



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA MOURA SACRAMENTO

***Esclerose múltipla primária progressiva:
características clínicas e resultados do tratamento***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA SÓNIA RAQUEL MARQUES BATISTA
DRA. ANA RITA BRITO MACHADO

FEVEREIRO/2022

Esclerose múltipla primária progressiva: características clínicas e resultados do tratamento

Primary progressive multiple sclerosis: clinical characteristics and treatment outcomes

Ana Rita Moura Sacramento¹, Ana Rita Brito Machado², Sónia Raquel Marques Batista^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Correspondência:

Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra, Portugal

E-mail: a.ritasacramento@hotmail.com

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMO	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUÇÃO.....	7
MATERIAL E MÉTODOS	9
Desenho do estudo e amostra	9
Colheita de dados e definições	9
Considerações Éticas	10
Análise Estatística.....	10
RESULTADOS	11
1.Características da amostra total.....	11
2.Terapêutica Modificadora de Doença (TMD)	12
2.1.Tratamento inicial.....	14
2.2.Tratamento actual	18
2.3.Tratamento com Ocrelizumab – caracterização da amostra, efectividade e segurança.....	18
DISCUSSÃO.....	20
CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24

LISTA DE ABREVIATURAS

BOC – Bandas oligoclonais

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

EDSS – *Expanded disability status scale*

EM – Esclerose múltipla

EMPP – Esclerose múltipla primária progressiva

EMSP – Esclerose múltipla secundária progressiva

EMSR – Esclerose múltipla surto remissão

LCR – Líquido cefalorraquidiano

RM – Ressonância magnética

SNC – Sistema nervoso central

TMD – Terapêutica modificadora de doença

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) é o subtipo mais raro da esclerose múltipla, caracterizada, desde início, por acumulação progressiva de incapacidade neurológica. Recentemente, o anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20 ocrelizumab foi aprovado como primeiro tratamento na EMPP.

O objectivo deste estudo é descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes com EMPP no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), e avaliar a efectividade e segurança do ocrelizumab e dos tratamentos *off-label* utilizados anteriormente.

Material e Métodos: Neste estudo observacional retrospectivo, analisámos dados demográficos, clínicos e relativos à terapêutica dos doentes com EMPP seguidos no serviço de Neurologia do CHUC.

Resultados: A coorte incluiu 36 pacientes, com idade média $59,8 \pm 8,9$ anos, dos quais 22 (61,1%) eram do sexo feminino, com duração de doença de $14,9 \pm 7,3$ anos e mediana de EDSS de 3,5 (2,0-6,0). A apresentação clínica mais comum foi motora, em 35 doentes (97,2%) e a idade média de início de sintomas $45,1 \pm 10,5$ anos.

Treze doentes (36,1%) foram inicialmente tratados com imunossuppressores clássicos, 15 (41,7%) com terapêuticas modificadoras de doença (TMD) usadas na esclerose múltipla surto remissão (EMSR), e 6 (16,7%) com ocrelizumab. Durante o tempo de seguimento de $11,4 \pm 7,7$ anos a taxa global de persistência dos tratamentos foi de 26,5%, sendo que 23,5% dos doentes descontinuaram durante o primeiro ano. A taxa de persistência foi superior no grupo de doentes tratados inicialmente com ocrelizumab quando comparada com as outras TMD ($X^2=8,127$, $p=0,017$).

Discussão e conclusão: As estratégias terapêuticas utilizadas na EMPP foram durante muitos anos *off-label* e heterogêneas, apresentando baixas taxas de persistência na coorte de doentes deste estudo. Por outro lado, o ocrelizumab apresentou resultados positivos nesta coorte, sobreponíveis aos registados em outros estudos da vida real, parecendo ser eficaz e seguro.

Palavras-chave: Esclerose múltipla primária progressiva; Terapêutica modificadora de doença; Ocrelizumab; Imunossuppressores

ABSTRACT

Introduction: Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS) is the rarest subtype of Multiple Sclerosis, characterized by the progressive accumulation of neurological incapacity from disease onset. Recently, the humanized anti-CD20 monoclonal antibody ocrelizumab was approved as the first PPMS treatment.

The aim of this study was to describe demographic and clinical characteristics of a cohort of PPMS patients, and to evaluate treatment effectivity and safety, among previous *off-label* treatments and ocrelizumab.

Material and Methods: In this retrospective observational study, we analysed demographic, clinical and treatment data of patients diagnosed with PPMS at a tertiary center.

Results: The cohort included 36 patients, 22 of which were female (61,1%), with mean age of 59,8±8,9 years, length of disease of 14,9±7,3 years, and the baseline *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) was 3,5, ranging from 2,0 to 6,0. The most common clinical presentation was motor, in 35 patients (97,2%), with mean age at symptom onset of 45,1±10,5 years.

Thirteen patients (36,1%) were initially treated with immunosuppressive treatment, 15 (41,7%) with disease modifying treatment (DMT) used in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), 6 (16,7%) with ocrelizumab. In a mean follow-up time of 11,4±7,7 years, treatment persistence was 26,5%. In the first year, 23,5% of patients discontinued the treatment. Treatment persistence was higher on patients treated with ocrelizumab than with other DMT ($X^2=8,127$, $p=0,017$).

Discussion and conclusion: For many years, the previous treatments used in PPMS were *off-label* and heterogeneous, showing low persistence in this cohort. In the other hand, ocrelizumab showed positive results in this cohort, as it was described in other real-life studies, and therefore appears to be effective and safe.

