



Výhody a nevýhody tabletových imunomodulačných preparátov v liečbe SM

Viera Hančinová, Ambulancia pre
liečbu SM, Bratislava Ružinov

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
 Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	Roche, Novartis, Teva, Biogen, Merck, Sanofi, Sandoz,
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	Roche, Novartis, Teva, Biogen, Merck, Sanofi, Sandoz, Viatris
Prednášajúci	Roche, Novartis, Teva, Biogen, Merck, Sanofi, Sandoz, Viatris
Akcionár	NA
Konzultant/odborný poradca	NA
Ostatné príjmy (špecifikovať)	NA

SM

Chronické AI a neurodegeneratívne ochorenie multifaktoriálnej genézy

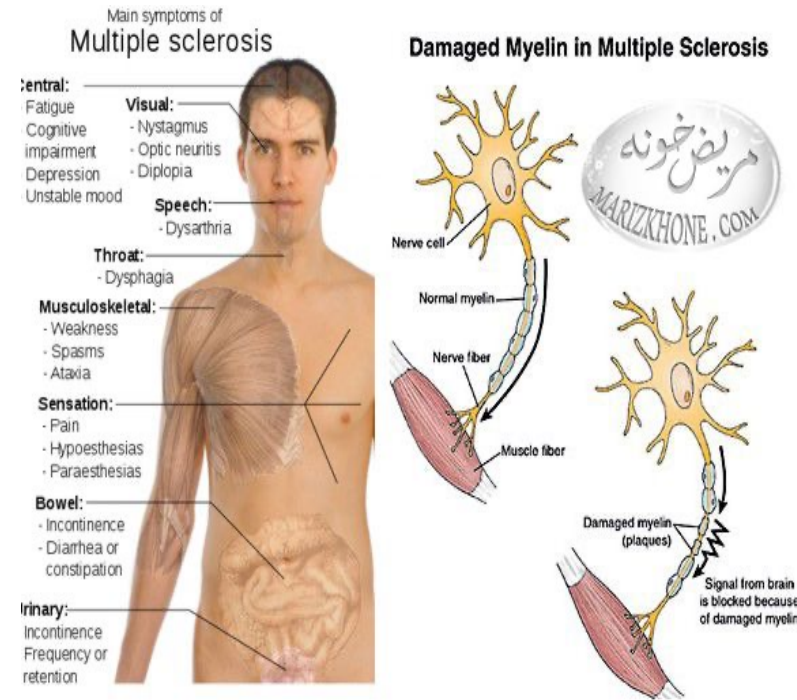
Najčastejšia netraumatická príčina invalidizácie ľudí v produktívnom veku, prevaha žien 3:1

Klinické príznaky a priebeh ochorenia

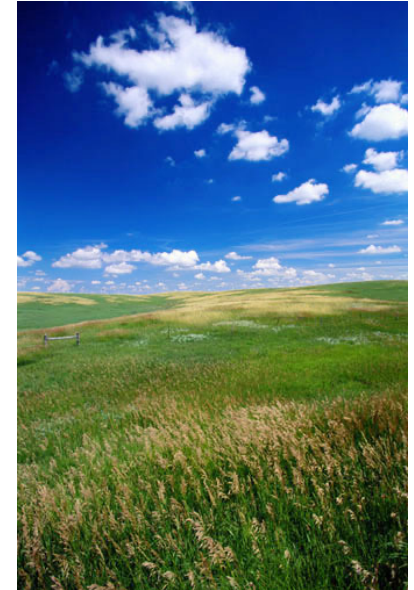
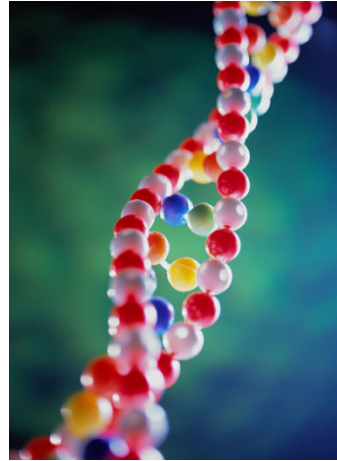
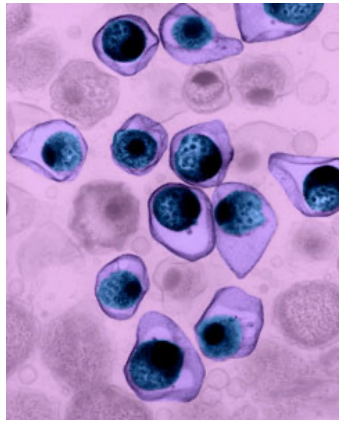
Variabilné- interindividuálne rozdiely

najčastejšie **relabujúce príznaky**, vyúsťujúce v konečnom dôsledku do **invalidity**

