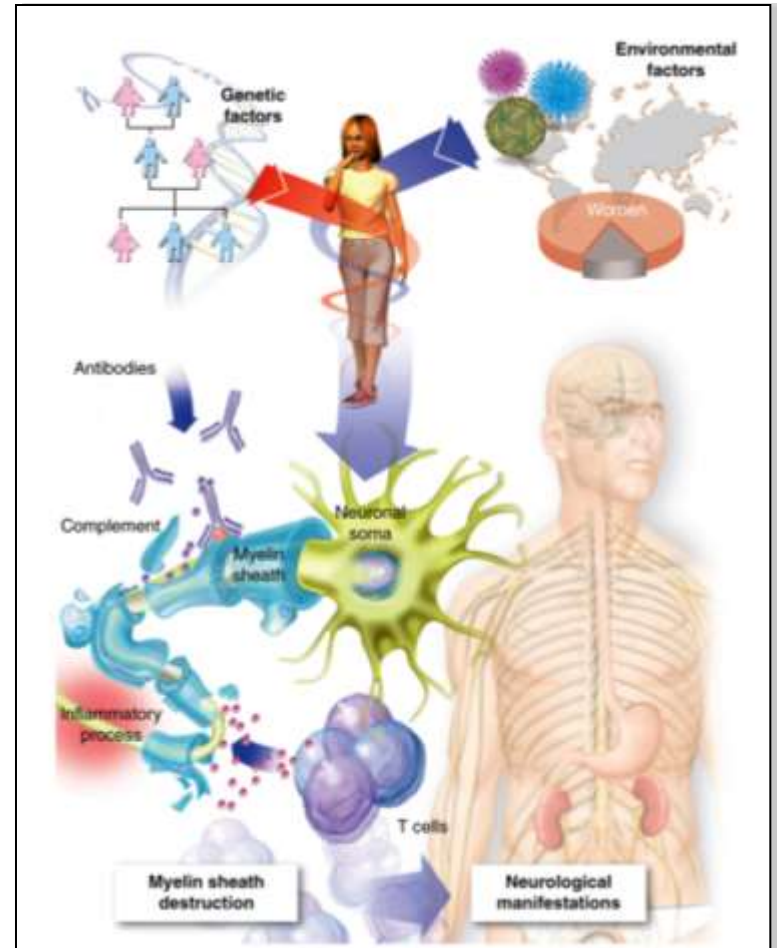
Etiopatogenesi, criteri diagnostici e nuovi approcci terapeutici

Università di Roma “*Tor Vergata*”

Roma, 5 luglio 2017

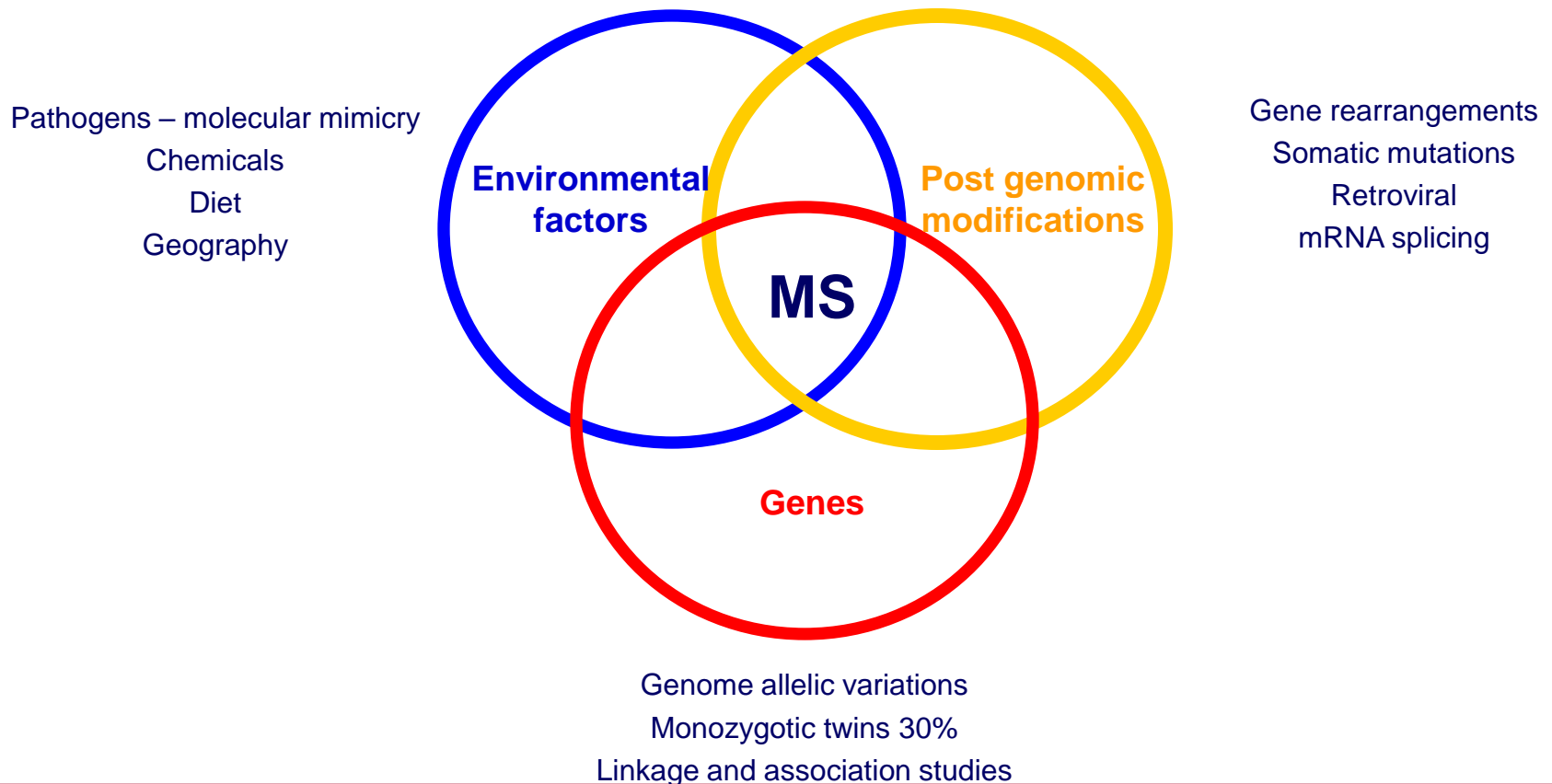
Laura Boffa

Malattia infiammatoria cronica autoimmune a genesi multifattoriale che induce un danno della sostanza BIANCA e GRIGIA del SISTEMA NERVOSO CENTRALE con conseguente accumulo di disabilita' neurologica



- Autoimmune disease of CNS; two stages of disease: inflammation and neurodegeneration
- 4.000.000 people affected worldwide
- Women:Men 3:1
- Age of disease onset: 25-30 ys (young adulthood)
- Neurological impairments: blindness, loss of sensation, lack of coordination, incontinence, paralysis
- Relapsing-remitting (80%); chronic progressive (10%); benign (10%)

## Interplay between environment and genetic factors



## Infezioni Virali

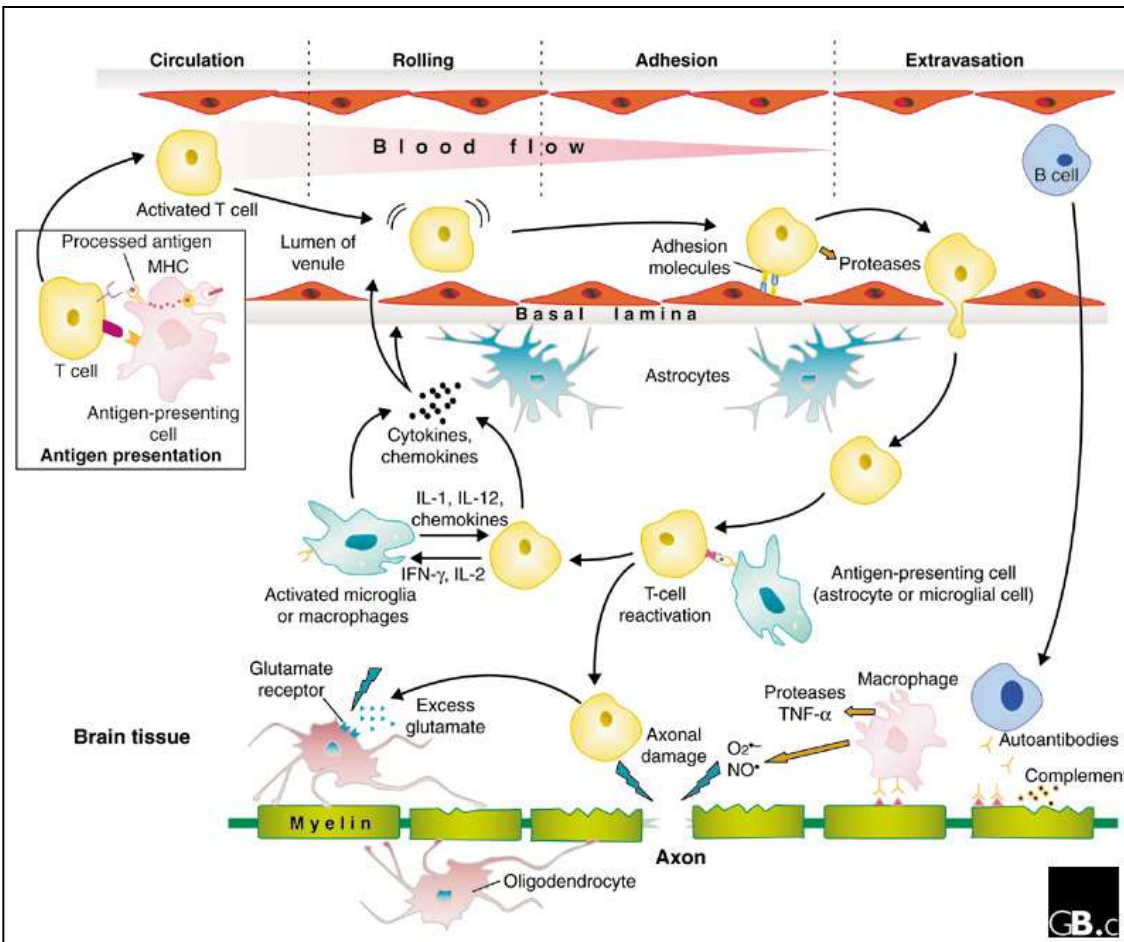
- **Epstein Barr virus**
- Altri (cytomegalovirus, human herpesvirus 6, retrovirus endogeni?)

