



# Inovação nos tratamentos da Esclerose Múltipla para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes

Douglas Kazutoshi Sato, MD, PhD

Superintendente de Ensino, Pesquisa e Inovação

Instituto do Cérebro (InsCer) e Escola de Medicina

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

DC Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia

# Conflitos de interesse

- Ex-bolsista de doutorado do Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan
- Suporte à pesquisa da Japan Society for the Promotion of Science (JSPS KAKENHI 15K19472), CAPES/Brasil (88887.091277/2014-00), CNPq (425331/2016-4), FAPERGS/MS-PPSUS, Euroimmun AG e TEVA (EMOCEMP Study – NCT 61080516.4.1001.5336)
- Palestrante em eventos científicos para Biogen, Novartis, Genzyme, TEVA, Merck-Serono, Roche, Bayer e consultoria científica para Shire, Merck-Serono e Quest/Athena Diagnostics

# Esclerose múltipla

- Diagnóstico e tratamento precoce
  - Cenário nacional (PCDT – SUS e ANS)
  - Janela terapêutica: incapacidade / impacto social
  - Aumento de opções terapêuticas para EMRR
- Estratificação de atividade de doença
  - Identificação de EM com alta atividade
  - Individualização e monitorização do tratamento
- Inovação / Perspectivas futuras
  - Novos alvos / estratégias de tratamento

# Esclerose múltipla

- Diagnóstico e tratamento precoce
  - Cenário nacional (PCDT – SUS e ANS)
  - Janela terapêutica: incapacidade / impacto social
  - Aumento de opções terapêuticas para EMRR
- Estratificação de atividade de doença
  - Identificação de EM com alta atividade
  - Individualização e monitorização do tratamento
- Inovação / Perspectivas futuras
  - Novos alvos / estratégias de tratamento

# Medicamentos no PCDT - SUS

- 1ª linha
  - Betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida
- 2ª linha
  - Betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode
- 3ª linha
  - Fingolimode
- 4ª linha
  - Natalizumabe