Stupeň postihnutia- od **relatívne benígneho** až po **malígne formy** vedúce k **ťažkej invalidite** v priebehu pár rokov

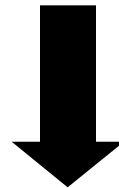


Rizikové faktory vzniku SM



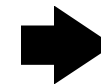
**Genetická
Predispozícia**
HLA DRB15:01

Infekcia
Fajčenie
Nedostatok vitamínu D
Obezita
Nedostatok pohybu



**Faktory
Prostredia**
UV žiarenie
Znečistenie

Abnormálna imunologická odpoveď

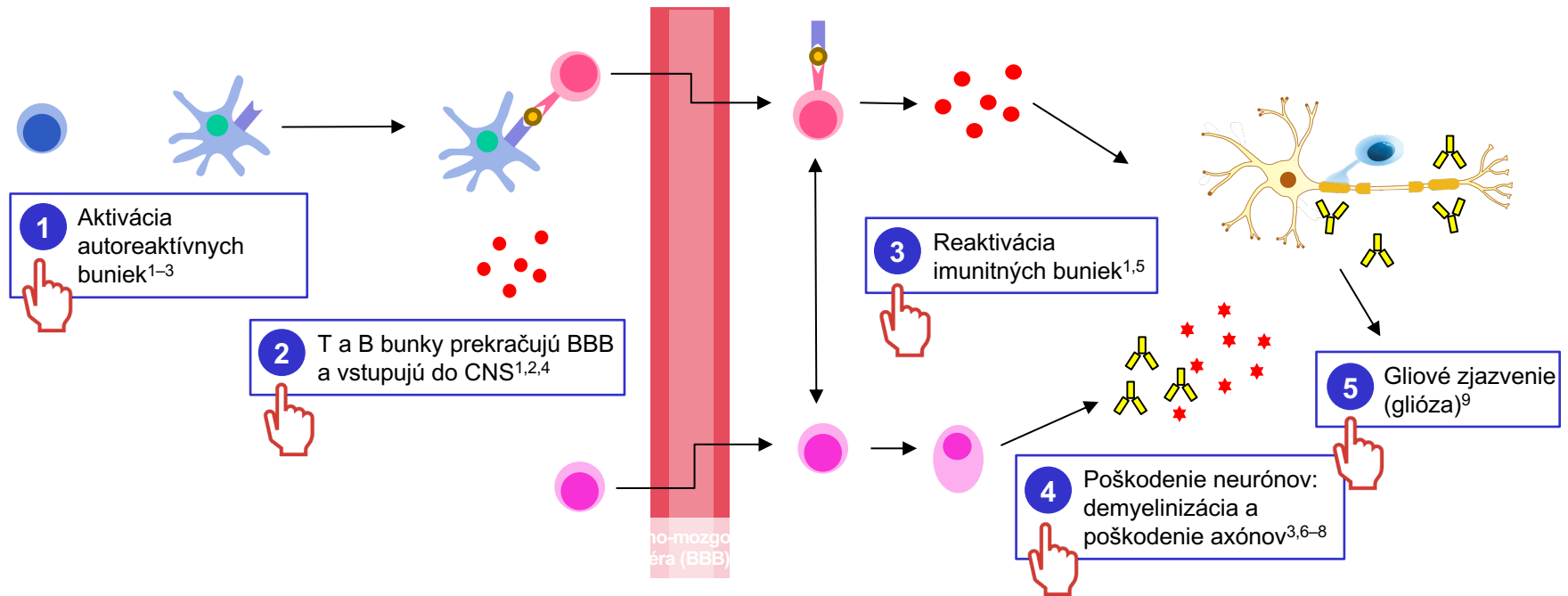


SM

Teória out in

Patofyziológia

Bunky imunitného systému prekračujú poškodenú krvno-mozgovú bariéru a vstupujú do CNS, kde poškadzujú myelín



Claes N, et al. B cell dysfunction in multiple sclerosis pathogenesis: insights from therapeutic intervention. *Front Immunol.* 2015;6:642. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2008;28:29-45. Janeway CA Jr, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* 5th edition. New York: Garland Science; 2001. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5:e00362. Joy JE, Johnston RB (Eds), Committee on Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future, Board on Neuroscience and Behavioral Health. *Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future.* Washington DC: National Academy Press, 2001; p.81. Joy JE, Johnston RB (Eds), Committee on Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future, Board on Neuroscience and Behavioral Health. *Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future.* Washington DC: National Academy Press, 2001; p.81. Häusser-Kinzel S, Weber SM. The role of B cell dysfunction in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders. *Front Immunol.* 2019;10:201. Joy JE, Johnston RB (Eds), Committee on Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future, Board on Neuroscience and Behavioral Health. *Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future.* Washington DC: National Academy Press, 2001; p.55. Joy JE, Johnston RB (Eds), Committee on Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future, Board on Neuroscience and Behavioral Health. *Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future.* Washington DC: National Academy Press, 2001; p.64.