## Infezioni batteriche

- *Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis* – meccanismo di molecular mimicry con la catena  $\gamma$  del recettore  $T\gamma\delta$  - già implicato nel Diabete I

## Gradiente di latitudine/vitamina D

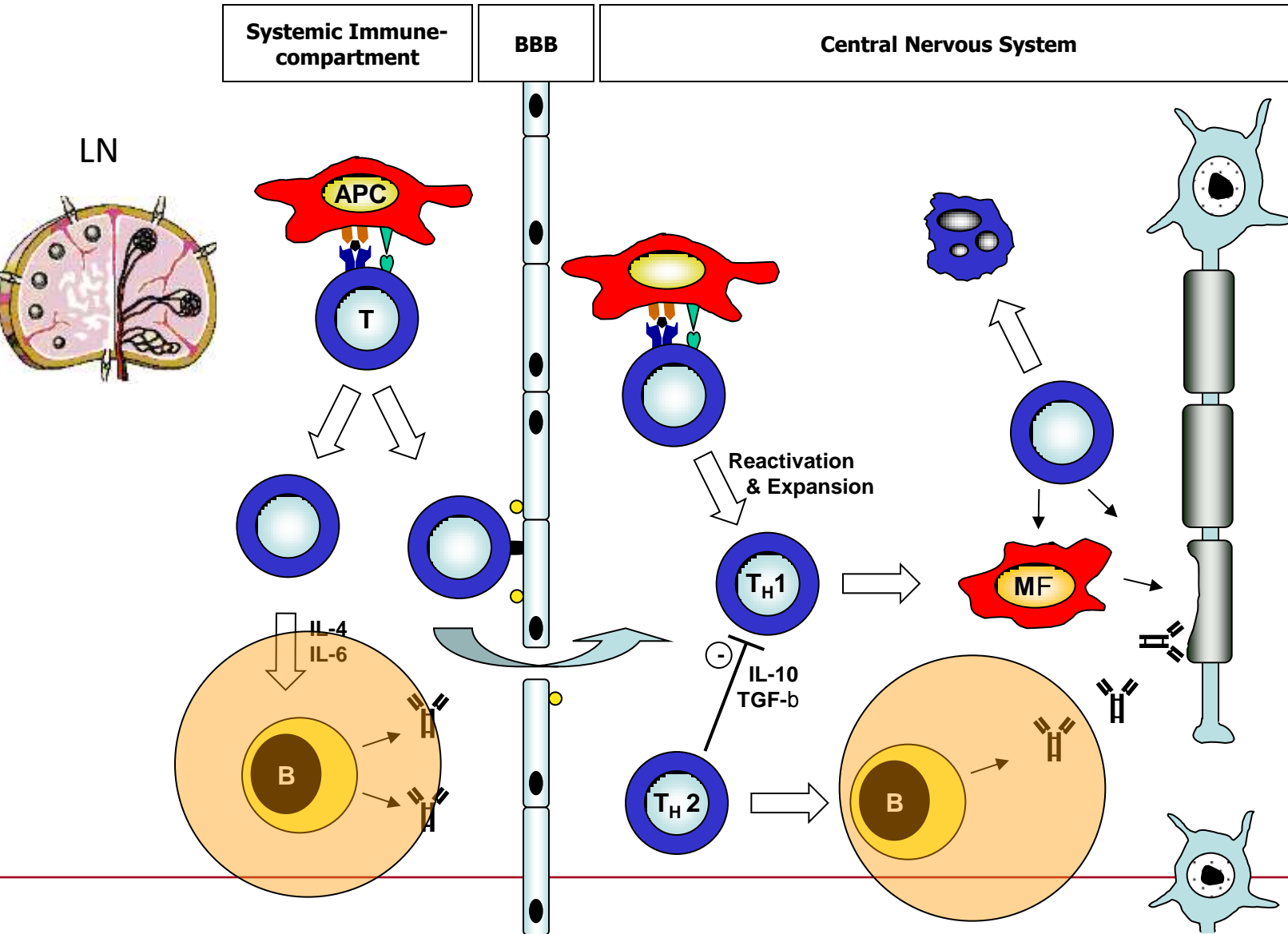
- Maggior frequenza alle latitudini con clima temperato e nelle aree con minor numero di ore di esposizione alla luce solare
- Ridotta attivazione dai raggi ultravioletti della provitamina D



Generalmente riconosciamo due momenti patogenetici:

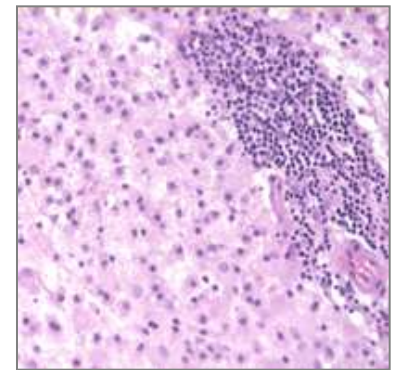
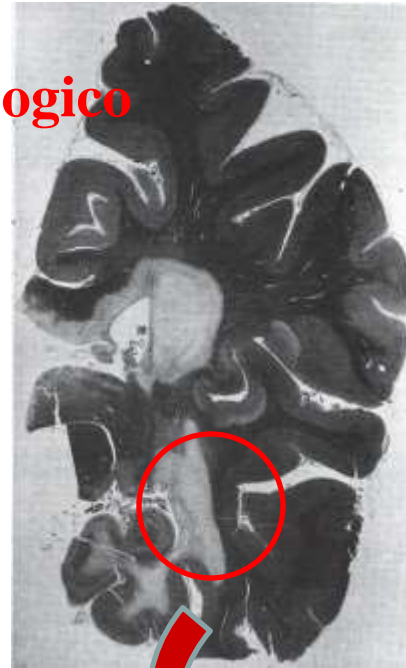
**Fase iniziale:** ondate di cellule infiammatorie entrano nel sistema nervoso centrale determinando demielinizzazione e danno assonale

**Fase tardiva:** l'infiammazione rimane 'intrappolata' nel SNC; dominano la neurodegenerazione e la gliosi



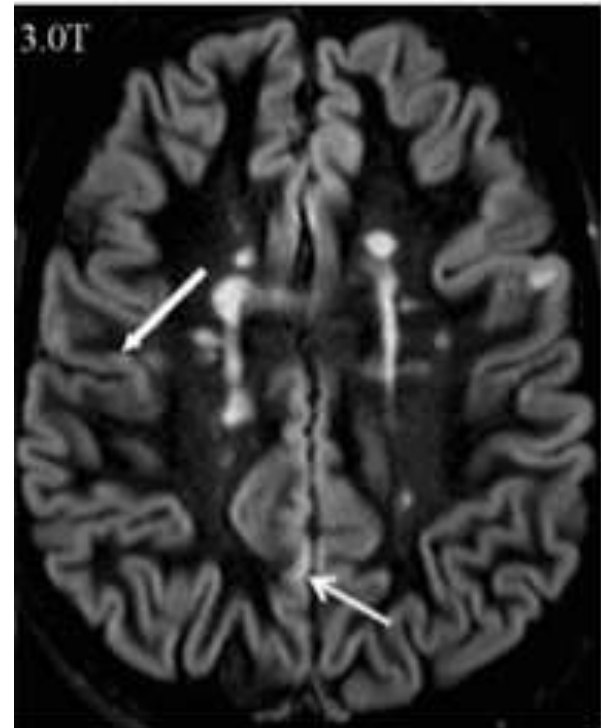
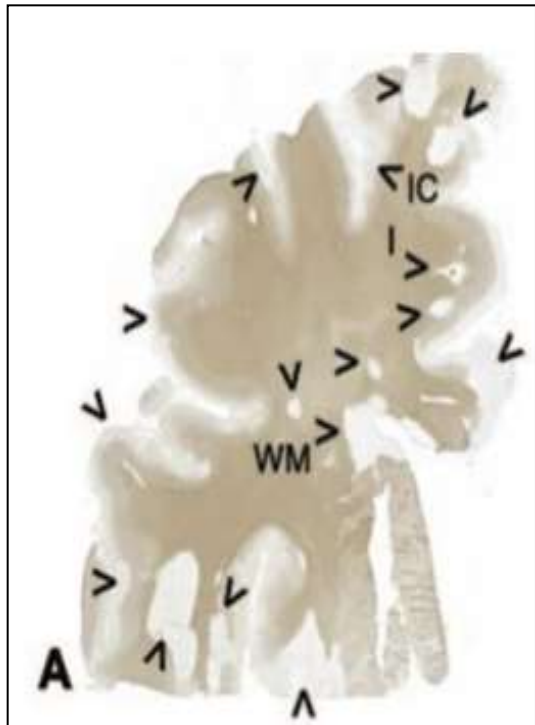
## Le placche sono il marcatore istopatologico della SM

- **Appaiono come aree rotonde o ovalari localizzate nella SB in sede:**
  - Periventricolare
  - Troncoencefalica
  - Cervelletto
  - Midollo spinale
- **Sono composte da:**
  - Infiltrati di linfociti e macrofagi
  - Demielinizzazione primaria
  - Gradi differenti di degenerazione assonale





