

Sequenciamento do tratamento na esclerose múltipla: os benefícios das terapias modificadoras da doença

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*

Painel de especialistas



Prof. Gavin Giovannoni

Professor de Neurologia,
Blizard Institute, Queen Mary University
of London, Reino Unido



Prof. Eva Havrdová

Professora de Neurologia,
Hospital Universitário Geral,
Universidade Charles em Praga, Chéquia



Prof. Patrick Vermersch

Professor de Neurologia,
Hospital Universitário de Lille,
França

Objetivos de aprendizagem

Explicar os fatores que impulsionam a inércia terapêutica na EM

Analisar as evidências para iniciar a TMD precocemente em doentes com EM

Realizar o tratamento de eventos adversos em doentes a receber TMD



Para uma monitorização eficaz e significativa da atividade da doença na esclerose múltipla

Prof. Gavin Giovannoni

Professor de Neurologia,
Blizard Institute, Queen Mary University
of London, Reino Unido



Definição da atividade da doença na esclerose múltipla

EMRR

Recuperação total/parcial sem sinais aparentes de evolução da doença entre episódios agudos

Inativa

NEDA

Ativa

Novas recidivas ou lesões observadas por RM (Gd, T2) durante um período especificado

Estável

NEDA durante um período especificado após a recidiva

A agravar-se

Aumento da incapacidade durante um período especificado após a recidiva

EMPP

Função neurológica agravada constante a partir do início sem recidiva inicial/remissão

Sem
progressão

Sem evidência de agravamento na medida objetiva da mudança (p. ex., EDSS) durante um período especificado de tempo

EMPS

O curso inicial recidivante-remittente torna-se constantemente progressivo (\pm recidivas)

Com
progressão

Evidência de agravamento na medida objetiva da mudança (p. ex., EDSS) durante um período especificado de tempo \pm recidivas

