

# Nowości w leczeniu SM lekami I i II linii

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

# SM w Polsce

---

60% - 80% chorych na SM ma postać rzutowo – remisyjną

= ok. 35 – 40.000 chorych na SM wymaga leczenia

Zakładając, że 20% - 30% nie akceptuje leczenia to nadal ok. 28.000 powinno otrzymywać leki I lub II linii



# Leczenie SM

---

Aktualnie brak danych wskazujących by dieta, zmiana stylu życia lub inne nefarmakologiczne metody leczenia miały wpływ na przebieg SM

Aktualnie dostępnych jest 14 leków modyfikujących przebieg SM

- 5 beta-interferonów;
- 2 preparaty octanu glatirameru,
- 4 leki doustne (fingolimod, fumaran dimetylu, teriflunomid, lakwinimod),
- 3 leki dożylnie (natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrone).

Leki te spowalniają przebieg choroby, zmniejszają aktywność radiologiczną i progresję kliniczną.

Jedynie MTX może być stosowany w postaci SPSM



## Działanie leków modyfikujących przebieg SM

Cel	Lek
Wpływ na funkcję komórek układu immunologicznego	INF- $\beta$ Octan glatilameru <b>Fumaran dimetylu</b> Laquinimod Daklizumab
Hamowanie przenikania komórek immunologicznie aktywnych	Natalizumab Fingolimod
Stymulowanie deplecji komórek immunologicznie aktywnych	<b>Alemtuzumab</b> Rituximab Ocrelizumab
Hamowanie replikacji komórkowej	Mitoxantron <b>Teriflunomid</b>