Lesioni Corticali: oltre la patologia della sostanza bianca

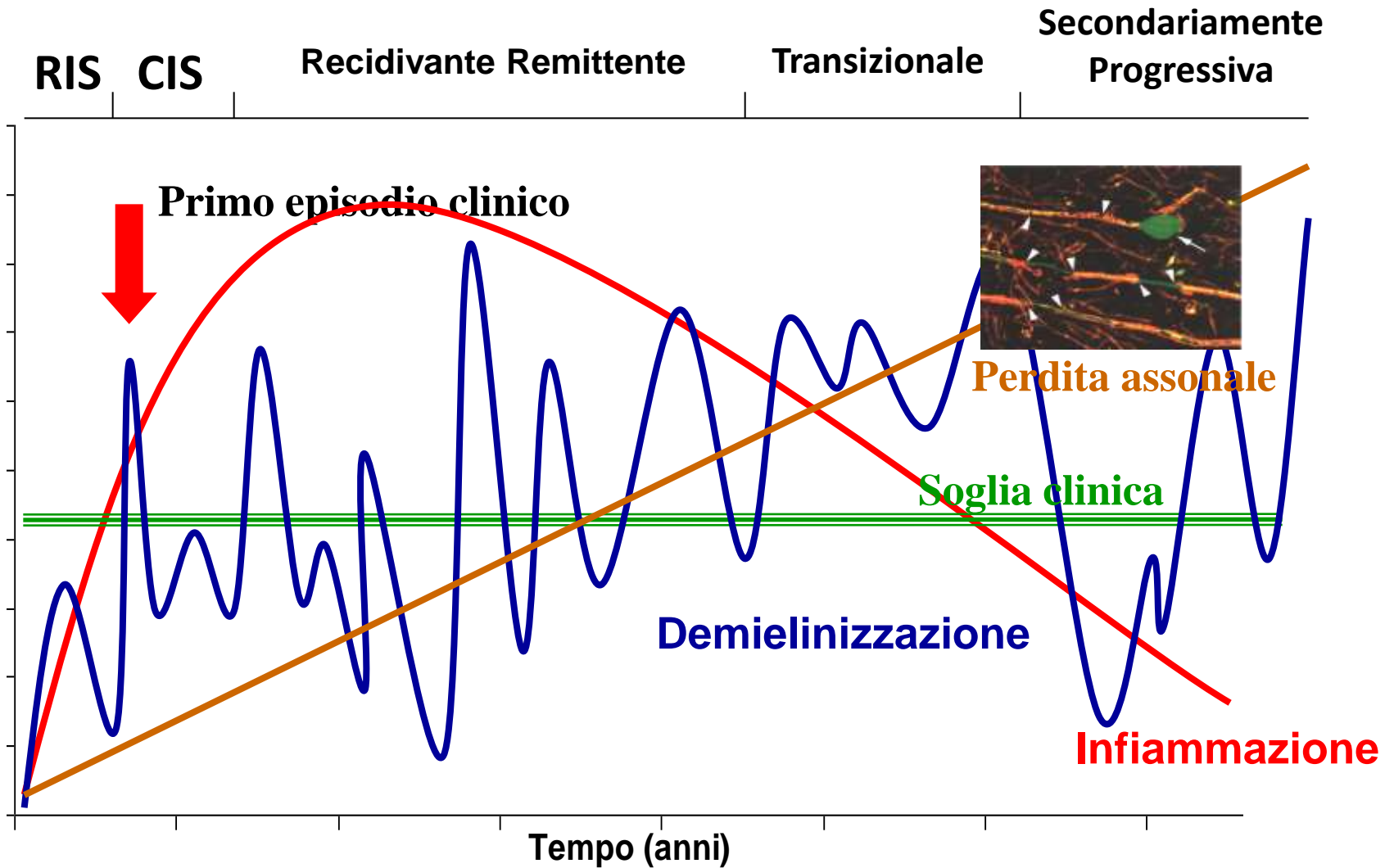


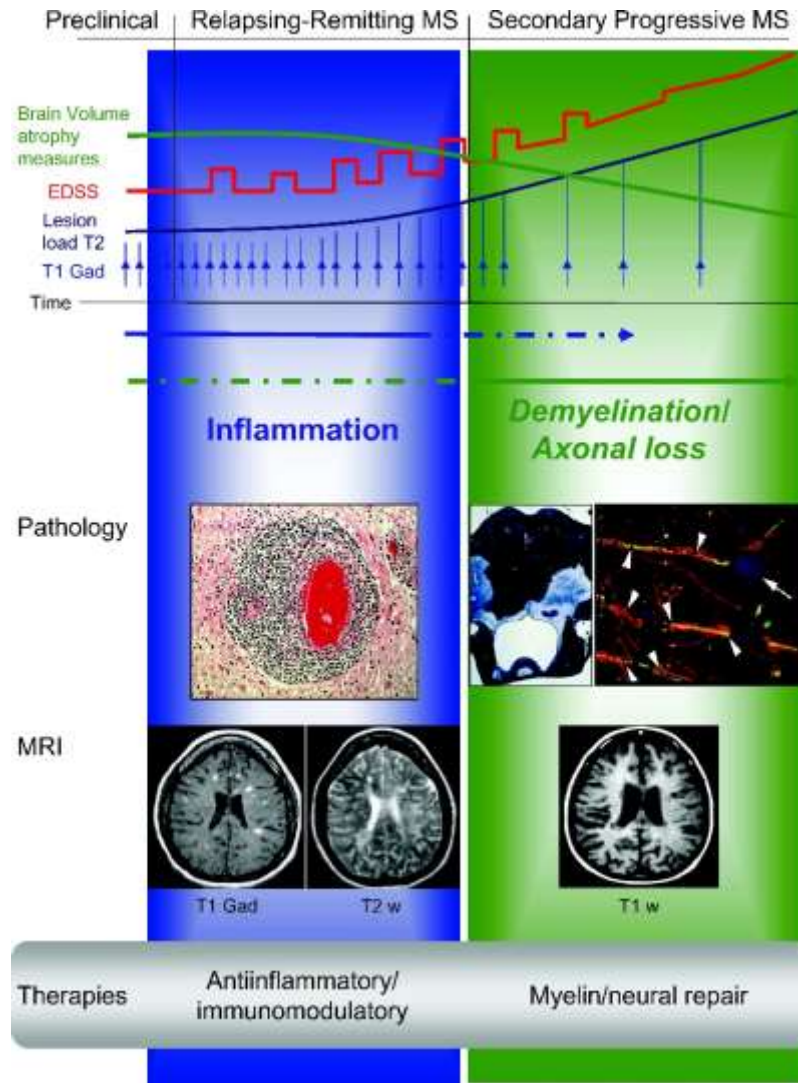
## Demielinizzazione

- può avvenire inizialmente senza danno dell' assone
- episodi ripetuti nel tempo inducono la degenerazione degli assoni e la distruzione degli oligodendrociti

## Rimielinizzazione

- avviene grazie alla differenziazione delle OPC (oligodendrocyte progenitor cells) in oligodendrociti maturi
- è più evidente nella fasi iniziali della malattia
- è stata provata nella SM una ridotta capacità di differenziazione delle OPC nelle placche di demielinizzazione che limita la capacità di riparazione






**Relapsing MS**  
RRMS, worsening RRMS,  
SPMS with relapses

**Progressive MS**  
SPMS without relapses, PPMS



**TABLE 4: The 2010 McDonald Criteria for Diagnosis of MS**

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
<p>≥2 attacks<sup>a</sup>; objective clinical evidence of ≥2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack<sup>b</sup></p>	<p>None<sup>c</sup> </p>
<p>≥2 attacks<sup>a</sup>; objective clinical evidence of 1 lesion</p>	<p>Dissemination in space, demonstrated by:                      ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord)<sup>d</sup>; or                      Await a further clinical attack<sup>a</sup> implicating a different CNS site</p>
<p>1 attack<sup>a</sup>; objective clinical evidence of ≥2 lesions</p>	<p>Dissemination in time, demonstrated by:                      Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or                      A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or                      Await a second clinical attack<sup>a</sup></p>
<p>1 attack<sup>a</sup>; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)</p>	<p>Dissemination in space and time, demonstrated by:                      For DIS:                      ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord)<sup>d</sup>; or                      Await a second clinical attack<sup>a</sup> implicating a different CNS site; and                      For DIT:                      Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or                      A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or                      Await a second clinical attack<sup>a</sup></p>
<p>Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)</p>	<p>1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria<sup>d</sup>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidence for DIS in the brain based on ≥1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions</li> <li>2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions in the cord</li> <li>3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)</li> </ol>

**TABLE 1: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIS**

**DIS Can Be Demonstrated by  $\geq 1$  T2 Lesion<sup>a</sup> in at Least 2 of 4 Areas of the CNS:**

Periventricular

Juxtacortical

Infratentorial

Spinal cord<sup>b</sup>

Based on Swanton et al 2006, 2007.<sup>22,27</sup>

<sup>a</sup>Gadolinium enhancement of lesions is not required for DIS.

<sup>b</sup>If a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, the symptomatic lesions are excluded from the Criteria and do not contribute to lesion count.

MRI = magnetic resonance imaging; DIS = lesion dissemination in space; CNS = central nervous system.

## TABLE 2: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIT

### DIT Can Be Demonstrated by:

1. A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
2. Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time

Based on Montalban et al 2010.<sup>24</sup>

MRI = magnetic resonance imaging; DIT = lesion dissemination in time.



- **RMN encefalo e midollo**
- **Potenziali Evocati (Visivi, Somatosensoriali, Motori)**
- **Analisi liquorale (ricerca BO)**

**In fase iniziale di malattia l'attività alla RM è 7-10 volte più frequente dell'attività clinica (Kappos L, Lancet 1999)**

**Raggiunta una determinata soglia la disabilità progredisce indipendentemente dalle precedenti ricadute (Confraveux C, NEJ Med 2000)**

**Atrofia cerebrale è presente già alla prima relapse (Dalton CM, Brain 2004)**

**Il danno di bianca e di grigia è riscontrabile già in fase precoce di malattia (Lucchinetti CF, NEJ Med 2011)**

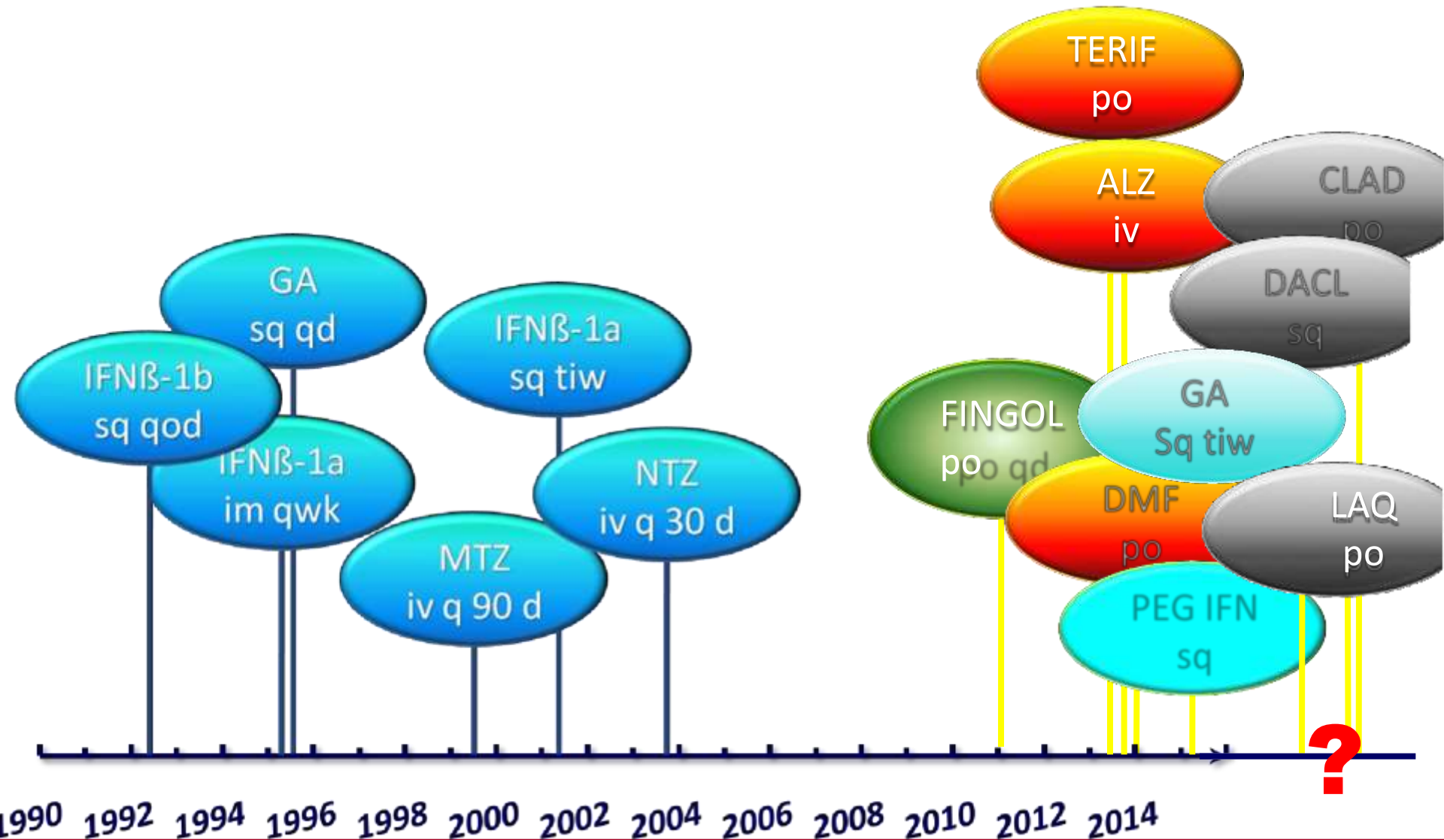
**Atrofia cerebrale è già rilevabile nelle RIS (Stromillo ML, Neurology 2013)**

