

Léčba roztroušené sklerózy fingolimodem v každém věku

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.¹, MUDr. Marika Talábová²

¹MS Centrum Teplice, Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

²MS Centrum Hradec Králové, Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Fingolimod byl schválen v Evropě do 2. linie léčby relaps-remitentní roztroušené sklerózy u dětí i dospělých pacientů. Je doporučen také v první linii pro vysoce aktivní formu roztroušené sklerózy.

Prezentovány jsou výsledky klinických studií fáze 2, fáze 3 (TRANSFORMS, FREEDOMS) a fáze 3b (LONGTERMS), které hodnotí longitudinální data účinnosti, bezpečnosti a MR zobrazení v reálné klinické praxi. Zdůrazněn je zásadní přínos dlouhodobého sběru klinických dat, který doplnil data o účinnosti a bezpečnosti fingolimodu a redukcí nejčastějších nežádoucích účinků randomizovaných multicentrických studií – lymfopenie, elevace jaterních enzymů, bazocelulární karcinom.

Výsledky klinické studie PARADIGMS prokázaly účinnost a bezpečnost fingolimodu pro dětskou RS populaci od 10 let věku.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, fingolimod, LONGTERMS, PARADIGMS, pediatriká RS.

Fingolimod treatment of multiple sclerosis at any age

Fingolimod was approved in Europe until the 2nd line of treatment for relapsing multiple sclerosis in children and adult patients. It is also recommended in the first line for a highly active form of multiple sclerosis.

The results of phase 2, phase 3 (TRANSFORMS, FREEDOMS) and phase 3b (LONGTERMS) clinical trials are presented, which evaluate longitudinal efficacy, safety and MR data of fingolimod in real clinical practice. The fundamental benefit of long-term collection of clinical data from real clinical practice is highlighted, which complemented data on the efficacy and safety of fingolimod and the reduction of the most common adverse reactions of randomized multicentre studies – lymphopenie, liver enzyme elevation, basal cellular carcinoma. The results of the PARADIGMS clinical study demonstrated the efficacy and safety of fingolimod for the pediatric MS population from the age of 10 years.

Key words: multiple sclerosis, fingolimod, LONGTERMS, PARADIGMS, pediatric MS.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS) provázené neurodegenerativními procesy v CNS. Heterogenita klinických, radiologických a patologických nálezů mnohdy brání pochopení komplexu zánětlivých a strukturálních změn v jednotlivých stadiích onemocnění RS.

Široká nabídka léčivých přípravků současné doby umožňuje zvolit léčivý přípravek působící na zánětlivou, ale i neurodegenerativní komponentu RS.

Perorální léčivé přípravky představují historický mezník v léčbě RS, zejména tam, kde dochází ke ztrátě tolerance parenterální aplikace, signifikantní klinické aktivitě a zobrazené progresi na magnetické rezonanci (MR).

Fingolimod je modulátor sfingosin-1-fosfát (S1P) receptorů a je prvním perorálním léčivým přípravkem ve skupině DMDs (disease modifying drugs) schváleným k léčbě RR RS.

Fingolimod (FTY720) je sfingosinový analog, který je fosforylovaný sfingosin-kinázou 1 a 2 a je vázán G-proteinem na S1P receptory – S1P₁, S1P₃, S1P_{4a5} a blokuje uvolňování

lymfocytů ze sekundárních lymfatických orgánů (uzlin) do periferní krve, včetně autoreaktivních T lymfocytů. U RS pacientů redukuje procento CD4+ a CD8+ T lymfocytů a zejména CD4+ Th17 buněk, které jsou zvýšené v periferní krvi a v likvoru u RS pacientů. Působením jako funkční analog S1P receptorů na lymfocytech blokuje schopnost lymfocytů vystupovat z lymfatických uzlin, což vede k redistribuci lymfocytů spíše než k jejich depleci. Primárně podporuje inhibici migrace lymfocytů včetně auto-agresivních lymfocytů z lymfatických uzlin do periferní krve.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc., radomir.talab@gmail.com
MS Centrum Teplice
Duchcovská 53, 415 29 Teplice

Cit. zkr: *Neurol. praxi*. 2022;23(2):146-154

Článek přijat redakcí: 1. 7. 2021

Článek přijat k publikaci: 11. 10. 2021

Fingolimod a jeho aktivní fosforylovaná forma (fingolimod-P) prochází hematoencefalickou bariérou (HEB) s konstantně vyšší hladinou v mozковém parenchymu než v krvi. Jako S1P analog interaguje s S1P receptory na povrchu různých buněk imunitního systému, CNS a kardiovaskulárního systému. Modulací S1P receptorů na progenitorních oligodendrocytech reguluje diferenciaci v oligodendrocytech, enhancuje remyelinizaci, chrání zralé myelin produkující oligodendrocyty před apoptózou. Vazbou s S1P receptory astrocytů fingolimod podporuje buněčnou proliferaci a redukuje sekreci prozánětlivých cytokinů v těchto buňkách. Tato regulace exprese S1P v astrocytech působí přímý protizánětlivý účinek fingolimodu na astrocytech. Opačný efekt vyvolává redukci fosforylace v buňkách mikroglie. Fingolimod má kromě ovlivnění složení subsetů T lymfocytů v periferní krvi přímý vliv na oligodendrocyty, astrocyty a mikroglie (Mehling et al., 2011; Mehling et al., 2008). Šíření těchto vazebných subtypů na S1P receptory reguluje relevantní molekulární mechanismy v řadě důležitých buněčných procesů proliferace, zrání, migrace a přežívání různých buněčných typů (Thomas et Ziemssen, 2013; Mehling et al., 2011).

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost fingolimodu byla ověřena v jedné klinické studii fáze 2 a ve dvou klinických studiích fáze 3 u RR RS.

