

**Personalizzazione del trattamento a lungo termine e dell'assistenza nella sclerosi multipla attiva: evoluzione delle opzioni di sequenziamento terapeutico per rispondere ai bisogni insoddisfatti**

# 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 o USF Health*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*

# Discussione tra:



**Dr Ide Smets**

Erasmus MC Hospital  
MS Center ErasMS  
Rotterdam, Paesi Bassi



**Dr Ruth Dobson**

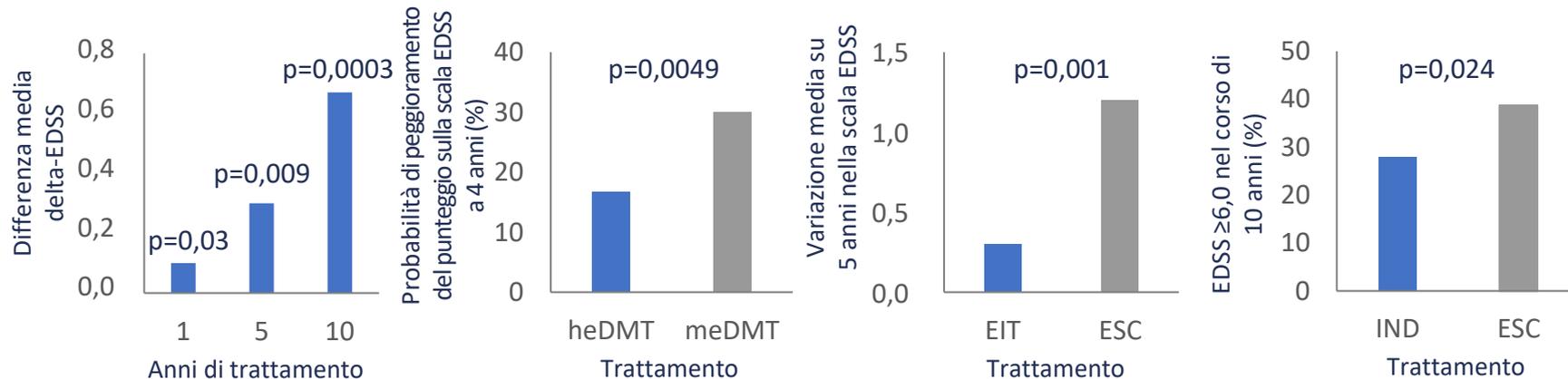
Preventive Neurology Unit  
Queen Mary University of London  
Regno Unito

*Fattori che guidano l'uso delle DMT ad alta efficacia nella gestione della sclerosi multipla attiva*

Dr Ide Smets



# Le DMT ad alta efficacia sono più efficaci nel ritardare la progressione della malattia



- Alta efficacia (EIT) vs approccio di escalation<sup>1</sup>
- RRMS (N=2.702)
- DMT iniziale ad alta efficacia vs di media efficacia<sup>\*2</sup>
- MS (N=388)
- Approccio ad alta efficacia (EIT) vs escalation<sup>3</sup>
- MS (N=592)
- Alta efficacia (IND) vs approccio escalation<sup>+4</sup>
- RRMS (N=150)

\*Le DMT di media efficacia sono state definite come interferone-β, teriflunomide, dimetil fumarato o glatiramer acetato; <sup>1</sup>l'immunosoppressione di induzione è stata definita come immunosoppressione per via endovenosa (mitoxantrone o ciclofosfamide), seguita o meno da trattamenti di mantenimento. DMT, terapia modificante la malattia; EDSS, scala di invalidità espansa; EIT, trattamento intensivo precoce; ESC, escalation a DMT di maggiore efficacia; heDMT, DMT ad alta efficacia; IND, induzione; meDMT, DMT di media efficacia; MS, sclerosi multipla; RRMS, MS recidivante-remittente.

1. Iaffaldano P, et al. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211019574; 2. Buron MD, et al. *Neurology.* 2020;95:e1041–51; 3. Harding K, et al. *JAMA Neurol.* 2019;76:536–41; 4. Prosperini L, et al. *Neurotherapeutics.* 2020;17:994–1004.

# Fattori per l'avvio delle DMT ad alta efficacia<sup>1-6</sup>



## Caratteristiche del paziente

- Età
- Sesso
- Pianificazione della famiglia
- Aderenza prevista
- Preferenza personale



## Comorbilità esistenti

- La comorbilità diminuisce la probabilità di avviare la DMT



## Effetti collaterali

- Devono essere prese in considerazione le misure di monitoraggio



## Accessibilità

- Costo della terapia e possibilità di rimborso

DMT, terapia modificante la malattia.

1. Wiendl H, et al. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211039648; 2. Montalban X, et al. *Mult Scler.* 2018;24:96-120; 3. Rae-Grant A, et al. *Neurology.* 2018;90:777-88; 4. Fillipi M, et al. *J Neurol.* 2022;269:5382-94; 5. Del Río-Muñoz B, et al. *J Neurosci Nurs.* 2022;54:220-5; 6. Zhang T, et al. *Neurology.* 2016;86:1287-95.