**Table 1 CIS studies with evidence level A**

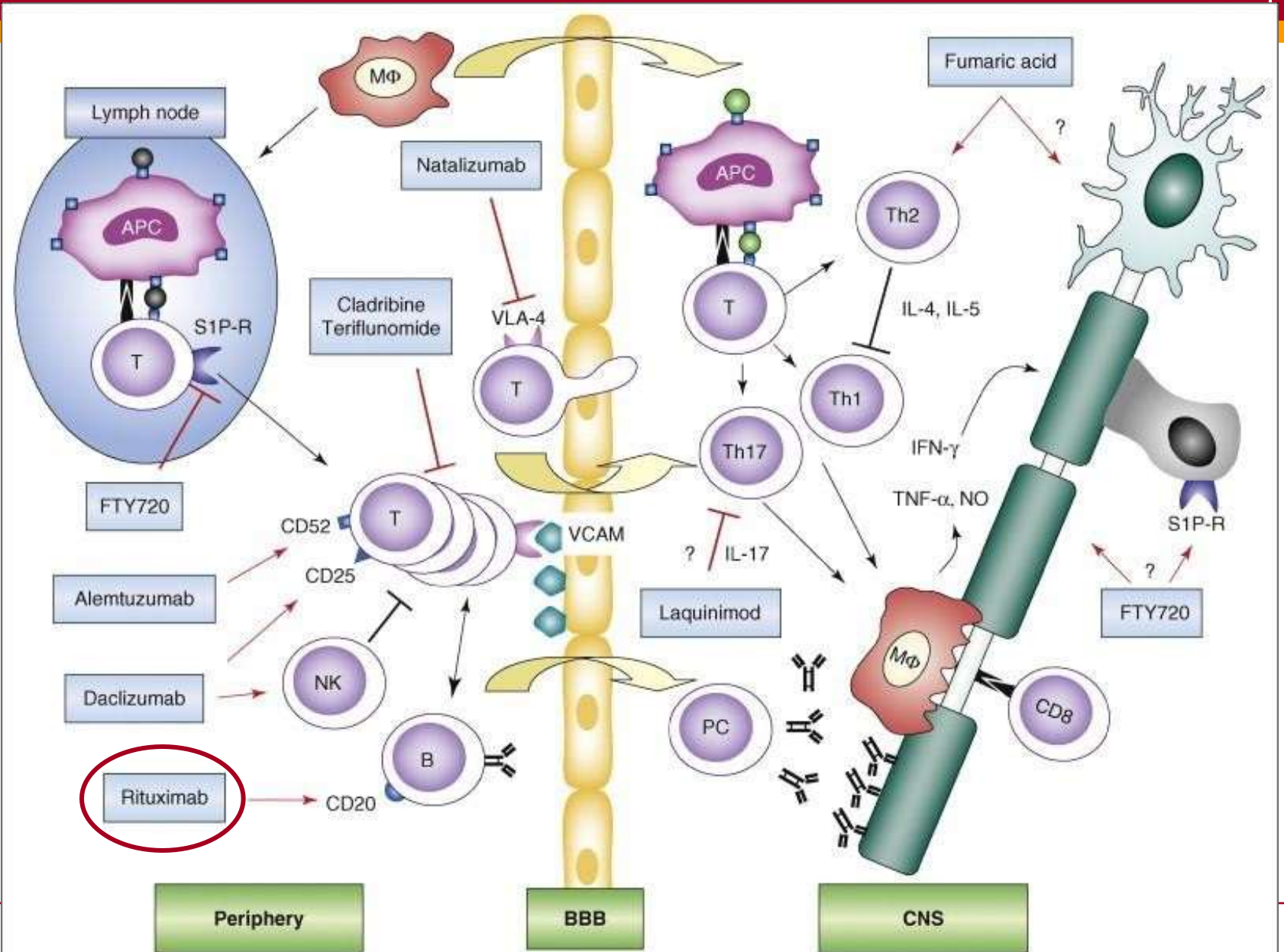
Study	Population	Treatment groups	Result
ETOMS (2001)	308 CIS and suggestive MRI	154 IFN $\beta$ -1a 22 mg s.c./week 154 placebo	Conversion risk at 2 years Placebo 45% IFN $\beta$ -1a 34%
CHAMPS (2001)	383 CIS and $\geq 2$ lesions MRI	193 IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g i.m./week 190 placebo	Conversion risk at 2 years Placebo 39% IFN $\beta$ -1a 21%
BENEFIT (2006)	468 CIS and $\geq 2$ lesions MRI	292 IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g s.c./2 days 176 placebo	Conversion risk at 2 years Placebo 45% IFN $\beta$ -1b 28%
PRECISE (2009)	481 CIS and suggestive MRI	243 GA 20 mg s.c./day 238 placebo	Conversion risk at 2 years Placebo 43% GA 25%

CIS, clinically isolated syndrome; GA, glatiramer acetate; IFN $\beta$ , interferon-beta.

# PRESENT AND «NEAR FUTURE» DISEASE MODIFYNG DRUGS



# TARGET OF NEW SM TREATMENTS (LINKER 2008)





(E) Emerging      (O) Off-Label      (Pill) Oral      (Syringe) Parenteral

**Interferoni  $\beta$ : 1 a i.m., 1 a s.c., 1 b s.c.**

**Interferone Peghilato**

**Glatiramer acetato s.c.**

**Teriflunomide per os**

**Dimetilfumarato per os**

**Natalizumab**

**Fingolimod**

**Mitoxantrone**

**Teriflunomide**

**Dimetilfumarato per os**

**Alemtuzumab**

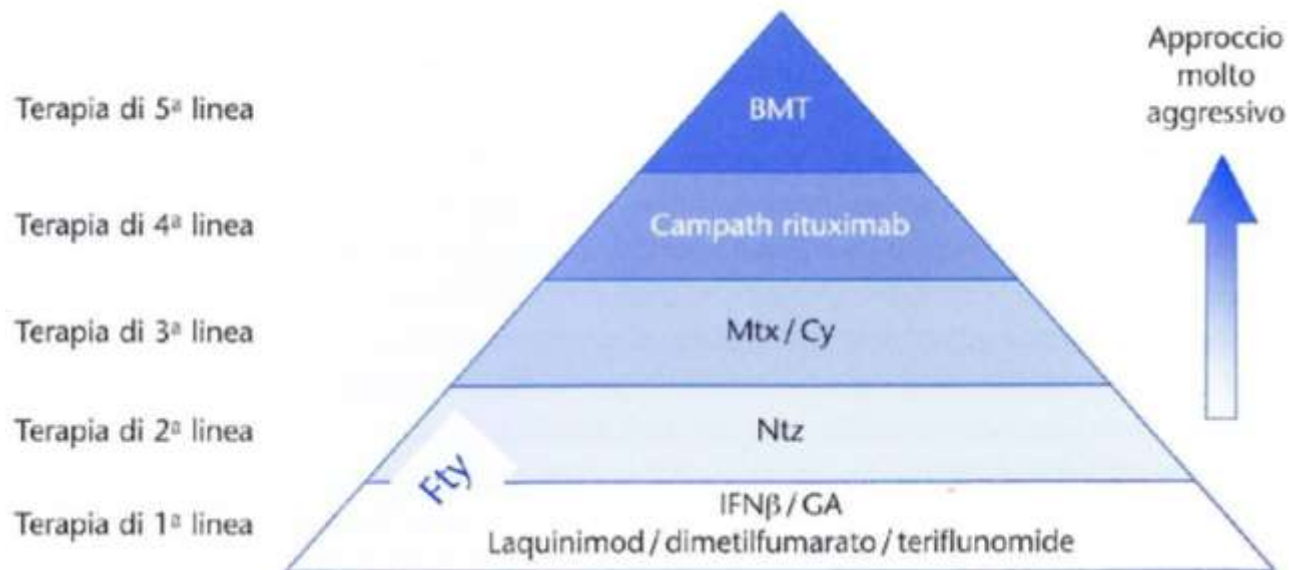
**Rituximab**

**Daclizumab**

**Ocrelizumab**

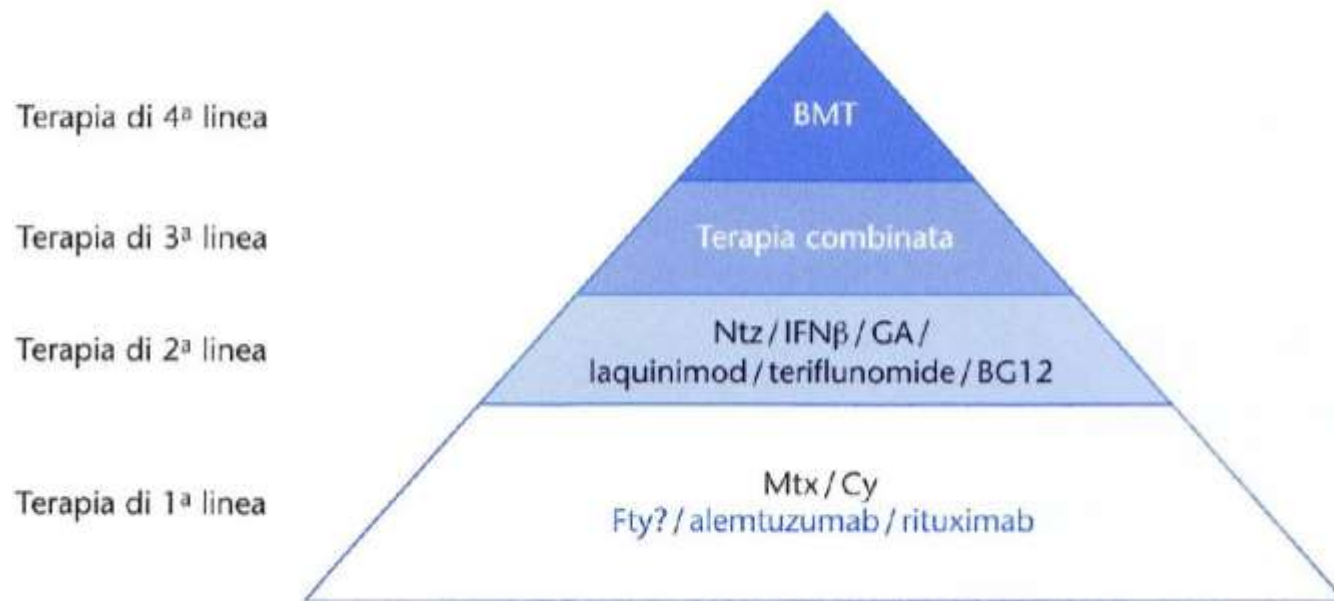


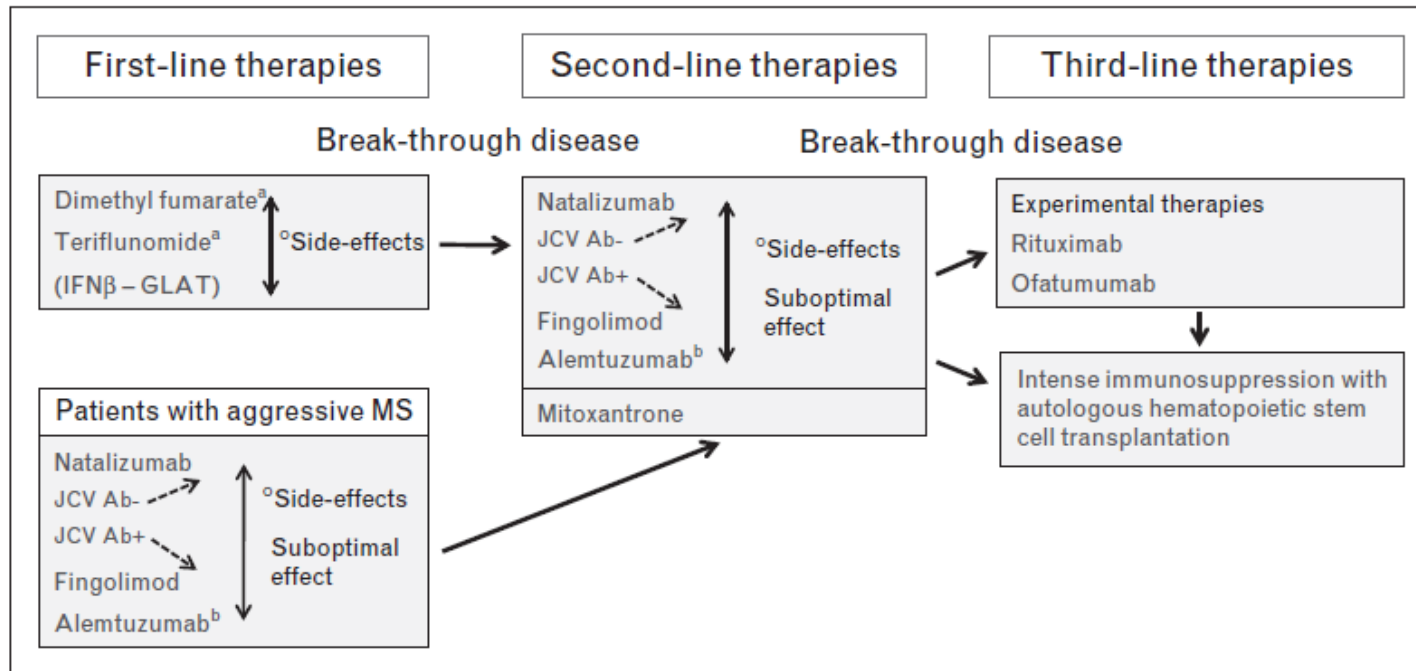
## Schema dell'Algoritmo “Escalating Therapy”



Comi G. Strategie terapeutiche attuali e future. Da Ghezzi A, Comi G  
“Sclerosi Multipla. Le nuove frontiere della terapia nella realtà italiana”.

## Schema dell'Algoritmo “Induction Therapy”





**FIGURE 2.** Treatment algorithm for relapsing–remitting multiple sclerosis. <sup>a</sup>Patients with low disease activity can choose between dimethyl fumarate and teriflunomide. With high disease activity dimethyl fumarate should be tried first, and switch from teriflunomide to dimethyl fumarate appears more logical than the opposite. Women with child-bearing potential, who plan pregnancy within few years, should probably not choose teriflunomide. In case of side-effects (or suboptimal effect) on one drug, switch to another drug can be tried, because of different mechanisms of action. <sup>b</sup>Alemtuzumab should be used after natalizumab and fingolimod, but before mitoxantrone, owing to the safety profiles. JCV, John Cunningham virus.