Klinická studie fáze 2

V klinické studii fáze 2 bylo léčeno celkem 281 pacientů s aktivní RR RS definovanou nejméně 2 relapsy za poslední 2 roky nebo jedním relapsem v posledním roce, nebo jednou Gd+ lézí na magnetické rezonanci (MR). Pacienti měli stupeň disability EDSS (Expanded Disability Status Scale) 0,0–6,0 a byli randomizováni do skupin s fingolimodem 1,25 mg a 5 mg nebo s placebem (Kappos et al., 2006). Primárním cílem byl kumulativní počet Gd+ lézí. V obou skupinách léčených fingolimodem došlo k signifikantní redukci celkového počtu Gd+ lézí proti placebu. Dalším cílem bylo sledování proporce pacientů bez nových Gd+ lézí, která byla signifikantní v obou fingolimod skupinách. ARR (Annualised Relapse Rate – roční míra potvrzených relapsů) byl redukován o 53–55 %

v obou skupinách léčených fingolimodem a bylo signifikantně více pacientů bez relapsů (86 %) proti placebu. V otevřené fázi této klinické studie se potvrdil signifikantní pokles počtu Gd+ lézí na MR a redukce ARR od zahájení léčby fingolimodem. V dlouhodobém profilu sledování po 24 a 36 měsících se potvrdila převaha pacientů bez Gd+ lézí nebo nových T2 lézí. Po 24 měsících switch pacientů z 5 mg na 1,25 mg nezměnil profil účinnosti a došlo k poklesu výskytu nežádoucích účinků léčby fingolimodem (Kappos et al., 2006).

Klinické studie fáze 3

Výsledky klinické studie fáze 2 byly potvrzeny ve dvou studiích fáze 3: FREEDOMS (FTY720 Research Evaluation Effects of daily Oral therapy in MS) proti placebu a TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon Versus FTY720 Oral in RRMS) studie srovnávající fingolimod s interferonem-β 1a 30 μg podávaným 1× týdně intramuskulárně (IM).

V klinické studii **FREEDOMS** bylo randomizováno do skupin s fingolimodem 1,25 mg a 0,5 mg a placebem jedenkrát denně celkem 1 272 pacientů s RR RS a EDSS mezi 0,0–5,0 v aktivní fázi nemoci definované 2 relapsy v posledních 2 letech nebo jedním relapsem v posledním roce před randomizací. V souboru pacientů převažovali naivní pacienti (60 %), průměrný věk pacientů ve studii byl 37 let a průměr EDSS = 2,4. V porovnání s placebem došlo k signifikantní redukci ARR (fingolimod 0,5 mg: 0,18; fingolimod 1,25 mg: 0,16; placebo: 0,4), což korespondovalo s redukcí relativního rizika relapsu 54–60 %. Také byl potvrzen pokles prolongované progresie disability po 3 a 6 měsících signifikantně v obou skupinách s fingolimodem. V dalších sekundárních parametrech účinnosti fingolimodu: signifikantní pokles počtu Gd+ lézí, počtu nových nebo zvětšených T2 lézí, rovněž tak objemu T1 hypointenzních lézí a mozkové atrofie (Kappos et al., 2010).

V klinické studii TRANSFORMS byli pacienti randomizováni jako „double-dummy design“ do skupiny s fingolimodem 0,5 mg a 1,25 mg a do skupiny s interferonem-β 1a (IFN-β-1a) 30 μg IM 1× týdně. Celkem bylo zařazeno 1 292 pacientů s RR RS a EDSS mezi 0,0–5,5, kteří prodělali jeden relaps v posledním roce nebo 2 relapsy v předchozích 2 letech. Průměrný

věk pacientů byl 36 let a převažovali pacienti již léčení pro RS (56 %), nejčastěji IFN-β nebo glatiramer acetátem, průměrný čas trvání RS byl 7,4 let a EDSS = 2,2. V obou skupinách léčených fingolimodem byla opět zaznamenána signifikantní redukce ARR v porovnání s IFN-β 1a (fingolimod 0,5 mg: 0,16; fingolimod 1,25 mg: 0,2; IFN-β 1a: 0,33). Proporce pacientů bez relapsů byla signifikantně vyšší u pacientů léčených fingolimodem (fingolimod 0,5 mg: 82,6 %; fingolimod 1,25 mg: 79,8 %; IFN-β 1a: 69,3 %). Pacienti s fingolimodem měli méně Gd+ lézí a méně vyjádřenou mozkovou atrofii (Cohen et al., 2010). V extenzi klinické studie TRANSFORMS byli pacienti na IFN-β 1a randomizováni do skupin s fingolimodem 0,5 mg a 1,25 mg a skupiny s fingolimodem pokračovaly v totožném dávkování. Primárním cílem této fáze studie byly AAR, progresse disability a nálezy na MR. Pacienti v obou skupinách léčených fingolimodem vykazovali trvalý benefit léčby, kontinuálně nižší ARR s redukovanou zánětlivou aktivitou na MR. Switch pacientů z IFN-β 1a na fingolimod prokázal signifikantní redukci ARR, počtu Gd+ lézí, nových nebo zvětšených T2 lézí a poklesu objemu mozku (Cohen et al., 2010).

Nežádoucí účinky v průběhu léčby fingolimodem měly totožný profil ve všech skupinách, jak dlouhodobě léčených fingolimodem 0,5 mg a 1,25 mg, tak ve skupině switch z IFN-β 1a na fingolimod (Cohen et al., 2010).

Ve všech klinických studiích byl fingolimod dobře tolerován a měl optimální bezpečnostní profil. V klinické studii fáze 2 byla frekvence nežádoucích reakcí srovnatelná s kontrolami. Nejběžnější závažnou reakcí u pacientů léčených fingolimodem byla bradykardie a atrioventrikulární blokáda vázaná na první dávku léčby, RS relaps a bazocelulární karcinom. Makulární edém byl zaznamenán u 1 % pacientů léčených fingolimodem 1,25 mg a 0,5 % ve skupině fingolimod 0,5 mg s úpravou u většiny pacientů po ukončení léčby. Další nežádoucí reakce se vyskytly u méně než 1 % studijní populace. Došlo ke dvěma úmrtím v klinické studii TRANSFORM na herpetickou virovou infekci.

Lymfopenie a elevace alanin aminotransferázy (ALT) byly běžné laboratorní nálezy ve všech skupinách, častější u pacientů léčených fingolimodem, kde 12,5 % pacientů mělo ALT

3× vyšší hodnotu než byl horní limit referenčního rozmezí. U všech pacientů po ukončení léčby došlo k normalizaci hodnot ALT (Kappos et al., 2006; Kappos et al., 2010; Cohen et al., 2010).

Klinická studie fáze 3b

Pro optimalizaci léčebné strategie RS a jejího managementu v rutinní klinické praxi jsou nezbytná dlouhodobá data o bezpečnosti a účinnosti léčby fingolimodem, která byla zpracovaná v 14leté klinické studii LONGTERMS (Cohen et al., 2019).