Keywords: Primary progressive multiple sclerosis; Disease modifying treatment; Ocrelizumab; Immunosuppressive agents

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença do sistema nervoso central (SNC) caracterizada por inflamação, desmielinização e neurodegenerescência. (1) Os subtipos desta doença são actualmente definidos como síndrome clínico isolado, esclerose múltipla surto remissão (EMSR) e doença progressiva. (2) A última está dividida em esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) – com progressão da incapacidade desde o início, e esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) - com progressão da incapacidade após um curso inicial de surtos. (2) A EMPP é o subtipo mais raro da EM, representando 10-15% da população com EM. (3)

Em comparação com a EMSR, a EMPP tende a afectar doentes mais velhos (idade média de início de 40 vs. 30 anos), com igual proporção de mulheres e homens (enquanto na EMSR a proporção mulher/homem é superior a 2), e apresenta pior prognóstico em termos de progressão de incapacidade a longo prazo. (3) Também a forma de apresentação clínica destes subtipos é distinta: enquanto a EMSR apresenta-se mais frequentemente por nevrite óptica (25%), síndromes do tronco cerebral (20%) e síndrome medular (45%), muitas vezes apenas com sintomas sensitivos (3,4), a EMPP apresenta-se geralmente com uma síndrome medular motora (80-85%), ataxia cerebelosa progressiva em 10-15%, e em menor número (2-4%) sob a forma de alterações cognitivas, sintomas relativos ao tronco cerebral e sintomas visuais. (4–6)

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às diferenças clínicas e epidemiológicas existentes entre a EMPP e a EMSR não são completamente conhecidos. (7)

Do ponto de vista terapêutico, os fármacos disponíveis para a EMSR não se têm revelado eficazes nos doentes com EMPP e os vários ensaios clínicos realizados apresentaram consecutivamente resultados desapontadores. (8–10) Recentemente, o anúncio de que o ensaio clínico com ocrelizumab na EMPP apresentou resultados positivos na redução da progressão da incapacidade (11) e a sua subsequente aprovação em Portugal em Dezembro de 2019, trouxe grandes expectativas à comunidade médica e dos doentes. O ocrelizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga seletivamente ao antígeno CD20, efetuando uma depleção predominantemente de linfócitos B, mas preservando a imunidade humoral pré-existente, assim, como a capacidade proliferativa das células B precursoras. (12,13) A fisiopatologia da EM ainda não é totalmente conhecida, mas é consensualmente aceite que os linfócitos B possuem um papel importante na

perpetuação do processo inflamatório crónico, na desmielinização cortical e nos processos neurodegenerativos desta doença. (14–16)

No entanto, estudos de vida real que atestem a efectividade e o perfil de segurança do ocrelizumab na população de doentes com EMPP ainda são escassos. (17–19) Lembrar que estes estudos são de extrema importância, uma vez que os resultados dos ensaios clínicos podem ter limitações na sua generalização a toda a população, pois muitas vezes, possuem critérios de inclusão restritos. (20–22)

Este estudo tem como objectivo efectuar uma caracterização clínica e demográfica dos doentes com EMPP seguidos actualmente no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), assim como, avaliar a efectividade e o perfil de segurança do ocrelizumab nos doentes que foram tratados com este fármaco. Como objectivo secundário, pretende-se analisar os resultados de estratégias terapêuticas *off-label* que eram usadas previamente à aprovação do ocrelizumab.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e amostra

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo que incluiu todos os doentes diagnosticados com EMPP segundo os Critérios de McDonald 2017 (22), seguidos regularmente no CHUC, até Dezembro de 2020.

Doentes com outros subtipos de EM, nomeadamente EMRR ou EMSP segundo a classificação revista em 2013 (2), ou sem informação disponível nos processos clínicos foram excluídos.

Colheita de dados e definições

Através da revisão dos processos clínicos recolhemos os dados demográficos, clínicos e relativos à Terapêutica Modificadora de Doença (TMD) efectuada pelos participantes.

Os dados demográficos analisados incluíram o género e a idade actual. Relativamente às características clínicas considerou-se a idade no início dos sintomas, idade no diagnóstico, duração da doença, forma de apresentação (motora, visual, cognitiva, urinária, sensitiva, cognitiva e outras), presença de bandas oligoclonais (BOC) no líquido cefalorraquidiano (LCR), características da ressonância magnética (RM) inicial (existência de lesões captantes de gadolínio, lesões medulares). A incapacidade neurológica foi medida usando a escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS).

Finalmente, relativamente à TMD analisaram-se as seguintes variáveis: TMD inicial, TMD actual, idade no início da terapêutica inicial, duração do tratamento, variação do EDSS durante o tratamento, efeitos secundários, se houve descontinuação do tratamento e causa de descontinuação, número total de tratamentos efetuados durante o seguimento.

Definimos como progressão de incapacidade um aumento mantido, durante três ou mais meses, na escala EDSS: 1,5 pontos se EDSS basal igual a 0; 1 ponto se EDSS basal 1,0-5,0; 0,5 pontos se EDSS basal maior ou igual a 6,0. Definimos como melhoria na incapacidade se houvesse diminuição mantida, durante três ou mais meses, na escala EDSS: 0,5 pontos se EDSS basal superior a 6,0; 1 ponto se EDSS basal fosse inferior ou igual a 6,0. (23)

A persistência da primeira TMD foi avaliada e definida em meses de tratamento contínuo. Calculámos a taxa de persistência no total da amostra e também por classes de tratamentos agrupados em 3 categorias: ocrelizumab; TMD usado na EMSR

(interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida, fumarato de dimetilo, natalizumab, rituximab); e imunossuppressores clássicos (azatioprina, micofenolato de mofetil, metotrexato, ciclofosfamida, mitoxantrone).

Considerou-se que houve descontinuação da TMD por ineficácia quando se verificou progressão da incapacidade (medida pela escala EDSS) ou ausência de benefício definido pelo clínico. (23) A descontinuação por efeitos adversos foi definida quando o tratamento foi suspenso por ocorrências clinicamente relevantes como infecções, neoplasias ou outros. (23) Paragem programada de um tratamento definiu-se quando a terapêutica foi usada como estratégia de indução e foi suspensa após a conclusão dos ciclos de tratamentos *ab initio*.

Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHUC e todos os participantes ou representantes legais assinaram consentimento informado.

Análise Estatística

As variáveis quantitativas ordinais (EDSS) são apresentadas com média e desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo. As variáveis qualitativas são apresentadas com frequências e percentagens. As variáveis quantitativas são apresentadas com média e desvio-padrão.

A distribuição da taxa de persistência de acordo com o tratamento inicial efectuado, agrupado em 3 categorias (ocrelizumab, TMD usada na EMSR e imunossuppressores clássicos) foi comparada com o teste qui-quadrado. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para um valor $p < 0,05$. Para análise de dados utilizámos o SPSS Statistics 26.

RESULTADOS

1. Características da amostra total

Foram incluídos 36 doentes com EMPP cujas características clínicas e demográficas são apresentadas na **Tabela 1**.

