

Strategia postępowania terapeutycznego.

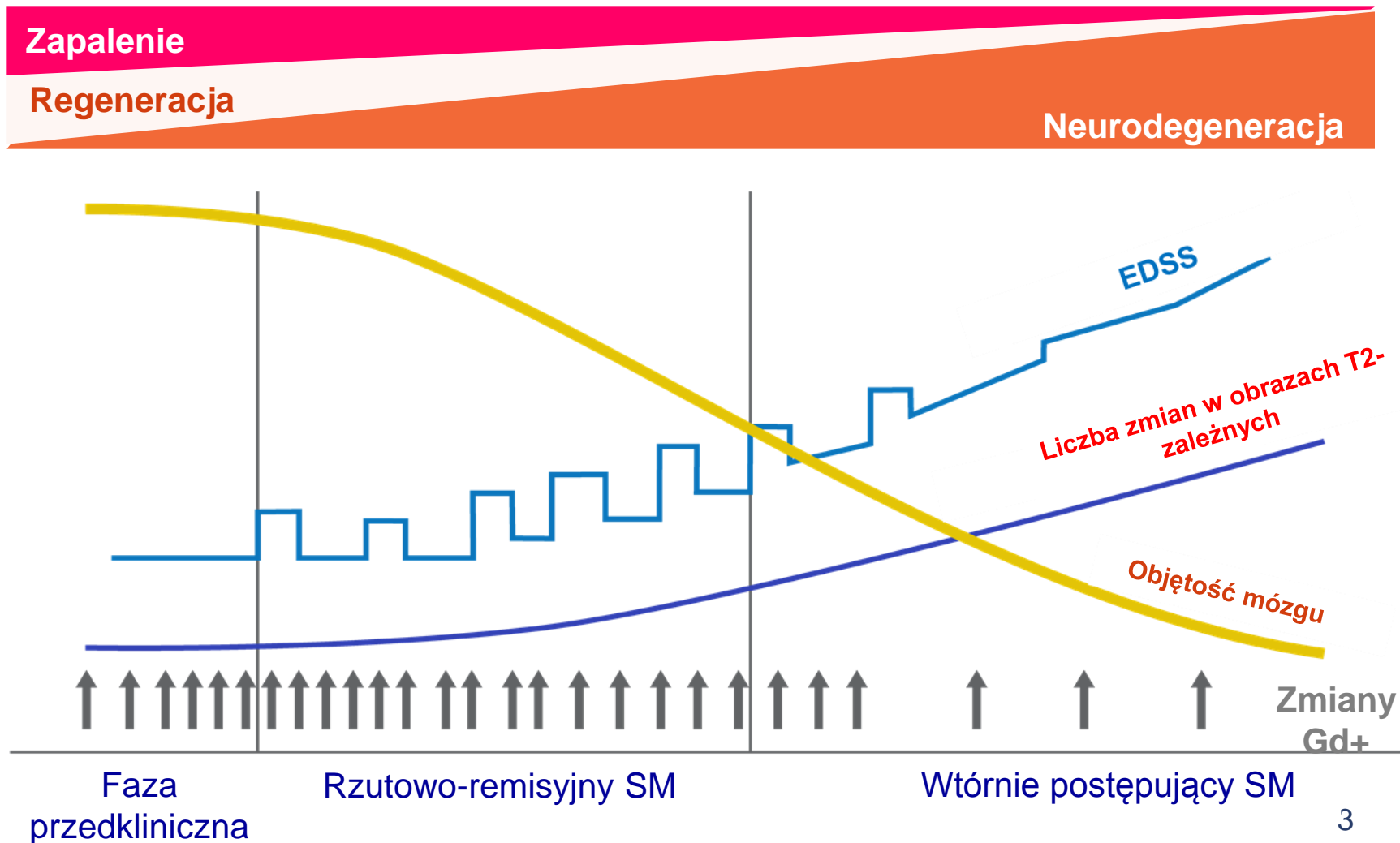
Rola czasu włączenia do terapii i jego wpływ na wyniki leczenia

Prof. Adam Stępień
Klinika Neurologii,
Wojskowy Instytut Medyczny
W Warszawie



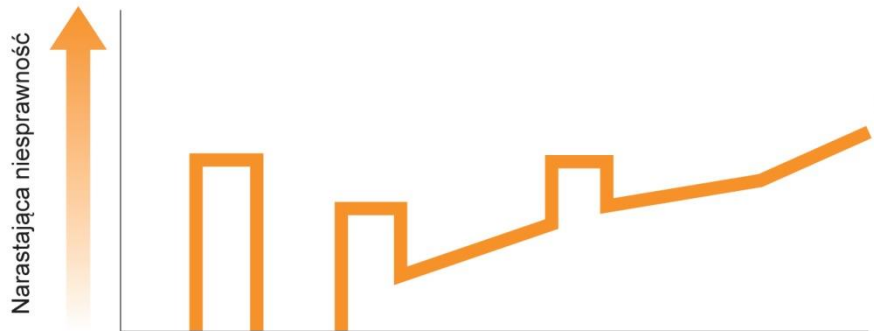
SM to zapalno - demielinizacyjna choroba OUN

EDSS = Rozszerzona Skala Nieprawności Ruchowej : Hauser S i in. Neuron 2006; 52: 61–76



Przebieg choroby i epidemiologia

- Ok. 80% pacjentów zaczyna chorować na SM jako RRMS*^{1,2}
- W różnym czasie u pacjentów z RRMS rzuty stają się coraz rzadsze, a pojawia się stałe narastanie niesprawności niezależne od rzutów



- Wg różnych autorów po 10 latach trwania choroby u przynajmniej 40-50% chorych z RRMS następuje progresja do SPMS²
- **Ok. 40% z nich ma również rzuty³**

* RRMS, Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane

1. Na podstawie: K Selmaj Stwardnienie rozsiane Termedia, 2006

2. Z Maciejek w: J Losy i wsp. Stwardnienie rozsiane, Wydawnictwo Czelej 2013.

3. C Confavreaux z Handbook of Clinical Neurology, Vol. 122 (3rd series) Multiple Sclerosis and Related Disorders D.S. Goodin, Editor ,2014 Elsevier B.V.

Możliwości leczenia SM

RRSM – 85% chorych – najlepsze wyniki leczenia

SPSM – leczenie DMT: nie ma jasnych dowodów na wpływ leczenia gdy nie występują rzuty.

PPSM – nie występują rzuty, postępująca mielopatia, ataksja mózdkowa, zaburzenia poznawcze.

RES – szybko postępujące, ciężkie SM – wymaga szybkiego i intensywnego leczenia lekami II i III wyboru