Avaliar a atividade da doença na esclerose múltipla

Imagiologia^{1,2}



RM

- Lesões positivas para Gd
- Lesões melhoradas em T2
- PVC

Funcionalidade^{3,4}



Perspetiva do doente

PROMs

- UKNDS
- FSMC
- WPAI:MS
- EQ-5D

Perspetiva do médico

Avaliações clínicas

- EDSS
- MSFC
- SDMT
- CGI

Biomarcadores⁵



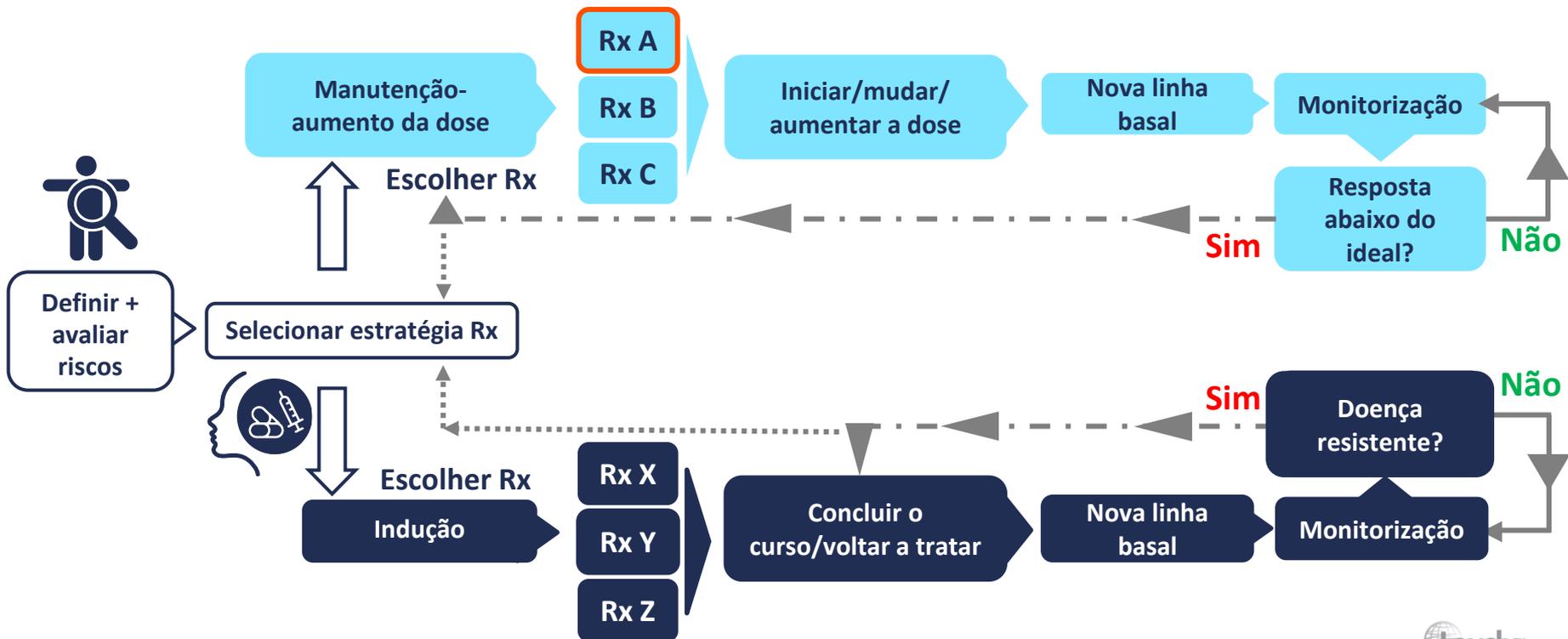
LCR, sangue, plasma

- NF, IgM, CHIT1
- Imunidade inata (linhagem mieloide)
- Marcadores inflamatórios
- miRNA

A RM por si só não capta os mecanismos subjacentes à doença (p. ex., neurodegeneração, desmielinização/remielinização, ativação microglial, astrogliose, inflamação) que pode contribuir para a atividade subclínica da doença^{3,5}

Estado de atividade da esclerose múltipla e abordagens de tratamento clínico

Algoritmo BARTS-MS TREAT-2-TARGET-NEDA para tratamento da EM



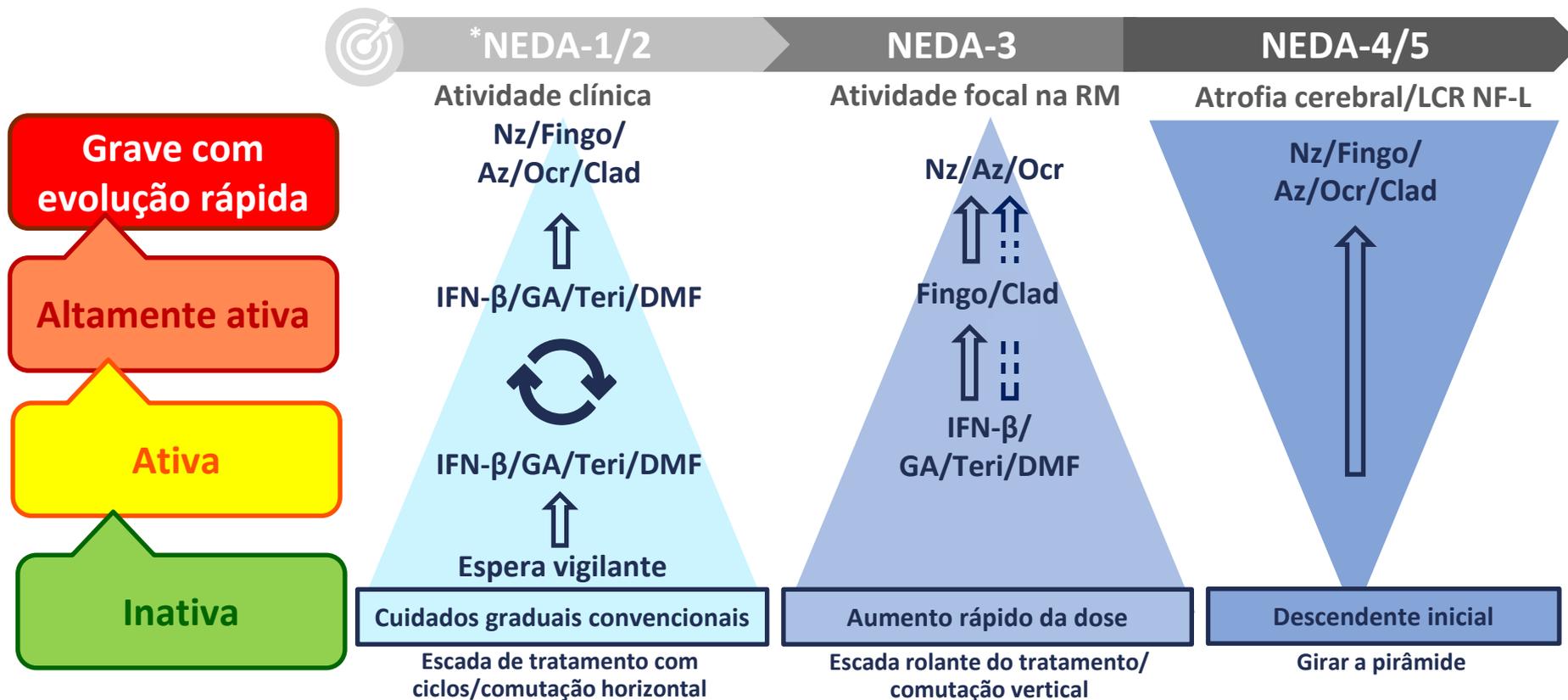
Otimizar o tratamento individualizado num cenário terapêutico em expansão

