

# PEGylovaný interferon beta-1a – nový interferon v léčbě roztroušené sklerózy

**MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.**

Neurologická klinika FN Ostrava

V posledních měsících bylo uvedeno na trh další léčivo pro relaps remitentní roztroušenou sklerózu (RS). Jedná se o tzv. „PEGylovaný“ interferon beta-1a. Jde o původní molekulu interferonu beta-1a, která je známá již dvě desetiletí v léčbě RS, ale nově je opatřena molekulou polyetylglykolu (PEG), což jí dává některé vlastnosti zlepšující celkový profil původní molekuly interferonu. Článek shrnuje profil účinnosti na klinické i radiologické parametry i bezpečnostní profil léku, které vyplynuly z klíčové klinické studie ADVANCE a též navazující studie ATTAIN. PEGylovaný interferon beta-1a nyní rozšiřuje portfolio léků DMD (disease modifying drugs) 1. linie, které jsou používány pro léčbu klinicky izolovaného syndromu nebo relaps remitentní RS.

**Klíčová slova:** interferon beta-1a, pegylace, relapsy, disabilita, MRI, NEDA koncept.

## PEGylated interferon beta-1a: a novel interferon in treating multiple sclerosis

Another drug for relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) has been introduced into the market in recent months. It is the so-called “PEGylated” interferon beta-1a. It is the original interferon beta-1a molecule, which has been known in the treatment of MS for two decades, but has newly been bound to a molecule of polyethylene glycol (PEG), which provides it with some properties improving the overall profile of the original interferon molecule. The article summarizes the profile of efficacy on clinical and radiological parameters and the safety profile of the drug established by the pivotal clinical trial ADVANCE as well as by its extension study, called ATTAIN. PEGylated interferon beta-1a has now expanded the portfolio of first-line disease-modifying drugs (DMDs) used in the treatment of clinically isolated syndrome or relapsing-remitting MS.

**Key words:** interferon beta-1a, pegylation, relapse, disability, MRI, NEDA concept.

## Úvod

Po dvou dekádách používání injekčních DMD (disease modifying drugs) léků v 1. linii léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) přichází do této indikace nové léčivo – PEGylovaný interferon (PEG-IFN) beta-1a. Jde o původní molekulu interferonu beta-1a, která je navázána na molekulu polyetylglykolu (PEG). Takto léčivo získává některé vlastnosti, které ve srovnání s jinými interferony podávanými pro RS zejména umožňují prodloužení aplikačního intervalu na 14 dnů, což je mnohými nemocnými s RS jistě vítáno, zvláště v situaci, kdy za léta užívání injekčních DMD lokální kožní nežádoucí účinky v místě vpichu limitují další pokračování v léčbě i přes její dobrou účinnost.

## Pegylace

Tento proces zahrnuje připojení řetězce molekuly polyetylglykolu (PEG) k biologické molekule, např. proteinu (Kang et al., 2009). Každá jednotka PEG váže dvě molekuly vody, čímž značně zvětšuje zdánlivou velikost molekuly léčiva (Fishburn, 2008). Tím dochází ke zpomalení nebo zabránění glomerulární filtraci a snížení renální clearance, což vede k významnému prodloužení poločasu léčiva (Fishburn, 2008; Kang et al., 2009) a umožňuje tak méně časté dávkování. Pegylace přináší léčivu i některé další žádoucí vlastnosti. Vytváří ochranný štít proti expozici enzymům a zpomaluje tak proteolytické štěpení (Fishburn, 2008), dále snižuje imunogenicitu pravděpodobně

odstíněním antigenních determinant (Kang et al., 2009; Fishburn, 2008) a konečně může interferovat s rozpoznáním epitopu proteinu ze strany imunitního systému a snižovat tak produkci neutralizačních protilátek. Tato schopnost může redukovat skupinu non-respondérů na léčbu právě z důvodu tvorby neutralizačních protilátek. Pegylace také zvyšuje stabilitu léčiva v určitém rozmezí pH a teplot a také zvyšuje rozpustnost ve vodě díky hydrofilitě PEG (Harris et al., 2003). Pegylace je obecně považována za bezpečnou, ve srovnání s původní molekulou léčiva nebyly popsány žádné nové projevy toxicity (Fishburn, 2008).