**PCDT mantém conceito de escalonamento terapêutico**

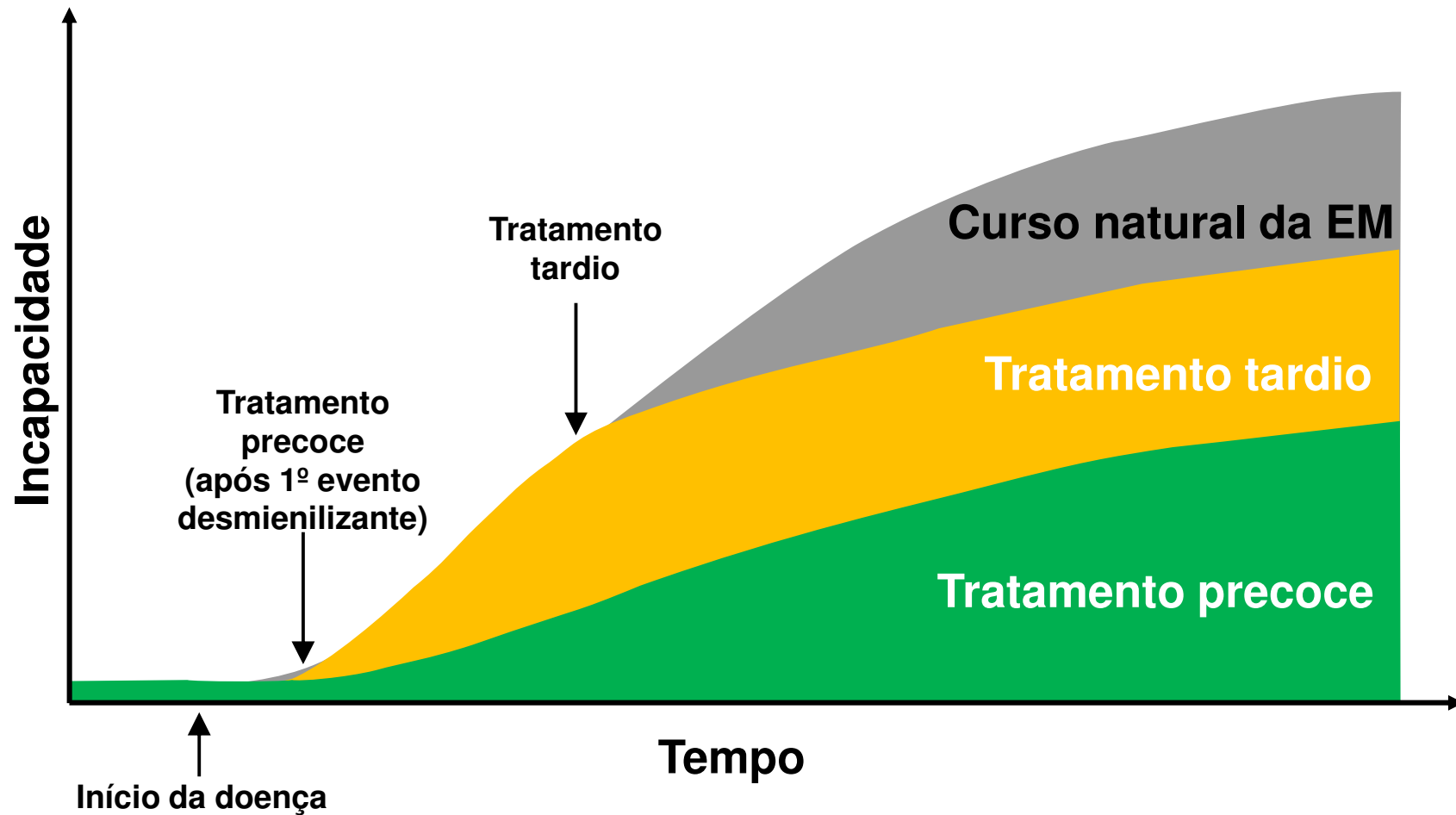
---

ANS: **Natalizumabe** (Rol 2018)



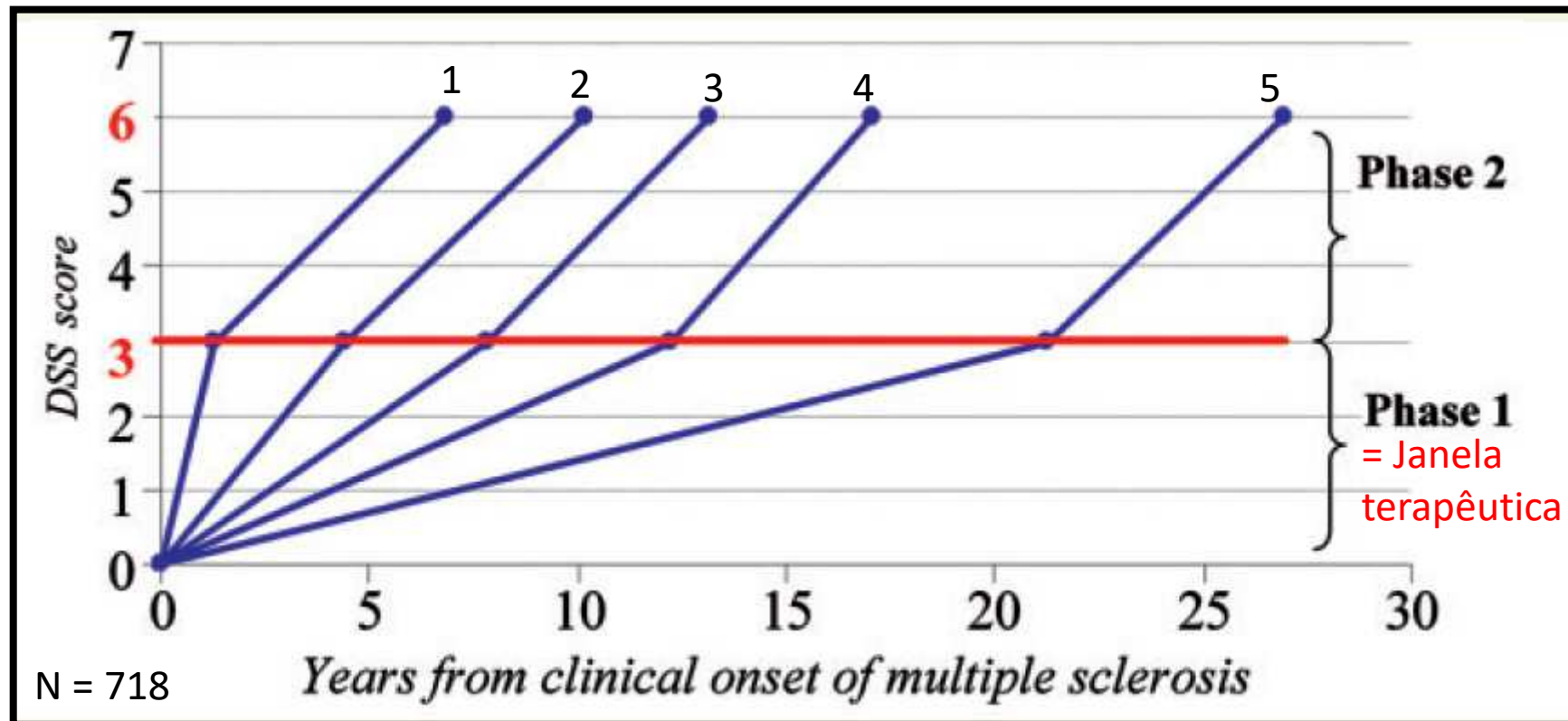
# Janela de Oportunidade

Tratamento precoce é importante para retardar o dano neurológico irreversível e incapacidade permanente



Adaptado de Miller JR. *J Manag Care Pharm.* 2004;10(suppl S-b):S4-S11; Bates D. *Neurology.* 2011;76(suppl 1):S14-S25; Tintoré M. *J Neurol Sci.* 2009;277:S9-S11; Jacobs LD et al. *N Engl J Med.* 2000;343:898-904; Comi G et al. *Lancet.* 2001;357:1576-1582; Kappos L et al. *Neurology.* 2006;67:1242-1249; Comi G et al. *Lancet.* 2009;374:1503-1511; Kappos L et al. *Lancet.* 2007;370:389-397; Kappos L et al. *Lancet Neurol.* 2009;8:987-979; Coyle PK et al. *Neurology.* 2008;71(suppl 3):S3-S7.

