

Punto di vista degli esperti sul miglioramento degli esiti dei pazienti nella SM recidivante: dalle attuali terapie modificanti la malattia per via orale alle opzioni terapeutiche emergenti



Prof. Patricia K Coyle
Professore di neurologia,
MS Comprehensive Care Center,
Stony Brook University Hospital,
Stony Brook, NY, Stati Uniti

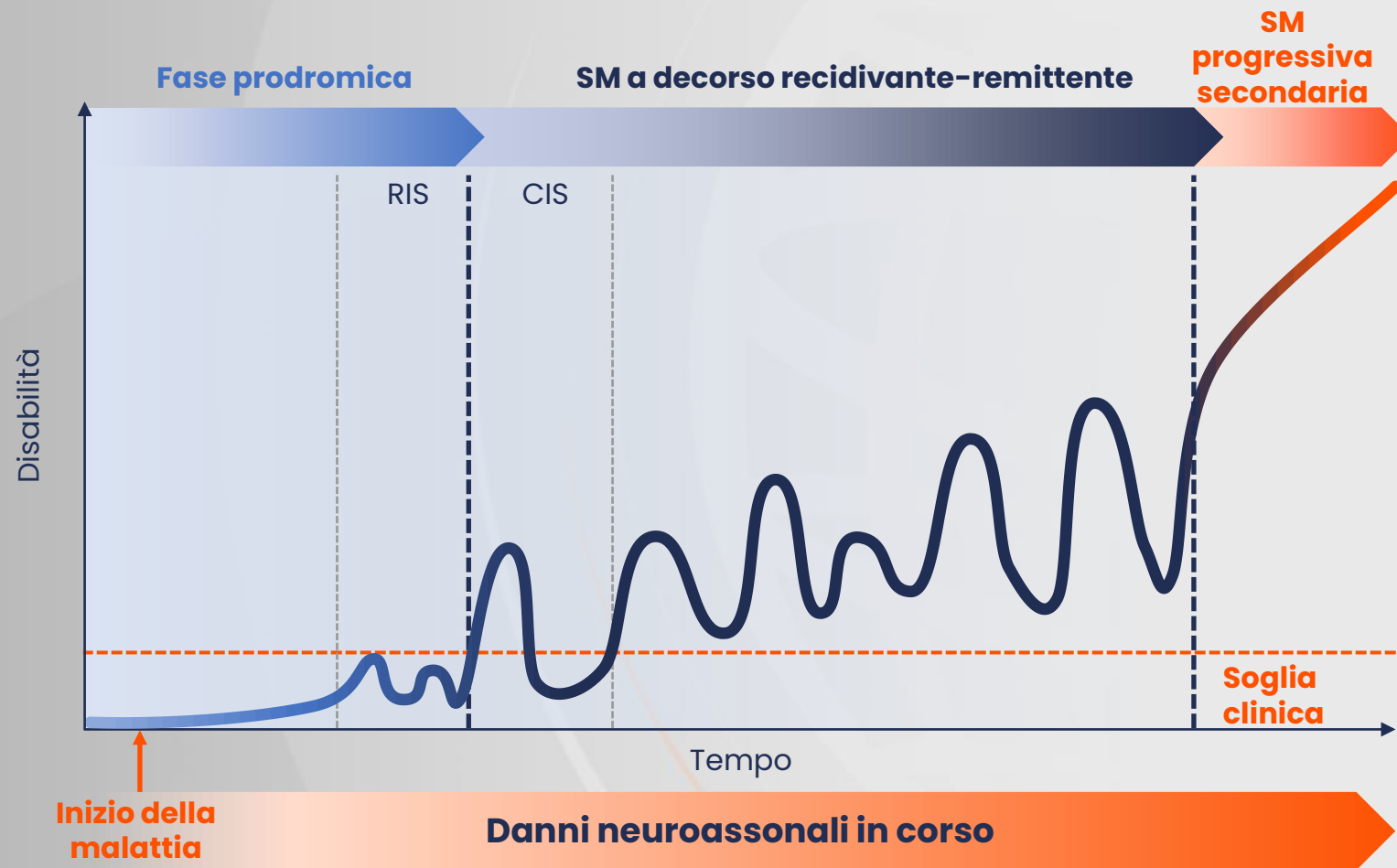
Esclusione di responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME® al fine di garantire che vengano divulgati eventuali riferimenti fatti a usi non indicati in etichetta o non approvati*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME® di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME® e USF Health*
- *USF Health e touchIME® declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*

Gestione ottimale della SM recidivante: come vengono utilizzate le TMM nella pratica clinica?

SM recidivante: percorso del paziente

Dalla fase preclinica alla malattia progressiva^{1,2}

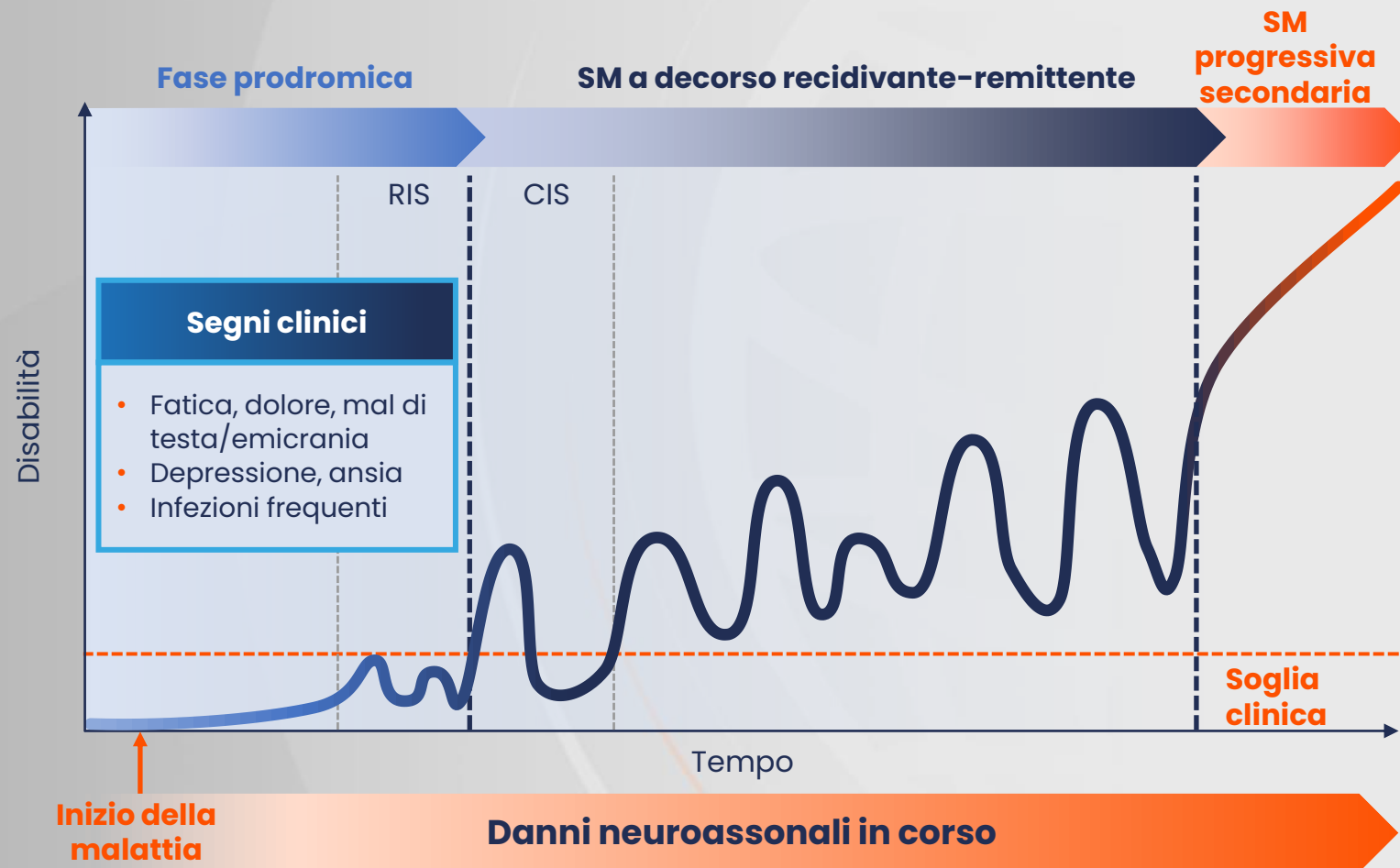


CIS, sindrome clinicamente isolata; NFL, catena leggera del neurofilamento; RIS, sindrome radiologicamente isolata; RMI, risonanza magnetica per immagini; SM, sclerosi multipla.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