Aktivita ochorenia SM

Inaktívna SM: Bez relapsov alebo MR aktivity za posledných 24 mesiacov

Aktívna SM: relapsy za posledných 12 alebo 24 mesiacov a/alebo aktivita MR za posledných 12 mesiacov

Vysoko aktívna SM: relapsy za posledných 12 mesiacov a aktivita MR za posledných 12 mesiacov

Rýchlo sa rozvíjajúca závažná SM (RES);
dva zneschopňujúce relapsy počas 12-
mesačného obdobia a MR dôkaz aktivity
počas tohto obdobia.

Diagnosis of MS requires elimination of more likely diagnoses and demonstration of dissemination of lesions in the CNS in space and time. See *Lancet Neurology* paper* for details.

CLINICAL PRESENTATION	ADDITIONAL DATA NEEDED TO MAKE MS DIAGNOSIS
...in a person with a typical attack/CIS at onset (see KEY below for definitions)	
<ul style="list-style-type: none"> ≥2 attacks and objective clinical evidence of ≥2 lesions ≥2 attacks and objective clinical evidence of 1 lesion with historical evidence of prior attack involving lesion in different location 	None. Dissemination in space (DIS) and dissemination in time (DIT) have been met.
<ul style="list-style-type: none"> ≥2 attacks and objective clinical evidence of 1 lesion 	One of these criteria: -DIS: additional clinical attack implicating different CNS site -DIS: ≥1 symptomatic or asymptomatic MS-typical T2 lesions in ≥2 areas of CNS: periventricular, juxtacortical/cortical, infratentorial or spinal cord
<ul style="list-style-type: none"> 1 attack and objective clinical evidence of ≥2 lesions 	One of these criteria: -DIT: additional clinical attack -DIT: simultaneous presence of both enhancing and non-enhancing symptomatic or asymptomatic MS-typical MRI lesions -DIT: new T2 or enhancing MRI lesion compared to baseline scan (without regard to timing of baseline scan) -CSF-specific (i.e. not in serum) oligoclonal bands

Colored text = revisions compared to previous McDonald Criteria
 KEY: CIS: clinically isolated syndrome CNS: central nervous system CSF: cerebrospinal fluid DIS: dissemination in space
 DIT: dissemination in time T2 lesion: hyperintense lesion on T2-weighted MRI
 *Thompson AJ, et al. *Lancet Neurology* 2017; online Dec 21. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30470-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30470-2).

2017 McDonald Criteria for the Diagnosis of Multiple Sclerosis (continued)

CLINICAL PRESENTATION	ADDITIONAL DATA NEEDED TO MAKE MS DIAGNOSIS
...in a person with a typical attack/CIS at onset (continued) (see KEY on reverse for definitions)	
<ul style="list-style-type: none"> 1 attack and objective clinical evidence of 1 lesion 	One of these criteria: -DIS: additional attack implicating different CNS site -DIS: ≥1 MS-typical symptomatic or asymptomatic T2 lesions in ≥2 areas of CNS: periventricular, juxtacortical/cortical, infratentorial or spinal cord AND One of these criteria: -DIT: additional clinical attack -DIT: simultaneous presence of both enhancing and non-enhancing symptomatic or asymptomatic MS-typical MRI lesions -DIT: by new T2 or enhancing MRI lesion compared to baseline scan (without regard to timing of baseline scan) -CSF-specific (i.e. not in serum) oligoclonal bands

...in a person with progression of disability from onset	
<ul style="list-style-type: none"> progression from onset 	-1 year of disability progression (retrospective or prospective) AND Two of these criteria: -≥1 symptomatic or asymptomatic MS-typical T2 lesions (periventricular, juxtacortical/cortical or infratentorial) -≥2 T2 spinal cord lesions -CSF-specific (i.e. not in serum) oligoclonal bands

