

Perspetiva especializada sobre a melhoria dos resultados dos doentes na recidiva de EM: das atuais terapias orais modificadoras da doença às opções terapêuticas emergentes



Prof. Patricia K Coyle
Professora de Neurologia,
MS Comprehensive Care Center,
Stony Brook University Hospital,
Stony Brook, NY, EUA

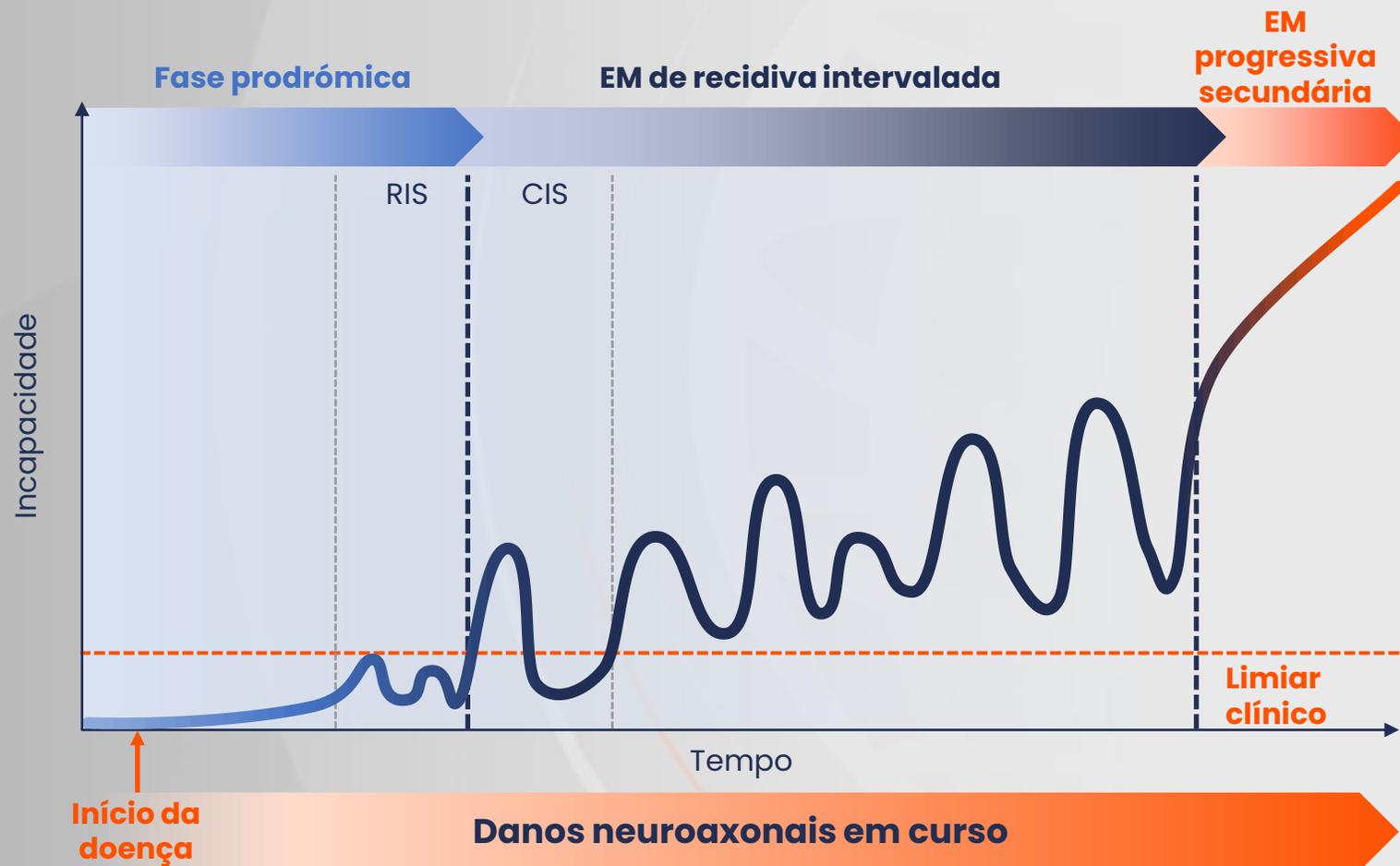
Renúncia de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados poderão ser debatidos pelo corpo docente; estas situações poderão refletir o estatuto de homologação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente que faz esta apresentação foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME® a garantir que revela tais referências feitas relativamente à utilização não rotulada ou não aprovada*
- *A USF Health e a touchIME® não endossam nem sugerem implicitamente a utilização de produtos ou utilizações não aprovados em virtude da menção de tais produtos ou utilizações nas suas atividades*
- *A USF Health e a touchIME® não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

**Gestão otimizada da recidiva de EM:
como são utilizadas as TMD na prática clínica?**

Recidiva de EM: jornada do doente

Da doença pré-clínica à doença progressiva^{1,2}



CIS, síndrome clinicamente isolada; EM, esclerose múltipla; NfL, neurofilamento de cadeia leve; RIS, síndrome radiologicamente isolada; RM, ressonância magnética.

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

Recidiva de EM: jornada do doente

Da doença pré-clínica à doença progressiva^{1,2}

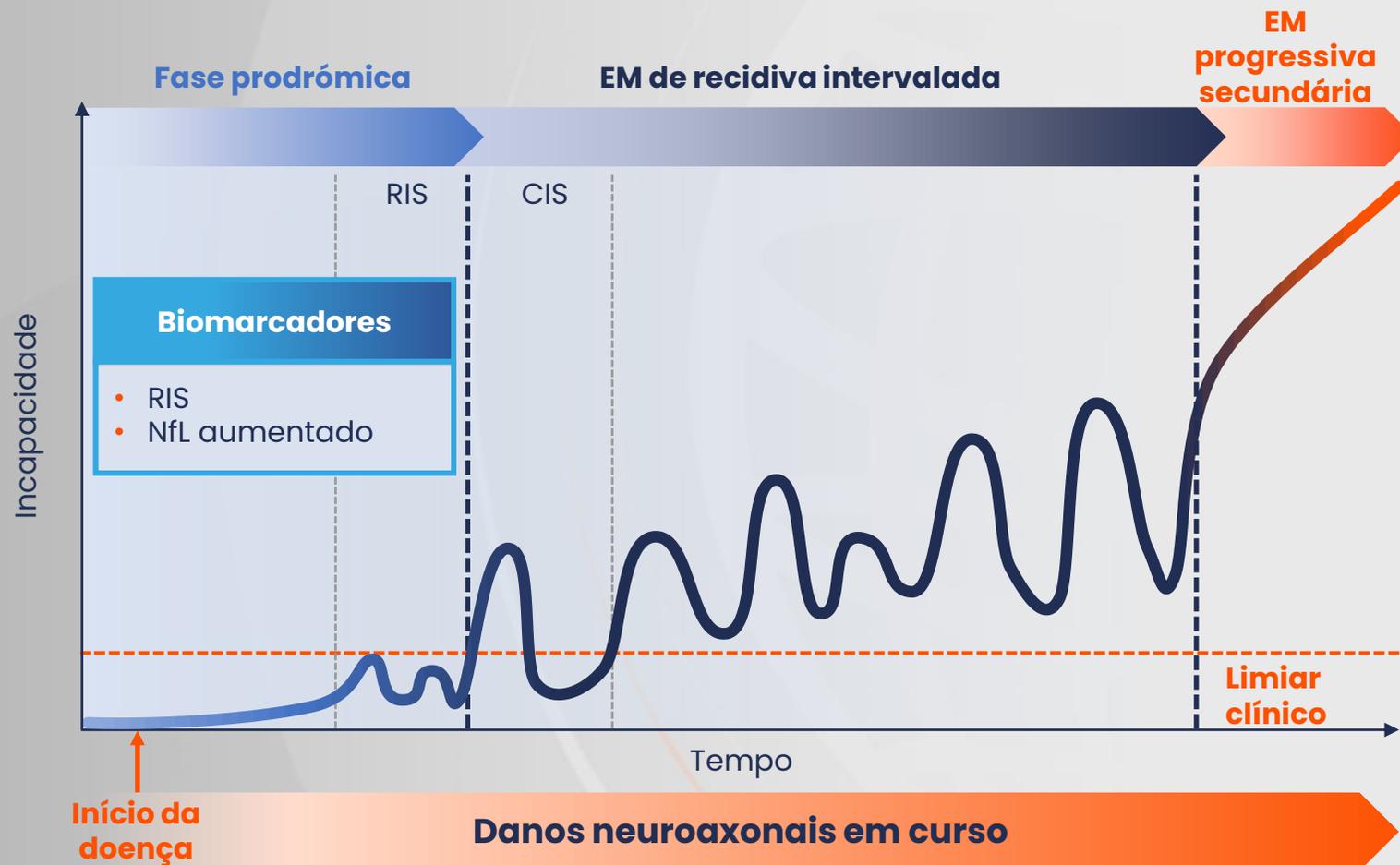


CIS, síndrome clinicamente isolada; EM, esclerose múltipla; NfL, neurofilamento de cadeia leve; RIS, síndrome radiologicamente isolada; RM, ressonância magnética.

