

Tratamiento del curso de la esclerosis múltiple



J Antonio García Merino
Hospital Puerta de Hierro
Majadahonda



Áreas del tratamiento

- Prevenir la enfermedad
- Tratar su curso
 - Los brotes en sí mismos
 - Prevenir las recaídas
 - Modificar la progresión
- Tratar los síntomas
- Mejorar el daño establecido



Problemas de los tratamientos

- La EM tiene un curso muy variable
- Dificultad de prever la evolución
- Dificultad de anticipar la respuesta al tratamiento
- Dificultad de medir con precisión la respuesta
- Eficacia limitada



Desarrollo de los medicamentos

- Fase preclínica
- Fase 1
- Fase 2
- Fase 3
- Aprobación de las Agencias Reguladoras (EMA)
- Comercialización



Aspectos generales

- Indicados según forma clínica
- Requieren autorización
- Tipos de medicamentos
 - Autorizados
 - De primera y segunda línea
 - No autorizados pero de uso ocasional
 - Medicamentos en desarrollo



Medicación actualmente aprobada

- Primera línea
 - Interferones beta
 - Betaferón, Avonex, Rebif
 - Acetato de glatiramero (Copaxone)
 - Azatioprina
- Segunda línea
 - Mitoxantrona (Novantrone)
 - Natalizumab (Tysabri)



Medicación no aprobada, de uso ocasional

- Inmunoglobulinas IV
- Metotrexato
- Ciclofosfamida
- Corticoides IV en ciclos
- Asociaciones de medicamentos



Interferón beta 1b (Betaferón)

- Características: E. Coli, no glicosilación, etc
- Dosificación: 8×10^6 UI (250 μ g) sc /48 h
- Efectos adversos comunes y propios
- Indicaciones
 - EM RR hasta 5,5 EDSS
 - Controversias sobre utilidad en SP: estudios europeo y norteamericano: no aprobado para SP sin brotes



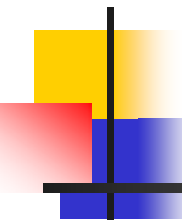
Interferón beta 1a (Avonex)

- Estructura
- Dosificación: 30 μg IM semanales
- Indicaciones y ensayos:
 - RR
 - Doble dosis
 - PP
 - Primer brote
 - SP



Interferón beta 1a (Rebif)

- Estructura
- Dosificación: 22/44 μg sc x 3 x s
- Indicaciones y ensayos:
 - RR
 - Doble dosis
 - SP
 - Primer brote



Acetato de glatiramer (Copaxone)

- Composición
- Mecanismo de acción
 - Competición MBP/MHC/TCR
 - Inducción de tolerancia a MBP tipo APL
 - Inducción de Th3 efecto bystander
 - Inducción de neurotrofinas
- Posología: 20 mg/d sc
- Indicaciones y ensayos:
 - RR, No SP, No PP, Primer brote
 - No eficacia por vía oral

Resumen.

Inmunomoduladores en EM

- Generalmente reducción 30-40% en tasa anual de brotes
- Efectos secundarios de todos, sobre todo los IFNs
- Efecto sobre incapacidad asociada a brotes
- No evidencia de efecto en progresión mantenida
- IFNs: potente efecto precoz sobre RM
- Dudas sobre retraso de entrada en SP



Mitoxantrona en EM

- Tipo de medicamento
 - Antraciclínico, afecta a topoisomerasa 2, se intercala en DNA y afecta su síntesis y la de RNA
- Acciones:
 - Inhibe proliferación de Ts, Bs, macrófagos
 - Apoptosis o necrosis de Bs y APCs según dosis
- Efectos secundarios
 - Cardíacos, oncogénicos, reproducción
- Indicaciones:
 - EM RR de evolución agresiva
 - EM SP con rápida evolución y signos inflamatorios



Natalizumab

- Monoclonal anti integrina $\alpha 4$
- Muy potente efecto sobre migración linfocitaria
- Efecto máximo sobre RM (>80%)
- Reducción >60% brotes
- Estudios
 - Monoterapia: AFFIRM
 - + Avonex: SENTINEL
 - Efectos adversos



Tratamiento del síndrome aislado

- Concepto de EM como diseminación lesional en tiempo y espacio
- Estudios realizados con distintas preparaciones de IFN y AG
- Evidencias a favor de iniciar el tratamiento temprano



Tratamiento de la progresión

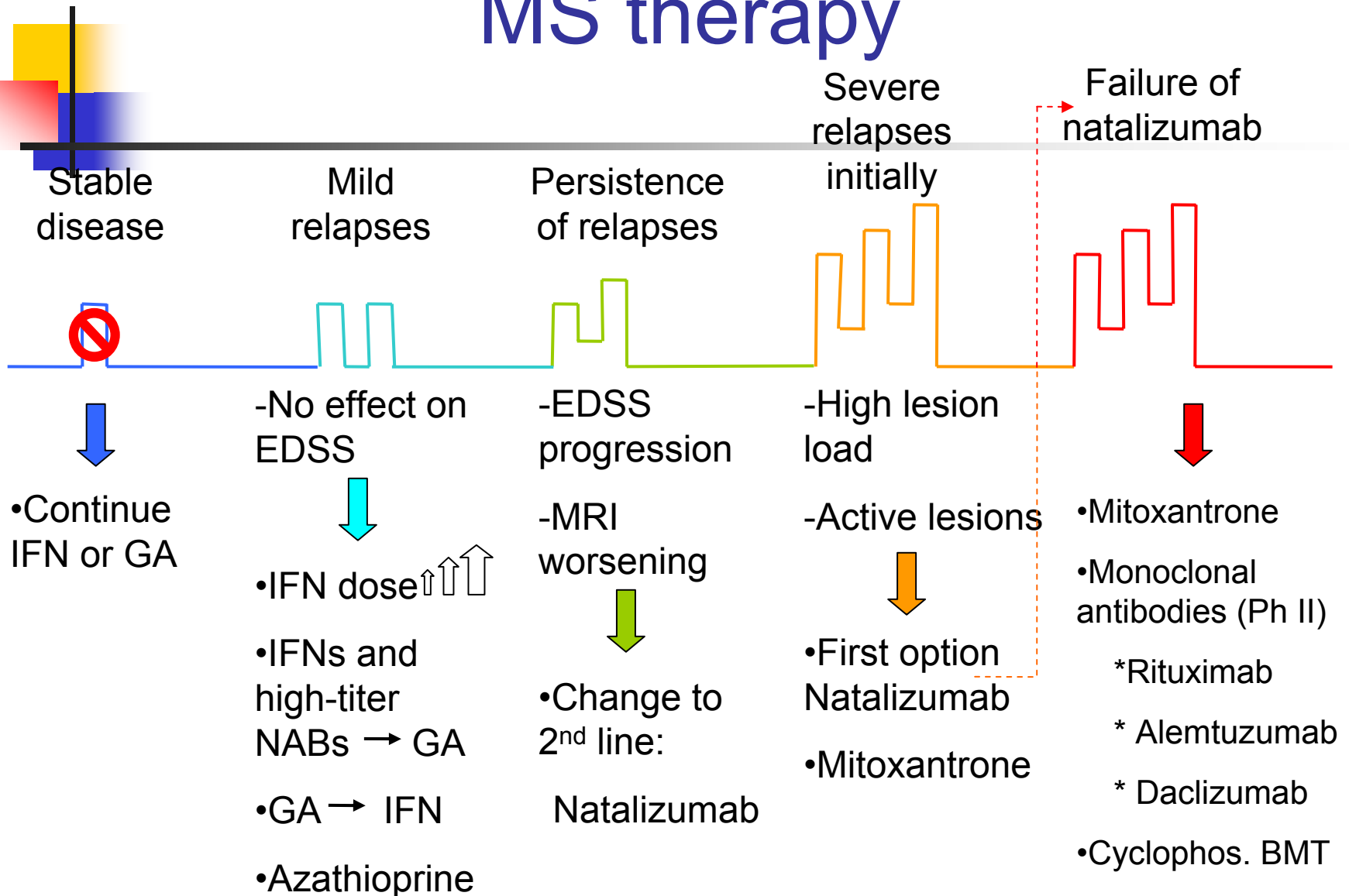
- Mecanismos complejos, diferentes de la inflamación
- En progresión pura (SP y PP) ineficacia de medicamentos útiles para brotes
 - IFNs, IgsIV, cladribina, alemtuzumab, rituximab
- La terapia ha de orientarse hacia otros mecanismos (inmunidad innata, neuroprotección)
- Estudios actualmente en curso