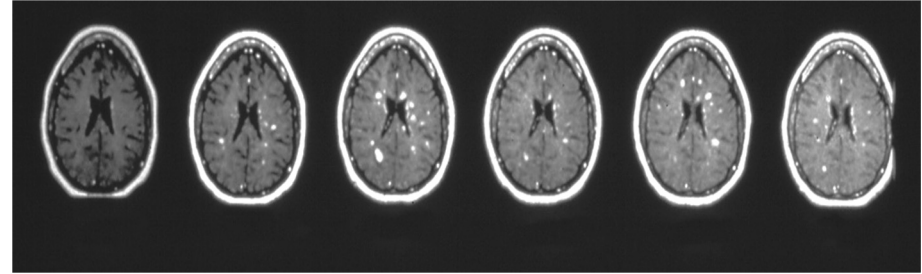
The International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis was convened under the auspices of the International Advisory Committee on Clinical Trials in MS, sponsored by the National MS Society and the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis.
 More resources for clinicians: <https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Physicians>
 ©2018 National Multiple Sclerosis Society 733 Third Avenue, New York, NY 10017-3288

MR

Kritériá boli viackrát revidované t.č. umožňujú diagnostikovať SM už pri prvom klinickom prejave (CIS)

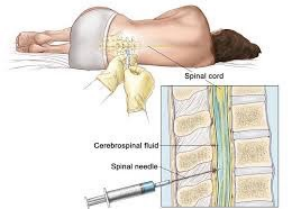
zrýchlenie diagnostického procesu = iniciácia skorej liečby

MR : DIS- diseminácia ochorenia v priestore
 DIT -diseminácia ochorenia v v čase



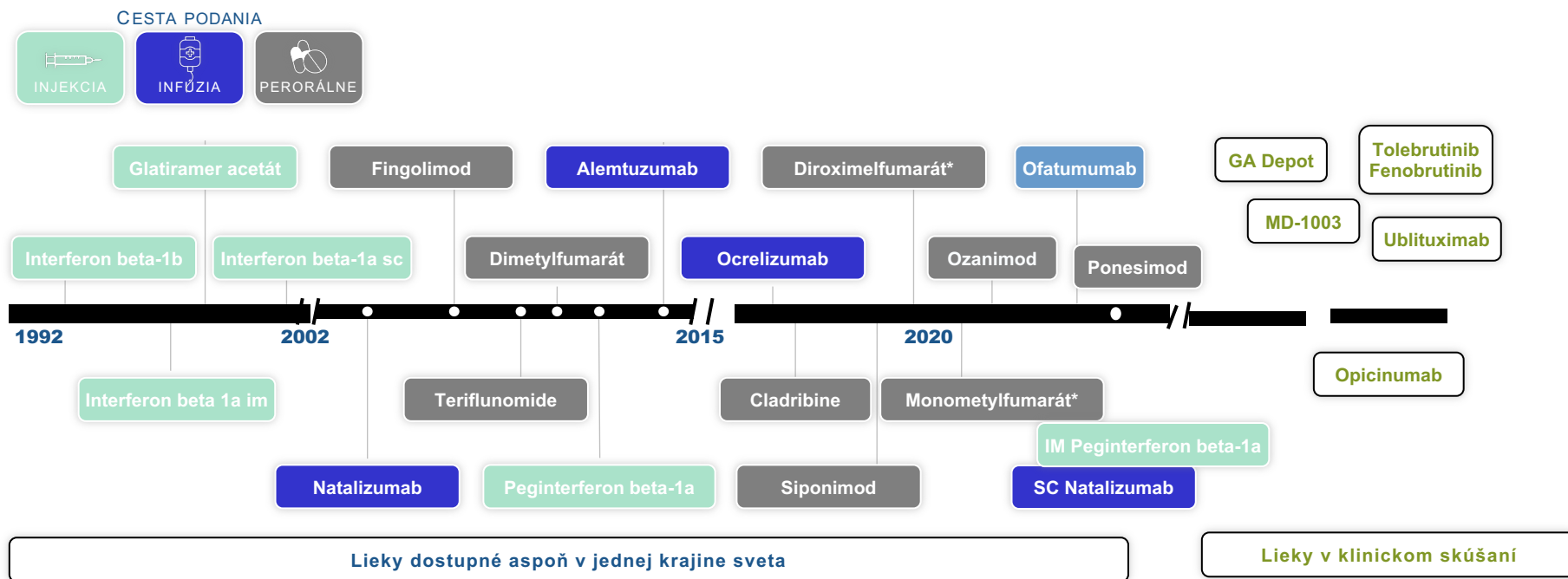
MRI kritériá by sa mali využívať obozretne u pacientov

- so symptómami atypickými pre SM alebo
- začiatkom príznakov po 40. roku života



Pomocné vyš.: likvorologické vyš., evokované potenciály, lab vyš...

