

## Teriflunomid – Čo nám hovorí nová analýza o jeho účinnosti vzhľadom na vek

**Odborná redakcia SM News**

**Skleróza multiplex (SM) predstavuje chronické zápalové demyelinizačné a neurodegeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému.** Prvé klinické príznaky sa zvyčajne manifestujú medzi 20. – 40. rokom života. **Epidemiologické štúdie poukazujú na nárast priemerného veku pacientov s SM.** Napríklad v USA je približne 14 % pacientov s SM vo veku <sup>3</sup> 65 rokov. Zvýšenie prevalence bez ohľadu na vek dokazujú údaje napríklad z Kanady, Nórska, Nového Zélandu a USA. Dlhodobé registre pacientov so SM z Austrálie, Kanady a Talianska taktiež potvrdzujú zvýšenie prevalence SM vo vyšších vekových skupinách. Možným vysvetlením je všeobecné starnutie populácie a pokrok medicíny v liečbe SM, s čím súvisí dožívanie sa vyššieho veku pacientov postihnutých SM. Vedie sa diskusia, či spolu s prevalenciou vo vyššom veku nerastie aj incidencia. Výsledky sú v tomto smere nejednoznačné. Niektorí autori dávajú uvedenú skutočnosť do súvislosti so zlepšenou diagnostikou ochorenia vrátane širšieho využitia moderných diagnostických metód, akými sú napr. zobrazovacie metódy (Dobson & Giovannoni, 2019; Vaughn et al., 2019).



**S rastúcou prevalenciou SM vo vyšších vekových skupinách zákonite vzniká otázka ohľadne účinnosti a bezpečnosti liekov používaných v liečbe SM. Randomizované klinické štúdie zvyčajne nedostatočne pokrývajú skupinu starších pacientov** (Vaughn et al., 2019). **Podľa niektorých metaanalýz môžu mať lieky modifikujúce ochorenie, resp. imunomodulačná ochorenie modifikujúca liečba (podľa zvolenej definície autorov) účinnosť ovplyvnenú vekom pacienta v prípade relaps-remitujúcej formy M alebo progresívnej SM. S rastúcim vekom pacienta môže účinnosť liekov používaných v liečbe SM klesať.** Uvažuje sa o rôznych príčinách: trvanie samotného ochorenia, vplyv užívaných liekov na SM v minulosti, zmeny v imunitnom systéme v súvislosti s vekom a/alebo samotným ochorením (Signori et al., 2015; Weideman et al., 2019).

**Nedávno publikovaná *post hoc* analýza pacientov so SM liečených teriflunomidom v dávke 14 mg/deň bola zameraná na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti lieku vzhľadom na vek.**

Analyzovali sa štúdie z fázy II. a III. klinického skúšania *TEMPO*, *TOWER*, *TENERE*, *TOPIC* (spolu 1 978 pacientov) a štúdie z reálnej klinickej praxe *Teri-PRO* (928 pacientov) a *TAURUS-MS I* (1 126 pacientov). Klinické štúdie *TEMPO*, *TOWER*, *TENERE*, *TOPIC* vrátane rozšírenia trvali vyše 13 rokov, štúdie vychádzajúce z reálnej klinickej praxe *Teri-PRO* 48 týždňov a *TAURUS-MS I* vyše 2 roky. Do štúdie *TAURUS-*

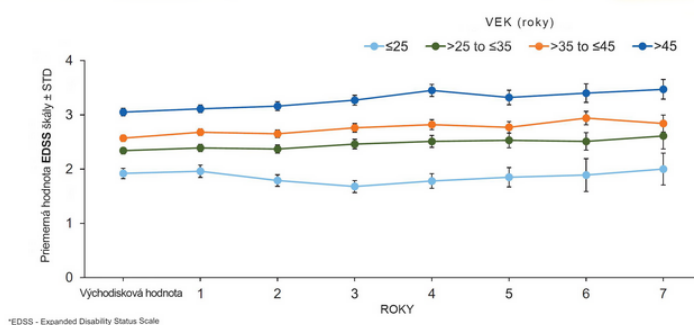
MS I boli zaradení pacienti s relaps-remitujúcou formou SM, do štúdií *TEMPO*, *TOWER*, *TENERE*, *Teri-PRO* pacienti s relapsujúcou SM a do štúdie *TOPIC* pacienti s klinicky izolovaným syndrómom (McDonald kritériá z roku 2005). V klinických štúdiách sa hodnotenie pacientov uskutočnilo podľa metódy *Intent to Treat*. Detaily k uvedeným štúdiám je možné nájsť v literatúre. Pacienti zaradení do uvedených štúdií boli stratifikovaní podľa veku v čase zaradenia do štúdie:  $\leq 25$ ,  $> 25$  a  $\leq 35$ ,  $> 35$  a  $\leq 45$  a  $> 45$  rokov. V štúdiách *Teri-PRO* a *TAURUS-MS I* pribudla ešte veková skupina  $> 55$  rokov (Oh et al., 2021).