A amostra é constituída maioritariamente por doentes do sexo feminino (61,1%) e a média da idade actual é $59,8 \pm 8,9$ anos. A idade média de diagnóstico foi $48,4 \pm 10,5$ anos e a idade média de início dos primeiros sintomas foi $45,1 \pm 10,5$ anos, correspondendo a uma duração da doença de $14,9 \pm 7,3$ anos em média. O tempo médio entre o início da doença e o seu diagnóstico foi $3,3 \pm 3,4$ anos.

A mediana do EDSS actual é 5,8 (2,5-10,0), sendo na altura do diagnóstico 3,5 (2,0-6,0). Após o período de seguimento, 27 (79,4%) doentes apresentaram progressão de incapacidade e 7 (20,6%) doentes apresentaram estabilidade, em dois doentes não se obteve o EDSS inicial.

Género -Feminino, n (%)	22 (61,1)
Idade actual (média anos \pm DP)	$59,8 \pm 8,9$
Idade no início dos sintomas (média anos \pm DP)	$45,1 \pm 10,5$
Idade no diagnóstico (média anos \pm DP)	$48,4 \pm 10,5$
Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico (média anos \pm DP)	$3,3 \pm 3,4$
Duração da doença (média anos \pm DP)	$14,9 \pm 7,3$
EDSS inicial [média \pm DP; mediana (mínimo-máximo)] *	$3,5 \pm 0,8$; 3,5 (2,0-6,0)
EDSS actual [média \pm DP; mediana (mínimo-máximo)]	$5,6 \pm 1,7$; 5,8 (2,5-10,0)
Presença de BOC no LCR, n (%) **	24 (80,0)
RM no diagnóstico Lesões captantes de gadolínio, n (%) [#] Lesões medulares, n (%) [§]	5 (17,9) 23 (85,2)

Legenda: *Do total de 24 doentes; ** do total de 30 doentes; [#] do total de 28 doentes; [§] do total de 27 doentes; BOC = Bandas oligoclonais; DP = Desvio-padrão; EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; LCR = Líquido cefalorraquidiano; RM = Ressonância magnética

Relativamente à clínica de apresentação, 35 (97,2%) doentes apresentaram sintomatologia motora, 10 (27,8%) sintomas sensitivos, 10 (27,8%) sintomas relativos ao sistema urinário, 2 (5,6%) doentes sintomas visuais, e finalmente 6 (19,4%)

referiram outros sintomas (disfunção erétil: 2 doentes; fadiga: 3 doentes; cefaleia: 1 doente). (**Tabela 2**).

Na altura do diagnóstico, 24 (80,0%) doentes apresentavam BOC no LCR, de 30 resultados disponíveis. Em relação às características da RM, 5 (17,9%) doentes apresentava lesões captantes de gadolínio (de 28 RM disponíveis) e 23 (85,2%) doentes apresentavam lesões medulares (de 27 RM disponíveis) (**Tabela 1**).

Tabela 2. Apresentação clínica inicial	
Motora, n (%)	35 (97,2)
Sistema urinário, n (%)	10 (27,8)
Sensitiva, n (%)	10 (27,8)
Visual, n (%)	2 (5,6)
Cognitiva, n (%)	0
Outros, n (%)	6 (19,4)

2.Terapêutica Modificadora de Doença (TMD)

A distribuição geral dos doentes de acordo com os grupos de TMD ao longo do período de seguimento é apresentada na **Figura 1**.

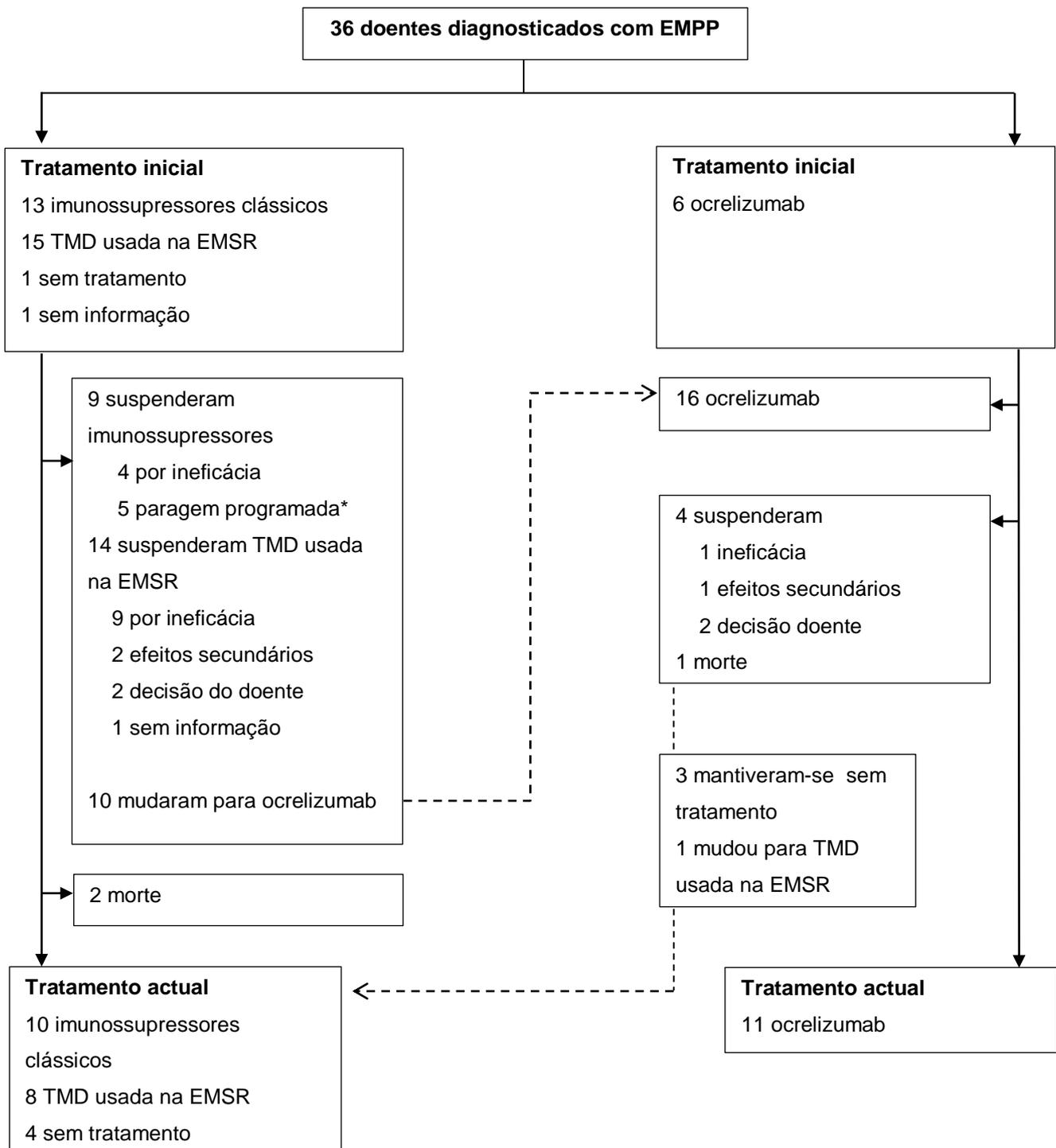


Figura 1. Amostra de doentes incluídos e distribuição por Terapêutica Modificadora de Doença

