

## Účinnosť a bezpečnosť teriflunomidu v liečbe relapsujúcej sklerózy multiplex u seniorov

Odborná redakcia SM News

Epidemiologické štúdie ukazujú, že priemerný vek pacientov so sklerózou multiplex (SM) narastá. Napríklad v USA je približne 14 % pacientov s SM vo veku  $\geq 65$  rokov. Epidemiologická analýza z Benátok (Taliansko) ukázala, že 18 % pacientov s SM je vo veku  $> 65$  rokov. Zvýšenie prevalencie bez ohľadu na vek dokazujú údaje napríklad z Kanady, Nórska, Nového Zélandu a USA. Dlhodobé registre pacientov so SM z Austrálie, Kanady a Talianska potvrdzujú zvýšenie prevalencie SM vo vyšších vekových skupinách. Možným vysvetlením je všeobecné starnutie populácie a pokrok medicíny v liečbe SM, s čím súvisí dožívanie sa vyššieho veku (Dobson & Giovannoni, 2019; Vaughn et al., 2019).

1

Medzi odborníkmi sa vedie diskusia, či spolu s prevalenciou vo vyššom veku nerastie aj incidencia. Výsledky v tomto smere sú nejednoznačné (Balusha & Morrow, 2021). V literatúre sa uvádza, že prvé klinické príznaky sa zvyčajne manifestujú medzi 20.–40. rokom. Niektorí autori dávajú uvedenú skutočnosť do súvislosti so zlepšenou diagnostikou ochorenia vrátane širšieho využitia moderných diagnostických metód, napr. zobrazovacie metódy (Filippi et al., 2018; Dobson & Giovannoni, 2019; Vaughn et al., 2019; Buscarinu et al., 2022).

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).

Vo väčšine pilotných klinických štúdií zameraných na liečbu SM je vekové ohraničenie 55 rokov a priemerný vek osôb s relaps-remitujúcou formou SM leží v intervale 30 – 40 rokov a trvanie ochorenia menej ako 10 rokov (Hua, 2021). V súčasnosti preto rastie požiadavka aj na výsledky z reálnej klinickej praxe z hľadiska komplexného hodnotenia lieku (Trojano et al., 2017).

*Tab. 1.: Historická zmena piku prevalencie SM v závislosti od vekovej skupiny (vekové rozpätie v sledovanom roku) (Schweitzer et al., 2019)*

Epidemiologická štúdia	Východiskové údaje	Nový pík
Manitoba, Kanada	35 – 39 (1984)	55 – 59 (2004)
Hordaland, Nórsko	45 – 49 (2003)	60 – 64 (2013)
Bavorsko, Nemecko	40 – 45 (2006 – 2015)	50 – 65 (2040 odhad)
Britská Kolumbia (Kanada)	45 – 49 (1992)	55 – 59 (2008)
USA	30 – 39 (1976)	55 – 64 (2010)