Terapeutické spektrum SM



*lieky zatiaľ neschválené Európskou liekovou agentúrou

- National MS Society. <https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Timeline-of-Research.pdf>. Accessed August 31, 2020; MStrust. <https://www.mstrust.org.uk/about-ms/ms-treatments/drugs-development>. Accessed August 31, 2020; National MS Society. <https://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Medications>. Accessed September 2, 2020; Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03121224>. Accessed September 3, 2020; Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405820>. Accessed September 3, 2020; Zhao Y et al. Presented at ACTRIMS; February 27–29, 2020; West Palm Beach, Florida, USA.

Platformová injekčná liečba

EFF 30%

IFN 1 beta

Flu like sy



GA

Bolestivosť v mieste vpichu

Okamžité reakcie po vpichu

Čo znamenal príchod perorálnej DMT



Fingolimod	• 2011
------------	--------

Teriflunomid	• 2013
--------------	--------

Dimetylfumarát	• 2014
----------------	--------

Kladribín	• 2019
-----------	--------

Siponimod	
-----------	--

Ponesimod	
-----------	--

	• 2023
--	--------

Švajčiarska kohorta

Zmena pri rozhodovaní o začatí DMT u
neliečených pacientov s RRSM a CIS

2010/23.6 %

2014/11.1%

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034822009002>

Francúzska kohorta/ Vermesh at al 2020/

Lepšia compliance and perzistencia DMT naivných pacientov, ktorí začínajú perorálnou liečbou

Dánska kohorta/ Buron et al., 2021/

switch z injekčnej DMT platformovej liečby na perorálnu prvolíniovú liečbu u klinicky stabilných pacientov nezvyšuje riziko nárastu neurologického zneschopenia

Kanadská kohorta / Stuchiner et al., 2020/

nesignifikantné rozdiely v kvalite života alebo neurologickom zneschopení pacientov , ktorí prešli na perorálnu DMT voči tým, ktorí zostali na injekčnej liečbe

Fingolimod

MOA pôsobí ako agonista sfingozín-1-fosfátových receptorov na T-lymfocytoch a tým blokuje schopnosť ich pohybu z lymfatických uzlín do mozgu a miechy. Ak sú receptory zablokované fingolimodom, lymfocyty zostávajú „uväznené“ v uzlinách a autoagresívne bunky sa tak nedostanú do CNS. Okrem toho fingolimod prestupuje hematoencefalickou bariérou a predpokladá sa aj jeho neuroprotektívny efekt / podobne Siponimod, Ponesimod/

AE: lymfopénia, elevácia transamináz najmä (ALT), herpes zoster, A.hypertenzia, bradykardia po prvej dávke, 1 stupňová atrioventrikulárna blokáda

SAE: bazocelulárny karcinóm(BCC), makulárny edém, oportúnne infekcie / aj PML 0,082:1000/, neoplazmy

Rebound fenomén

Kontrola VZV AB pred zahájením liečby , pri negativite vakcinácia

Záťaž pre centrum

Pri zahájení liečby minimálne 6 hodinové sledovanie

EKG, TK,P

Kontraindikovaný : anamnéza IM, nestabilná angína pectoris, NCMP, TIA, srdcové zlyhanie,, Mobitz typ II AV blokáda , 3 stupeň AV blokády, sick sinus syndrome (pokiaľ nie je implantovaný kardiostimulátor, pacienti vyžadujúci užívanie antiarytmík triedy Ia alebo III alebo lieky spomaľujúce SF

Nie ženy plánujúce materstvo

Teriflunomid

MOA: reverzibilne inhibuje dihydro-orotát-dehydrogenázu (DHODH), kľúčový mitochondriálny enzým zapojený do syntézy pyrimidínu v rýchlo proliferujúcich bunkách, čím znižuje aktiváciu a proliferáciu T buniek a B buniek a celkovú zápalovú odpoveď

AE: nauzea, diarhea, difúzne rednutie vlasov, elevácia ALT prvých 6 mesiacov liečby, Lymfopénia prvé 3 mesiace liečby

Možná akcelerovaná eliminácia –cholestyramín, aktívne uhlie

Výhoda pri AE, gravidite

Záťaž pre centrum

Časté laboratórne odbery
prvých 6 mesiacov liečby

Zmena akceptácie rizík pri väčšej dostupnosti
preparátov

Dimetylfumarát

MOA: Zmena produkcie cytokínov smerom k profilu Th2, lymocytov aj mikroglie

Ovplyvňuje odolnosť buniek pred oxidačným stresom, transkripciou génov NRF2/ jadrový faktor odvodený z erytroidu 2/