Legenda: *tratamento foi usado como estratégia de indução (ciclofosfamida e mitoxantrone); EMPP=Esclerose Múltipla Primária Progressiva; EMSR= Esclerose Múltipla Surto-Remissão; TMD=Terapêutica Modificadora de Doença

O número total de tratamentos realizados ao longo do período de seguimento varia de zero (um doente) a seis tratamentos (um doente), com uma mediana de 2 (0-6) (**Gráfico 1**).

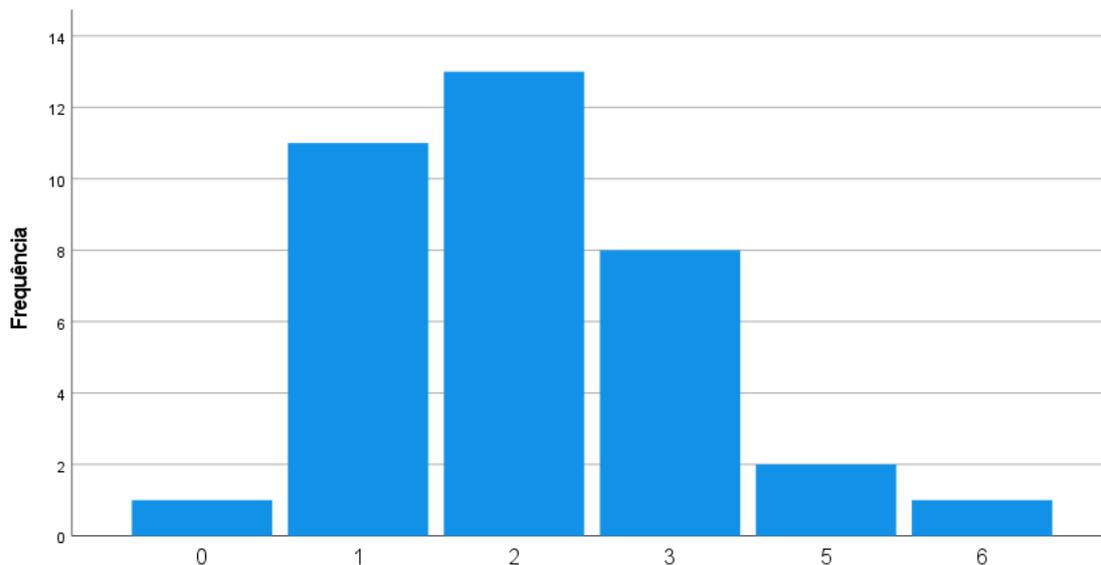


Gráfico 1. Número total de tratamentos efectuados durante o seguimento

2.1. Tratamento inicial

Na maioria dos doentes, o primeiro tratamento efectuado consistiu em TMD usada na EMSR (n=15, 41,7%), seguindo-se os imunossuppressores clássicos em 13 (36,1%) doentes, e finalmente o ocrelizumab em 6 (16,7%). Um doente (2,8%) nunca fez terapêutica modificadora de doença e não obtivemos informação do tratamento inicial de 1 doente (2,8%) (**Gráfico 2**).

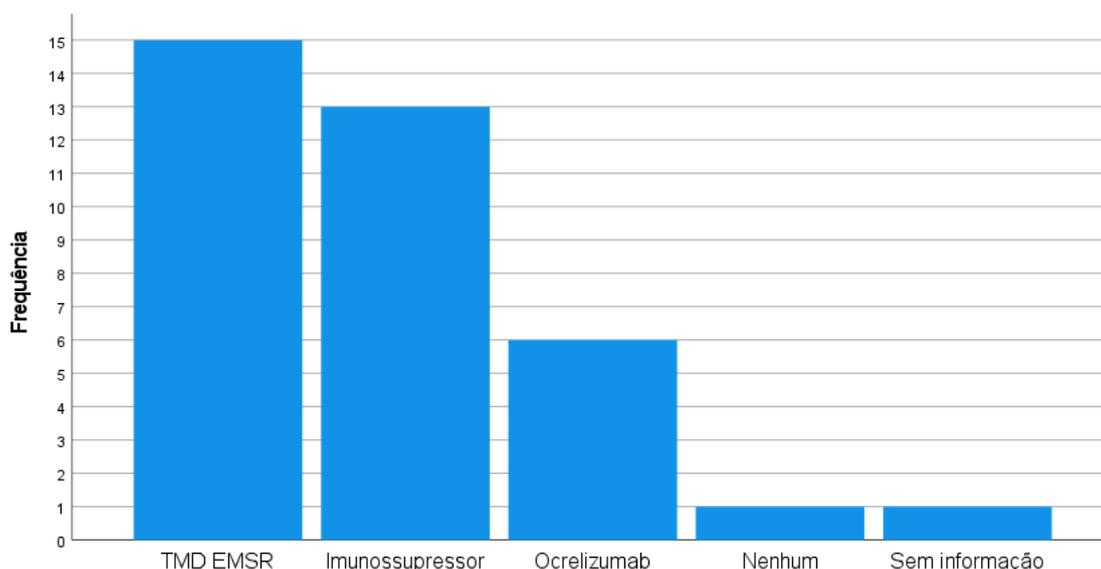


Gráfico 2. Distribuição da terapêutica inicial

Legenda: EMSR= Esclerose Múltipla Surto-Remissão; TMD=Terapêutica Modificadora de Doença

Analisando os doentes cujo tratamento inicial foi uma TMD usada na EMSR, a frequência de cada fármaco foi: 7 (46,7%) interferão beta, 2 (13,3%) acetato de glatirâmero, 2 (13,3%) teriflunomida, 2 (13,3%) natalizumab, 1 (6,7%) rituximab, 1 (6,7%) fumarato de dimetilo.

