

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost siponimodu u pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou: analýza základních dat studie EXPAND a její extenze

doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Siponimod významně snižuje riziko potvrzené progresie disability, zhoršení kognitivního výkonu, snižuje riziko relapsů a příznivě ovlivňuje parametry magnetické rezonance hodnocené pomocí atrofie mozku či zánětlivých ložisek u pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou. Data z pětileté extenze studie EXPAND podporují význam časně detekce sekundárně progresivní roztroušené sklerózy a tedy včasného zahájení léčby siponimodem.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, siponimod, sekundární progresie, EXPAND.

Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data

Siponimod significantly reduced the risk of confirmed disability progression, worsening in cognitive processing speed, relapses, and magnetic resonance imaging measures of brain atrophy and inflammation in secondary progressive multiple sclerosis patients. Data from the 5-year extension of the EXPAND study support the importance of early detection of secondary progressive multiple sclerosis and thus early initiation of siponimod treatment.

Key words: multiple sclerosis, siponimod, secondary progression, EXPAND.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které je svými klinickými projevy značně heterogenní. Výsledky klinických studií a výzkumů potvrzují, že časnou diagnostikou a léčbou RS v iniciálních stadiích onemocnění lze významně zpomalit její progresi, zachovat dlouhodobě funkčnost a bránit trvalému poškození nervových struktur (Tintoré, 2008). Právě pokrok v pochopení patogenetických mechanismů nemoci umožňuje zavádění nových léků.

V patogenezi roztroušené sklerózy sehrává hlavní roli autoimunitní imunopatologická reaktivita. U postiženého jedince dojde v centrálním nervovém systému k uvolnění autoantigenů. Hematoencefalická bariéra se stává propustná pro lymfocyty a mononukleární fagocyty, které migrují do centrálního nervového systému (CNS), kde vzniká s podílem buněčných struktur demyelinizační léze. Na magnetické rezonanci se tato aktivita projevuje vznikem nových, gadolinium-enhancujících, hyperintenzivních lézí. Hlavním terčem poškozujícího zánětu jsou imunodominantní epitopy strukturních molekul myelinu (Krejssek et al., 2002).

Sebeпоškozující zánět mozku a míchy je přítomen nejen u relaps-remitentní RS (RR RS), ale také u sekundárně-progresivní RS (SP RS), ačkoli rozsah zánětu CNS klesá s věkem a délkou onemocnění. Předpokládá se, že periferní imunitní reakce zaměřené na CNS ovlivňují RR RS, zatímco imunitní reakce v CNS dominují u SP RS (Correale et al., 2017), což bývá některými autory označeno jako kompartmentalizace zánětu (Lassmann, 2014).

U pacientů s preexistujícím poškozením mozku přesahujícím jejich funkční rezervní kapacitu je neurodegenerace spojena s progresivním zhoršováním klinického stavu (Lassmann, 2018). Patologické procesy, které



doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.
 Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové
zbysekpavelek@email.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):206-211
 Článek přijat redakcí: 21. 10. 2022
 Článek přijat k publikaci: 13. 1. 2023

se potenciálně podílejí na smrti neuronů, zahrnují akumulaci železa, mitochondriální dysfunkci, aktivaci mikroglie či oxidativní stres (Witte et al., 2014; Mahad et al., 2015).

SP RS je charakterizována postupně narůstající disabilitou bez tendence k úpravě. SP RS ovlivňuje každodenní aktivity a schopnost práce. Vede ke snížení schopnosti chůze: > 90 % pacientů se SP RS vyžaduje do 3 let od začátku progresu pomoc při chůzi (Scalfari et al., 2014). Až 80 % pacientů se SP RS má kognitivní poruchu (Papathanasiou et al., 2014). Nemocní popisují zhoršení vizuálních funkcí, funkcí horních končetin, častěji se vyskytují deprese, bolest, únava a močová inkontinence (Gross et Watson, 2014; Beiske et al., 2007).