Expozícia DMF zvyšuje koncentrácie NRF2 v cytosole, ktorý má okrem imunitných regulačných účinkov potenciál na cytoprotekciu gliových buniek, oligodendrocytov a neurónov

AE: začervenanie, pálenie kože, GIT ťažkosti, elevácia trasamináz, lymfopénia, ak 6 mesiacov pod $0.5 \times 10^9/l$ nutné prerušenie liečby-riziko PML

Nutná titrácia z dávky 2x120 na 2x240 / 7-28 dní/

Záťaž pre ambulanciu

Krvné testy

Zmena pri plánovaní gravidity- nie je nutná antikoncepcia počas užívania, prerušenie liečby až po potvrdení gravidity

Kladribín

Imunorekonštitučná liečba

dávka v závislosti od hmotnosti: 1.75 mg/kg/rok

MOA:

nukleozidový analóg deoxyadenozínu. Substitúcia chlóru v purínovom kruhovom reťazci chráni kladribín pred odbúraváním adenzindeaminázou, čím sa predlžuje čas, počas ktorého sa prekursor kladribínu nachádza vo vnútrobunkovom priestore, a následné deje spôsobené kladribínom robia lymfocyty obzvlášť citlivými na bunkovú smrť v deliacich aj nedeliacich sa bunkách môže spôsobiť aj priamu apoptózu nedeliacich sa buniek

10 mg tbl

1.Rok : 1.mesiac 4-5 dní liečby, 2. mesiac 4-5 dní liečby

2.Rok : 1.mesiac 4-5 dní liečby, 2. mesiac 4-5 dní liečby

Následné sledovanie MRI a klinickej aktivity

Pred zahájením

Hladina lymfocytov

Vylúčenie latentnej chronickej infekcie

/ hepatitídy, TBC/

Starší pacienti – vakcinácia pneumokoky, VZV

Adherencia k liečbe

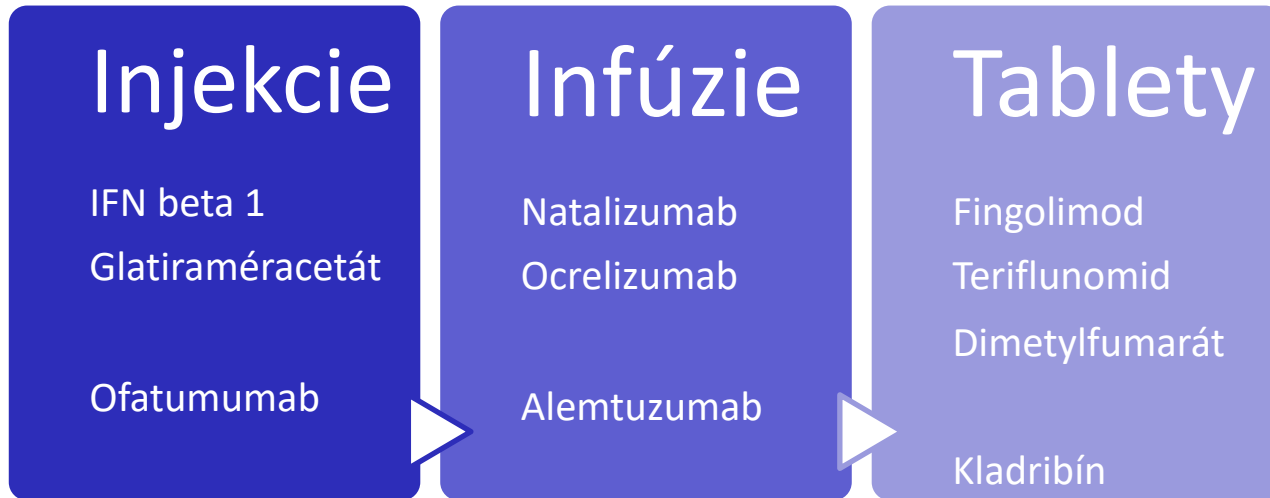
Fingolimod 0.5 mg 1x denne

Teriflunomid 14 mg 1x denne

Dimetylfumarát 2x240 mg denne

Compliance najmenej spoľahlivá pri DMF

Gravidita a dojčenie ženy 2/3 pacientov



Všetky tabletové formy sú kontraindikované počas gravidity a dojčenia

ROZHODNUTIA O LIEČBE PRÍNOSY : RIZIKÁ

Komunikácia pacient -lekár

Prirodzený priebeh
neliečeného ochorenia
Spôsob podania liečby
Účinnosť



Komorbidity u pacienta
NU
Dlhodobá liečba
Preferencie pacienta

Pacientove preferencie sa zameriavajú na symptómy a prevenciu progresie,
nie na prevenciu relapsov

= nežiaduca udalosť; SM = sclerosis multiplex.