HAD – wysoka aktywność pomimo leczenia

Postać łagodna SM – mała aktywność – leczenie wieloletnie lekami I linii

2016: większy asortyment leków – nowe postacie farmakologiczne

Tradycyjne leki iniekcyjne

Beta interferony – 4 preparaty

INFbeta1a pegylowany – im. co 2 tygodnie

GA - S.c. 3x tydz. 40 mg

Terapie doustne

Fingolimod

Fumaran dimetylu

Teriflunomid

Terapie infuzyjne

Natalizumab

Mitoksantron

Alemtuzumab

Leczenie eksperymentalne

komórki macierzyste

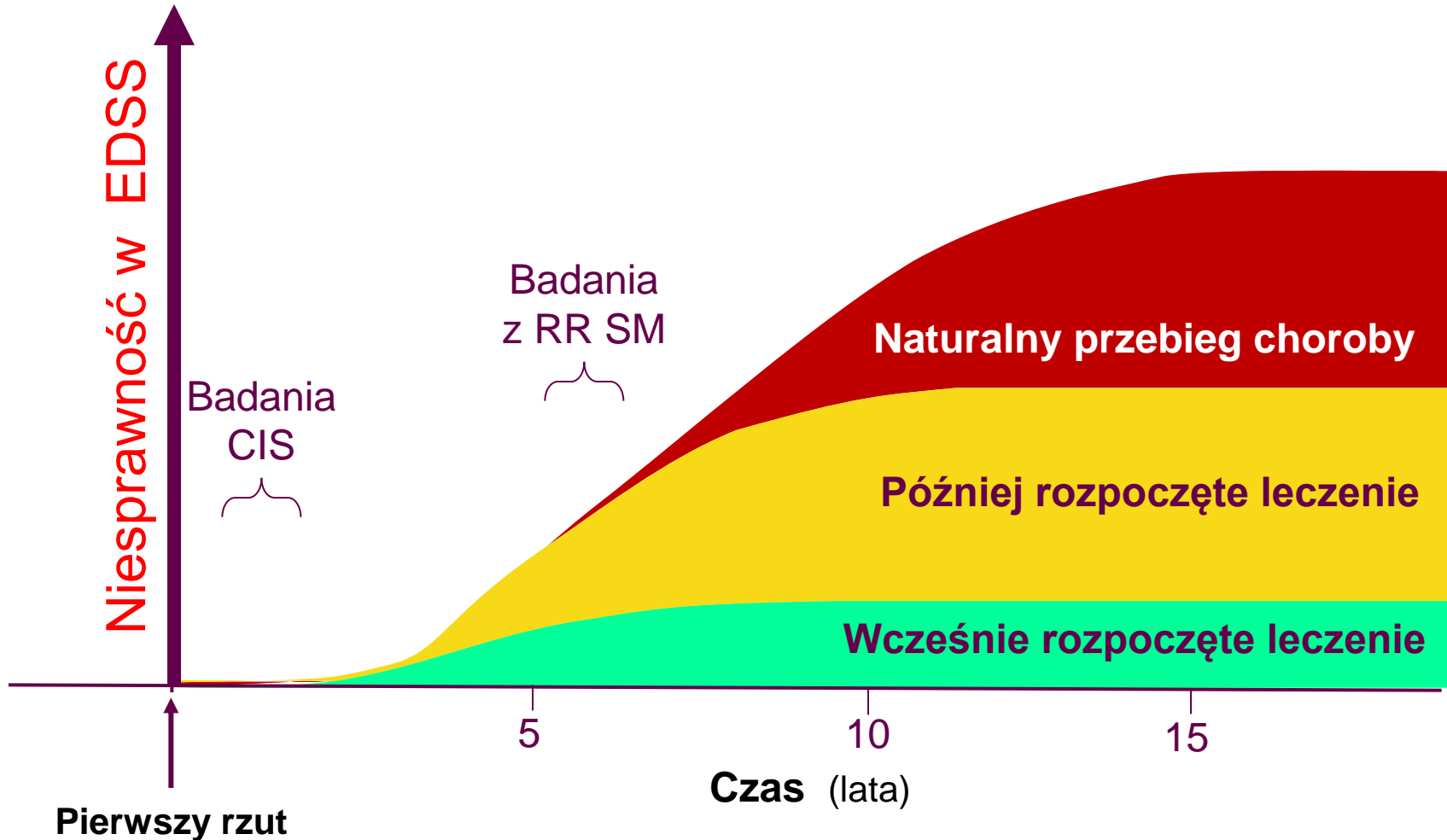


Na czym polega obecny postęp w leczeniu SM

- Skrócenie czasu trwania rzutu
- Redukcja liczby rzutów
- Zmniejszenie niesprawności
- Redukcja liczby ognisk demielinizacyjnych
- Zmniejszenie atrofii mózgu



Wczesne leczenie spowolnia naturalny przebieg SM



Działanie leków modyfikujących przebieg SM

Działanie	Lek
Wpływ na funkcję komórek układu immunologicznego	INF- β Octan glatilameru Fumaran dimetylu Laquinimod Daklizumab
Hamowanie przenikania komórek immunologicznie aktywnych	Natalizumab Fingolimod
Stymulowanie deplecji komórek immunologicznie aktywnych	Alemtuzumab Rituximab Ocrelizumab
Hamowanie replikacji komórkowej	Mitoxantron Teriflunomid

CIS - izolowany zespół kliniczny czy należy już leczyć?

Badanie	Populacja	Leczenie	Konwersja w SM
ETOMS 2001	308 / CIS	INFβ1a placebo	34% INFβ1a 45% placebo
CHAMPS 2001	383 / CIS	INFβ1a placebo	21% INFβ1a 39% placebo
BENEFIT 2006	468 / CIS	INFβ1b placebo	28% INFβ1b 45% placebo
PRECISE 2009	481 / CIS	GA placebo	25% GA 43% placebo

*FDA i EMA
Autoryzują
INFβ 1a i b
oraz GA
w CIS*

Bezpieczeństwo leczenia

I LINIA

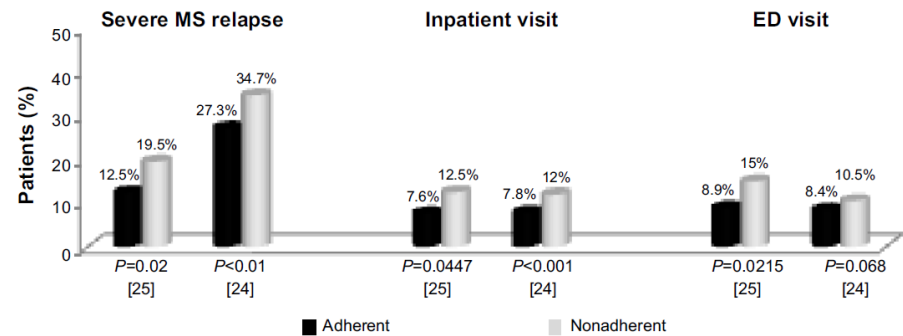
INF I GA znamionują się dobrym profilem bezpieczeństwa

1. Objawy niepożądane są rzadkie, toksyczność niewielka
2. Zmniejszenie efektywności w następstwie wystąpienia NAB jest dobrze udokumentowane w przypadku wysokich dawek INF beta
3. Niski komfort leczenia, zwłaszcza przy częstszych iniekcjach
4. Zmniejszająca się adherencja w czasie

II LINIA

Agresywne leczenie immunomodulujące niesie z sobą ryzyko działań niepożądanych

1. Fingolimod; bradykardia, limfopenia, zwiększone ryzyko infekcji HSV, PML, rak skóry
2. Natalizumab – PML
3. MTX – 0,5-1% białaczki; kardiotoxyczność
4. Alemtuzumab – zapalenie tarczycy, infekcje...



Zalecenia dotyczące monitorowania terapii doustnych:



= EKG



= badanie okulistyczne



= ocena funkcji nerek



= pobranie krwi w celu oceny morfologii krwi i/lub aktywności enzymów wątrobowych

* Monitorowanie przez pierwsze 6 godzin od rozpoczęcia leczenia

BL = początek; EKG = elektrokardiogram.

Gilenya (fingolimod) [summary of product characteristics]. Horsham, West Sussex, UK: Novartis Europharm Ltd. 2011; Aubagio (teriflunomide) [summary of product characteristics]. Paris, France: sanofi-aventis groupe; 2013; Tecfidera® (dimethyl fumarate) [summary of product characteristics]. Maidenhead, Berkshire, UK: Biogen Idec Ltd. 2013. <http://www.ema.europa.eu/>; Accessed February, 2014.

Aktualny algorytm terapeutyczny

LECZENIE POSTACI RZUTOWO-REMISYJNEJ



1 wybór

1. Terapie doustne

- fumaran dimetylu
- teriflunomid

2. Terapie iniekcyjne

- INF, GA

2 wybór

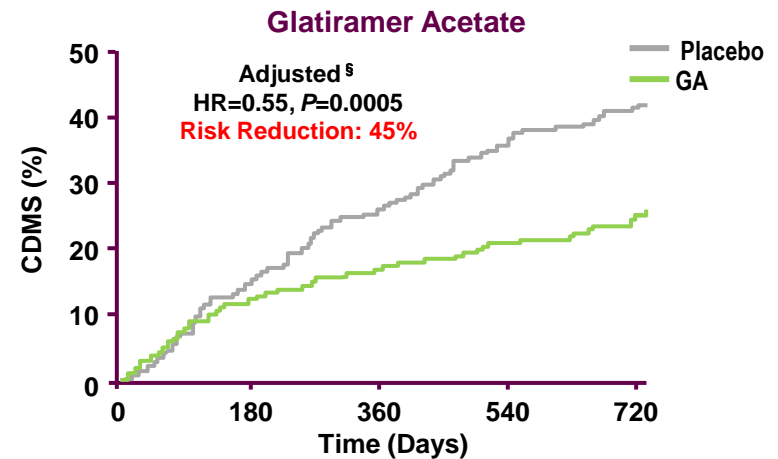
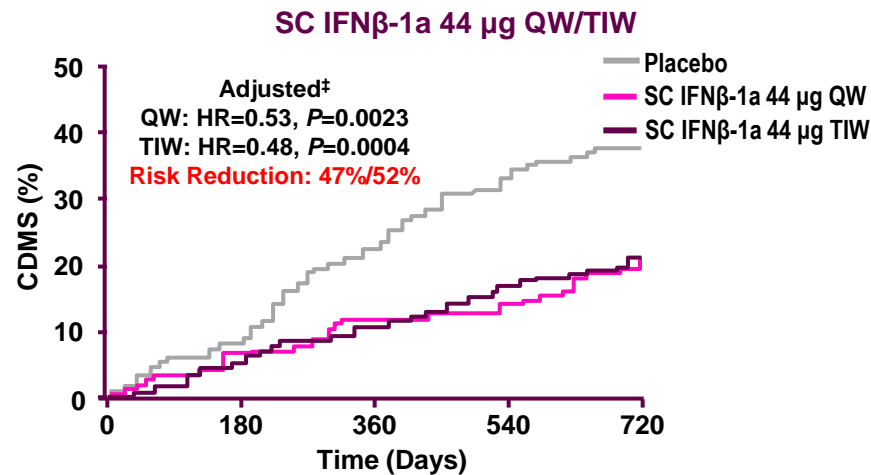
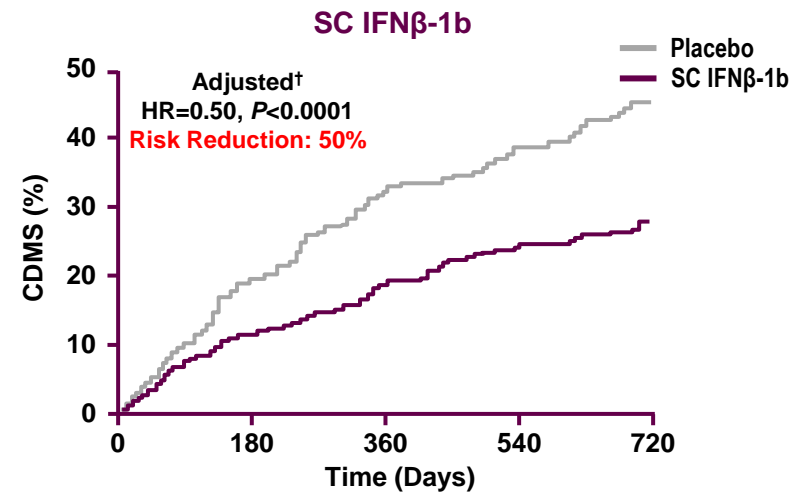
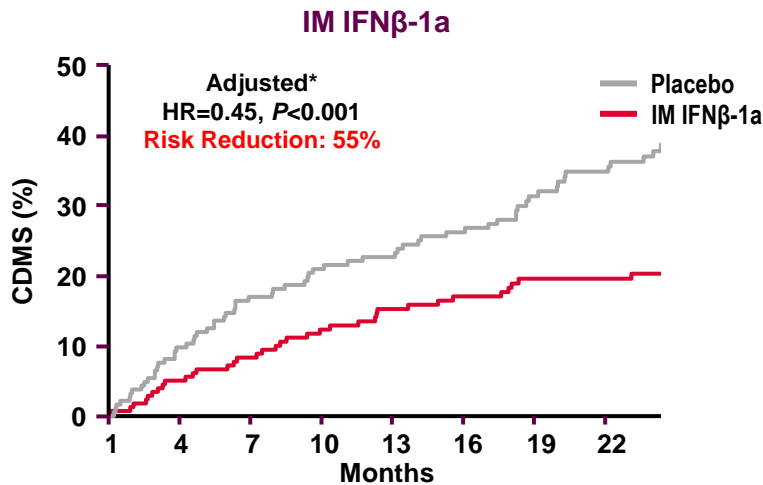
Natalizumab
Fingolimod
Alemtuzumab