LONGTERMS byla jednoramenná otevřená klinická studie, které se zúčastnilo 469 center z 39 zemí v období mezi 13. 9. 2010 až 28. 3. 2017. Klinické studie se zúčastnili i pacienti z klinické studie fáze 2 (zahájení v r. 2003), fáze 3 s fingolimodem (FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS) včetně jejich extenze a pacienti, kteří do nich nemohli být zařazeni a byla jim nabídnuta účast v této otevřené studii LONGTERMS. Bez ohledu na původní léčbu (fingolimod 1,25 mg nebo 0,5 mg) byli všichni pacienti v LONGTERMS studii léčeni komerčním fingolimodem 0,5 mg.

Do klinické studie bylo zařazeno celkem 4086 pacientů s potvrzenou diagnózou RR RS. Celkem 3480 (85,2 %) pacientů studii kompletně dokončilo a 35,9 % pacientů pokračovalo dále v léčbě po ukončení studie LONGTERMS. Věkový medián byl 38 (17–65) let, 71 % bylo žen a medián léčby fingolimodem byl 944,5 (75–4777) dnů. Celkem 223 (5,5 %) pacientů léčbu ukončilo předčasně pro nežádoucí reakce. Nejčastější příčinou byla lymfopenie (0,4 %), elevace jaterních enzymů (0,2 %) a bazocelulární karcinom (0,2 %).

Nejméně jeden nežádoucí účinek (NÚ) v průběhu léčby fingolimodem zaznamenalo 85,5 % pacientů. Nejběžnější NÚ byly virové infekce horních cest dýchacích (17,3 %), bolesti hlavy (13,3 %), arteriální hypertenze (11,0 %) a lymfopenie (10,7 %) (Tab. 1). Kardiální abnormality byly zaznamenány v 4,6 %, nejčastěji se jednalo o palpitace. Celkem 51,9 % pacientů prodělalo infekce, mezi které patřily kromě virových infekcí horních cest dýchacích (VHCD) nespecifické infekce horních cest dýchacích, močové infekce, chřipka, bronchitis, sinusitis a herpes labialis (Cohen et al., 2019).

Tab. 1. Incidence nejběžnějších NÚ (Cohen et al., 2019)

NÚ (≥ 1,0 na 100 pacientů-roků)	Σ n = 4083 Počet	%	incidence
Virové infekce HCD	706	17,3	4,22
Bolesti hlavy	541	13,3	3,28
Art. hypertenze	448	11,0	2,68
Lymfopenie	438	10,7	2,58
Únava	400	9,8	2,34
Bolesti zad	370	9,1	2,15
Infekce HCD	353	8,6	2,01
Močové infekce	351	8,6	1,99
Deprese	345	8,4	2,00
Hypercholesterolemie	314	7,7	1,84
Bolesti kloubů	288	7,1	1,65
Chřipka	265	6,5	1,49
Nespavost	230	5,6	1,30
Bolesti končetin	225	5,5	1,28
Bronchitis	219	5,4	1,22
Melanom	209	5,1	1,18
Kašel	204	5,0	1,14
Úzkost	202	4,9	1,14
Sinusitis	202	4,9	1,13
Zvýšená hladina cholesterolu	187	4,6	1,05
Labiální herpes	185	4,5	1,03
Snížení počtu lymfocytů	183	4,5	1,02
Kardiální poruchy	188	4,6	1,05
Palpitace	46	1,1	0,25
Tachykardie/AV blok 1. stupně	21	0,5	0,11

Tab. 2. Incidence nejběžnějších závažných NÚ (Cohen et al., 2019)

NÚ (≥ 1,0 na 100 pacientů-roků)	Σ n = 4083 Počet	%	incidence
Bazocelulární karcinom	36	0,9	0,2
RS relaps	36	0,9	0,2
Pneumonie	15	0,4	0,08
Močové infekce	12	0,3	0,007
Kardiální poruchy			
Fibrilace síní	6	0,2	0,03
Infarkt myokardu	4	0,1	0,02
Cholelithiasis	10	0,2	0,05
Appendicitis	10	0,2	0,05
Herpes zoster	9	0,2	0,05
Karcinom plic	9	0,2	0,05
Deprese	10	0,2	0,05
Protruze disku	8	0,2	0,04
Ca prsu	8	0,2	0,04
Epilepsie	8	0,2	0,04
Abortus spontánní	8	0,2	0,04
Cellulitis	7	0,2	0,04
Zlomenina kotníku	7	0,2	0,04
Bolesti zad	7	0,2	0,04
Osteoarthritis	7	0,2	0,04
Leiomyom	7	0,2	0,04
Cervikální dysplazie	7	0,2	0,04

Nejméně jeden závažný NÚ v průběhu studie mělo 12,6 % pacientů. Nejběžnější byly bazocelulární karcinom, RS relaps (oba 0,9 %), pneumonie (0,8 %) a močová infekce (0,3 %). Kardiální příhody byly zaznamenány u 0,6 % pa-

cientů, fibrilace síní (0,1 %) a myokardiální infarkt v méně než 0,1 % (Tab. 2) (Cohen et al., 2019).

Celkem zemřelo v průběhu LONGTERMS studie 17 pacientů, 12 bez a 4 s podezřením na vztah k léčbě fingolimodem – bezvědomí,

sebevražda, myokardiální infarkt a multiorgánové selhání. Příčina úmrtí posledního pacienta nebyla objasněna (Cohen et al., 2019).

Longitudinální sledování NÚ ukázalo v průběhu 14 let jasnou tendenci k poklesu incidence bolestí hlavy a lymfopenie. Rovněž tak leukopenie, palpitace, rozmazané vidění, sinusitis a herpes labialis byly referovány v čase se snižující se frekvencí. Naopak močové infekce z roku 1 do roku 4 studie lehce narůstaly. Závažné NÚ ve 3,4 % postupně klesaly ve 14letém intervalu do roku 10 a v roce 11 už nebyly zaznamenány.