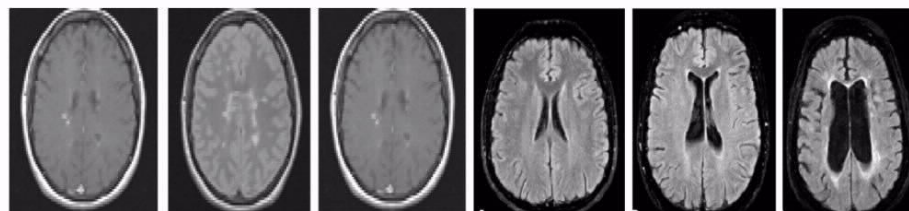


# Postacie kliniczne SM na które można oddziaływać lekami

## Dwa fenotypy:

1. SM o przebiegu nawrotowym  
85% chorych / 40%-60% SP
2. SM o przebiegu postępującym  
0k.5% RES

Obydwa z kategoryzacją aktywności choroby



**RES** – szybko postępujące, ciężkie SM

**HAD** – wysoka aktywność pomimo leczenia

**Postać łagodna SM** – brak rzutów i progresji przez lata

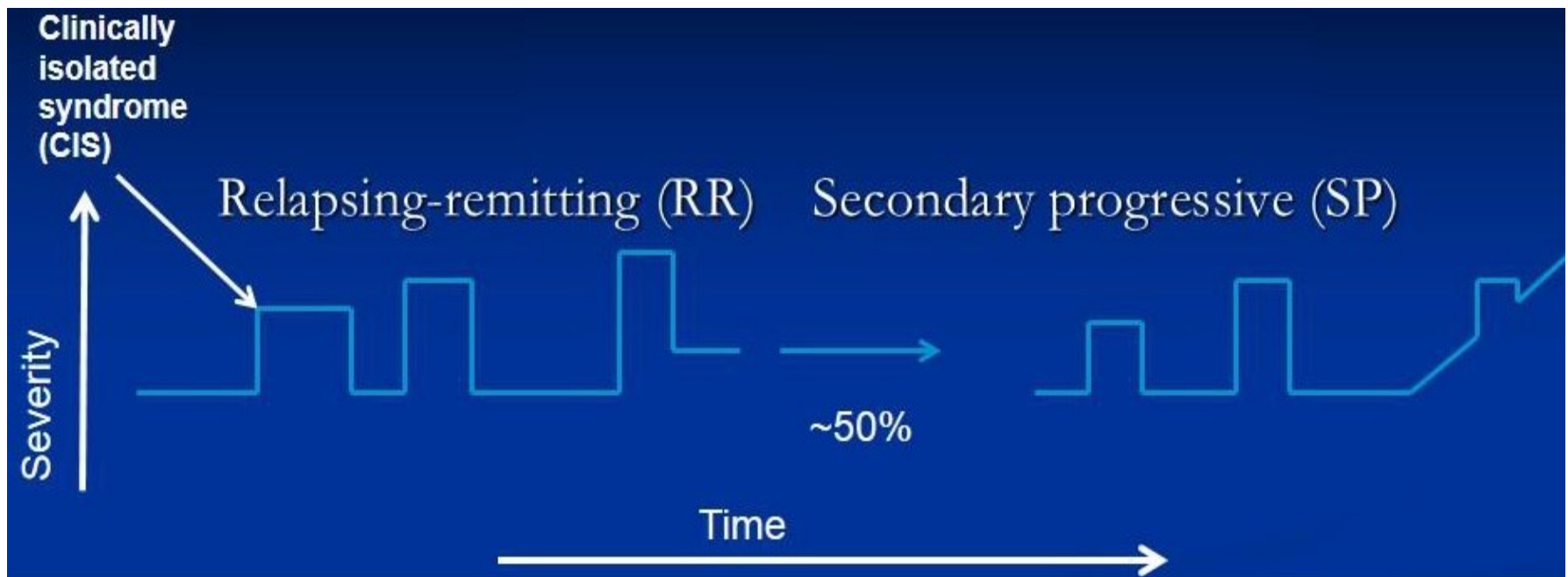


## Rozpoczęcie terapii

Leczenie powinno być wprowadzone niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania

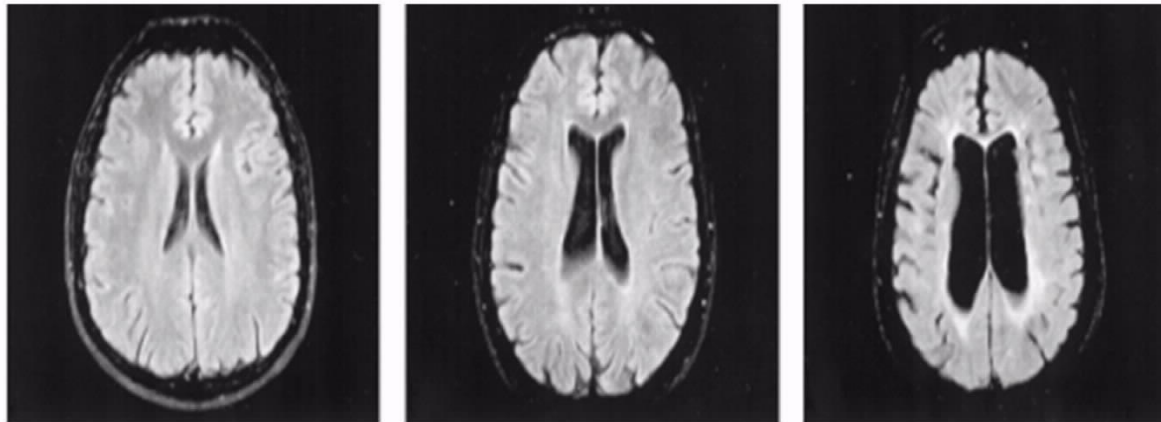
Leczenie powinno być kontynuowane gdy występuje aktywność rzutowa

Leczenie powinno być kontynuowane tak długo jak długo jest skuteczne



# Wczesna i skuteczna terapia SM jest kluczowa dla opóźnienia nieodwracalnego uszkodzenia neurologicznego

Uszkodzenie mózgu w SM prowadzi do nieodwracalnej utraty masy tkankowej



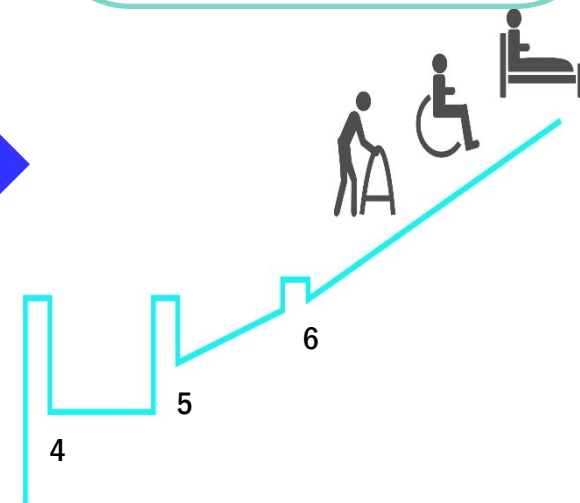
## Naturalna rezerwa neurologiczna

Skończona pojemność mózgu do adaptacji, do uszkodzeń tkanki.