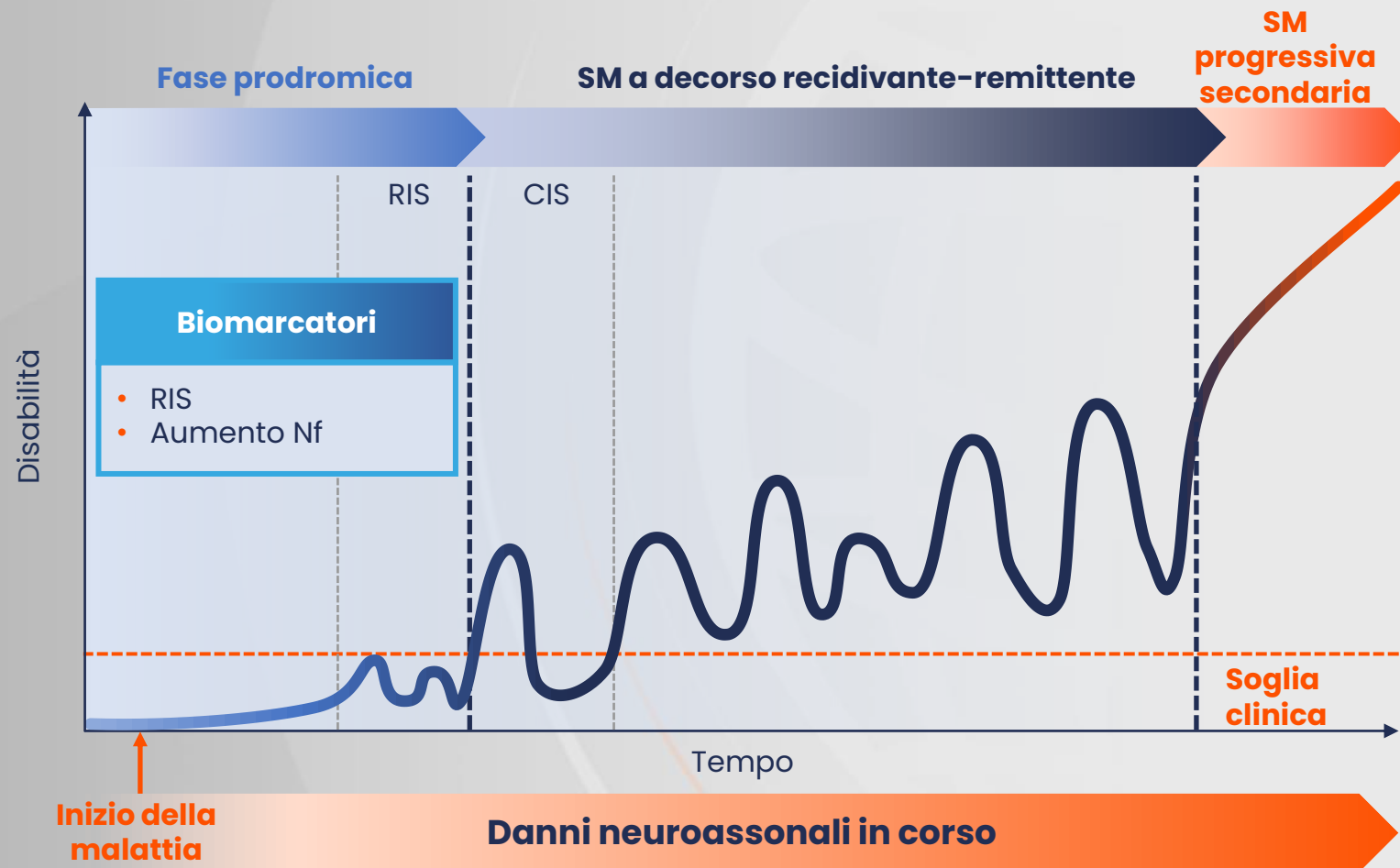
SM recidivante: percorso del paziente

Dalla fase preclinica alla malattia progressiva^{1,2}



SM recidivante: percorso del paziente

Dalla fase preclinica alla malattia progressiva^{1,2}

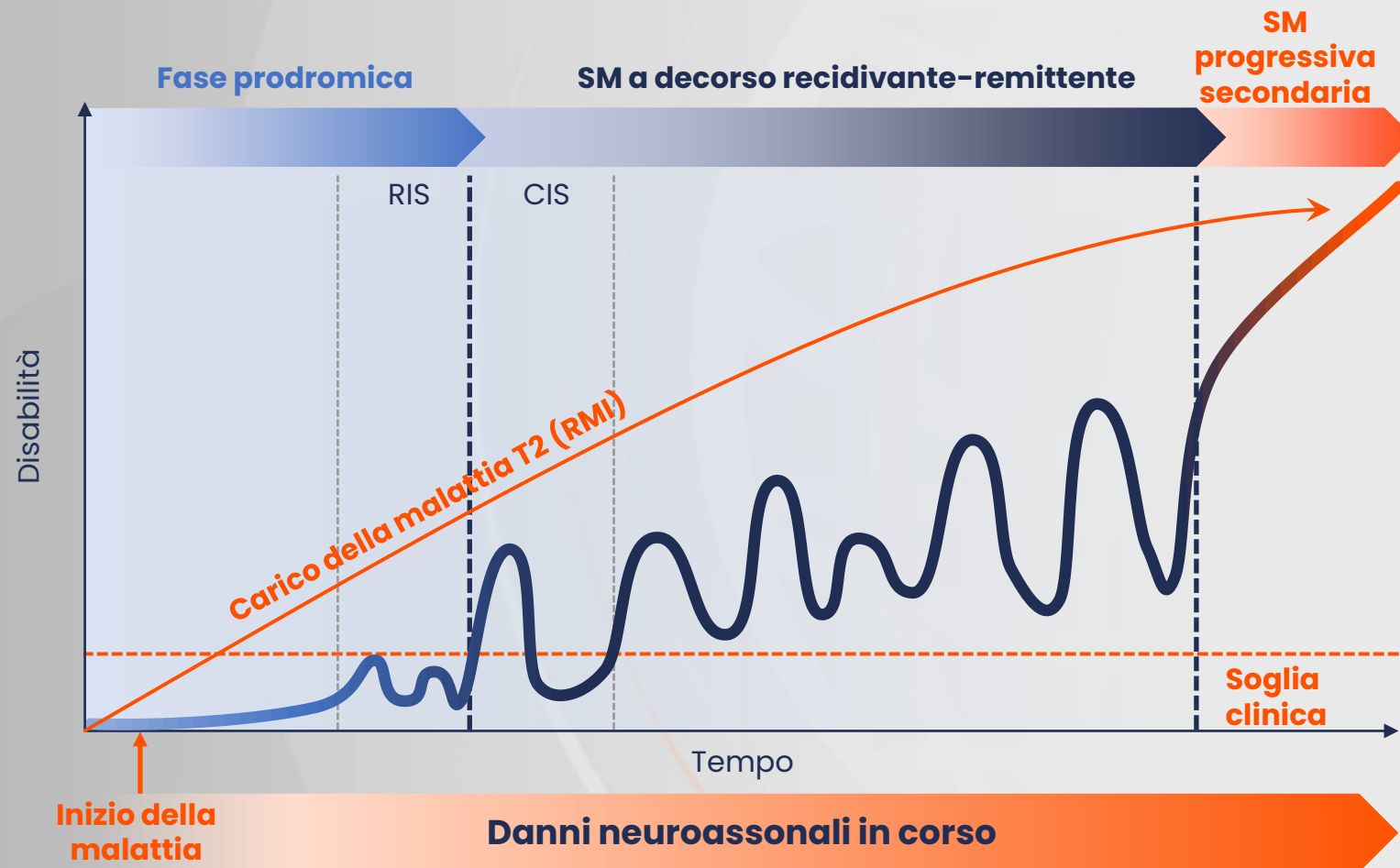


CIS, sindrome clinicamente isolata; NfL, catena leggera del neurofilamento; RIS, sindrome radiologicamente isolata; RMI, risonanza magnetica per immagini; SM, sclerosi multipla.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

SM recidivante: percorso del paziente

Dalla fase preclinica alla malattia progressiva^{1,2}

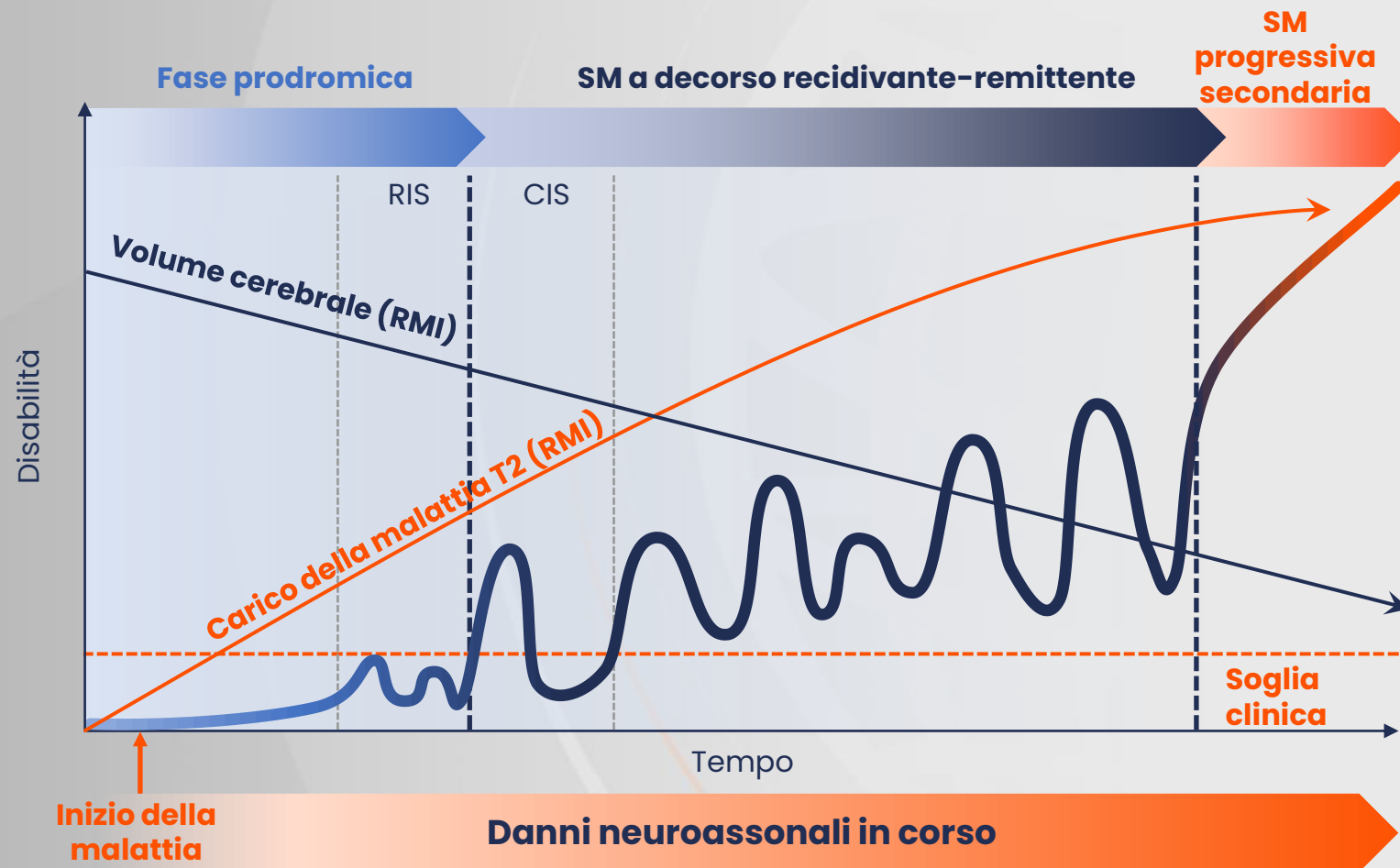


CIS, sindrome clinicamente isolata; NFL, catena leggera del neurofilamento; RIS, sindrome radiologicamente isolata; RMI, risonanza magnetica per immagini; SM, sclerosi multipla.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