Relativamente aos doentes tratados inicialmente com imunossuppressores clássicos, a frequência de cada fármaco foi: 4 (30,8%) micofenolato de mofetil, 4 (30,8%) ciclofosfamida, 3 (23,1%) azatioprina, 1 (7,7%) mitoxantrona, 1 (7,7%) metotrexato.

A persistência do tratamento inicial de acordo com cada grupo de fármacos é apresentada na **tabela 3**.

Durante o período de seguimento ($11,4 \pm 7,7$ anos), a persistência do primeiro tratamento na amostra total foi em média $39,2 \pm 39,1$ meses. Nove (26,5%) doentes nunca descontinuaram o primeiro tratamento, 8 (23,5%) descontinuaram durante o primeiro ano, 17 (50%) descontinuaram após o primeiro ano. O tempo médio de persistência dos doentes que descontinuaram no primeiro ano foi de $5,0 \pm 2,2$ meses enquanto nos que descontinuaram após o primeiro ano de tratamento foi de $38,9 \pm 30,4$ meses.

Quando se analisa a persistência de acordo com os subgrupos de tratamentos, verifica-se que as taxas de persistência são significativamente diferentes entre os 3 grupos, sendo superiores nos doentes tratados inicialmente com ocrelizumab e inferiores nos doentes tratados com imunossuppressores clássicos e TMD usadas na EMSR ($X^2=8,127$, $p=0.017$). Estes resultados são sobreponíveis mesmo que se exclua do grupo dos imunossuppressores os doentes tratados com ciclofosfamida e mitoxantrone e que tiveram por isso uma paragem programada ($X^2=8,624$, $p=0.013$).

Tabela 3 – Persistência do tratamento inicial e características clínicas dos doentes na altura do início do tratamento

	Todos os tratamentos (n=34)*	Ocrelizumab (n=6)	TMD EMSR (n=15)	Imunossuppressores clássicos - total (n=13)	Imunossuppressores clássicos – excluindo ciclofosfamida e mitoxantrone (n=8)
Tempo de seguimento (média anos ± DP)	11,4±7,7	6,7±4,1	13,3±9,4	10,9±5,7	9,0±6,5
Idade na altura do início do tratamento (média anos ± DP)	50,4±8,9	47,3±10,3	48,9±7,0	53,7±9,7	57,8±8,4
Género feminino, n (%)	20 (58,8)	2 (33,3)	10 (66,7)	8 (61,5)	6 (75)
Duração da doença no início do tratamento (média anos ± DP)	5,0±6,0	7,7±4,8	4,2±7,6	4,8±4,1	4,8±4,0
EDSS no início do tratamento [média ± DP; mediana, (mínimo-máximo)]	3,8±1,2; 3,5 (2,0-7,0)	3,7±0,4; 3,5 (3,5-4,5)	3,7±1,3; 3,0 (2,0-6,0)	4,1±1,4; 4,0 (2,5-7,0)	3,9±1,4; 3,5 (2,5-7,0)
Tempo de persistência do tratamento em meses [média ± DP; (mínimo-máximo)]	39,2±39,1; (1-136)	56,2±48,1; (6-110)	33,1±33,9; (1-136)	38,5±41,2; (4-126)	58,4±41,6; (19-126)
Tempo de persistência dos tratamentos descontinuados antes de um ano (média meses ± DP)	5,0±2,2	-	5,3±3,3	4,8±0,5	-
Tempo de persistência dos tratamentos descontinuados após um ano, em meses [média ± DP; (mínimo-máximo)]	38,9±30,4; (13-136)	47,5±43,1; (17-78)	42,2±36,0; (13-136)	29,0±10,8; (15-39)	32,5±8,6; (20-39)
Taxa de persistência do tratamento até ao fim do seguimento, n (%)	9 (26,5)	4 (66,7)	1 (6,7)	4 (30,8)	4 (50)
Taxa de persistência do tratamento no primeiro ano, n (%)	26 (76,5)	6 (100)	11 (73,3)	9 (69,2)	8 (100)

Legenda: * Do total de 36 doentes, 1 nunca efectuou tratamento e 1 não tem essa informação disponível; DP= Desvio-padrão; EMSR= Esclerose Múltipla Surto-Remissão; TMD= Terapêutica Modificadora de Doença

Relativamente às causas para descontinuar o primeiro tratamento, analisamos 25 doentes (9 nunca descontinuaram o tratamento, 1 nunca fez tratamento, 1 não tínhamos informação).

Verificou-se que 13 (52%) doentes descontinuaram o tratamento por ineficácia, 3 (12%) devido a efeitos secundários (sintomas do tracto gastrointestinal, síndrome gripal e melanoma) e 3 (12%) decisão do doente. Em 1 (4%) doente a informação não estava disponível. Em 5 (20%) doentes a paragem foi programada tendo em conta que o tratamento foi usado como estratégia de indução (ciclofosfamida e mitoxantrone). Em relação ao Ocrelizumab houve 1 (50%) doente que descontinuou por decisão própria e 1 (50%) doente por efeito secundário (melanoma). Nos doentes tratados com TMD usada na EMSR, 9 (64,3%) descontinuaram por ineficácia, 2 (14,3%) por efeitos secundários (sintomas do tracto gastrointestinal e síndrome gripal), 2 (14,3%) por decisão do doente e em 1 (7,1%) doente a informação não estava disponível. Nos doentes tratados com imunossuppressores clássicos, 4 (44,4%) descontinuaram por ineficácia, 5 (55,6%) por paragem programada após a conclusão dos ciclos de tratamentos propostos (**Gráfico 3**).