**W SM naturalna rezerwa neurologiczna jest stopniowo zużywana.**

Aktywność i czas trwania choroby

Progresja niesprawności bardziej prawdopodobna gdy **naturalna rezerwa neurologiczna jest wyczerpana**

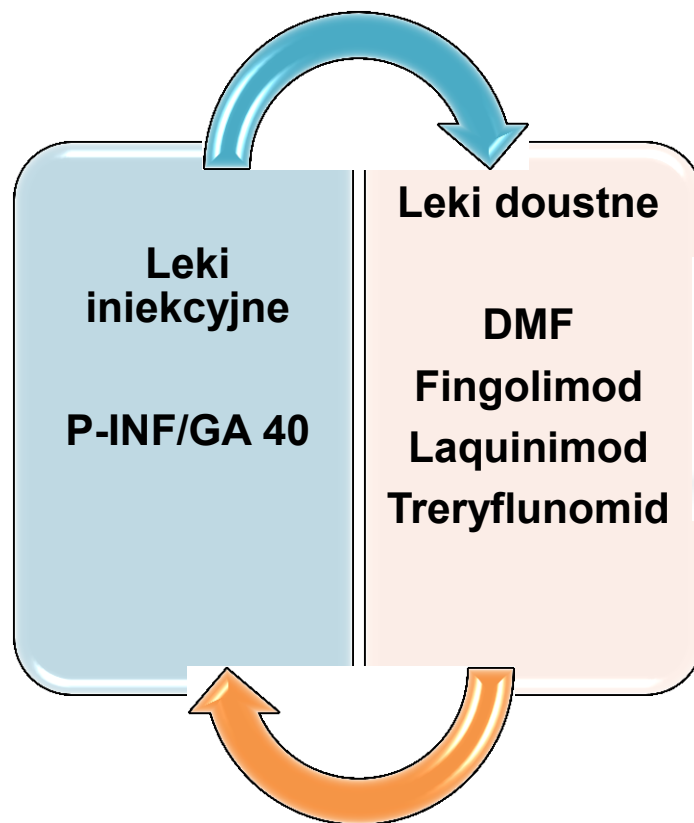


Opracowano na podstawie:

1. Giovannoni G *et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis*, 2015
2. Hauser S *et al. Neuron* 2006; 52: 61-76
3. Miller DH *et al Brain* 2002; 125: 1676-1695

## Czy nowe postacie leków zmieniają nasze postępowanie ?

Nieadekwatna odpowiedź / nietolerancja leku



Nieadekwatna odpowiedź / nietolerancja leku





# Leki nowo wprowadzone do leczenia

---

## Leki doustne

1. Fumaran dimetylu (Tecfidera)
2. Laquinimod (Nerventra)
3. Teriflunomid (Aubagio)

## Leki iniekcyjne

1. Pegrylowany INF beta1a

## Przeciwciała monoklonalne

1. Alemtuzumab (Lemtrada)
2. Daklizumab (Zinbryta)



# Leczenie „adekwatnym lekiem” powinno być indywidualizowane względem ryzyka postępu SM i bezpieczeństwa stosowanej terapii

---

## INF, GA znamionują się dobrym profilem bezpieczeństwa

Objawy niepożądane są rzadkie, toksyczność niewielka  
Zmniejszenie efektywności w następstwie wystąpienia NAB (wysokie dawki INF beta)  
Niski komfort leczenia, zwłaszcza przy częstszych iniekcjach  
Zmniejszająca się adherencja w czasie