Rozhodující pro uvedení léčiva na trh byly výsledky klinické studie ADVANCE, která hod-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D., pavel.hradilek@fno.cz

Neurologická klinika FN Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(4): 253–255

Článek přijat redakcí: 4. 5. 2017

Článek přijat k publikaci: 3. 7. 2017

notila účinnost a bezpečnost PEG-IFN beta-1a v dávkování 125 ug s.c. 1x za 2 týdny ve srovnání s placebem a s dávkováním 1x za 4 týdny a následné extenzní studie ATAIN primárně zaměřené na sledování bezpečnostních parametrů léčby, ale sekundárně sledující také pokračující účinnost PEG-IFN beta-1a v dalších letech léčby.

## Vliv PEG-IFN beta-1a na klinické relapsy

První rok, resp. 48 týdnů klinické studie ADVANCE, dokončilo 1 332 (88 %) z původních 1 512 pacientů s relaps remitentní RS, kteří původně do studie vstoupili a byli randomizováni 1:1 do léčebných větví PEG-IFN 125 ug s.c. 1x za 2 týdny, PEG-IFN 125 ug s.c. 1x za 4 týdny a placebo. Do studie byli zařazeni pacienti s relaps remitentní RS, kteří měli nejméně jeden klinický relaps za posledních dvanáct měsíců a ještě jeden další relaps za poslední tři roky. Průměrné EDSS („expanded disability status scale“) skóre bylo 2,44–2,48. Po 48 týdnech byl počet relapsů signifikantně nižší ve skupině pacientů, kteří užívali PEG-IFN oproti pacientům na placebo. Ve skupině na placebo bylo ročně zaznamenáno 0,397 relapsu na pacienta (95 % CI 0,328–0,481), zatímco ve skupině léčené PEG-IFN 1x za 2 týdny 0,256 (0,206 – 0,318) relapsu a ve skupině léčené PEG-IFN 1x za 4 týdny 0,288 (0,234 – 0,355) relapsu. Tzv. „rate ratio“ pro PEG-IFN každé 2 týdny vs. placebo bylo 0,644 (95 % CI 0,500 – 0,831;  $p=0,0007$ ) a pro PEG-IFN každé 4 týdny vs. placebo 0,725 (95 % CI 0,65–0,930;  $p=0,0114$ ). Byla prokázána signifikantní redukce relapsů v obou léčebných větvích proti placebo (Calabresi et al., 2014). Ve druhém roce byli všichni pacienti, kteří byli původně na placebo, randomizováni v poměru 1:1 do léčebných větví PEG-IFN beta 1-a 125 ug s.c. každé dva týdny nebo každé čtyři týdny. Ve srovnání s prvním rokem se ve skupině léčené od počátku PEG-IFN každé 2 týdny dále snížil roční počet relapsů – rok 1: 0,230 (95 % CI 0,183–0,291), rok 2: 0,178 (0,136–0,233). Ve skupině léčené od počátku každé 4 týdny se počet relapsů udržel na stejné úrovni – rok 1: 0,286 (0,231–0,355), rok 2: 0,291 (0,231–0,368). Pacienti, kteří byli od počátku léčeni PEG-IFN, vykazovali nižší počet relapsů ve srovnání s pacienty, kteří byli v prvním roce léčeni placebem (každé dva týdny: 37 %,  $p<0,0001$ ; každé čtyři týdny: 17 %,  $p=0,0906$ ) a také nižší riziko relapsu (každé dva týdny: 39 %,  $p<0,0001$ ; každé čtyři týdny: 19 %,

$p=0,0465$ ) (Kieseier et al., 2014). V dlouhodobějším sledování byl velmi nízký počet relapsů ( $<0,1$  ročně) stále pozorován i po šesti letech léčby (Fiore et al., 2016).