Niewystarczająca skuteczność

Nietolerancja

Nieadekwatna odpowiedź

Dobrze prowadzone leczenie oddala czas do wystąpienia drugiego rzutu choroby niezależnie od zastosowanej terapii



*Adjusted for age, type of initial event, T2 lesion volume, and number of Gd+ lesions; †adjusted for age, sex, type of initial event, steroid use, T2 lesion volume, and number of Gd+ lesions;

‡adjusted for randomisation stratification factors; §from HR over 3 years.

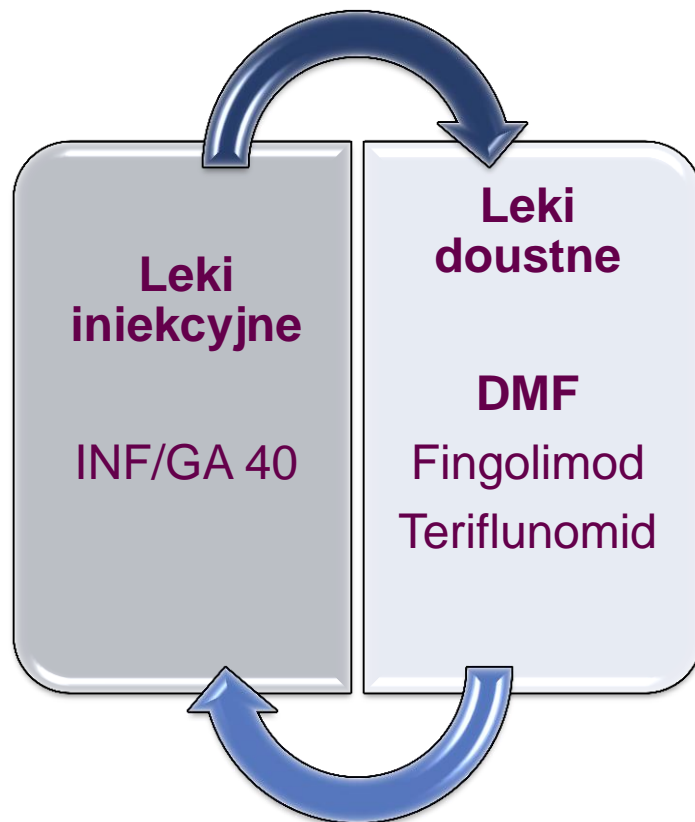
DMT=disease-modifying therapy; IFNβ=interferon beta; HR=hazard ratio; CDMS=clinically definite MS; GA=glatiramer acetate.

Kinkel RP et al. Presented at AAN; April 28–May 5, 2007; Boston, MA. P04.270; Kappos L et al. *Neurology*. 2006;67:1242-1249; Comi G et al. *Lancet*. 2009;374:1503-1511; Comi G et al.

Presented at AAN; April 9–16, 2011; Honolulu, HI. P07.194.

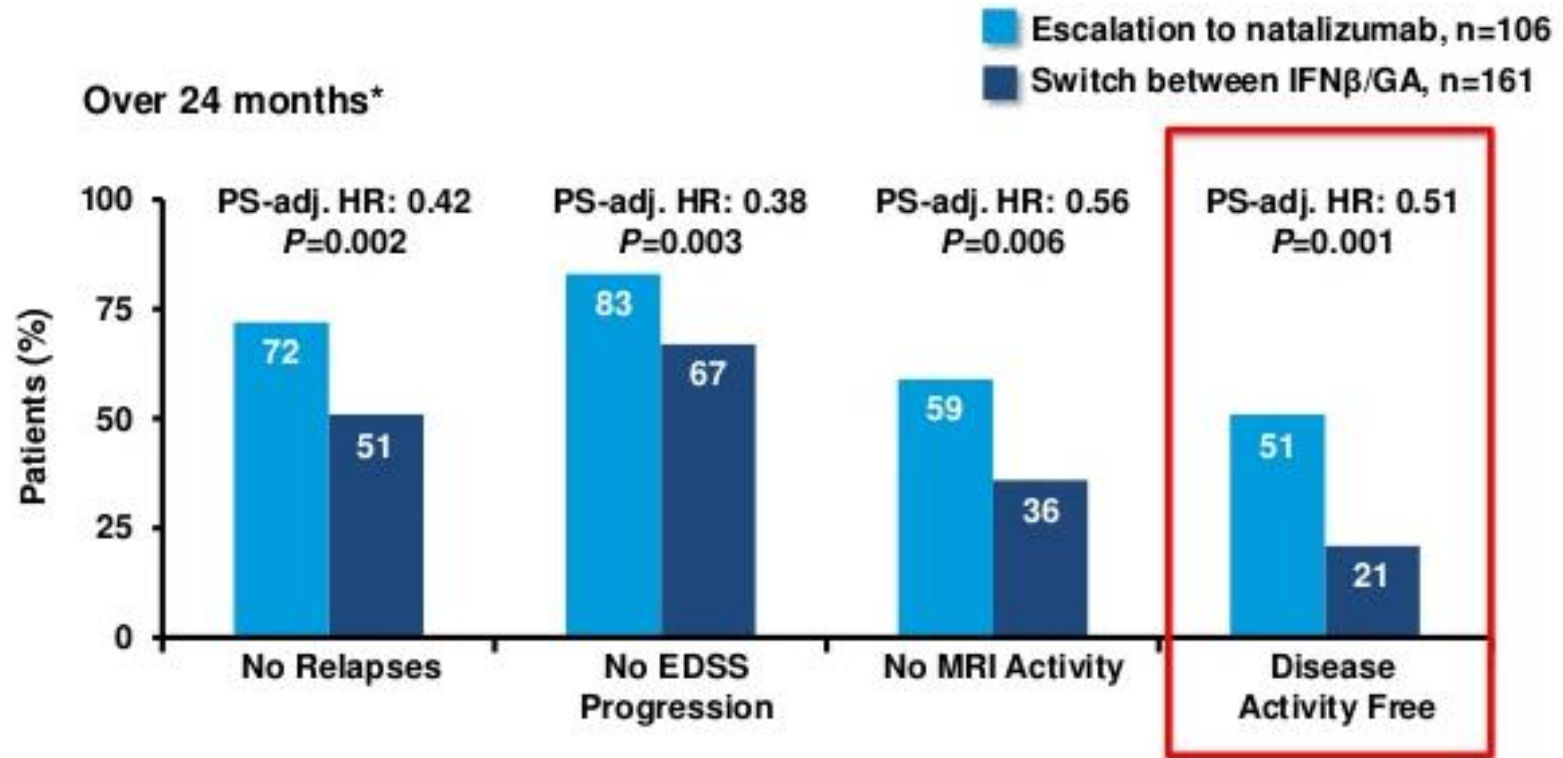
Zamienność leczenia w obszarze I linii

Nieadekwatna odpowiedź / nietolerancja leku



Nieadekwatna odpowiedź / nietolerancja leku

Wczesna eskalacja leczenia do drugiej linii jest skuteczniejsza niż zamiana pomiędzy INF/GA