## Fumaran dimetylu, teriflunomid

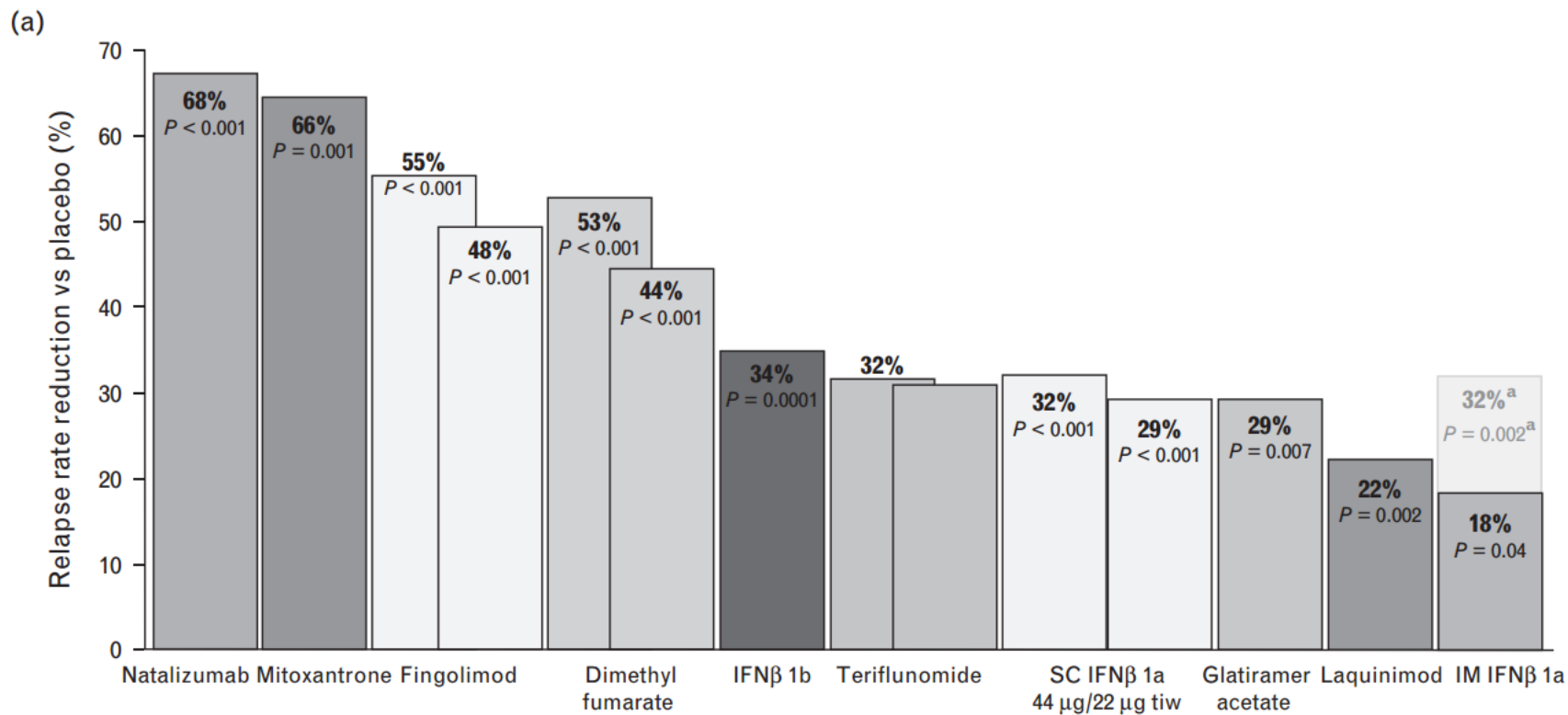
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nagłe zaczerwienienie skóry  
Limfopenia  
Terapia doustna, wysoki komfort leczenia  
Wysoka adherencja

## Agresywne leczenie immunomodulujące niesie z sobą większe ryzyko

Ostateczne ryzyko długoterminowe nie jest poznane  
Fingolimod; bradykardia, limfopenia, zwiększone ryzyko infekcji HSV, PML  
Natalizumab – PML  
Alemtuzumab – tarczyca, limfopenia  
MTX – 0,5-1% białaczki; kardiotoxyczność