SM recidivante: percorso del paziente

Dalla fase preclinica alla malattia progressiva^{1,2}

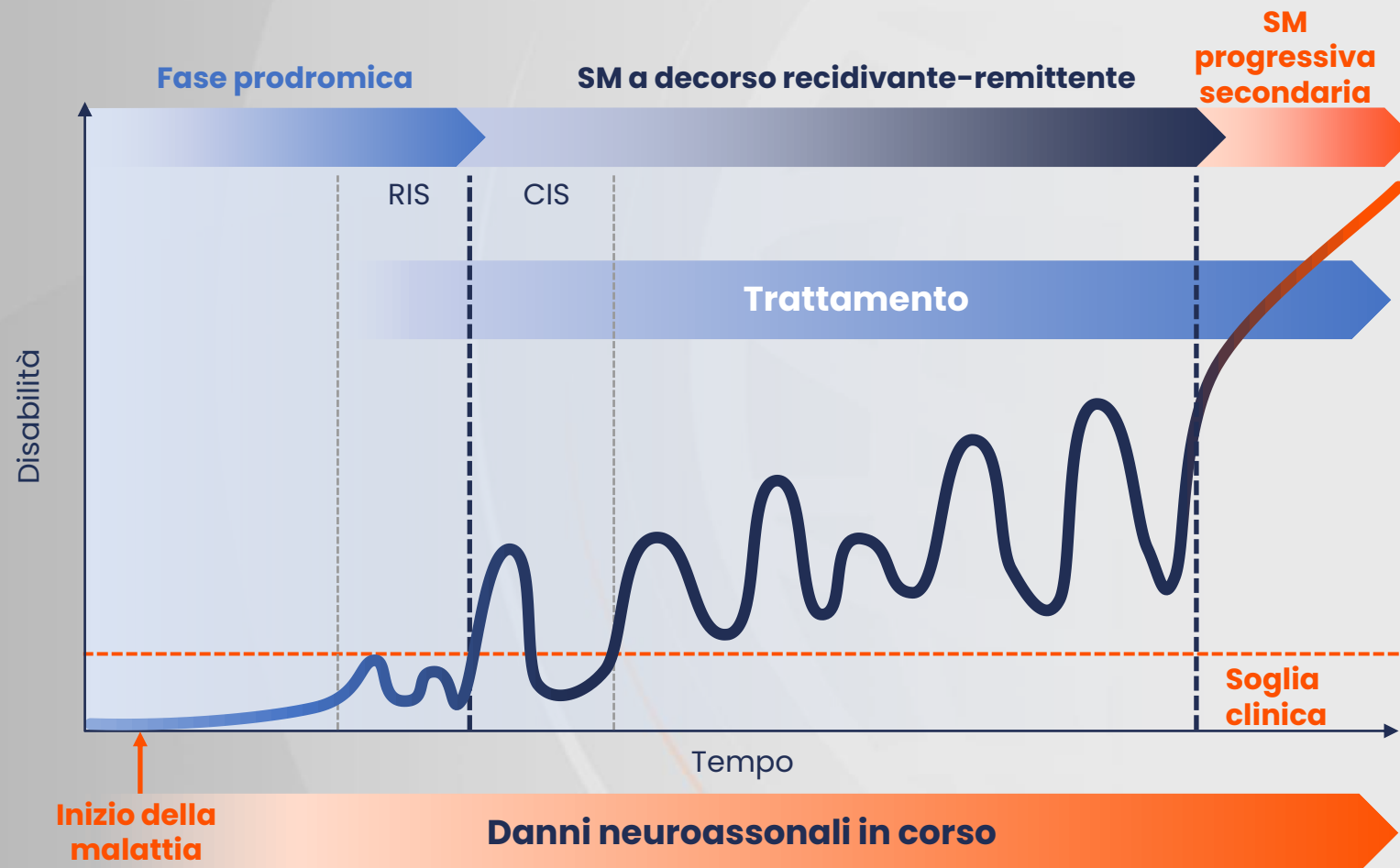


CIS, sindrome clinicamente isolata; NFL, catena leggera del neurofilamento; RIS, sindrome radiologicamente isolata; RMI, risonanza magnetica per immagini; SM, sclerosi multipla.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

SM recidivante: percorso del paziente

Dalla fase preclinica alla malattia progressiva^{1,2}



CIS, sindrome clinicamente isolata; NfL, catena leggera del neurofilamento; RIS, sindrome radiologicamente isolata; RMI, risonanza magnetica per immagini; SM, sclerosi multipla.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

TMM approvate per la SM recidivante

Una sintesi delle classi terapeutiche e dei target disponibili



Immunomodulatori iniettabili¹

- Interferoni beta
- Glatiramer acetato



Infusioni di anticorpi monoclonali¹

- **Anti-CD20:** ocrelizumab, ofatumumab e rituximab
- **Anti-CD52:** alemtuzumab
- **Anti-integrina $\alpha4\beta1$:** natalizumab



Terapie orali^{1,2}

- **Modulatori S1PR:**
 - **Prima generazione:** fingolimod²
 - **Seconda generazione:** ozanimod, siponimod e ponesimod²
- **Fumarati:** dimetilfumarato, diroximel fumarato, monometil fumarato
- **Inibitore della diidroorotato deidrogenasi:** teriflunomide
- **Analogo dei nucleotidi purinici:** cladribina

Gestione della SM recidivante

Stratificazione dei rischi e obiettivi del trattamento



Gestione della SM recidivante

Stratificazione dei rischi e obiettivi del trattamento



Fattori di rischio prognostico

Dati demografici

- Età >40 anni
- Maschio
- Etnia non bianca
- Comorbidità

Dati clinici/radiologici

- Frequenza recidiva
- Gravità recidiva
- Recupero recidiva
- Risultati RMI

Trattamento precoce



Minor rischio di disabilità



Risultati a lungo termine migliorati

Gestione della SM recidivante

Considerazioni per la selezione delle TMM



Gestione della SM recidivante

Approcci di trattamento ad escalation vs induzione alta-efficacia



Escalation

- TMM di efficacia moderata con profilo di sicurezza a rischio inferiore

VS

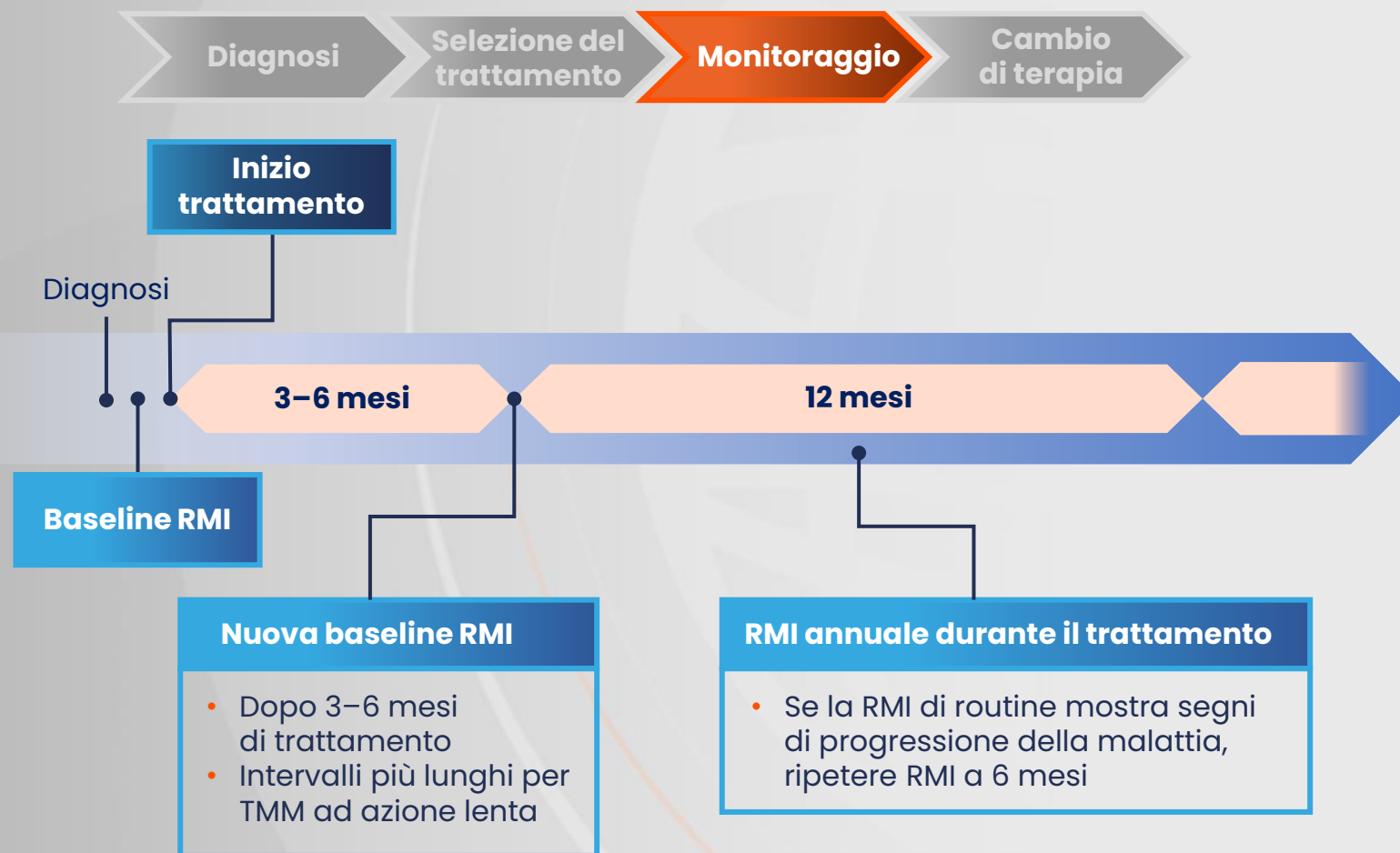
Alta efficacia di induzione

- TMM ad alta efficacia con profilo di sicurezza a rischio più elevato

Si stanno accumulando evidenze per un margine di opportunità terapeutica nelle fasi precoci della malattia che consente di massimizzare gli esiti a lungo termine