Siponimod

Siponimod je perorální selektivní modulator receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P₁ a S1P₅). Receptory S1P hrají významnou roli v imunitním systému i v CNS. Receptor S1P₁ je všudypřítomný, jedná se o dominantní receptor na lymfocytech a nervových buňkách. Distribuce receptoru zahrnuje S1P₅ slezinu, trakty bílé hmoty CNS (oligodendrocyty) a hematoencefalickou bariéru (Chun et al., 2002). Receptor S1P₁ (in vivo) ovlivňuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin, funkci astrocytů a mikroglie, embryonální kardiovaskulární a neuronální vývoj, vazomotorický tonus a endoteliální bariéry. Receptor S1P₅ má potenciální účinek na myelinizaci a ovlivňuje prostupnost hematoencefalické bariéry (Strub et al., 2010).

Siponimod inhibuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin a tím i vstup do CNS (Behrangi et al., 2019). Reverzibilní sekvence lymfocytů v lymfoidních tkáních vede ke snížení počtu lymfocytů v periferní krvi. V důsledku této skutečnosti je omezena recirkulace T lymfocytů do CNS. Ke snížení počtu lymfocytů v krvi dochází během šesti hodin po první dávce. U pacientů s genotypem CYP2C9*1/*1 nebo *1/*2 dosahuje při dávce siponimodu 2 mg denně pokles lymfocytů hodnoty odpovídající 20–30 % před léčbou. K úpravě počtu lymfocytů dochází u 90 % pacientů do 10 dnů od ukončení léčby. Siponimod prochází snadno hematoencefalickou bariérou a preklinická data ukazují, že může mít protizánětlivý účinek i přímo v rámci CNS (Kappos et al., 2018). Pacienti homozy-

gotní pro CYP2C9*3 (genotyp CYP2C9*3*3, přibližně 0,3 až 0,4 % populace) nesmí být siponimodem léčeni. Užití siponimodu u těchto pacientů vede k podstatně zvýšeným plazmatickým hladinám siponimodu. Doporučená udržovací dávka je 1 mg denně u pacientů s genotypem CYP2C9*2*3 (1,4–1,7 % populace) a s genotypem *1*3 (9–12 % populace) kvůli vyloučení zvýšené expozice siponimodu.

Indikace

Siponimod je dle rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv od 1. února 2021 v indikaci SP RS hrazen v České republice z prostředků z veřejného zdravotního pojištění. Siponimod je určen pro léčbu dospělých pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou splňující všechna tato kritéria:

- vstupní hodnota EDSS 4–6,5,
- prokázaná progresie disability o minimálně 1 stupeň EDSS u pacientů se vstupní hodnotou EDSS do 5,5 či o 0,5 stupně u pacientů se vstupní hodnotou EDSS nad 5,5,
- minimální doba trvání progresie disability 6 měsíců nezávisle na relapsech,
- aktivní onemocnění, s prokázanými relapsy (v průběhu předchozích 2 let před zahájením léčby siponimodem) nebo zánětlivou aktivitou na MR mozku (tj. Gd-enhancující T1 léze nebo nová nebo zvětšující se T2 léze).

Při přetrvávající klinické aktivitě onemocnění (více než 1 relaps) je možné přehodnotit průběh nemoci a pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou eskalační linie léčby RRRS, která nebyla použita v předchozí linii léčby. Léčba není dále hrazena při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS 7,0 a více.

Hrazená léčba siponimodem se může na Slovensku indikovat u pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou s aktivním onemocněním projevujícím se relapsy (minimálně jedna zdokumentovaná a léčená ataka za poslední rok) nebo zánětlivou aktivitou na zobrazovacích vyšetřeních (1 T1 Gd+ léze nebo více T2 lézí) nebo prokázanými neurodegenerativními změnami (progrese atrofie mozku potvrzená volumetrií více jako 0,4 % za rok nebo plazmatická hladina neurofilament ≥ 10 pg/ml v předcházejícím roce),

příčemž jejich neurologický deficit je do 5,5 EDSS včetně.