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

Recidiva de EM: jornada do doente

Da doença pré-clínica à doença progressiva^{1,2}

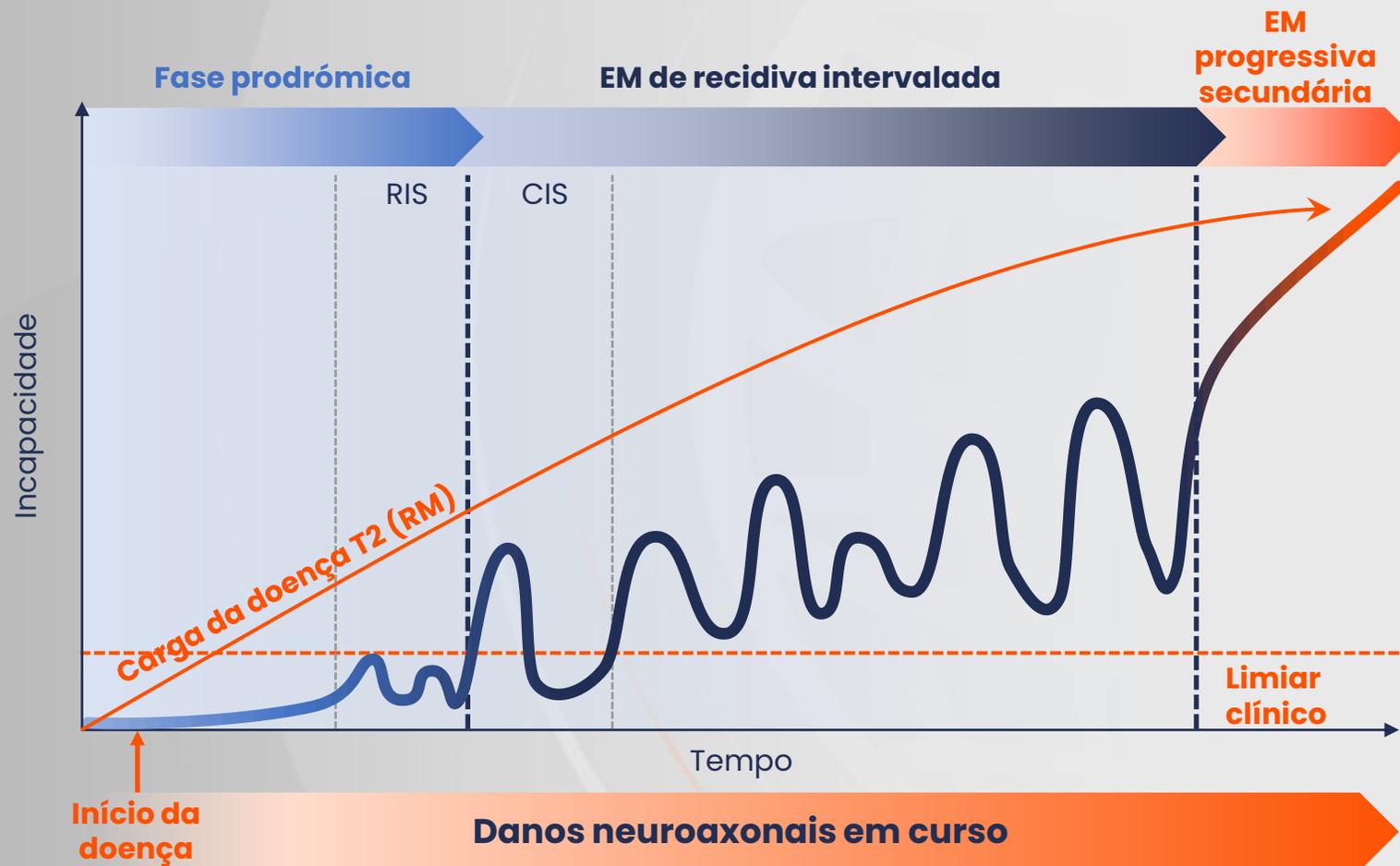


CIS, síndrome clinicamente isolada; EM, esclerose múltipla; NfL, neurofilamento de cadeia leve; RIS, síndrome radiologicamente isolada; RM, ressonância magnética.

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

Recidiva de EM: jornada do doente

Da doença pré-clínica à doença progressiva^{1,2}

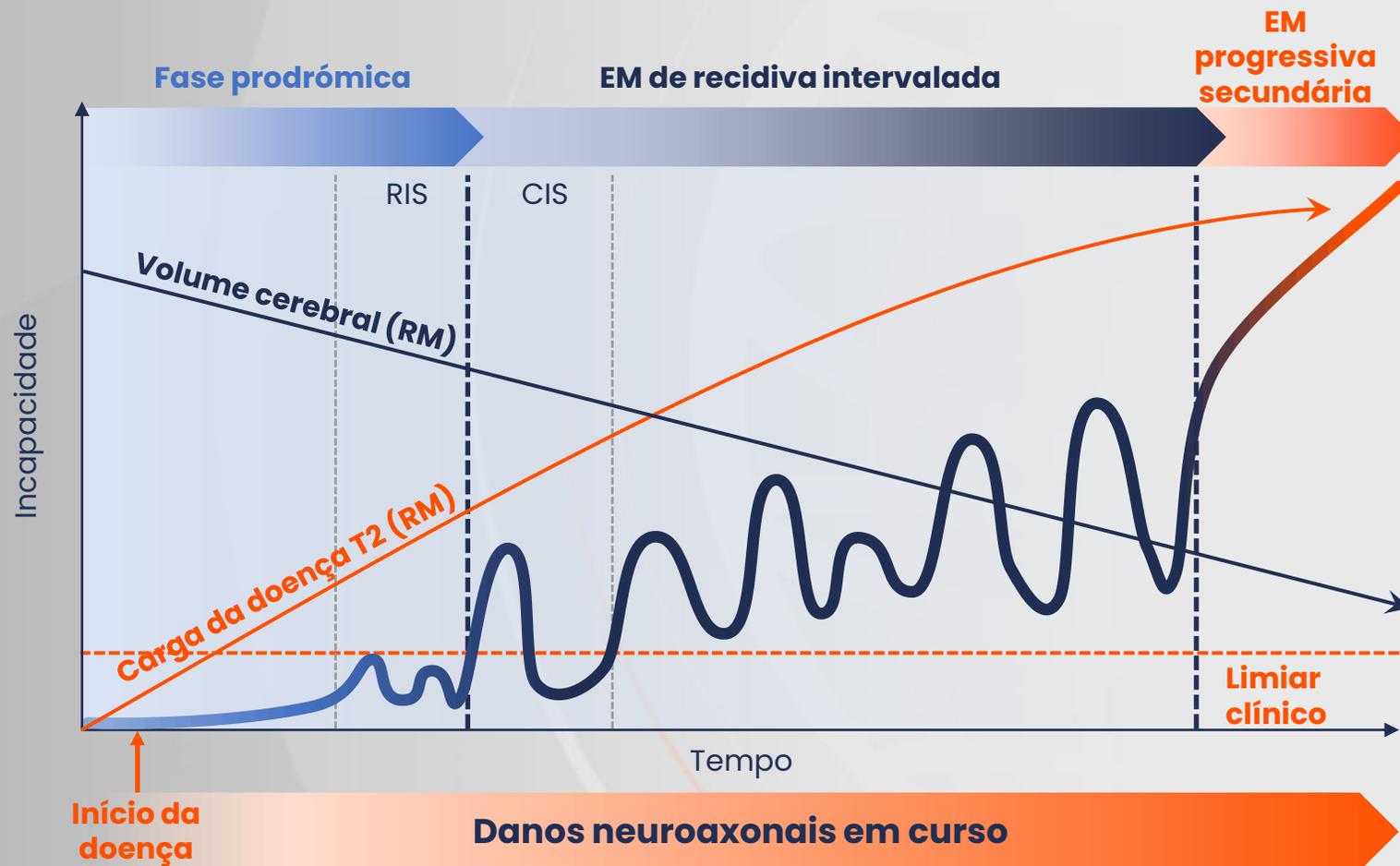


CIS, síndrome clinicamente isolada; EM, esclerose múltipla; NfL, neurofilamento de cadeia leve; RIS, síndrome radiologicamente isolada; RM, ressonância magnética.