Dlouhodobá účinnost byla hodnocena podle standardních třech kritérií: úrovně ARR, stupně disability a potvrzené progresy (CDP) a zobrazení MR. Součástí hodnocení účinnosti bylo u menší skupiny pacientů vyšetření biomarkeru, neurofilament lehkých řetězců. Agregované AAR klesly z 0,22 v roce 2 na 0,17 v roce 10. Procento pacientů s nejméně jedním relapsem klesalo z 9,7 % v roce 2 na 5,5 % v roce 5 až na 0,6 % v roce 10. Celkem 45,5 % pacientů léčených fingolimodem bez ohledu na dávku (1,25 mg vs. 0,5 mg) zůstalo po dobu studie bez relapsů. Stabilní stupeň EDSS skóre od vstupní hodnoty do roku 10 mělo 59,1 % pacientů všech gramáží fingolimodu společně a 72,1 % pacientů léčených pouze fingolimodem 0,5 mg. Střední EDSS skóre lehce rostlo od vstupní hodnoty. Celkem u 12,8 % pacientů všech gramáží. U 7 % pacientů s fingolimodem 0,5 mg bylo pozorováno zlepšení EDSS skóre v roce 10. Přibližně 63,2 % pacientů léčených různými gramážemi fingolimodu a 68,1 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg zůstaly v roce 10 bez potvrzené 6měsíční CDP. Anualizovaný profil nových nebo nově zvětšených T2 lézí postupně klesal z 1,02 v roce 2 na 0,71 v roce 10, hodnoceno společně ve všech skupinách. Střední celkový objem T2 lézí se zvýšil v roce 3 a 4 a dále se neměnil. V roce 10 v porovnání se vstupními hodnotami se střední objem mozku zmenšil o 3,2 %. Hodnota neurofilament lehkých řetězců v séru signifikantně poklesla u pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg oproti vstupním hodnotám (Cohen et al., 2019).

Nejcennější poznatky z léčby fingolimodem vedle longitudinálních klinických studií přináší klinická praxe, proto je důležité zadávat data léčených pacientů do klinického

registru ReMus, který poskytuje kontinuální informace o sledovaných aspektech léčby fingolimodem u dospělé populace s RR RS.

Historickým mezníkem pro léčbu RS u dětí byly výsledky multicentrické randomizované dvojité slepé kontrolované studie PARADIGMS (Chitnis et al., 2018) a schválení fingolimodu do druhé eskalační linie léčby RS u dětí od 10 let věku FDA, EMA s následnou registrací v ČR, SPC Gilenya 22. 11. 2018 (SÚKL; SPC Gilenya, 2020).

Studie PARADIGMS

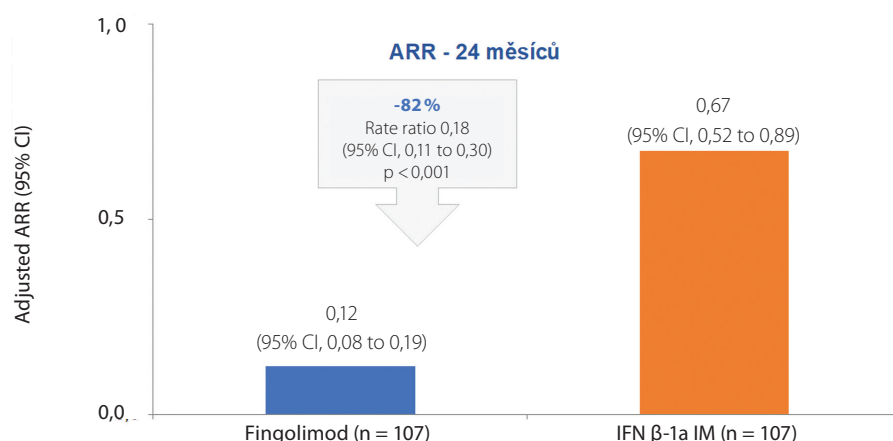
Cílem multicentrické randomizované dvojité zaslepené kontrolované studie PARADIGMS (Chitnis et al., 2018) bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost fingolimodu (0,5 mg 1× denně per os nebo 0,25 mg 1× denně u dětí s tělesnou hmotností do 40 kg) v porovnání s interferonem beta-1a (IFN β-1a) 30 μg 1× týdně IM po dobu 2 let u dětských pacientů s RR RS. Do studie bylo zařazeno celkem 215 dětí, z toho 107 bylo léčeno fingolimodem a 108 léčeno IFN β-1a IM. Průměrný věk byl 15,3 let. V hodnocených skupinách 107/108 zařazených dětí bylo 70/64 dívek, v prepubertálním stupni vývoje bylo v obou skupinách 7/3 děti. Většina zařazených dětí byla v pubertě 98/105. Ve srovnatelném období trvání předchorobí 1,9 ± 1,7/2,4 ± 2,1 byl průměrný relaps rate 2,4 a vstupní EDSS skóre 1,5 ± 1,15 (n = 105)/1,6 ± 0,89 (n = 108). Děti v klinické studii měly v průměru 2,6 ± 6,0/3,1 ± 6,5 Gd+ lézí na MR. Celkový objem mozku v cm³ byl v obou skupinách 1 154 ± 127/1 160 ± 122 shodný. Každé 3 měsíce bylo hodnoceno EDSS skóre a každých 6 měsíců podstoupili účastníci studie MR mozku a míchy. Výsledky ukázaly

superioritu fingolimodu ve snížení ARR v porovnání s IFN β-1a IM po 24 měsících o 82 % – relativní snížení rizika (Obr. 1). AAR ve skupině s fingolimodem byl 0,12 a 0,67 ve skupině s IFN β-1a IM. U dětí léčených fingolimodem došlo k signifikantnímu prodloužení doby do prvního potvrzeného relapsu (p < 0,001) – medián 720 dní proti 488 dnům – u dětí léčených IFN β-1a IM. Celkem po 2 letech léčby bylo bez relapsu 85,7 % dětí s fingolimodem a 38,8 % s IFN β-1a IM (p < 0,001). Fingolimod také významně snížil aktivitu onemocnění na MR v porovnání s IFN β-1a IM. Roční výskyt nových nebo nově zvětšených T2 lézí na MR byl u fingolimodu o 53 % nižší a průměrný počet Gd+ lézí byl nižší o 66 % (Obr. 2). V předem definované výzkumné analýze klesl objem mozku při léčbě fingolimodem o 0,48 % v porovnání s poklesem o 0,80 % při léčbě IFN β-1a IM (Obr. 3). Post-hoc analýza prokázala významné snížení relativního rizika 3měsíční CDP u dětí léčených fingolimodem o 77,2 % oproti IFN β-1a IM (HR 0,23, 95% CI 0,08–0,66). Po 2 letech bylo bez 3měsíční CDP 95,2 % ve skupině s fingolimodem v porovnání s 84,7 % s IFN β-1a IM.

Nežádoucí účinky byly častěji pozorovány u IFN β-1a IM v 95,3 % proti 88,8 % u dětí léčených fingolimodem. Závažné nežádoucí příhody byly častější při podávání fingolimodu celkem u 18 pacientů (16,8 %) a jednalo se o křeče, infekce a leukopenie. Závažné nežádoucí účinky ve skupině léčené IFN β-1a byly u 7 dětí (6,5 %) a jednalo se o infekce a supra-ventrikulární tachykardii (Chitnis et al., 2018).