Další léčba není hrazenou léčbou, pokud je zjištěno alespoň jedno z těchto kritérií:

- a) v průběhu 12 měsíců nezměněný nebo zvýšený počet relapsů jako na předcházející léčbě,
- b) zvýšení EDSS o jeden stupeň v průběhu jednoho roku,
- c) přibudou-li 2 a více T2 hyperintenzivní léze nebo 1 a více gadolinem zvýrazňujících se T2 lézí za předcházejících 12 měsíců léčby,
- d) EDSS 6,5 a více.

Klinické studie

Expand

Zásadních výstupů bylo dosaženo v multicentrické, placebem kontrolované, dvojité zaslepené mezinárodní studii fáze III – EXPAND, která srovnávala účinnost siponimodu oproti placebo. Doba trvání studie byla u jednotlivých pacientů variabilní (medián doby trvání studie byl 21 měsíců, rozmezí: 1 den až 37 měsíců) (Kappos et al., 2018).

Tříměsíční potvrzená progresie disability

Primárním cílem studie bylo vyhodnotit dobu do potvrzené tříměsíční progresie disability (CDP) hodnocené na základě EDSS (Expanded Disability Status Scale). CDP byla definována jako zvýšení skóre EDSS o 1 bod při výchozím skóre 3,0–5,0 nebo o 0,5 bodu při výchozím skóre 5,5–6,5 potvrzené při plánované kontrolní návštěvě minimálně po 3 měsících. Siponimod u pacientů se SP RS signifikantně snížil tříměsíční a šestiměsíční CDP v porovnání s placebem. Při zhodnocení studijní populace bylo prokázáno snížení rizika CDP o 21 % po 3 měsících (hazard ratio (HR): 0,79; 95% confidence interval (CI): 0,65–0,95; $p = 0,013$) a 26% snížení rizika po 6 měsících (HR: 0,74; 95% CI 0,60–0,92; $p = 0,0058$) (Kappos et al., 2018).

Parametry magnetické rezonance

Siponimod rovněž příznivě ovlivňoval parametry magnetické rezonance. Léčba siponimodem oproti placebo vedla k význam-

nému snížení počtu gadolinium enhancing lésí a objemu T2 lésí v porovnání s placebem (86% snížení gadolinium enhancing lésí a až 79% snížení objemu T2 lésí). Siponimod zmírnil u pacientů se SP RS ztrátu celkového objemu mozku v porovnání s placebem (relativní snížení atrofie oproti placebo dosahovalo 23 %) (Kappos et al., 2018).

Kognitivní funkce

Kognitivní funkce byly hodnoceny pomocí testu SDMT (Symbol Digit Modalities Test). Za klinicky významnou se považovala změna v hrubém skóre SDMT o > 4 body nebo o > 10 %. Léčba siponimodem u pacientů se SP RS pozitivně ovlivnila rychlost kognitivního zpracování v porovnání s placebem (signifikantní snížení rizika zhoršení kognitivních funkcí o 25 %) (Kappos et al., 2018).

Nežádoucí účinky

K nejčastějším nežádoucím účinkům léku patří bolest hlavy a hypertenze. Dalšími častými nežádoucími účinky byly elevace jaterních enzymů, herpes zoster, makulární edém a lymfopenie stupně 4 (počet lymfocytů pod 200 buněk/mm³).

