

Nové možnosti liečby pediatrických pacientov so sclerosis multiplex

doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Sclerosis multiplex (SM) u detí predstavuje približne 5 % všetkých pacientov s SM. Aj keď nie je jednoznačne objasnená etiopatogenéza tohto autoimunitného ochorenia, sú známe genetické a environmentálne rizikové faktory rozvoja SM u detí (obezita, fajčenie, hypovitaminóza D). Pediatrická forma SM sa manifestuje vo väčšine ako relapsujúca-remitujúca forma. Liečba ochorenia zahŕňa okrem liečby relapsov imunomodulačnú a symptomatickú liečbu. Pri aktívnych formách sa indikuje liečba DMT (Disease-modifying therapy) – liečba ovplyvňujúca priebeh ochorenia. V uplynulej dekáde došlo k výraznému nárastu počtu nových liekov indikovaných u dospelých s SM a niektoré z nich sa začali využívať aj u pediatrických pacientov, avšak ako „off-label“ liečba. Do roku 2018 bolo možné u detských pacientov s SM podávať od 12. roku veku dva lieky DMT prvej línie – interferón beta a glatirameracetát. Takmer u polovice detských pacientov nie je táto liečba dostatočne efektívna a vyžadujú eskaláciu na účinnejšiu terapiu – DMT druhej línie. Veľké observačné štúdie ukázali, že natalizumab je účinný u detí a jeho bezpečnostný profil je porovnateľný s profilom u dospelých. Účinnosť a bezpečnosť ďalších DMT druhej línie u pediatrických pacientov bola publikovaná iba z malých súborov a retrospektívnych analýz. Štúdie s veľkým počtom pediatrických pacientov fázy III prebiehajú pri teriflunomide a dimetylfumaráte. V decembri 2018 schválila EMA fingolimod v detskej indikácii na základe výsledkov klinickej štúdie PARADIGM.

Kľúčové slová: pediatrická sclerosis multiplex, liečba, DMT, fingolimod.

New treatment options for pediatric patients with multiple sclerosis

Multiple Sclerosis (MS) in children represents approximately 5 % of all MS patients. Although the etiopathogenesis of this autoimmune disease is not clearly elucidated, genetic and environmental risk factors for the development of SM in children (obesity, smoking, D vitamin deficiency) are known. The pediatric form of MS is mostly manifested as a relapsing-remitting form. Treatment of the disease includes, in addition to treating relapses, immunomodulatory and symptomatic treatment. For active forms, treatment with DMT (Disease-modifying therapy) is a treatment that affects the course of the disease. Over the past decade, there has been a significant increase in new drugs indicated in adults with MS and some of them have also been used in pediatric patients, but as off-label treatment. By 2018, it was possible to administer two DMT first-line drugs – interferon beta 1a and glatiramer acetate in children with MS. Nearly half of pediatric patients have suboptimal treatment response and require escalation to more effective therapy – the second line DMT. Large observational studies have shown that natalizumab is effective in children and its safety profile is comparable to that seen in adults. The efficacy and safety of other second line DMTs in pediatric patients was published only from small number of patients and retrospective analyzes. Studies with a large number of phase III in pediatric patients are undergoing teriflunomide and dimethylfumarate. In December 2018, EMA approved fingolimod in children's indication based on the results of the PARADIGM clinical study.

Key words: pediatric multiple sclerosis, treatment, DMT, fingolimod.

Pediatrická sclerosis multiplex

Pediatrická sclerosis multiplex (SM) sa manifestuje pred 18. rokom života a približne 3–5 % všetkých pacientov s SM má začiatok v detskom

veku. Sclerosis multiplex začína u detí vo veku 14,5 rokov, avšak tieto údaje závisia od regiónov, napríklad podľa registra v Nemecku je stredný vek začiatku SM u detí 12,4 rokov (od 4 do

18 rokov) (Stark et al., 2008). Z hľadiska výskytu je ale SM u detí vzácna. Incidencia je 0,18–0,64/100 000 detí/rok. Podľa medzinárodného panelu expertov IPMSSG (International Pediatric



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., jarmila.szilasiova@upjs.sk
Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP, Trieda SNP 1, 040 11 Košice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(3): 201–203

Článok prijat redakci: 11. 3. 2019

Článok prijat k publikaci: 15. 5. 2019

Multiple Sclerosis Study Group) sa v roku 2017 revidovali kritériá pre pediatrickú SM a imunitne podmienené demyelinizačné ochorenia CNS. SM u detí sa delí do dvoch skupín: detská forma SM so začiatkom vo veku < 11 rokov a adolescentná forma SM so začiatkom medzi 11. až 18. rokom (Alroughani et al., 2018; Krysko et al., 2018; Renoux et al., 2007; Simone et al., 2016; Yeh et al., 2009).