Estrategias terapéuticas en EM

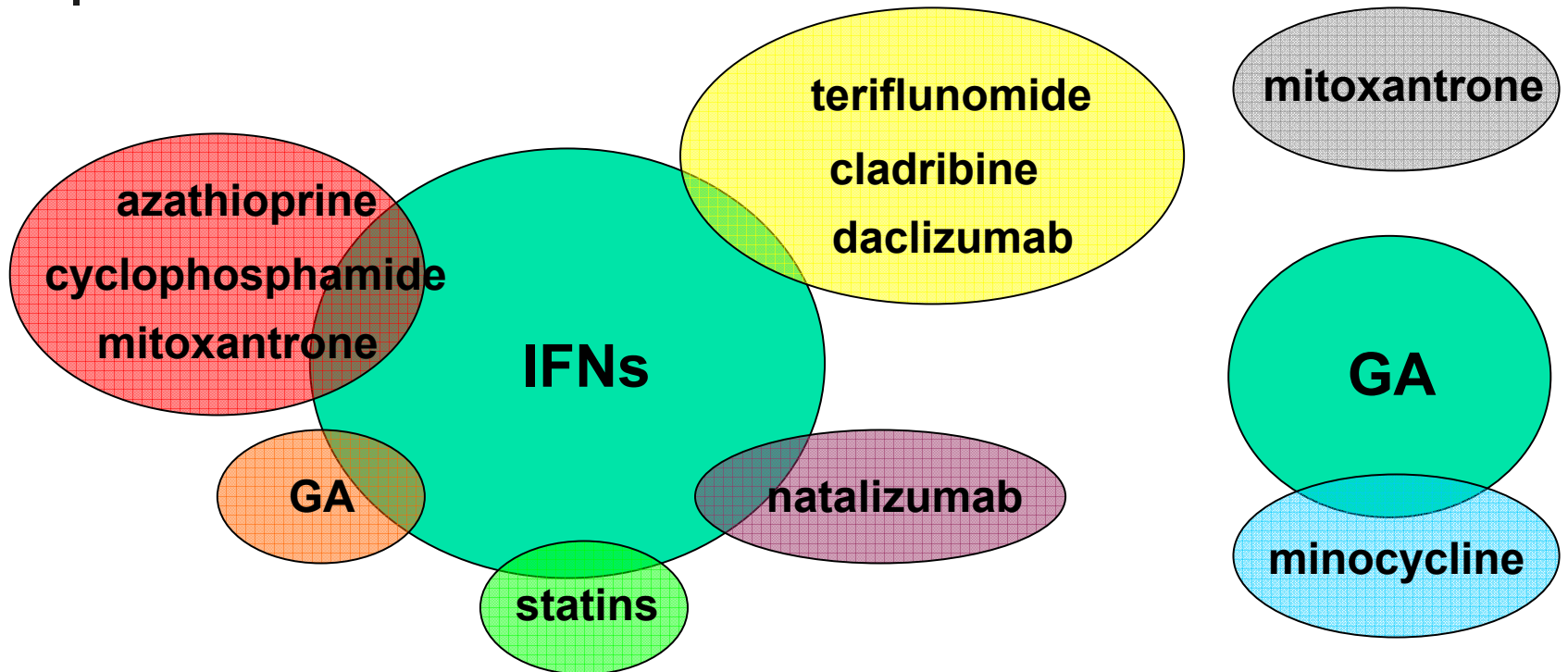
- Escalado
 - Finalidad: usar secuencialmente fármacos con eficacia (y toxicidad) mayor, si es necesario, de acuerdo a un esquema preestablecido
- Inducción
 - Finalidad: controlar rápidamente la inflamación con medicamentos de alta potencia para pasar luego a mantenimiento con medicamentos de buen perfil de seguridad

A suggested scheme of escalating MS therapy



Terapia de combinación

Experiencia en EM



- ¿Ubicación en el esquema de escalado terapéutico?

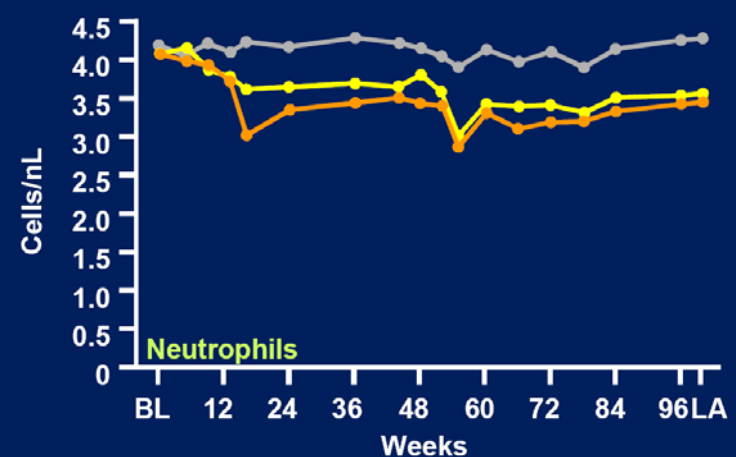
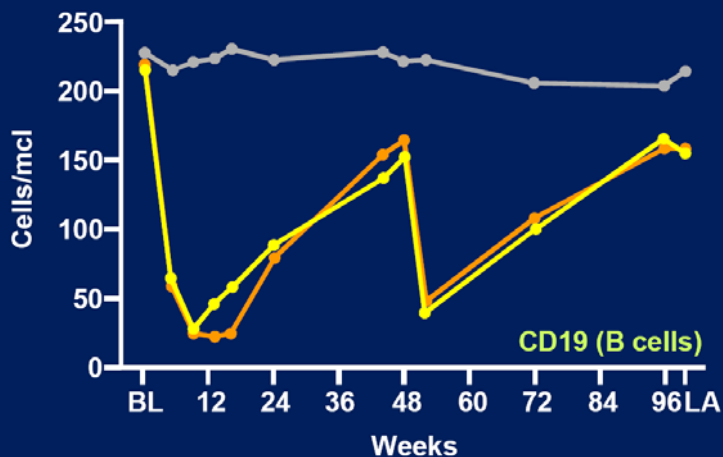
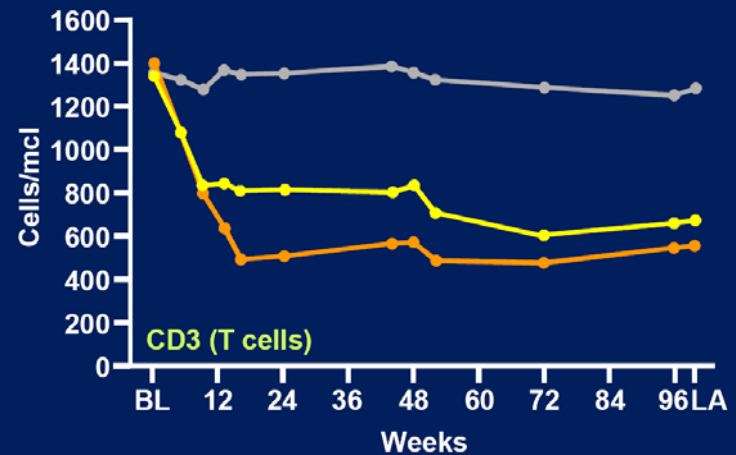
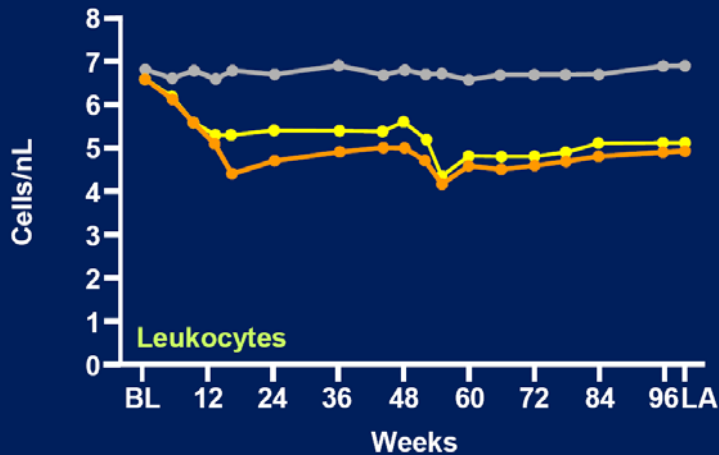


Nuevas perspectivas terapéuticas

■ Medicamentos orales

- **Cladribina:** análogo sintético de base púrica. Ejerce efecto sobre las **células CD4 (Th1 y Th2), CD8 y células B**
- **Fingolimod:** agonista del **receptor esfingosina-1 fosfato**
- **Laquinimod:** modificación **respuesta Th1 a Th2**
- **Dimetil fumarato:** inhibe la actividad de los linfocitos T, desviando la **respuesta Th1 a Th2**
- **Teriflunomida:** **inhibe la síntesis de las pirimidinas,** disminuyendo la proliferación de los linfocitos T y B

Mec acción: reducción selectiva células T y B



Cladribina Oral

Programa de desarrollo clínico



1. Estudio CLARITY

- Cladribina **monoterapia** en pacientes with EMRR

2. Estudio ONWARD

- Cladribina en **terapia combinada** en **add-on** con **IFN beta** en pacientes with EMRR

• Estudio ORACLE MS

- Estudio de modificación de curso de enfermedad en **CIS**

Treatment regimen: total dosage 3.5 mg/kg

First 48 weeks: **2 active (✕)** and **2 placebo (✕)** treatment courses in consecutive months

