

Dlouhodobý efekt siponimodu na MRI parametry u pacientů se sekundárně-progresivní roztroušenou sklerózou

MUDr. Simona Halúsková, prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN

Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Sekundárně-progresivní roztroušená skleróza (SP-RS) představuje celosvětově druhou nejčastější formu RS. Zatímco pro relaps-remitentní RS máme k dispozici několik schválených léčiv modifikujících průběh choroby, efektivní lék pro SP-RS na trhu dlouho chyběl. Siponimod, selektivní modulátor sfingosin-1-fosfátových receptorů, je prvním perorálním přípravkem schváleným k léčbě SP-RS, u kterého bylo v klinické studii fáze III prokázáno zpomalení klinicky potvrzené progresse. Magnetická rezonance (MRI) má zásadní význam jak pro diagnostiku RS, tak i pro monitoraci průběhu nemoci. Data z probíhající otevřené extenze registrační studie potvrzují pozitivní efekt siponimodu na parametry MRI a zdůrazňují důležitost časného zahájení specifické terapie.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, léčba, placebo, siponimod, dlouhodobý účinek, magnetická rezonance, mozková atrofie.

Long-term effect of siponimod on MRI outcomes in patients with secondary-progressive multiple sclerosis

Secondary-progressive multiple sclerosis (SP-MS) is the second most common form of MS worldwide. While there are various disease-modifying drugs indicated for relapsing-remitting MS, effective treatment for SP-MS was lacking. Siponimod, a selective modulator of sphingosin-1-phosphate receptors, is the first oral drug to treat SP-MS, which showed a statistically significant decrease in confirmed disability progression in a phase III clinical trial. Magnetic resonance imaging (MRI) has a major role in establishing the diagnosis of MS along with being the most important tool for monitoring the course of the disease. Data from the ongoing open-label extension part of the pivotal trial confirms the beneficial effect of siponimod on MRI outcomes and highlights the importance of earlier specific treatment initiation.

Key words: multiple sclerosis, treatment, placebo, siponimod, long-term effect, magnetic resonance imaging, brain atrophy.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému (CNS) s podílem progresivní neurodegenerace a významnou imunologickou složkou v patogenezi, které postihuje především mladé dospělé. Incidence RS stejně jako u jiných autoimunitních chorob neustále narůstá (Oh et al., 2018). Odhadovaný počet pacientů s RS v globálním

měřítku stoupl z 2,3 milionu v roce 2013 na současných 2,8 milionu. Dle údajů v literatuře je každých 5 minut někde na světě diagnostikován nový pacient s RS (The Multiple Sclerosis International Federation, 2020).

Onemocnění začíná u 85 % případů relabujícím-remitujícím stadiem (RR-RS), přičemž ~20–40 % těchto pacientů rozvine sekundárně-progresivní fázi RS (SP-RS) za 10 a ~50 % nemocných za 20 let od začát-

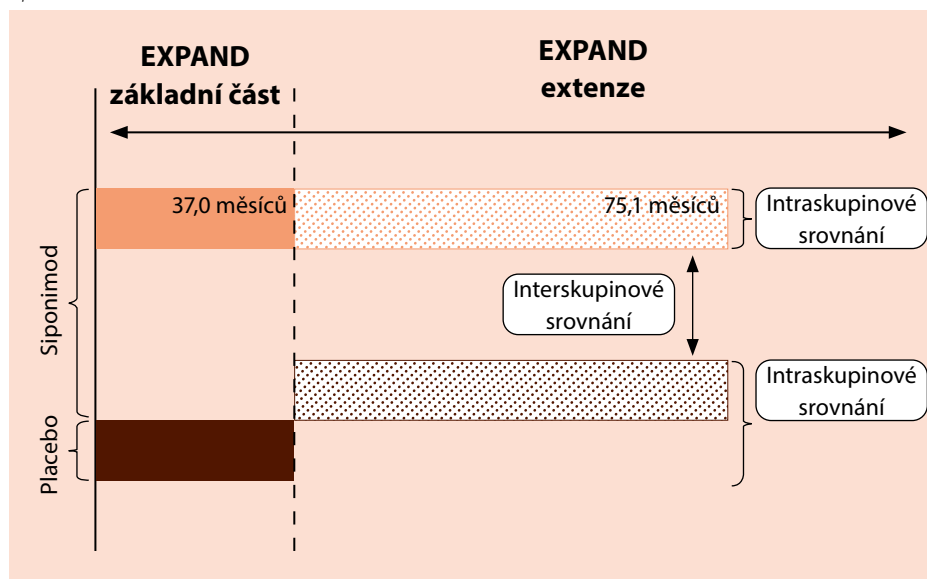
ku nemoci (Confavreux et Vukusic, 2006; Scalfari et al., 2014; Tremlett et al., 2008). K přechodu do SP-RS dochází po překročení určité míry poškození nervové tkáně a vyčerpání rezerv CNS, kdy se neurologický deficit stává trvalým a pozvolna progredujícím. Zhoršování klinického stavu probíhá individuální rychlostí, ale je nepochybné, že včasným zahájením terapie se riziko rychlé akumulace ireverzibilní disability výrazně snižuje.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Simona Halúsková, sim.halusкова@gmail.com
Neurologická klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(4):296-303
Článek přijat redakcí: 22. 5. 2022
Článek přijat k publikaci: 27. 6. 2022