**Maggior parte pz con malattia non molto attiva** □  
**escalation therapy**

- minor efficacia
- maggior sicurezza
- attento monitoraggio se suboptimal responder □ shift/switch

**Individuare precocemente pz con SM aggressiva** □  
**alto rischio** □ **induction therapy**

- non c'è algoritmo □ tailored treatment

Active drug [reference number]	Trial name/study group	Treatment arms	n	Mean baseline EDSS	ARR over 2 years [relative reduction] (P value versus placebo)	Disability progression [relative reduction] (P value versus placebo)
IFN $\beta$ -1b [14]	MSSG	Subcutaneous IFN $\beta$ -1b 8 MIU every other day	124	3.0	0.84 [33.9%] (P=0.0001)	0.20 <sup>a</sup> [28.6%] (P=0.161)
		Subcutaneous IFN $\beta$ -1b 1.6 MIU every other day	125	2.9	1.17 [7.8%] (P=0.01)	0.28 <sup>a</sup> [0%]
		Placebo	123	2.8	1.27	0.28 <sup>a</sup>
Intramuscular IFN $\beta$ -1a [15]	MSCRG	Intramuscular IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g weekly	158	2.4	0.67 [18.3%] (P=0.04)	0.22 <sup>b</sup> [37.2%] (P=0.02)
		Placebo	143	2.3	0.82	0.35 <sup>b</sup>
Subcutaneous IFN $\beta$ -1a [16]	PRISMS	Subcutaneous IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g three times per week	184	2.5	1.73 [32.4%] (P<0.005)	0.26 <sup>a</sup> [30.0%] (P=0.03)
		Subcutaneous IFN $\beta$ -1a 22 $\mu$ g three times per week	189	2.5	1.82 [28.9%] (P<0.005)	0.29 <sup>a</sup> [22.0%] (P=0.07)
		Placebo	187	2.4	2.56	0.38 <sup>a</sup>

## Effetti collaterali

- *Tossicità epatica, leucopenia*
- *Flu-like syndrome*
- *Disturbi dell'umore*
- *Tireopatie*
- *Reazioni sito d'iniezione*
- *Gravidanza: categoria C*

Active drug [reference number]	Trial name/study group	Treatment arms	n	Mean baseline EDSS	ARR over 2 years [relative reduction] (P value versus placebo)	Disability progression [relative reduction] (P value versus placebo)
Glatiramer acetate [17]	CMSSG	Subcutaneous glatiramer acetate 20mg daily	125	2.8	1.19 [29.2%] (P=0.007)	0.22 <sup>a</sup> [12%] (P> 0.05)
		Placebo	126	2.4	1.68	0.25 <sup>a</sup>

## *Effetti collaterali*

- *SPIR (Sudden Post-Injection Reaction)*
- *Reazioni sito d'iniezione*
- *Reazioni allergiche*
- *Gravidanza: categoria B*

Active drug [reference number]	Trial name/study group	Treatment arms	n	Mean baseline EDSS	ARR over 2 years [relative reduction] (P value versus placebo)	Disability progression [relative reduction] (P value versus placebo)
Teriflunomide [18]	TEMPO	Oral teriflunomide 14 mg daily	358	2.7	0.37 [31.5%] (P<0.001)	0.20 <sup>a</sup> [29.8%] (P= 0.03)
		Oral teriflunomide 7 mg daily	365	2.7	0.37 [31.2%] (P<0.001)	0.22 <sup>a</sup> [23.7%] (P= 0.08)
		Placebo	363	2.7	0.54	0.27
Teriflunomide [19]	TOWER	Oral teriflunomide 14 mg daily	370	2.7	0.32 [36,3%%] (P<0.001)	0.16 <sup>a</sup> [32.5%] (P= 0.044)
		Oral teriflunomide 7 mg daily	407	2.7	0.39 [22.3%] (P=0.18)	0.22 <sup>a</sup> [4.5%] (P= 0.0762)
		Placebo	388	2.7	0.50	0.21

## ***Effetti collaterali***

- *Epatotossicità*
- *Leucopenia*
- *Suscettibilità alle infezioni*
- *Teratogenicità*
- *Diarrea, nausea*
- *Assottigliamento dei capelli*

Active drug [reference number]	Trial name/study group	Treatment arms	n	Mean baseline EDSS	ARR over 2 years [relative reduction] (P value versus placebo)	Disability progression [relative reduction] (P value versus placebo)
Dimethyl fumarate [20 <sup>a</sup> ]	CONFIRM	Oral dimethyl fumarate 240 mg × 3 daily	345	2.5	0.20 [51%] (P < 0.001) <sup>c</sup>	0.13 <sup>a</sup> [24%] (P = 0.20) <sup>c</sup>
		Oral dimethyl fumarate 240 mg × 2 daily	359	2.6	0.22 [44%] (P < 0.001) <sup>c</sup>	0.13 <sup>a</sup> [21%] (P = 0.25) <sup>c</sup>
		Subcutaneous glatiramer acetate 20 mg daily	350	2.6	0.29 [29%] (P = 0.01) <sup>c</sup>	0.16 <sup>a</sup> [7%] (P = 0.70) <sup>c</sup>
		Placebo	363	2.6	0.40	0.17
Dimethyl fumarate [21 <sup>a,b</sup> ]	DEFINE	Oral dimethyl fumarate 240 mg × 3 daily	416	2.4	0.19 [47.2%] (P < 0.001)	0.18 <sup>a</sup> [33.3%] (P = 0.01)
		Oral dimethyl fumarate 240 mg × 2 daily	410	2.4	0.17 [52.7%] (P < 0.001)	0.16 <sup>a</sup> [38%] (P = 0.005)
		Placebo	408	2.5	0.36	0.27 <sup>a</sup>

## *Effetti collaterali*

- *Flushing*
- *Eventi gastrointestinali*
- *Leucopenia, epatotossicità*



Active drug [reference number]	Trial name/study group	Treatment arms	n	Mean baseline EDSS	ARR over 2 years [relative reduction] (P value versus placebo)	Disability progression [relative reduction] (P value versus placebo)
Fingolimod [25]	FREEDOMS	Oral fingolimod 1.25 mg daily	429	2.4	0.16 [60.0%] (P<0.001)	0.17 <sup>a</sup> [32.0%] (P=0.02)
		Oral fingolimod 0.5 mg daily	425	2.3	0.18 [55.0%] (P<0.001)	0.18 <sup>a</sup> [28.0%] (P=0.02)
		Placebo	418	2.5	0.40	0.25 <sup>a</sup>
Fingolimod [26]	FREEDOMS 2	Oral fingolimod 1.25 mg daily	370	2.5	0.20 [50.0%] (P<0.001)	0.22 <sup>a</sup> [25.2%] (P>0.05)
		Oral fingolimod 0.5 mg daily	358	2.5	0.21 [47.5%] (P<0.001)	0.25 <sup>a</sup> [12.4%] (P>0.05)
		Placebo	355	2.5	0.40	0.29 <sup>a</sup>

## ***Effetti collaterali***

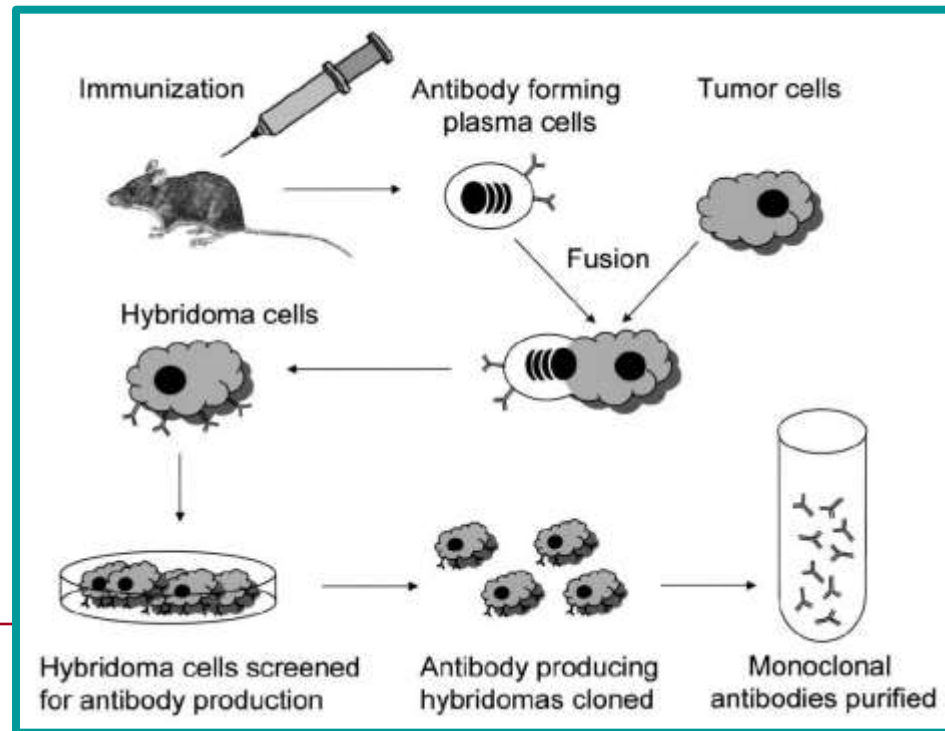
- *Infezioni erpetiche*
- *Disturbi del ritmo cardiaco*
- *Edema maculare*
- *Epatotossicità, linfopenia*
- *Neoplasie cutanee*

Active drug [reference number]	Trial name/study group	Treatment arms	n	Mean baseline EDSS	ARR over 2 years [relative reduction] (P value versus placebo)	Disability progression [relative reduction] (P value versus placebo)
Mitoxantrone [23]	MIMS <sup>d</sup>	Intravenous mitoxantrone 12 mg/m <sup>2</sup> every 3 months	60	4.5	0.35 [65.7%] (P=0.001)	0.08 <sup>a</sup> [63.6%] (P=0.036)
		Placebo	64	4.7	1.02	0.22

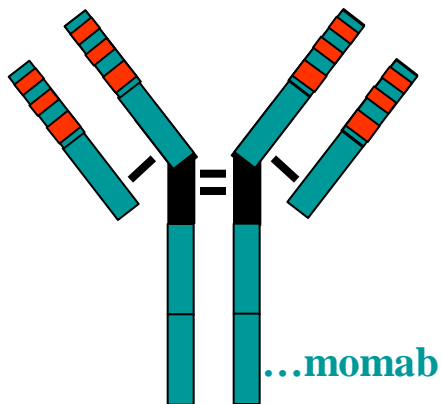
## *Effetti collaterali*

- *Tossicità ematologica*
- *Cardiotossicità*
- *Amenorrea*
- *Leucemia promielocitica*

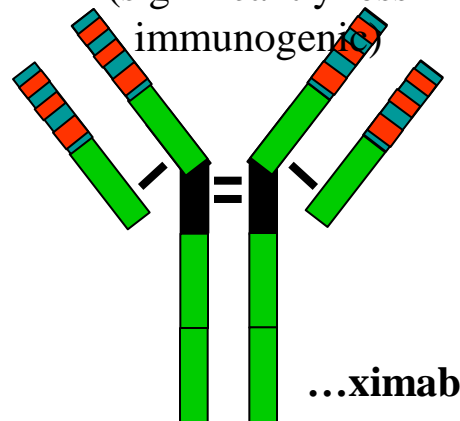
- Anticorpi di classe IgG1 diretti contro un singolo determinante antigenico
- Appartengono alla categoria dei “farmaci biologici”
- Inizialmente introdotti in onco-ematologia