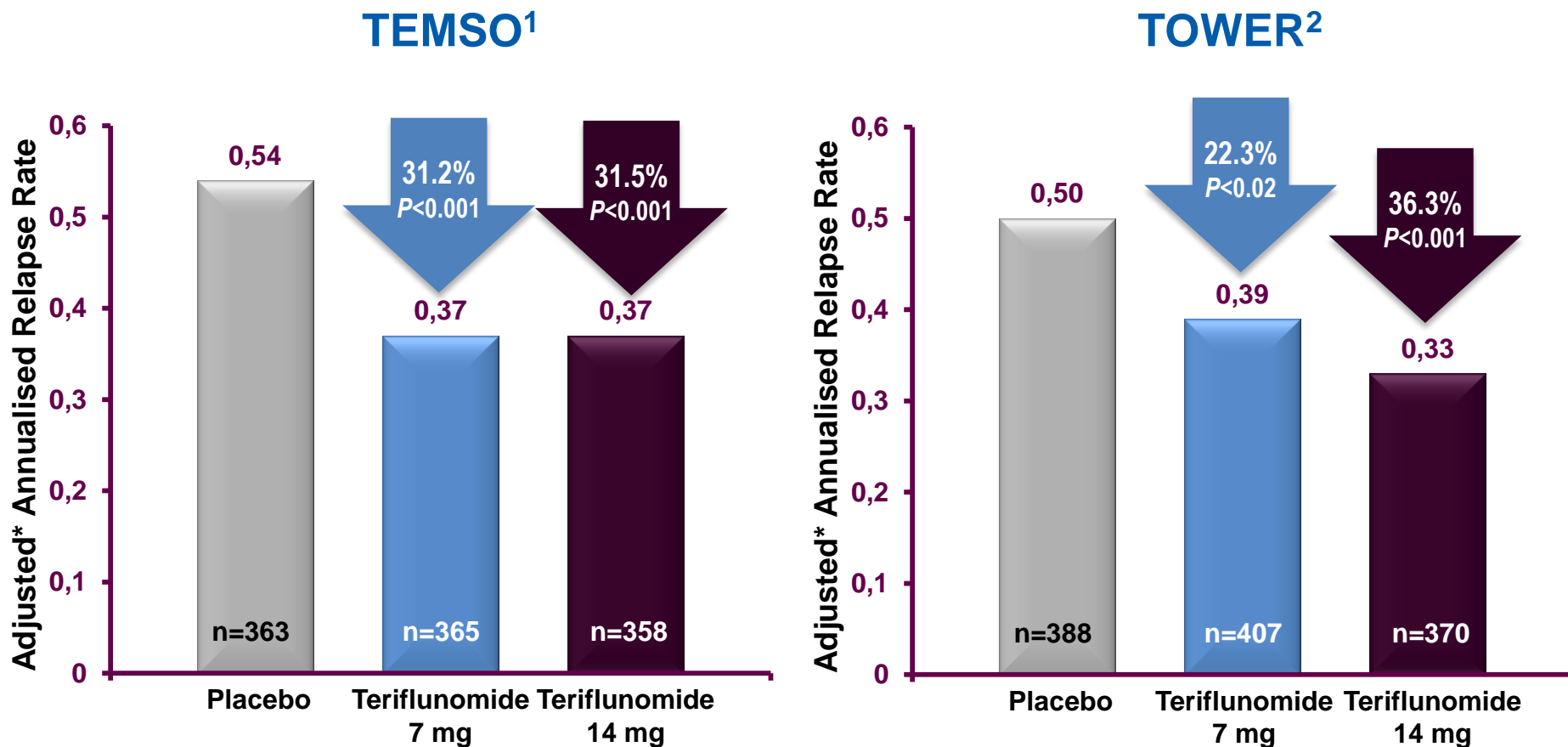
Data from a postmarketing, prospective, observational study in 285 RRMS patients for whom treatment with IFNβ or GA therapy failed. After failure of IFNβ or GA therapy, patients were switched to either natalizumab (n=106) or IFNβ/GA (n=161).

*At 12 months, the two groups did not differ in proportions of patients free from relapse, disability progression, MRI activity, and combined activity.

PS-adj. HR=propensity score-adjusted hazard ratio.

Prosperini L et al. *Mult Scler*. 2012;18:64-71.

Teriflunomid – roczny wskaźnik rzutów

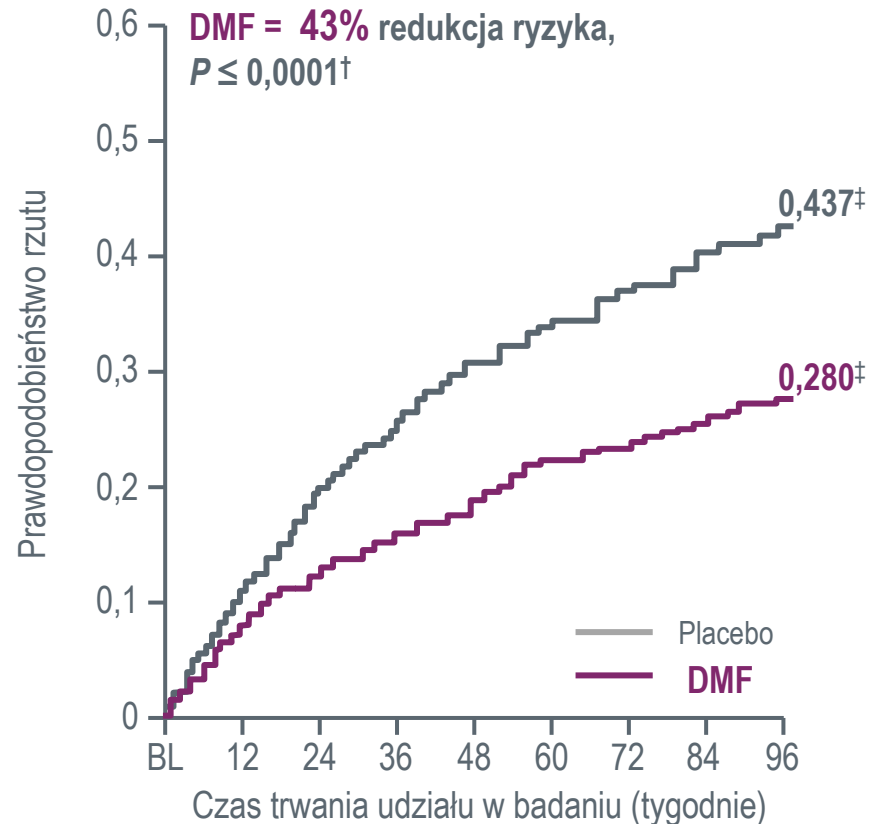
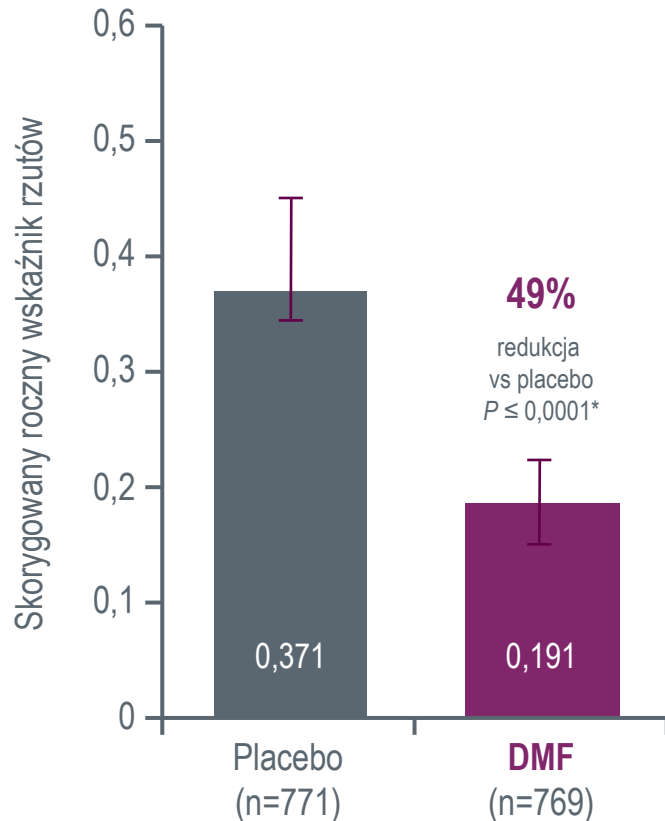


*Adjusted for EDSS score strata at baseline and takes into account duration of treatment.

1. O'Connor PW et al. *N Engl J Med*. 2011;365:1293-1303;

2. Confreux C et al. *Lancet Neurol*. 2014;13:247-256.

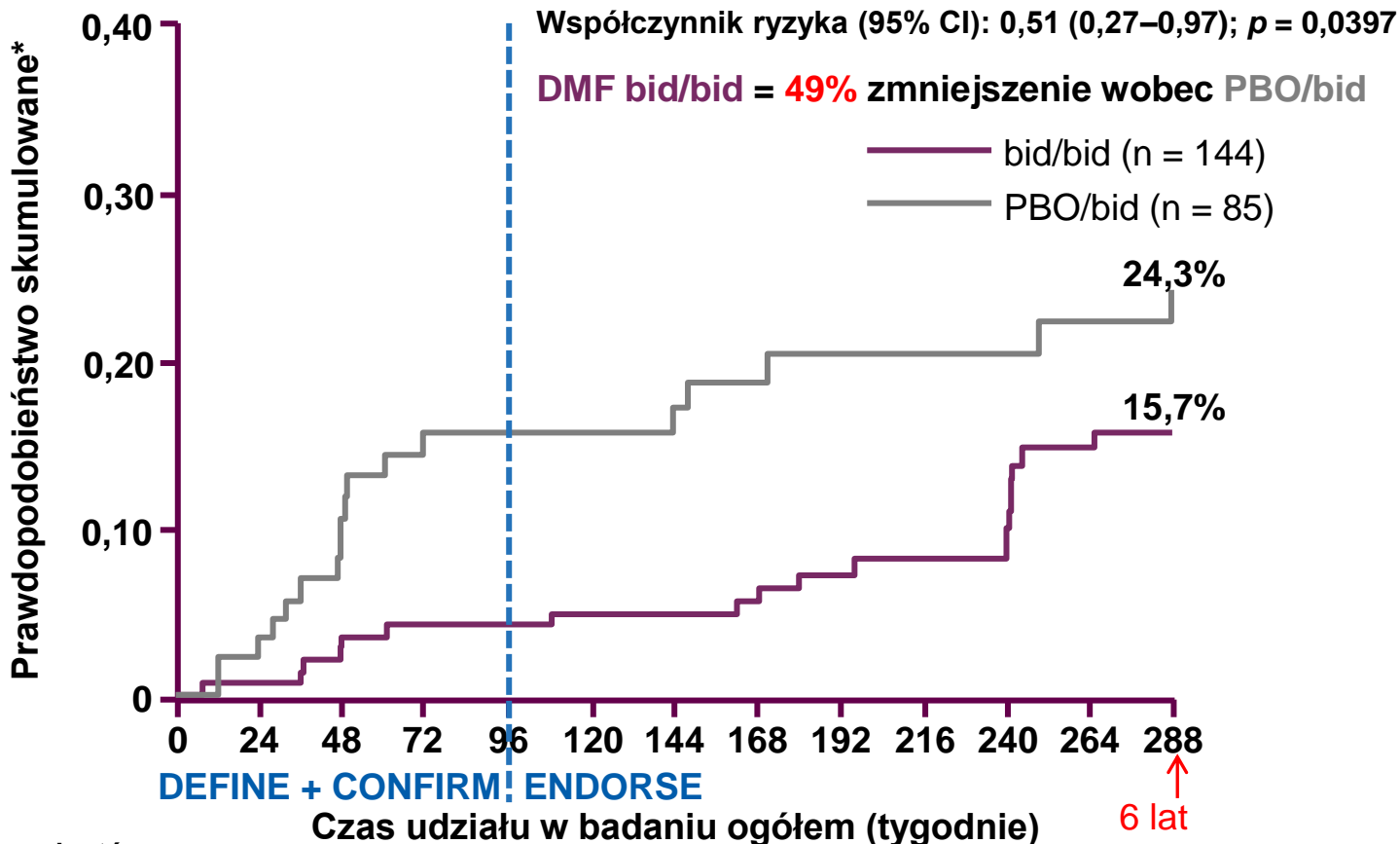
Analiza zintegrowana badań CONFIRM i DEFINE: Roczny wskaźnik rzutów i czas do wystąpienia pierwszego rzutu



