Priaznivé výsledky kvality života u maďarských pacientov s relaps remitujúcou roztrúsenou sklerózou liečených dva roky perorálnym teriflunomidom: Výsledky štúdie Teri Real

MUDr. Viera Hančinová

Neurologická klinika SZU UNB Ružinov Bratislava

Úvod

Roztrúsená skleróza zostáva závažným potenciálne invalidizujúcim ochorením mladých dospelých, a to napriek nespochybniteľným pokrokom v liečbe tohto ochorenia, ktoré sme zaznamenali v poslednom desaťročí. Nárast počtu ochorenie modifikujúcich liekov na jednej strane znamená rozšírenie možností liečby, na druhej však aj náročnejší rozhodovací proces s cieľom individualizácie liečby pre konkrétneho pacienta. Popri nárokoch na účinnosť liečby je nutné zvažovať ovplyvnenie kvality života pacienta, ktorá sekundárne ovplyvňuje compliance, adherenciu a perzistenciu k liečbe. Platformové injekčné preparáty sú z dôvodov častosti a závažnosti injekčných reakcií postupne nahrádzané perorálnymi liekmi. Teriflunomid, ktorý bol uvedený na trh v roku 2013,[1] rozšíril perorálne spektrum liekov pre liečbu roztrúsenej sklerózy. Ide o reverzibilný, selektívny inhibítor dihydroorotát dehydrogenázy – mitochondriálneho enzýmu nevyhnutného k *de novo* pyrimidínovej syntéze proliferujúcich lymfocytov, ktorý je odvodený od leflunomidu.[2] Účinkom teriflunomidu sa znižuje počet aktivovaných T a B lymfocytov prenikajúcich do centrálneho nervového systému. Jeho účinnosť a bezpečnostný profil boli potvrdené extenzívnym klinickým testovaním v štúdiách II. a III. fázy. [3-5] Napriek nesporne hodnotným dlhodobým dátam sú tieto limitované charakteristikami štúdiových populácií, ktoré sa plne nezhodujú

s celou populáciou pacientov liečených v reálnej klinickej praxi. Prevažná väčšina *real world* observačných štúdií sa uskutočnila v USA a v štátoch západnej Európy.[7-10]

Kľúčové slová: roztrúsená skleróza, *real world data*, imunomodulačná liečba, teriflunomid, kvalita života

Teri-REAL bola prospektívna, *real-world* observačná neintervenčná štúdia, ktorá sa uskutočnila v Maďarsku v rokoch 2016 až 2020 u pacientov liečených teriflunomidom.[11] Sledovanie sa uskutočňovalo v 33 centrách pre liečbu roztrúsenej sklerózy. Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku nad 18 rokov s potvrdenou diagnózou roztrúsenej sklerózy, ktorí spĺňali kritériá pre liečbu teriflunomidom podľa platných preskripčných kritérií. Pomerne boli zastúpení farmakonaivní pacienti, ako aj pacienti po predošlej platformovej imunomodulačnej liečbe, pričom najväčší podiel predstavovali pacienti predliečení interferónom beta. Celkovo bolo zaradených 217 pacientov, z ktorých piati liečbu teriflunomidom nezačali. Po prvom roku liečby zostalo na liečbe 174 (84 %) pacientov a druhý rok liečbu neprerušilo 146 (69 %) pacientov. Väčšina pacientov boli kaukazoidi, z toho 69,1 % bolo žien. 70 % štúdiovej populácie pacientov bolo plne alebo čiastočne zamestnaných.

Primárnym cieľom štúdie bolo vyhodnotenie kvality života meranej dotazníkom MSQoL-54, ktorý pozostáva z 54 otázok venovaných fyzickému (zhodnotenie fyzického stavu, bolesti, únavy, pocitu zdravia, energie, sexuálnych funkcií, sociálnych funkcií) a mentálnemu zdraviu (kognitívne funkcie, kvalita života, emočná pohoda). Každé skóre bolo hodnotené škálou od 0 po 100, pričom vyššie skóre indikuje lepšiu kvalitu života.

Sekundárnymi cieľmi štúdie bolo sledovanie účinnosti (ročná miera relapsov), nárast neurologického zneschopnenia, použitím PDDS (*patient determined disability step*), meranie únavy pomocou dotazníka FIS (*Fatigue impact scale*), depresie pomocou BDI (*Beck depression inventory*) a kognitívnych funkcií použitím BICAMS (*Brief international Cognitive*

Assessment for MS). Sledované boli aj bezpečnostné ukazovatele, ktoré zahŕňali laboratórne parametre a výskyt nežiaducich udalostí. Taktiež sledovanie ekonomických dopadov ochorenia na zmeny v pracovnom zaradení (plný úväzok, polovičný, nezamestnaný, invalidný dôchodca), ako i absencie z práce, školy alebo iných denných aktivít pomocou HRPQ (*Health related productivity*) dotazníka predstavovali dôležitý bod sledovania.