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

Recidiva de EM: jornada do doente

Da doença pré-clínica à doença progressiva^{1,2}

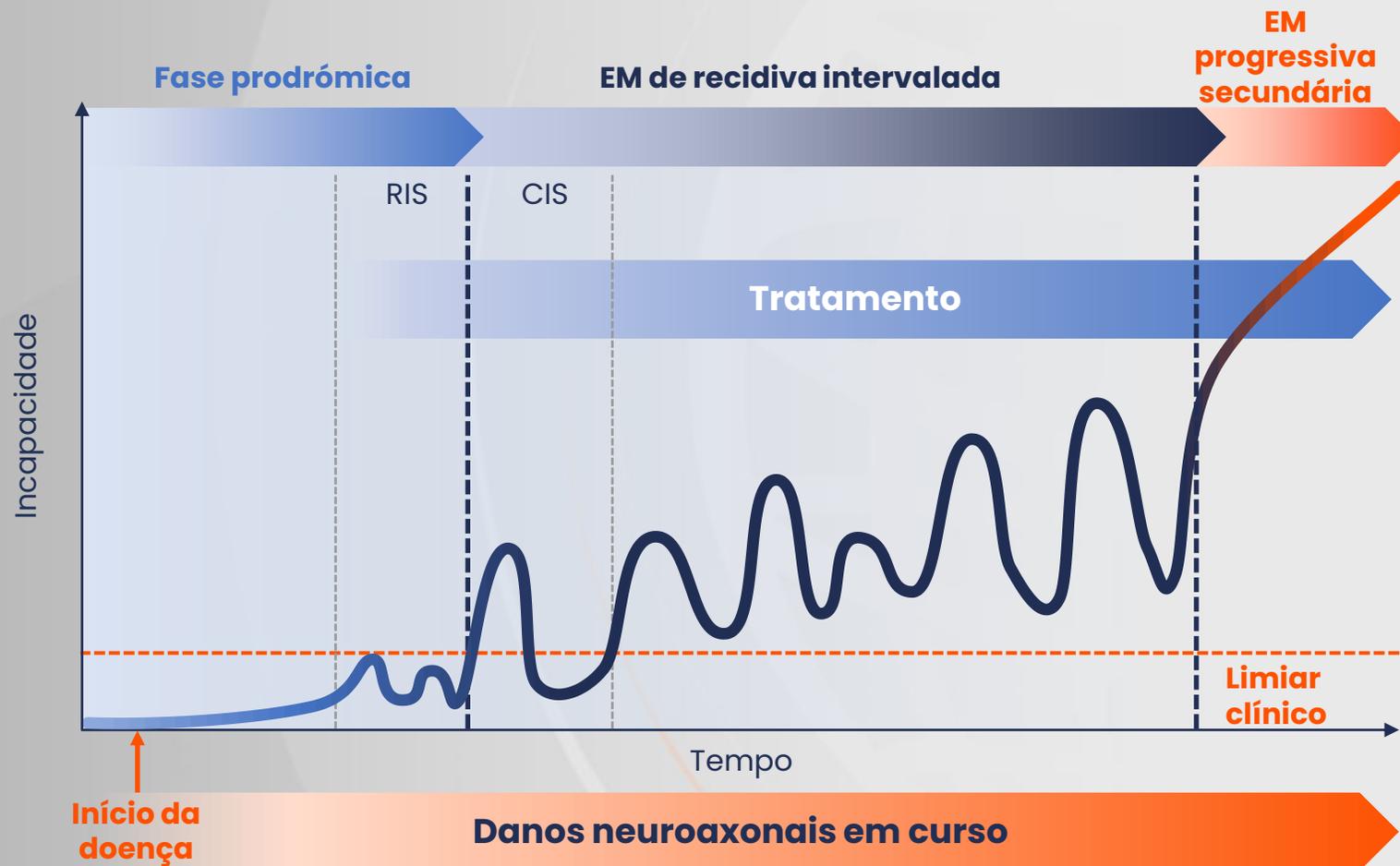


CIS, síndrome clinicamente isolada; EM, esclerose múltipla; NfL, neurofilamento de cadeia leve; RIS, síndrome radiologicamente isolada; RM, ressonância magnética.

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

Recidiva de EM: jornada do doente

Da doença pré-clínica à doença progressiva^{1,2}



CIS, síndrome clinicamente isolada; EM, esclerose múltipla; NfL, neurofilamento de cadeia leve; RIS, síndrome radiologicamente isolada; RM, ressonância magnética.

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

TMD aprovadas para recidiva de EM

Um resumo das metas e classes terapêuticas disponíveis



Imunomoduladores injetáveis¹

- Interferões beta
- Acetato de glatirâmero



Perfusões de anticorpos monoclonais¹

- **Anti-CD20:** ocrelizumab, ofatumumab e rituximab
- **Anti-CD52:** alemtuzumab
- **Anti- α 4 β 1-integrina:** natalizumab



Terapias orais^{1,2}

- **Moduladores S1PR:**
 - **Primeira geração:** fingolimod²
 - **Segunda geração:** ozanimod, siponimod e ponesimod²
- **Fumaratos:** fumarato de dimetilo, fumarato de diroximel, fumarato de monometilo
- **Inibidor da diidroorotato desidrogenase:** teriflunomida
- **Análogo de purina:** cladribina

Gestão da recidiva de EM

Objetivos de tratamento e estratificação do risco

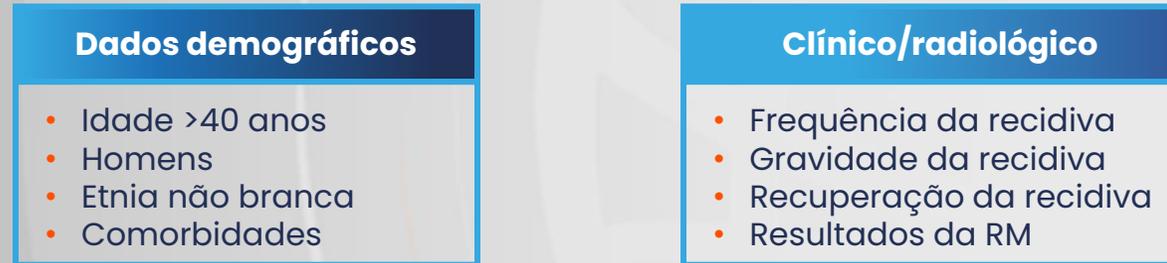


Gestão da recidiva de EM

Objetivos de tratamento e estratificação do risco



Fatores de risco prognósticos



Gestão da recidiva de EM

Considerações para selecionar TMD



Gestão da recidiva de EM

Abordagens de tratamento de escalonamento vs. indução de eficácia elevada



Escalonamento

- TMD de eficácia moderada com perfil de segurança de risco mais baixo

vs.

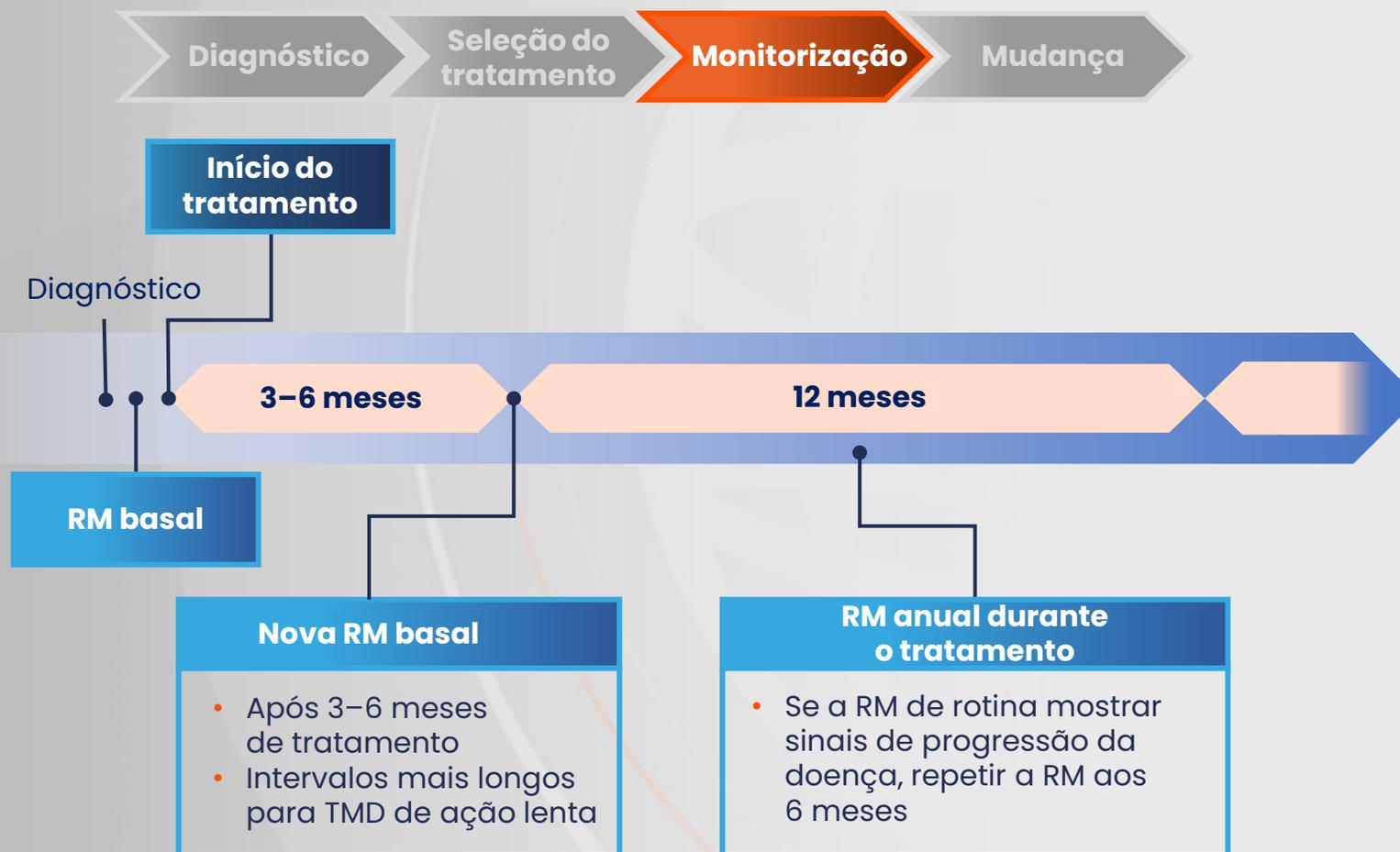
Indução de eficácia elevada

- TMD de eficácia elevada com perfil de segurança de risco mais elevado

As evidências estão a acumular-se para uma janela de oportunidade terapêutica no início do curso da doença para maximizar os resultados a longo prazo

Gestão da recidiva de EM

Monitorização da atividade da doença após o início da TMD



Gestão da recidiva de EM

Eventos adversos



Gestão da recidiva de EM

Eventos adversos



 **Imunomoduladores injetáveis**

 **Perfusões de anticorpos monoclonais**

 **Terapias orais**

- **Interferão beta^{1,2}**
 - Reações no local da injeção
 - Sintomas de gripe
 - Disfunção hepática assintomática^{1,2}
- **Acetato de glatirâmero³**
 - Reações no local da injeção
 - Dor no peito
 - Rubor
 - Dispneia
 - Palpitações
 - Ansiedade

Gestão da recidiva de EM

Eventos adversos



Imunomoduladores
injetáveis



Perfusões de
anticorpos
monoclonais



Terapias orais

- **Anti- α 4-integrina
Natalizumab^{1,2}**
 - Reações no local da perfusão
 - Dor de cabeça
 - Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- **Anti-CD52
Alemtuzumab^{3,4}**
 - Reações no local da perfusão
 - Infecções
 - Doenças autoimunes
- **Anti-CD20
Ocrelizumab^{5,6}**
 - Reações no local da perfusão
 - Infecções
 - Neutropenia
- **Ofatumumab^{7,8}**
 - Reações no local da injeção
 - Infecções

EM, esclerose múltipla; EMA, Agência Europeia de Medicamentos; FDA, US Food and Drug Administration; PI, informação sobre prescrição; SmPC, resumo das características do medicamento.

