

Léčba roztroušené sklerózy perorálním kladribinem – výsledky klinických hodnocení

MUDr. Ivana Kovářová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN, Praha

Perorální kladribin je nově registrován pro léčbu pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou. Článek představuje výsledky klinického hodnocení CLARITY a jeho extenze – účinnost perorálního kladribinu na klinické a radiologické ukazatele aktivity onemocnění a dále údaje o bezpečnosti a snášenlivosti tohoto přípravku.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, kladribin.

Treatment of multiple sclerosis with oral cladribine: results of clinical trials

Cladribine tablets has been registered recently for treatment of relapsing multiple sclerosis. The article presents results of the pivotal clinical trial CLARITY and its extension – efficacy of cladribine tablets on clinical and radiological outcomes, and safety and tolerability data.

Key words: multiple sclerosis, cladribine.

Úvod

Perorální kladribin představuje novou možnost léčby relaps-remitentní roztroušené sklerózy (RRRS). Pod názvem Mavenclad je v dávce 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti – rozdělené do pulzů podávaných na začátku prvního a druhého léčebného roku – registrován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní RRRS, definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod. Výsledky klinických studií dokazují vysokou účinnost a příznivý profil bezpečnosti a snášenlivosti tohoto přípravku.

Klinické hodnocení CLARITY

Pro registraci perorálního kladribinu v léčbě RRRS byla zásadní randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, hodnotící účinnost a bezpečnost kladribinu po dobu 96 týdnů – CLARITY (Giovannoni et al., 2010). Studie byla mezinárodní a multicentrická, mj. probíhala i ve třech centrech v České republice (NK VFN Praha, NK UP Olomouc a NK UK Hradec Králové).

Celkem bylo do studie zařazeno 1 326 pacientů, kteří byli randomizováni do tří skupin v poměru 1 : 1 : 1: a) kladribin 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti užívaných během dvou let; b) kladribin 5,25 mg/kg tělesné hmotnosti užívaných během dvou let; c) placebo užívané během dvou let. Pacienti museli splňovat následující kritéria: potvrzená diagnóza RRRS podle McDonaldových kritérií z r. 2005, nález lézí typických pro RS na magnetické rezonanci (MR), nejméně jeden relaps v posledních 12 měsících a vstupní neurologický deficit na škále Expanded Disability Status Scale (EDSS) do 5,5 (obrázek 1).

Průměrný věk zařazených byl 38,5 roku, asi dvě třetiny tvořily ženy, téměř třetina osob ve studii byla již dříve léčena DMD, průměrné vstupní EDSS bylo 2,8. Detailní vstupní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1. Všechna tři studijní ramena byla srovnatelná s ohledem na demografické a vstupní parametry. Výjimkou byla kratší průměrná délka trvání onemocnění ve skupině na kladribinu 3,5 mg/kg ($p=0,005$).

Účinnost – klinické ukazatele

Základní studii CLARITY v délce 96 týdnů ukončilo 1 184 z 1 326 randomizovaných pacientů (89,3 %), ve skupině na registrované dávce to bylo 398 ze 433 (91,9 %).

Primárním cílem studie byl anulizovaný výskyt relapsů (ARR). Nejnižšího ARR 0,14 (95 % CI: 0,12–0,17) bylo dosaženo při podávání kladribinu v dávce 3,5 mg/kg, což představuje relativní redukcí rizika o 57,6 % ($p<0,001$) oproti placebu (ARR 0,33 při 95 % CI: 0,29–0,38) (obrázek 2).