Studie PARADIGMS je první úspěšně dokončená multicentrická, dvojité slepá randomizovaná klinická studie u dětských pacientů

Obr. 1. Fingolimod významně snížil roční výskyt relapsů u dětských pacientů s RS v porovnání s IFN β-1a IM (Chitnis et al., 2018)



s RS. Potvrdila účinnost i bezpečnost perorálního fingolimodu oproti IFN β -1a 1× týdně IM u dětských pacientů s RS po 24 měsících léčby. Studie potvrdila primární cíl – fingolimod významně snížil roční míru relapsů; významně snížil aktivitu na MR a zpomalil ztrátu objemu mozkové tkáně v porovnání s IFN β -1a 1× týdně IM. Více NÚ bylo pozorováno u IFN β -1a 1× týdně IM (95,3 %) než u fingolimodu (88,8 %), avšak více pacientů mělo nejméně jeden vážný NÚ ve skupině s fingolimodem.

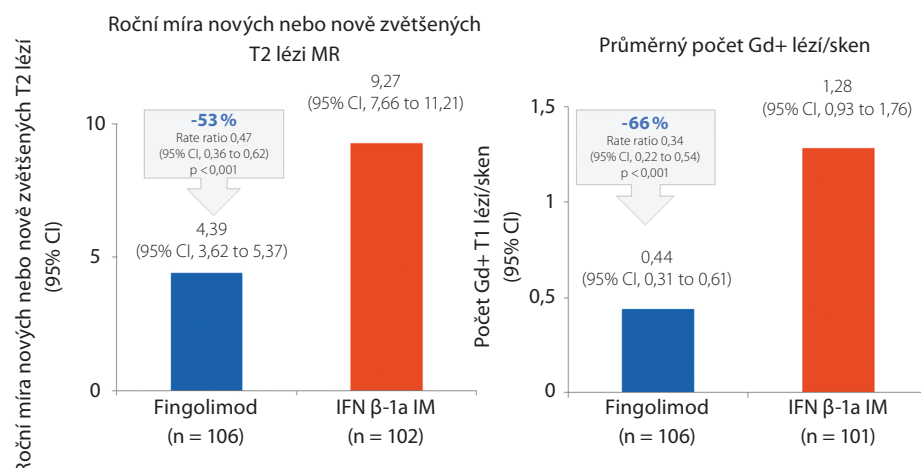
Registrace fingolimodu

Fingolimod byl schválen FDA (Food and Drug Administration) USA pro léčbu RR RS v roce 2010 na základě výsledků těchto klinických studií pro aktivní RR RS. EMA (European Medicines Agency) zaregistrovala a schválila fingolimod k léčbě RR RS 17. 3. 2011. V České republice byl fingolimod registrován také 17. 3. 2011.

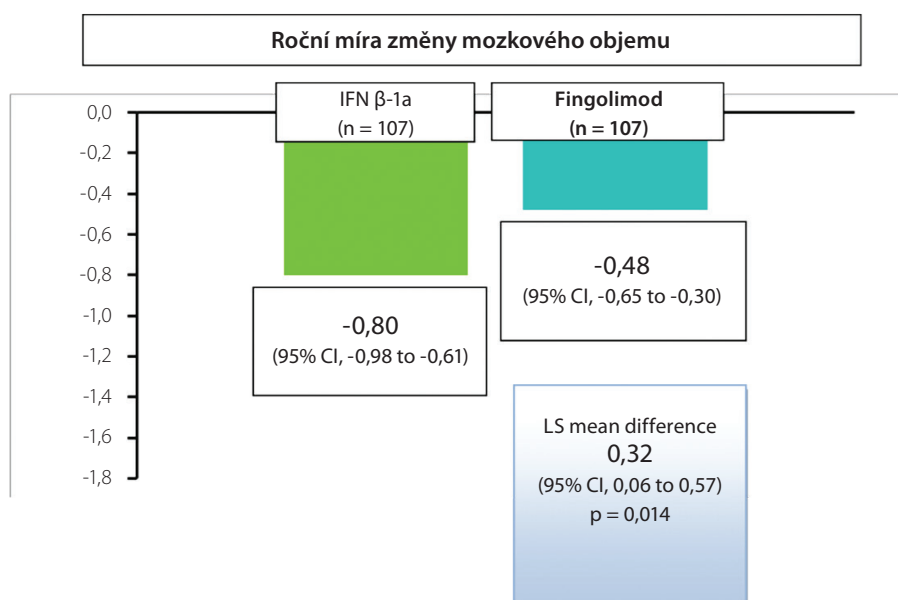
Fingolimod byl schválen pro pacienty s aktivní formou RR RS s nedostatečnou účinností léčby první linie DMDs nebo pro de novo vysoce aktivní RS bez předchozí léčby DMDs a signifikantní klinickou a MR zobrazenou progresí. Klinická signifikance aktivity RS byla definována klinickými relapsy nebo MR zobrazením T2 lézí nebo Gd+ lézí. Switch na fingolimod by měl být zvažován ve druhé linii léčby RS v případě vývoje nežádoucích reakcí v léčbě natalizumabem, zejména tvorba protilátek nebo obava z vývoje PML. Není vyžadován žádný washout interval v případě eskalace z první linie léčby DMDs (interferon- β , glatiramer acetát) na fingolimod. U pacientů léčených natalizumabem se doporučuje washout interval 2 měsíce. Z imunosupresivní terapie (azathioprin, mitoxantron) se doporučuje washout interval nejméně 6 měsíců (Thomas et Ziemssen, 2013).

Úhradová kritéria v jednotlivých zemích principiálně akceptují indikace schválené FDA a EMA, jen výjimečně se fingolimod dostává do první linie DMDs. Česká republika modifikovala indikaci úhrady léčby fingolimodu v rámci eskalace z původních 2 a více těžkých klinických relapsů a s 1 nebo více Gd+ lézí na MR mozku nebo s významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením MR na 1 těžký relaps v průběhu posledních 12 měsíců léčby první linie DMDs.

Obr. 2. Fingolimod významně snížil aktivitu onemocnění na MR u dětských pacientů s RS v porovnání s IFN β -1a IM (Chitnis et al., 2018)



Obr. 3. V předem definované analýze byla míra BVL s fingolimodem $-0,48$ a $-0,80$ s IFN β -1a (Chitnis et al., 2018)



Úhradová pravidla umožnila českou abnormitu v podobě mezistupně stále používané dvouliniové úhrady léčby RR RS. Mezistupeň, který je označován jako linie „jedenapůl“, zahrnuje dimethyl fumarát a fingolimod.