## Vliv PEG-IFN beta-1a na disabilitu

Ve studii ADVANCE byl hodnocen také vliv jednotlivých léčebných větví na potvrzenou 12týdenní a 24týdenní disabilitu vyjádřenou změnou v EDSS skóre. Na konci prvního roku dosáhlo signifikantně méně pacientů v obou skupinách léčených PEG-IFN 12týdenní potvrzené progresy disability ve srovnání se skupinou na placebo (6,8 % pacientů v obou skupinách na PEG-IFN, versus 10,5 % u pacientů na placebo; hazard ratio (HR), 0,62;  $p=0,038$ ). Analýza 24týdenní potvrzené progresy disability na konci prvního roku potvrdila signifikantní snížení potvrzené progresy disability ve skupině léčené PEG-IFN každé dva týdny ve srovnání s placebem (54 %, HR 0,46;  $p=0,007$ ), zatímco ve skupině léčené PEG-IFN každé čtyři týdny nebylo snížení potvrzené disability statisticky signifikantní (33 %, HR 0,67;  $p=0,112$ ). Na konci druhého roku signifikantně méně pacientů léčených od počátku PEG-IFN každé dva týdny dosáhlo potvrzené progresy 12týdenní disability ve srovnání s pacienty s opožděnou léčbou (tedy těmi, kteří byli v prvním roce na placebo) ( $p=0,026$ ). Výsledky potvrzené 24týdenní disability ukazují na její signifikantní snížení ve skupině léčené PEG-IFN každé dva týdny, a to nejen proti skupině s opožděnou léčbou ( $p=0,0137$ ), ale i proti skupině léčené PEG-IFN každé čtyři týdny ( $p=0,046$ ) (Newsome et al., 2016).

## Vliv PEG-IFN beta-1a na MRI parametry

Pacienti léčení PEG-IFN měli po 48 týdnech méně nových nebo nově zvětšených hyperintenzních lézí na T2 vážených obrazech než pacienti ve skupině placebo; tyto léze také byly ve srovnání proti placebo signifikantně menší ( $p<0,0001$ ). Pacienti, kteří dostávali PEG-IFN každé dva týdny, měli signifikantně méně T1-hypointenzních lézí a lézí kontrastních po aplikaci Gd než pacienti na placebo ( $p<0,0001$ ) a tyto léze byly také signifikantně menší. Pacienti, kteří dostávali PEG-IFN každé čtyři týdny, měli ve srovnání s placebem méně nových aktivních lézí a menší T2 léze a léze kontrastní po Gd ve

srovnání s placebem ( $p<0,0001$ ). V této skupině pacientů bylo také referováno méně T1 hypointenzních a po Gd kontrastních lézí, ale tyto parametry nedosáhly statistické významnosti ve srovnání s placebem. V celkovém objemu mozku nebyl mezi skupinami signifikantní rozdíl. V parametru MTR (magnetization transfer ratio) byl ve srovnání s placebem zaznamenán signifikantní pokles pouze ve skupině léčené PEG-IFN každé dva týdny (Calabresi et al., 2014).

Po dvou letech měli pacienti kontinuálně léčení PEG-IFN každé dva týdny a každé čtyři týdny oproti skupině s opožděnou léčbou méně nově zvětšených T2 lézí, a to o 67 % ( $p<0,0001$ ), resp. 16 % ( $p=0,0973$ ). Statisticky významná redukce počtu Gd kontrastních lézí byla pozorována ve skupině léčené PEG-IFN každé dva týdny oproti opožděné léčbě ( $p=0,0002$ ). Pacienti léčení PEG-IFN každé dva týdny měli po dvou letech o 60 % méně ( $p<0,0001$ ) nových nebo nově zvětšených T2 hyperintenzních lézí a o 71 % méně ( $p<0,0001$ ) Gd kontrastních lézí oproti pacientům léčeným PEG-IFN každé čtyři týdny (Kieseier et al., 2014).

## Vliv PEG-IFN beta-1a na NEDA koncept

NEDA koncept („no evidence of disease activity“), tedy situace, kdy u nemocného není přítomna žádná aktivita nemoci, jednak klinická (tzv. „clinical NEDA“, tedy relapsy a progresy neurologického deficitu vyjádřená v EDSS skóre) a jednak radiologická (tzv. „MRI-NEDA“, tedy nové T1, T2 léze, Gd+ léze, změna objemu mozku v čase) je v posledních letech významným parametrem hodnotícím výsledek léčby pacientů s RS.