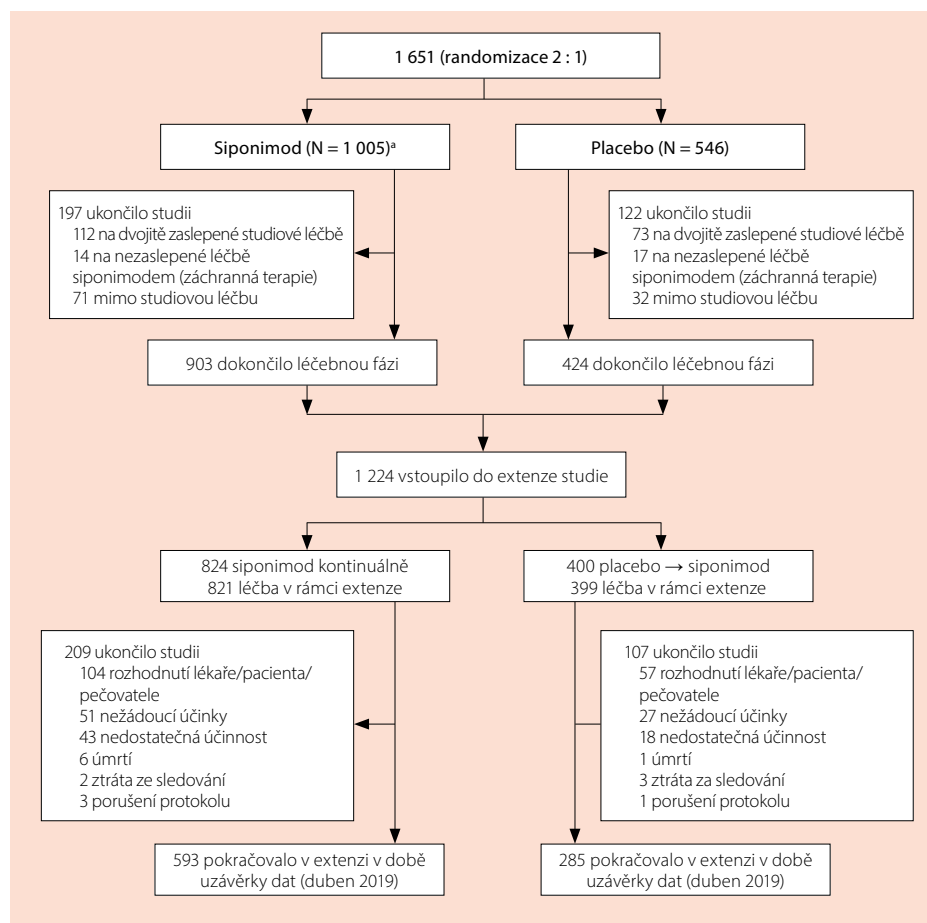
Open label extenze studie

V open label extenzi (OLE) studie byli všichni pacienti léčeni siponimodem (pacienti, kteří byli v CORE fázi studie na placebo, byli převedeni na siponimod v extenzi). Bylo provedeno porovnání účinnosti a bezpečnosti mezi časnou iniciací terapie siponimodem (CORE-Siponimod → Extenze Siponimod) a pozdní iniciací terapie siponimodem (CORE-Placebo → Extenze Siponimod). Schéma klinické studie je představeno obrázkem 1 (Cree et al., 2022).