Etiopatogenéza a rizikové faktory vzniku SM u detí

Z environmentálnych rizikových faktorov je v rozvoji detskej SM dôležitá obezita (uvádza sa významná asociácia medzi obezitou a SM u adolescentných dievčat), ďalej pasívne fajčenie (fajčenie rodičov pacientov zvyšuje dvojnásobne riziko SM u ich detí), infekcie Epstein-Barrovej vírusom (riziko je vyššie až 2-násobne) a deficit vitamínu D. Z genetických faktorov je 2–3-krát vyššie riziko SM u nosičov alely HLA-DRB1*. V súbore detských pacientov s SM (n=490) malo 5 % týchto detí v rodine člena s SM a 35 % detí osobu s inou autoimunitnou chorobou (Belman et al., 2016; Langer-Gould et al., 2013).

Klinické charakteristiky SM u detí

V porovnaní s SM so začiatkom v dospelom veku má priebeh ochorenia u detí určité odlišnosti. V klinickej manifestácii je častejší monofo-kálny ako multifokálny prvý atak (CIS). Po opakovaných atakoch a vo vyššom veku sú prejavy SM už podobné ako u dospelých. Viac ako 98 % pediatrických pacientov s SM má relapsujúcu-remitujúcu formu SM (RRSM). Deti s SM majú 2–3-násobne vyššiu frekvenciu relapsov ochorenia oproti začiatku SM v dospelosti a úvodné ataky bývajú u detí závažnejšie. Napriek tomu sa pozoruje u detí častejšie úprava, nezriedka kompletná. Čas dosiahnutia ireverzibilného stupňa zneschopnenia je o 10 rokov dlhší ako u dospelých s SM, ale je to už v mladšom veku ako u pacientov s SM so začiatkom v dospelosti (Fay et al., 2012; Gorman et al., 2009; Renoux et al., 2007).

Limity súčasnej liečby DMT v detskej populácii

Liečba ochorenia zahŕňa okrem liečby relapsov imunomodulačnú a symptomatickú liečbu. Pri aktívnych formách sa indikuje liečba DMT

Tab. 1. Demografické a klinické charakteristiky súboru pacientov (štúdia PARADIGM)

| Charakteristiky | Fingolimod (N = 107) | IFN β-1a IM (N = 108) |
|---|----------------------|-----------------------|
| Vek (roky) | 15,2 ± 2,0 | 15,4 ± 1,6 |
| Ženské pohlavie, n (%) | 70 (65,4) | 64 (59,3) |
| Prepubertálny status: (Tanner stage < 2), n (%) | 7 (6,5) | 3 (2,8) |
| Pubertálny status: (Tanner stage ≥ 2), n (%) | 98 (91,6) | 105 (97,2) |
| Trvanie ochorenia (roky) | 1,9 ± 1,7 | 2,4 ± 2,1 |
| Žiadna predchádzajúca liečba | 69 (64,5) | 67 (62,0) |
| Počet relapsov pred zaradením do štúdie | 1,5 ± 0,95 | 1,5 ± 0,92 |
| Počet relapsov 2 roky pred zaradením do štúdie | 2,4 ± 1,4 | 2,5 ± 1,3 |
| EDSS skóre | 1,5 ± 1,15 (n = 105) | 1,6 ± 0,89 (n = 108) |
| Počet Gd+ lézií | 2,6 ± 6,0 | 3,1 ± 6,5 |
| Pacienti bez Gd+ lézií, n (%) | 47 (44,3) | 59 (55,1) |
| Objem T2 lézií (mm ³) | 8 902 ± 13 148 | 11 512 ± 15 087 |
| Celkový objem mozgu (cm ³) | 1 154 ± 127 | 1 160 ± 122 |