Gestione della SM recidivante

Monitoraggio dell'attività della malattia dopo l'inizio della TMM



Gestione della SM recidivante

Eventi avversi





Gestione della SM recidivante

Eventi avversi



 **Immunomodulatori iniettabili**

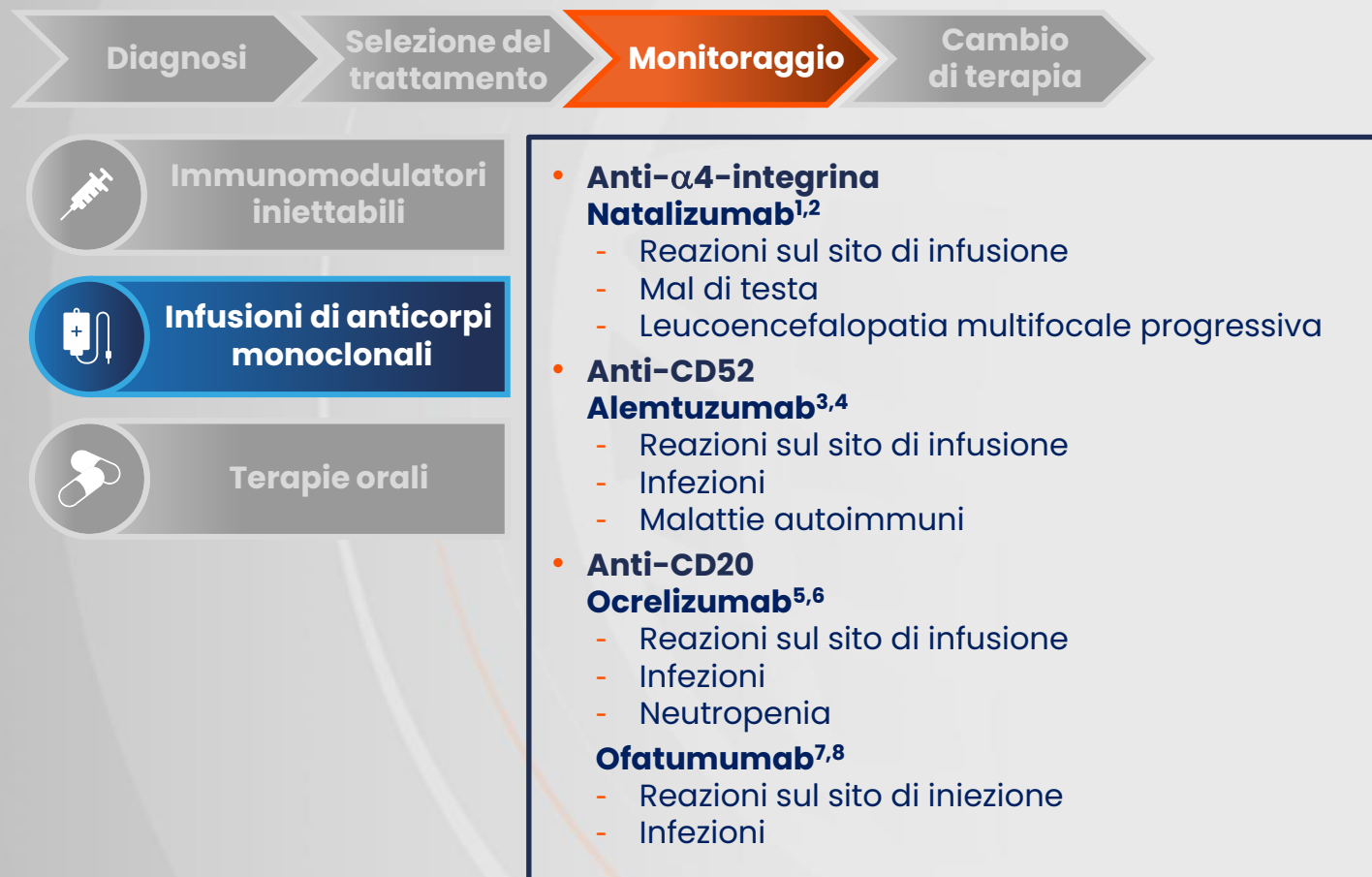
 **Infusioni di anticorpi monoclonali**

 **Terapie orali**

- **Interferone beta^{1,2}**
 - Reazioni sul sito di iniezione
 - Sintomi influenzali
 - Disfunzione asintomatica del fegato^{1,2}
- **Glatiramer acetato³**
 - Reazioni sul sito di iniezione
 - Dolore al petto
 - Rossore
 - Dispnea
 - Palpitazioni
 - Ansia

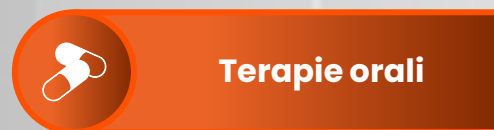
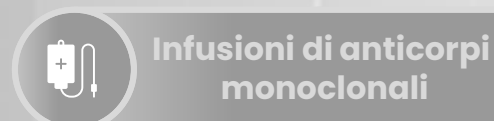
Gestione della SM recidivante

Eventi avversi



Gestione della SM recidivante

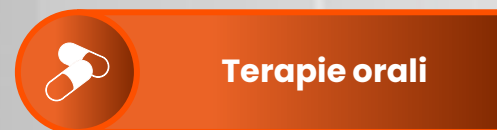
Eventi avversi



- **Teriflunomide^{1,2}**
 - Mal di testa
 - Epatotossicità
 - Diarrea
 - Alopecia
 - Ipertensione
- **Fumarati (dimetil, diroximel, monometil)³⁻⁷**
 - Sintomi gastrointestinali
 - Rossore
 - Reazioni cutanee

Gestione della SM recidivante

Eventi avversi



- **Modulatori S1PR di prima generazione**
Fingolimod^{1,2}
 - Influenza
 - Sinusite
 - Bronchite
- **Modulatori S1PR di seconda generazione**
Ozanimod^{3,4}
 - Infezione del tratto respiratorio superiore
 - Infezione delle vie urinarie
 - Aumento della transaminasi epatica
 - Ipotensione ortostatica**Siponimod^{5,6}**
 - Mal di testa
 - Ipertensione
 - Aumento della transaminasi epatica**Ponesimod^{7,8}**
 - Infezione del tratto respiratorio superiore
 - Aumento della transaminasi epatica
 - Ipertensione


Gestione della SM recidivante

Eventi avversi



 Immunomodulatori iniettabili

 Infusioni di anticorpi monoclonali

 **Terapie orali**

- **Cladribina^{1,2}**
 - Infezione del tratto respiratorio superiore
 - Mal di testa
 - Linfopenia

Gestione della SM recidivante

Cambio terapia in caso di fallimento del trattamento



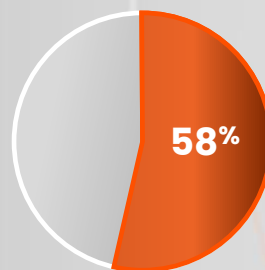
Gestione della SM recidivante

Fattori clinici e relativi al paziente per il cambio terapia

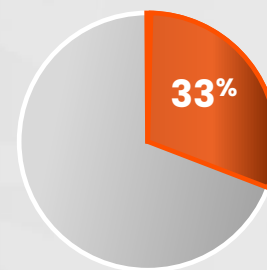


Studio SWITCH nella SM recidivante-remittente:

- La mancanza di efficacia e sicurezza/tollerabilità sono state identificate come i motivi principali del cambio di terapia



Mancanza di efficacia



Sicurezza/tollerabilità

Gestione della SM recidivante

Fattori clinici e relativi al paziente per il cambio terapia



Studio SWITCH nella SM recidivante-remittente:

- Altri motivi per cambiare o modificare la terapia includono:



Fastidio



Richiesta del paziente



Conformità



Gravidanza



Modalità di somministrazione



Chirurgia



Affaticamento da iniezioni



Risultati anomali nelle analisi di laboratorio

Conclusioni

Le TMM hanno dimostrato efficacia nel ridurre la frequenza delle recidive e nel controllare i sintomi della SM

Quando si avvia un paziente a un TMM, prima si valuta se utilizzare un approccio di escalation o ad alta efficacia

Quando si sceglie tra una vasta gamma di TMM i medici devono valutare le caratteristiche individuali del paziente, le comorbidità, l'attività della malattia, il profilo di sicurezza del farmaco e l'accessibilità

**Migliorare la QoL dei pazienti con SM recidivante:
come ridurre il peso dei sintomi con le TMM**

Influenza della SM sulla QoL

La SM ha un'ampia varietà di sintomi comuni¹⁻³

- Compromissione emotiva:
 - Depressione
 - Ansia

- Problemi alla vista:
 - Diplopia
 - Vista sfocata
 - Dolore

- Disfunzione intestinale

- Disfunzione della vescica

- Meno comune:
 - Disfagia
 - Disartria
 - Problemi respiratori
 - Perdita dell'udito
 - Crisi convulsive
 - Mal di testa

- Compromissione cognitiva



- Problemi sessuali

- Capogiro e vertigini

- Disturbo sensoriale
 - Formicolio
 - Prurito
 - Bruciore
 - Dolore

- 'Abbraccio della SM'