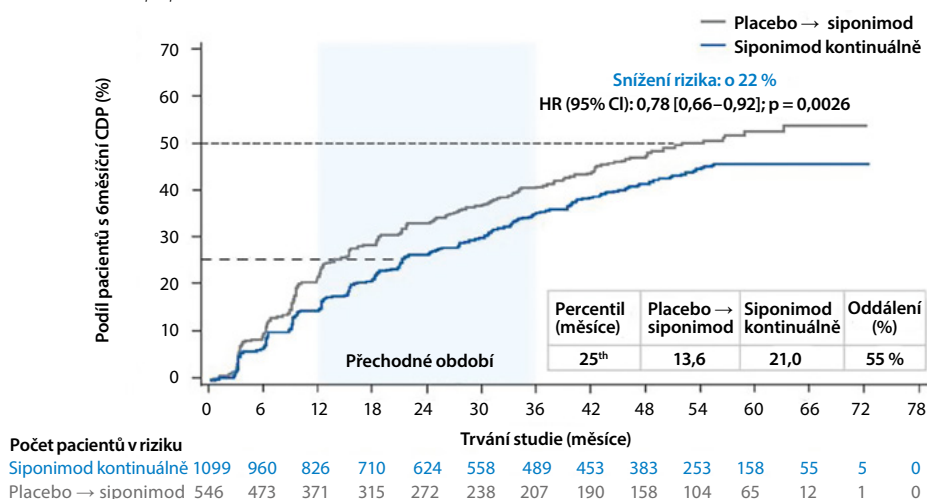
Výsledky studie a hodnocení

Čas do šestiměsíční CDP byl vyhodnocen pomocí EDSS, a to každé tři měsíce v core části studie, v OLE fázi v prvním roce každé tři měsíce a následně v půlročních intervalech. Čas do potvrzení poklesu kognitivní výkonnosti (CPS) (≥ 4 body) byl zhodnocen testem SDMT (Symbol Digit Modalities Test) provedeným v úvodu klinické studie a následně v pravidelných šestiměsíčních

Obr. 1. Z 1 651 účastníků, kteří byli randomizováni: 1 646 dostalo ≥ 1 dávku randomizované léčby (siponimod 2 mg nebo placebo) v hlavní části a bylo zahrnuto do analýzy; do OLE fáze vstoupilo 1 224 účastníků; a 1 220 obdrželo ≥ 1 dávku siponimodu v OLE fázi



Obr. 2. Kaplan-Meierovo grafické znázornění šestiměsíční CDP zahrnující data z core fáze a extenze studie (celková populace)



intervalech. AAR (roční počet relapsů) byl hodnocen dle potvrzených relapsů (Cree et al., 2022).

Šestiměsíční potvrzená progresse disability

Riziko šestiměsíční CDP bylo signifikantně sníženo o 22 % u pacientů s čas-

nou iniciací siponimodu oproti pacientům s pozdní iniciací siponimodu (HR (95% CI): 0,78 (0,66–0,92) p = 0,0026) (Obr. 2).

U pacientů s aktivní SR RS bylo riziko šestiměsíční CDP sníženo o 29 % (HR (95% CI): 0,71 (0,57–0,90) p = 0,0044) (Obr. 3). Pacienti s aktivní SP RS byli definováni jako pacienti s relapsy v průběhu dvou let

INZERCE

před vstupem do core fáze studie a/nebo ≥ 1 gadolinium enhancující léze při vstupní magnetické rezonanci.

Parametry magnetické rezonance

Po 60 měsících sledování pacientů v OLE fázi byl celkový pokles objemu mozku (kumulativní změna oproti vstupnímu vyšetření: $-1,62\%$ vs. $-1,76\%$; $p < 0,05$) a pokles objemu thalamu (kumulativní změna oproti vstupnímu vyšetření: $-2,68\%$

vs. $-3,48\%$; $p < 0,0001$) snížen u nemocných s časnou iniciací siponimodu oproti nemocným s pozdní iniciací siponimodu. Switch na siponimod z placebo v OLE fázi snížil redukci objemu mozku tak, že již nebyl významný statistický rozdíl mezi skupinami po pěti letech léčby (Obr. 4) (Cree et al., 2022).

Roční počet relapsů

Dle výsledků CORE studie a OLE fáze siponimod signifikantně snižuje riziko AAR

($52,0\%$, $p < 0,0001$) ve skupině s časnou iniciací siponimodu oproti skupině s pozdní iniciací siponimodu (Obr. 5) (Cree et al., 2022).

Kognitivní výkonnost

Riziko šestiměsíčního potvrzení CPS bylo sníženo o 23% (HR (95% CI): $0,77$ ($0,65-0,92$)) u pacientů s časnou iniciací siponimodu oproti pacientům s pozdní iniciací siponimodu.