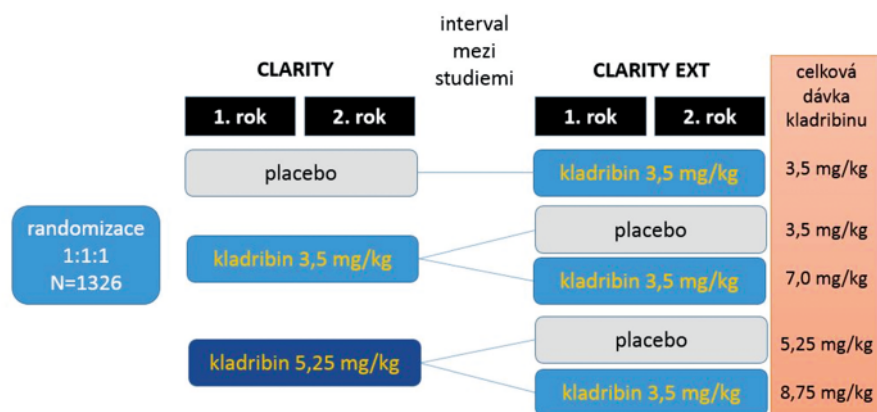
Sekundární cíle zahrnovaly další klinické a MR ukazatele: Při léčbě kladribinem v dávce 3,5 mg/kg se významně zvýšil podíl pacientů bez relapsu v 96. týdnu – 79,7 % vs. 60,9 % na placebo ($p<0,001$), což představuje více než 2,5 krát vyšší šanci zůstat bez relapsu. Dále se prodloužila doba do výskytu relapsu, kdy k výskytu relapsu u 15 % pacientů v daném rameni bylo na placebo dosaženo již po 4,6 měsících, kdežto na kladribinu 3,5 mg/kg až po 13,4 měsících, což představuje poměr rizik (HR, hazard ratio) 0,44



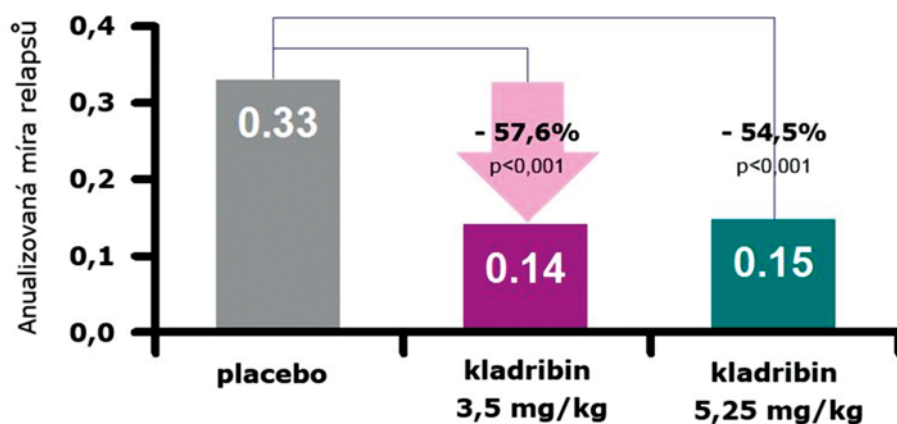
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Ivana Kovářová, ivana.kovarova@vfn.cz
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 2. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2

Cit. zkr.: Neurol. praxi 2017; 18(6): suppl F
Článek přijat redakcí: 30. 8. 2017
Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2017

Obr. 1. Plán studií CLARITY a CLARITY EXTENSION



Obr. 2. Porovnání anualizované míry relapsů v jednotlivých ramenech studie CLARITY



(95 % CI 0,34–0,58; p<0,001). Podstatně méně nemocných užívajících kladribin také potřebovalo záchrannou terapii (interferon beta-1a) v porovnání s placebem (2,5 % vs. 6,2 %; p=0,01).

Ve skupině na kladribinu 3,5 mg/kg byl rovněž pozorován nejvyšší podíl pacientů bez progresse EDSS, a to 85,7%. Léčba kladribinem tak vedla k relativnímu snížení rizika tři měsíce trvající progresse disability o 33% (HR 0,67; 95% CI 0,48–0,93; p=0,02) (obrázek 3) (Giovannoni et al., 2010). Analýza doby do šestiměsíční potvrzené progresse EDSS ukázala

snížení rizika progresse invalidity dokonce o 47% v porovnání s placebem (HR 0,53; 95% CI 0,36–0,79; p<0,05) (Giovannoni et al., 2011).

Účinnost – MR ukazatele

Vedle klinických ukazatelů kladribin také významně snižoval aktivitu onemocnění na MR. V dávce 3,5 mg/kg byla ve srovnání s placebem pozorována redukce Gd+ T1 lézí o 85,7% a aktivních T2 lézí o 73,4%, obě p<0,001 (obrázek 4) (Giovannoni et al., 2010).