1. Johnson FR, et al. J Neurol. 2009;256:554-62; 2. Lugaresi A, et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:893-914; 3. Wilson LS, et al. Int J MS Care. 2015;17:74-82.

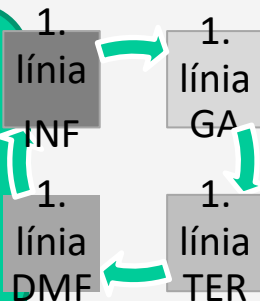
Možné liečebné stratégie pri SM, spôsob postupnosti liečby

Eskalácia laterálny switch

Jedna tretina pacientov musí meniť liečbu do 2 rokov od začatia

Laterálny switch

- Indikovaný u pacientov s horšou tolerabilitou (ešte pred eventuálnou zmenou treba zhodnotiť, či nie je možný aj symptomatický manažment NÚ)
- Vytvorenie Nabs, ktoré perzistujú, nižšia expresia MxA
- Neklinické dôvody (poistovňa)



Dôvody, prečo pacient musí zmeniť liečbu:



Zhoršenie ochorenia/MRI aktivita^{1,2}



Bezpečnosť a tolerabilita lieku²



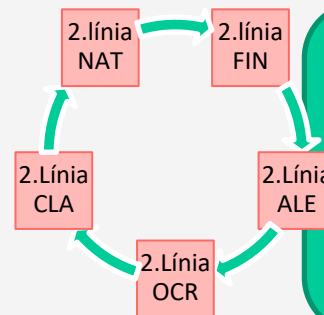
Zmena v tolerovaní rizika²



Zmena v kvalite života alebo životnom štýle (Zmena zamestnania, plánovanie rodiny, starnutie so sclerosis multiplex)^{2,3}