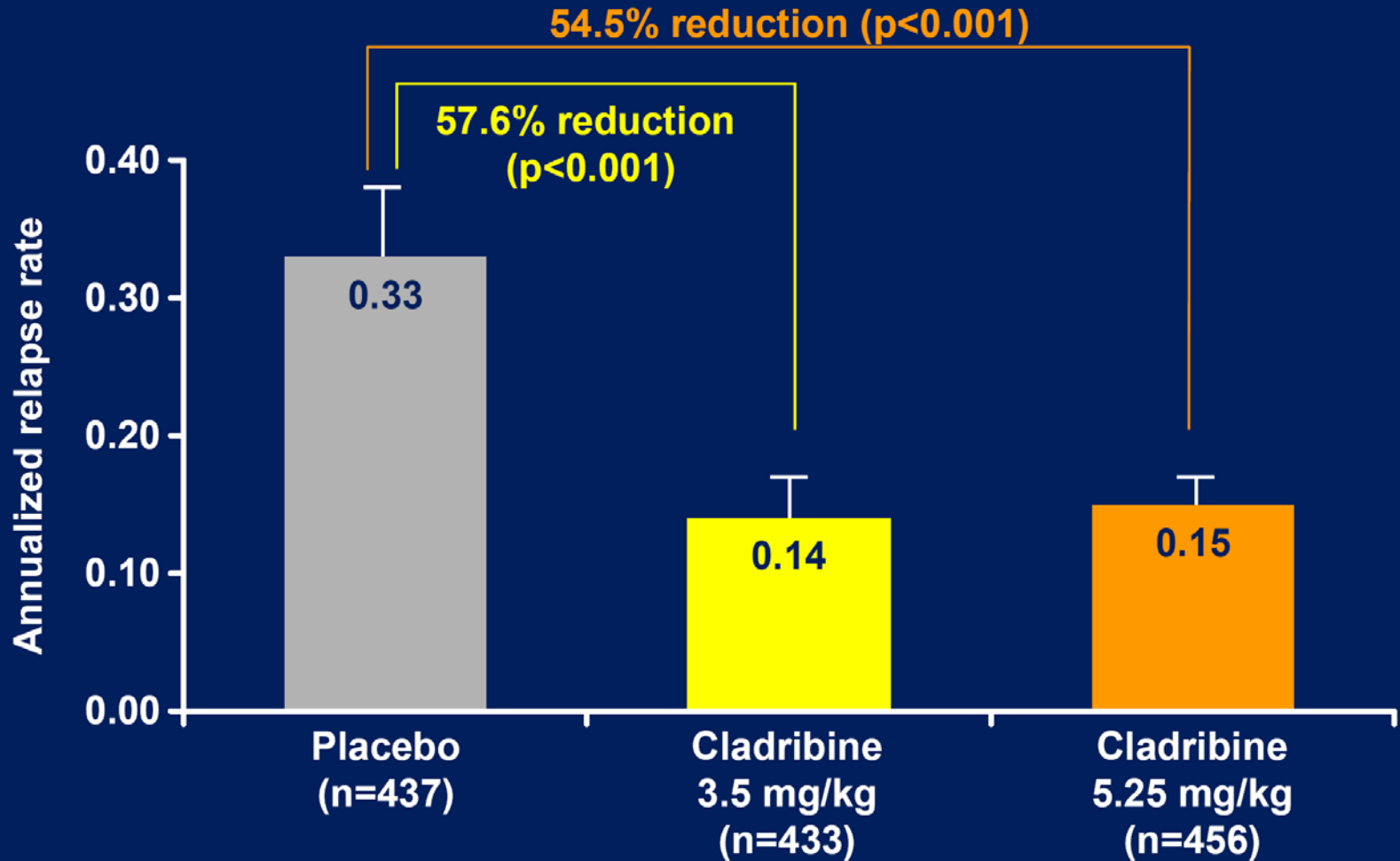
Second 48 weeks: **2 active (✕)** treatment courses in consecutive months



Each course = 0.875 mg/kg, given as 1 or 2 tablets (10-mg), once daily, for 4 or 5 consecutive days per month

CLARITY

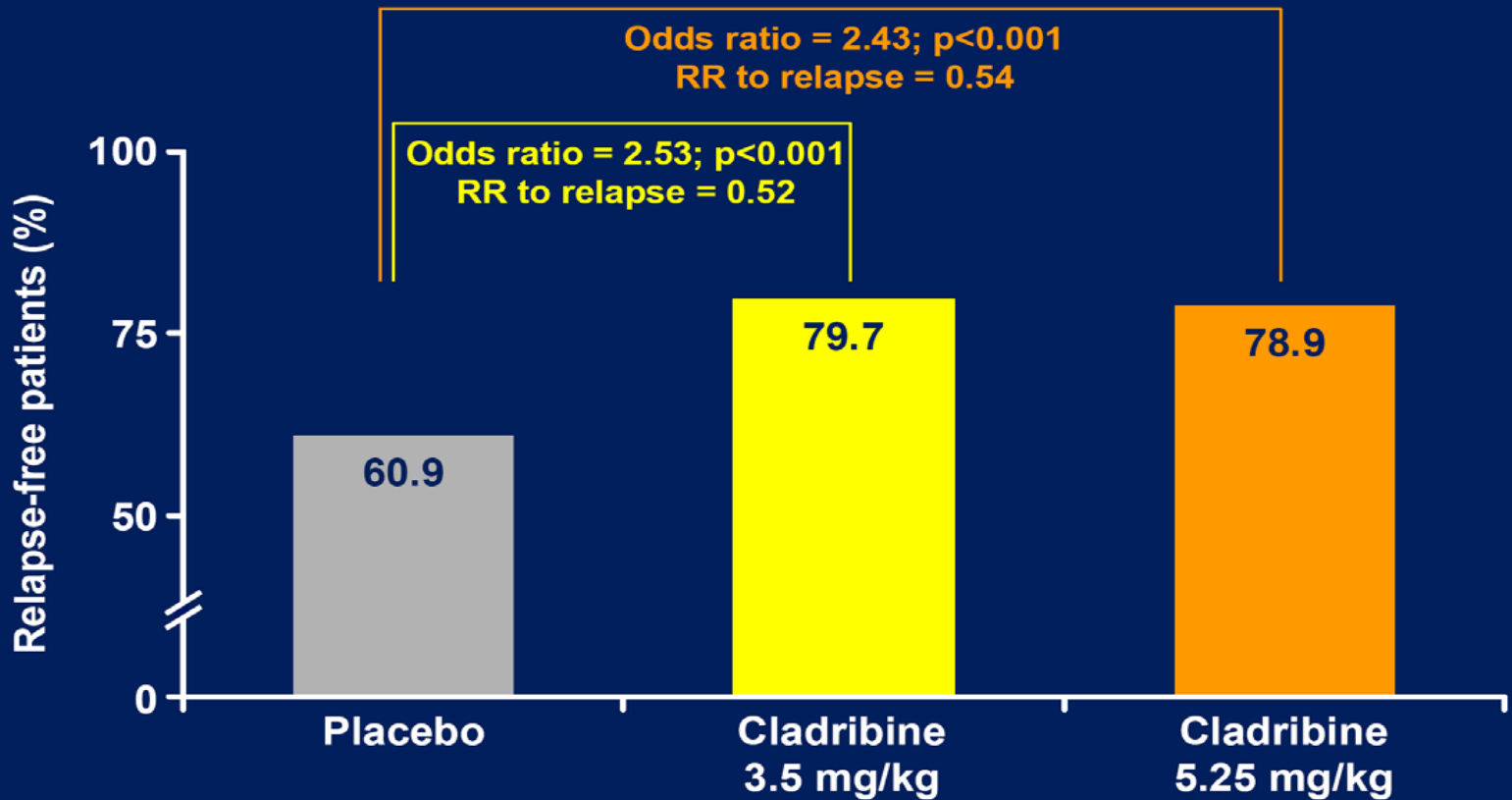
objetivo primario: reducción significativa en la tasa de brotes (ITT)



ITT= intent-to-treat population; error bars indicate upper limit of 95% confidence interval