Gd – gadolínium; EDSS – Expanded Disability Status Scale; IFN β-1a – interferón beta-1a; IM – intramuskulárne

(Disease Modifying Therapy) – liečba ovplyvňujúca priebeh ochorenia. Pediatrickí pacienti nemohli byť v minulosti z etických dôvodov súčasťou klinických štúdií nových liekov zo skupiny DMT. Preto máme nedostatok farmakokinetických a farmakodynamických dát ohľadom vhodnej dávky liekov DMT v pediatrickej populácii SM. V uplynulej dekáde došlo k výraznému nárastu počtu nových liekov indikovaných u dospelých s SM a niektoré z nich sa začali využívať aj u pediatrických pacientov, avšak ako „off-label“ liečba.

DMT prvej línie – interferón beta 1-a a glatirameracetát – sú u detí s SM schválené Európskou liekovou agentúrou (EMA) na základe retrospektívnych a otvorených štúdií od veku 12 rokov. Je známe, že adherencia k liekom DMT prvej línie klesá počas trojročnej liečby až u 50 % detských pacientov, hlavne pre nežiaduce účinky, ako chrípke podobný stav, kožné reakcie po vpichoch a strach z injekcií. Viac ako 40 % pacientov na injekčnej forme liekov DMT prvej línie má suboptimálnu odpoveď a vyžaduje prechod na vysoko účinné DMT lieky. V tejto oblasti doteraz absentovali dáta typu „Evidence-based study“ a odporúčané terapeutické postupy pri nedostatočnej odpovedi na liečbu prvotínovými preparátmi. Dáta o účinnosti liekov skupiny DMT druhej línie sú dostupné iba z otvorených observačných štúdií, v ktorých bolo vo väčšine veľmi málo pacientov.

Veľké observačné štúdie ukázali, že natalizumab je účinný u detí a jeho bezpečnostný profil je porovnateľný s profilom u dospelých. Účinnosť a bezpečnosť ďalších DMT druhej línie u pediatrických pacientov bola publikovaná iba z malých súborov a retrospektívnych

analýz. Štúdie s veľkým počtom pediatrických pacientov fázy III prebiehajú pri teriflunomide a dimetylfumaráte. V decembri 2018 schválila EMA fingolimod v detskej indikácii na základe výsledkov klinickej štúdie PARADIGM (Ghezzi et al., 2016; Krupp et al., 2013; Yeh et al., 2011).

Štúdia PARADIGM

Fingolimod je modulátor receptora S1P pre sphingosine-1-phosphat a je indikovaný pri relapsujúcich formách SM. Hlavným mechanizmom účinku pri SM je redukcia lymfocytov v periférnej krvi reverzibilnou sekvenciáciou lymfocytov v lymfatickom tkanive. V klinickej štúdii FREEDOMS, fázy III, u dospelých s RRSM viedol fingolimod v dávke 0,5 mg raz denne k významnému poklesu výskytu relapsov, poklesu rizika progresie disability, redukcii vzniku lézií na MR a redukcii atrofizácie mozgu v porovnaní s placebom počas 2 rokov liečby. V štúdii TRANSFORMS viedol fingolimod u pacientov s RRSM k 52 % poklesu výskytu relapsov počas 1-ročnej liečby v porovnaní s interferónom beta (INF)-1a. Indikáciou fingolimodu v Európskej únii je liečba dospelých s aktívnou relapsujúcou-remitujúcou SM. Fingolimod je v súčasnosti schválený agentúrou FDA v USA na liečbu SM v detskom veku na základe výsledkov štúdie PARADIGMS (Cohen et al., 2010; Chitnis et al., 2018; Kappos et al., 2010). Klinická štúdia PARADIGMS (NCT01892722, fáza III, randomizovaná, s aktívnym komparátorom INF β-1a) prebehla u pediatrických pacientov s SM. Cieľom bolo zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť fingolimodu (0,5 mg raz denne alebo 0,25 mg raz denne pri váhy ≤ 40 kg) verzus IFN β-1a IM (30 µg raz týždenne) počas dvoch rokov liečby

u pediatrických pacientov s relapsujúcou SM (Chitnis et al., 2018). Demografické a klinické charakteristiky súboru pacientov sú uvedené v tabuľke 1.