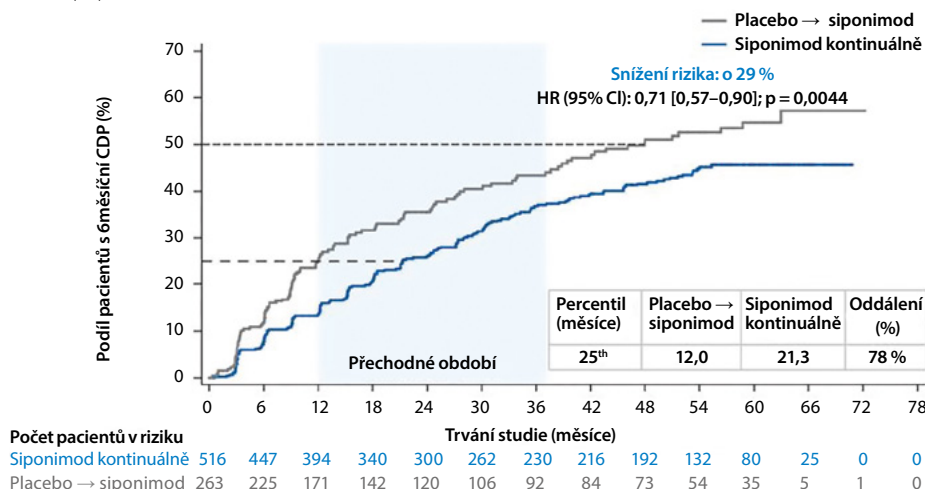
U pacientů s aktivní SP RS bylo riziko šestiměsíčního poklesu kognitivního výkonu sníženo o 33% ve skupině s časnou iniciací siponimodu oproti skupině s pozdní iniciací siponimodu (HR (95% CI): $0,67$ ($0,53-0,86$)) ($p = 0,0018$).

U nemocných s neaktivní SP RS bylo riziko šestiměsíčního poklesu kognitivního výkonu sníženo o $12,3\%$, avšak nesignifikantně (HR (95% CI): $0,88$ ($0,68-1,14$)) (Cree et al., 2022).