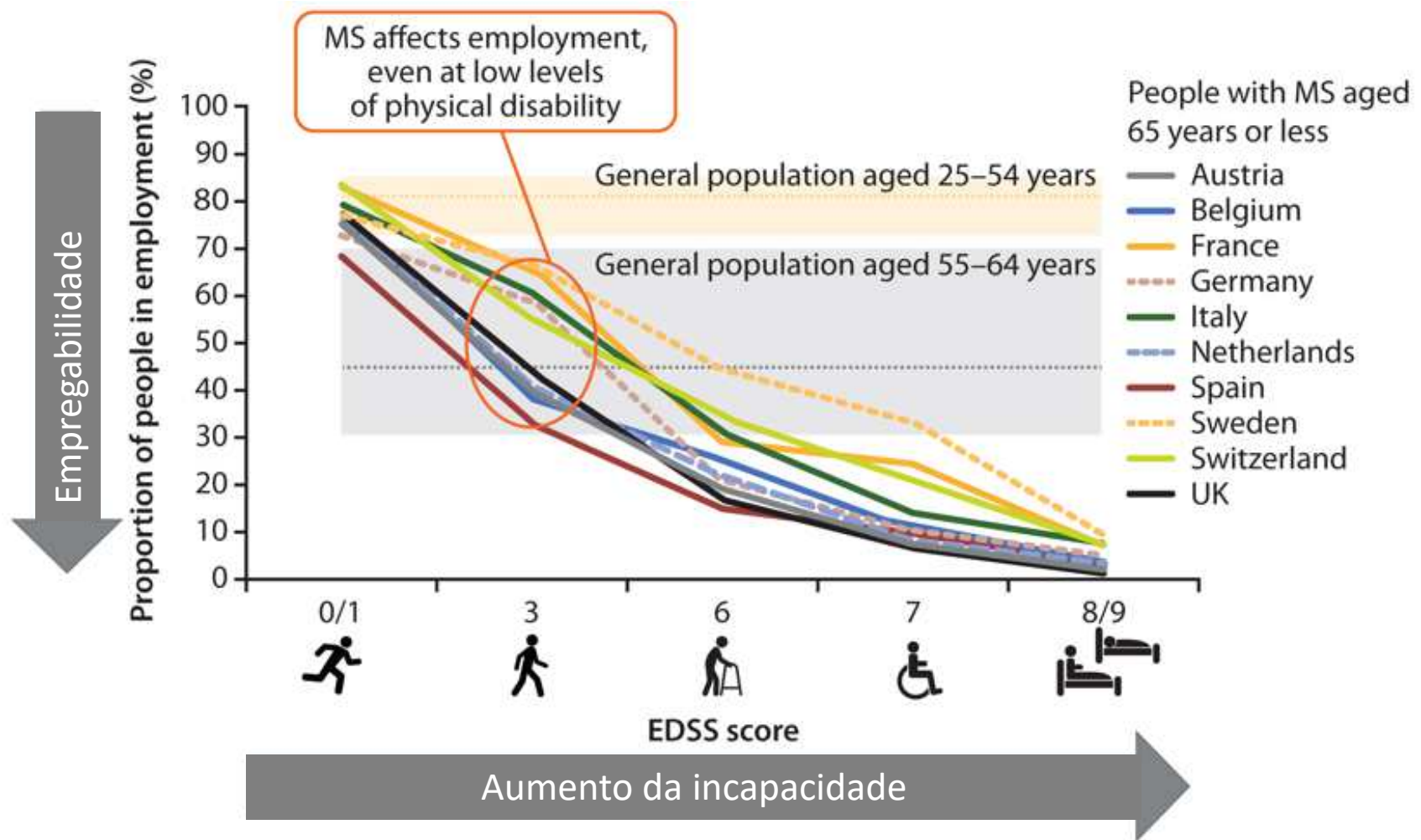
# Evolução da progressão da incapacidade



Group 1 = 0 to <3; Group 2 = 3 to <6; Group 3 = 6 to <10; Group 4 = 10 to <15; Group 5  $\geq$ 15 years