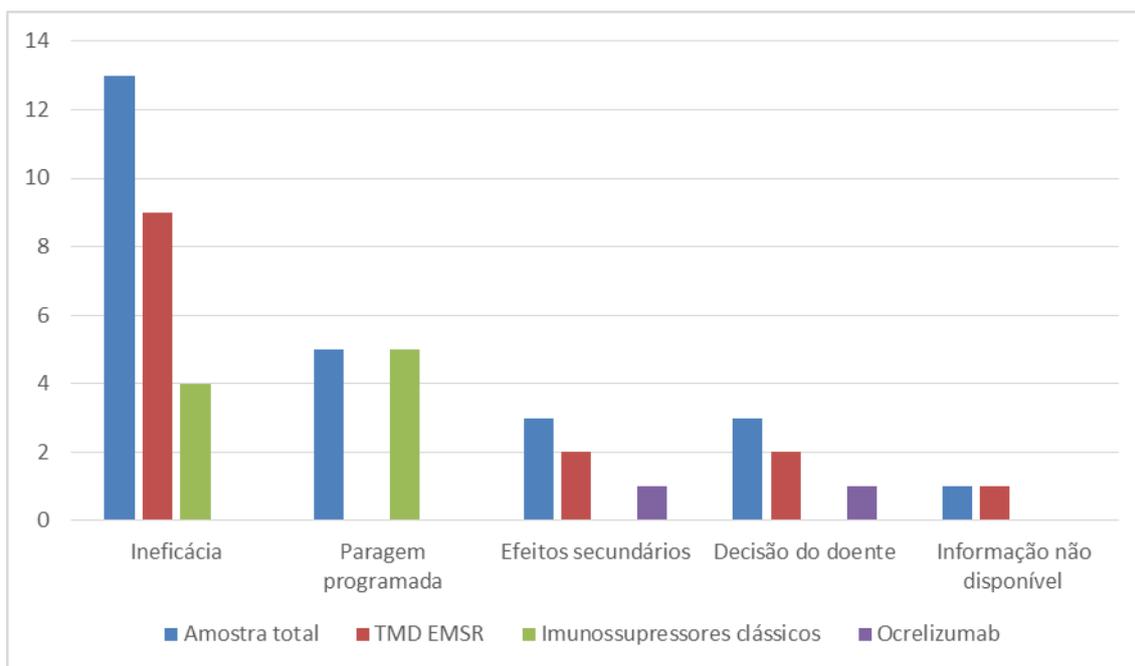


Gráfico 3. Causas para descontinuação do Tratamento Inicial

Legenda: EMSR= Esclerose Múltipla Surto-Remissão; TMD=Terapêutica Modificadora de Doença

2.2.Tratamento actual

Da coorte inicial de doentes incluídos (n=36), 11 (30,6%) doentes estão medicados com ocrelizumab, 10 (27,8%) doentes com um imunossupressor clássico, 8 (22,2%) doentes com TMD usadas na EMSR. Dos restantes, 4 (11,1%) doentes não fazem tratamento actualmente e 3 doentes (8,3%) morreram (**Gráfico 4**).

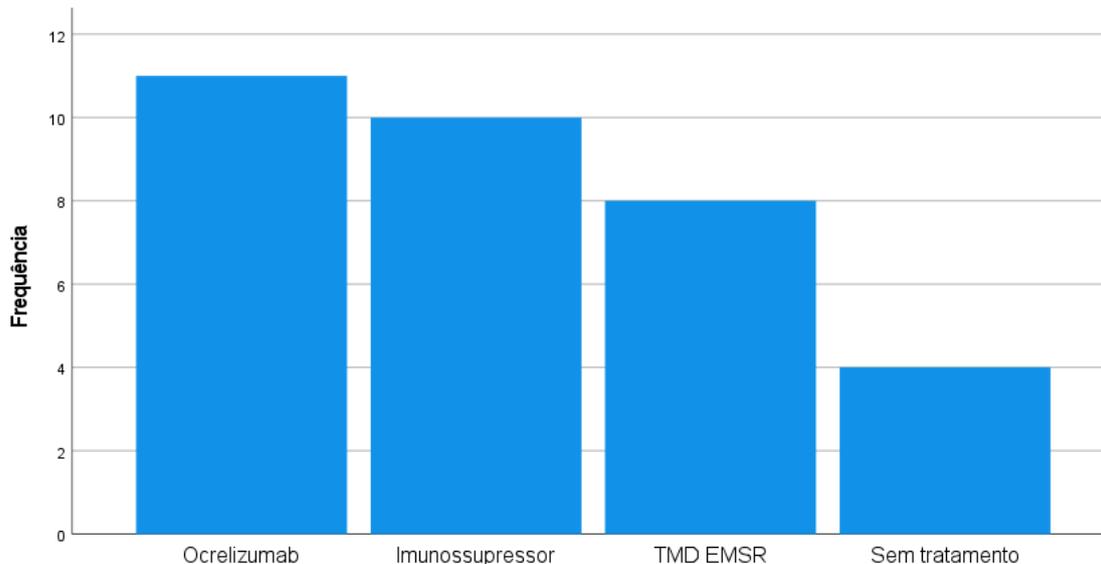


Gráfico 4. Terapêutica Modificadora de Doença actual

Legenda: EMSR= Esclerose Múltipla Surto-Remissão; TMD=Terapêutica Modificadora de Doença

Da TMD usada na EMSR, 3 (37,5%) fazem teriflunomida, 3 (37,5%) rituximab, 1 (12,5%) interferão beta, 1 (12,5%) acetato de glatiramer.

Como tratamento imunossupressor 6 (60%) fazem micofenolato de mofetilo, 4 (40%) azatioprina.

2.3.Tratamento com Ocrelizumab – caracterização da amostra, efectividade e segurança

Da amostra total de doentes, 16 efectuaram tratamento com ocrelizumab durante o período de seguimento. As características clínicas e demográficas desta coorte são apresentadas na **tabela 4**.

A idade no início deste tratamento foi em média $52,2 \pm 9,6$. O tempo médio do tratamento com ocrelizumab foi de $34,9 \pm 34,2$ meses. Seis (37,5%) doentes fizeram como primeiro tratamento e 10 (62,5%) fizeram como terapêutica seguinte – 7 (70%) tinham efectuado um único tratamento antes do ocrelizumab, 3 (30%) efectuaram dois tratamentos diferentes antes do ocrelizumab. (**Tabela 4**).

Tabela 4. Características clínico-demográficas da amostra de doentes tratados com ocrelizumab na altura do início do tratamento	
Género -Feminino, n (%)	6 (37,5)
Idade no início do tratamento ocrelizumab (média anos \pm DP)	52,2 \pm 9,6
Duração da doença no momento de início do ocrelizumab (média anos \pm DP)	7,9 \pm 5,9
Tempo de ocrelizumab em meses [média \pm DP; (mínimo e máximo)]	34,9 \pm 34,2; (6-110)
TMDs prévios Não, n (%) Sim, n (%)	6 (37,5) 10 (62,5)

Legendas: DP = Desvio-padrão; TMD = Terapêutica Modificadora de Doença.