CLARITY

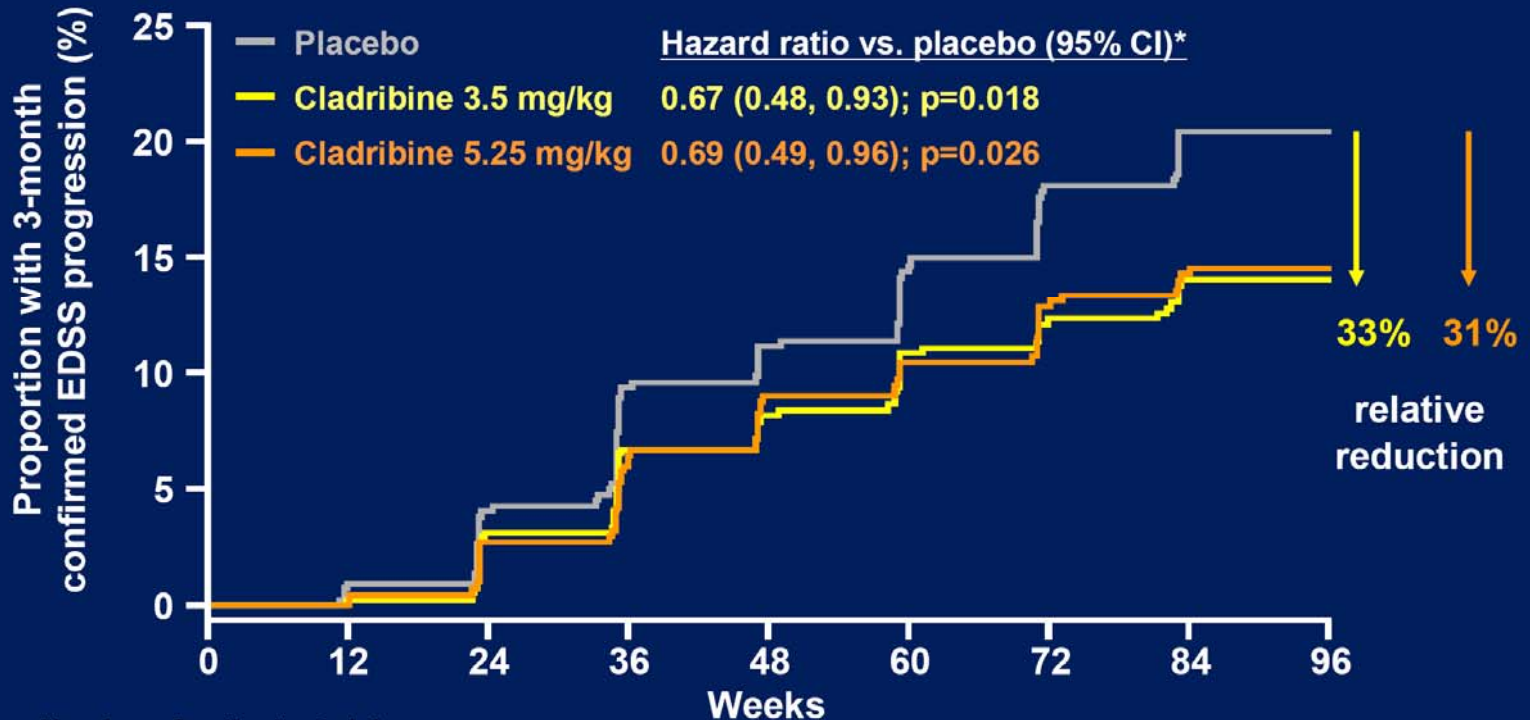
objetivo secundario: porcentaje significativamente mayor de pacientes libres de brotes (ITT)



RR=relative risk

CLARITY

objetivo secundario: reducción significativa en la progresión de la discapacidad (ITT)



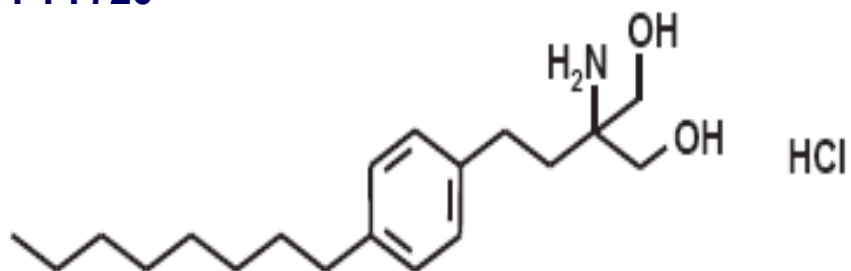
Number of patients at risk:

	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Placebo	437	424	399	373	355	333	315	304	304
3.5	433	424	407	389	379	364	355	347	347
5.25	456	447	425	404	388	375	363	350	350

Time to sustained change for ≥ 3 months in EDSS of ≥ 1 point (or ≥ 1.5 point if baseline EDSS was 0, or ≥ 0.5 point if baseline EDSS was 5)
 CI=confidence interval; *Cox proportional hazards model