Merania vyššie uvedených parametrov sa uskutočňovali pri *baseline* vizite v mesiaci 12 a 24 s výnimkou bezpečnostných dát, ktoré sa sledovali kontinuálne.

Výsledky Teri-Real štúdie poskytli kongruentné dáta s výsledkami iných observačných štúdií, ktoré skúmali neselektovaných pacientov v reálnej praxi. V porovnaní s inými štúdiami bola populácia pacientov v Teri-real štúdii mladšia a priemerný stupeň zneschopnenia bol nižší oproti porovnávaným štúdiám.

Výsledky získané pomocou testu MSQoL-54 ukázali mierne zlepšenia v niektorých podkategóriách v mesiaci 12 a 24, celkovo však zostávalo skóre stabilné v priebehu sledovaného obdobia. Podstatné je, že nebolo zaznamenané štatisticky významné zhoršenie kvality života liečených pacientov. Zlepšené skóre v mesiaci 24 je však čiastočne skreslené faktom, že boli vyhodnotené len u pacientov, ktorí zostali na liečbe teriflunomidom. Pacienti, ktorí neprofitovali z liečby, ukončili štúdiu predčasne a ich dáta neboli zaradené do konečného hodnotenia.

Výsledky účinnosti poukazujú na priaznivý efekt liečby, keď len 13 pacientov z 212 zaznamenalo relaps v prvom roku liečby. Zníženie výskytu relapsov v druhom roku liečby bolo ešte markantnejšie. Taktiež meranie neurologického zneschopnenia referovaného pacientom pomocou PDDS zostávalo stabilné.

Meraním únavy boli zistené stabilné hodnoty skóre pomocou FIS[12] v kognitívnej a psychosociálnej komponente a mierne zlepšenie vo fyzickom spektre. Skóre depresie pomocou BDI[12,13] bolo prekvapivo stabilné alebo vykazovalo mierne zlepšenie, i keď sledované obdobie bolo pomerne krátke.[14-16] Kognitívne výsledky pacientov pomocou BICAMS, ktorí zotrvali na liečbe 24 mesiacov, poukázali taktiež na mierne, ale klinicky signifikantné zlepšenie kognície vo všetkých testoch.[17] Čo sa týka ekonomických dopadov ochorenia, pacienti na liečbe teriflunomidom boli hospitalizovaní v menšej miere a taktiež vykazovali menej dní absencie v práci a škole.

Adherencia k teriflunomidu bola kontinuálne vysoká v 12 aj 24 mesiaci, taktiež perzistencia bola veľmi dobrá, po 24 mesiacoch pokračovalo v liečbe teriflunomidom 75,5 % pacientov po predošlej DMT liečbe a 66 % farmakonaivných pacientov. Pri sledovaní laboratórnych parametrov neboli zaznamenané žiadne klinicky významné hodnoty. Počas sledovaného obdobia bolo hlásených 93 nežiaducich udalostí u 44 pacientov (20,75 %).Najčastejšia bola arteriálna hypertenzia,[6] alopécia[5] a infekcie horných dýchacích ciest. Závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli u 8 pacientov (3,77 %), u každého 1 z nasledujúcich: náhla brušná príhoda, úzkostná porucha, bipolárna porucha, relaps SM, tumefaktívna SM, popálenie a hypersenzitivita. Bolo hlásených 13 nežiaducich udalostí špecifického významu (14 % zo všetkých AE), 4 klinicky významné zvýšenia krvného tlaku, 2 infekcie horných dýchacích ciest, 1 hepatopatia, 1 závažná alergická reakcia, 1 ťažká depresia so samovražedným pokusom, 1 syndróm dráždivého čreva,1 bolesť v dolnej končatine a 1 syndróm karpálneho tunela. Nevyskytli sa žiadne neočakávané nežiaduce udalosti.

Záver

Výsledky štúdie Teri real potvrdili priaznivú účinnosť a bezpečnosť teriflunomidu v reálnej klinickej praxi v maďarskej populácii pacientov. Neodlišujú sa od dát pozorovaných v štúdiách uskutočnených v USA a západnej Európe. Zlepšená kvalita života a kognitívne výsledky pozorované počas dvoch rokov liečby teriflunomidom potvrdzujú výsledky poskytnuté z registračných štúdií.