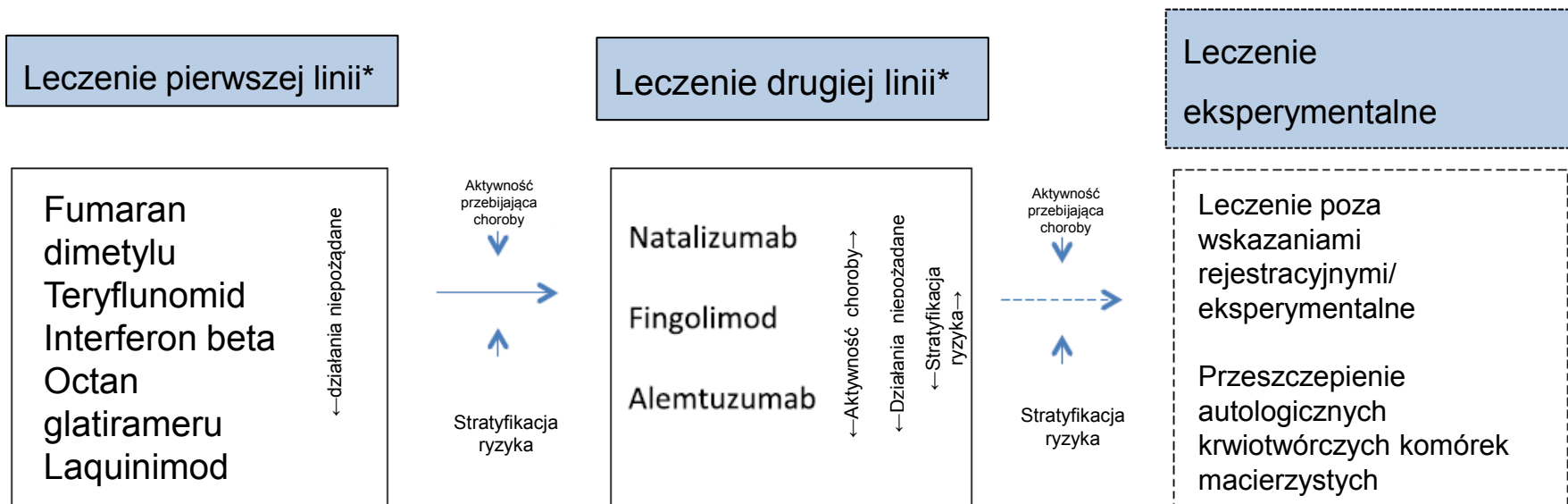


# Wpływ leczenia na redukcję liczby rzutów



# Algorytm terapeutyczny dla uprzednio nieleczonych pacjentów z RRSM (European Journal of Neurology 2016)

## Zmieniające się koncepcje leczenia rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego



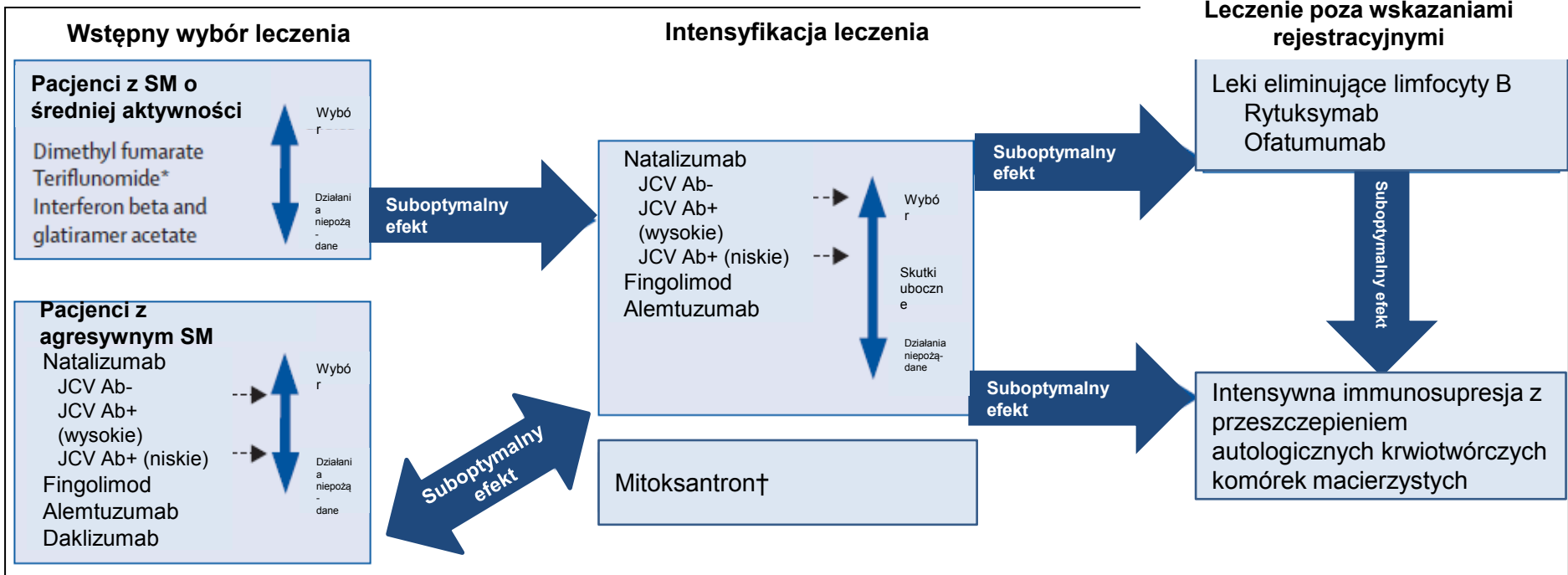
**\*Pacjenci z szybko postępującym, ciężkim RRSM powinni rozpoczynać leczenie bezpośrednio od leków drugiej linii. Aktywność „przebijająca“ choroby jest definiowana jako jeden nowy nawrót kliniczny o istotnym wpływie na niewydolność ruchową i/lub pojawienie się nowych objawów radiologicznej aktywności choroby (≥3 aktywne zmiany w MRI) w okresie ostatniego roku leczenia pierwszej linii.**

Mając na uwadze wiedzę na temat profilu korzyść/ryzyko dostępnych na rynku leków stosowanych w SM, w tym na temat czynników wpływających na adherencję do leczenia, zasugerowano, że leczenie doustne fumaranem dimetylu lub teryflunomidem powinno być preferowane do rozpoczynania terapii pierwszej linii u pacjentów z rozpoznaniem *de novo* RRSM.

W przypadku stwierdzenia aktywności przebijającej choroby w trakcie leczenia pierwszej linii lub szybko postępującego ciężkiego RRSM należy w leczeniu drugiej linii, po dokładnej stratyfikacji profilu korzyść/ryzyko, zastosować natalizumab, fingolimod lub alemtuzumab.