Tab. 1. Vstupní charakteristiky pacientů randomizovaných do jednotlivých ramen studie CLARITY

Charakteristika	Placebo (n=437)	Kladribin 3,5 mg/kg (n=433)	Kladribin 5,25 mg/kg (n=456)
Průměrný věk v letech	38,7 ± 9,9	37,9 ± 10,3	39,1 ± 9,9
Podíl žen v %	65,9	68,8	68,4
Průměrná hmotnost v kg	70,3	68,1	69,3
Počet pacientů s předchozí léčbou DMD	142	113	147
Délka trvání RS v letech	8,9 ± 7,4	7,9 ± 7,2	9,3 ± 7,6
Průměrné EDSS skóre	2,9 ± 1,3	2,8 ± 1,2	3,0 ± 1,4
Gd+ T1 léze počet pacientů s lézemi (%) průměrný počet	128 (29,3) 0,8 ± 2,1	138 (31,9) 1,0 ± 2,7	147 (32,2) 1,0 ± 2,3
T2 léze průměrný objem v mm ³	14 287,6 ± 13 104,8	14 828,0 ± 16 266,8	17 202,1 ± 17 467,7

V samostatné publikaci analýzy MR výsledků ze studie CLARITY bylo potvrzeno nejen signifikantní snížení počtu aktivních lézí, ale také významně vyšší podíl pacientů bez jednotlivých typů lézí na MR ve skupinách léčených kladribinem oproti placebu. Při podávání kladribinu 3,5 mg/kg byl podíl pacientů bez Gd+ T1 lézí 86,8%, bez aktivních T2 lézí 61,7% a bez unikátních kombinovaných lézí 59,6% (Comi et al., 2013).

Recentně publikovaná analýza změn objemu mozkové tkáně ve studii CLARITY ukázala, že k nejmenší relativní atrofii mozku došlo u pacientů léčených kladribinem v dávce 3,5 mg/kg – úbytek průměrně o 0,56% mezi 6. a 24. měsícem, což je údaj srovnatelný s mírou atrofie v běžné populaci. Účinnost kladribinu na zpomalení atrofie tak byla významně vyšší v porovnání s placebem (úbytek o 0,70%; p=0,010). Navíc byla prokázána korelace mezi mozkovou atrofií a kumulací disability platná pro celou studijní populaci (HR: 0,67, 95 % CI: 0,571–0,787; p<0,001), kdy pacienti s menším úbytkem mozkového objemu měli vyšší pravděpodobnost, že setrvají bez progresse postižení ve dvouletém období (De Stefano et al., 2017).

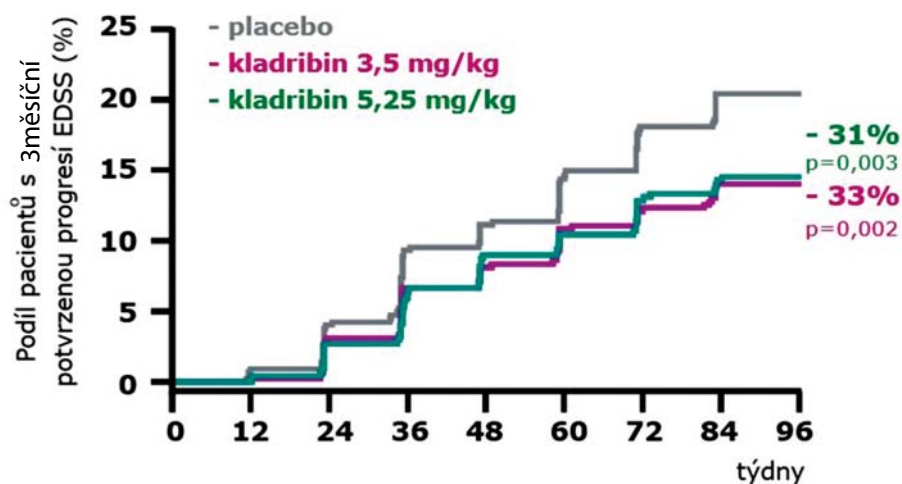
Účinnost – dosažení měřitelné remise onemocnění