Klinická praxe – zahájení léčby

Před zahájením léčby fingolimodem nestačí znát aktuální neurologický stav, ale cíleně je nutno se zabývat kromě základních aspektů spojených s RS identifikací relevantních komorbidit, jako jsou hepatopatie, imunodeficitní stavy, aktivní nebo chronická zánětlivá onemocnění, oční onemocnění, těžké chronické respirační choroby a kardiovaskulární abnormality. Standardem by měla být detailní laborator před zahájením léčby, zejména hematologie a jaterní funkce. Anamnéza planých

neštovic a ev. očkování by mělo být doplněno vyšetřením titru protilátek, anti-VZV a v případě negativity by měla být provedena před zahájením léčby fingolimodem VZV vakcinace. U žen musí být vyloučena gravidita, kterou je doporučeno na léčbě fingolimodem plánovat a 2–3 měsíce před potenciální graviditou léčbu ukončit. Ženám indikovaným k léčbě fingolimodem je doporučena antikoncepce, pro muže nejsou žádné restrikce.

Přechodné snížení srdeční činnosti – bradykardie – po první dávce fingolimodu je zprostředkované interakcí se subtypy S1P₁ a S1P₃ kardiovaskulárního systému. Výzkumy potvrdily jen krátkodobý vliv fingolimodu na srdeční frekvenci a atrioventrikulární kondukční čas u zdravých jedinců, který spontánně ustupuje po 6 hodinách. Fingolimod se proto

nedoporučuje pacientům, kteří trpí závažnými kardiovaskulárními poruchami, zejména A–V blokem II. nebo III. stupně nebo užívají léky zpomalující srdeční činnost. Rovněž tak pacienti se synkopálními stavy, sick sinus syndromem, ischemickou chorobou srdeční a srdečními arytmiemi jsou ve zvýšeném riziku kardiologických komplikací v průběhu léčby fingolimodem. Tito pacienti by měli mít opakovaně fyziologický nálezný na EKG. Pacienti by měli být před zahájením léčby fingolimodem detailně seznámeni s tímto léčivým přípravkem, účinností a nežádoucími reakcemi a měli by následně podepsat informovaný souhlas s léčbou.

Přestože v klinické praxi v 99 % nedochází k manifestaci bradykardie po první dávce fingolimodu, je v platnosti protokol monitorování první dávky fingolimodu, podobně také v případě přerušení léčby po jednom nebo dvou týdnech od zahájení léčby anebo přerušení léčby delší než 2 týdny v průběhu léčby. Zahájení léčby fingolimodem probíhá zpravidla v RS centrech pod odborným dohledem. Před první dávkou fingolimodu a za 6 hodin od této dávky je provedeno 12svodové EKG. Pravidelně každou ½ hodinu jsou sledovány potenciální nežádoucí reakce první dávky fingolimodu: srdeční frekvence, systémový krevní tlak, závratě, bolesti na hrudi a palpitační. Prodloužení monitoringu je doporučeno v případě bradykardie nižší než 40 tepů za minutu nebo pokud v průběhu 6hodinového monitoringu poklesla tepová frekvence v průměru o 20 tepů/min.

Monitoring léčby – nežádoucí účinky

Po nekomplikovaném zahájení léčby fingolimodem je pacient pravidelně monitorován v RS centru. Poprvé po prvním měsíci léčby a dále každé další 3 měsíce. Vizita má standardizovaný profil a dokumentaci: aktualizace anamnestických dat, neurologické vyšetření, hodnocení nových klinických aspektů, revize stupně disability, hodnocení EDSS, nežádoucí účinky léčby, změny konkomitantní medikace a procedur včetně rehabilitace, pracovní status a sociální dávky. U žen by se nemělo zapomínat na kontrolu užívání kontraceptiv a ev. případných rizik gravidity. Součástí vizity je standardizovaný laboratorní

hematologický (krevní obraz a diferenciální rozpočet) a biochemický profil (ALT, AST) doplněný zpravidla v rámci širšího monitorování pacientů s RS o další parametry, jako je např. imunitní profil nebo hladina vitamínu D etc.

Lymfopenie je integrální součástí mechanismu účinku fingolimodu a je přítomna již za několik hodin po jeho první dávce. Ve studii FREEDOMS došlo k poklesu absolutního počtu lymfocytů u 73 % pacientů léčených dávkou 0,5 mg a byl u většiny plně reverzibilní. Téměř všichni pacienti měli po 45 dnech od přerušení léčby výchozí hodnotu. Akceptována je z hlediska tolerance a bezpečnosti hodnota absolutního počtu lymfocytů do $0,2 \times 10^9/l$, kdy může léčba pokračovat. V případě poklesu absolutního počtu lymfocytů pod uvedenou hodnotu by měla být léčba fingolimodem přerušena do doby, kdy se počet lymfocytů zvýší nad $0,6 \times 10^9/l$ (Kappos et al., 2010; Henault et al., 2013). V případě trvání intervalu přerušení léčby déle než 14 dní je platný 6 ev. vícehodinový startovací monitoring. Prolongovaná lymfopenie a následný imunitní status zvyšují riziko lehkých a středně těžkých infekcí (Henault et al., 2013). V klinických studiích FREEDOMS a TRANSFORM byl lehce zvýšený výskyt infekcí dolních cest dýchacích a lehkých herpetických infekcí. Jsou však známy v těchto klinických studiích 2 případy těžkých infekcí s následným úmrtím, pravděpodobně ovlivněných současnou konkomitantní medikací prohlubující imunodeficientní stav. Tento závěr je dokladován dalším případem PML u pacienta JC virus pozitivního na fingolimodu, který však byl nejprve 42 měsíců léčen natalizumabem.

Součástí laboratorního monitoringu léčby fingolimodem je vyšetřování jaterních enzymů, které byly v klinických studiích zvýšeny u 2 % léčených pacientů. Jejich pětinašobné zvýšení hladin nad horní hranici normy je indikací k opakovanému retestu a, v případě potvrzení vysokých hodnot, k přerušení léčby (Thomas et Ziemssen, 2013).

