

**Individualizar o tratamento e os cuidados a longo prazo na EM ativa:  
De que modo é que estão a evoluir as opções de sequenciação terapêutica para responder a necessidades ainda não satisfeitas?**

# 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*

# Uma conversa entre:



**Dra. Ide Smets**  
Erasmus MC Hospital  
MS Center ErasMS  
Roterdão, Países Baixos



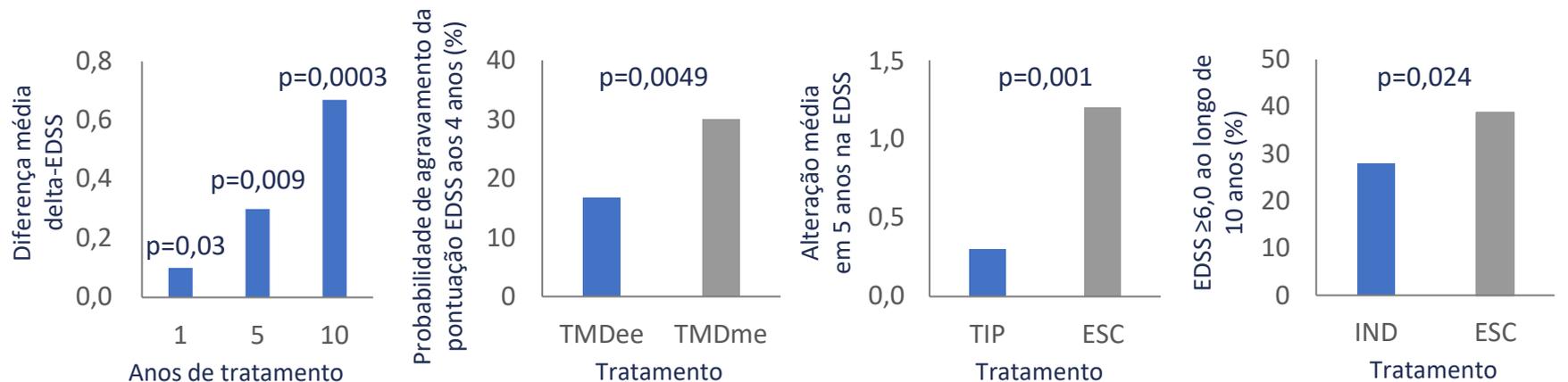
**Dra. Ruth Dobson**  
Preventive Neurology Unit  
Queen Mary University of London  
Reino Unido

*Fatores que orientam a utilização de TMDs  
de elevada eficácia no tratamento da EM ativa*

Dra. Ide Smets



# As TMDs de elevada eficácia são mais eficazes em retardar a progressão da doença



- Abordagem de elevada eficácia (TIP) vs. escalada<sup>1</sup>
- EMRI (N=2702)

- TMD inicial de elevada eficácia vs. média eficácia<sup>\*2</sup>
- EM (N=388)

- Abordagem de elevada eficácia (TIP) vs. escalada<sup>3</sup>
- EM (N=592)

- Abordagem de elevada eficácia (IND) vs. escalada<sup>t4</sup>
- EMRI (N=150)

\*As TMDs de média eficácia foram definidas como interferão beta, teriflunomida, fumarato de dimetilo ou acetato de glatirâmero;

<sup>t</sup>a imunossupressão por indução foi definida como imunossupressão intravenosa (mitoxantrona ou ciclofosfamida), seguida ou não por tratamentos de manutenção.

EDSS, Escala Expandida do Estado de Incapacidade; EM, esclerose múltipla; EMRI, EM de recidiva intervalada; ESC, escalada para TMD de mais elevada eficácia;

IND, indução; TIP, terapia intensiva precoce; TMDDee, TMD de elevada eficácia; TMDme, TMD de média eficácia; TMD, terapia modificadora da doença.

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.

# Fatores para iniciar as TMDs de elevada eficácia<sup>1-6</sup>



## Características do doente

- Idade
- Sexo
- Planeamento familiar
- Adesão esperada
- Preferência pessoal



## Comorbidades existentes

- A comorbidade diminui a probabilidade de iniciar TMD



## Efeitos secundários

- Deve ser dada atenção às medidas de monitorização



## Acessibilidade

- O custo da terapia e a possibilidade de reembolso

TMD, terapia modificadora da doença.

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.