V posledních letech nabývá na významu ukazatel dosažení měřitelné remise onemocnění označovaný jako tzv. koncept NEDA (No Evidence of Disease Activity) (Havrdova et al., 2010). Podíl pacientů, kteří dosáhli remise onemocnění ve smyslu absence těchto následujících projevů aktivity onemocnění: relaps, šestiměsíční setrvalá progresse EDSS, nové Gd+ T1 léze a aktivní T2 léze, byl po 96 týdnech ve studii CLARITY ve skupině na kladribinu 3,5 mg/kg 46,8% (obrázek 5). Šance na takto definovanou remisi tak byla 4,25krát vyšší než na placebo (Giovannoni et al., 2011).

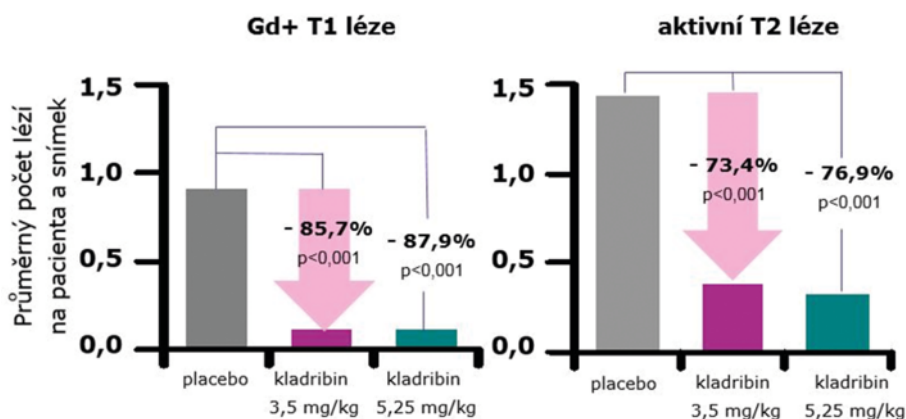
Prodloužení studie CLARITY

CLARITY EXTENSION představovala pokračování studie CLARITY. Mezi ukončením dvouleté studie CLARITY a randomizací do její extenze byl časový interval v průměru 40,3 týdne. Po zařazení do CLARITY EXTENSION byli pacienti opět randomizováni, a to k podávání buď placeba nebo kladribinu v dávce 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti, a sledování další dva roky. V rámci obou studií tedy bylo pět možných kombina-

Obr. 3. Podíl pacientů s progresí EDSS (s potvrzeným trváním alespoň tři měsíce) v jednotlivých ramenech studie CLARITY



Obr. 4. Snížení MR aktivity onemocnění – porovnání dvou dávek perorálního kladribinu s placebem ve studii CLARITY



cí dávkování kladribinu (obrázek 1). Pacienti, kteří byli v rámci CLARITY léčeni kladribinem 3,5 mg/kg, pokračovali v extenzi buď na placebo nebo dostali opět kladribin 3,5 mg/kg. Stejně tak pacienti léčeni v prvních dvou letech vyšší dávkou 5,25 mg/kg byli randomizováni buď na placebo nebo na dávku 3,5 mg/kg. A pacienti původně na placebo byli alokováni na kladribin 3,5 mg/kg.

Primárním cílem CLARITY EXT bylo zhodnocení bezpečnosti jednotlivých dávek kladribinu, dále byly sledovány relapsy, EDSS skóre a aktivita onemocnění na MR.