# Algorytm terapeutyczny dla pacjentów z rzutowo-remisyjnym SM (Lancet; listopad 2016r.)



Generalnie wybór leku do terapii początkowej lub intensyfikacji leczenia powinien opierać się na analizie profilu korzyść/ryzyko; poza tym leczenie powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta określanych na podstawie rozmowy między pacjentem i neurologiem prowadzącym. W przypadkach rozwoju działań niepożądanych lub suboptimalnego efektu leczenia można spróbować alternatywnego leku o innym mechanizmie działania. Ab=przeciwciało. SM = stwardnienie rozsiane. \*Kobiety planujące zajście w ciążę w okresie kolejnych 1–2 lat nie powinny wybierać teryflunomidu. †Mając na uwadze ciężkie działania niepożądane, mitoksantron nie jest zalecany do stosowania w zwykłej terapii pacjentów z rzutowo-remisyjnym SM



# Kiedy dokonać zmiany leczenia

---

- **Stopień 0**

Brak rzutów

MRI < 3 zmian w T2 / 12 m-cy

Leczenia nie zmieniamy

- **Stopień 1**

1 rzut

MRI < 3 zmian w T2 / 12 m-cy

lub

0 rzutów

3 lub >3 zmiany w T2 / 12 m-cy

Zmień na:

INF/GA

Doustne DMT

(DMF/fingolimod/teriflunomid)

- **Stopień 2**

2 rzuty choroby

1 rzut i w MRI >3 zmian w T2 / 12 m-cy

Zmień na:

JC- natalizumab

JC+ leczenie indukcyjne

3 – 6 wlewów mitoxantronu po 1 linii DMT

2 letnie leczenie: alemtuzumabem, daclizumabem, ocertuzumabem



## DMT – leczenie zatwierdzone

---

- Połączenie markerów postępu choroby – klinicznego i radiologicznego w okresie roku pozwala do przewidzenia odpowiedzi na INF beta i ustalenia strategii leczenia
- W postaci wysoce aktywnej RRMS leki drugiej linii (natalizumab, mitoksantron, alemtuzumab) są bardziej skuteczne w redukcji rzutów choroby i progresji niepełnosprawności w krótkim okresie czasu
- Bardziej rygorystyczne i wystandardyzowane monitorowanie MRI w leczeniu postaci RRMS jest silnie rekomendowane i pozwala lepszą kontrolę i reakcję na ogniskowe zmiany demielinizacyjne w OUN i zapobiega/spowalnia postęp niepełnosprawności w dużej grupie chorych



# Nieskuteczność terapii lekami I linii

---

## Nieskuteczność terapii

1. aktywność rzutowa
2. aktywność radiologiczna



Ile rzutów choroby; ile zmian (nowe/Gd+) ?

1 + 2 = zmiana leczenia lub lepiej 1 lub 2 = zmiana leczenia)

Agresywne leczenia immunomodulujące niesie z sobą większe ryzyko dla chorego

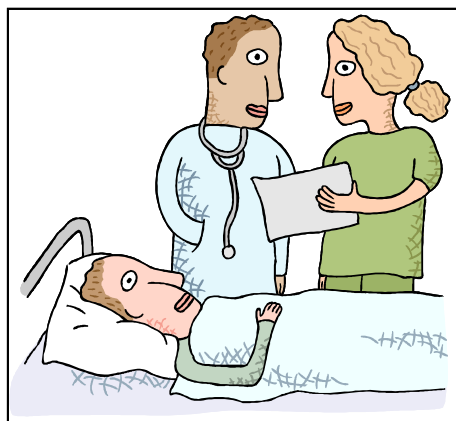
Ostateczne ryzyko długoterminowe nie jest poznane

1. Fingolimod; bradykardia, limfopenia, zwiększone ryzyko infekcji HSV, PML
2. Natalizumab – PML
3. Alemtuzumab – tarczyca, limfopenia
4. MTX – 0,5-1% białaczki; kardiotoxycywność





# Wielokierunkowe korzyści z przestrzegania zaleceń terapii



## Korzyści pacjenta<sup>1-4</sup>

Niższe ryzyko rzutu  
Lepsza jakość życia  
Wyższa satysfakcja z leczenia  
Mniej hospitalizacji  
Mniej nagłych interwencji  
Mniej utraty pracy

## Korzyści lekarza<sup>1-3</sup>

Niższe ryzyko rzutu i  
lepsza jakość życia  
pacjenta

## Korzyści płatnika<sup>3,4</sup>

Niższe koszty opieki  
medycznej z powodu  
mniejszej liczby  
hospitalizacji i nagłych  
interwencji

## Korzyści

## społeczeństwa<sup>3</sup>

Poprawa produktywności  
z powodu mniejszej  
utraty zdolności do pracy  
w wyniku choroby lub  
niepełnosprawności



1. Steinberg S *et al.* Clin Drug Investig 2010;30:89-100  
2. Treadaway K *et al.* J Neurol 2009;256:568-76  
3. Phillips A *et al.* AAN, Toronto, Canada, Apr 10-17, 2010