Makulární edém tvoří nahromadění tekutiny v oblasti makuly a může způsobit rozmazané a zhoršené vidění. V klinických studiích se u 0,4 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg vyvinul makulární edém. Detailní mechanismus není jasný, ale je pravděpodobně spojen s interakcí S1P receptorů

s cévními endoteliálními buňkami makuly. Makulární edém se objevuje přednostně mezi 3. a 4. měsícem léčby a kompletně regreduje po jejím ukončení. Klinické symptomy nemusí být nutně přítomné, proto je doporučeno u všech pacientů ve 4. až 5. měsíci léčby provést oční vyšetření včetně OCT (optická koherentní tomografie). Rizikovými pacienty pro vývoj makulárního edému na léčbě fingolimodem jsou pacienti s diabetes mellitus nebo jinými očními abnormitami v anamnéze, včetně makulárního edému nebo uveitis. Tito pacienti by měli být detailně před zahájením léčby vyšetřeni oftalmologem, včetně OCT, a v průběhu léčby kontrolováni, i když nemají poruchy vidění.

Standardní součástí pravidelné kontroly léčby v RS centru by mělo být měření systémového krevního tlaku a tepové frekvence. V klinických studiích byla diagnostikována arteriální hypertenze u 6,1 % léčených pacientů proti placebu 3,8 %.

Diskuze

Fingolimod je schválený v Evropě pro druhou linii léčby pacientů s RR RS nebo v první linii pro vysoce aktivní rychle progredující formu RR RS. V České republice s atypickým mezistupněm indikace eskalace léčby po jednom těžkém relapsu na léčbě 1. linie DMDs.

Randomizované klinické studie představují základní kámen pro výzkum a vývoj nových léčivých přípravků. Poskytují data o mechanismu účinku, účinnosti a bezpečnosti, avšak vždy u přesně specifikované skupiny nemocných s RR RS, zpravidla probíhající v přesně definovaném časovém intervalu. Pacienti v reálné klinické praxi představují heterogenní skupiny nemocných s komorbiditami, konkomitantní medikací a různými zkušenostmi z předchozí léčby DMDs a vyžadují rozdílnou metodologii zpracování klinických dat.

Klinické studie, jako studie LONGTERMS, umožňují hodnotit výsledky za dlouhé období u širší populace než se měří v randomizovaných studiích. V longitudinální studii LONGTERMS se ukázalo, že dlouhodobá léčba fingolimodem má ještě příznivější výsledky, než byly v klinických studiích fáze 2 a 3. AAR klesl mezi rokem 2 a 10 z 0,22 na 0,17. Procento pacientů s nejméně jedním relapsem klesalo v letech 2, 5 a 10 z 9,7 % na 5,5 % až na 0,6 %. Rovněž

anulizovaný profil nových nebo nově zveščených T2 lézí na MR postupně klesal v roce 2 a 10 z 1,02 na 0,71 a střední objem mozku v porovnání se vstupními hodnotami v roce 10 se zmenšil jen o 3,2%.

Ziemssen a spolupracovníci provedli elektronickou rešerši všech prací týkajících se fingolimodu (652) a screening všech titulů, abstrakt a textů. Získali celkem 168 publikací (34 publikovaných prací a 134 kongresových materiálů) reprezentujících studie analyzující data z reálné klinické praxe pacientů ze 20 zemí. Relevantní data byla potom extrahována jenom z uvedených 34 originálních prací prezentujících více než 7 000 pacientoroků léčby fingolimodem (Ziemssen et al., 2017). Řada prací byla věnována nejenom účinnosti a bezpečnosti léčby fingolimodem po eskalaci léčby z 1. linie (interferon- β , glatiramer acetát) (IFN/GA), ale porovnání účinnosti fingolimodu a natalizumabu, eskalaci na natalizumab a zejména pak switch na fingolimod. Jednoramenné studie hodnotily fingolimod po zahájení léčby nebo srovnávaly fingolimod s IFN/GA nejvíce vykazující klinické zlepšení na fingolimodu. Trendy výsledků těchto studií z reálné klinické praxe jsou konzistentní s výsledky randomizovaných studií. Mezi studiemi porovnávajícími fingolimod s natalizumabem jsou kontraverzní výsledky při hodnocení relapsů, disability a trvání/adherence. Recentní studie, které byly publikovány až po Ziemssově meta-analýze porovnávající natalizumab a fingolimod referují podobnou účinnost na relapsy a disability v souladu s multicentrickými randomizovanými studiemi. Protože není jednoznačné porovnání fingolimodu a natalizumabu, trvá potřeba velkých longitudinálních studií zpracovávajících data pokročilou metodologií a designem generující silná data srovnávající léčebný profil DMDs (Ziemssen et al., 2017).

Ukončení léčby natalizumabem pro riziko PML má alternativu laterálního switchu na fingolimod, ocrelizumab, alemtuzumab a kladribin. Dlouhodobý washout mezi ukončením léčby natalizumabem a zahájením léčby fingolimodem zvyšuje riziko postswitch relapsů a aktivních lézí na MR. Nezávislým prediktorem času do prvního postswitch relapsu na fingolimodu je počet relapsů v po-

sledních 6 měsících léčby natalizumabem (Ziemssen et al., 2017; Giovannoni et Naismith, 2014; Jokubaitis et al., 2014). Riziko rebound fenoménu klesá zkrácením washout intervalu na 2 měsíce a méně, proto je doporučena maximálně 2měsíční přestávka pro switch na fingolimod (Giovannoni et Naismith, 2014; Jokubaitis et al., 2014; Cohen et al., 2014). Tento vzorec však nelze aplikovat pro switch na jiné DMDs, např. dimethyl fumarát nebo GA, kdy je známo, že např. léčba GA by měla být zahájena před ukončením natalizumabu (Giovannoni et Naismith, 2014).

Modelem velké longitudinální studie z klinické praxe je velká německá prospektivní studie PANGAEA (Post-Authorization Non-interventional German sAfety study of gilEnyA), která byla iniciována s cílem revidovat účinnost a bezpečnost fingolimodu v klinické praxi (Ziemssen et al., 2019). PANGAEA shromáždila data pacientů s RR RS léčených fingolimodem 0,5 mg z neurologických center a od terénních neurologů z celého Německa v období od dubna 2011 do prosince 2013 s kontinuálním observačním obdobím do prosince 2018. Data byla vyhodnocována v jednotlivých 12měsíčních intervalech (0–12, 12–24, 24–36) a po 36 měsících. Analýza účinnosti byla provedena u podskupiny pacientů, kteří v rámci studie PANGAEA zahájili léčbu fingolimodem, v 94,7 % předcházela léčba DMDs (interferon- β – 47,6 %; glatiramer acetát – 23,5 %). Po 36 měsících došlo k redukcí AAR z 1,79 na 0,265, 52,4 % pacientů bylo bez relapsů a bez 6měsíční CDP. Při stratifikaci ve 12měsíčních intervalech s každým dalším intervalem klesal ARR (0,218) a narůstalo procento pacientů bez relapsů a bez 6měsíční CDP (76,1 %). Analýza bezpečnosti byla provedena v souboru pacientů, kteří zahájili léčbu fingolimodem ve studii, a pacientů, kteří již dostávali fingolimod před vstupem do této studie. Důvody ukončení léčby byly zájem pacienta skončit anebo NÚ. Během 36 měsíců, hodnoceno ve 12měsíčních intervalech, postupně docházelo k poklesu výskytu NÚ (23,4 %; 20,9 %; 20,8 %) více než v randomizovaných studiích. Také redukce závažných NÚ (3,9 %; 3,9 %; 3,6 %) byla konzistentní s literaturou (2,9 %). Spektrum NÚ bylo srovnatelné, zejména arteriální hypertenze a elevace jaterních enzymů (ALT) opět se snížením výskytu

v čase a nižším výskytem v reálné klinické praxi než v randomizovaných studiích (Ziemssen et al., 2019).