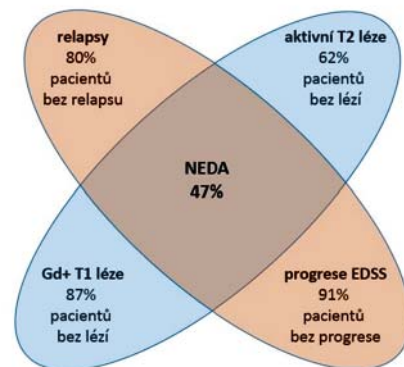
Porovnání relapsů v podskupině léčené první dva roky kladribinem 3,5 mg/kg a další dva roky placebem s podskupinou léčenou kladribinem 3,5 mg/kg první i další dva roky ukázalo, že mezi nimi není signifikantního rozdílu: ARR 0,15 (95% CI 0,09–0,21) v první podskupině a 0,10 (95% CI 0,06–0,13) ve druhé. Dále nebyl signifikantní rozdíl ani v podílu pacientů bez relapsu – při léčbě kladribinem 3,5 mg/kg v dalších dvou

letech zůstalo 81,2% pacientů bez relapsu, což bylo bez signifikantního rozdílu ve srovnání se 75,6% pacientů bez relapsu ve skupině bez další následné léčby v CLARITY EXTENSION. Jediným významným rozdílem byl vzestup podílu pacientů bez relapsu ve skupině randomizované na placebo v prvních dvou letech po nasazení kladribinu 3,5 mg/kg v dalších dvou letech (z 58,0% na 79,6%; p<0,001) (Giovannoni et al., 2016). Na základě přetrvávající účinnosti bylo stanoveno dávkovací schéma pro registraci přípravku Mavenclad – tedy terapie dva roky s přetrváváním efektu po dobu nejméně čtyř let (Souhrn údajů o přípravku přípravku Mavenclad).

Bezpečnost a snášenlivost

Údaje o bezpečnosti a snášenlivosti perorálního kladribinu byly sbírány nejen ve studii CLARITY a její extenzi, ale také ve studiích ORACLE-MS (na populaci pacientů s klinicky izolovaným syndromem) a ONWARD (kladribin jako add-on léčba u pacientů s relapsy na inter-

Obr. 5. Podíl pacientů bez projevů aktivity onemocnění, tzv. NEDA (No Evidence of Disease Activity), zde definováno jako absence těchto ukazatelů: relapsy, šestiměsíční potvrzená progresse disability a aktivita na MR (Gd+ léze a aktivní T2 léze) ve skupině léčené kladribinem 3,5 mg/kg ve studii CLARITY



feronu β -1a) a dále v dlouhodobém bezpečnostním registru PREMIERE. Tento klinický program zahrnuje přes 10 000 paciento-roků klinických zkušeností s kladribinem v léčbě RS.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (NÚ) byly: nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, nauzea, chřipka, bolesti zad a lymfopénie (Giovannoni et al., 2010; Giovannoni et al., 2016; Montalban et al., 2016; Cook et al., 2011; Cook et al., 2016). Incidence NÚ byla srovnatelná ve skupinách bez ohledu na přidělenou léčbu s výjimkou lymfopénie a infekcí herpes zoster.

Vzhledem k mechanismu účinku kladribinu byla lymfopénie očekávaným NÚ. Stupně lymfopénie byly klasifikovány v souladu s kritérii CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) takto: 0. v mezích normy, 1. dolní hranice normy až 800/mm³, 2. <800–500/mm³, 3. <500–200/mm³, 4. <200/mm³. V prvních dvou letech léčby (CLARITY) byla většina (74,4% pacientů na kladribinu 3,5 mg/kg) případů lymfopénie stupně 0–2 a pouze u 0,7% pacientů došlo k lymfopénii 4. stupně, přičemž průměrný počet lymfocytů dosáhl stupně 0–1 vždy před podáním dalšího léčebného pulzu, tedy koncem prvního i druhého léčebného roku (Giovannoni et al., 2010). V dalších dvou letech extenze studie CLARITY byla ve skupině na schváleném dávkování kladribinu lymfopénie 3. stupně pozorována u 5,1% pacientů, lymfopénie 4. stupně se nevyskytla u žádného pacienta.

Pozornost byla dále věnována infekcím, především herpes zoster. Celkově nebylo podávání kladribinu spojeno s významně vyšším výskytem infekcí obecně ve srovnání s placebem. Přibližně

99% případů infekcí bylo lehké nebo středně těžké závažnosti (Cook et al., 2011). U pacientů léčených perorálním kladribinem 3,5 mg/kg byl pozorován vyšší výskyt infekcí herpes zoster, a to u 1,9% vs. žádný případ na placebo ve studii CLARITY (Giovannoni et al., 2010; Cook et al., 2011) a další dva případy (2%) ve skupině na schváleném dávkování kladribinu v CLARITY EXTENSION (Cook et al., 2016). Dosud nebyl hlášen žádný případ progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacientů s RS léčených jakoukoli dávkou kladribinu.