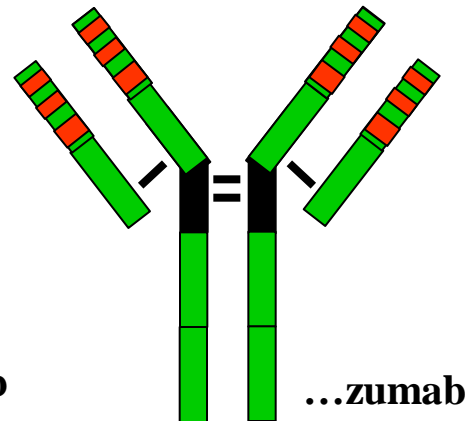
**MURINE**  
monoclonal  
antibody  
(highly  
immunogenic)



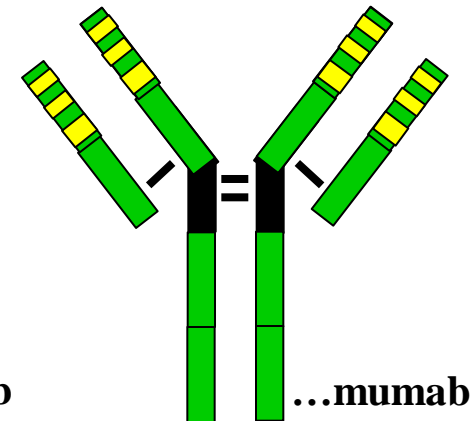
**CHIMAERIC**  
monoclonal  
antibody CH+CL  
region human;  
VH+VL region  
murine  
(significantly less  
immunogenic)



**HUMANISED**  
monoclonal  
antibody  
CH+CL+FR  
region human;  
CDR region  
murine



**HUMAN**  
monoclonal  
antibody  
entirely human

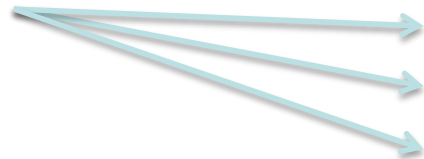


Active drug [reference number]	Trial name/study group	Treatment arms	n	Mean baseline EDSS	ARR over 2 years [relative reduction] (P value versus placebo)	Disability progression [relative reduction] (P value versus placebo)
Natalizumab [24]	AFFIRM	Intravenous natalizumab 300mg every 4 weeks	627	2.3	0.23 [68.5%] (P<0.001)	0.17 <sup>a</sup> [42%] (P<0.001)
		Placebo	315	2.3	0.73	0.29 <sup>a</sup>

## Effetti collaterali

- Effetti collaterali correlati all'infusione
- Epatotossicità, linfocitosi
- Reazioni allergiche

- **PML**

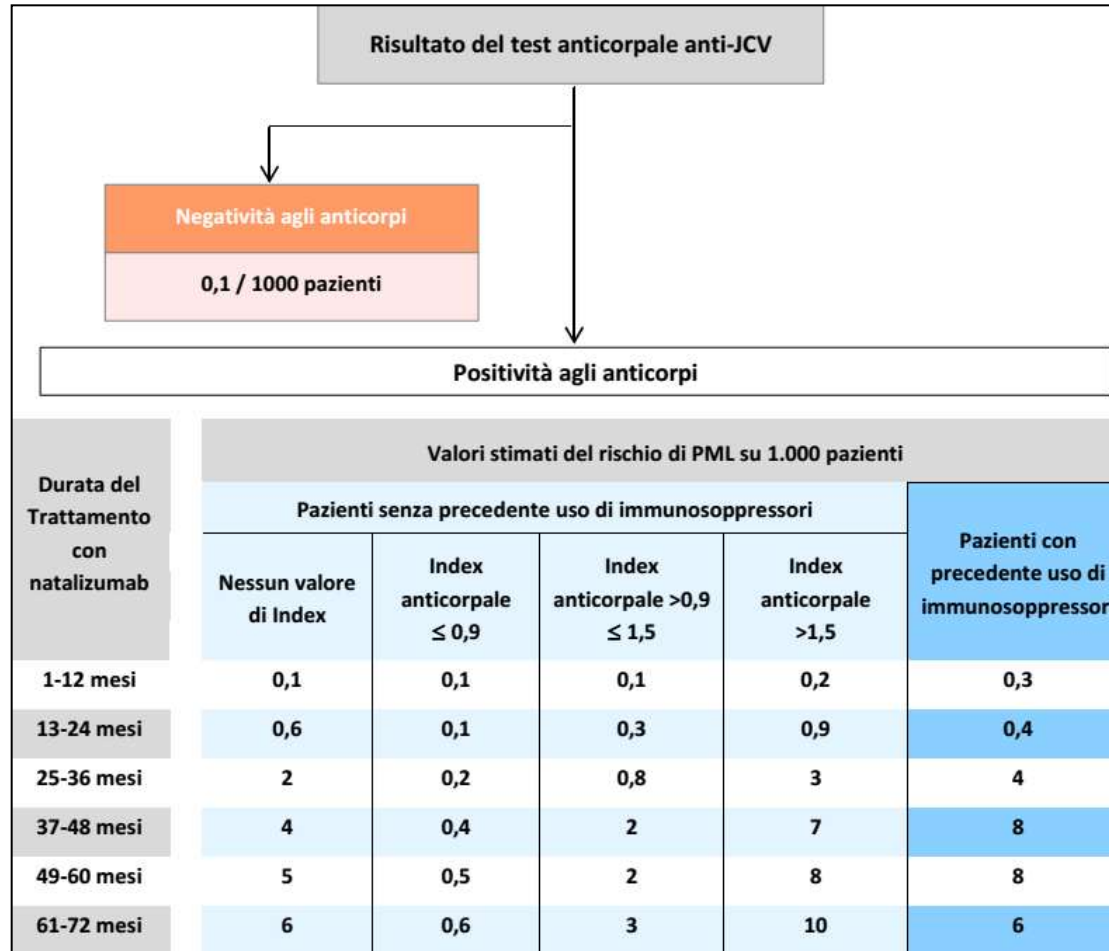


Ab anti-JCV (↑ o ↓ titolo)

Precedente th immunosoppressiva

Durata trattamento (> o < 2 anni)

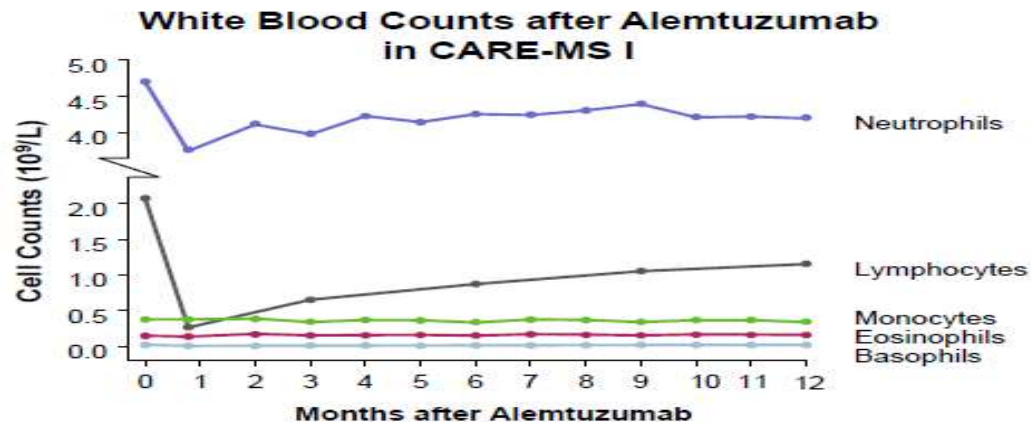
**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE  
E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) 11 Marzo 2016**



**Ab monoclonale** umanizzato contro CD52 presente ad alte concentrazioni sui linfociti B e T

**Azione:** citolisi delle cellule del sistema immunitario

**Approvato** per forme attive non responsive a DMD o aggressive sin dall'esordio



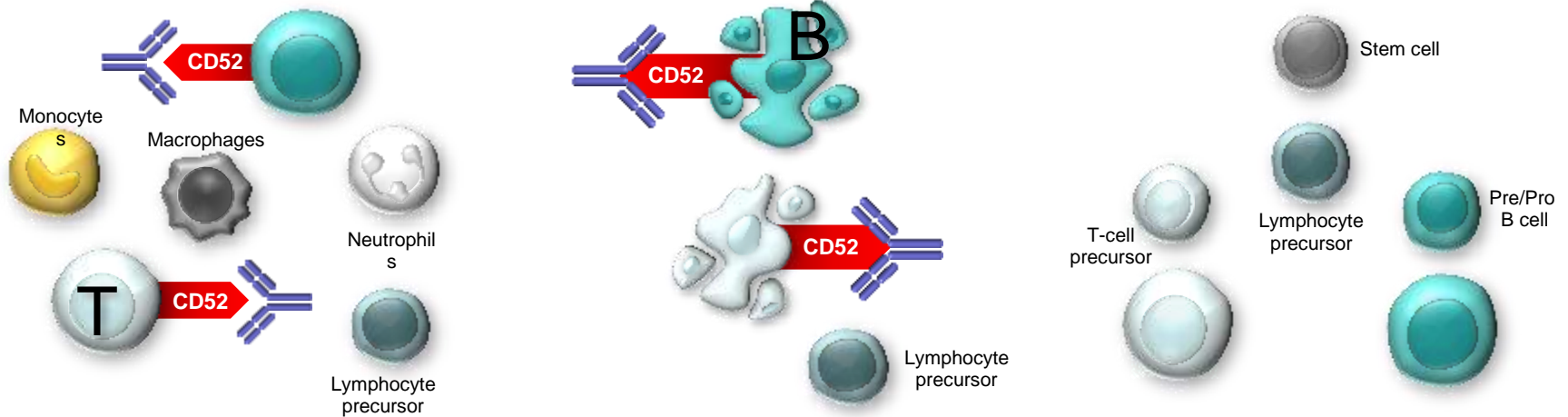
## FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE:

2 cicli via iv a distanza di 12 mesi<sup>1</sup>

## POSOLOGIA:

I ciclo: 12 mg/die per 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg)<sup>1</sup>

Il ciclo: 12 mg/die per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg)<sup>1</sup>



## Variazioni qualitative osservate durante la ripopolazione delle sottopopolazioni linfocitarie<sup>2-4</sup>

**Altera il numero, le percentuali e le proprietà** di alcuni sottogruppi di linfociti<sup>2-4</sup>

**Aumenta** la presenza di linfociti T e B di memoria<sup>2-4</sup>

**Aumenta** la presenza di sottogruppi di **cellule T regolatorie**<sup>2-4</sup>

## RIEQUILIBRIO DEL SISTEMA IMMUNITARIO<sup>1,2</sup>



Active drugs [reference number]	Trial name	Treatment arms	n	Mean baseline EDSS	ARR over 2 years [relative reduction] (P value)	Disability progression [relative reduction] (P value)
Alemtuzumab	CARE MS 1	Intravenous alemtuzumab <sup>c</sup>	376	2.0	0.18 [54.9%] (P<0.001)	0.08 <sup>a</sup> [30%] (P=0.22)
IFNβ-1α subcutaneous [35 <sup>**</sup> ]		Subcutaneous IFNβ-1α 44 μg three times per week	202	2.0		
Alemtuzumab	CARE MS 2	Intravenous alemtuzumab <sup>c</sup>	426	2.7	0.26 [48.4%] (P<0.001)	0.13 <sup>a</sup> [42%] (P=0.008)
IFNβ-1α subcutaneous [36 <sup>***</sup> ]		Subcutaneous IFNβ-1α 44 μg three times per week	202	2.7		

## ***Effetti collaterali***

- *Effetti collaterali correlati all'infusione*
- *Alterazioni della crasi ematica*
- *Porpora trombotica trombocitopenica*
- *Nefropatie*
- *Tireopatie*