Zintegrowana populacja ITT; w analizie uwzględniono wyłącznie rzuty choroby potwierdzone przez INEC. * Wartość p oparto na modelu regresji Poissona (ze względu na zbyt małe rozproszenie z zastosowaniem ujemnego rozkładu dwumianowego) skorygowanego o wyjściową ocenę EDSS ($\leq 2,0$ vs. $> 2,0$), badaniem obszar zamieszkania, liczbę rzutów w roku poprzedzającym włączenie do badania i wiek pacjenta/pacjentki na początku badania (< 40 vs. ≥ 40 lat); [†] Wartość p oparta na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa; [‡] Estymacja Kaplana-Meiera odsetka pacjentów z rzutem choroby w okresie 2 lat. DMF = fumaran dimetylu; TECFIDERA = 240 mg dwa razy na dobę; BL = początek badania; ITT = populacja pacjentów wyselekcjonowanych zgodnie z zamiarem leczenia; EDSS = rozszerzona skala niesprawności ruchowej; INEC = Niezależna Komisja ds. Oceny Neurologicznej.
Gold R et al. Presented at ECTRIMS; October 10-13, 2012; Lyon, France. S151.

DEFINE, CONFIRM i ENDORSE (przedłużenie) pacjenci z nowo rozpoznaną chorobą i progresją niesprawności ruchowej **po 6 latach leczenia**

Potwierdzona przez 24 tygodni progresja niesprawności



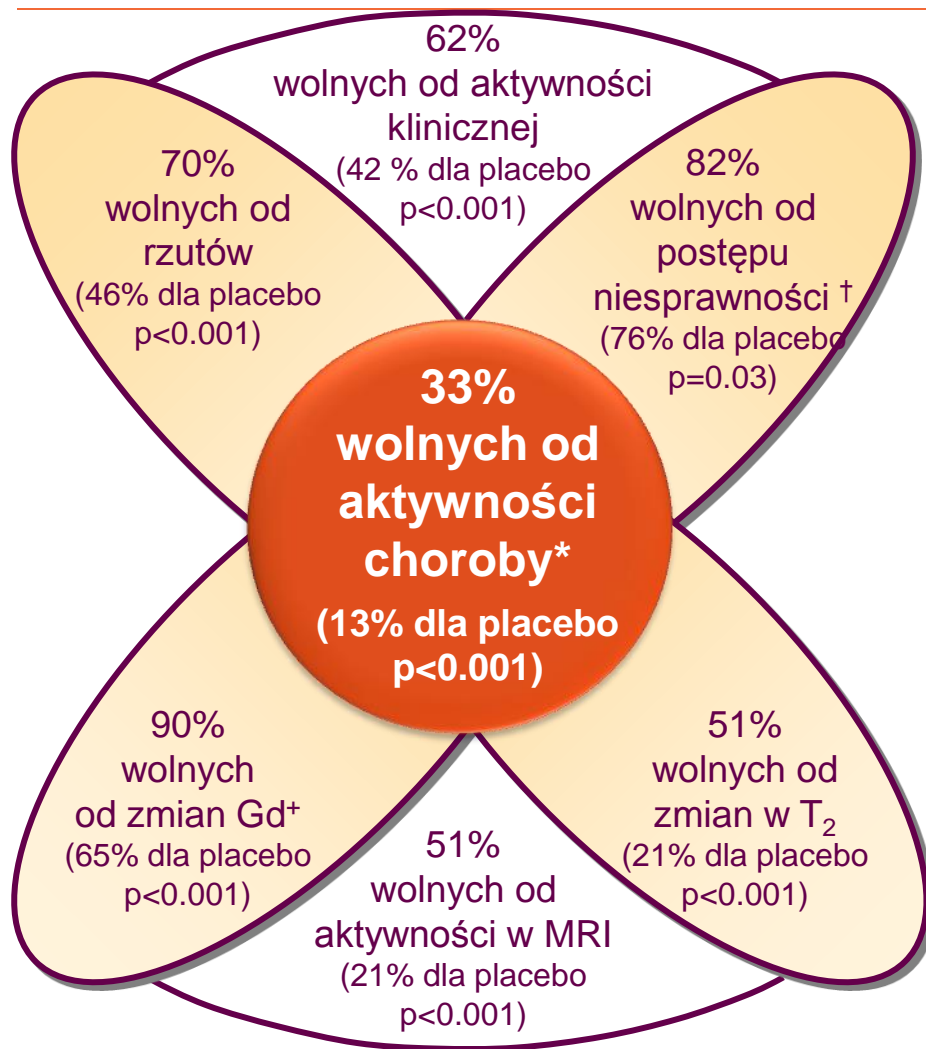
Liczba zagrożonych pacjentów

bid/bid	144	143	138	137	136	129	127	120	113	100	98	85	72
PBO/bid	85	82	75	66	65	58	54	51	48	46	44	40	34

*Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej jest definiowana jako $\geq 1,0$ -punktowy wzrost wyjściowej oceny EDSS wynoszącej $\geq 1,0$ punktu utrzymujący się przez 24 tygodnie lub $\geq 1,5$ -punktowy wzrost wyjściowej oceny EDSS wynoszącej 0 punktów utrzymujący się przez 24 tygodnie. Nie gromadzono danych pacjentów, którzy się wycofali lub zmienili leczenie na alternatywną terapię stosowaną w SM bez progresji choroby. PBO = placebo.

Marantz J et al. Presented at ECTRIMS; 7–10 October, 2015; Barcelona, Spain. P564.

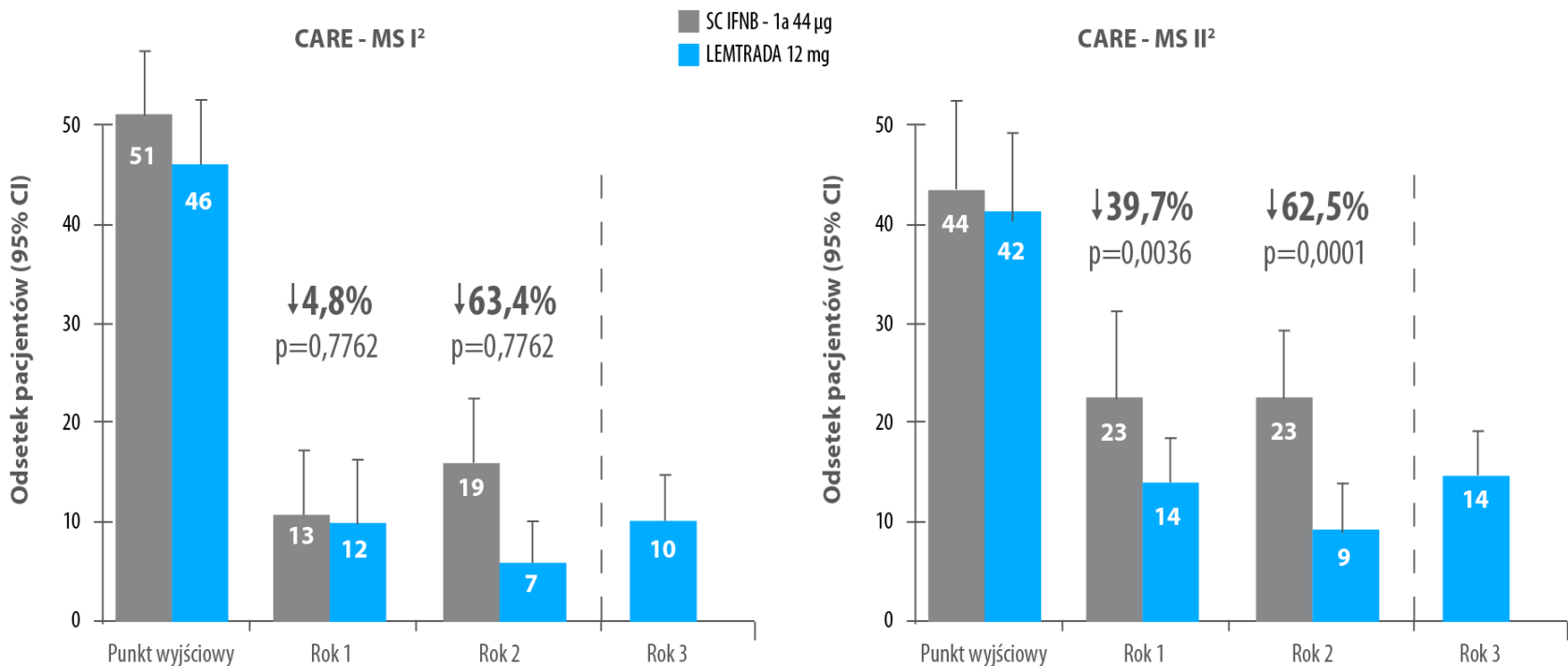
Fingolimod – odsetek chorych wolnych od objawów choroby vs placebo: klinicznie i radiologicznie (Placebo n = 418/Fingolimod n = 425)