V CLARITY se vyskytly celkem tři případy malignit, a to melanom, karcinom pankreatu a karcinom ovaria ve skupině léčené kladribinem 3,5 mg/kg. Ve skupině na placebo nebyl hlášen žádný případ malignity, což bylo výjimečné

v porovnání s jinými klinickými hodnoceními, kde se malignity vyskytují na placebo srovnatelně s běžným výskytem v populaci. Proto byla provedena meta-analýza studií fáze III zahrnující přípravky s podobnou indikací ve studiích kontrolovaných placebem nebo interferonem (natalizumab, glatiramer acetát, dimethyl fumarát, teriflunomid, fingolimod a kladribin). Autoři meta-analýzy uvádějí, že nejsou indicie pro vyšší výskyt malignit při podávání kladribinu v porovnání s jinými léky modifikujícími průběh onemocnění v léčbě RS (Pakpoor et al., 2015). V extenzi studie CLARITY se vyskytly ojedinělé případy solidních tumorů v různé orgánové lokalizaci, což neodpovídá charakteru malignit spojených s imunosupresivní léčbou (Cook et al., 2016). Data z celého klinického programu

perorálního kladribinu i nadále procházejí průběžnou integrovanou analýzou potenciálního rizika malignit (Cook et al., 2016).

Závěr

Program klinických studií perorálního kladribinu podal přesvědčivé důkazy o jeho účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti v léčbě RRRS. S jedinečným dávkováním ve dvou krátkých pulzech s délkou podávání deset dní za rok, přetrvávající vysokou účinností s potenciálem dosažení dlouhodobé remise, příznivým bezpečnostním profilem a očekávanou pohodlností užívání spojenou s tabletovou formou, tak perorální kladribin představuje zásadní převrat v léčbě tohoto potenciálně invalidizujícího onemocnění.

LITERATURA

1. Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Hamlett A, Vigiotta V, Greenberg S. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol* 2013; 260: 1136–11346.
2. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Hamlett A, Miret M, Weiner J, Vigiotta V, Musch B, Greenberg S. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler* 2011; 17: 578–593.
3. Cook S, Comi G, Rieckmann P, Rammohan K, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Martin E, Dangond F, Giovannoni G. Safety and tolerability of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): final results from the 120-week phase IIIb extension trial to the CLARITY study. Poster 3.326 at AAN, 15–21 April 2016.
4. Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Sylvester E, Hicking C, Dangond F. Cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis of safety from

- the multiple sclerosis clinical development programme. Poster P644 at ECTRIMS, 12–15 September 2016.
5. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, De Leucio A, Hicking C, Dangond F, Giovannoni G, Sormani MP. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Multiple Sclerosis Journal* Jan 2017; 1–5 [Epub ahead of print] doi.org/10.1177/1352458517690269.
6. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg S. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010; 362: 416–426.
7. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Hamlett A, Vigiotta V, Greenberg S. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 329–337.
8. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Rammohan K, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Martin E, Dangond F. Clini-

- cal efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): final results from the 120-week phase IIIb extension trial to the CLARITY study. Poster P3.028 at AAN, 15–21 April 2016.
9. Havrdova E, Galetta S, Stefanski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(Suppl. 3): S3–S7.
10. Montalban X, Cohen B, Leist T, Moses H, Hicking C, Dangond F. Safety and tolerability of cladribine tablets added to IFN-beta therapy in patients with active relapsing multiple sclerosis: final results from the ONWARD study (amended protocol). Poster 1209 at European Academy of Neurology, 2nd Annual Congress, Copenhagen, May 28–31 2016.
11. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, Juliusson G, Baker D, Chataway J, Schmierer K. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(6): e158.
12. Souhrn údajů o přípravku přípravku Mavenclad.