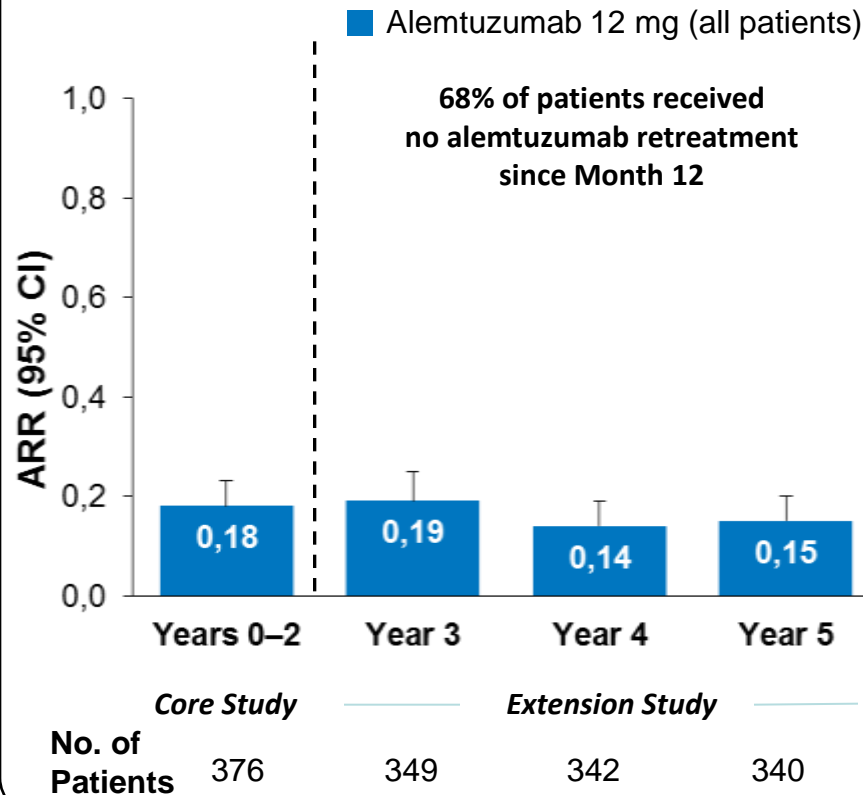
# RISULTATI: EFFICACIA SUPERIORE ALEMTUZUMAB VS COMPARATORE ATTIVO

	<b>CAMMS223<sup>1</sup></b> Alemtuzumab 12 mg (n=112) IFNβ-1a SC (n=111)	<b>CARE-MS I<sup>2</sup></b> Alemtuzumab 12 mg (n=376) IFNβ-1a SC (n=187)	<b>CARE-MS II<sup>3</sup></b> Alemtuzumab 12 mg (n=426) IFNβ-1a SC (n=202)
<b>Riduzione del tasso annualizzato di recidive (ARR) vs IFNβ-1a SC</b>	<b>a 3 anni<sup>1</sup></b> <b>69%</b> <i>p</i> <0,001	<b>a 2 anni<sup>2</sup></b> <b>54,9%</b> <i>p</i> <0,0001	<b>a 2 anni<sup>3</sup></b> <b>49,4%</b> <i>p</i> <0,0001
<b>Riduzione dell'accumulo sostenuto di disabilità (SAD) vs IFNβ-1a SC</b>	<b>a 3 anni<sup>4</sup></b> <b>76%</b> <i>p</i> <0,0006	<b>a 2 anni<sup>2</sup></b> <b>30%</b> <i>p</i> =ns	<b>a 2 anni<sup>3</sup></b> <b>42%</b> <i>p</i> =0,0084
<b>Riduzione sostenuta della disabilità (SRD) vs IFNβ-1a SC</b>	<b>a 3 anni<sup>5</sup></b> <b>52% vs 27%</b> <i>p</i> =0,0004	<b>a 2 anni<sup>6</sup></b> <b>23% vs 25%</b> <i>p</i> =ns	<b>a 2 anni<sup>3</sup></b> <b>29% vs 13%</b> <i>p</i> =0,0002

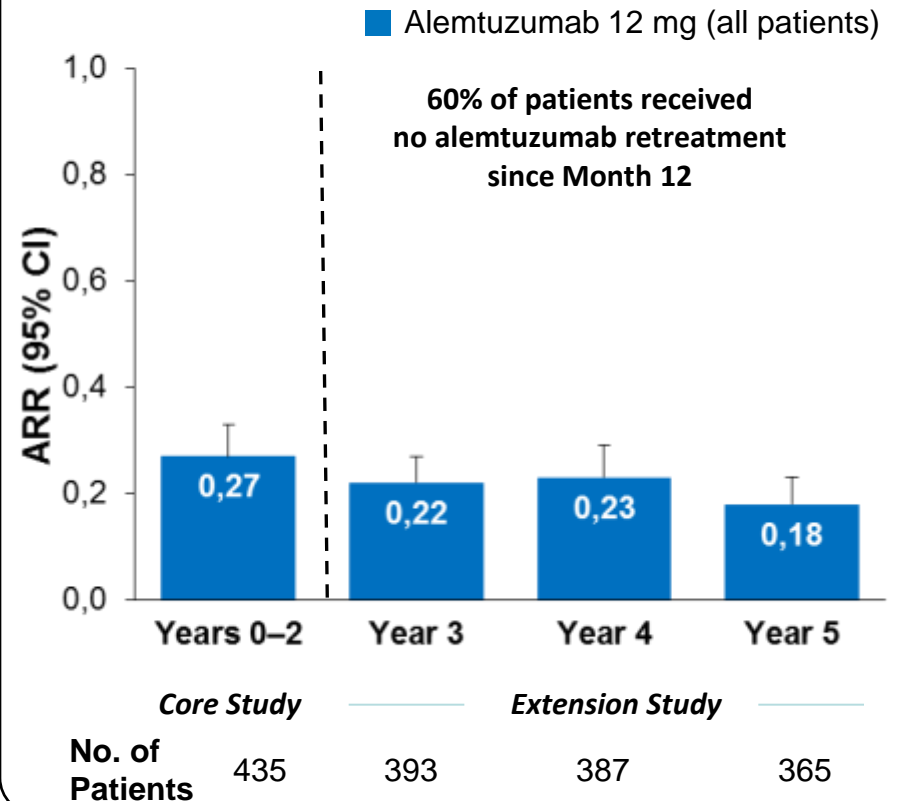
## Abbreviations References

1. CAMMS223 Trial Investigators. N Engl J Med. 2008;359(17):1786-801. 2. Cohen JA et al. Lancet. 2012;380(9856):1819-28. 3. Coles AJ et al. Lancet. 2012;380(9856):1829-39. 4. LEMTRADA: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. 5. Coles AJ et al. Lancet Neurol. 2011 Apr;10(4):338-48. 6. Hartung HP et al. Mult Scler. 2015 Jan;21(1):22-34.

## CARE-MS I<sup>1</sup>



## CARE-MS II<sup>2</sup>



ARR remained low through Year 5 in patients treated with alemtuzumab in the core studies\*.

ARR=annualized relapse rate \*Includes patients who received alemtuzumab retreatment

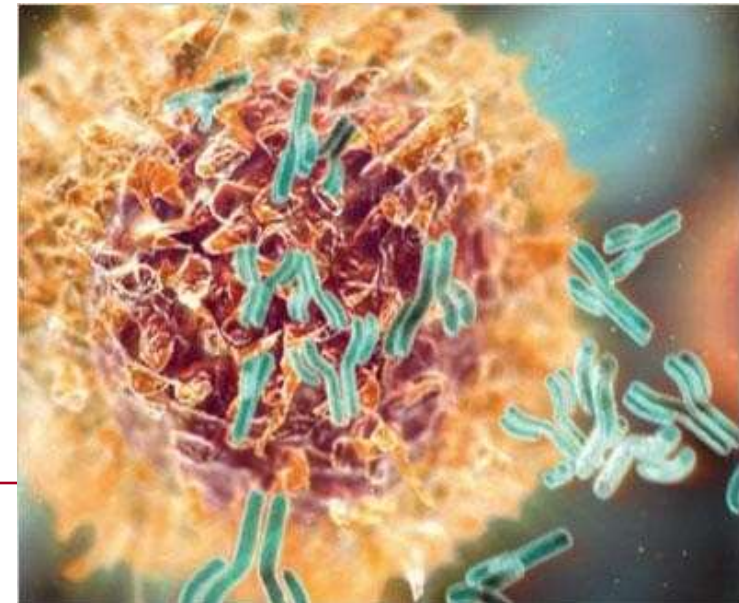
1. Limmroth V et al. AAN 2016, S51-004; 2. Coles A et al. AAN 2016, P3.022.

- **Reazioni infusionali: >90 % casi**
- **Disturbi autoimmunitari** (da identificare e trattare precocemente)
  - Porpora trombocitopenica autoimmune: circa 1%
  - Disfunzioni tiroidee: circa 36 %
  - Nefropatia: 0,3 %
- **Infezioni: tratto respiratorio, IVU, HSV**

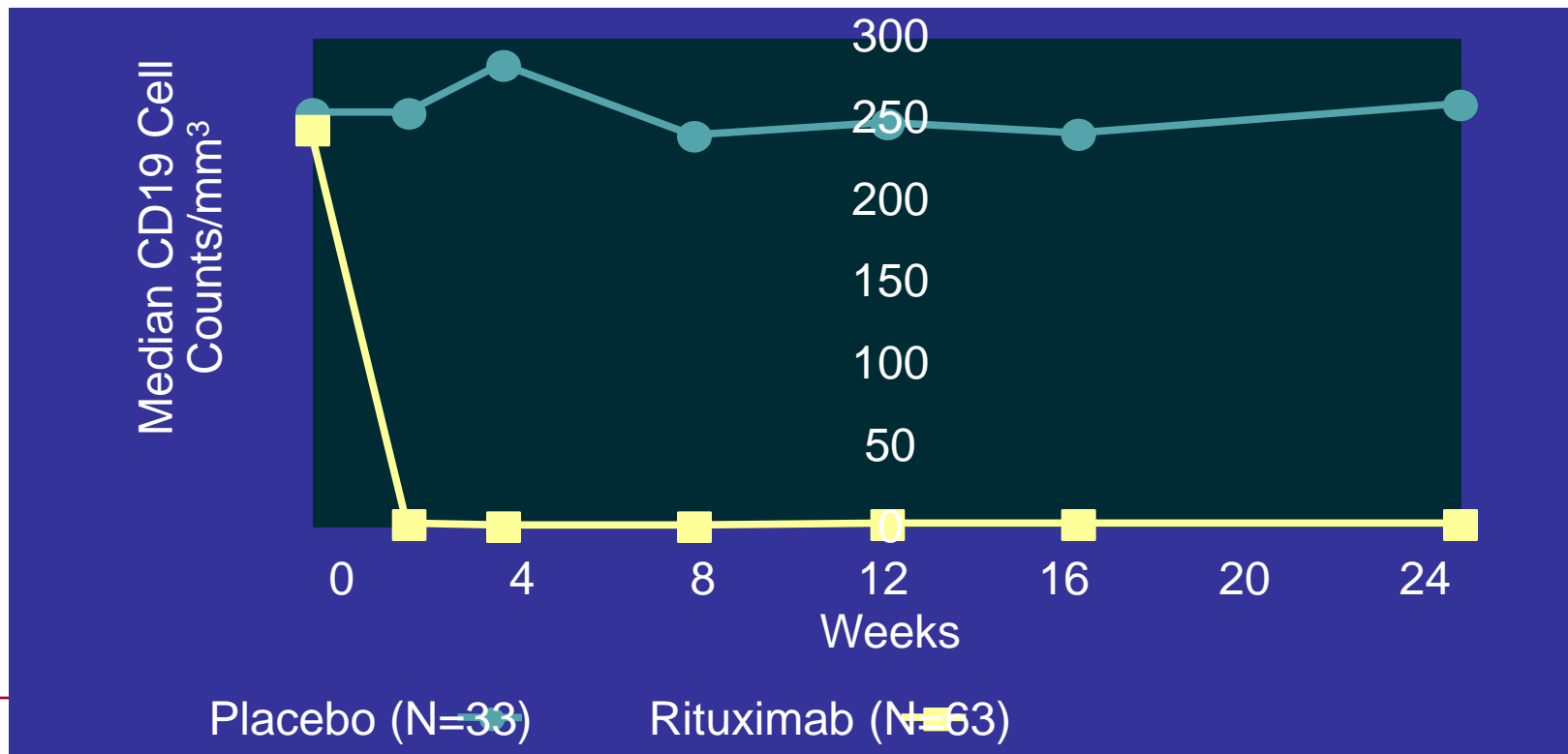
- ***Ab monoclonale chimerico diretto contro antigene CD20***
- **CD20 è espresso dai linfociti B dallo stadio pre-B ai linfociti B maturi, non è espresso a livello delle plasmacellule**
- **RTX depleta le cellule CD20+ attraverso diversi e distinti meccanismi, fra cui:**
  - citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC)
  - citotossicità complemento-dipendente (CDC)
  - Apoptosi
- ***RTX □ deplezione B per 6-9 mesi***
- **Dose □ 2 cicli da 1000 mg ev a distanza di 15 gg e poi ogni 6 mesi**
- **RTX è approvato per il trattamento Linfoma Non-Hodgkin e per artrite reumatoide**
- ***RTX □ usato off-label per SM e per NMOSD***