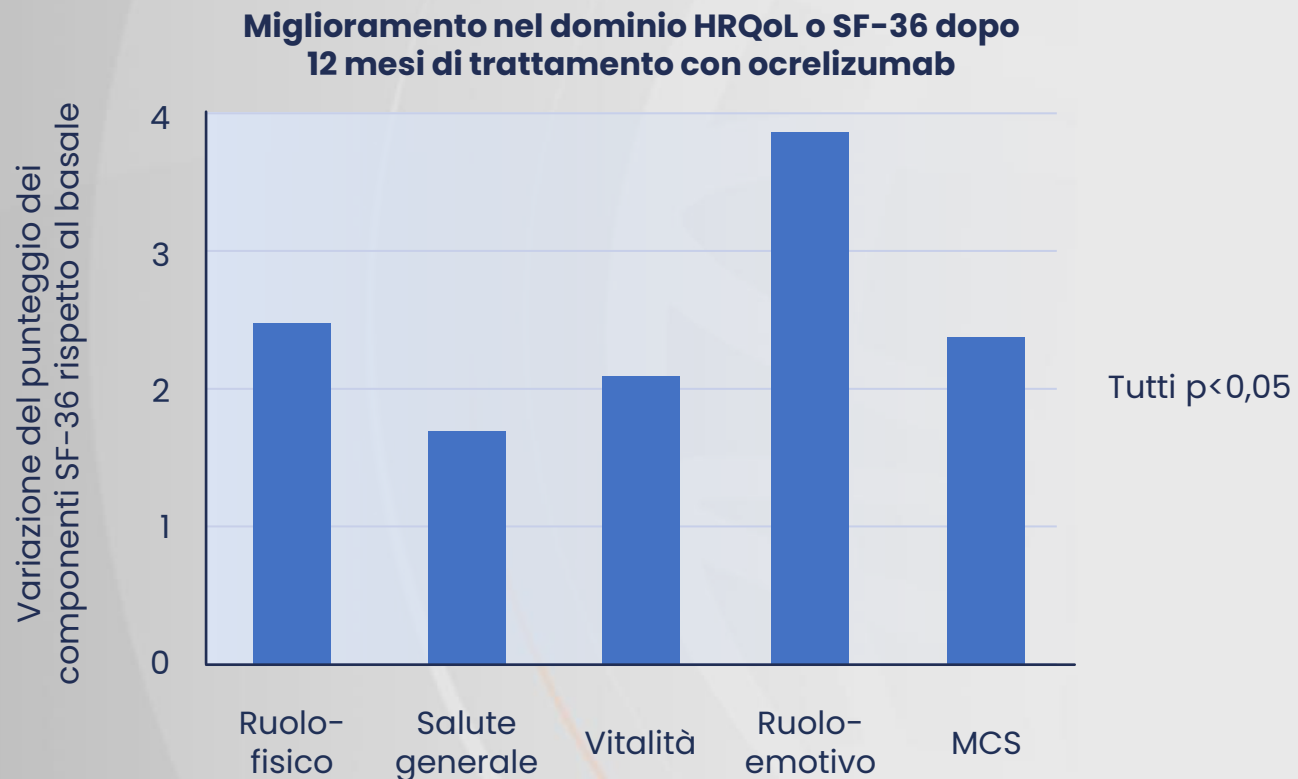
- Affaticamento

- Spasticità

- Difficoltà di deambulazione:
 - Affaticamento
 - Debolezza
 - Spasticità
 - Perdita dell'equilibrio
 - Tremore

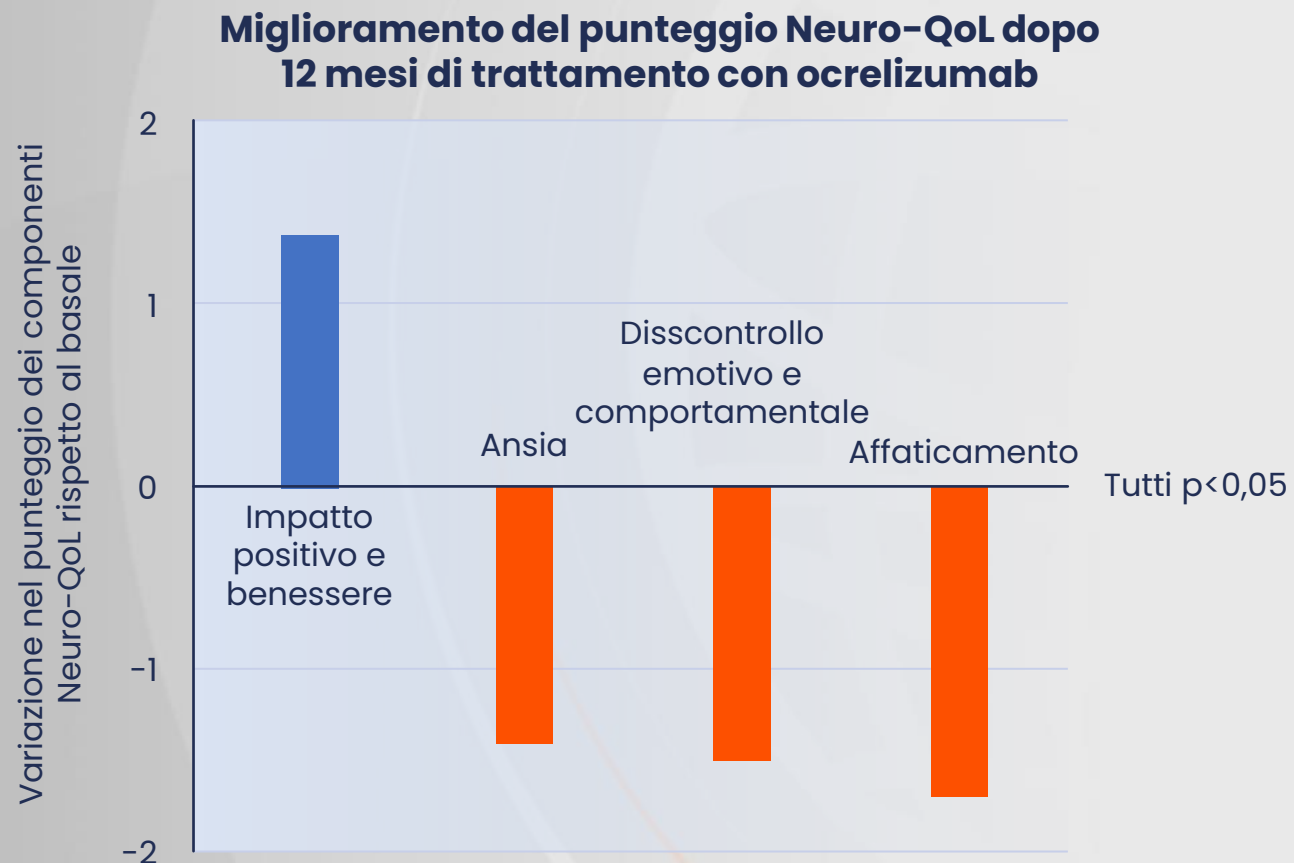
Impatto delle TMM sugli esiti riferiti dal paziente