Literatúra

1. Sanofi-Aventis. AUBAGIO (Teriflunomide) Summary of Product Characteristics [Internet]. 2013. Available online: https://www.ema. europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_en.pdf (accessed on 10 April 2022).
2. Miller, A.E. Teriflunomide in multiple sclerosis: An update. Neurodegener Dis. Manag. 2017, 7, 9–29. [CrossRef] 8. Miller, A.E. An updated review of teriflunomide's use in multiple sclerosis. Neurodegener Dis. Manag. 2021, 11, 387–409. [CrossRef]
3. O'Connor, P.W.; Li, D.; Freedman, M.S.; Bar-Or, A.; Rice, G.P.A.; Confavreux, C.; Paty, D.W.; Stewart, J.A.; Scheyer, R.; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group; et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. Neurology 2006, 66, 894–900. [CrossRef]
4. O'Connor, P.; Wolinsky, J.S.; Confavreux, C.; Comi, G.; Kappos, L.; Olsson, T.P.; Benzerdjeb, H.; Truffinet, P.; Wang, L.; Miller, A.; et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med. 2011, 365, 1293–1303. [CrossRef]
5. Miller, A.E.; Macdonell, R.; Comi, G.; Freedman, M.S.; Kappos, L.; Mäurer, M.; Olsson, T.P.; Wolinsky, J.S.; Bozzi, S.; Dive-Pouletty, C.; et al. Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: Results from the TOWER study. J. Neurol. 2014, 261, 1781–1788. [CrossRef] [PubMed]
6. Coyle, P.K.; Khatri, B.; Edwards, K.R.; Meca-Lallana, J.E.; Cavalier, S.; Rufi, P.; Benamor, M.; Brette, S.; Robinson, M.; Gold, R.; et al. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. Mult. Scler. Relat. Disord. 2017, 17, 107–115. [CrossRef] [PubMed]
7. Hestvik, A.L.; Frederiksen, J.; Nielsen, H.H.; Torkildsen, Ø.; Eek, C.; Huang-Link, Y.; Haghighi, S.; Poole, E.M.; Tsai, J.A.; Kant, M. Teri-LIFE: An Observational Study of Quality of Life in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Treated with Teriflunomide in the Nordic Region. In Proceedings of the 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Stockholm, Sweden, 11–13 September 2019. Poster P452.
8. Kallmann, B.A.; Tiel-Wilck, K.; Kullmann, J.S.; Engelmann, U.; Chan, A. Real-life outcomes of teriflunomide treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: TAURUS-MS observational study. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2019, 12, 1–14. [CrossRef]
9. Bucello, S.; Annovazzi, P.; Ragonese, P.; Altieri, M.; Barcella, V.; Bergamaschi, R.; Bianchi, A.; Borriello, G.; Buscarinu, M.C.; Callari, G.; et al. Real world experience with teriflunomide in multiple sclerosis: The TER-Italy study. J. Neurol. 2021, 268, 2922–2932. [CrossRef]
10. Hohol, M.J.; Orav, E.J.; Weiner, H.L. Disease steps in multiple sclerosis: A simple approach to evaluate disease progression. Neurology 1995, 45, 251–255. [CrossRef]

11. Bencsik. K, Dobos,E, Jobbágy,Z , Jóri Birkás,A, Kovács, K ,Sátori, M, Lencsés, G, Bartok,M, Vécsei, L and on behalf of the Teri-REAL Investigators. Real-World Evidence for Favourable Quality-of-Life Outcomes in Hungarian Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated for Two Years with Oral Teriflunomide: Results of the Teri-REAL Study, Pharmaceuticals (Basel). 2022 May; 15(5): 598.
12. Rendas-Baum, R.; Yang, M.; Cattelin, F.; Wallenstein, G.V.; Fisk, J.D. A novel approach to estimate the minimally important difference for the fatigue impact scale in multiple sclerosis patients. Qual. Life Res. 2010, 19, 1349–1358. [CrossRef] [PubMed]
13. Button, K.S.; Kounali, D.; Thomas, L.; Wiles, N.J.; Peters, T.J.; Welton, N.J.; Ades, A.E.; Lewis, G. Minimal clinically important difference on the Beck Depression Inventory-II according to the patient's perspective. Psychol. Med. 2015, 45, 3269–3279. [CrossRef]
14. Filser, M.; Schreiber, H.; Pöttgen, J.; Ullrich, S.; Lang, M.; Penner, I.K. The Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS): Results from the German validation study. J. Neurol. 2018, 265, 2587–2593. [CrossRef] [PubMed]
15. Beck, A.T.; Steer, R.A.; Brown, G.K. Manual for the Beck Depression Inventory-II; Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 1996.
16. Beck, A.T.; Ward, C.H.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatry 1961, 4, 561–571. [CrossRef] [PubMed]
17. Langdon, D.W.; Amato, M.P.; Boringa, J.; Brochet, B.; Foley, F.; Fredrikson, S.; Hämäläinen, P.; Hartung, H.P.; Krupp, L.; Penner, I.K.; et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). Mult. Scler. J. 2012, 18, 891–898. [CrossRef]