Obr. 1. Srovnání krátkodobé versus dlouhodobé léčby a časného versus pozdního zahájení terapie siponimodem



SP-RS představuje celosvětově druhou nejčastější formu RS (Khurana et al., 2018). Obecně je tato forma nemoci charakterizována nižším výskytem relapsů (po začátku sekundární progresy zažívá relapsy ≤ 30 % pacientů), progresivní neurologickou deteriorací a postupně narůstající disabilitou bez tendence k úpravě (Lublin et al., 2014; Paz Soldán et al., 2015; Scalfari et al., 2014). V terapii SP-RS bylo v průběhu let zkoušeno mnoho léčiv s různými mechanismy účinku včetně léků modifikujících průběh choroby (DMD), které se již osvědčily u RR-RS, avšak bez přesvědčivých úspěchů. Jejich užívání sice mělo příznivý vliv na zánětlivou aktivitu, selhávali ale ve schopnosti efektivně zpomalit klinicky potvrzenou progresi (Kapoor et al., 2018; Lorscheider et al., 2017; Panitch et al., 2004). Výrazné omezení terapeutických možností SP-RS souvisí s uzavřením chronického zánětu za relativně intaktní hematoencefalickou bariéru (HEB), na rozdíl od časných fází RS, kdy je HEB porušena (Lassmann et al., 2012; Sospedra et al., 2016). Vývoj účinných metod léčby SP-RS tak zůstává i navzdory značným pokrokům v našem chápání sekundární progresy dosud výzvou. Historicky prvním a zatím jediným lékem schváleným regulačními úřady s prokázanou účinností u SP-RS se stal siponimod.

Siponimod v terapii aktivní SP-RS

Siponimod je modulátorem sfingosin-1-fosfátových receptorů se specifickou

selektivitou pro podtypy S1P1 a S1P5, exprimované na buňkách imunitního systému a CNS (Goodman et al., 2019). Osa sfingosin-1-fosfátového receptoru je známým farmakologickým cílem u RS, vzhledem ke své klíčové roli v regulaci migrace imunitních buněk z periferních lymfoidních orgánů do CNS (Spiegel et al., 2011). Jako lipofilní substance siponimod poměrně snadno přestupuje HEB a přímo v CNS tak ovlivňuje kompartmentalizované zánětlivé procesy probíhající při SP-RS. S dobou trvání onemocnění sice zánětlivých změn ubývá, nicméně zánět je přítomen také v pozdních stadiích nemoci. Naproti tomu degenerativní procesy dominují v pozdějších stadiích choroby, ale známky neurodegenerace jsou patrné již v časných fázích RR-RS. Zánět i neurodegenerace tedy probíhají paralelně a liší se spíše kvantitou než kvalitou. Preklinická data naznačila i možné neuroprotektivní účinky siponimodu podporující remyelinizaci a omezující synaptickou neurodegeneraci (Behrangi et al., 2019; Correale et al., 2019; Goodman et al., 2019; Martin et al., 2019).