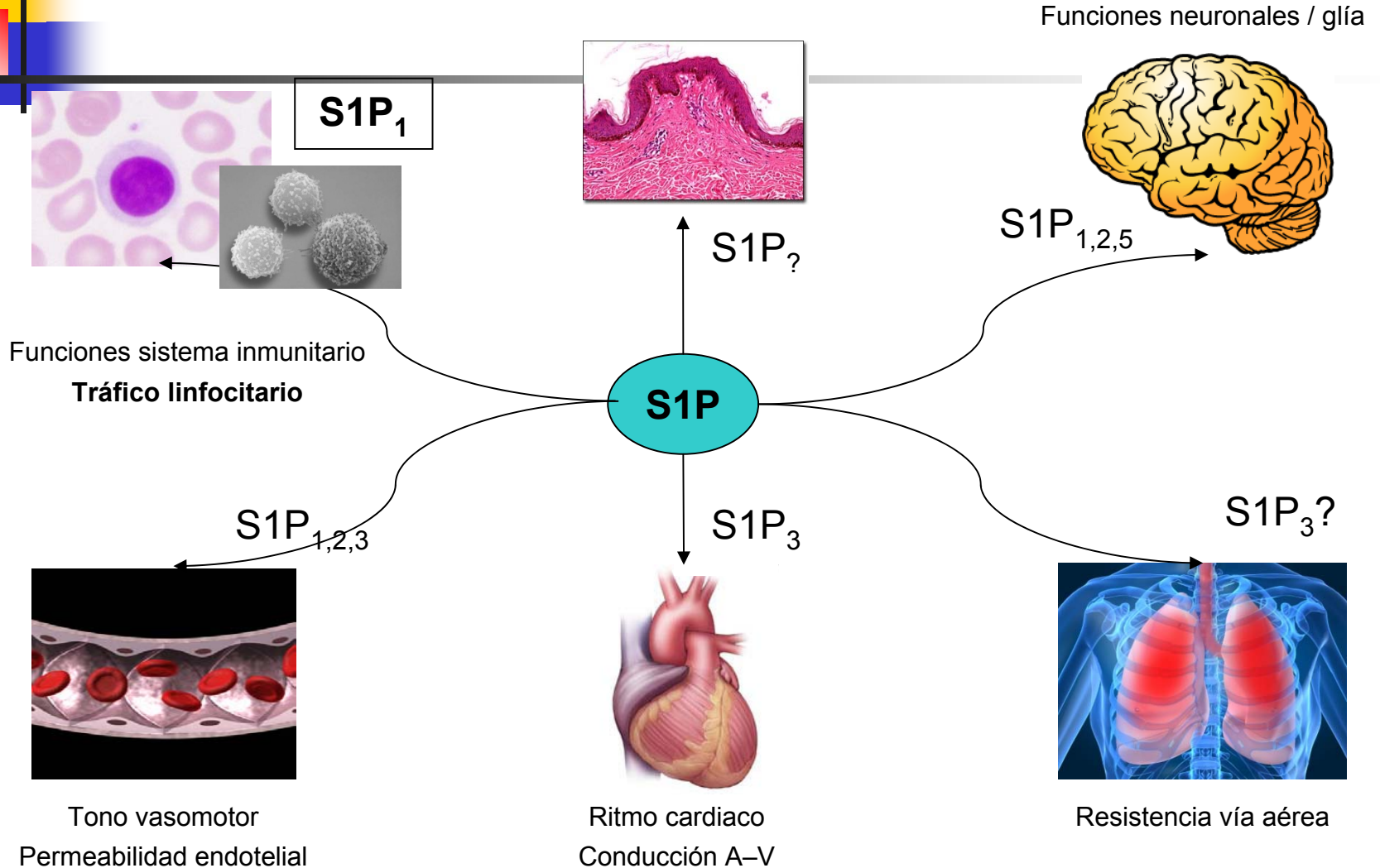
Fingolimod

FTY720



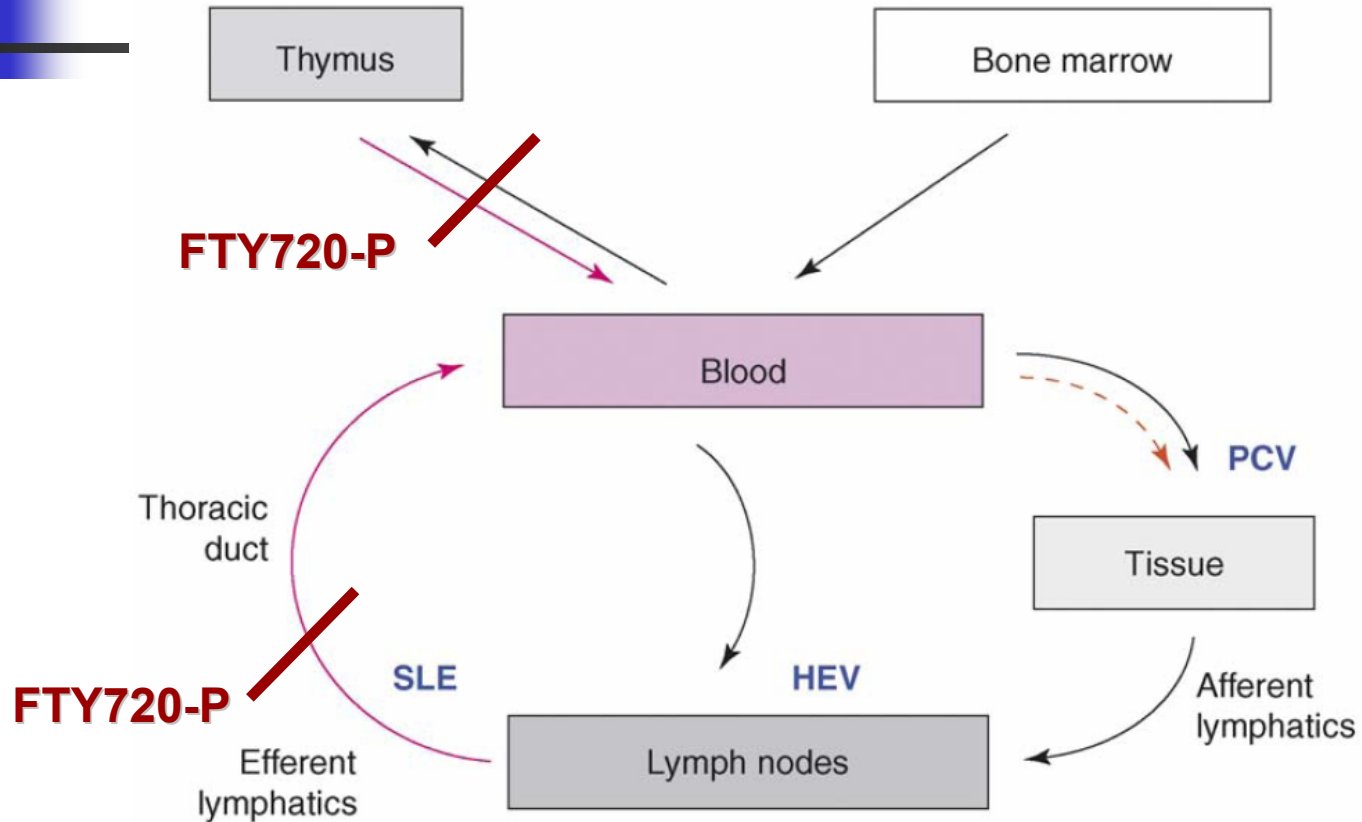
Fingolimod (FTY720)

S1P / receptores S1P



Fingolimod (FTY720)

Mecanismo de acción



Fingolimod- Fase II

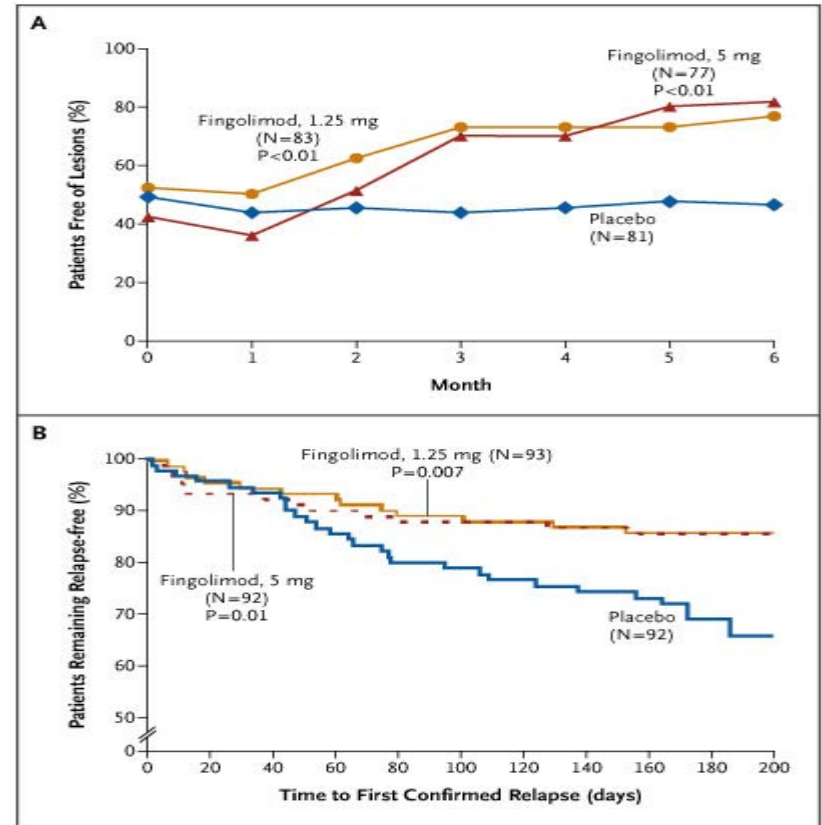
Oral Fingolimod (FTY720) for Relapsing Multiple Sclerosis

Ludwig Kappos, M.D., Jack Antel, M.D., Giancarlo Comi, M.D., Xavier Montalban, M.D., Paul O'Connor, M.D., Chris H. Polman, M.D., Tomas Haas, Ph.D., Alexander A. Korn, Ph.D., Goeril Karlsson, Ph.D., and Ernst W. Radue, M.D., for the FTY720 D2201 Study Group*

N ENGL J MED 355;11 WWW.NEJM.ORG SEPTEMBER 14, 2006

Nº total lesiones Gd+ acumuladas

Placebo	1,25 mgs	5 mgs
14.8±22.5	8.4 ± 23,7	5.7±11.6
	↓43%	↓61%



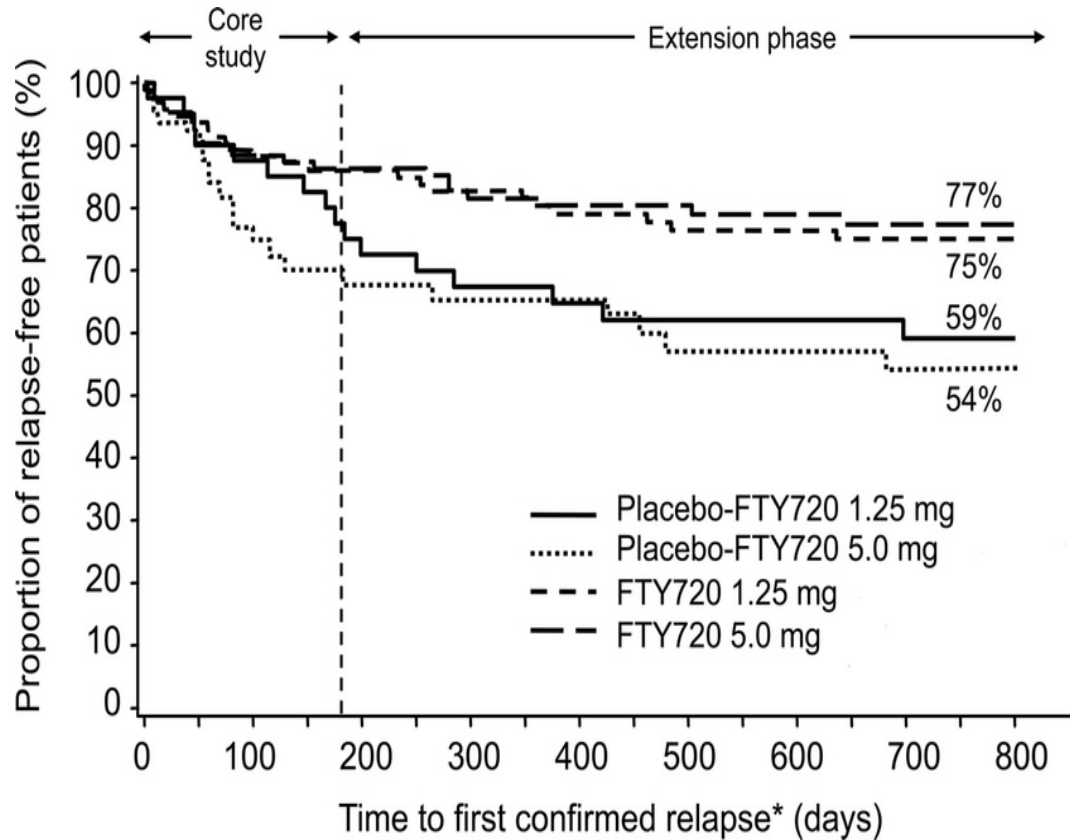
Fingolimod: fase II

Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis

Two-year results of a phase II extension study

P. O'Connor, MD
G. Comi, MD
X. Montalban, MD
J. Antel, MD
E.W. Radue, MD
A. de Vera, MD
H. Pohlmann, MSc
L. Kappos, MD
For the FTY720 D2201
Study Group*