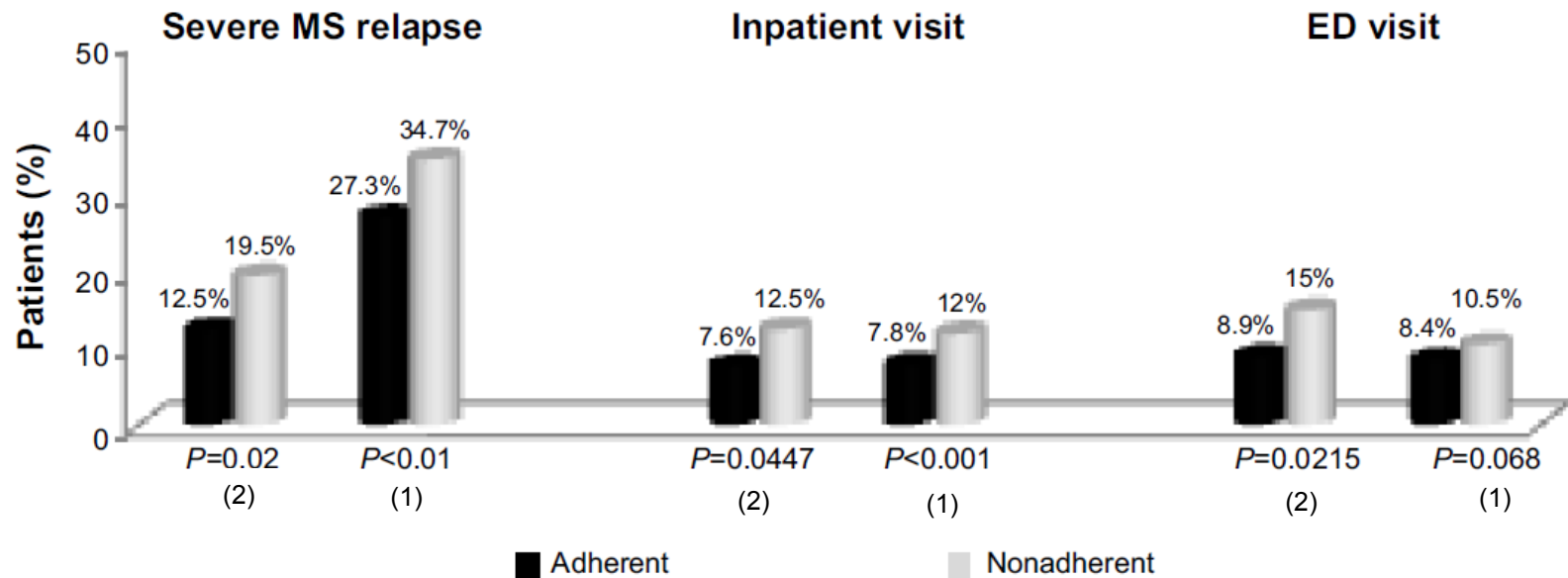
4. Tan H *et al.* AAN, Toronto, Canada, Apr 10-17, 2010

# Przestrzeganie zaleceń terapii DMTs ma kluczowe znaczenie dla spowolnienia progresji MS i zmniejszenia ilości rzutów

W badaniu obserwacyjnym, w grupie pacjentów z MS (n= 2446) 59.6% przestrzegało zaleceń terapii DMTs\*.

W grupie tej stwierdzono<sup>1</sup>:

- ✓ mniejsze ryzyko hospitalizacji związanej z leczeniem MS (OR: 0.63, 95% CI, 0.47-0.83)
- ✓ mniejsze ryzyko kolejnego rzutu MS (OR: 0.71, 95% CI, 0.59-0.85)



Odsetki pacjentów przestrzegających i nieprzestrzegających zaleceń terapii z  $\geq 1$  ciężkim rzutem MS, podlegających hospitalizacji i wymagających pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym w ciągu 1 roku.

MS - multiple sclerosis; ED - pobyt w oddziale ratunkowym; Inpatient visit - hospitalizacja

Na podstawie: Lizán L et al., Treatment adherence and other patient-reported outcomes as cost determinants in multiple sclerosis: a review of the literature Patient Preference and Adherence 2014;8 1653–1664



## Dylematy

---

Zgodnie z rekomendacjami American Academy of Neurology “Choosing Wisely” z 2013 sugeruje się by pacjenci z SPMS nie otrzymywali terapii iniekcyjnych – co znajduje potwierdzenie w obserwacjach dostępnych w piśmiennictwie.

Tym nie mniej wielu neurologów jest zgodnych, że pacjenci z długim czasem trwania choroby nawet w fazie SPMS, którzy są stabilni klinicznie i bez aktywności zapalnej (rzuty i nowe ogniska nieme klinicznie we FLAIR/T2 w MRI) pozostają w grupie ryzyka wystąpienia rzutu i odnoszą korzyści z DMTs.