Prof. Gavin Giovannoni

Professor de Neurologia,
Blizard Institute, Queen Mary University
of London, Reino Unido



NEDA como alvo de tratamento na esclerose múltipla



*NEDA, sem atividade evidente da doença; NEDA-2, apenas clínica (sem recidiva + sem progressão); NEDA-3, clínica + atividade focal na RM; NEDA-4/5, clínica + sem atividade focal na RM + normalização da perda de atrofia cerebral + normalização do nível de NF-L. Az, alemtuzumab; Clad, cladribina oral; DMF, fumarato de dimetilto; EM, esclerose múltipla; Fingo, fingolimod; GA, acetato de glatirâmero; IFN-β, interferão-beta; LCR, líquido cefalorraquidiano; Nz, natalizumab; NF-L, neurofilamento (cadeia leve); Ocr, ocrelizumab; RM, ressonância magnética; Teri, terifunomida. Giovannoni G. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:233-43.

Importância da intervenção precoce

Doentes com EDSS 6.0 com 50 anos de idade¹



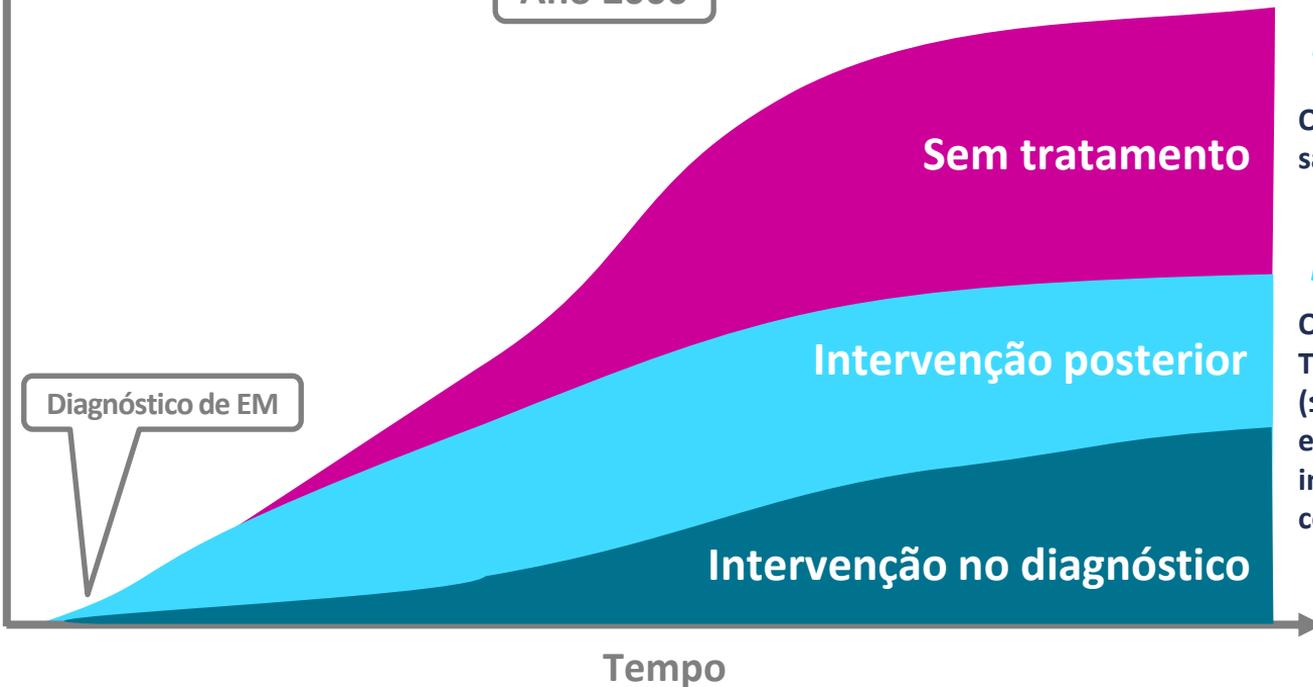
Aumento da incapacidade



27%
(diagnosticado antes de 2000)