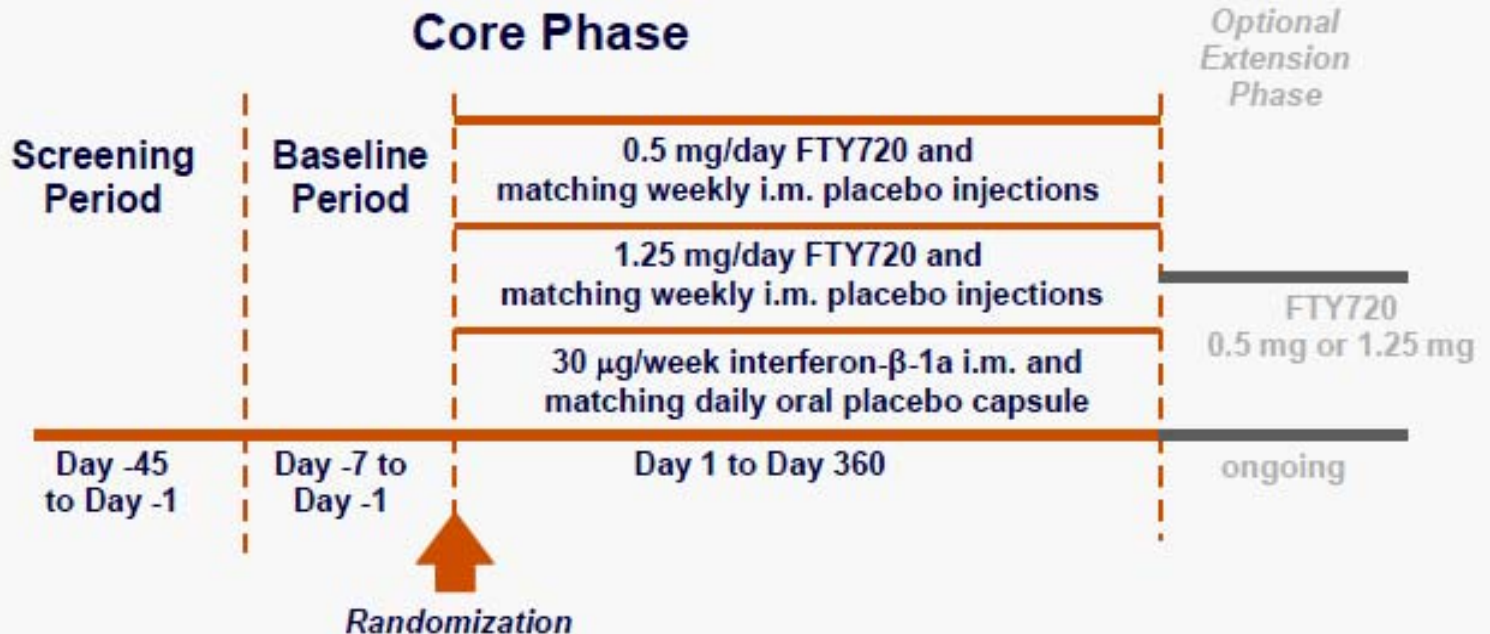
Neurology 72 January 6, 2009



Fingolimod: fase III

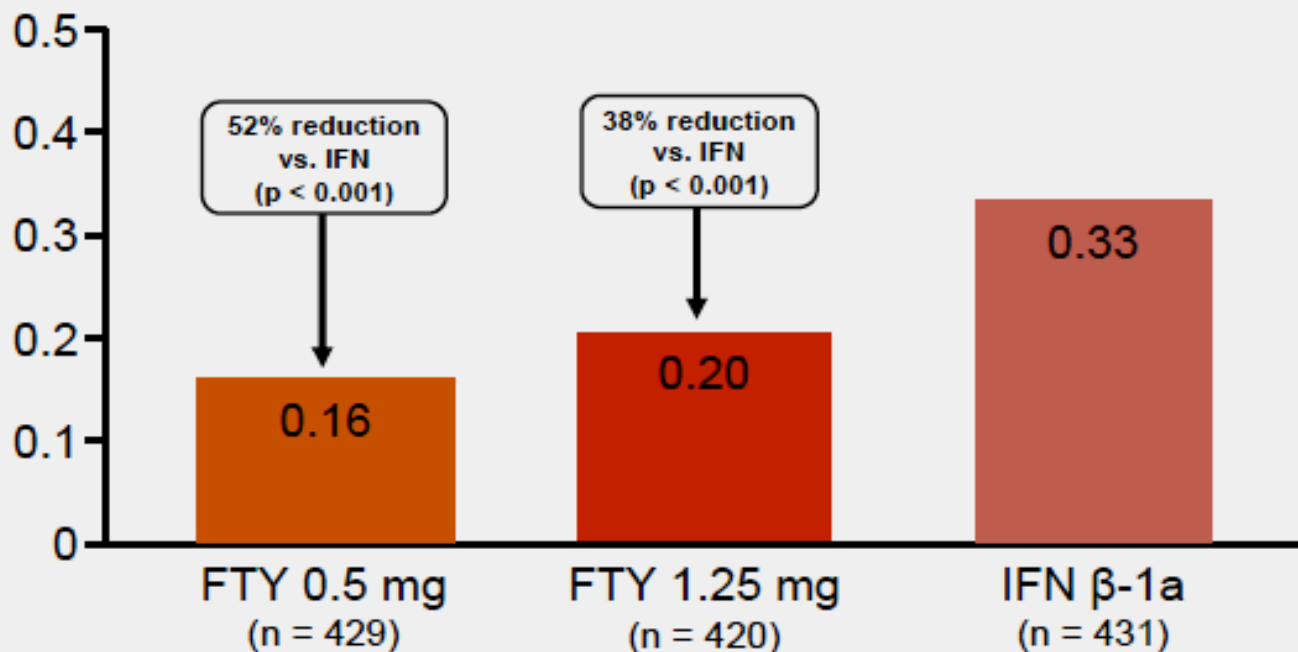
Study Design

- One-year, double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, double dummy, parallel-group study



Primary Endpoint: Annualized Relapse Rate

Annualized relapse rate*



ITT Population, excludes 12 patients who were randomized but did not receive study drug

*ARR analysed using a negative binomial regression model with three covariates (country, baseline EDSS and number of relapses in two years prior to study entry)

Safety Observations

- **Transient reduction of heart rate on initiation of FTY720 treatment**
- **Increase in blood pressure of 1-3 mmHg on average on FTY720 at 12 months**
- **Elevation of liver enzymes:**
 - ALT ≥ 3 x ULN: 7-8% for FTY720, and 2% for interferon β -1a i.m.
 - ALT ≥ 10 x ULN: 2 cases for interferon β -1a i.m., and none for FTY720
 - No cases meeting Hy's Law criteria
- **Macular edema: 8 cases (< 1%) on FTY720 and 1 case on interferon β -1a i.m.**
- **Localized skin cancers: 4 basal cell carcinoma and 3 melanoma on FTY720, and 1 squamous cell carcinoma on interferon β -1a i.m.**
- **Two fatal viral infections in patients treated with FTY720 1.25 mg (previously reported in mid 2008):**
 - Primary disseminated varicella (chicken pox)
 - Herpes encephalitis
- **Overall safety profile of the FTY720 0.5 mg dose appeared better than 1.25 mg dose, including lower rates of infections and bradycardia**

Ésteres de ácido fumárico

- Derivado de la planta *Fumaria officinalis*; empleado en el tratamiento de la psoriasis sistémica grave (>30000 pacientes/año)
- **Efecto sobre linfocitos T: induce la apoptosis de linfocitos T, promueve fenotipo linfocitario Th2**
- **Potencial efecto neuroprotector → activación sistemas de detoxificación**
- ECA Fase II, doble-ciego, controlado con placebo:
 - EMRR, 257 pacientes, 24 semanas, 120–360–720 mg/d
 - Reducción nº nuevas lesiones Gd+ (720 mg/d)
- Efectos secundarios: flushing, hepatotoxicidad, gastrointestinales, dolor abdominal, cefalea, nasofaringitis, EIP

Dimetil fumarato

Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study

Ludwig Kappos, Ralf Gold, David H Miller, David G MacManus, Eva Havrdova, Volker Limmroth, Chris H Polman, Klaus Schmierer, Tarek A Youssry, Minhua Yang, Mefkürre Eraksoy, Eva Meluzinova, Ivan Rektor, Katherine T Dawson, Alfred W Sandrock, Gilmore N O'Neill, for the BG-12 Phase IIb Study Investigators*