Výsledky štúdie ukázali, že fingolimod ($n=107$) po 24 mesiacoch v porovnaní s IFN β -1a IM ($n=107$) signifikantne redukoval ročný výskyt relapsov (ARR) na 0,12 (95 % CI – Confidential Interval, 0,08–0,19) verzus 0,67 (95 % CI, 0,52–0,89) pri IFN β -1a, čo predstavuje relatívnu redukciu 82 % (95 % CI, 0,11–0,30; $p < 0,001$). Liečba fingolimodom signifikantne oddialila prvý relaps SM a 85,7 % pacientov bolo na liečbe fingolimodom bez relapsov v porovnaní s 38,8 % na liečbe IFN β -1a (v skupine s fingolimodom sa pozorovalo 25 relapsov verzus IFN β -1a IM 120 relapsov). Fingolimod signifikantne redukoval aktivitu ochorenia na MR mozgu v porovnaní s IFN β -1a počas 2-ročnej liečby. V porovnaní s ramenom IFN β -1a došlo v skupine s fingolimodom k 53 % relatívnej redukcii nových alebo novozväčšených T2 lézií na MR mozgu za rok (Rate ratio 0,47; 95 % CI, 0,36–0,62; $p < 0,001$), priemerne sa v skupine s fingolimodom vyskytlo 4,39 lézií/rok (95 % CI, 3,62–5,37) verzus 9,27 lézií/rok pri IFN β -1a (95 % CI, 7,66–11,21). Priemerný počet gadolínium aktívnych lézií na jeden sken ročne bol v skupine liečených fingolimodom o 66 % nižší (relatívna redukcia, Rate ratio 0,34; 95 % CI, 0,22–0,54; $p < 0,001$), čo predstavovalo 0,44 lézií na sken (95 % CI, 0,31–0,61) verzus

1,28 lézií na sken v skupine s IFN β -1a (95 % CI, 0,93–1,76). Fingolimod signifikantne redukoval rýchlosť atrofizácie mozgu analyzovaného ako BVL (Brain volume loss). Rýchlosť straty objemu mozgu (ročná zmena objemu mozgu) v skupine s fingolimodom bol $-0,48$ (95 % CI, $-0,65$ – $-0,30$) a v skupine IFN β -1a $-0,80$ (95 % CI, $-0,98$ – $-0,61$). Predĺžil sa čas do 3 mesiace pretrvávajúcej progresie disability (CDP, Confirmed disability progression) v skupine s fingolimodom v porovnaní s IFN β -1a (77,2 %, HR 0,23; 95 % CI, 0,08–0,66). 95,2 % pacientov na liečbe fingolimodom bolo bez potvrdennej progresie disability v porovnaní s 84,7 % na liečbe IFN β -1a. Celkový výskyt nežiaducich prejavov (udalostí) bol v skupine fingolimodu nižší ako v skupine s IFN β -1a (88,8 % verzus 95,3 %). Najčastejšie sa pozorovali bolesti hlavy (31,8 % verzus 29,9 %), vírusové infekcie (21,5 % verzus 24,3 %), infekcie horných dýchacích ciest (15,9 % verzus 4,7 %), leukopénia (14,0 % verzus 2,8 %), chrípka (11,2 % verzus 3,7 %). Ďalej sa pozorovali niektoré špecifické nežiaduce udalosti: elevácia ALT ≥ 3 -krát horná hranica normy (7,5 % verzus 5,6 %), záchvaty (5,6 % verzus 0,9 %), elevácia GMT ≥ 3 -krát horná hranica normy (1,9 % verzus 1,9 %), makulárny edém (0,9 % – 1 prípad pri fingolimode), hypertenzia (0,9 % verzus 0,9 %), atrio-ventrikulárny blok (0,9 % verzus 0,9 %). Nepozorovali sa žiadne prípady kožného karcinómu (ale odporúča sa dlhší monitoring pacientov), oportúnne infekcie,

malignity alebo úmrtia. Celkový bezpečnostný profil fingolimodu u pacientov pediatrickej populácie je konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých v štúdiu s fingolimodom.