1. FDA. Natalizumab. PI. 2021; 2. EMA. Natalizumab. SmPC. 2021; 3. FDA. Alemtuzumab. PI. 2022; 4. EMA. Alemtuzumab. SmPC. 2022; 5. FDA. Ocrelizumab. PI. 2020;

6. EMA. Ocrelizumab. SmPC. 2022; 7. FDA. Ofatumumab. PI. 2020; 8. EMA. Ofatumumab. SmPC. 2021;

PI disponível em: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm. SmPC disponível em: www.ema.europa.eu/en/medicines (todos acedidos a 8 de março de 2022).

Gestão da recidiva de EM

Eventos adversos



- **Teriflunomida^{1,2}**
 - Dor de cabeça
 - Hepatotoxicidade
 - Diarreia
 - Alopecia
 - Hipertensão
- **Fumaratos (dimetilo, diroximel, monometilo)³⁻⁷**
 - Sintomas gastrointestinais
 - Rubor
 - Reações na pele

EM, esclerose múltipla; EMA, Agência Europeia de Medicamentos; FDA, US Food and Drug Administration; PI, informação sobre prescrição; SmPC, resumo das características do medicamento.

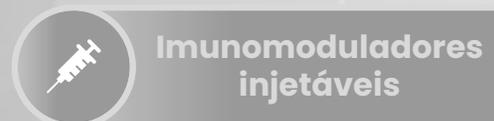
1. FDA. Teriflunomide. PI. 2021; 2. EMA. Teriflunomide. SmPC. 2022; 3. FDA. Dimethyl fumarate. PI. 2022; 4. EMA. Dimethyl fumarate. SmPC. 2022; 5. FDA. Diroximel fumarate. PI. 2021;

6. EMA. Diroximel fumarate. SmPC. 2021; 7. FDA. Monomethyl fumarate. PI. 2020.

PI disponível em: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm. SmPC disponível em: www.ema.europa.eu/en/medicines (todos acedidos a 8 de março de 2022).

Gestão da recidiva de EM

Eventos adversos



- **Moduladores de S1PR de primeira geração**
Fingolimod^{1,2}
 - Gripe
 - Sinusite
 - Bronquite
- **Moduladores de S1PR de segunda geração**
Ozanimod^{3,4}
 - Infecção das vias respiratórias superiores
 - Infecção do trato urinário
 - Elevação da transaminase hepática
 - Hipotensão ortostática**Siponimod^{5,6}**
 - Dor de cabeça
 - Hipertensão
 - Elevação da transaminase hepática**Ponesimod^{7,8}**
 - Infecção das vias respiratórias superiores
 - Elevação da transaminase hepática
 - Hipertensão

EM, esclerose múltipla; EMA, Agência Europeia de Medicamentos; FDA, US Food and Drug Administration; PI, informação sobre prescrição; SmPC, resumo das características do medicamento.

1. FDA. Fingolimod. PI. 2019; 2. EMA. Fingolimod. SmPC. 2021; 3. FDA. Ozanimod. PI. 2020; 4. EMA. Ozanimod. SmPC. 2021; 5. FDA. Siponimod. PI. 2021; 6. EMA. Siponimod. SmPC. 2022;

7. FDA. Ponesimod. PI. 2021; 8. EMA. Ponesimod. SmPC. 2022.

PI disponível em: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm. SmPC disponível em: www.ema.europa.eu/en/medicines (todos acedidos a 8 de março de 2022).

Gestão da recidiva de EM

Eventos adversos



- **Cladribina^{1,2}**
 - Infecção das vias respiratórias superiores
 - Dor de cabeça
 - Linfopenia

Gestão da recidiva de EM

Mudar de terapia na falha do tratamento



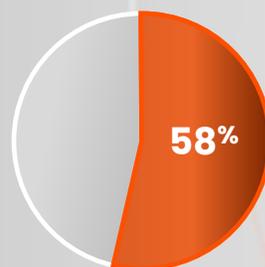
Gestão da recidiva de EM

Determinantes clínicos e do doente para a mudança

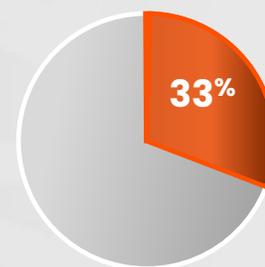


Estudo SWITCH na EM de recidiva intervalada:

- A falta de eficácia e a segurança/tolerabilidade foram identificadas como as principais razões para mudar de terapêutica



Falta de eficácia



Segurança/tolerabilidade

Gestão da recidiva de EM

Determinantes clínicos e do doente para a mudança



Estudo SWITCH na EM de recidiva intervalada:

- Outras razões para mudar ou modificar a terapia incluíam:



Inconveniência



Pedido do doente



Cumprimento



Gravidez



Modo de administração



Cirurgia



Fadiga de injeções



Resultados anómalos nas análises clínicas

Conclusões

As TMD demonstraram eficácia na redução da frequência de recidivas e no controlo dos sintomas da EM

Há um debate sobre se se deve utilizar uma abordagem escalonada ou uma abordagem de eficácia elevada quando se inicia um doente numa TMD

Ao escolher entre uma vasta gama de TMD, os médicos têm de considerar as características individuais do doente, as comorbidades, a atividade da doença, o perfil de segurança do fármaco e a acessibilidade

**Melhorar a QdV dos doentes com recidiva de EM:
como reduzir a carga dos sintomas com TMD**

Carga da EM na QdV

A EM tem uma grande variedade de sintomas comuns¹⁻³

- Défice emocional:
 - Depressão
 - Ansiedade

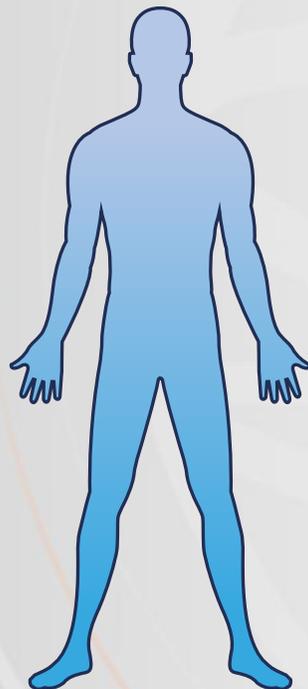
- Problemas de visão:
 - Diplopia
 - Visão turva
 - Dor

- Disfunção intestinal

- Disfunção da bexiga

- Menos comuns:
 - Disfagia
 - Disartria
 - Problemas respiratórios
 - Perda de audição
 - Convulsões
 - Dor de cabeça

- Défice cognitivo



- Problemas sexuais

- Tonturas e vertigens

- Perturbação sensorial
 - Formigueiro
 - Comichão
 - Ardor
 - Dor

- “Abraço da esclerose múltipla”

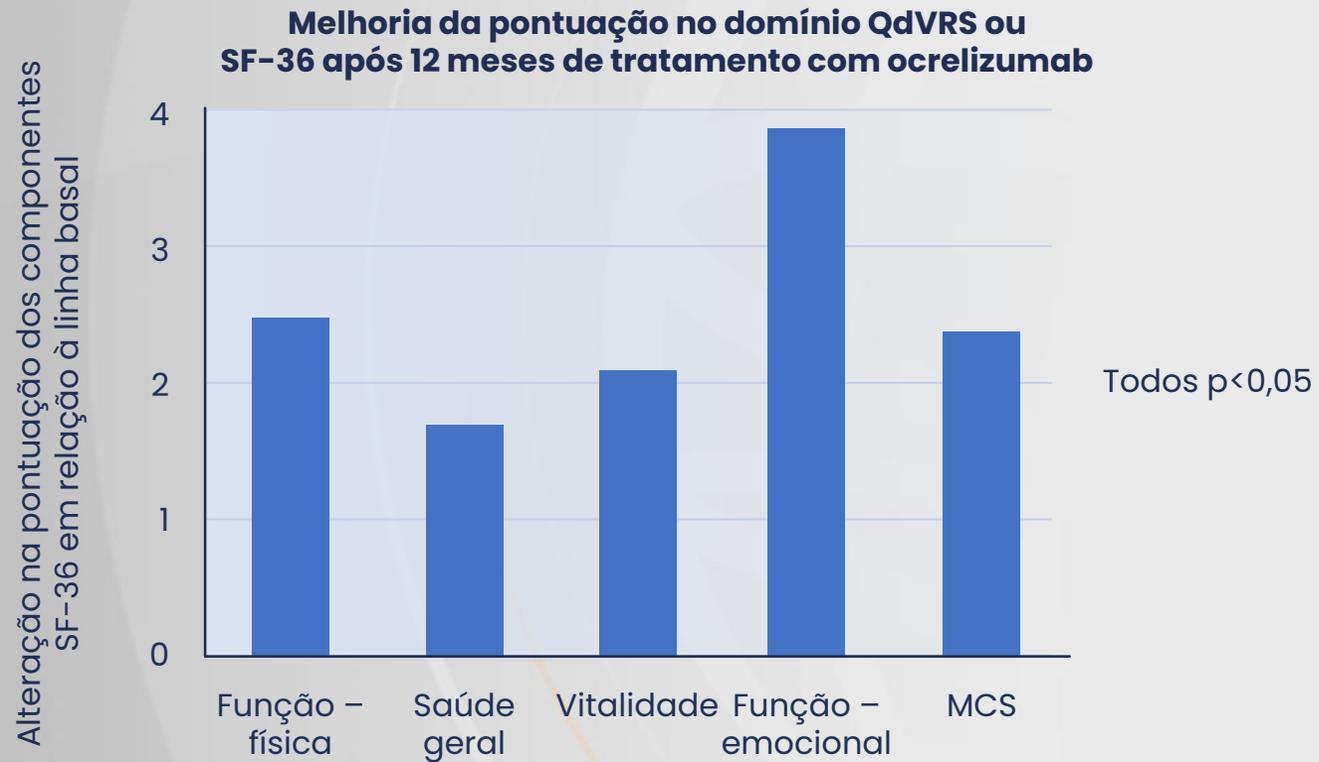
- Fadiga

- Espasticidade

- Dificuldades de locomoção:
 - Fadiga
 - Fraqueza
 - Espasticidade
 - Perda de equilíbrio
 - Tremor