Relativamente à progressão da incapacidade neurológica, verificou-se que a variação da escala de EDSS após o tratamento não foi significativa (variação média 0,2 \pm 0,6, variação mediana=0, mínimo -1 e máximo 1,5). No global, 12 doentes (75%) apresentaram estabilização da incapacidade com o ocrelizumab, 3 (18,8%) tiveram agravamento e em 1 (6,3%) doente verificou-se uma melhoria (**Tabela 5**).

Tabela 5. Progressão da incapacidade neurológica nos doentes tratados com ocrelizumab	
EDSS pré tratamento [média \pm DP; mediana (mínimo-máximo)]	4,5 \pm 1,0; 4,0 (3,5-6,5)
EDSS pós tratamento [média \pm DP; mediana (mínimo-máximo)]	4,7 \pm 0,6; 4,0 (3,0-7,5)
Variação do EDSS após o tratamento [média \pm DP; mediana (mínimo-máximo)]	0,2 \pm 0,6; mediana 0 (-1 a 1,5)
Progressão Incapacidade Estabilidade, n (%) Agravamento, n (%) Melhoria, n(%)	12 (75) 3 (18,8) 1 (6,3)

Legenda: DP= Desvio-padrão; EDSS = Expanded Disability Status Scale

Após o período de seguimento, 11 (68,6%) doentes não suspenderam o ocrelizumab, 4 (25%) suspenderam (um doente por efeito secundário - melanoma, um doente por progressão da doença, dois doentes por decisão própria), e 1 (6,3%) morreu (COVID-19).

DISCUSSÃO

Este estudo confirma que a estratégia de tratamento da EMPP foi durante muitos anos baseada na utilização *off-label* de fármacos comumente usados para tratar a EMSR ou fármacos imunossupressores clássicos. No entanto, as taxas de persistência observadas ao longo do período de seguimento foram baixas sugerindo que não se adequavam ao tratamento destes doentes. Estes resultados são sobreponíveis aos que têm sido reportados na literatura com ensaios clínicos consistentemente negativos. (8–10)

Relativamente ao recém-aprovado ocrelizumab, consideramos que os resultados obtidos nesta coorte foram positivos e sobreponíveis ao que tem vindo a ser reportado em outros estudos de vida real. Os doentes apresentavam idade média e EDSS pré tratamento muito semelhante a outros estudos europeus (o nosso estudo: idade média pré tratamento $52,2 \pm 9,6$ e EDSS pré tratamento $4,5 \pm 1,0$; estudo holandês: idade média pré tratamento $52,1 \pm 6,4$ e EDSS pré tratamento $5,3 \pm 1,1$). (17) Por outro lado, no nosso estudo 62,5% dos doentes fizeram anteriormente pelo menos uma terapêutica prévia ao ocrelizumab. Ao compararmos com o ORATORIO ou outros estudos de vida real europeus, a grande maioria dos doentes tratados com ocrelizumab nunca tinha efectuado outras terapêuticas previamente, pelo que os nossos resultados podem generalizar-se de forma mais fidedigna aos doentes diagnosticados há mais tempo e já expostos a tratamentos anteriores. (11,17)

Quando se analisa o impacto do ocrelizumab na progressão da incapacidade, verificou-se que a larga maioria dos doentes (75%) desta coorte manteve-se estável na escala de EDSS durante o tratamento. Além disso, embora três doentes registassem progressão da incapacidade, apenas um descontinuou por esta razão, semelhante aos dados que estão disponíveis de outros estudos. (24) Adicionalmente, os nossos resultados sugerem que os doentes tratados inicialmente com ocrelizumab apresentam taxas de persistência superiores comparativamente às outras estratégias terapêuticas *off-label* usadas antes da sua aprovação, semelhante ao descrito noutros estudos. (8–11,17,24,25)

Finalmente, quanto aos dados de segurança do ocrelizumab, na nossa coorte um doente descontinuou por efeito secundário (melanoma). Segundo o ORATORIO, 4,1% dos doentes descontinuou por efeitos secundários, 2,3% por malignidade. Nenhum doente registou desenvolvimento de melanoma, contudo três doentes registaram basalioma. (11) Salienta-se ainda a ocorrência de um caso de morte associado a COVID-19 na nossa coorte, existindo na literatura evidência que sugere um risco

superior de COVID-19 mais grave nos doentes tratados com terapêuticas anti-CD20 e por outro lado uma redução da eficácia das vacinas SARS-COV-2. (26–28)

No global, as características clínicas e demográficas desta coorte de doentes com EMPP são muito semelhantes ao que tem sido descrito na literatura. A única diferença assinalável foi a distribuição entre sexos, uma vez que nesta amostra o sexo feminino foi mais frequente (61.1%). Segundo a literatura, a percentagem de ambos os sexos no subtipo progressivo é semelhante, enquanto que no subtipo surto-remissão a incidência pode ser duas a três vezes superior. (3) Relativamente às outras características clínicas, os nossos resultados foram sobreponíveis ao já descrito noutros estudos: idade média de início da doença aos 40 anos - registámos uma idade média de início aos 45 anos; enquanto que na EMSR o surgimento dos sintomas ocorre 10 anos antes (3); forma de apresentação dominante com sintomas motores, sendo os sintomas sensitivos relatados em menor proporção, oposto ao que é conhecido no subtipo surto-remissão (3,7); sintomatologia oftalmológica, por lesão do nervo óptico, é pouco descrita neste subtipo, ao contrário do subtipo surto-remissão, assim como registámos na nossa população. (3,4)

Ao analisar as RM medulares disponíveis, mais de metade dos doentes apresentava lesões medulares (85,2%). Este resultado está de acordo com a literatura, uma vez que as lesões visíveis na medula espinhal são mais comuns do que na EMSR. (29) Relativamente às lesões cerebrais, estas são indistinguíveis entre o subtipo progressivo e surto-remissão; contudo está descrito que no subtipo progressivo existem menos lesões cerebrais. (30) Não analisámos esta variável, uma vez que não tínhamos acesso ao número de lesões no relatório. Finalmente, nas RM analisadas 17,9% registaram captação de gadolínio, o que está de acordo com literatura, que revela que no subtipo progressivo existe menor frequência de lesões captantes de gadolínio. (30)

Como principais limitações deste estudo apontamos o facto de ser um estudo retrospectivo, o que condicionou dificuldade em obter alguma informação, particularmente as características imagiológicas na RM. Adicionalmente, a amostra tem uma dimensão modesta pelo que não foi possível efectuar análises estatísticas inferenciais robustas. Finalmente, sendo o ocrelizumab um tratamento com aprovação recente na EMPP, a duração do tratamento na maioria dos doentes é curta. Assim, o ideal será alargar o tempo de seguimento destes doentes em estudos futuros, idealmente de forma prospectiva.