Po dvou letech léčby signifikantně větší počet pacientů léčených od počátku PEG-IFN každé dva týdny naplnil celková NEDA-kritéria ve srovnání se skupinou, která začala léčbu opožděně (36,7 % vs. 15,8 %,  $p<0,0001$ ) a také se skupinou, která užívala PEG-IFN každé čtyři týdny (23 %,  $p<0,0001$ ). Jak MRI ( $p<0,0001$ ), tak i klinických ( $p<0,0001$ , resp.  $p=0,016$ ) komponent NEDA bylo dosaženo signifikantně větším počtem pacientů ve skupině léčených od počátku PEG-IFN každé dva týdny ve srovnání se skupinami s opožděnou léčbou, resp. PEG-IFN každé čtyři týdny (Arnold et al., 2017). Dosažení NEDA v prvním a druhém roce léčby PEG-IFN pak bylo prediktivní pro příznivý klinický stav pacienta v letech 3 a 4 (Arnold et al., 2016).

## Bezpečnost léčby PEG-IFN

Po dvou letech léčby byla incidence nežádoucích účinků podobná u všech pacientů, kteří obdrželi alespoň jednu dávku PEG-IFN. Nejčastěji byly reportovány erytém v místě vpichu, tzv. „flu-like“ syndrom, horečka a bolest hlavy. Převážně se jednalo o mírnou nebo střední intenzitu potíží. Byly hodnoceny také případné laboratorní abnormality. Ve dvouletém sledování zůstal výskyt klinicky signifikantních abnormit v bílé krevní řadě (leukocyty, lymfocyty, neutrofily) nízký ( $\leq 10\%$  pacientů). Většina případů elevace jaterních testů dosáhla hodnot menších než trojnásobek horního limitu normy. Většina

laboratorních abnormalit se upravila do konce druhého roku sledování. Incidence protilátek proti IFN byla v obou léčebných skupinách  $<1\%$ , protilátek proti PEG-IFN  $8\%$  ve skupině léčené PEG-IFN každé čtyři týdny a  $6\%$  ve skupině léčené každé dva týdny. Charakter nežádoucích účinků se nijak nelišil v průběhu času (Keiseier et al., 2014).

## Závěr

Jak ukazují uvedená data, PEGylovaný interferon beta-1a vykazuje velmi dobrou účinnost jak na klinické, tak i radiologické parametry RS při zachování příznivého bezpečnostního profilu.

Tato látka, jejíž mnohé výhody ocení nejen kliničtí neurologové, ale zejména pacienti s RS, si jistě najde své místo mezi dosud užívanými DMD léky první linie. Významným přínosem zejména pro pacienty je aplikační schéma léku (subkutánní injekce 1x za 14 dnů), které by mělo významně zvýšit jejich adherenci k léčbě. Bezpečnostní profil léku se zásadně neliší od jiných interferonů užívaných již léta v běžné klinické praxi. Výhodou by měla být i nízká incidence tvorby protilátek proti IFN, která může snížit počet nemocných, kteří ukončí léčbu pro neúčinnost preparátu právě z tohoto důvodu a naopak prodloužit dobu setrvání na prvoliniové léčbě.

## LITERATURA

1. Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Liu S, You X, Fiore D, Hung S. Peginterferon beta-1a improves MRI measures and increases the proportion of patients with no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from the ADVANCE randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2017 Feb 10; 17(1): 29.
2. Arnold DL, Shang S, Castrillo-Viguera C, Fiore D. Peginterferon Beta-1a every 2 weeks increased achievement of NEDA over 4 years in the ADVANCE and ATTAIN studies in patients with RRMS. *ECTRIMS*, 14.–17. Zář 2016, London, UK. P1171.
3. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A for the ADVANCE study investigators. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 657–665.
4. Fiore D, Hung S, Tang W, Cui Y, You X, Shang S, Scott T. ADVANCE phase 3 extension study (ATTAIN): peginterferon Beta-1a 125 mcg every 2 weeks demonstrated sustained efficacy in RMS patients treated up to 5 years. 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 15.–21. dubna 2016 Vancouver, Kanada. P4.010.
5. Fishburn CS. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. *J Pharm Sci* 2008; 97(10): 4167–4183.
6. Harris JM, Chess RB. Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2(3): 214–221.
7. Kang JS, Deluca PP, Lee KC. Emerging PEGylated drugs. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009; 14(2): 363–380.
8. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko AA, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A, Sheikhi SI, Calabresi PA. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler*. 2015; 21(8): 1025–1035.
9. Newsome SD, Kieseier BC, Liu S, You X, Kinter E, Hung S, Sperling B. Peginterferon beta-1a reduces disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10(1): 41–50.