Ocrelizumab: HRQoL



Impatto delle TMM sugli esiti riferiti dal paziente

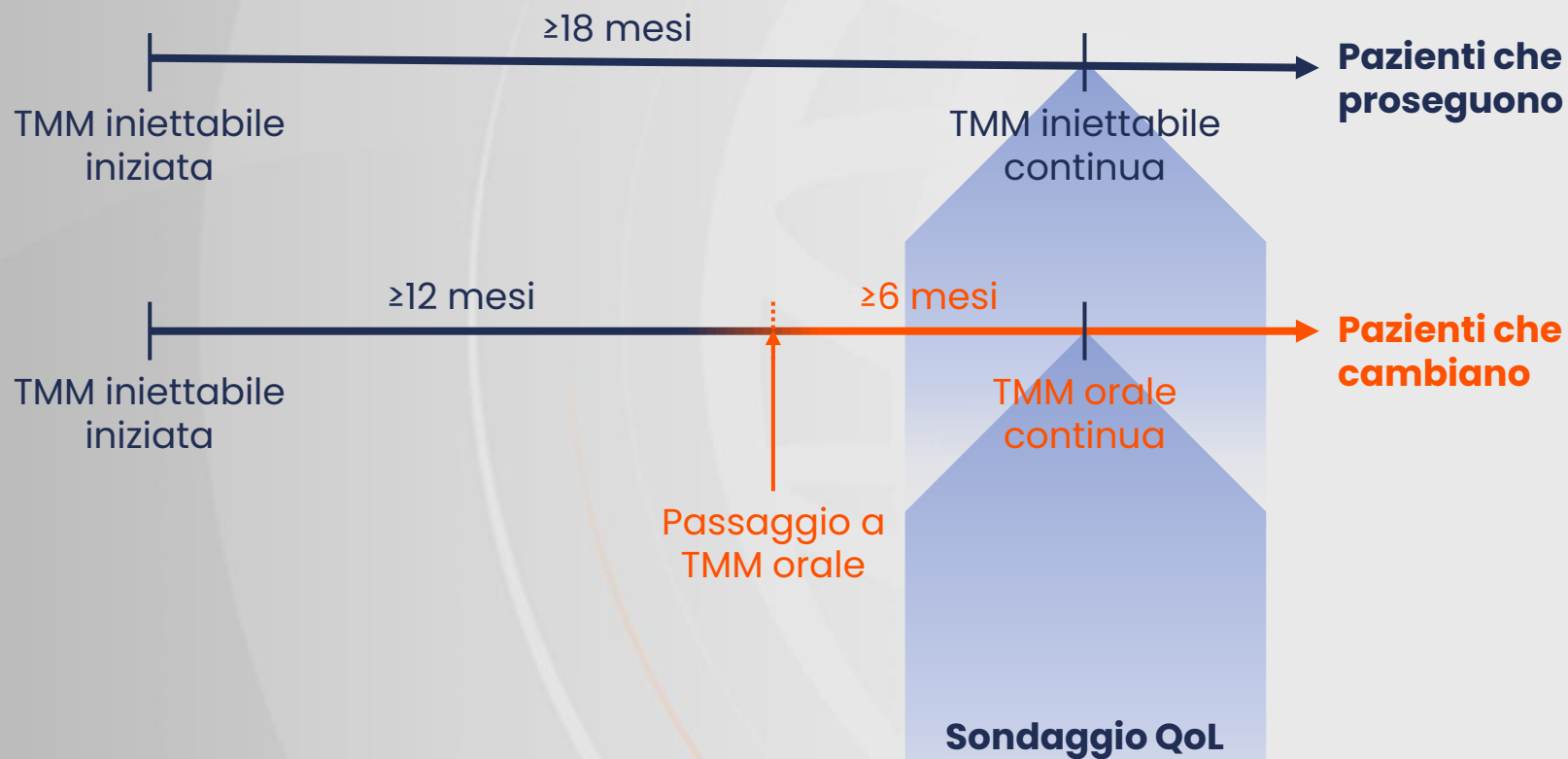
Ocrelizumab: Neuro-QoL



Passaggio da TMM iniettabili a TMM orali

Dati da pazienti con SM recidivante: Progettazione dello studio

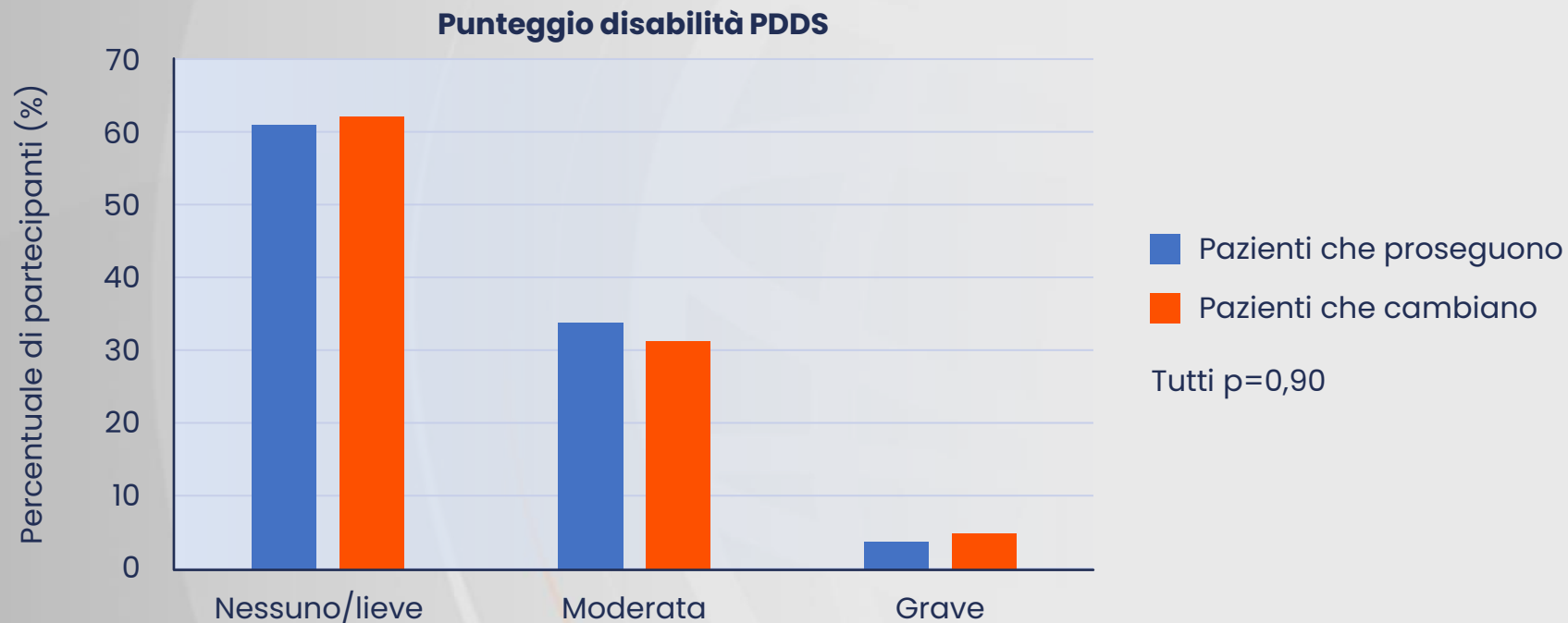
Pacific Northwest SM Registry



Passaggio da TMM iniettabili a TMM orali

Dati da pazienti con SM recidivante: Progettazione dello studio

Pacific Northwest SM Registry

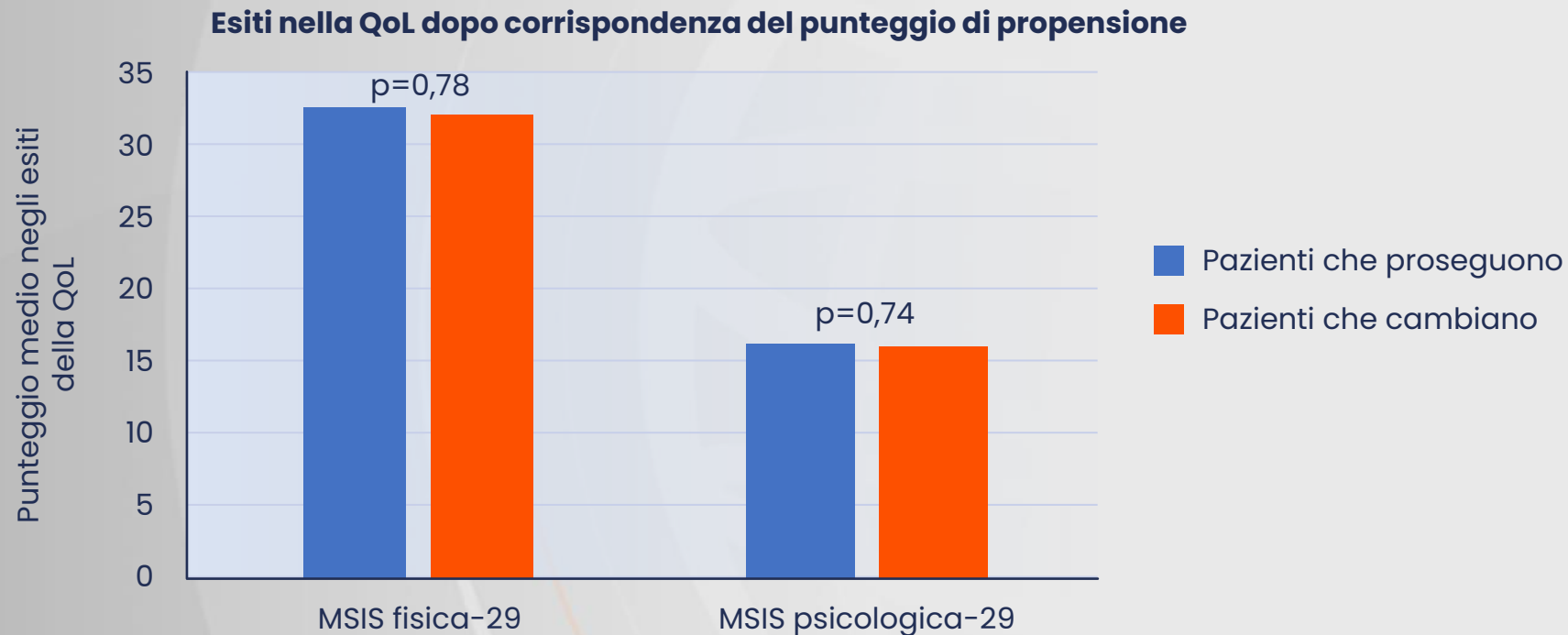


Nessuna differenza significativa nella **disabilità autosegnalata** tra i partecipanti che sono passati a una TMM orale e quelli hanno mantenuto il farmaco iniettabile

Passaggio da TMM iniettabili a TMM orali

Dati da pazienti con SM recidivante: Progettazione dello studio

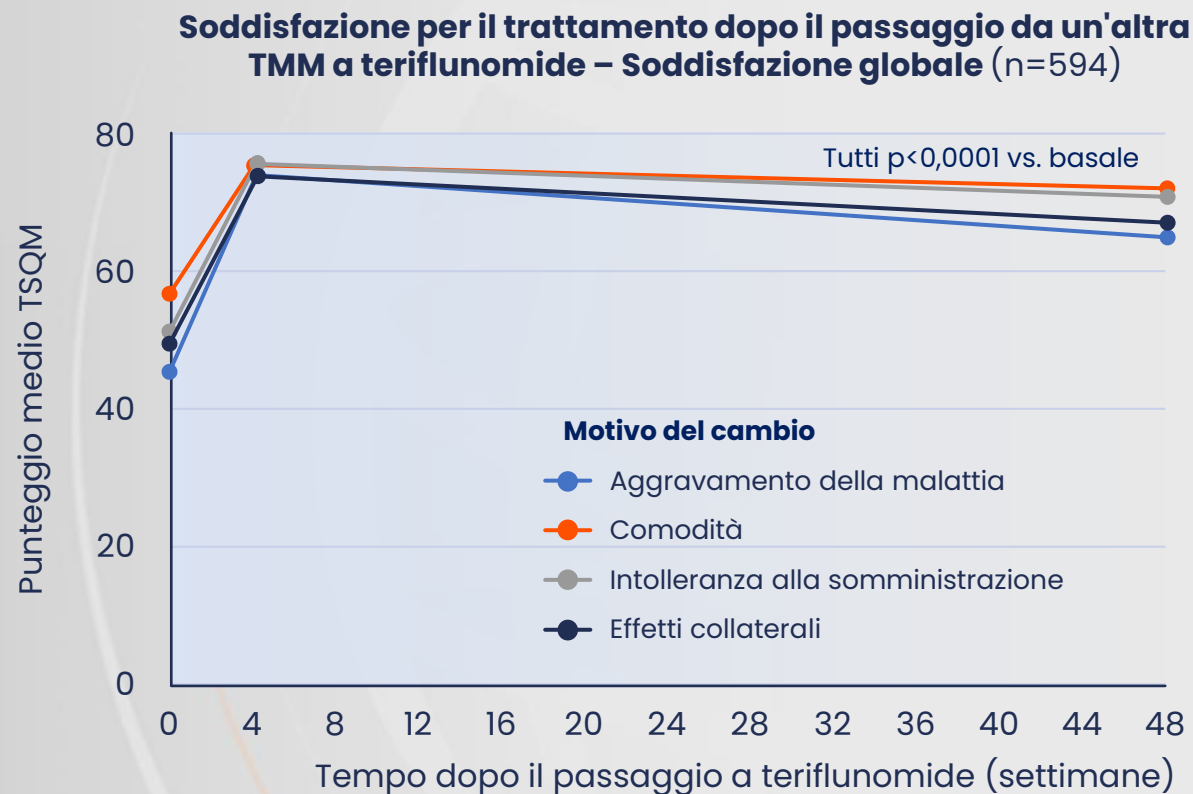
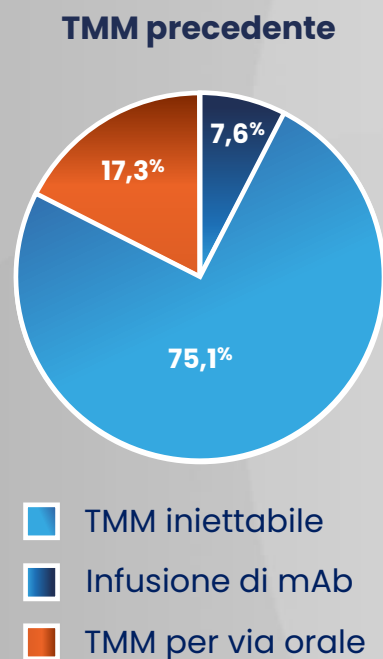
Pacific Northwest SM Registry