Aj keď randomizované kontrolované štúdie predstavujú zlatý štandard v hodnotení liekov, **veľkým prínosom je zaradenie dvoch štúdií z reálnej klinickej praxe vzhľadom na známu skutočnosť, že dizajn klinických štúdií sa môže v rôznej miere líšiť od reálnej klinickej praxe.** Jednou zo základných otázok je hodnotenie účinnosti a bezpečnosti lieku v skupine pacientov, ktorí neboli zahrnutí do randomizovaných štúdií alebo nepredstavovali dostatočne veľkú skupinu v rámci štúdií, a to bývajú veľmi často seniori. V súčasnosti rastie požiadavka aj na výsledky z reálnej klinickej praxe z hľadiska komplexného hodnotenia lieku (Trojano et al., 2017).

**Podľa autorov analýzy bola neadjustovaná ročná miera relapsov (angl. *Annualized Relapse Rate (ARR)*) pre štúdie z fázy II. a III. klinického skúšania nízka a pohybovala sa v intervale 0,18 - 0,30 a v štúdiách z reálnej klinickej praxe *Teri-PRO* 0,10 - 0,35 a *TAURUS-MS I* 0,14 - 0,35 v definovaných vekových skupinách (Oh et al., 2021).**

Pri vstupe pacientov do štúdie hodnoty EDSS škály (angl. Expanded Disability Status Scale (EDSS)) rástli s vekom, ale vykazovali stabilitu počas trvania štúdie. **Priemerný nárast hodnôt EDSS škály za 7 rokov oproti východiskovej hodnote v štúdiách *TEMPO*, *TOWER*, *TENERE*, *TOPIC* podľa vekových skupín predstavoval:  $\leq 25$  rokov + 0,59;  $> 25$  a  $\leq 35$  rokov + 0,46;  $> 35$  a  $\leq 45$  rokov + 0,35 a  $> 45$  rokov + 0,81. Obdobné hodnoty boli zaznamenané v štúdii *Teri-PRO* po 48 týždňoch:  $\leq 25$  rokov - 0,18;  $> 25$  a  $\leq 35$  rokov + 0,03;  $> 35$  a  $\leq 45$  rokov + 0,05,  $> 45$  a  $\leq 55$  rokov + 0,13 a  $> 55$  rokov - 0,05 a *TAURUS-MS I* po 2 rokoch:  $\leq 25$  rokov - 0,07;  $> 25$  a  $\leq 35$  rokov - 0,07;  $> 35$  a  $\leq 45$  rokov + 0,14,  $> 45$  a  $\leq 55$  rokov + 0,08 a  $> 55$  rokov + 0,33 (Oh et al., 2021).**

**Graf č. 1.:** EDSS\* skóre podľa veku pacientov liečených teriflunomidom 14 mgv klinických štúdiách *TEMPO*, *TOWER* a *TENERE* – v priebehu 7 rokov. Upravené podľa (3)



Výskyt nežiaducich účinkov sa v štúdiách z fázy II a III klinického skúšania vyskytoval v intervale 78,4 - 90,7 % vo všetkých vekových skupinách v sledovanom období vyše 13 rokov. V štúdiách, ktoré vychádzali z podmienok reálnej klinickej praxe, to bolo v štúdii *Teri-PRO* 78,4 - 85,0 % v období 48 týždňov a v štúdii *TAURUS-MS I* 29,2 - 37,7 % za obdobie 2 rokov (Oh et al., 2021).

**Autori analýzy zhrnuli výsledky takto (Oh et al., 2021):**

1. **teriflunomid preukázal svoju účinnosť bez ohľadu na vek zaradených pacientov do klinických štúdií,**
2. **bezpečnosť lieku bola vo všeobecnosti konzistentná vo všetkých sledovaných vekových skupinách.**

**Výsledky analýzy sú v súlade aj s inými publikovanými hodnoteniami teriflunomidu. Klinické štúdie z fázy II. a III. (vrátane ich rozšírenia), klinické štúdie fázy IV. a údaje z reálnej praxe potvrdzujú jeho dlhodobú účinnosť, bezpečnosť a znášateľnosť. Teriflunomid má výrazný účinok na neurodegeneratívne procesy, čo sa prejavuje aj jeho vplyvom na zachovanie objemu mozgu a spomalenie progresu zdravotného postihnutia (Miller, 2021).**

#### *Literatúra*

1. Dobson, R., Giovannoni, G. (2019): *Eur. J. Neurol.*, 26, 27-40
2. Miller, A.R. (2021): *Neurodegener. Dis. Manag.*, 11, 387-409
3. Oh, J. et al. (2021): *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.*, 13, 1-11
4. Signori, A. et al. (2015): *Eur. J. Neurol.*, 22, 960-966
5. Trojano, M. et al. (2017): *Nature Rev. Neurol.*, 13, 105-118
6. Vaughn, C.B. et al. (2019): *Nature Rev. Neurol.*, 15, 329-342
7. Weideman, A.M. et al. (2019): *Front. Neurol.*, 8, 577