Tempo de DSS 3 para 6 = 5.5 anos (3.8 – 6.4), independente da evolução até DSS 3

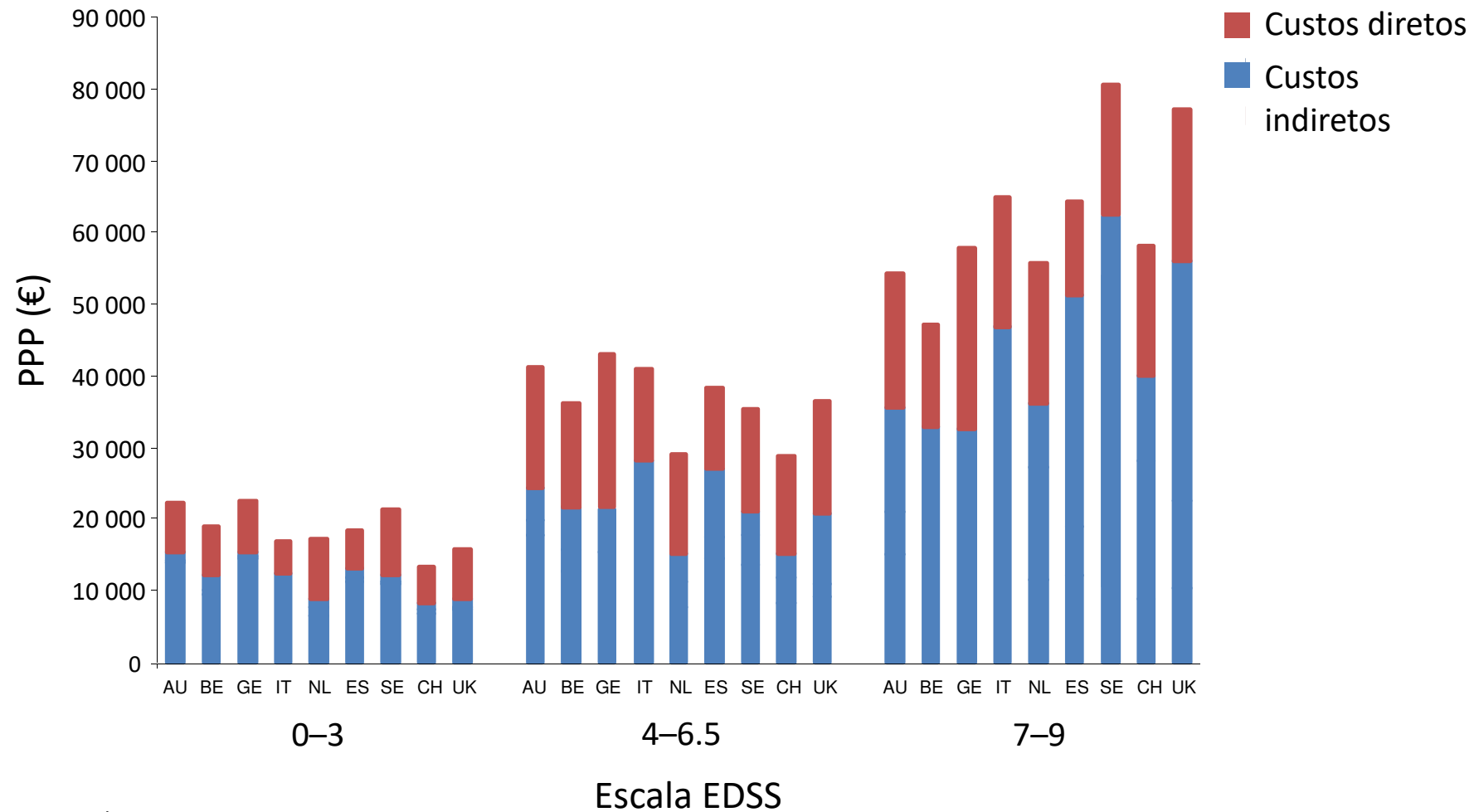
# Desemprego em pacientes com EM



Adaptado de Kobelt G et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006



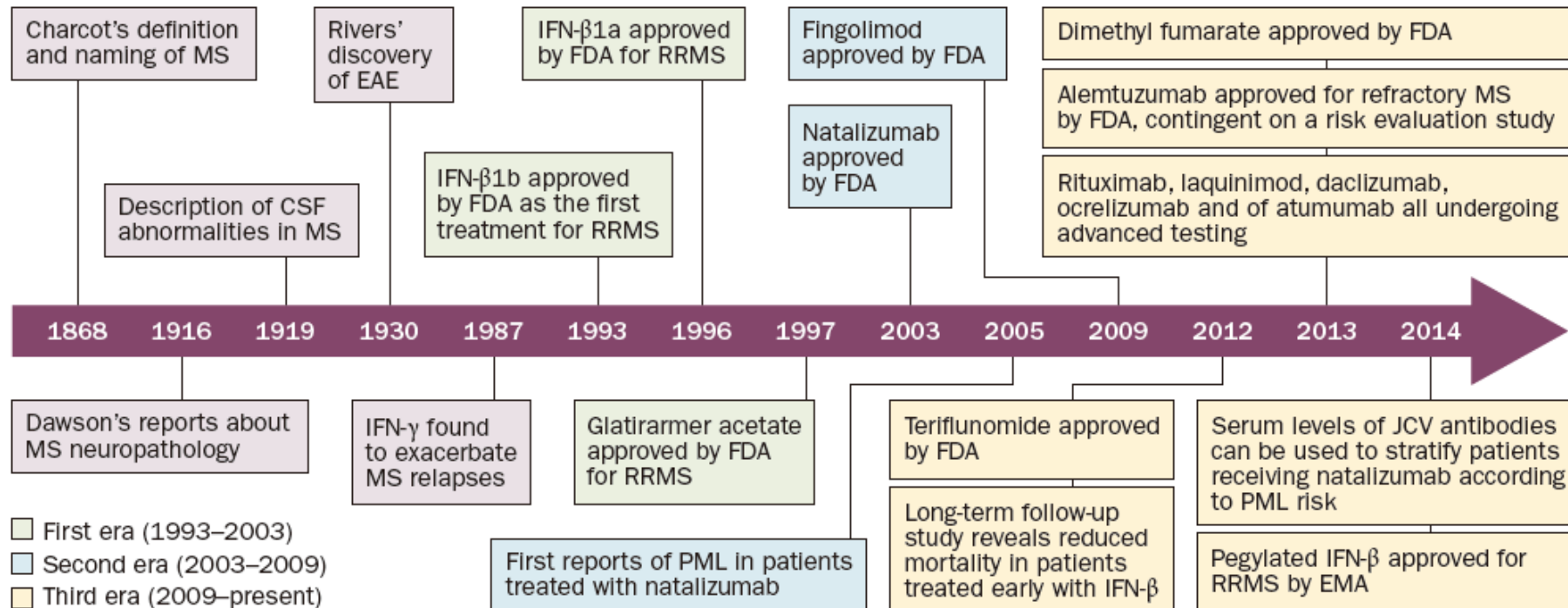
# Aumento de custo com maior incapacidade na EM