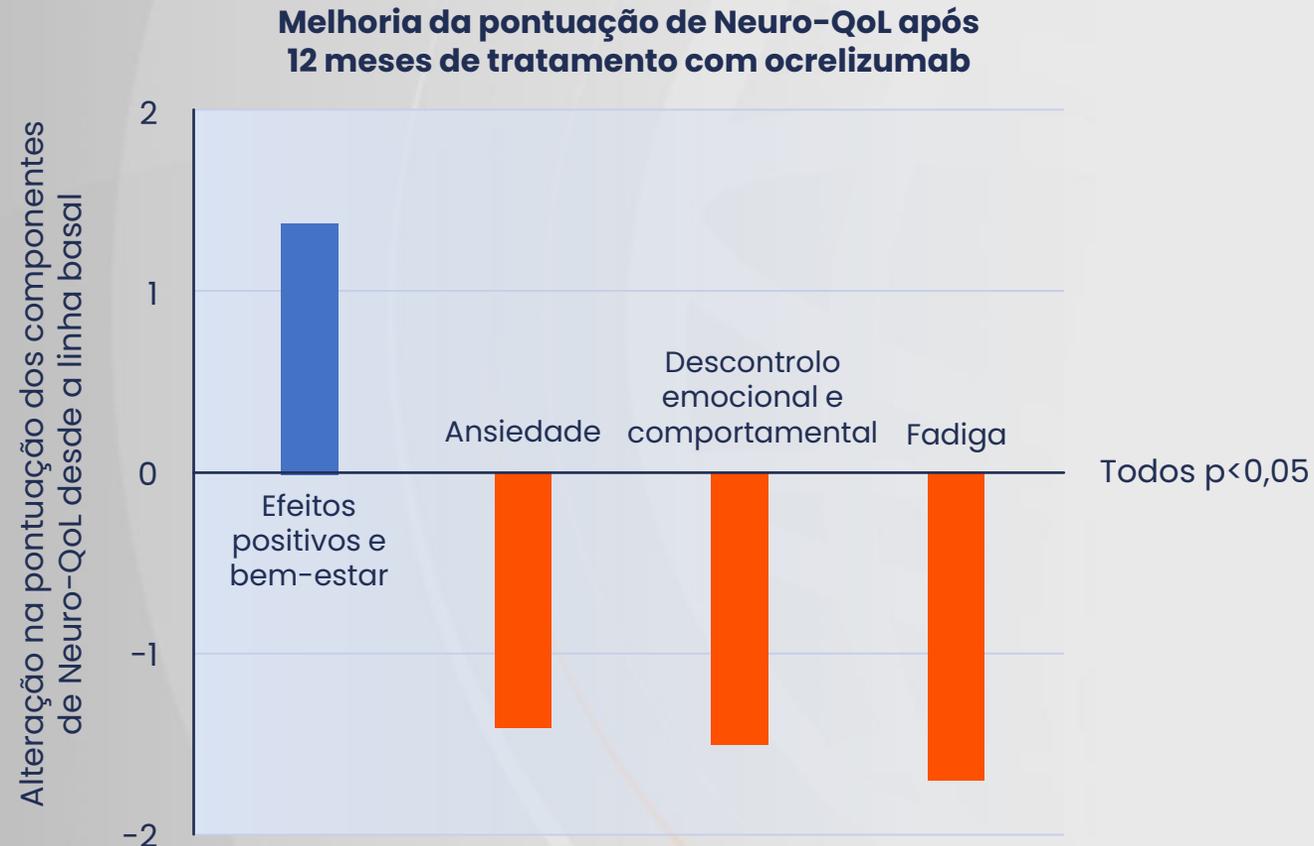
Impacto das TMD nos resultados relatados pelos doentes