*Approcci attuali e considerazioni di sicurezza attinenti al cambio di DMT e al relativo sequenziamento nella sclerosi multipla*

Dr Ide Smets



# Linee guida in caso di ripresa dell'attività di malattia o di risposta inadeguata all'attuale DMT



## MSTCG<sup>1</sup>

- Determinanti dell'insufficienza del trattamento:
  - $\geq 3$  nuove lesioni T2 e 1 recidiva  
OPPURE
  - $\geq 2$  recidive negli ultimi 6–12 mesi\*
- Dopo l'avvio delle DMT ad alta efficacia:
  - Una scansione MRI cerebrale dovrebbe essere eseguita ogni anno



## AAN<sup>2</sup>

- Determinanti dell'insufficienza del trattamento (negli ultimi 12 mesi):
  - $\geq 1$  recidiva
  - $\geq 2$  nuove lesioni rilevate da MRI
  - Incremento della disabilità
- Prima dell'interruzione del natalizumab:
  - I pazienti devono conoscere i rischi (ad es. aumento del rischio di recidiva entro 6 mesi)

Prendere una decisione informata sul cambio di DMT è complesso  
– il giudizio del medico e le preferenze del paziente sono fondamentali<sup>1,2</sup>

\*Indipendente dall'attività di MRI.

AAN, American Academy of Neurology; DMT, terapia modificante la malattia; MRI, imaging a risonanza magnetica; MSTCG, gruppo di consenso sulla terapia per la sclerosi multipla.

1. Wiendl H, et al. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211039648; 2. Rae-Grant A, et al. *Neurology.* 2018;90:777–88.

# Dati reali: cambiare DMT in caso di scarsa tollerabilità o risposta inadeguata



- Studio osservazionale su pazienti con RRMS (N=2.954)
- Rischio di cambiamento per mancanza di efficacia di altre DMT vs interferoni
  - Fingolimod (HR=0,50; p=0,009)
  - Natalizumab (HR=0,13; p<0,001)
  - Dimetilfumarato (HR=0,60; p=0,037)
  - Teriflunomide (HR=0,21; p=0,031)

*Approcci necessari per sostenere le donne in età fertile che convivono con la sclerosi multipla attraverso la pianificazione familiare e non solo*

Dr Ide Smets



# Linee guida per l'uso delle DMT in gravidanza



## MSTCG<sup>1</sup>

- Sono approvati solo gli interferoni e il glatiramer acetato
- In caso di malattia altamente attiva, il controllo dell'attività della malattia deve essere prioritario e si consiglia di rimandare un concepimento programmato
- Per le gravidanze in pazienti con malattia altamente attiva, il natalizumab può essere somministrato fino alla 32a settimana
- L'uso delle DMT può essere ripreso dopo il parto, tenendo conto dei requisiti e delle restrizioni durante l'allattamento



## AAN<sup>2</sup>

- Interrompere l'uso della DMT prima del concepimento per le gravidanze programmate, a meno che il rischio di attività della malattia durante la gravidanza non superi il rischio associato alla DMT specifica durante la gravidanza
- Le DMT non devono essere avviate durante la gravidanza a meno che il rischio di attività della malattia durante la gravidanza sia superiore al rischio associato alla DMT specifica durante la gravidanza

# Dati reali: esposizione alle DMT in gravidanza

DMT	Esposizione durante il primo trimestre	Esposizione durante la gravidanza	Rischio di rebound
<b>Ofatumumab</b>	Dati limitati (n=30) con nessuna anomalia congenita segnalata in 17 nati vivi	Nessun dato	Nessuno
<b>Natalizumab</b>	Probabilmente nessun aumento del rischio di aborto spontaneo o anomalia congenita (n>500)	Anomalie ematologiche in <60 neonati	Sì
<b>Glatiramer acetato</b>	Nessuna associazione con esiti negativi della gravidanza (n>2.500)	Nessuna associazione con esiti negativi della gravidanza (n>100)	Nessuno
<b>Interferone beta</b>	Nessuna associazione con esiti negativi della gravidanza (n>2.500)	Nessuna associazione con esiti negativi della gravidanza (n<100)	Nessuno

# Dati reali: esposizione alle DMT in gravidanza

DMT	Esposizione durante il primo trimestre	Esposizione durante la gravidanza	Rischio di rebound
<b>Immuno-modulatori*</b>	Potenziale aumento dell'aborto spontaneo con teriflunomide e cladribina	Dati limitati	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dati limitati</li><li>• Casi segnalati al di fuori della gravidanza con teriflunomide</li></ul>
<b>Modulatori del recettore S1P</b>	Sospetto aumento del rischio di anomalie congenite (dati limitati)	Dati limitati	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fingolimod: Sì</li><li>• Nessun dato per altri agenti</li></ul>
<b>Anticorpi anti-CD20</b>	Improbabile aumento del rischio di aborto spontaneo o anomalie congenite	Probabile rischio per cellule B ridotte conteggio in neonati	Nessuno

Questi agenti non sono raccomandati durante la gravidanza dall'EMA e dall'FDA

\*Teriflunomide, cladribina, dimetilfumarato e diroximel fumarato.

DMT, terapia modificante la malattia; EMA, agenzia europea per i medicinali; FDA, Food and Drug Administration; S1P, sfingosina 1-fosfato.

Krysko KM, et al. *Lancet Neurol.* 2023;22:350–66.