Wolni od aktywności choroby:

- bez zmian Gd⁺ w T1,
- nowych lub powiększających się zmian w T2,
- potwierdzonych rzutów i
- postępu niesprawności potwierdzonej po 3 miesiącach

Badanie rozszerzone CARE-MS - pacjentów ze zmianami ulegającymi wzmocnieniu kontrastem Gd:



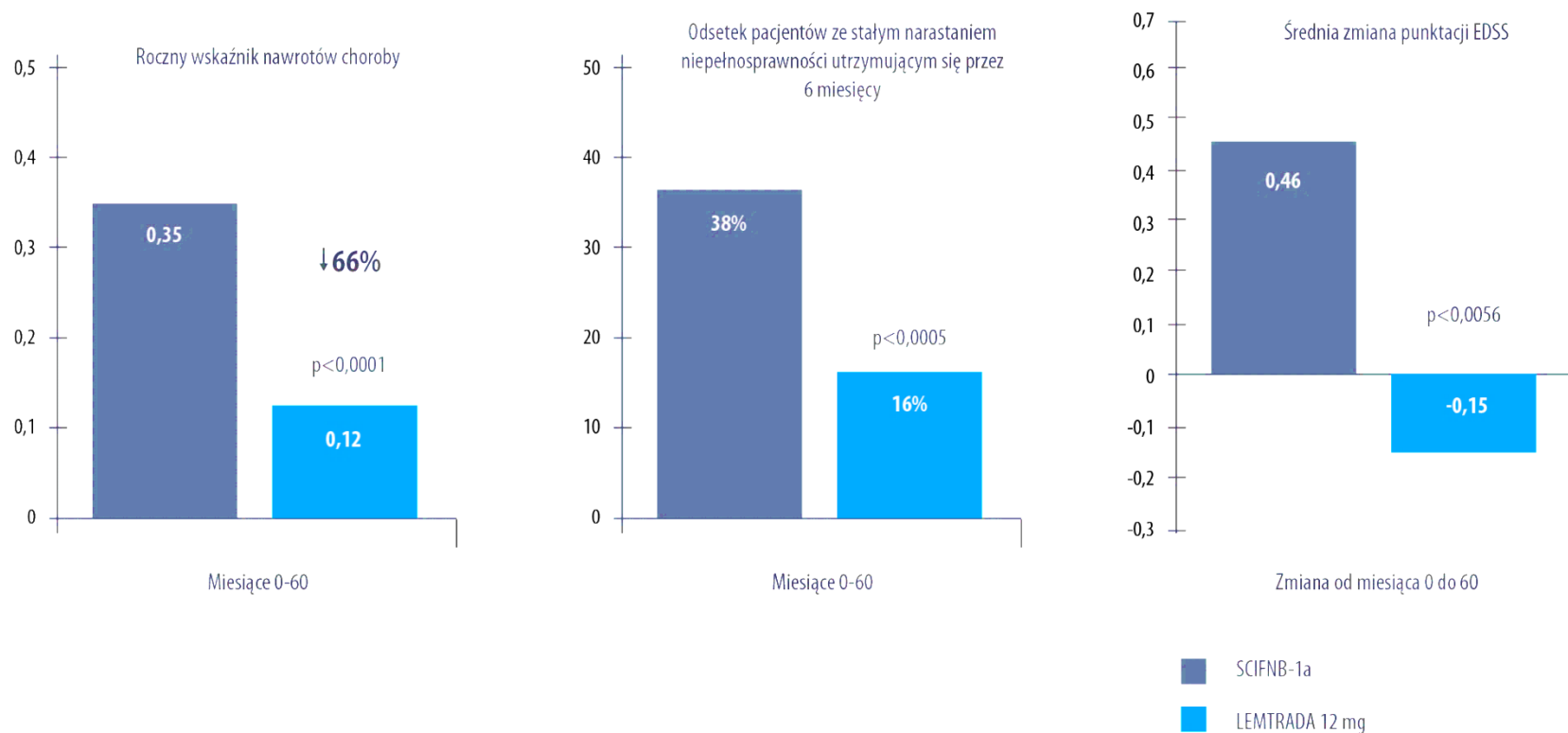
Liczba pacjentów

SC IFNB - 1a	183	176	178	-	199	190	190	-
LEMTRADA 12mg	371	370	336	336	420	412	410	364

68%-90% pacjentów otrzymujących alemtuzumab było wolnych od nowych zmian i aktywności w obrazie MRI w roku 3.,

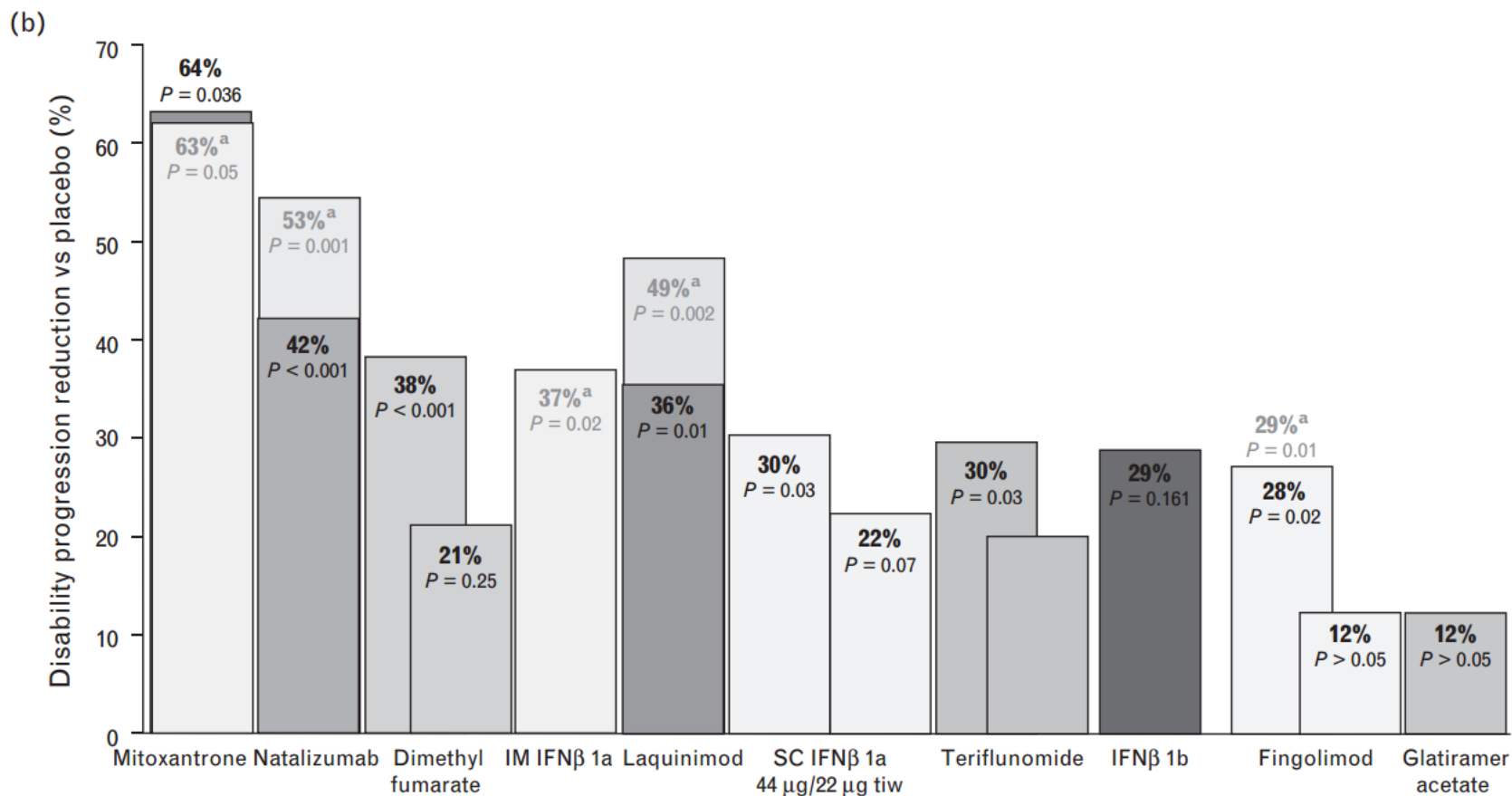
82% i 80% pacjentów odpowiednio w badaniu CARE-MS I i CARE-MS II nie otrzymało kursu leczenia przez 2 lata

Długotrwała obserwacja - badanie CAMMS223 - efekty leczenia w okresie 5 lat (podgrupa otrzymująca alemtuzumab - 12 mg):



Przedstawione dane dotyczą kohorty otrzymującej alemtuzumab 12 mg
EDSS (ang. Expanded Disability Status Scale) = Rozszerzona skala niewydolności ruchowej;
SAD (ang. sustained accumulation of disability) = Stałe narastanie niepełnosprawności.
Coles AJ et al. Neurology 2012; 78: 1069-1078

Wpływ leczenia na postęp niepełnosprawności (EDSS)



Leczenie eksperymentalne

Przeszczep komórek macierzystych

Dotychczasowe dane wskazują na istotną rolę KM w leczeniu SM:

- Badania doświadczalne na zwierzętach

- Badania na ludziach którzy mają choroby autoimmunologiczne i poddawani są tej terapii z powodu choroby nowotworowej

Przeszczep autologicznych komórek macierzystych (ASCT) ma potencjalnie znaczenie terapeutyczne w RRMS, które może prowadzić do dłuższych remisji aktywności choroby.