Ocrelizumab: QdVRS



Impacto das TMD nos resultados relatados pelos doentes

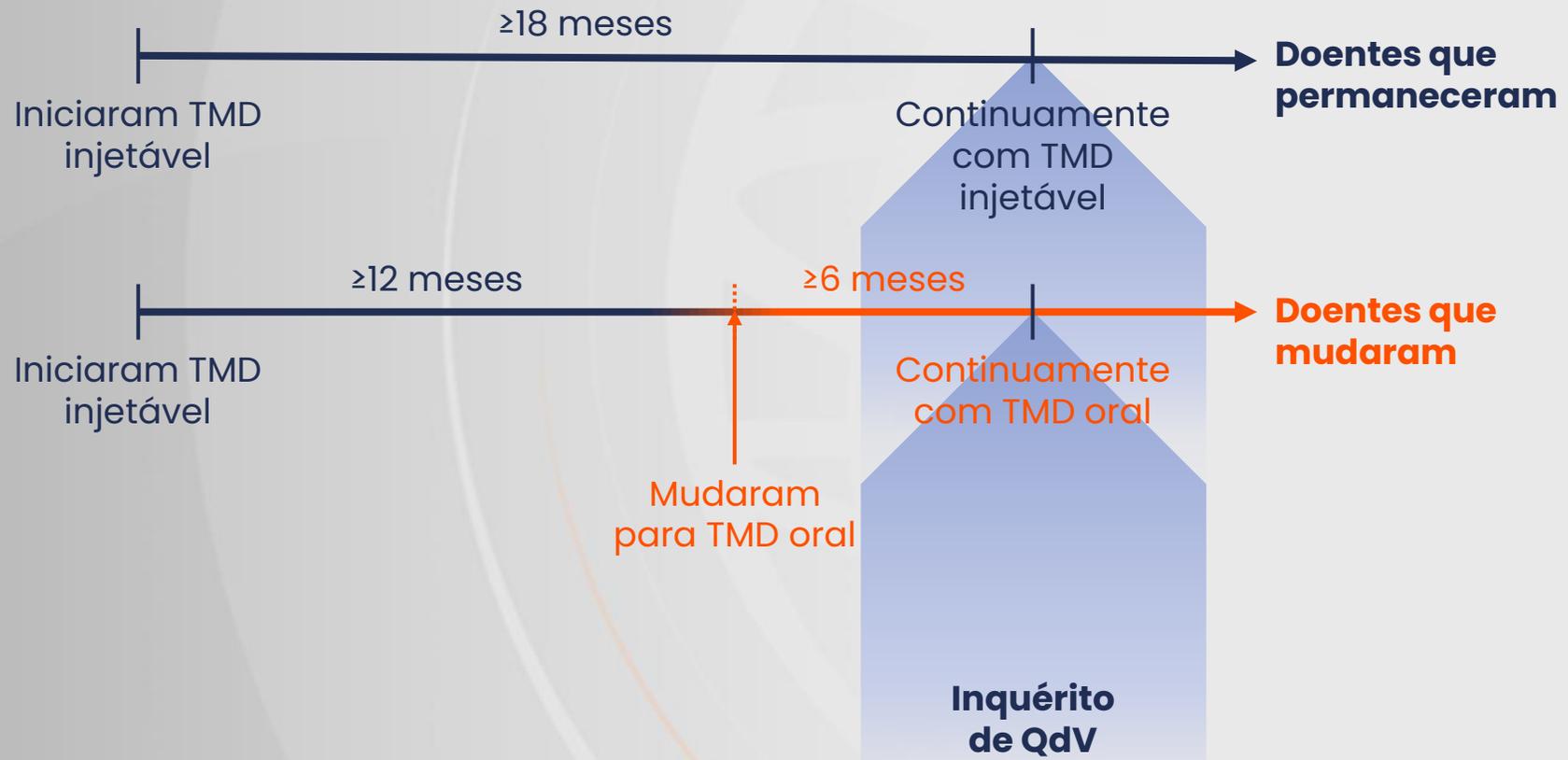
Ocrelizumab: Neuro-QoL



Mudança de TMD injetável para TMD oral

Dados de doentes com recidiva de EM: Desenho do estudo

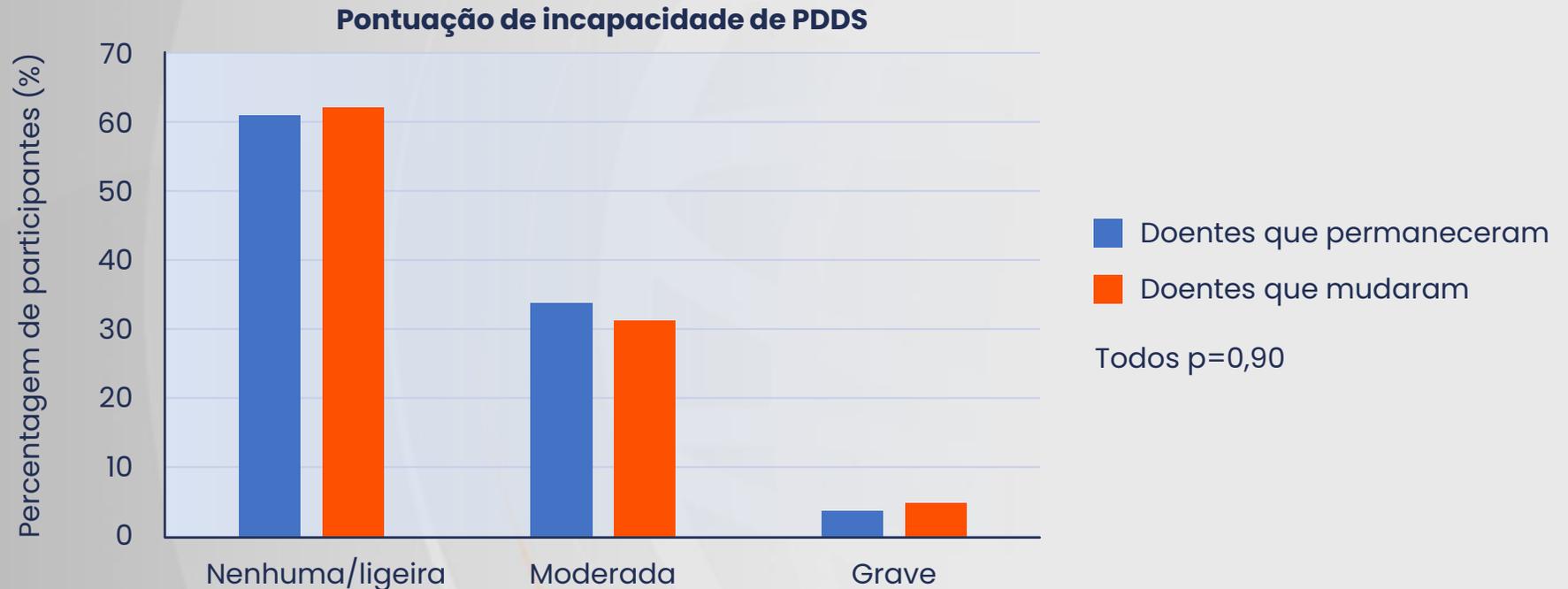
Pacific Northwest MS Registry



Mudança de TMD injetável para TMD oral

Dados de doentes com recidiva de EM: Desenho do estudo

Pacific Northwest MS Registry



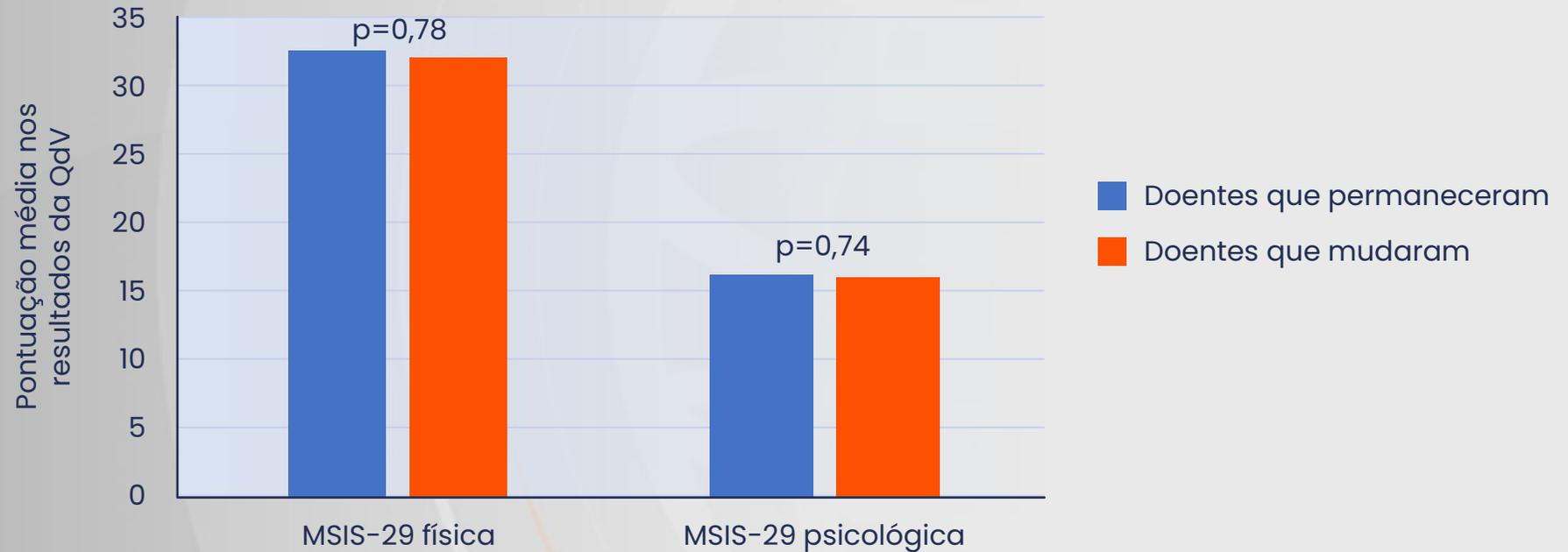
Não há diferença significativa na **incapacidade autorrelatada** entre os participantes que mudaram para uma TMD oral e aqueles que permaneceram com uma TMD injetável

Mudança de TMD injetável para TMD oral

Dados de doentes com recidiva de EM: Desenho do estudo

Pacific Northwest MS Registry

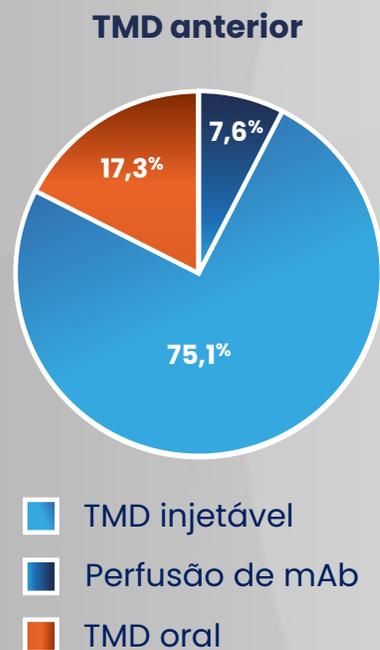
Resultados da QdV após a correspondência da pontuação de propensão



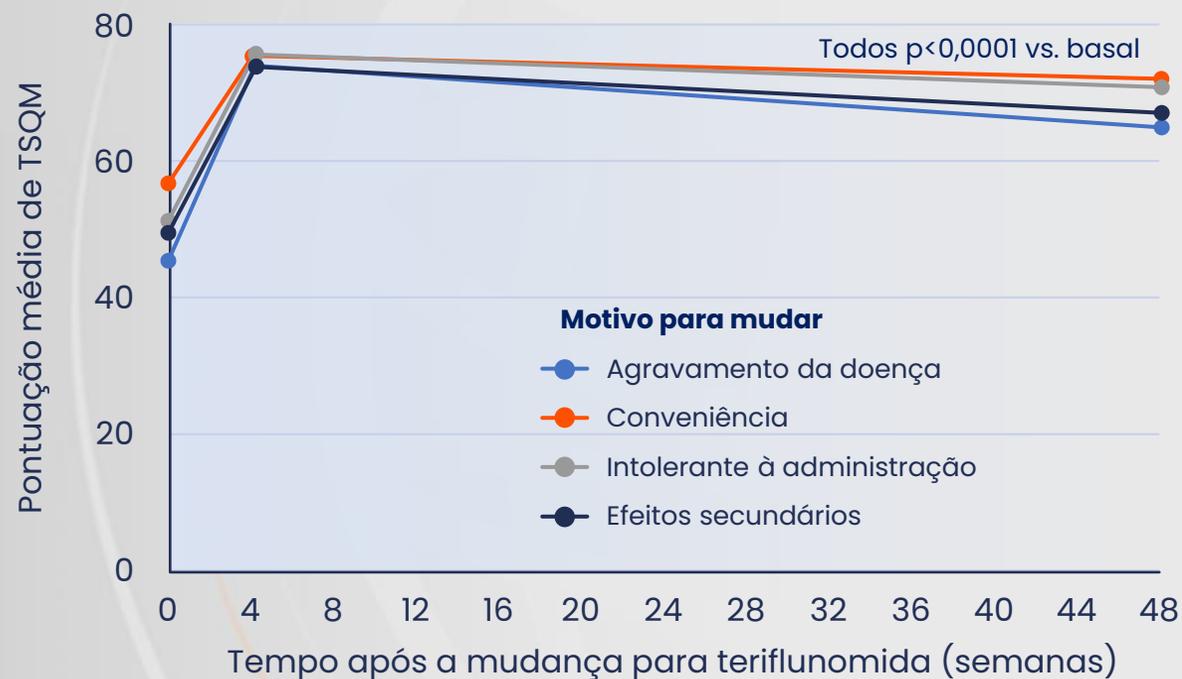
Não há diferença significativa nas **medidas de QdV física e psicológica** entre os participantes que mudaram para uma TMD oral e aqueles que permaneceram com uma TMD injetável

Satisfação do tratamento com TMD oral

Estudo Teri-PRO (fase IV)



Satisfação com o tratamento após a mudança de outra TMD para teriflunomida – Satisfação global (n=594)



Melhorias significativas nas pontuações de satisfação com o tratamento após a mudança para teriflunomida, independentemente do motivo para mudar