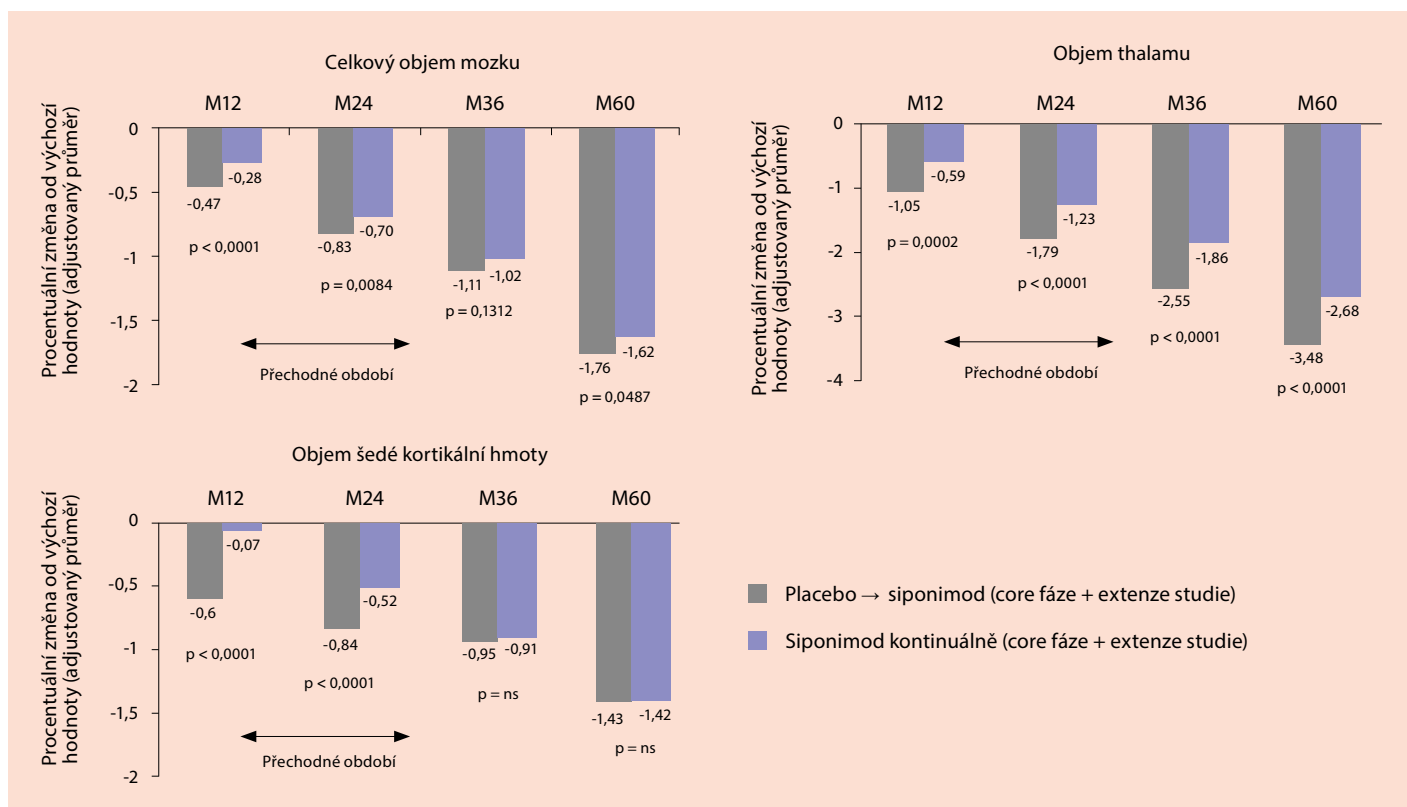
Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky se nelišily od zaznamenaných v základní studii EXPAND a zahrnovaly bolesti hlavy, hypertenzi, nazofaryngitidu, infekce močových

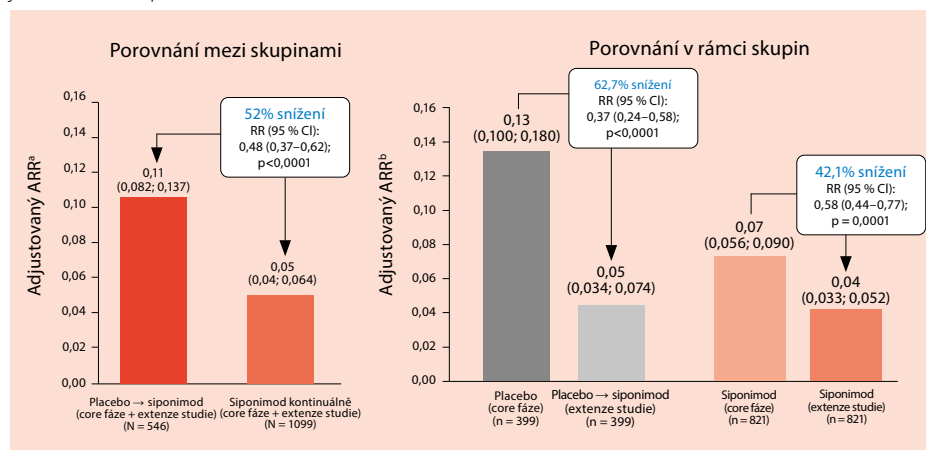
Obr. 3. Kaplan-Meierovo grafické znázornění šestiměsíční CDP zahrnující data z core fáze a extenze studie (populace s aktivní SP RS)