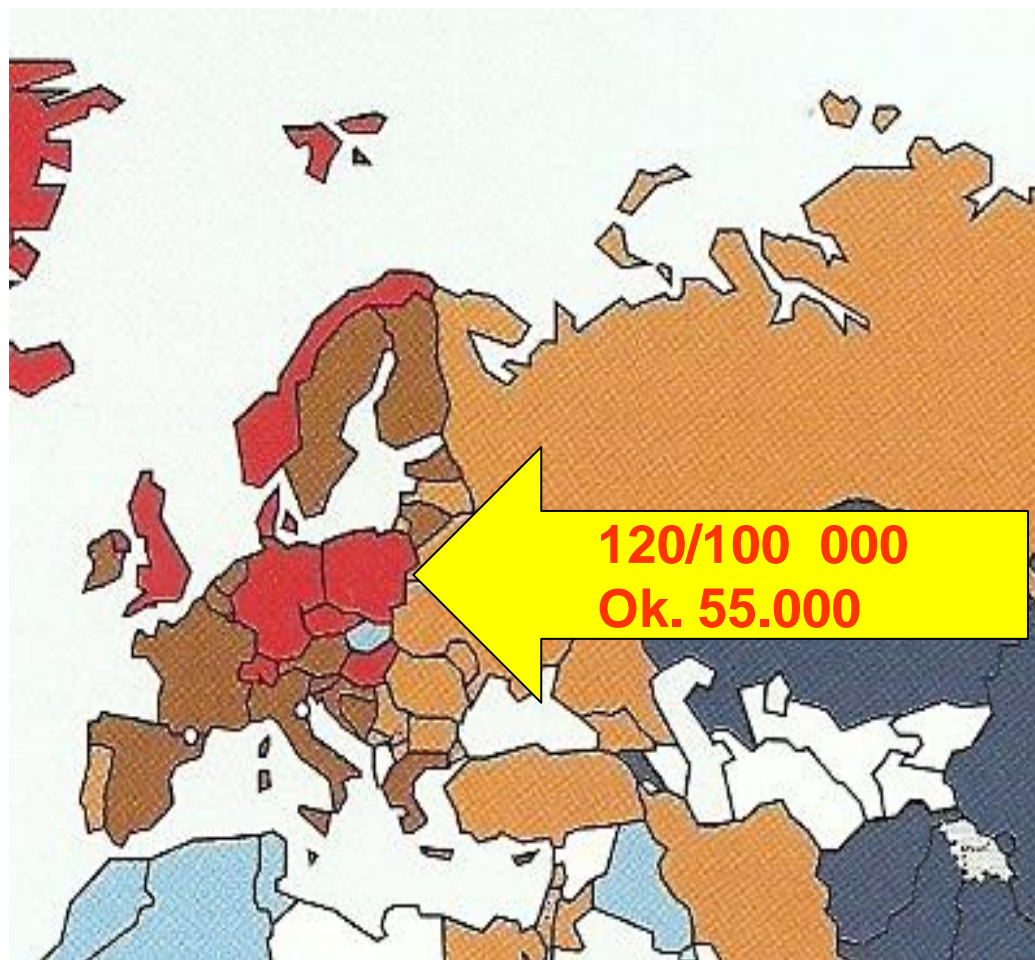
Jakkolwiek, mechanizm działania nie jest poznany.

Dziękuję za uwagę

Dostępność terapii modyfikujących przebieg SM w Polsce

Chorobowość - Christoph Thalheim

Director External Affairs of the European Multiple Sclerosis Platform (EMSP).



Współczynnik chorobowości na SM – badania Polskie

TABELA 1.2. Współczynniki chorobowości w dotychczas przeprowadzonych badaniach epidemiologicznych w Polsce

Badany obszar	Chorobowość n/100 000	Autor	Rok publikacji
Bydgoszcz	43	Cendrowski	1954
Krosno	37	Cendrowski	1954
Wielkopolska	65	Wender i wsp.	1965
Wielkopolska	45	Wender i wsp.	1981
Szczecińskie	55	Potemkowski	1993
Tczew	75	Fryze	1995
Lublin	57	Łobińska i wsp.	2001
Szczecińskie	59	Potemkowski i wsp.	2005
Szczecineckie	91	Szpernalowska	2008

Rejestr chorych na SM w NFZ wg PESEL

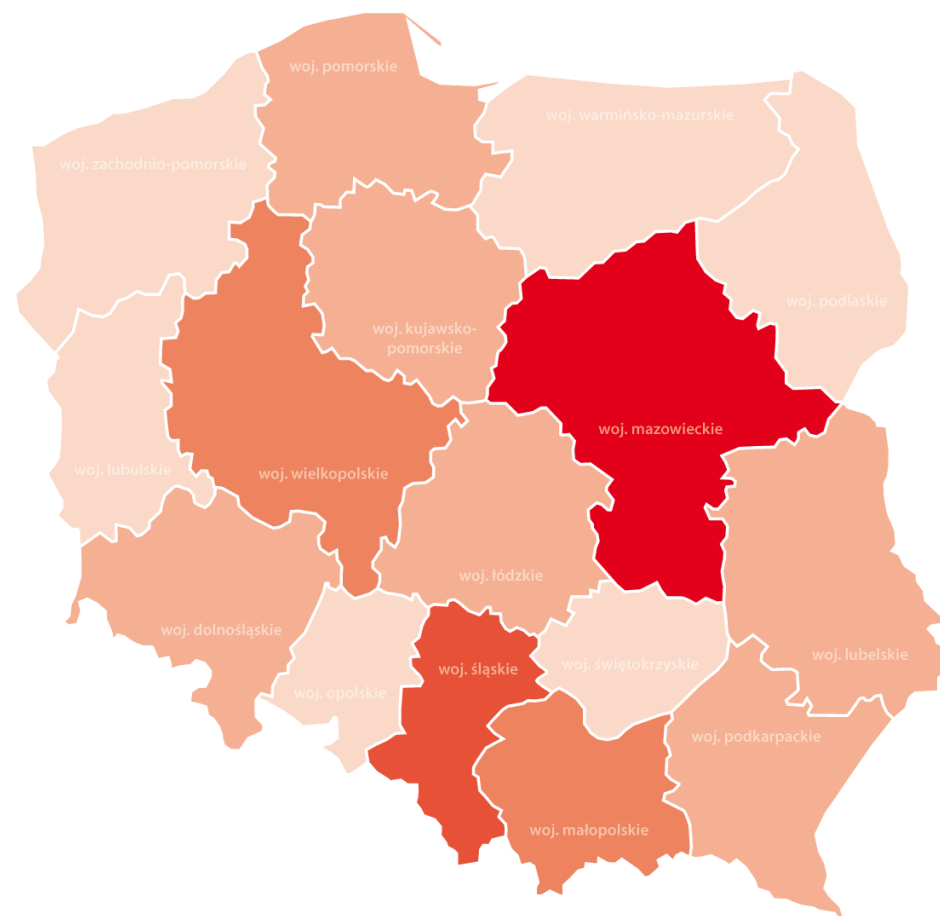
Region/płeć	2008	2009	2010	2011	2012
Polska	40 042	43 532	44 032	44 986	45 326
Polska kobiety	27 463	29 908	30 281	31 110	31 439
Polska Mężczyźni	12 575	13 624	13 751	13 876	13 887
M/K Polska	1:2,18	1:2,20	1:2,20	1:2,24	1:2,26
Brak Danych	293	333	333	357	356
Reg. miejski/Reg. wiejski	1:2,64	1:2,56	1:2,50	1:2,44	1:2,42
Region miejski	28 828	31 071	31 201	31 660	31 826
Kobiety (K)	20 096	21 648	21 733	22 170	22 370
Mężczyźni (M)	8 732	9 423	9 468	9 490	9 456
Udział M/K region miejski	1:2,30	1:2,30	1:2,30	1:2,34	1:2,37
Region wiejski	10 921	12 128	12 498	12 969	13 144
Kobiety (K)	7 195	8 041	8 336	8 725	8 840
Mężczyźni (M)	3 726	4 087	4 162	4 244	4 304
Udział M/K region wiejski	1:1,93	1:1,97	1:2,00	1:2,06	1:2,05

Epidemiologia

Liczba pacjentów z SM (tys.):

(najwięcej):