Carga da fadiga na EM

A fadiga tem um impacto substancial na vida dos doentes

37–78%

Prevalência da fadiga
em doentes com EM



**Aumento do desemprego
e do subemprego**



Aumento das ausências do trabalho



Maiores limitações físicas

Causas da fadiga na EM

Fadiga primária

- Nenhuma causa aparente
- Específico para a EM

Fadiga secundária

- Consequência de outra doença, mesmo se relacionada com a EM

Causa secundária	Sinais de alerta clínicos
Depressão	Distúrbios alimentares/do sono, desânimo, tristeza
Distúrbios do sono	Sonolência excessiva, características clínicas de ansiedade, apneia do sono, obesidade
Efeitos secundários da medicação	Início recente de novo fármaco/dose aumentada do fármaco existente
Dor, espasmos musculares	Dor ou aumento do tônus muscular durante o exame
Disfunção da bexiga	Noctúria

Monitorização da fadiga na EM

Medidas de fadiga autorrelatadas validadas

**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**

Gestão da fadiga na EM

Terapias não farmacológicas¹

- Programa de gestão da fadiga
- Períodos de repouso programados
- Exercícios aquáticos
- Técnicas de arrefecimento
- Adaptações no trabalho
- Dispositivos de assistência
- Dispositivos eletromagnéticos pulsados
- Intervenções de conservação de energia
- Intervenções psicológicas

Terapias farmacológicas^{2,3}

Frequentemente em combinação com antidepressivos:

- Amantadina
- Modafinil
- Armodafinil
- Anfetamina
- Metilfenidato

Gestão da fadiga na EM



Gestão da fadiga na EM

Impacto das TMD na fadiga: Ocrelizumab

- n=98 doentes com recidiva de EM
- n=32 doentes com EM progressiva
- Ocrelizumab durante 12 meses
- Resultados relatados pelos doentes (Neuro-QoL)

Diminuição significativa na pontuação de fadiga autorrelatada desde a linha basal até aos 12 meses



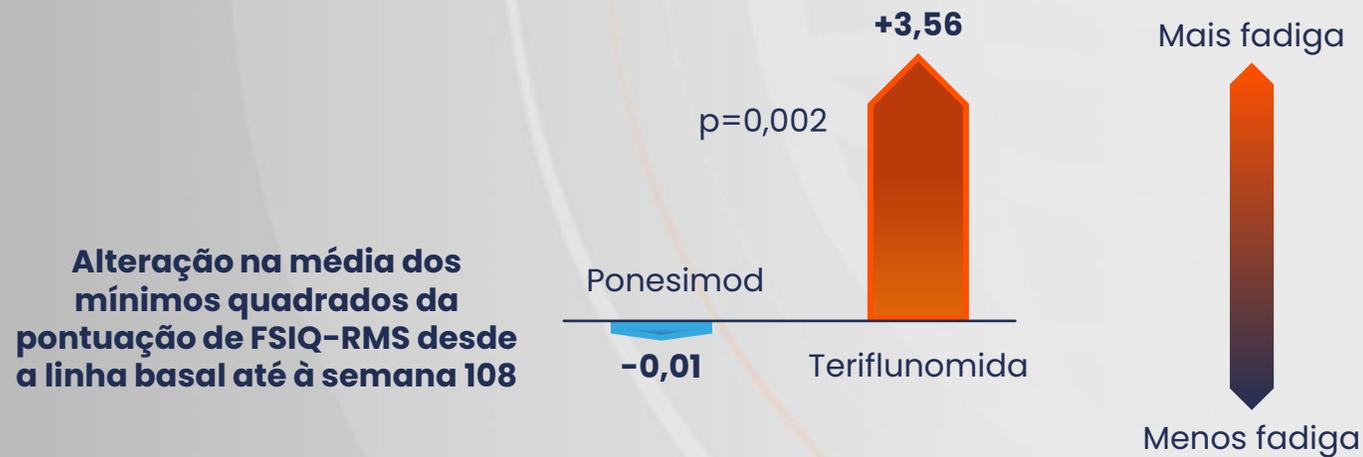
Gestão da fadiga na EM

Impacto das TMD na fadiga: Ponesimod

RCT de superioridade com comparador ativo de comparação entre a teriflunomida e ponesimod

- N=1133 doentes com recidiva de EM
- Aleatorizados em proporção de 1:1 para ponesimod ou teriflunomida
- Pontuação do FSIQ-RMS na semana 108

Melhoria significativa da fadiga associada à EM com ponesimod vs. teriflunomida



Conclusões

A QdV é uma consideração importante na escolha de estratégias de gestão da doença; a carga da EM nos doentes estende-se a sintomas menos visíveis, como a fadiga

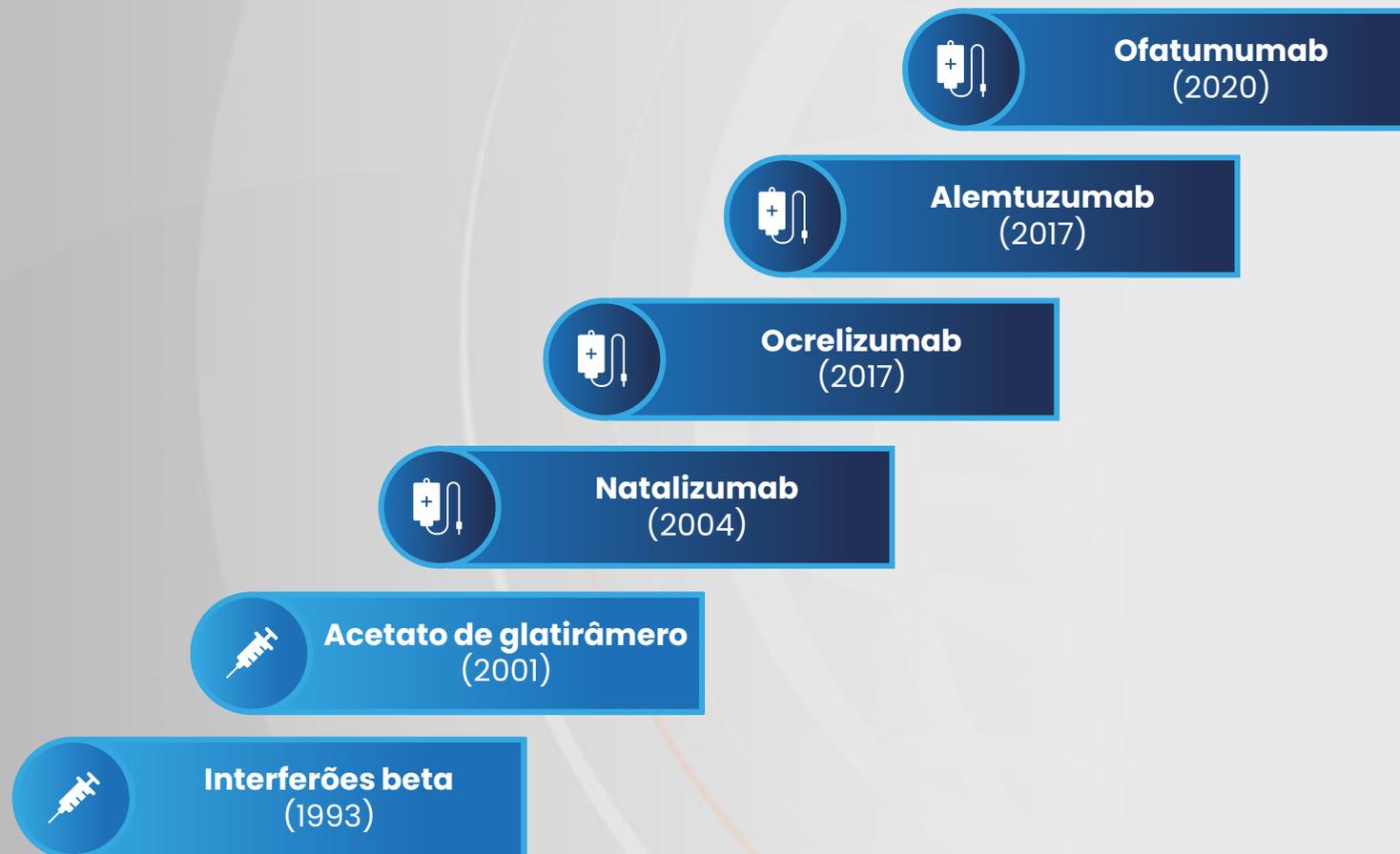
É essencial implementar estratégias de tratamento para reduzir o impacto da doença na vida dos doentes, reduzindo a fadiga e a depressão

A mudança de uma TMD injetável para uma TMD oral alivia os sintomas com um regime mais controlável

Como irá mudar a prática no futuro próximo para os doentes com recidiva de EM com base nos dados clínicos recentes?

TMD aprovadas para recidiva de EM

Anticorpos monoclonais e injetáveis: Linha cronológica das aprovações



TMD aprovadas para recidiva de EM

TMD oral: Linha cronológica de aprovações e ensaios piloto



TMD aprovadas para recidiva de EM

TMD oral: Linha cronológica de aprovações e ensaios piloto



DHODH, diidroorotato desidrogenase; EM, esclerose múltipla; S1PR, recetor de fosfato de esfingosina-1; TMD, terapia modificadora da doença.

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.