Obr. 4. Kumulativní znázornění změny objemu mozku od zahájení léčby v průběhu terapie u včasné zahájené léčby siponimodem oproti pozdně zahájené léčbě siponimodem



Obr. 5. Vyšší profit v parametru ARR byl zaznamenán u pacientů, kterým byla terapie SP RS zahájena již v CORE fázi siponimodem



cest či horních dýchacích cest. V OLE fázi studie EXPAND byl zaznamenán vyšší výskyt bazaliomu. Dlouhodobá léčba siponimodem nevedla k vyššímu riziku hypertenze, bradyarytmie či infekce VZV (varicella-zoster virus). Nebyl zaznamenán případ PML (progressivní multifokální leukoencefalopatie), avšak byl hlášen jeden případ kryptokokové meningitidy.

Závěr

Trvalá a konzistentní účinnost podporuje důležitou roli siponimodu v dlouhodobé léčbě SP RS. Analýza základní studie EXPAND a její extenze prokázala setrvalou účinnost siponimodu po dobu více než 5 let (rozmezí: 0,2–5,1 měsíce) na všechny požadované klinické výstupy a výsledky magnetické rezonance. Ve skupině s časnou iniciací siponimodu se

příznivý vliv na celkový objem mozku a objem thalamu, na nárůst objemu lézí T2 a aktivitu nových/zvětšujících se lézí T2 dokonce zvyšoval v průběhu OLE fáze. Při srovnání CORE fáze studie a její extenze docházelo v průběhu OLE fáze u pacientů s pozdní iniciací siponimodu ke snížení ztráty objemu mozku a thalamu (58–85% snížení). Roční průměr celkového objemu T2 lézí a kumulativního počtu nových/zvětšených T2 lézí byl redukován o 94 % a 73 %. Léčba siponimodem byla obecně dobře tolerována, i s relativně starší a více postiženou populací hodnocenou v této studii ve srovnání se studiemi jiných modulatorů receptoru S1P u pacientů s relabující RS. Přetrvávající rozdíly ve výsledcích studie (jak z hlediska klinických, tak paraklinických parametrů) ukazují na význam časného zahájení léčby siponimodem, a tedy nutnost časně a správně diagnostiky SP RS.

Grantová podpora:

Práce byla částečně podpořena granty FN HK 00179906 a výzkumným projektem PROGRES Q40/15.

LITERATURA

- Beiske AG, Naess H, Aarseth JH, et al. Nordic SPMS study group. Health-related quality of life in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(3):386–92.
- Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells.* 2019;8(1):24.
- Correale J, Gaitan MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain.* 2017;140(3):527–546.
- 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. *Mult Scler.* 2022;28(10):1591–1605.
- Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1349–1357.
- Chun J, Goetzl EJ, Hla T, et al. XXXIV. Lysophospholipid receptor nomenclature. *Pharmacol Rev.* 2002;54(2):265–9.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al.; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263–1273.
- Krejssek J, Kopecký O, Taláb R. Imunopatogeneze roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi.* 2002;3(5):236–24.
- Lassmann H. Multiple sclerosis: lessons from molecular neuropathology. *Exp Neurol.* 2014;262(pt A):2–7.
- Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:3116.
- Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183–193.

- Papathanasiou A, Messinis L, Georgiou VL, Papathanasopoulos P. Cognitive impairment in relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients: efficacy of a computerized cognitive screening battery. *ISRN Neurol.* 2014;2014:151379.
- Scafari 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.
- Strub GM, Maceyka M, Hait NC, et al. Extracellular and intracellular actions of sphingosine-1-phosphate. *Adv Exp Med Biol.* 2010;688:141–55.
- Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol.* 2008;255(Suppl. 1):37–43.
- Witte ME, Mahad DJ, Lassmann H, van Horssen J. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Trends Mol Med.* 2014;20(3):179–187.