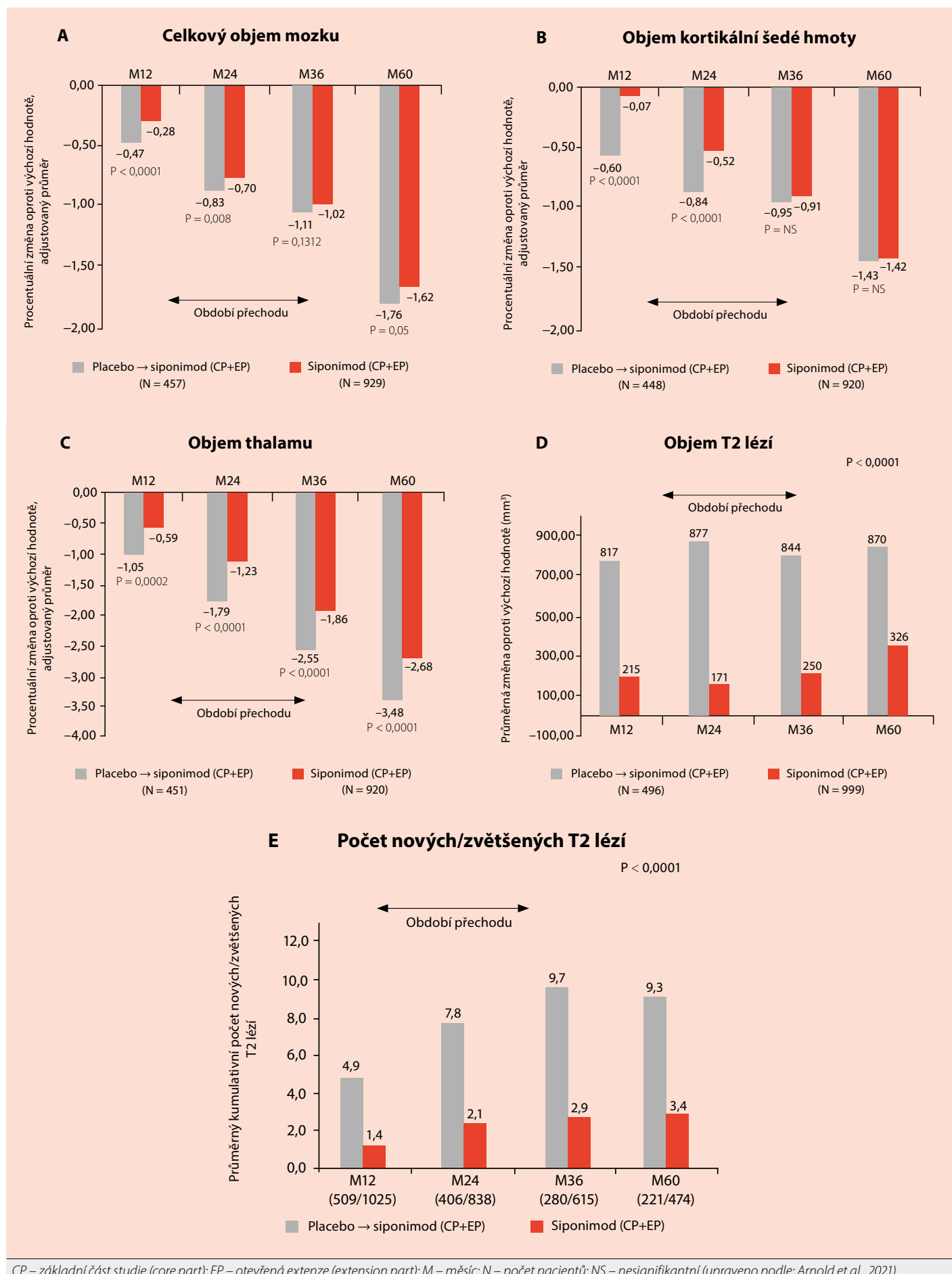
Na evropský trh vstoupil siponimod oficiálně v lednu 2020. Registrace přípravku se opírá o výsledky rozsáhlé (1 651 pacientů) multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studie fáze III – EXPAND. Studie srovnávala účinnost a bezpečnost siponimodu oproti placebu u typické populace pacientů se SP-RS, tj. starších nemocných s delším trváním RS a vyšším stupněm disa-