PPP, purchasing power parity

Adaptado de Kobelt G *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006

# Evolução dos tratamentos para esclerose múltipla (EM)



2018: Ocrelizumabe (aprovado ANVISA); Glatiramer 40 mg (aprovado ANVISA); betapeginterferona 1a (aprovado ANVISA) cladribina (submetido ANVISA); Teriflunomida e fumarato de dimetila (incorporados ao PCDT revisado)

# Esclerose múltipla

- Diagnóstico e tratamento precoce
  - Cenário nacional (PCDT – SUS e ANS)
  - Janela terapêutica: incapacidade / impacto social
  - Aumento de opções terapêuticas para EMRR
- Estratificação de atividade de doença
  - Identificação de EM com alta atividade
  - Individualização e monitorização do tratamento
- Inovação / Perspectivas futuras
  - Novos alvos / estratégias de tratamento

# Estratificação da atividade de doença



	NÍVEL DE PREOCUPAÇÃO		
	BAIXA	MÉDIA	ALTA
<b>Score</b>	• 1 surto em 2 anos de tratamento	• 1 surto no primeiro ano de tratamento	• > 1 surto no primeiro ano de tratamento
<b>Gravidade do Surto</b>	<b>Leve</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem corticoide</li> <li>• Mínimo comprometimento nas atividades da vida diária</li> <li>• 1 Sistema Funcional comprometido</li> <li>• Nenhuma ou pequena alteração motora/comprometimento cerebelar</li> </ul>	<b>Moderada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Com corticoide</li> <li>• Comprometimento moderado nas atividades da vida diária</li> <li>• &gt; 1 Sistema Funcional comprometido</li> <li>• Alteração motora moderada/ comprometimento cerebelar</li> </ul>	<b>Grave</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoide/ hospitalização</li> <li>• Grave comprometimento nas atividades da vida diária</li> <li>• &gt; 1 Sistema Funcional comprometido</li> <li>• Alteração motora moderada/ comprometimento cerebelar</li> </ul>
<b>Recuperação</b>	• Imediata	• Incompleta em 3 meses	• Incompleta em 6 meses

	NÍVEL DE PREOCUPAÇÃO		
	BAIXA	MÉDIA	ALTA
<b>EDSS SCORE</b>			
≤ 3.5	• ≤ 1 ponto	• 2 pontos confirmados em 6 meses	• > 2 pontos confirmados em 6 meses • 2 pontos confirmados em 1 ano
4 - 5	• < 1 ponto	• 1 ponto confirmado em 6 meses	• > 1 ponto confirmado em 6 meses • 1 ponto confirmado em 1 ano
≥ 5.5		• 0.5 ponto confirmado em 6 meses	• > 0.5 ponto confirmado em 6 meses
<b>Progressão clinicamente documentada</b>	• Sem progressão motora, progressão sensorial menor	• Alguma progressão motora, cerebelar ou cognitiva, múltiplos domínios afetados	• Substancial progressão motora cerebelar ou cognitiva múltiplos domínios afetados
<b>T25FW</b>	• ≤ 20% confirmado em 6 meses	• > 20% e < 100% de aumento confirmado em 6 meses	• ≥ 100% de aumento confirmado em 6 meses

	NÍVEL DE PREOCUPAÇÃO		
	BAIXA	MÉDIA	ALTA
<b>ALTERAÇÃO EM RM</b>			
Lesões Gd+ ou novas lesões em T2 (por ano)	• 1 lesão	• 2 lesões	• ≥ 3 lesões