Nessuna differenza significativa negli indicatori **fisici e psicologici di QoL** tra i partecipanti che sono passati a una TMM orale e quelli che hanno mantenuto il farmaco iniettabile

Soddisfazione del trattamento con TMM orali

Studio Teri-PRO (fase IV)



Miglioramenti **significativi nei punteggi di soddisfazione per il trattamento** dopo il passaggio a teriflunomide, indipendentemente dal motivo del cambiamento

Peso della fatica nella sclerosi multipla

La fatica ha un impatto notevole sulla vita dei pazienti

37-78%

Prevalenza della fatica nei
pazienti affetti da SM



**Aumento della disoccupazione e
della sottoccupazione**



Aumento delle assenze dal lavoro



Aumento delle limitazioni fisiche

Cause della fatica nella SM

Fatica primaria

- Nessuna causa apparente
- Specifico dell'SM

Fatica secondaria

- Conseguenza di un'altra condizione, anche se correlata alla SM

Causa secondaria	Indicatori clinici di allarme
Depressione	Disturbi del sonno/dell'alimentazione, cattivo umore, tristezza
Disturbi del sonno	Sonnolenza eccessiva, sintomi clinici dell'ansia, apnea notturna, obesità
Effetti collaterali dei farmaci	Recente avvio di un nuovo farmaco/dose incrementata di farmaco esistente
Dolore, spasmi muscolari	Dolore o aumento del tono muscolare durante la visita
Disfunzione della vescica	Nicturia

Monitoraggio della fatica nella SM

Misurazioni auto-dichiarate convalidate della fatica

**Fatigue Severity Scale
(FSS)¹**

**MS-Specific
Fatigue Severity Scale
(MS-FSS)¹**

**Modified Fatigue Impact
Scale (MFIS)¹**

**Visual Analogue Scale
(VAS)¹**

Neuro-QoL²

**Fatigue Symptom and
Impact Questionnaire –
Relapsing Remitting MS
(FSIQ-RMS)³**

Gestione della fatica nella sclerosi multipla

Terapie non farmacologiche¹

- Programma di gestione della fatica
- Periodi di riposo programmati
- Allenamento in acqua
- Tecniche di raffreddamento
- Compromessi sul lavoro
- Dispositivi assistivi
- Dispositivi elettromagnetici ad impulsi
- Interventi di conservazione dell'energia
- Interventi psicologici

Terapie farmacologiche^{2,3}

Spesso combinate con antidepressivi:

- Amantadina
- Modafinil
- Armodafinil
- Anfetamina
- Metilfenidato

Gestione della fatica nella sclerosi multipla



Gestione della fatica nella sclerosi multipla

Impatto delle TMM sulla fatica: Ocrelizumab

- n=98 pazienti con SM recidiva
- N=32 pazienti con SM progressiva
- Ocrelizumab per 12 mesi
- Esiti segnalati dal paziente (Neuro-QoL)

Riduzione significativa del punteggio autosegnalato della fatica rispetto al basale a 12 mesi



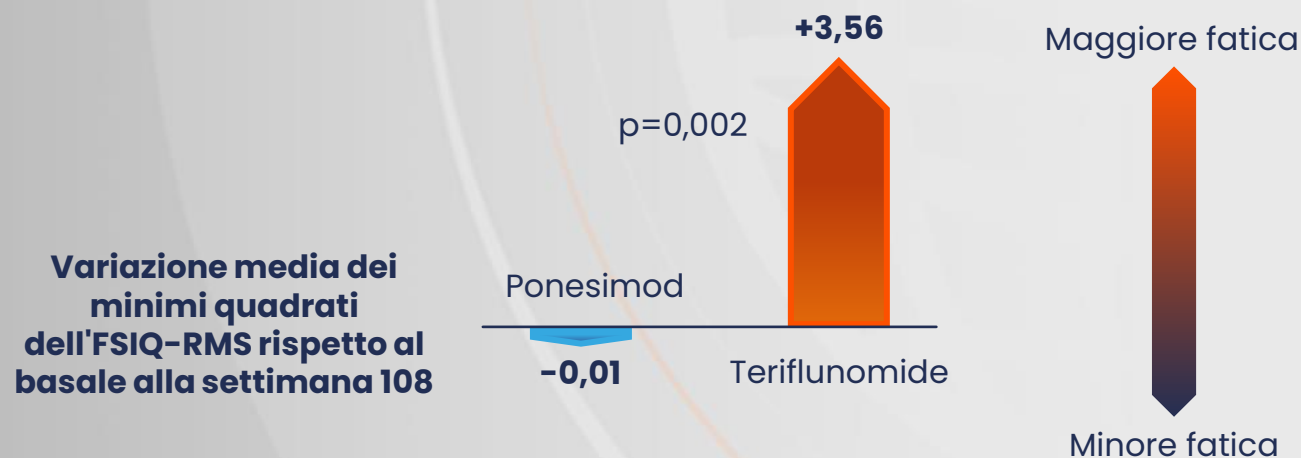
Gestione della fatica nella sclerosi multipla

Impatto delle TMM sulla fatica: Ponesimod

Comparatore attivo, RCT superiorità teriflunomide con ponesimod

- N=1.133 pazienti con SM recidivante
- Randomizzato da 1:1 a ponesimod o teriflunomide
- Punteggio FSIQ-RMS alla settimana 108

Miglioramento significativo della fatica associata alla SM con ponesimod vs teriflunomide



Conclusioni

QoL è una considerazione importante nella scelta delle strategie di gestione della malattia; il peso della SM sui pazienti include sintomi meno visibili come la fatica

È essenziale adottare strategie di trattamento per alleviare l'impatto della malattia sulla vita dei pazienti riducendo fatica e depressione

Il passaggio da una TMM iniettabile a una TMM orale riduce i sintomi con un regime più gestibile

Come cambierà la pratica nel prossimo futuro per i pazienti con SM recidivante sulla base dei nuovi dati clinici?

TMM approvate per la SM recidivante

Terapie iniettabili e anticorpi monoclonali: Tempistiche delle approvazioni



SM, sclerosi multipla; TMM, terapie modificanti la malattia.

US Food and Drug Administration. Cronologia dell'approvazione per tutti i farmaci. Disponibile su: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm (consultato in data 17 marzo 2022).

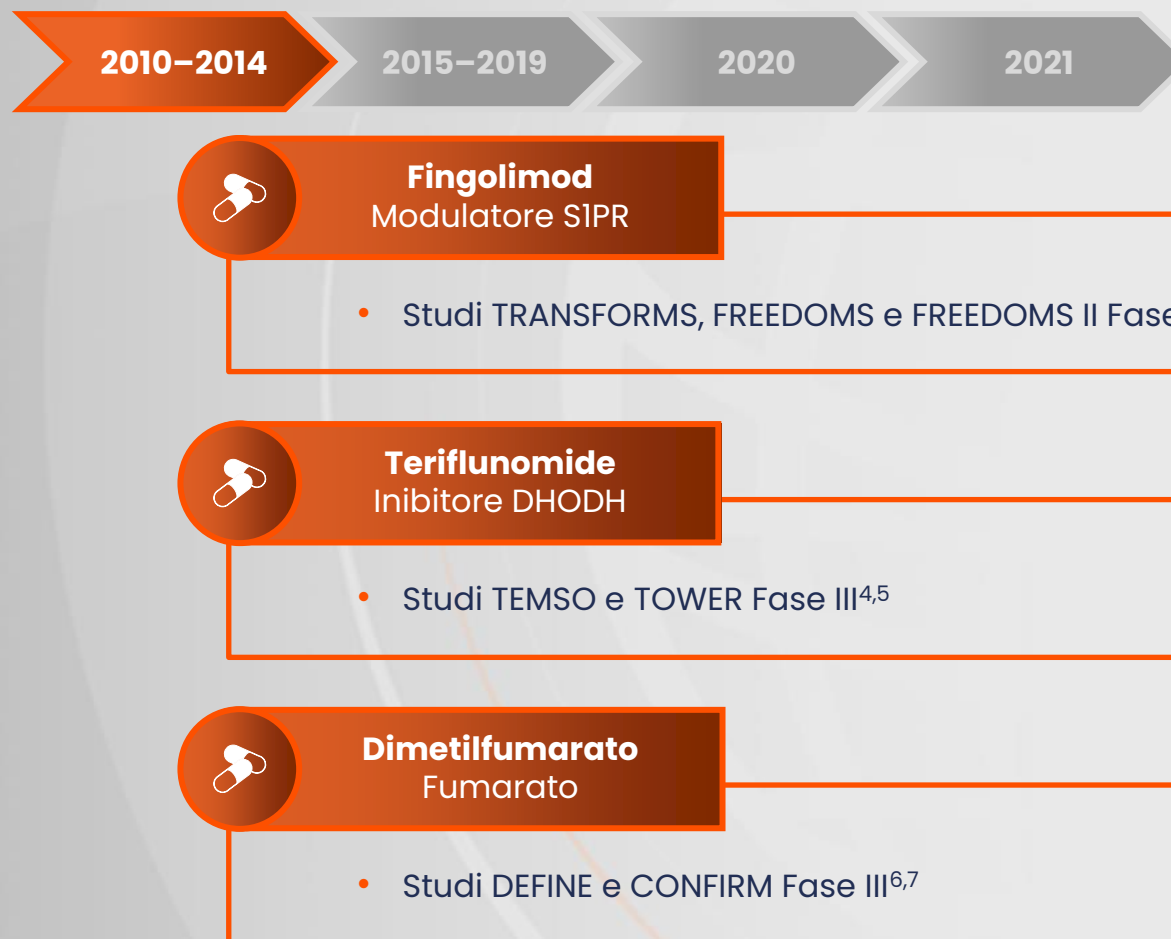
TMM approvate per la SM recidivante

TMM per via orale: Tempistiche delle approvazioni e studi cardine



TMM approvate per la SM recidivante

TMM per via orale: Tempistiche delle approvazioni e studi cardine



DHODH, diidroorotato deidrogenasi; S1PR, recettore della sfingosina-1-fosfato; SM, sclerosi multipla; TMM, terapie modificanti la malattia.