bility. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 18–60 let se skóre Expanded Disability Status Scale (EDSS) 3,0–6,5 s původně RR-RS, s dokumentovaným zhoršením stavu za poslední dva roky a bez známek relapsu v posledních třech měsících před randomizací. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání perorálního siponimodu ($n = 1\,099$) v dávce 2 mg 1× denně nebo placeba ($n = 546$) po dobu až tří let nebo do výskytu potvrzené progresy disability (CDP). Medián expozice studijní medikaci činil 18 měsíců (0–37 měsíců). V rámci celého analyzovaného souboru vedla léčba siponimodem v porovnání s placebem k signifikantnímu snížení relativního rizika tříměsíční i šestiměsíční CDP (o 21 %, resp. 26 %), ke statisticky významnému poklesu roční míry relapsů (o 55 % oproti placebu) i ke zpomalení procesu atrofizace mozku. Až 89 % pacientů léčených siponimodem nemělo žádné gadolinium enhancující léze po dobu sledování (oproti 67 % nemocných v placebové větvi) a u 57 % pacientů nebyly detekovány žádné nové nebo zvětšující se T2 léze (versus 37 % pacientů na placebu) (Kappos et al., 2018).

Ještě výraznější byl efekt siponimodu v subpopulaci pacientů s aktivní SP-RS, tedy u nemocných s dokumentovaným relapsem v průběhu dvou let před vstupem do studie a/nebo s minimálně jednou prokázanou gadolinium enhancující T1 lézí při screeningu. V tomto případě činila redukce rizika CDP po třech a šesti měsících 31 %, resp. 37 % oproti placebu a roční četnost relapsů byla redukována o 46 % v porovnání s neléčenými pacienty. Kumulativní počet gadolinium vychytávajících T1 lézí byl o 85 % nižší ve skupině se siponimodem než s placebem a průměrný počet nových nebo zvětšujících se T2 lézí byl u siponimodu nižší o 80 % v komparaci s placebem (Gold et al., 2019). Benefit siponimodu byl průkazný také při hodnocení několika dalších, sekundárních cílů a rovněž bezpečnostní profil léku se ukázal jako poměrně příznivý (Kappos et al., 2018).