TMD aprovadas para recidiva de EM

TMD oral: Linha cronológica de aprovações e ensaios piloto



TMD aprovadas para recidiva de EM

TMD oral: Linha cronológica de aprovações e ensaios piloto



Fumarato de diroximel

Fumarato

- Os resultados intercalares do ensaio EVOLVE-MS-1 de fase III confirmaram a segurança e a eficácia em doentes com EM de recidiva intervalada recentemente diagnosticada e em doentes previamente tratados com IFN ou GA¹
- O ensaio EVOLVE-MS-2 de fase III demonstrou uma melhoria do perfil de tolerabilidade gastrointestinal do fumarato de diroximel em comparação com o DMF²
- A transição do GA, IFN ou DMF para o fumarato de diroximel é uma estratégia de tratamento razoável³

TMD aprovadas para recidiva de EM

TMD oral: Linha cronológica de aprovações e ensaios piloto



Fumarato de monometilo Fumarato

- A aprovação baseou-se em dados clínicos para o fumarato de dimetilo após a bioequivalência ter sido demonstrada no estudo BLS-11-104

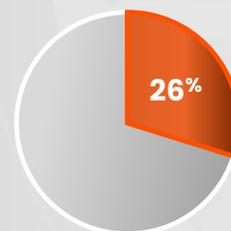
TMD aprovadas para recidiva de EM

TMD oral: Linha cronológica de aprovações e ensaios piloto

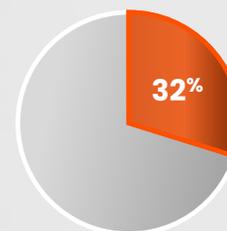


Siponimod Modulador S1PR

- Ensaio EXPAND de fase III na EM progressiva secundária (N=1651)
- Um número significativamente menor de doentes que receberam siponimod teve uma CDP vs. placebo a 3 meses (HR: 0,79; IC 95%: 0,65-0,95; RRR: 21%; p=0,013)



Siponimod
(n=1096)



Placebo
(n=545)

- O perfil de segurança foi semelhante ao de outros moduladores de S1PR

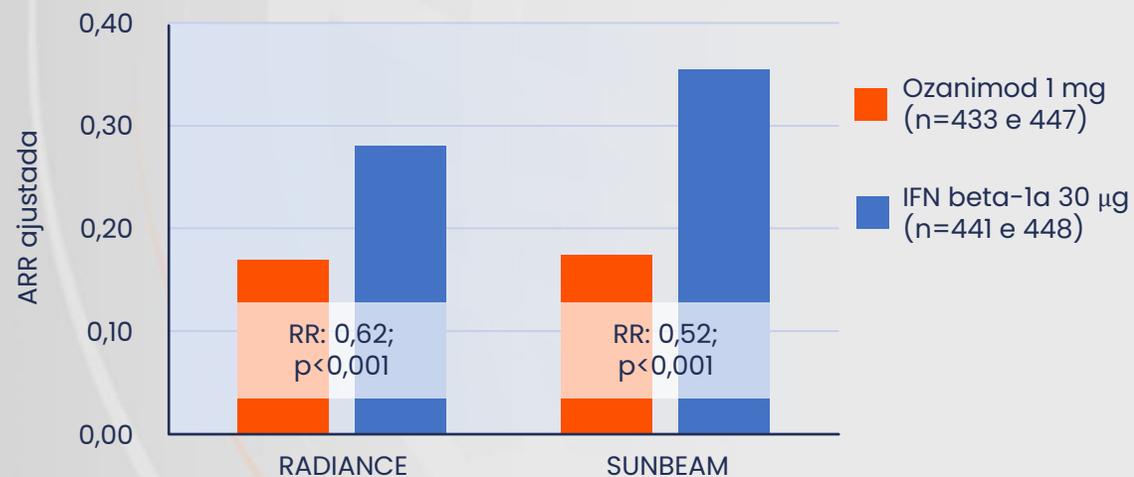
TMD aprovadas para recidiva de EM

TMD oral: Linha cronológica de aprovações e ensaios piloto



Ozanimod Modulador SIPR

- Ensaios RADIANCE e SUNBEAM de fase III^{1,2}



- Mais participantes nos grupos de IFN beta-1a vs. os grupos de ozanimod tiveram TEAEs levando à descontinuação do tratamento

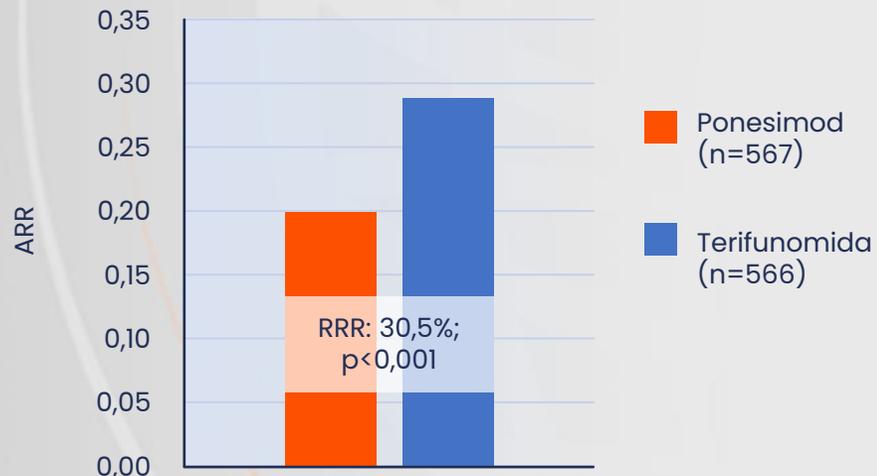
TMD aprovadas para recidiva de EM

TMD oral: Linha cronológica de aprovações e ensaios piloto



Ponesimod Modulador S1PR

- Ensaio de superioridade OPTIMUM de fase III com teriflunomida



- O perfil de segurança foi semelhante ao de outros moduladores de S1PR

Novas abordagens de tratamento na EM

TMD de eficácia média e elevada

TMD de eficácia elevada^{1,2}

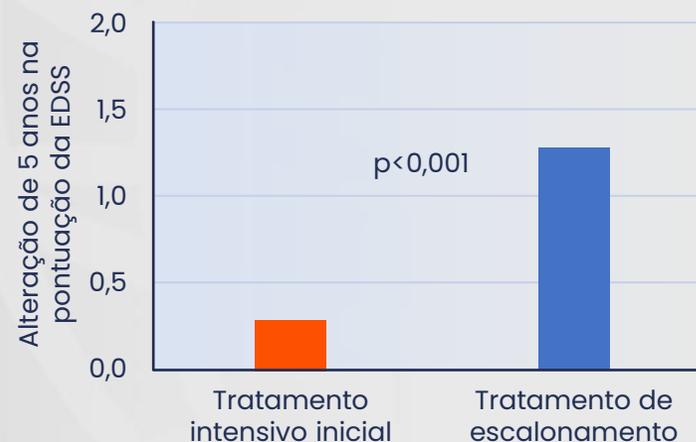
- Alemtuzumab
- Natalizumab
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Cladribina

TMD de eficácia média¹

- Fumarato de dimetilo
- Acetato de glatirâmero
- Interferão beta
- Teriflunomida
- Moduladores SIPR



A NEDA no primeiro e segundo anos foi significativamente mais provável em doentes com TMD de eficácia elevada vs. TMD de eficácia moderada³



A alteração de 5 anos na pontuação da EDSS foi significativamente menor no grupo de tratamento intensivo inicial vs. os doentes que receberam a terapia escalonada⁴

Novas abordagens de tratamento na EM

Terapia intensiva inicial vs. terapia de escalonamento: RCT

TREAT-MS (NCT03500328)



N=900
adultos com EMRI



Parâmetro primário

- Tempo até à progressão sustentada da incapacidade (EDSS+)

Conclusão primária prevista: 2024

DELIVER-MS (NCT03535298)



N=800
adultos com EMRI



Parâmetro primário

- Perda de volume cerebral até ao mês 36

Conclusão primária prevista: 2025

Ensaio clínico em curso com TMD na recidiva de EM

Novas TMD: ensaios clínicos em curso em comparação com a teriflunomida

Agente	Ensaio	MoA
 Ublituximab (anti-CD20)	<ul style="list-style-type: none">• ULTIMATE 1 de fase III (NCT03277261)• ULTIMATE 2 de fase III (NCT03277248)• Estudo concluído	<ul style="list-style-type: none">• Diminuição dos linfócitos B¹
 Tolebrutinib (inibidor da BTK)	<ul style="list-style-type: none">• GEMINI 1 de fase III (NCT04410978)• GEMINI 2 de fase III (NCT04410991)• Conclusão prevista do estudo: 2023	<ul style="list-style-type: none">• Modulação dos linfócitos B, macrófagos e microgliócitos²
 Evobrutinib (inibidor da BTK)	<ul style="list-style-type: none">• evolutionRMS 1 de fase III (NCT04338022)• evolutionRMS 2 de fase III (NCT04338061)• Conclusão prevista do estudo: 2023	
 Fenebrutinib (inibidor da BTK)	<ul style="list-style-type: none">• FENhance 1 de fase III (NCT04586023)• FENhance 2 de fase III (NCT04586010)• Conclusão prevista do estudo: 2025	

BTK, tirosina quinase de Bruton; EM, esclerose múltipla; MoA, mecanismo de ação; TMD, terapia modificadora da doença.

Pode aceder aos ensaios clínicos em [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) utilizando o identificador do estudo.

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

Conclusões

O tratamento da recidiva de EM tornou-se cada vez mais complexo com o aparecimento de novas TMD

As TMD orais estão a tornar-se uma opção cada vez mais importante para os doentes com recidiva de EM

São necessárias novas opções de tratamento para a recidiva de EM, uma vez que a maioria dos doentes necessitará de mais de uma TMD durante a sua vida

Novas classes de fármacos na EM oferecem várias opções de tratamento para satisfazer as necessidades de diferentes doentes