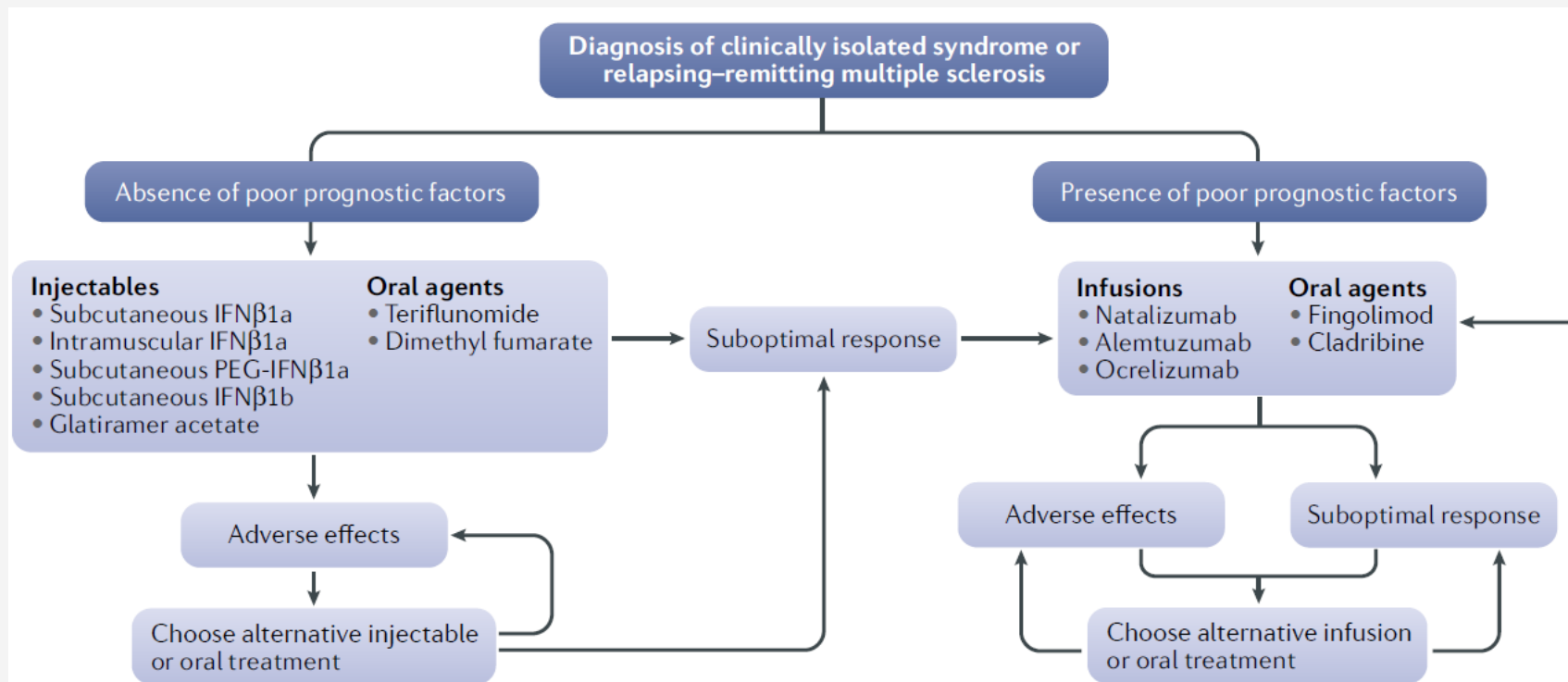
Eskalácia

- Zmena na účinnejší liek
- Vždy keď sa nedosiahne terapeutický cieľ NEDA



Možné liečebné stratégie pri SM, spôsob postupnosti liečby

Hit hard- Indukčná liečba



Koncept NEDA - stav bez dôkazu aktivity ochorenia

NEDA 1 = žiadny relaps

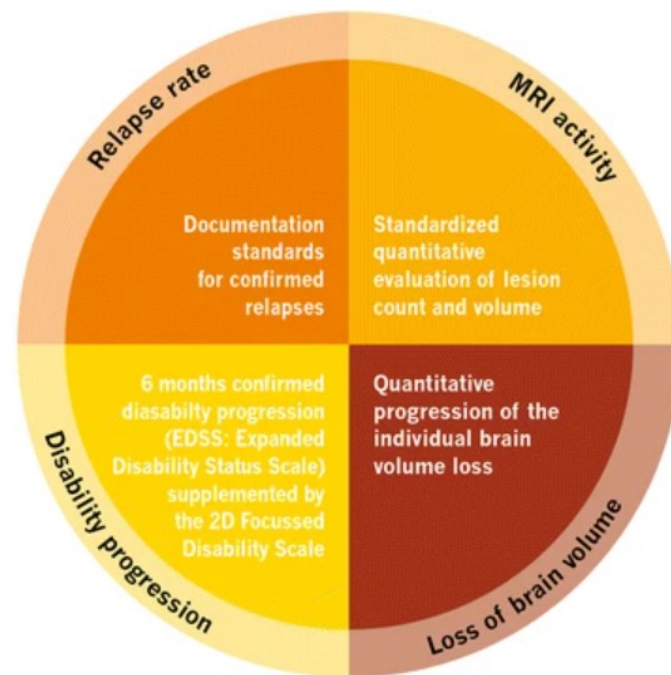
NEDA 2 = NEDA 1 + žiadne zhoršenie EDSS

NEDA 3 = NEDA 2 + MRI aktivita

NEDA 4 = NEDA 3 + atrofia mozgu

NEDA 5 = NEDA 4 + kognitívne funkcie

NEDA 6 = NEDA 5 + neurofilamenty



Giovannoni G, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):329-33. doi: 10.1016/j.msard.2015.04.006.

Ziemssen T, et al. Study design of PANGAEA 2.0, a non-interventional study on RRMS patients to be switched to fingolimod. *BMC Neurol*. 2016 Aug 8;16:129. doi: 10.1186/s12883-016-0648-6..

MRI : 8 - 10 x výraznejšia aktivita ako klinické príznaky
Mozog je plastický



Relapses
Physical disability
Cognitive impairment



Cognitive impairment
Brain atrophy
MRI lesions

Monitoring liečby

Klinická aktivita

relapsy,
nárast zneschopnenia

Radiologická aktivita, nové T2, zväčšujúce sa T2
lézie, GD+ lézie

mozgová atrofia

Nové biomarkery NFL + volumetria

Záver

+

Jednoduchosť a pohodlnosť podávania

Jediná prijateľná alternatíva liečby pre niektorých pacientov

Účinnosť adekvátne alebo vyššia ako platformová injekčná liečba

-

Adherencia a compliance neznáma na individuálnej úrovni
neznáma

Nie je možné použitie v gravidite a počas dojčenia