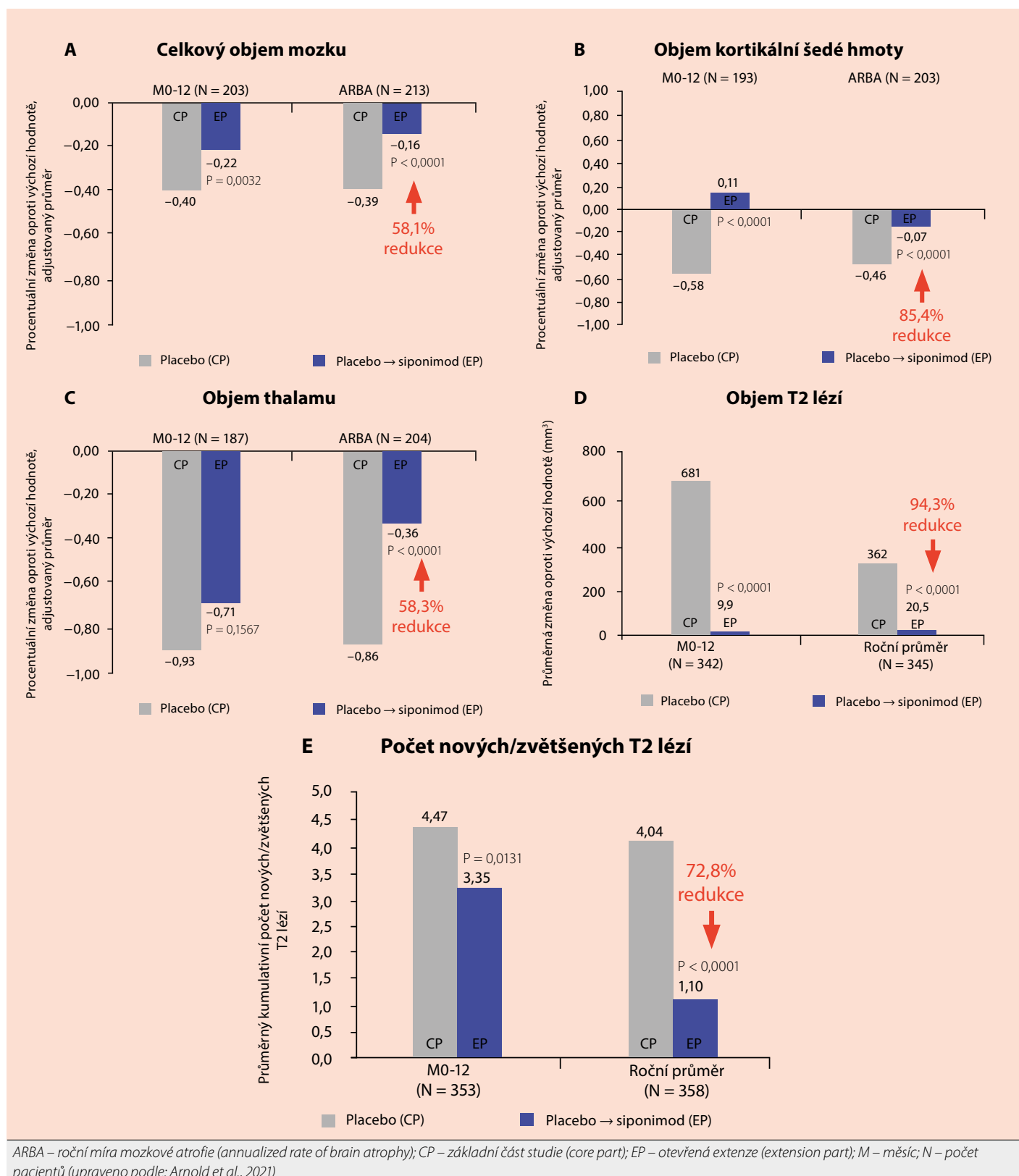
V souladu s platnými indikačními kritérii lze siponimod indikovat u dospělých pacientů se SP-RS se známkami aktivity onemocnění. Jedná se o pacienty, kteří prodělali relaps

Obr. 2. Interskupinové srovnání: placebo–siponimod vs. kontinuální siponimod v jednotlivých časových intervalech od iniciace základní části studie



CP – základní část studie (core part); EP – otevřená extenze (extension part); M – měsíc; N – počet pacientů; NS – nesignifikanční (upraveno podle: Arnold et al., 2021)