1. Cohen JA, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:402-15; 2. Kappos L, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401; 3. Calabresi PA, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13:545-56;
4. O'Connor P, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1293-303; 5. Confavreux C, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13:247-56; 6. Gold R, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-107;
7. Fox RJ, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-97.

TMM approvate per la SM recidivante

TMM per via orale: Tempistiche delle approvazioni e studi cardine



TMM approvate per la SM recidivante

TMM per via orale: Tempistiche delle approvazioni e studi cardine



Diroximel fumarato Fumarato

- I risultati intermedi dello studio EVOLVE-MS-1 di fase III hanno confermato la sicurezza e l'efficacia nella SM recidivante-remittente recentemente diagnosticata e nei pazienti precedentemente trattati con IFN o GA¹
- Lo studio Evolution-MS-2 di fase III ha dimostrato un profilo di tollerabilità gastrointestinale migliorato del diroximel fumarato rispetto al DMF²
- La transizione al diroximel fumarato da GA, IFN o DMF è una strategia di trattamento ragionevole³

TMM approvate per la SM recidivante

TMM per via orale: Tempistiche delle approvazioni e studi cardine



Monometil fumarato Fumarato

- L'approvazione è stata basata su dati clinici relativi al dimetil fumarato dopo che la bioequivalenza è stata dimostrata nello Studio BLS-11-104

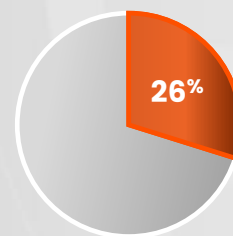
TMM approvate per la SM recidivante

TMM per via orale: Tempistiche delle approvazioni e studi cardine

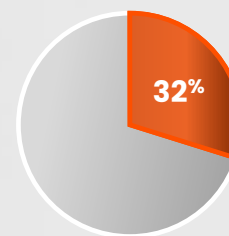


Siponimod Modulatore S1PR

- Studio EXPAND di fase III nella SM secondaria progressiva (N=1.651)
- Numero significativamente inferiore di pazienti ricevanti siponimod con CDP a 3 mesi vs placebo (HR 0,79, CI 95% 0,65-0,95; RRR 21%; p=0,013)



Siponimod
(n=1.096)



Placebo
(n=545)

- Il profilo di sicurezza era simile a quello di altri modulatori S1PR

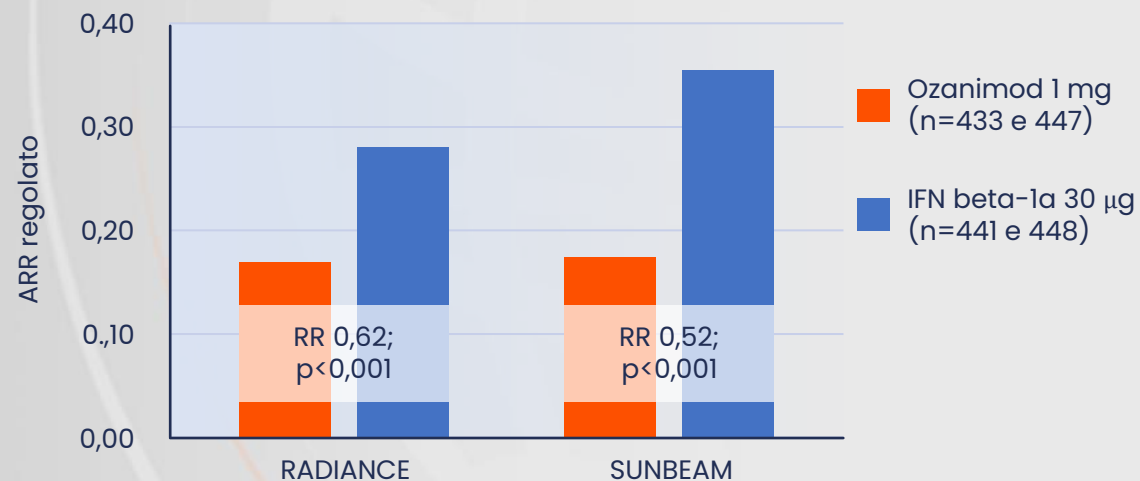
TMM approvate per la SM recidivante

TMM per via orale: Tempistiche delle approvazioni e studi cardine



Ozanimod Modulatore S1PR

- Studi di RADIANCE and SUNBEAM Fase III^{1,2}



- Un numero maggiore di partecipanti ai gruppi IFN beta-1a rispetto ai gruppi ozanimod ha presentato TEAE con conseguente interruzione del trattamento

TMM approvate per la SM recidivante

TMM per via orale: Tempistiche di approvazioni e studi cardine



Ponesimod Modulatore S1PR

- Studio di superiorità OPTIMUM di fase III con teriflunomide



- Il profilo di sicurezza era simile a quello di altri modulatori S1PR

Nuovi approcci terapeutici nella SM

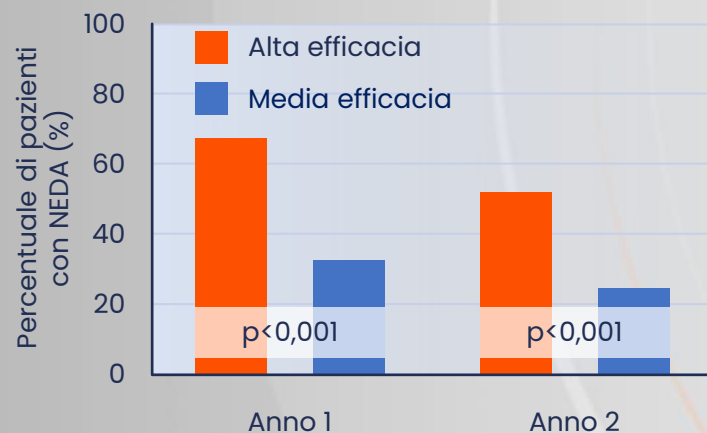
TMM ad alta e media efficacia

TMM ad alta efficacia^{1,2}

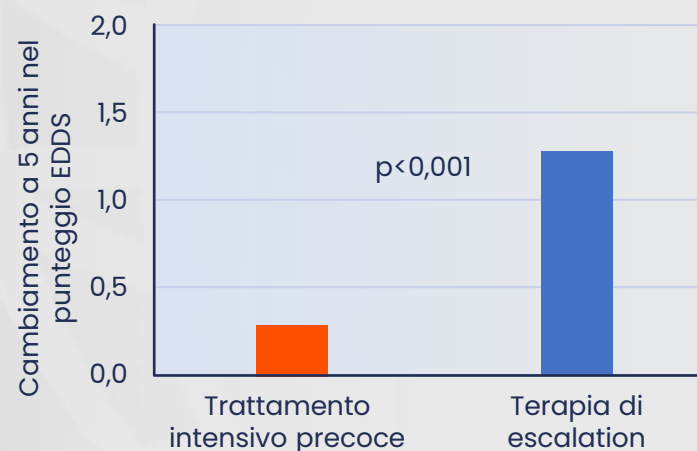
- Alemtuzumab
- Natalizumab
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Cladribina

TMM a media efficacia¹

- Dimetilfumarato
- Glatiramer acetato
- Interferone beta
- Teriflunomide
- Modulatore SIPR



NEDA all'anno 1 e 2 era molto più probabile nei pazienti che ricevevano TMM ad alta efficacia vs quelli che ricevevano TMM a efficacia moderata³



Il cambiamento a 5 anni nel punteggio EDSS è stato significativamente inferiore nel gruppo di trattamento intensivo precoce rispetto a quelli che hanno ricevuto la terapia di escalation⁴

Nuovi approcci terapeutici nella SM

Terapia intensiva precoce vs. terapia di escalation: RCT

TREAT-MS (NCT03500328)



N=900
adulti con SMRR



Endpoint primario

- Tempo alla progressione prolungata della disabilità (EDSS+)

Completamento primario stimato : 2024

DELIVERY-MS (NCT03535298)



N=800
adulti con SMRR



Endpoint primario

- Perdita di volume cerebrale al mese 36

Completamento primario stimato : 2025

Studi clinici in corso con TMM per la SM recidivante

Nuove TMM: Studi clinici in corso rispetto alla teriflunomide

	Agente	Studio	MoA
	Ublituximab (anti-CD20)	<ul style="list-style-type: none">Fase III ULTIMATE 1 (NCT03277261)Fase III ULTIMATE 2 (NCT03277248)Studio completato	<ul style="list-style-type: none">Deplezione dei linfociti B¹
	Tolebrutinib (inibitore di BTK)	<ul style="list-style-type: none">GEMINI 1 Fase III (NCT04410978)GEMINI 2 Fase III (NCT04410991)Completamento stimato dello studio: 2023	<ul style="list-style-type: none">Modulazione di linfociti B, macrofagi e microglia²
	Evobrutinib (inibitore di BTK)	<ul style="list-style-type: none">evolutionRMS 1 Fase III (NCT04338022)evolutionRMS 2 Fase III (NCT04338061)Completamento stimato dello studio: 2023	
	Fenebrutinib (inibitore BTK)	<ul style="list-style-type: none">FENhance 1 Fase III (NCT04586023)FENhance 2 Fase III (NCT04586010)Completamento stimato dello studio: 2025	

BTK, Tirosina chinasi di Bruton; MoA, meccanismo d'azione; SM, sclerosi multipla; TMM, terapie modificanti la malattia.

È possibile accedere agli studi clinici su [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) utilizzando l'identificativo dello studio.

1. Roach CA, et al. *Front Neurol.* 2021;11:595547; 2. Dolgin E. *Nature Biotech.* 2021;39:3-5.

Conclusioni

La gestione della SM recidivante è diventata sempre più complessa con l'emergere di nuove TMM

Le TMM orali stanno diventando un'opzione sempre più importante per i pazienti con SM recidivante

Sono necessarie nuove opzioni di trattamento per la SM recidivante, poiché la maggior parte dei pazienti richiederà più di una TMM nel corso della vita

Le nuove classi di farmaci per la SM offrono diverse opzioni di trattamento per soddisfare le esigenze dei vari pazienti