Como aspectos positivos salientamos o facto de ser um dos primeiros estudos, na população portuguesa, dos tratamentos efectuados na EMPP. Não utilizámos critérios

de exclusão nos doentes com EMPP, pelo que analisámos um grupo heterogéneo que se assemelha à população de vida real.

CONCLUSÃO

O ocrelizumab parece ser um tratamento eficaz e seguro nos doentes com EMPP, uma vez que se verifica estabilização do EDSS e baixa taxa de descontinuação do tratamento, na maioria dos doentes observados.

Estudos longitudinais prospectivos de vida real, alargando o tempo de seguimento e a dimensão da amostra, são desejáveis para confirmar estes resultados.

REFERÊNCIAS

1. Gajofatto A, Turatti M, Benedetti MD. Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2017 Apr;17(4):393-406. doi: 10.1080/14737175.2017.1257385. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27813441.
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86.
3. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007 Oct;6(10):903-12. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70243-0. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2009 Aug;8(8):699. PMID: 17884680.
4. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: Progress and challenges. Vol. 84, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2013. p. 1100–6.
5. Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, Barkhof F, Brochet B, Dousset V, et al. Primary and transitional progressive MS: A clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology*. 1999;52(4):839–45.
6. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GPA, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1999;122(4):625–39.
7. Khoury SJ. Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2020 Sep;88(3):436-437. doi: 10.1002/ana.25802. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32628321.
8. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1075–84.
9. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460–71.
10. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007;61(1):14–24.

11. Riederer F. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. Vol. 18, *Journal fur Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. Krause und Pachernegg GmbH; 2017. p. 30–1.
12. Martin F, Chan AC. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:467-96. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090517. PMID: 16551256.
13. DiLillo DJ, Hamaguchi Y, Ueda Y, Yang K, Uchida J, Haas KM, Kelsoe G, Tedder TF. Maintenance of long-lived plasma cells and serological memory despite mature and memory B cell depletion during CD20 immunotherapy in mice. *J Immunol*. 2008 Jan 1;180(1):361-71. doi: 10.4049/jimmunol.180.1.361. PMID: 18097037.
14. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of Ectopic B-cell Follicles with Germinal Centers in the Meninges of Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. (37):164–74.
15. Palanichamy A, Apeltsin L, Kuo TC, Sirota M, Wang S, Pitts SJ, et al. Immunoglobulin class-switched B cells form an active immune axis between CNS and periphery in multiple sclerosis. 2014;6(248).
16. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, Serafini B, Aloisi F, Roncaroli F, Magliozzi R, Reynolds R. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2755-71. doi: 10.1093/brain/awr182. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21840891.
17. Daniels K, van der Nat PB, Frequin STFM, van der Wees PJ, Biesma DH, Hoogervorst ELJ, et al. Real-World Results of Ocrelizumab Treatment for Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int*. 2020 Jun 15;2020:1–6.
18. Ellwardt E, Rolfes L, Klein J, Pape K, Ruck T, Wiendl H, et al. Ocrelizumab initiation in patients with MS: A multicenter observational study. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020;7(4):1–9.
19. Kalincik T, Kuhle J, Pucci E, Rojas JI, Tsolaki M, Sirbu CA, et al. Data quality evaluation for observational multiple sclerosis registries. *Mult Scler*. 2017;23(5):647–55.
20. Mills EA, Begay JA, Fisher C, Mao-Draayer Y. Impact of trial design and patient heterogeneity on the identification of clinically effective therapies for progressive MS. *Mult Scler*. 2018 Dec;24(14):1795-1807. doi: 10.1177/1352458518800800. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30303445; PMCID: PMC6526083.
21. Trojano M, Tintore M, Montalban X, Hillert J, Kalincik T, Iaffaldano P, et al.

- Treatment decisions in multiple sclerosis—insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017;13(2):105–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.188>
22. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293–7.
 23. Correia I, Marques IB, Sousa M, Batista S, Ferreira R, Nunes C, Macário C, Cunha L, Sousa L. Predictors of first-line treatment persistence in a Portuguese cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2016 Nov;33:73-78. doi: 10.1016/j.jocn.2015.12.044. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27542939.
 24. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Borrego-Soriano I, Burgos-San Jose A, Concepcion-Aramendia L, Volar L, et al. Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: A Real-World Study From Spain. *Front Neurol*. 2021;11(January):1–6.
 25. Prockl V, Nickel FT, Utz KS, Fröhlich K, Engelhorn T, Hilz MJ, et al. Real world application of ocrelizumab in multiple sclerosis: Single-center experience of 128 patients. *J Neurol Sci* [Internet]. 2020;415(March):116973. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116973>
 26. Gadani SP, Reyes-Mantilla M, Jank L, Harris S, Douglas M, Smith MD, et al. Discordant humoral and T cell immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in people with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *EBioMedicine* [Internet]. 2021;73:103636. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103636>
 27. Brill L, Rechtman A, Zveik O, Haham N, Oiknine-Djian E, Wolf DG, et al. Humoral and T-Cell Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Ocrelizumab. *JAMA Neurol*. 2021;78(12):1510–4.
 28. Etemadifar M, Nouri H, Maracy MR, Akhavan Sigari A, Salari M, Blanco Y, Sepúlveda M, Zabalza A, Mahdavi S, Baratian M, Sedaghat N. Risk factors of severe COVID-19 in people with multiple sclerosis : A systematic review and meta-analysis. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Nov 4:S0035-3787(21)00743-8. doi: 10.1016/j.neurol.2021.10.003. Epub ahead of print. PMID: 34836608; PMCID: PMC8566345.
 29. Kidd D, Thorpe JW, Kendall BE, Barker GJ, Miller DH, McDonald WI, et al. MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(1):15–9.
 30. Ingle GT, Thompson AJ, Miller DH. Magnetic resonance imaging in primary progressive multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev*. 2002;39(2):261–72.