Obr. 3. Intraskupinové srovnání: placebo–siponimod



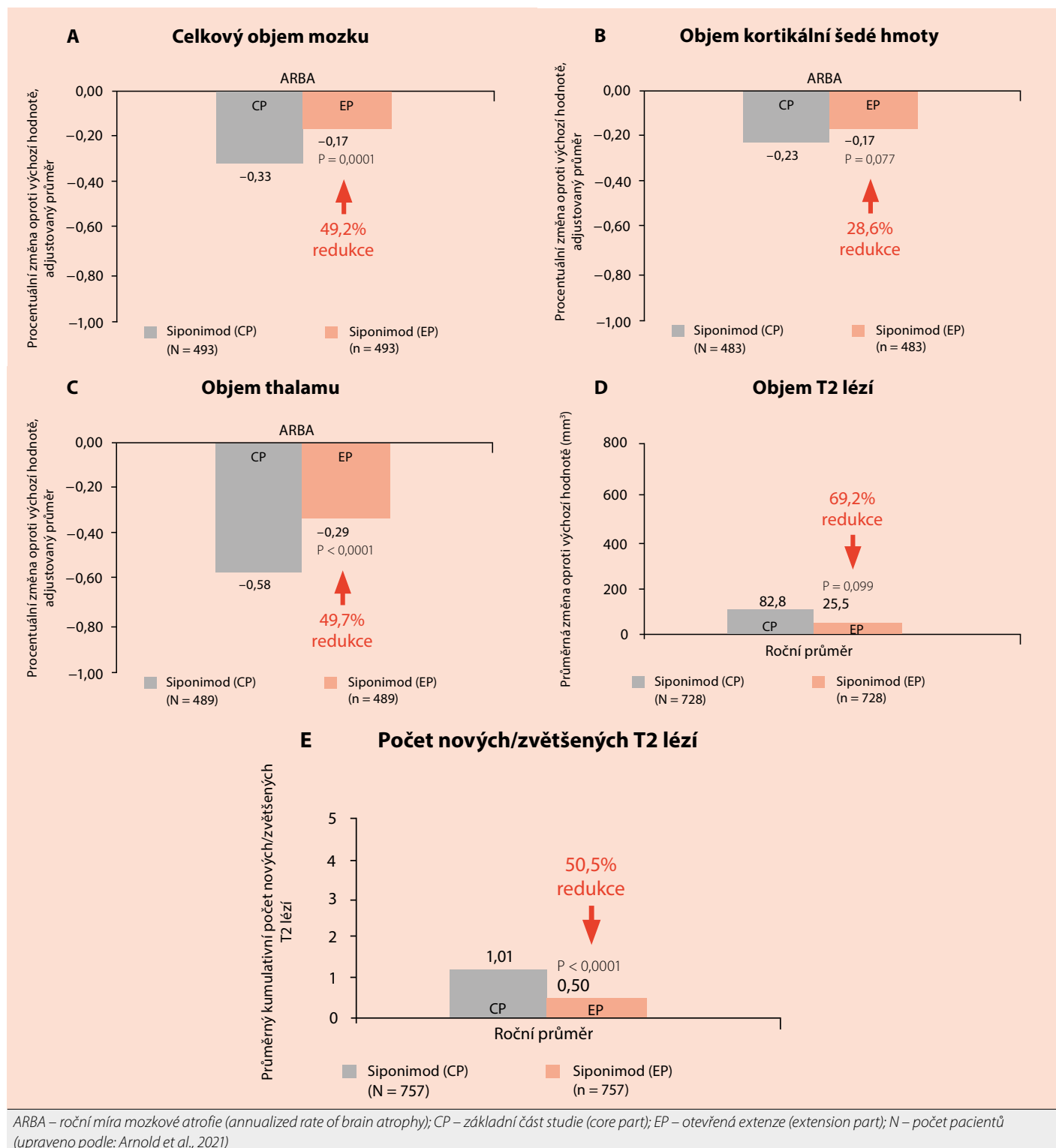
během posledních dvou let a/nebo mají zánětlivou aktivitou na magnetické rezonanci (MRI) mozku, zahrnující gadolinium enhancující T1 léze nebo nová a/nebo zvětšující se T2 ložiska. Pacienti musí mít vstupní hodnotu EDSS v rozmezí 4,0–6,5 a prokázanou progresi disability

o ≥ 1 stupeň při vstupní hodnotě EDSS $< 5,5$ či o 0,5 stupně při vstupní hodnotě EDSS $> 5,5$, přičemž progresie disability trvá šest měsíců nezávisle na relapsech. Přípravek není dále hrazen při ztrátě schopnosti chůze (EDSS ≥ 7) (SPC Mayzent).

Dlouhodobý efekt siponimodu na parametry MRI

Zobrazení pomocí MRI má zásadní význam pro diagnostiku, resp. diferenciální diagnostiku demyelinizačních onemocnění. V souvislosti s RS hraje nezastupitelnou roli

Obr. 4. Intraskupinové srovnání: kontinuální siponimod



jak v diagnostice, tak při sledování účinnosti zavedené terapie a odhadu prognózy nemoci, navíc je MRI nezbytná k monitoraci oportunních infekcí a přítomných komorbidit. V současnosti představuje jediný validovaný biomarker stabilizace či progresu onemocnění. Konvenční MRI monitorační techniky, které umožňují zachytit lezionální patologii a detekovat úbytek objemu mozkového pa-

renchymu, jsou běžnou součástí klinických studií, přičemž nejčastěji se hodnotí počet, ev. objem hypersignálních ložisek v T2 váženém obraze, množství postkontrastně se sytících lézí a atrofie mozku. Lze kvantifikovat atrofii celkovou, určit míru regionální atrofie (separátně šedá a bílá hmota, kortikální a hluboká šedá hmota) či měřit atrofii jednotlivých anatomických struktur –

nejslibnější stran predikce klinické progresy se jeví sledování atrofie thalamu, corpus callosum, cerebella a míchy (Vaněčková, 2019). Bylo zjištěno, že objem šedé hmoty je nižší u pacientů se SP-RS než u nemocných s RR-RS (Roosendaal et al., 2011). Je rovněž známo, že atrofie šedé hmoty koreluje s budoucí disabilitou a kognitivní dysfunkcí daleko více než atrofie bílé hmoty nebo počet

INZERCE

a objem T1 a T2 lézí (Jacobsen et al., 2014; Morgen et al., 2006).