1. Mazowieckie 5,22
2. Śląskie 4,56
3. Wielkopolskie 3,41
4. Małopolskie 3,29
5. Dolnośląskie 2,87



Stan opieki nad chorymi na SM w Polsce

60% - 80% na SM to chorzy na postać rzutowo – remisyjną

= ok. 35 – 40.000 chorych na SM wymaga leczenia

Zakładając, że 20% - 30% nie akceptuje leczenia to nadal 28.000

powinno otrzymywać leki I lub II linii

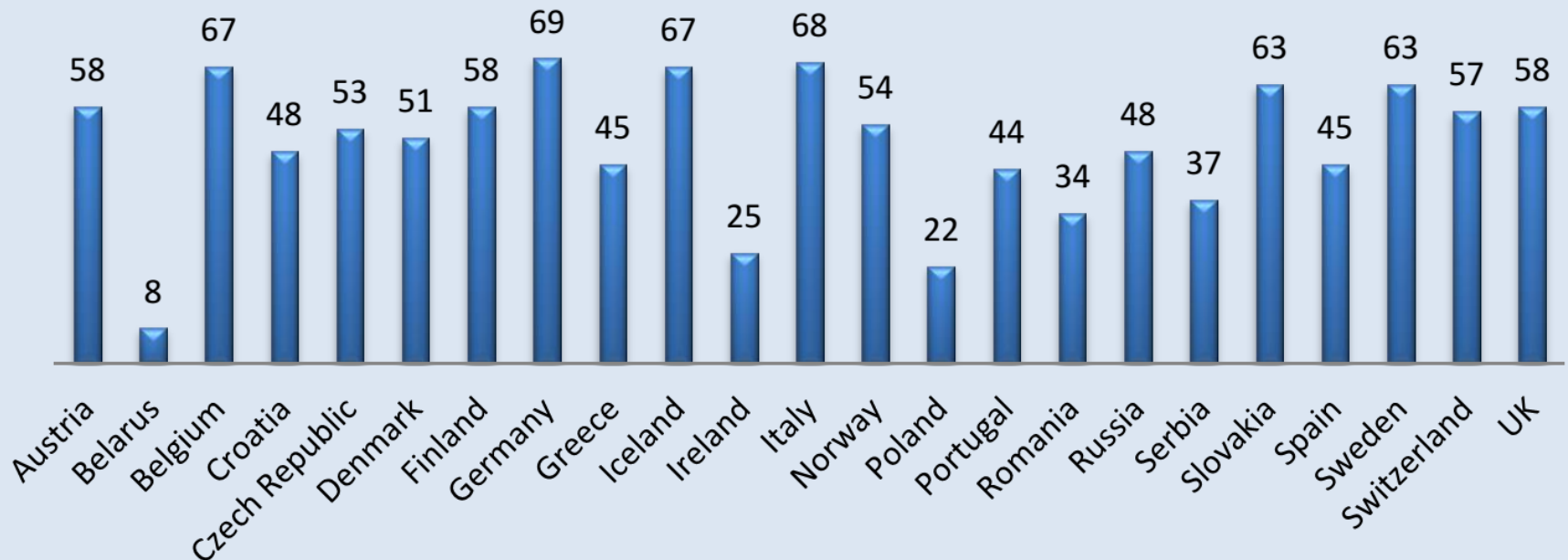
Liczba neurologów vs. Liczba chorych na SM

MS Barometer 2013 – European Multiple Sclerosis Platform [®]

One neurologist for less than 100 people with MS	Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, Finland, Germany, Greece, Iceland, Italy, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Sweden, Switzerland
One neurologist for less than 200 people with MS	Spain
One neurologist for less than 300 people with MS	Croatia, Ireland, United Kingdom
One neurologist for less than 400 people with MS	Russia
One neurologist for less than 500 people with MS	Serbia
one neurologist for more than 500 people with MS	Belarus

Section 1: Access to treatments and therapies

■ Max. score for section 1: 70 points



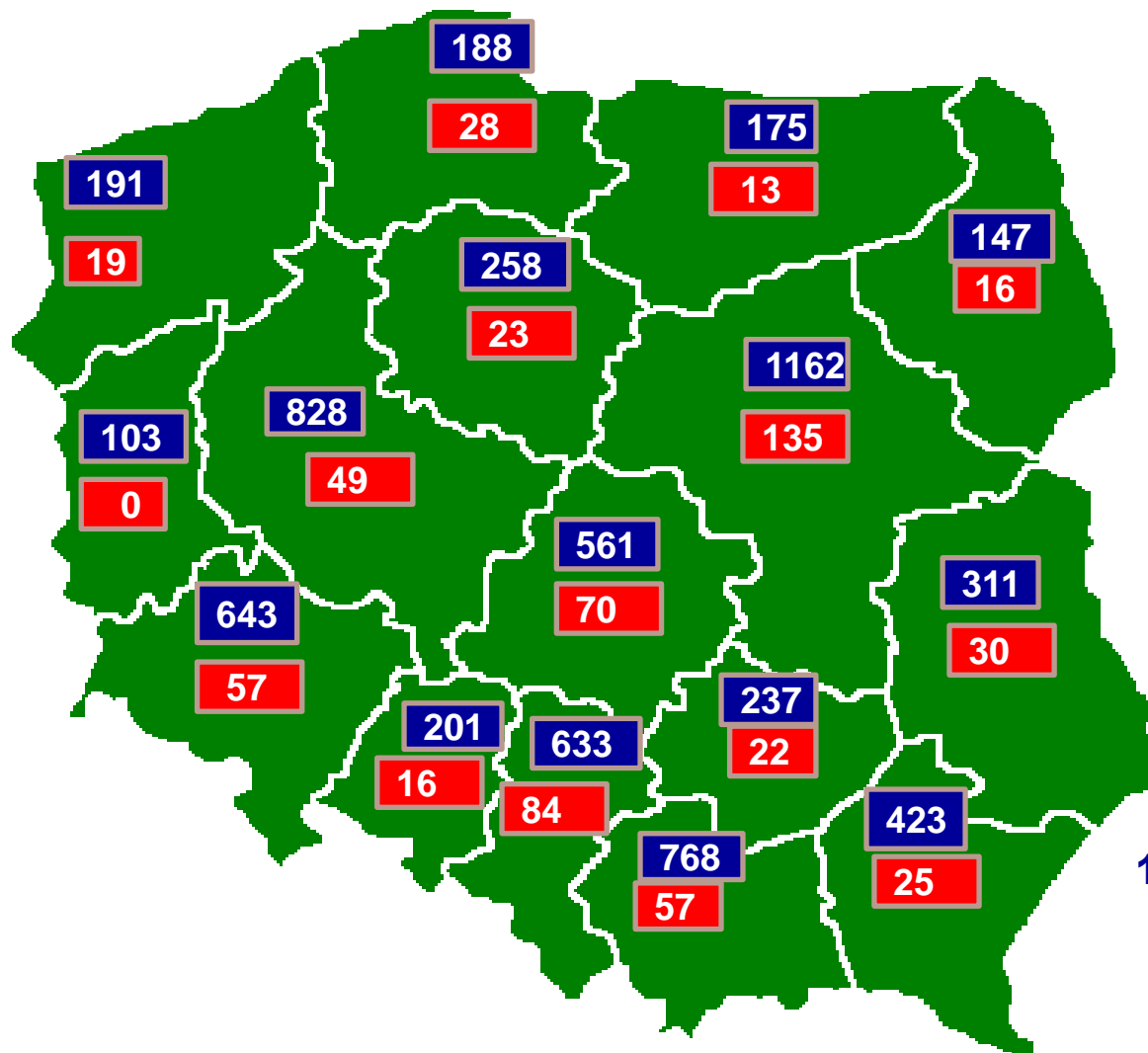
MS Barometer 2013 – European Multiple Sclerosis Platform [®]

<i>Country</i>	<i>% of the total population of people with MS does actually receive DMD treatment</i>
Austria	65
Belarus	0
Belgium	70
Croatia	20
Czech Republic	25
Denmark	40
Finland	50
Germany	70
Greece	70
Iceland	70
Ireland	unknown
Italy	65
Norway	45
Poland	11
Portugal	70
Romania	25
Russia	40
Serbia	10
Slovakia	unknown
Spain	55
Sweden	45
Switzerland	unknown

1.12 What % of the total population of people with MS in your country currently has access to rehabilitation centres?

Country	% of the total population of people with MS
Austria	75
Belarus	25
Belgium	100
Croatia	100
Czech Republic	100
Denmark	100
Finland	85
Germany	100
Greece	12
Iceland	100
Ireland	0
Italy	70
Norway	100
Poland	5
Portugal	30
Romania	10
Russia	30
Serbia	15
Slovakia	100
Spain	15
Sweden	60
Switzerland	100
UK	70

Liczba chorych leczonych w programie lekowym I oraz II linii



KRAJ
Liczba pacjentów leczonych

6829

I linia

644

II linia

117 ośrodków **34 ośrodki**

**1081 chorych
oczekuje na leczenie**

Kontrakt NFZ – stan na 16.11.2015 r.

Program lekowy stwardnienia rozsianego należy do programów zwykłych, tzn. rośnie liczba pacjentów i finansowanie programu.

Obsługa programu – 1.857 548,24 PLN

Leki – 39.748.487,72

W 2014 roku było 15.112 hospitalizacji

Współczynnik rehospitalizacji 1,32, co oznacza że w przypadku wielu pacjentów było to kilka epizodów hospitalizacji w jednym roku.

Kontrakt NFZ – stan na 16.11.2015 r.

Wartość kontraktów na finansowanie leków w PL II linia wzrosła w ciągu 10 miesięcy o 10 mln zł.

Od 1 kwietnia obowiązuje sprawozdawanie kolejek oczekujących na leczenie pacjentów w PL I oraz II linii

łącznie na leczenie SM w Polsce oczekuje ponad 1000 pacjentów.

SMPT – konieczność wprowadzenia do systemu wszystkich pacjentów leczonych w PL

Koszty leczenia chorób OUN w Europie - 2011