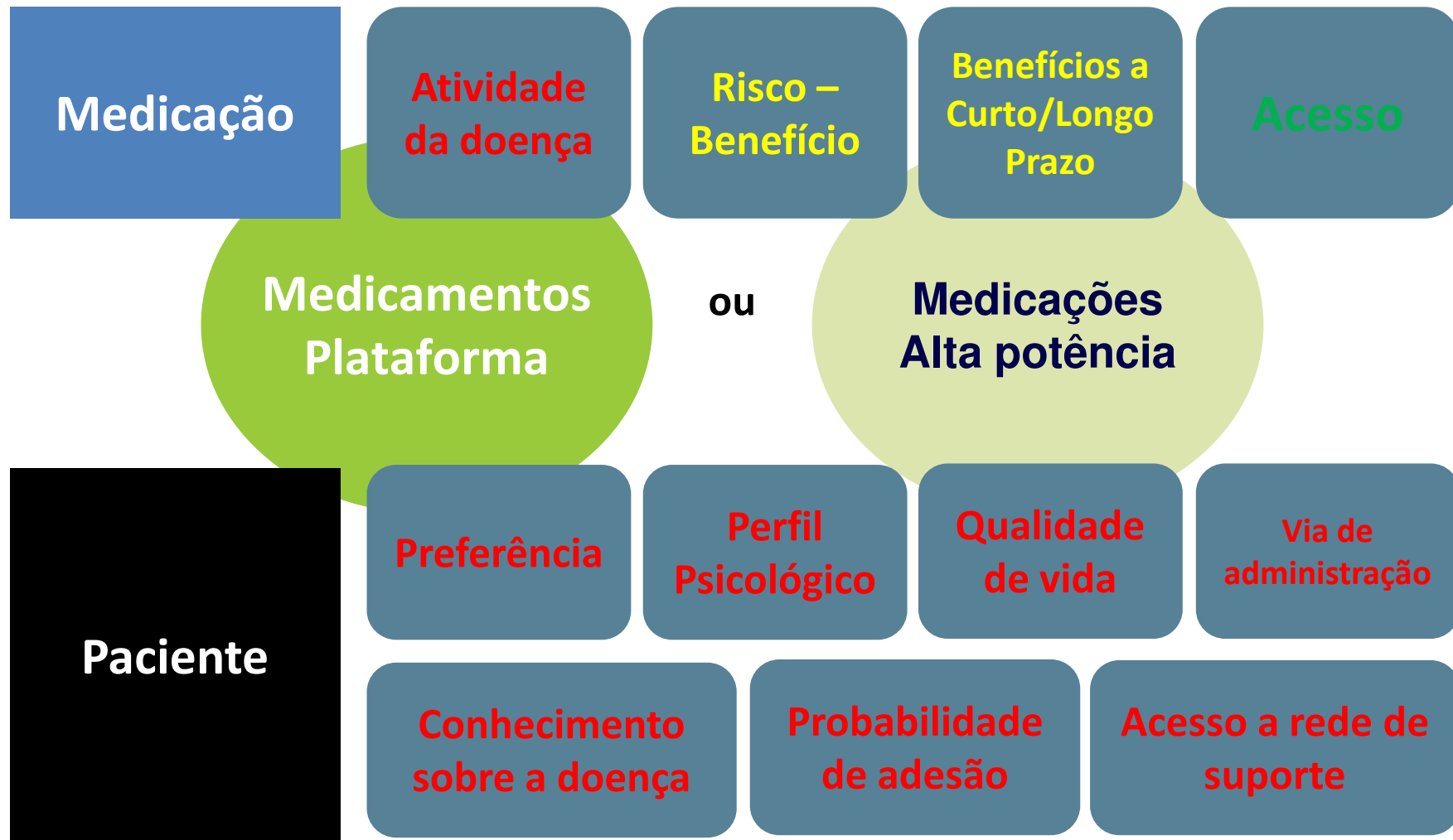
Adaptado de Freedman MS, *et al.* Can J Neurol Sci. 2013 May;40(3):307-23.

RM: Ressonância Magnética; Gd: Gadolínio  
T25FW Teste de Caminhada Cronometrada de 25 pés (7,62 metros)