*Abordagens atuais e considerações de segurança relacionadas  
com a troca e o sequenciamento de TMD na EM*

Dra. Ide Smets



# Orientações em caso de atividade de doença disruptiva ou resposta inadequada à TMD atual



## MSTCG<sup>1</sup>

- Determinantes do insucesso do tratamento:
  - ≥3 novas lesões T2 e 1 recidiva OU
  - ≥2 recidivas nos últimos 6–12 meses\*
- Após iniciar TMDs de elevada eficácia:
  - Deve ser realizada anualmente uma RM ao cérebro



## AAN<sup>2</sup>

- Determinantes do insucesso do tratamento (nos últimos 12 meses):
  - ≥1 recidiva
  - ≥2 novas lesões detetadas na RM
  - Maior incapacidade
- Antes da interrupção do natalizumab:
  - Os doentes devem conhecer os riscos (p. ex., aumento do risco de recidiva no prazo de 6 meses)

Tomar uma decisão informada sobre a mudança de TMDs é complexo  
– a avaliação médica e as preferências do doente são fundamentais<sup>1,2</sup>

\*Independentemente da atividade na RM.

AAN, Academia Americana de Neurologia; MSTCG, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group; RM, ressonância magnética; TMD, terapia modificadora da doença.

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

# Dados do mundo real: mudança de TMD em caso de fraca tolerabilidade ou resposta inadequada



- Estudo observacional de doentes com EMRI (N=2954)
- Risco de mudança por falta de eficácia de outras TMD vs. interferões
  - Fingolimod (HR=0,50; p=0,009)
  - Natalizumab (HR=0,13; p<0,001)
  - Fumarato de dimetilo (HR=0,60; p=0,037)
  - Teriflunomida (HR=0,21; p=0,031)

*Abordagens necessárias para apoiar mulheres em idade fértil que vivem com EM através de planejamento familiar e não só*

Dra. Ide Smets



# Orientações para a utilização de TMDs na gravidez



## MSTCG<sup>1</sup>

- Apenas os interferões e o acetato de glatirâmero estão aprovados
- Para a doença altamente ativa, o controlo da atividade da doença deve ser uma prioridade e recomenda-se o adiamento de uma conceção planeada
- Para gravidezes em doentes com doença altamente ativa, o natalizumab pode ser administrado até à semana 32
- A utilização de TMDs pode ser retomada após o parto, tendo em conta os requisitos e as restrições durante a amamentação



## AAN<sup>2</sup>

- Parar a utilização de TMD antes da conceção para gravidezes planeadas, a menos que o risco de atividade da doença durante a gravidez seja superior ao risco associado à TMD específica durante a gravidez
- As TMDs não devem ser iniciadas durante a gravidez, a menos que o risco de atividade da doença durante a gravidez seja superior ao risco associado à TMD específica durante a gravidez

# Dados do mundo real: exposição à TMD durante a gravidez

TMD	Exposição no primeiro trimestre	Exposição na gravidez	Risco de recidiva
<b>Ofatumumab</b>	Dados limitados (n=30) sem notificação de anomalias congênitas em 17 nascimentos vivos	Sem dados	Nenhum
<b>Natalizumab</b>	Provavelmente não há aumento do risco de aborto espontâneo ou anomalia congênita (n>500)	Anomalias hematológicas em <60 neonatos	Sim
<b>Acetato de glatirâmero</b>	Sem associação com resultados de gravidez negativos (n>2500)	Sem associação com resultados de gravidez negativos (n>100)	Nenhum
<b>Interferões beta</b>	Sem associação com resultados de gravidez negativos (n>2500)	Sem associação com resultados de gravidez negativos (n<100)	Nenhum

# Dados do mundo real: exposição à TMD durante a gravidez

TMD	Exposição no primeiro trimestre	Exposição na gravidez	Risco de recidiva
<b>Moduladores imunitários*</b>	Aumento potencial do aborto espontâneo com teriflunomida e cladribina	Dados limitados	<ul style="list-style-type: none"><li>Dados limitados</li><li>Notificações de casos fora da gravidez com teriflunomida</li></ul>
<b>Moduladores do recetor S1P</b>	Suspeita de aumento do risco de anomalias congénitas (dados limitados)	Dados limitados	<ul style="list-style-type: none"><li>Fingolimod: Sim</li><li>Não existem dados para outros agentes</li></ul>
<b>Anticorpos anti-CD20</b>	Aumento do risco de aborto espontâneo ou anomalia congénita é improvável	Risco provável de redução da contagem de células B em recém-nascidos	Nenhum

Estes agentes não são recomendados durante a gravidez pela EMA nem pela FDA

\*Teriflunomida, cladribina, fumarato de dimetilo e fumarato de diroximel.

EMA, Agência Europeia de Medicamentos; FDA, Food and Drug Administration; S1P, esfingosina-1-fosfato; TMD, terapia modificadora da doença.

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