Na hlavní část registrační studie EXPAND navázala aktuálně probíhající otevřená extenze hodnocení, plánovaná až na dobu sedmi let. Cílem je jednak vyhodnocení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti léku, ale též posouzení efektu časného a pozdějšího zahájení terapie siponimodem u pacientů se SP-RS. V této druhé části studie, do které vstoupilo 1 224 subjektů, byla již všem podávána aktivní léčba. Pacienti léčení siponimodem v dávce 2 mg 1× denně v základní části pokračovali v zavedené terapii („kontinuální siponimod“ skupina; n = 821) a pacienti, kteří původně dostávali placebo, byli v extenzi převedeni na siponimod („placebo-siponimod“ skupina; n = 399) (Cree et al., 2022) (Obr. 1).

Interskupinové srovnání: placebo-siponimod vs. kontinuální siponimod

Po 60 měsících sledování byl rozsah ztráty celkového objemu mozku (procentuální změna oproti výchozí hodnotě: -1,62 % vs. -1,76 %; $p = 0,05$) a objemu thalamu (procentuální změna oproti výchozí hodnotě: -2,68 % vs. -3,48 %; $p < 0,0001$) nižší u pacientů užívajících po celou dobu siponimod v komparaci s nemocnými, kteří byli na siponimod převedeni později z placebo. Switch na siponimod na začátku otevřené extenze zredukoval ztrátu objemu kortikální šedé hmoty natolik, že po 60 měsících sledování již nebyl patrný signifikantní rozdíl mezi

oběma skupinami (-1,42 % vs. -1,43 %). Změna objemu T2 lézí oproti výchozí hodnotě a kumulativní počet nových/zvětšených T2 lézí byly také statisticky významně nižší ve skupině s kontinuálním siponimodem oproti skupině placebo-siponimod po 60 měsících sledování (326 vs. 870 mm³ a 3,4 vs. 9,3; $p < 0,0001$ v obou případech) (Cree et al., 2022; Arnold et al., 2021) (Obr. 2 A–E).

Intraskupinové srovnání: placebo-siponimod

V průběhu celé periody extenze vykazovala skupina placebo-siponimod redukci v parametru roční míry atrofie mozku pro celkový objem mozkové tkáně (58,1 %), objem kortikální šedé hmoty (85,4 %) i objem thalamu (58,3 %; $p < 0,0001$ u všech). Roční průměr celkového objemu T2 lézí a kumulativního počtu nových/zvětšených T2 lézí byl redukován o 94,3 % a 72,8 % ($p < 0,0001$ v obou případech) (Cree et al., 2022; Arnold et al., 2021) (Obr. 3 A–E).

Intraskupinové srovnání: kontinuální siponimod

Ve skupině pacientů léčených siponimodem od počátku klinického hodnocení byl v čase zaznamenán další pokles roční míry mozkové atrofie, což svědčí pro přetrvávající efekt léku na zpomalení procesu atrofizace mozku. Kromě toho bylo prokázáno další snížení formace nových/zvětšujících se T2 lézí a téměř kompletní potlačení nárůstu

objemu T2 lézí (Cree et al., 2022; Arnold et al., 2021) (Obr. 4 A–E).