Ukončení nebo jen přerušení léčby pro NÚ nebo z důvodu eskalace léčby RS vede k rekonstituci lymfocytů v periferní krvi, která může být relativně rychlá během 2–4 týdnů (Trina et al., 2017). Nejedná se však o standardní průběh, protože jsou důkazy, že i za 9 a 34 měsíců po ukončení terapie fingolimodem přetrvávala lymfopenie. Předpokládá se, že dlouhodobá terapie by mohla změnit kinetiku rekonstituce periferních lymfocytů. Mechanismus však není objasněn a může se jednat o ovlivnění předchozí imunoterapií nebo jinou konkomitantní medikací (Trina et al., 2010).

Léčba může být přerušena pro plánovanou graviditu, ale nejčastějším důvodem ukončení léčby jsou NÚ (závažná lymfopenie, maligní onemocnění). V obou případech může nastat v souvislosti s rekonstitucí lymfocytů v periferní krvi rebound syndrom neboli reaktivace RS. Rebound syndrom je definován jako vývoj nových závažných neurologických symptomů s korespondujícím nálezem mnohočetných nových nebo enhancujících lézí na MR po vysazení fingolimodu za 4–16 týdnů, přibližně v 10 % případů (Hatcher et al., 2016). Předpokládá se zejména vliv uvolnění subsetů Th17 lymfocytů zadržovaných v lymfatických uzlinách do CNS. Proč se tak děje jen u části nemocných RS není však známo. Nebyl prokázán jednoznačně ani vliv délky trvání léčby fingolimodem, ani předchozí léčba či aktivita RS před zahájením léčby fingolimodem. Léčba rebound syndromu spočívá v aplikaci methylprednisolonu (5 \times 1 g IV) často dvoufázově se zvýšením dávky (5 \times 2 g IV). Při nedostatečné účinnosti je indikována výměna plazmy s následnou imunoterapií rituximabem nebo ocrelizumabem (Hatcher et al., 2016; Schmidt et Schuler, 2019).

Závěr

Fingolimod je prvním perorálním DMD s jedinečným mechanismem účinku a vysokou mírou účinnosti, bezpečnosti a tolerance/adherence doporučený k léčbě RR RS ve druhé linii anebo v první linii pro vysoce aktivní agresivní formy RS s opakovanými relapsy a progresí aktivity na MR. Přestože s délkou trvání léčby výskyt známých NÚ klesá, je nezbytné před

INZERCE

zahájením léčby detailně posoudit anamnézu, komorbiditu a konkomitanti medikaci. Léčba fingolimodem vyžaduje systematický monitoring klinický, MR, oční a laboratorní každé 3 měsíce. Účinnost fingolimodu v prvních 6 měsících

je ovlivněna v případě předchozí DMD léčby washout intervalem a po natalizumabu by neměl být tento interval delší než 2 měsíce. V případě přerušení nebo ukončení léčby fingolimodem je nutno monitorovat lymfopenii

a zahájit alternativní terapii vzhledem k rychle nastupující rekonstituci lymfocytů v periferní krvi. Pro dětskou RS populaci je fingolimod klíčovým léčivým přípravkem pro eskalaci léčby u více než 40 % dětí na DMDs 1. linie.

LITERATURA

1. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1017-1027.
2. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:402-415.
3. Cohen M, Maillart E, Tourbah A, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis. A French prospective study. *JAMA Neurology*. 2014; *JAMA Neurol*.doi:10.1001/jamaneurol.2013.6240.
4. Cohen JA, Tenebaum N, Bhatt A, et al. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: The 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1-16.
5. Giovannoni G, Naismith RT. Natalizumab to fingolimod washout in patients at risk of PML. *Neurology*. 2014;82:1-2.
6. Hatcher S, Waubant E, Noubaksh B, et al. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment Article in JAMA Neurology. 2016:E1-E5.
7. Henault D, Galleguillos L, Moore C, et al. Basis for fluctuations in lymphocyte counts in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81:1768-1772.
8. Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T, et al. MSBase Study group. Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse. *Neurology*. 2014;82:1-8.
9. Kappos L, Antel J, Comi G, et al. FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;355:1124-1140.
10. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. FREEDOMS Study Group. A placebo controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:387-401.
11. Mehling M, Brinkmann V, Antel J, et al. FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71:1261-1267.
12. Mehling M, Johnson TA, Antel J, et al. Clinical Immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76:S20-S27.
13. Mehling M, Kappos L, Derfuss T. Fingolimod for Multiple Sclerosis: Mechanism of Action, Clinical Outcomes, and Future Directions. *Curr Neuro Neurosci Rep*. 2011;11:492-497.
14. Schmidt S, Schulten T. Severe rebound after cessation of fingolimod treated with ocrelizumab with coincidental transient aggravation: report of two cases. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419846818.
15. Thomas K, Ziemssen T. Management of fingolimod in clinical practice. *Clinical neurology and Neurosurgery*. 2013;115S:S60-S64.
16. Trina AJ, Shames I, Keezer M, et al. Reconstitution of circulating lymphocyte counts in FTY720-treated MS patients. *Clinical Immunology*. 2010;137:15-20.
17. www.sukl.cz/gilenya-epar-product-information_cs.pdf SPC Gilenya, 16. 11. 2020.
18. Ziemssen T, Lang M, Tackenberg B, et al. PANGAEA study group. Real-world persistence and benefit-risk profile of fingolimod over 36 months in Germany. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6:e548.
19. Ziemssen T, Medin J, Couto AM, Mitchell CR. Multiple sclerosis in real world: A systematic review of fingolimod as a case study. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16:355-376.