Z pohľadu bezpečnosti sa viac nežiaducich udalostí pozorovalo v skupine liečenej IFN β -1a IM (95,3 %) ako pri fingolimode (88,8 %), aspoň jeden závažný nežiaduci prejav sa pozoroval častejšie v skupine liečených fingolimodom (16,8 %) v porovnaní s IFN β -1a (6,5 %) (Chitnis et al., 2018).

Záver

Možno zhrnúť, že výsledky klinickej štúdie PARADIGM ukázali, že fingolimod v pediatrickej populácii pacientov so SM v porovnaní s liečbou IFN β -1a IM počas 2-ročnej liečby signifikantne znížil ročný výskyt relapsov, významne predĺžil čas do prvého relapsu SM, signifikantne redukoval aktivitu na MR a spomalil straty mozgového tkaniva, signifikantne predĺžil čas do potvrdennej 3 mesiace pretrvávajúcej progresie disability. Fingolimod je schválený Európskou liekovou agentúrou (EMA, 2018) na liečbu detskej SM u detí od 10 rokov a poskytuje nám výrazné rozšírenie doterajších možností liečby detských pacientov s SM. Pediatrickú indikáciu v liečbe SM majú v súčasnosti nasledujúce lieky: glatirameracetát, interferón beta-1a a fingolimod.

LITERATÚRA

1. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurology*. 2018; 18: 27.
2. Belman AL, Krupp LB, Olsen CS, Rose JW, Aaen G, Benson L, Chitnis T, Gorman M, Graves J, Harris Y, Lotze T, Ness J, Rodriguez M, Tillema JM, Waubant E, Weinstock-Guttman B, Casper TC; US Network of Pediatric MS Centers. Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis. *Pediatrics*. 2016; 138(1): pii: e20160120. doi: 10.1542/peds.2016–2120.
3. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 402–415.
4. Fay AJ, Mowry EM, Strober J, Waubant E. Relapse severity and recovery in early pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012; 18(7): 1008–1012.
5. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenenbaum S. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology*. 2016; 30(8/9 Suppl 2): S97–S102.
6. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009; 66(1): 54–59. doi: 10.1001/archneurol.2008.505.
7. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, Greenberg B, Krupp L, Rostásy K, Tardieu M, Waubant E, Wolinsky JS, Bar-Or A, Stites T, Chen Y, Putzki N, Merschhemke M, Gärtner J; PARADIGMS Study Group. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(11): 1017–1027;ko

8. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 436(5): 387–401.
9. Krysko KM, Graves J, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Aaen G, Benson L, Chitnis T, Gorman M, Goyal M, Krupp L, Lotze T, Mar S, Rodriguez M, Rose J, Waltz M, Charles Casper T, Waubant E; US Network of Pediatric MS Centers. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology*. 2018; 91(19): e1778–e1787.
10. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Wassmer E; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013; 19(10): 1261–1267.
11. Langer-Gould A, Brara SM, beaber BE, Zhang JL. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. *Neurology*. 2013; 80(19): 1734–1739.

12. Renoux Ch, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, Debouverie M, Brochet B, Lebrun-Frenay Ch, Pelletier J, Moreau T, Lubetzki C, Vermersch P, Roulet E, Magy L, Tardieu M, Suissa S, Confavreux Ch, et al., for the Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2603–2613.
13. Simone M, Chitnis T. Use of Disease-Modifying therapies in pediatric MS. *Curr Treat Options in Neurology*. 2016; 18: 36.
14. Stark W, Huppke P, Gärtner J. Paediatric multiple sclerosis: The experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *Journal of Neurology*. 2008; 255(Suppl. 6): 119–122.
15. Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, Ness J, Chabas D, Kuntz N, Waubant E. and for the US Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurology*. 2009; 5: 621–631.
16. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, Ness J, Chitnis T, Kuntz N, Ramanathan M, Belman A, Chabas D, Gorman MP, Rodriguez M, Rinker JR, Weinstock-Guttman B. National Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011; 68(4): 437–444.