Ano 2000

15%
(diagnosticado após 2000)



"Tempo é cérebro"

O tempo é importante para a saúde do cérebro na EM²

Registo Base da EM

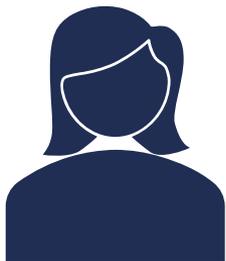
O início precoce da TMD de alta eficácia (≤ 2 anos do início da doença) está associado a menos incapacidade em comparação com o início posterior da TMD³

EDSS, Escala Expandida do Estado de Incapacidade; EM, esclerose múltipla; TMD, terapia modificadora da doença.

Imagem reproduzida com permissão de Giovannoni G, et al. Brain health: Time matters in multiple sclerosis. 2015 Disponível em www.msbrainhealth.org/report (acedido a 16 de junho de 2022).

1. Capra R, et al. *Mult Scler*. 2017;23:1757-61; 2. Giovannoni G, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9(Suppl. 1):S5-S48; 3. He A, et al. *Lancet Neurol*. 2020;19:307-16.

Estudo de caso: estado imunitário e decisões de tratamento



- Mulher de 24 anos de idade
- EMRR ativa precoce
- Uma recidiva no ano passado
- Novas lesões observadas na RM em comparação com há 2 anos; sem lesões intensificadas pelo Gd



- Iniciou a toma de DMF
- Análises semestrais ao sangue: linfopenia ($0,7 \times 10^9/L$); repetidas 1 mês depois e agora $0,68 \times 10^9/L$

Estudo de caso: considerações dos doentes na tomada de decisões



- Mulher de 51 anos de idade
- EMRR ativa
- Recebeu ocrelizumab (no estudo OPERA-1 e extensão)
- NEDA há 43 meses



- Lesão mamária esquerda encontrada na mamografia de rotina
- A biopsia com agulha fina revela DCIS e a doente é submetida a nodulectomia
- Perde uma perfusão de ocrelizumab devido à cirurgia
- Sem lesões novas na RM
- A doente está interessada em continuar a tomar ocrelizumab

Considerações imunológicas e de segurança associadas às terapias modificadoras da doença

Prof. Gavin Giovannoni

Professor de Neurologia,
Blizard Institute, Queen Mary University
of London, Reino Unido



Motivos para o sequenciamento da terapia modificadora da doença

Relacionados com o tratamento



- Eficácia
- Efeitos secundários
- Tolerabilidade
- EAs

Necessidades de saúde mais amplas



- Linfopenia
- Malignidade
- Infecções
- Riscos



Centrados no doente



- Preferência
- Envelhecimento
- Gravidez
- Amamentação

Estrutura de cuidados de saúde

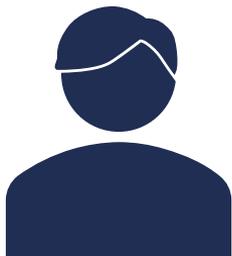


- Diretrizes
- Vacinas
- Reembolso
- Custos



Um sequenciamento apropriado de tratamento é imperativo para mitigar os riscos, nomeadamente o risco de LMP associado ao natalizumab e alemtuzumab

Estudo de caso: tratamento imunitário na esclerose múltipla



- Homem de 28 anos de idade
- A EMRR GER é NEDA com natalizumab



- JCV negativo anterior
- Após 3 anos de tratamento, ocorreu seroconversão para JCV positivo
- Índice de anticorpos anti-JCV é agora de 2,8

Estudo de caso: planejamento familiar na esclerose múltipla



- Mulher de 37 anos de idade
- NEDA durante 3 anos com fingolimod
- Insucesso anteriormente com IFN- β



- Quer começar uma família