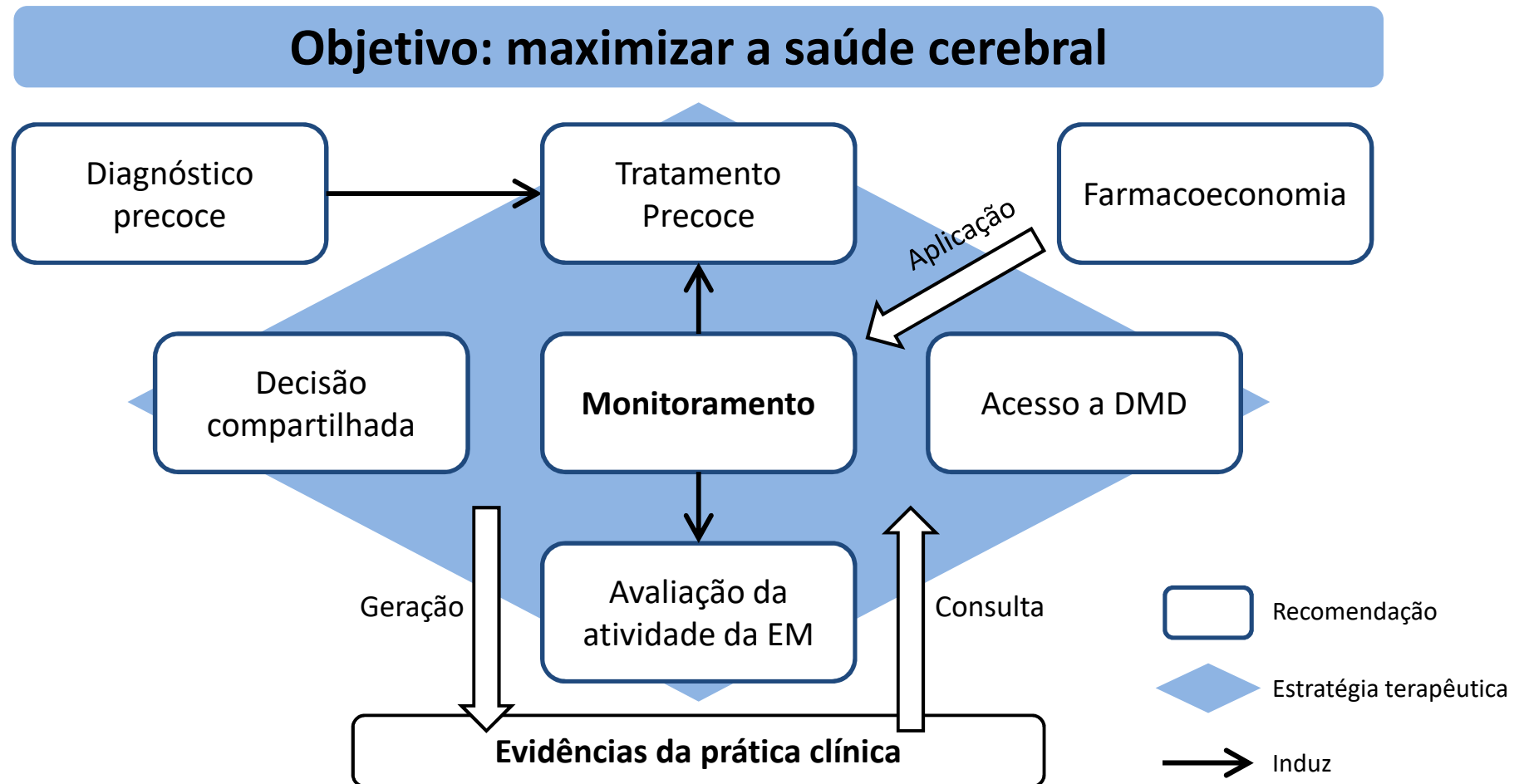
# EM com alta atividade de doença

- Dilemas nos pacientes com alta atividade
  - Identificação precoce (centro especializado / exames)
  - Reconsideração de paradigmas no PCDT (tratamento de acordo com a atividade de doença)
  - A ‘janela’ de tratamento para EM agressiva é mais estreita = ‘tempo é cérebro’
- Alto risco de incapacidade e progressão da doença
  - EDSS 4 dentro de 5 anos (qualidade de vida, emprego)
  - Recuperação incompleta dos surtos (sequelas)

# Qual é o melhor tratamento?



# Monitoramento Global do Tratamento



# Estratificação dos Tratamentos conforme a atividade da doença

## EMRR Baixa / Moderada

- Betainterferonas 1a e 1b
- Betapeginterferona 1a
- Fumarato de dimetila
- Glatirâmer
- Teriflunomida

## EMRR Alta

- Alentuzumabe
- Cladribina\*
- Fingolimode
- Natalizumabe
- Ocrelizumabe

## EM Primariamente progressiva

- Ocrelizumabe

\*submetido ANVISA

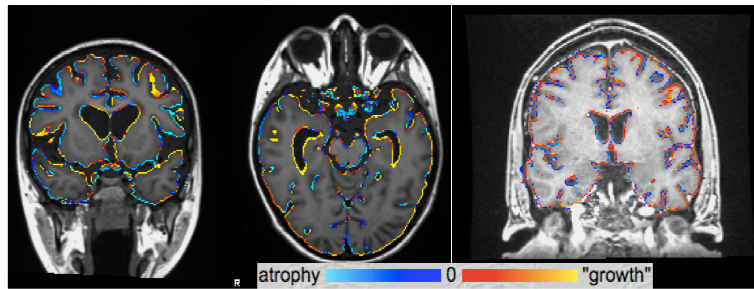
Consenso BCTRIMS / DCNI-ABN



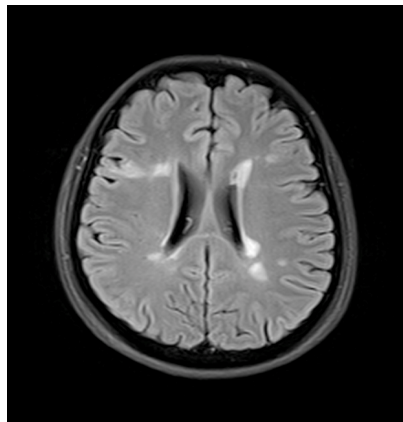
# Esclerose múltipla

- Diagnóstico e tratamento precoce
  - Cenário nacional (PCDT – SUS e ANS)
  - Janela terapêutica: incapacidade / impacto social
  - Aumento de opções terapêuticas para EMRR
- Estratificação de atividade de doença
  - Identificação de EM com alta atividade
  - Individualização e monitorização do tratamento
- Inovação / Perspectivas futuras
  - Novos alvos / estratégias de tratamento