Závěr

Zatímco v 90. letech minulého století se výzkum zaměřoval především na RR-RS, nyní je značná pozornost věnována progresivním formám nemoci. Patogenetické mechanismy, které stojí v pozadí SP-RS, jsou však i navzdory intenzivnímu zkoumání objasněny méně a terapeutické úspěchy nejsou zdaleka tak přesvědčivé jako u relabujících forem onemocnění. V současnosti máme pro léčbu pacientů s aktivní SP-RS k dispozici jediný přípravek – siponimod. V klinických studiích prokázal pozitivní vliv jak na klinické parametry, tak na parametry hodnocené pomocí MRI. Významný efekt oproti placebo byl pozorován napříč celým spektrem zařazených pacientů, nicméně účinnost siponimodu byla jasně závislá na předchozí aktivitě nemoci, délce jejího trvání a věku pacientů. Výsledky analýz a dostupná data z pokračujících fází studie EXPAND poukazují na konzistentní účinek léku a rovněž potvrzují, že zahájení terapie co nejdříve po stanovení diagnózy SP-RS vede k optimálnějšímu výsledkům léčby a v dlouhodobém horizontu (> 5 let) umožňuje zachování lepšího klinického stavu pacienta.

Práce byla částečně podpořena granty FN HK 00179906 a výzkumným projektem PROGRES Q40/15. Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti NEUR.

LITERATURA

1. Arnold DL, Kappos L, Vermersch P, et al. Long-term effect of siponimod on MRI outcomes in SPMS: analyses from the EXPAND study up to 5 years. *Neurology*. 2021;96(15 Suppl):2217.
2. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: anti-inflammatory and neuroprotective mode of action. *Cells*. 2019;8(1):24. doi:10.3390/cells8010024.
3. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129(Pt 3):606-616. doi:10.1093/brain/awl007.
4. Correale J, Marrodan M, Ysraelit MC. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in progressive multiple sclerosis. *Biomedicine*. 2019;7(1):14. doi:10.3390/biomedicine7010014.
5. Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: analysis of EXPAND core and extension data up to > 5 years [ahead of print]. *Mult Scler*. 2022;13524585221083194. doi:10.1177/13524585221083194.
6. Gold R, Kappos L, Bar-Or A, et al. Efficacy of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: the EXPAND study subgroup analysis.

- ECTRIMS Online Library. 2019;279110:P750.
7. Goodman AD, Anadani N, Gerwitz L. Siponimod in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(12):1051-1057. doi:10.1080/13543784.2019.1676725.
8. Jacobsen C, Hagemeier J, Myhr KM, et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(10):1109-1115. doi:10.1136/jnnp-2013-306906.
9. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):405-415. doi:10.1016/S1474-4422(18)30069-3.
10. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273. doi:10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
11. Khurana V, Sharma H, Medin J. Estimated prevalence of diagnosed secondary progressive multiple sclerosis in the Americas and Europe: results from a systematic

- literature search. *Neurology*. 2018;90(15 Suppl):P2.380.
12. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(11):647-656. doi:10.1038/nrneurol.2012.168.
13. Lorscheider J, Jokubaitis VG, Spelman T, et al. Anti-inflammatory disease-modifying treatment and short-term disability progression in SPMS. *Neurology*. 2017;89(10):1050-1059. doi:10.1212/WNL.0000000000004330.
14. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
15. Martin E, Urban B, Beerli C. Siponimod (BAF312) is a potent promyelinating agent: preclinical mechanistic observations. ECTRIMS Online Library. 2019;278577:P1376.
16. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage*. 2006;30(3):891-898. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.10.032.
17. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752-759.

doi:10.1097/WCO.0000000000000622.

18. Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1 b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004;63(10):1788-1795. doi:10.1212/01.wnl.0000146958.77317.3e.

19. Paz Soldán MM, Novotna M, Abou Zeid N, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84(1):81-88. doi:10.1212/WNL.0000000000001094.

20. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, et al. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult Scler*. 2011;17(9):1098-

1106. doi:10.1177/1352458511404916.

21. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):67-75. doi:10.1136/jnnp-2012-304333.

22. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016;36(2):115-127. doi:10.1055/s-0036-1579739.

23. SPC Mayzent. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_en.pdf.

24. Spiegel S, Milstien S. The outs and the ins of sphingosine-1-phosphate in immunity. *Nat Rev Immunol*.

2011;11(6):403-415. doi:10.1038/nri2974.

25. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd edition. 2020. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>.

26. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(3):314-324. doi:10.1177/1352458507084264.

27. Vaněčková M. MR monitorace aktivity pacientů s roztroušenou sklerózou (konvenční techniky, výsledky dlouhodobé MR monitorace léčby ocrelizumabem). *Neurol. praxi*. 2019; 20(6):460-466.