www.thelancet.com Vol 372 October 25, 2008

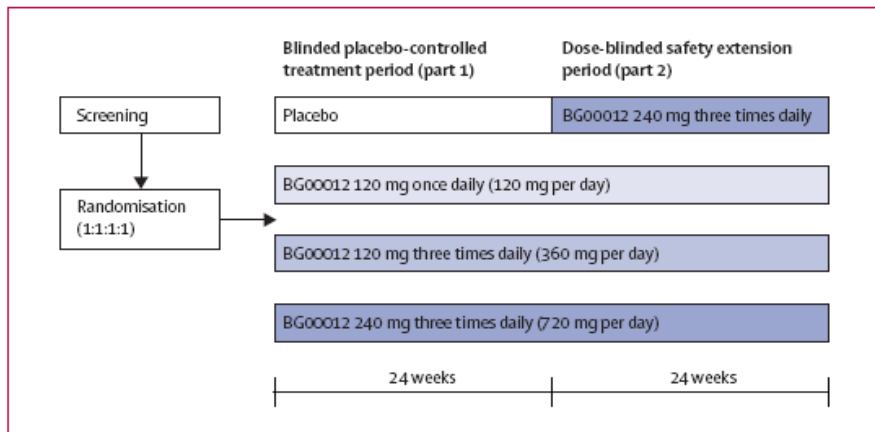


Figure 1: Study design

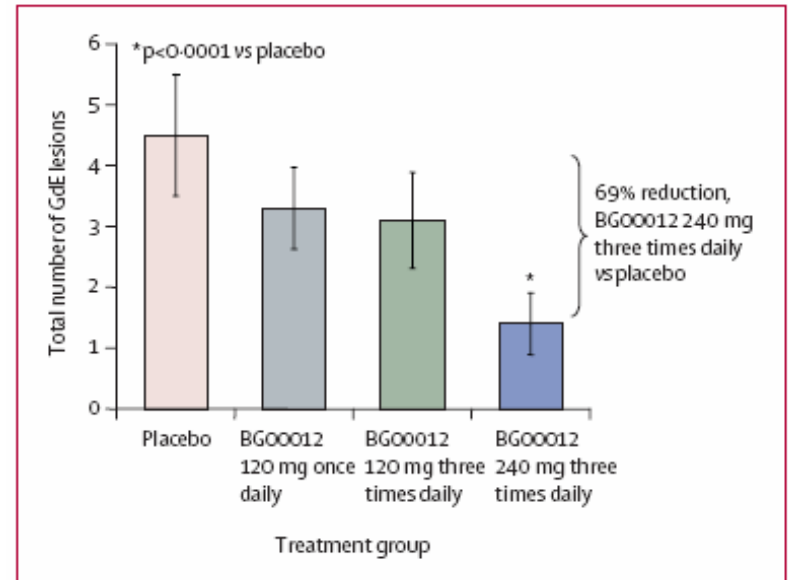


Figure 3: Mean total number of GdE lesions from scans at weeks 12, 16, 20, and 24 combined

REDUCCIÓN TASA ANUALIZADA DE BROTES (720mgs) vs. PBO. DEL 32% - N.S. (End-Point 2º)

Dimetil fumarato: EA

	Placebo, N=65	BG00012 120 mg once daily, N=64	BG00012 120 mg three times daily, N=64	BG00012 240 mg three times daily, N=63	BG00012 total, N=191
Flushing	6 (9%)	34 (53%)	31 (48%)	25 (40%)	90 (47%)†
Multiple sclerosis relapse	16 (25%)	11 (17%)	20 (31%)	12 (19%)	43 (23%)
Headache	7 (11%)	5 (8%)	11 (17%)	13 (21%)	29 (15%)
Nasopharyngitis	10 (15%)	7 (11%)	6 (9%)	7 (11%)	20 (10%)
Nausea	5 (8%)	1 (2%)	9 (14%)	10 (16%)	20 (10%)
Diarrhoea	3 (5%)	6 (9%)	5 (8%)	7 (11%)	18 (9%)
Pruritus	5 (8%)	6 (9%)	5 (8%)	6 (10%)	17 (9%)
Upper abdominal pain	2 (3%)	5 (8%)	4 (6%)	9 (14%)	18 (9%)
Hot flush	0 (0%)	5 (8%)	1 (2%)	6 (10%)	12 (6%)‡
Abdominal pain	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)	6 (10%)	10 (5%)
Serious adverse events					
Multiple sclerosis relapse	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (2%)
Abdominal pain	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lower limb fracture	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Multiple sclerosis	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
Pelvic inflammatory disease	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)
Phlebitis	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)
Urinary retention	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (<1%)
Uterine leiomyoma	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
Vertigo	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)

La frecuencia del “flushing” y alteraciones G.I disminuyeron del 1^{er} mes al 6^o, del 66% al 5% y del al 52% al 4% respectivamente.

Data are numbers (%). *Reported in 10% or more of patients in any treatment group, regardless of study drug. †p<0.0001, all BG00012 groups combined versus placebo. ‡p=0.0125, all BG00012 groups combined versus placebo.

Table 3: Adverse events in the placebo-controlled treatment period*

Laquinimod

- Compuesto derivado de roquinimex (linomide) → serositis, endocarditis, muerte
 - Laquinimod: menor efecto pro-inflamatorio, mayor supresión EAE
- **Mecanismo de acción incierto: promueve fenotipo linfocitario Th2, reducción expresión MHC II y respuesta Th17**
- ECA Fase II/IIb, doble-ciego, controlados con placebo:
 - EMRR/SP, 209 pacientes, 24 semanas, 0.1 y 0.3 mg/d
 - Reducción nº lesiones activas (0.3 mg/d, ITT p=0.172)
 - EMRR, 306 pacientes, 36 semanas, 0.3 y 0.6 mg/d
 - Reducción nº lesiones activas (0.6 mg/d)
- Efectos adversos: hepatotoxicidad, síndrome de Budd-Chiari (FV Leiden), incremento de fibrinógeno/PCR
- Allegro: fase III frente a placebo y Bravo frente a Avonex

Laquinimod: EC fases II y III

NEUROLOGY 2005;64:987-991

www.thelancet.com Vol 371 June 21, 2008

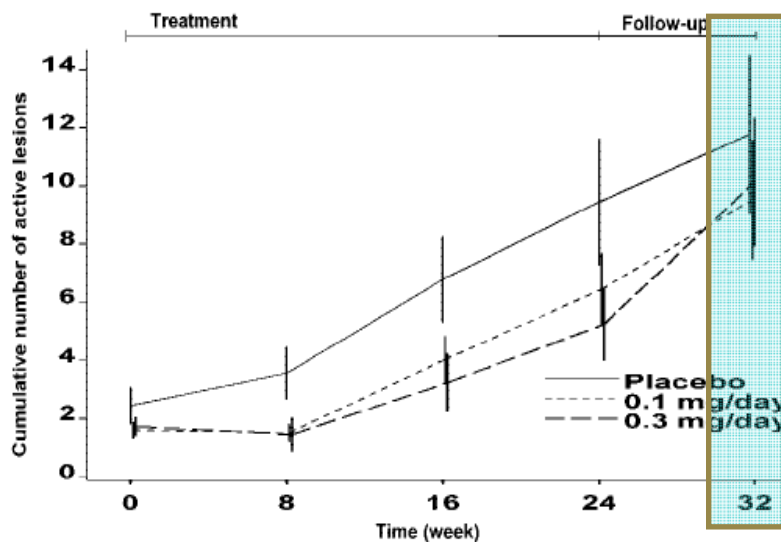


Figure 2. Cumulative number of active lesions (mean \pm SE) by visit (primary endpoint).

Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS

C. Polman, MD, PhD; F. Barkhof, MD, PhD; M. Sandberg-Wollheim, MD, PhD; A. Linde, MB; O. Nordle; and T. Nederman, PhD, for the Laquinimod in Relapsing MS Study Group*

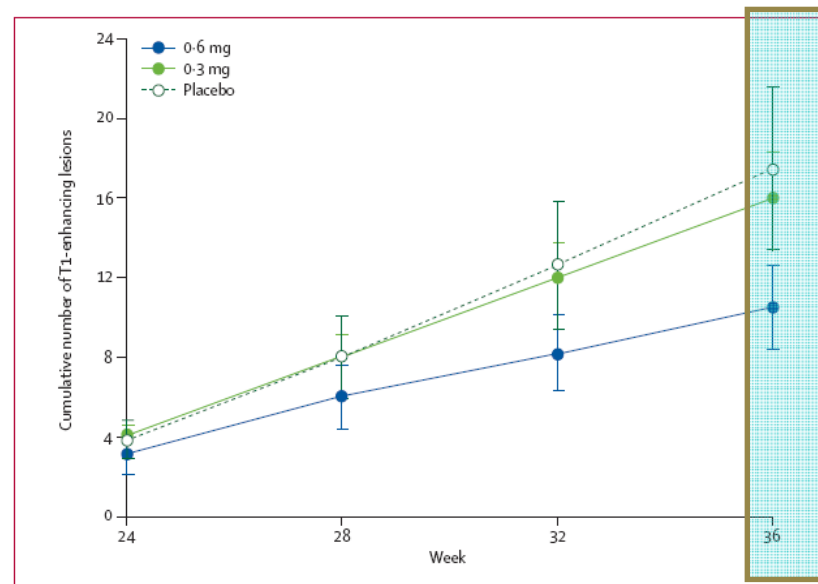


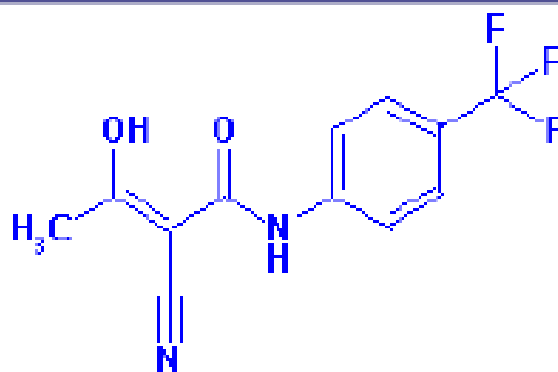
Figure 2: Cumulative number of gadolinium enhancing lesions in the last four scans. Error bars are SE.

Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study

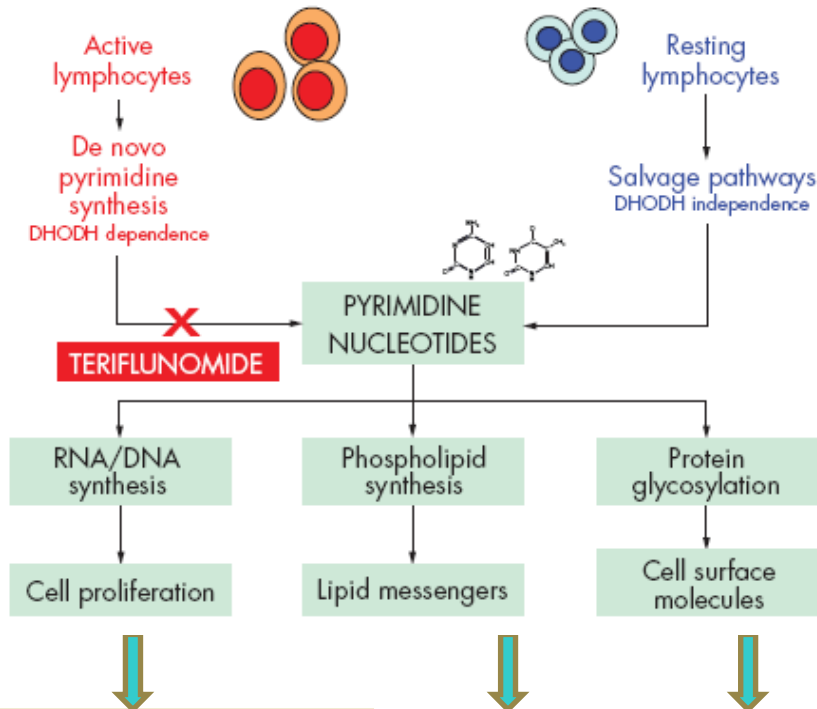
G Comi, A Pulizzi, M Rovaris, O Abramsky, T Arbizu, A Boiko, R Gold, E Havrdova, S Komoly, K W Selmaj, B Sharrack, M Filippi, for the LAQ/5062 Study Group*

Teriflunomida

Chemical Name: 2-Butenamide, 2-cyano-3-hydroxy-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-



Teriflunomida: mecanismo de acción



Inhibe la síntesis de pirimidinas, disminuye la proliferación de los linfocitos T y B activados.

Teriflunomida

- Metabolito activo de leflunomida, aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide
- **Inhibe la síntesis *de novo* de pirimidinas (enzima DHODH)** → efecto citostático sobre linfocitos T y B
- ECA Fase II doble-ciego, controlado con placebo:
 - EMRR/SP, 179 pacientes, 36 semanas, 7 y 14 mg/d
 - Reducción nº lesiones activas (7 y 14 mg/d)
- Efectos adversos: neutropenia, hepatotoxicidad, rabdomiólisis, alopecia
- Teratogénico en animales
- Semivida de eliminación 15-18 días, vía biliar y renal
 - Colestiramina y carbón activado para facilitar eliminación tras tratamiento

Teriflunomida: fase II

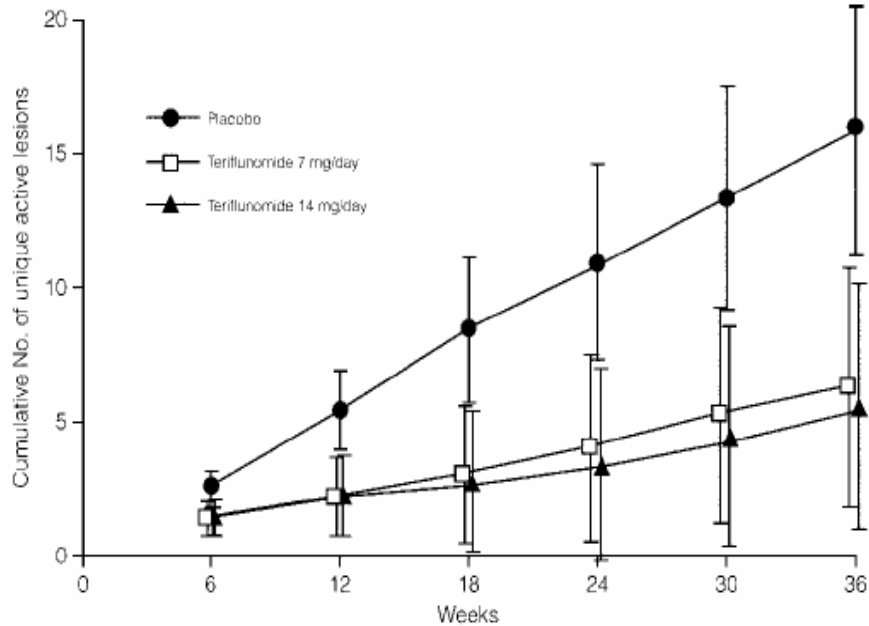


Figure 2. Cumulative mean number of combined unique active lesions adjusted for baseline.

• 7mgs v.s. Pbo = ↓61% (p<0.03)

• 14 mgs v.s. Pbo = ↓61% (p<0.01)

Tasa anualizada de brotes

• 14 mgs v.s. Pbo = ↓32% (N.S.)

NEUROLOGY 2006;66:894-900

A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses

P.W. O'Connor, MD; D. Li, MD; M.S. Freedman, MD; A. Bar-Or, MD; G.P.A. Rice, MD; C. Confavreux, MD; D.W. Paty, MD; J.A. Stewart, MSc; and R. Scheyer, MD, on behalf of the Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group*



Anticuerpos monoclonales

- ABT-874: IL-12 (F2)
- CNTO 1275: IL-12
- Alectinib (Alecensa): CD52
- Daclizumab CD25 (+IFN)
- Idec 131: CD40
- RG2077: CTLA4
- Rituximab: CD20
- Muronomab: CD3
- Hu23F2G: LFA-1



Monoclonales fase 2

- Rituximab
 - Potente efecto sobre RM y recaídas
 - Dosificación
- Alemtuzumab
 - Potente efecto RM y recaídas
 - Efecto prolongado
- Daclizumab
 - Mecanismo de acción
- Efectos adversos



Migración

- Ac alfa lipoico
- Minociclina 100 mg x 2
- Moléculas bloqueadoras VLA4
- Agonistas S1P1
- Inhibidores de metaloproteinasas
- Antagonistas de quimioquinas



Depleción/inactivación celular

- Varios
 - Vacunas de células T
 - Factor estimulador de foxp3
 - 802-2, antagonista CD4
 - **Atacicept** (receptor soluble familia TNF, anti B)
 - Vacunas DNA y MBP



Modulación de la inflamación en SNC y prevención de daño estructural

- Estatinas
- Agonistas S1P
- Inhibidores PLA2
- Inhibidores de NO leucotrienos
- Antagonistas AMPA
- Moduladores de canales iónicos
- Inhibidores de calpaínas
- Moduladores de quinasas intracelulares
- Agonistas PPAR
- Neurotrofinas
- Manipulación de NOGO R/Lingo 1
- Progenitores



TMO

- Diversas pautas
- Astims
- Progenitores inmunomoduladores

Células multipotenciales en modelos de EM

- Neuroesferas de progenitores neurales de áreas periventriculares
 - Colonizan SNC administrados IV o IC
 - Controlan la inflamación, reducen daño axonal y remielinizan
 - Se diferencian en función de la presencia de neurodegeneración o inflamación
 - Potente efecto inmunomodulador y neurotrófico

Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis

Stefano Pluchino¹, Angelo Quattrini^{1,2}, Elena Brambilla¹, Angela Gritti³, Giuliana Salani¹, Giorgia Dina¹, Rossella Galli³, Ubaldo Del Carro¹, Stefano Amadio¹, Alessandra Bergami¹, Roberto Furlan^{1,2}, Giancarlo Comi¹, Angelo L. Vescovi³ & Gianvito Martino^{1,2}

Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism

Stefano Pluchino¹, Lucia Zanotti¹, Barbara Rossi³, Elena Brambilla¹, Linda Ottoboni³, Giuliana Salani¹, Marianna Martinello³, Alessandro Cattalini¹, Alessandra Bergami¹, Roberto Furlan^{1,2}, Giancarlo Comi¹, Gabriela Constantin³ & Gianvito Martino^{1,2}



Consideraciones prácticas para el tratamiento celular de la EM.

- Dificultades
 - Multiplicidad lesional
 - Inflamación persistente
 - Daño axonal, cicatrización, atrofia
 - Tipo de células
 - Vías de administración y acceso a las lesiones
 - Dudas sobre diferenciación de cels mesenq
 - Posible muerte de progenitores en presencia de inflamación continua
 - Seguridad
 - Imposibilidad aparente de reconstituir la arquitectura dañada



Consideraciones prácticas para el tratamiento celular de la EM.

- Aspectos positivos
 - Las células mesenquimales parecen candidatos adecuados
 - Podrían prevenir daño axonal continuo
 - Mejor acceso por $>$ permeabilidad de BHE
 - No evidencia de oncogénesis en mesenquimales



Conclusiones

- La terapéutica actual para la EM es parcialmente eficaz contra la inflamación, nada contra la progresión. Si hay indicación de tratar preferible no demorar la decisión
- Es previsible pero no seguro que los fármacos puedan prevenir el daño irreversible del SNC
- La terapia celular es técnicamente factible, si bien quedan muy serias lagunas de conocimiento. Los ensayos piloto aportarán información para poder juzgar sus posibilidades reales