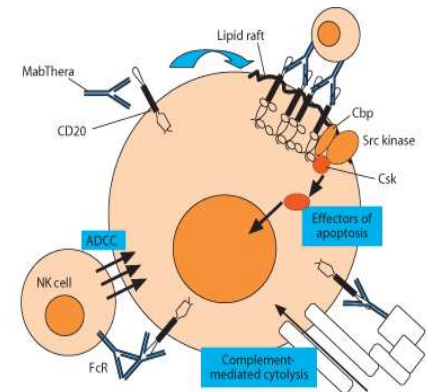
- **Linfoma Non-Hodgkin** (primo anticorpo monoclonale approvato per il trattamento del NHL)
- **Leucemia linfatica cronica**
- **Malattie disimmuni**
  - **Artrite reumatoide** (approvato)
  - **Granulomatosi di Wegener e Poliangite Microscopica**
  - **Lupus Eritematoso Sistemico**
  - **Porpora Trombocitopenica idiopatica**
  - **Anemia Emolitica**
- **Sclerosi Multipla**
- **NMO spectrum disorders**



Dopo due settimane da una singola infusione di RTX si ha una deplezione quasi completa (>98%) delle cellule B CD19+ che perdura per 6-9 mesi

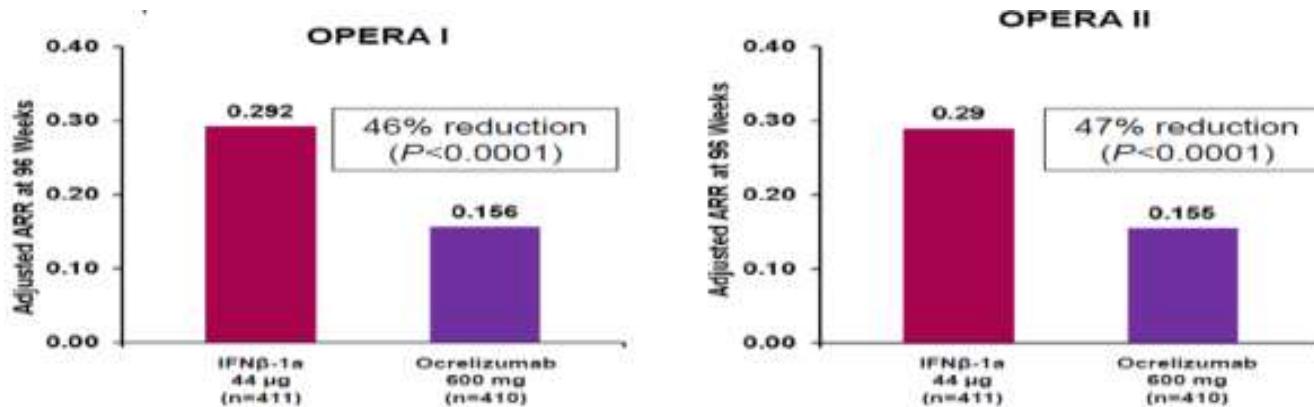


- **Ab monoclonale umanizzato diretto contro antigene CD20: 600 mg ev ogni 6 mesi**
- **Minor immunogenicità: < reazioni infusionali < produzione Ab**
- **Si lega ad un epitopo in parte diverso ma overlapping del dominio extracellulare di CD20 rispetto a RTX**
- **Meccanismo d'azione □ deplezione linfociti B attraverso gli stessi meccanismi:**





- **SMRR: due ampi CT: OPERA I e II** □ 821 pz e 835 pz SMRR attivi



- riduzione significativa numero lesioni Gd+ del 46% e del 47%

- **SMPP: ampio CT: ORATORIO** □ 732 pz
  - riduzione della progressione di disabilità nel 25% rispetto a placebo
- **Effetti collaterali e rischi:**
  - Reazioni infusionali: 92-96% lievi/moderate, severe 1-2,4% , spt 1a dose
  - maggior rischi infettivi
  - rischio tumorale?

ARR

- **Anticorpo monoclonale IgG1 diretto contro CD25, subunità alpha ad alta affinità del recettore per IL2**
- **Studi di fase III vs INF 1a im**
- **Trials in aperto ne dimostrano il mantenimento di efficacia a tre anni**
- **Somministrazione: 1 fl sc/mese**
- **Epatotossicità**

**Potente immunosoppressore:** analogo purinico □ inibisce proliferazione linfociti

**Vari studi fra cui CLARITY e sua estensione**

- Pz randomizzati: CLA per pochi gg (3.5 o 5.25mg/kg peso) vs placebo per 2 aa
- Poi fase estensione: placebo □ CLA 3.5mg/kg e pz con CLA □ ri-randomizzati 2:1 a CLA o placeb
- **Risultati:**
  - riduzione relativa ARR vs placebo: 58% pz CLA-Placebo e 55% pz CLA-CLA
  - % di pz relapse free simili: 75,6% e 81,2%

**CONCLUSIONI:** i benefici clinici su ricadute e disabilità ottenuti nel 1 e 2 aa si mantengono sino a 4 aa anche senza ritrattamento

□ **Immunosoppressione prolungata:** da considerare per SM aggressive

## FAVOREVOLI

- **Sesso femminile**
  - **Esordio < 40 anni**
  - **Razza caucasica**
  - **Non fumatori**
- 
- < n bande oligoclonali
  - Bassi livelli di neurofilamenti
  - Normale dosaggio vit D
- 
- **Basso numero di ricadute**
  - **Completo recupero da ricadute**
  - **Tardiva progressione disabilità**
  - **Tipo di interessamento**
- 
- **Basso carico lesionale alla RM**
  - **Num nuove T2 e lesioni Gd**
  - **Assenza black holes**
  - **Assenza di atrofia**
  - **Assenza di lesioni sottotentoriali e/o spinali**

Demografici

biologici

clinici

RM

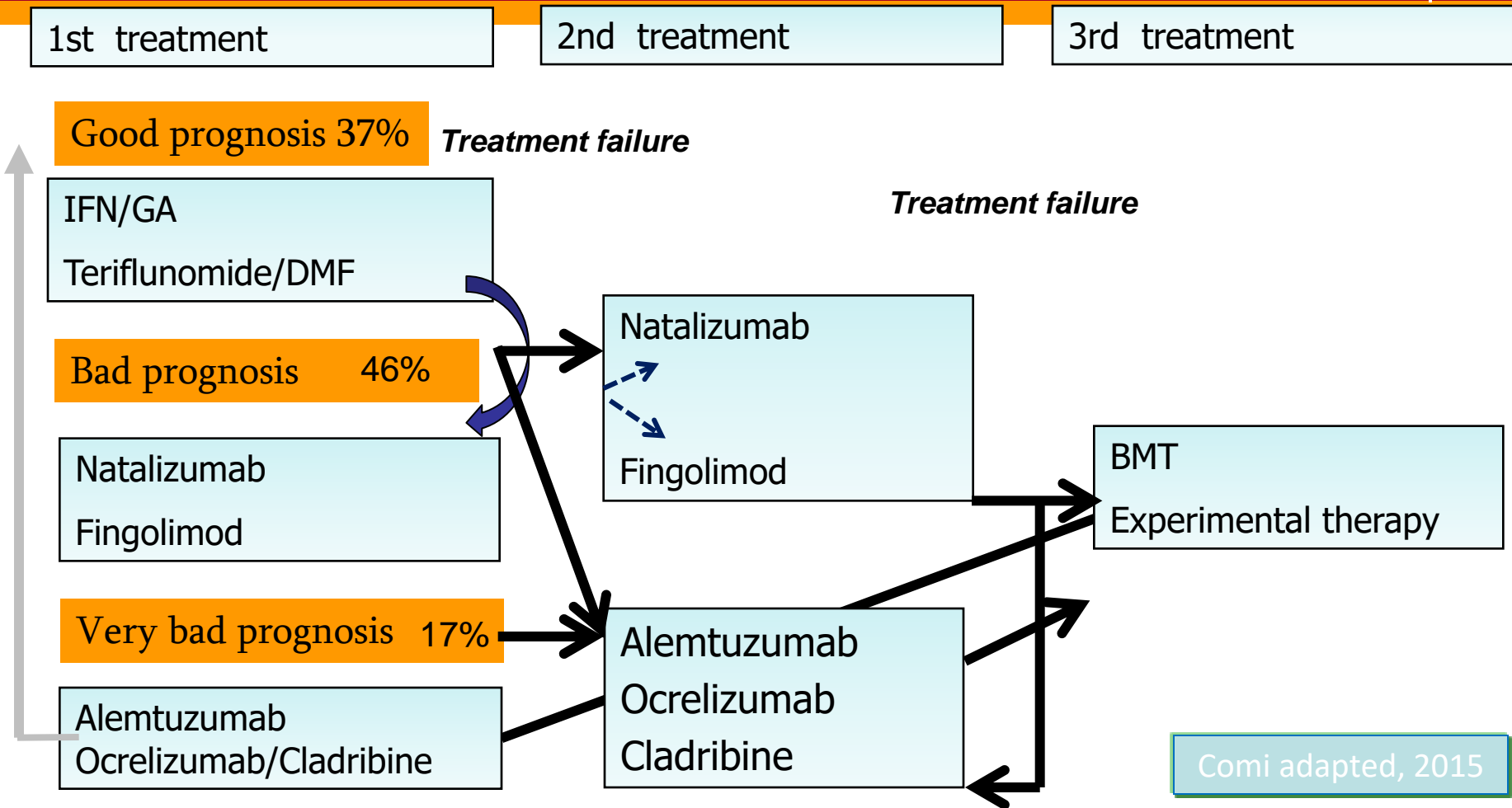
## SFAVOREVOLI

- **Sesso maschile**
  - **Esordio > 40 anni**
  - **Razza afro-americana**
  - **Fumatori**
- 
- > n bande oligoclonali
  - **Alti livelli di neurofilamenti**
  - **Basso dosaggio vit D**
- 
- **Alto numero di ricadute**
  - **Incompleto recupero da ricadute**
  - **Precoce progressione disabilità**
  - **Tipo di interessamento**
- 
- **Alto carico lesionale alla RMN**
  - **Num nuove T2 e lesioni Gd**
  - **Presenza black holes**
  - **Presenza di atrofia precoce**
  - **Presenza di lesioni sottotentoriali e/o spinali**

*Terapia di I° linea*

*Terapia di II o III° linea (induzione)*

# TREATMENT ALGORITHM FOR PATIENTS WITH RRMS



**Scelta condivisa neurologo/paziente/caregiver in una sempre più «patient centered medicine» □ ma ricordiamoci sempre peso importante**

- del neurologo che possiede strumenti per decidere
- della condivisione di scelte difficili nell'ambito di un team centro SM

**Il rischio deve essere soppesato in rapporto ai benefici caso per caso e la decisione dipende dalla conoscenza:**

- della malattia, della sua storia naturale e del profilo di rischio del pz
- del farmaco e dei suoi potenziali effetti indesiderati



**Una terapia aggressiva è giustificata se i potenziali benefici sono superiori ai rischi**

**Scelta condivisa**

**Percezione del rischio**



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

**Dott. Laura Boffa**