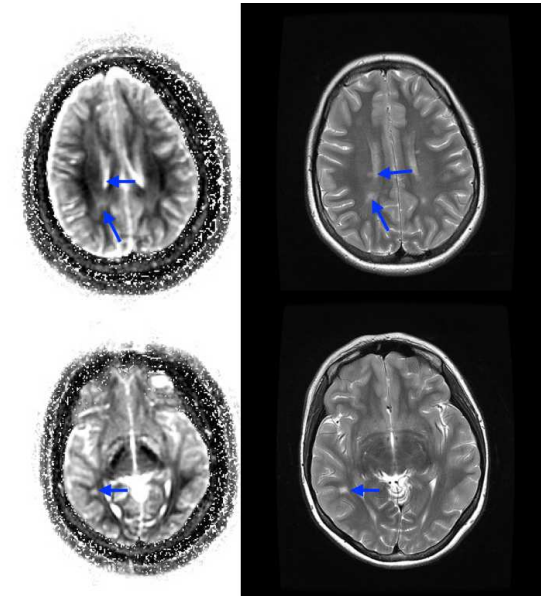
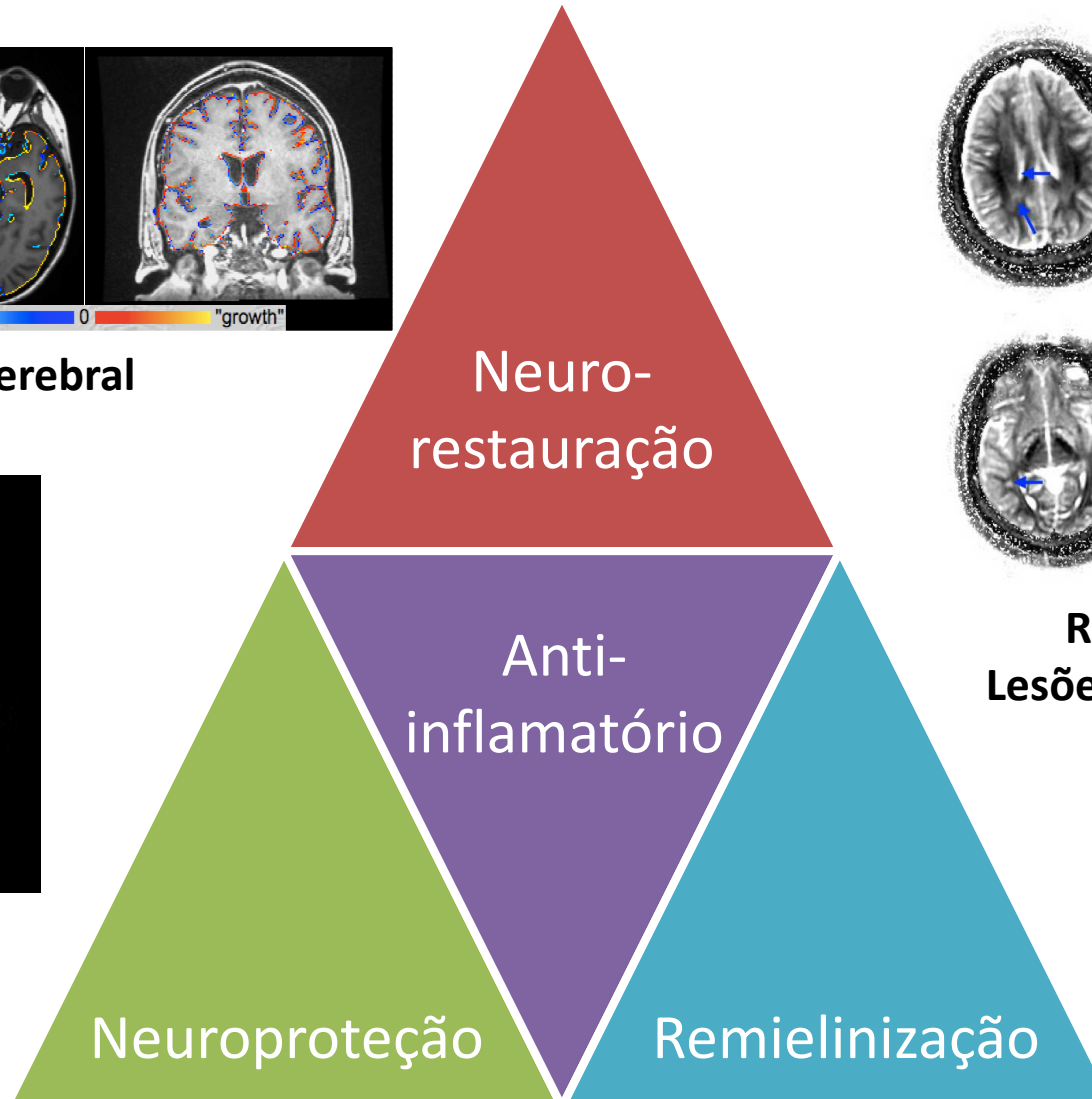
# Perspectivas Futuras - Pesquisa



**Atrofia cerebral**



**RM convencional**



**Recuperação de Lesões desmielinizantes**

## **Novos alvos**

- Linfócitos
- Barreira HE
- Oligodendrócitos
- Neurônios

# Agradecimentos



**Fomento pesquisa:**

**CNPq, PPSUS/SCTIE-MS/FAPERGS, JSPS, TEVA, Euroimmun AG**

**Tel: (51) 3320-5920 E-mail: [douglas.sato@pucrs.br](mailto:douglas.sato@pucrs.br)**