2

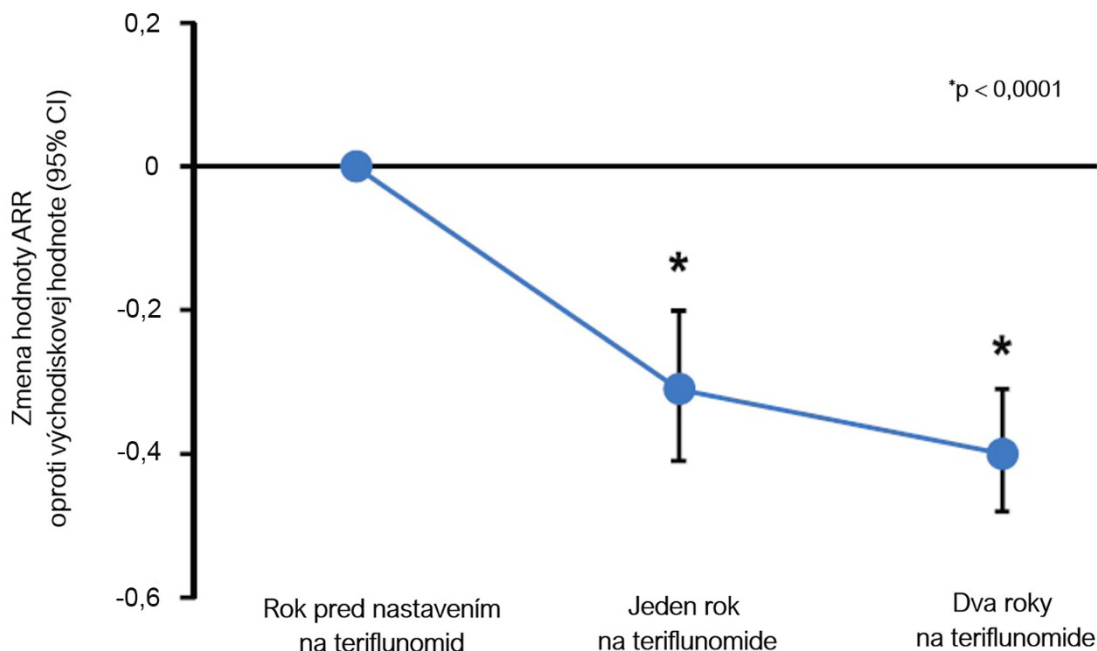
Podľa niektorých metaanalýz môžu mať lieky modifikujúce ochorenie, resp. imunomodulačná ochorenie modifikujúca liečba (podľa zvolenej definície autorov) účinnosť ovplyvnenú vekom pacienta v prípade relaps-remitujúcej formy SM alebo progresívnej SM. S rastúcim vekom pacienta môže účinnosť liekov na SM 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., 2017).

Liečba osôb s SM vo veku nad 50 rokov predstavuje veľkú výzvu. Preto sa retrospektívna multicentrická analýza (USA) hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť teriflunomidu v reálnej klinickej praxi vo vekovej skupine  $\geq 55$  rokov stretla s veľkým záujmom. Do analýzy bolo zaradených 182 osôb s relapsujúcou SM v priemernom veku  $62,5 \pm 5,4$  roka, 76,4 %

ženy, priemerný čas od diagnostikovania ochorenia  $14,1 \pm 9,5$  roka. Detailnejšie: 74,2 % osôb malo relaps-remitujúcu formou SM a 25,8 % sekundárnu progresívnu formu SM. Dĺžka hodnoteného obdobia zahŕňala časový úsek jeden rok pred prestavením na teriflunomid a dva roky po prestavení na teriflunomid. Zaradené osoby boli prestavené na teriflunomid v dávke 7 mg/deň (2 osoby) alebo 14 mg/deň (180 osôb). Medzi najčastejšie dôvody na prestavenie na teriflunomid patrila bezpečnosť liečby (23,4 %), relaps (22,5 %), strach z injekčného podávania lieku (20,0 %), tolerovanie liečby (18,1 %) a lymfopénia (8,1 %). Pacienti so SM boli prestavení na teriflunomid zo širokej škály ochorenie modifikujúcich liečiv (angl. *Disease Modifying Therapy* – DMT) s rôznym mechanizmom účinku – injekčné formy (glatiramer acetát, interferón beta), perorálne formy (dimetylfumarát, fingolimod) a infúzne formy (alemtuzumab, natalizumab, okrelizumab) (Berkovich et al., 2023).

Obr. 1.: Zmena hodnôt priemernej ročnej miery relapsov (ARR) oproti východiskovej hodnote (Berkovich et al., 2023)

3



Východisková hodnota priemernej ročnej miery relapsov (angl. *Annualized Relapse Rate* – ARR) v čase rok pred nastavením na liečbu teriflunomidom bola  $0,43 \pm 0,61$ . Po jednom

roku liečby s teriflunomidom došlo k poklesu priemernej hodnoty ARR na hodnotu  $0,13 \pm 0,65$  a po dvoch rokoch liečby k ďalšiemu poklesu na  $0,05 \pm 0,28$  ( $p_{\text{zmena}} < 0,0001$ ) (Berkovich et al., 2023), (*obr. 1.*)

Výsledky uvedenej analýzy sú v súlade s doterajšími poznatkami o účinnosti a bezpečnosti teriflunomidu vo vekovej skupine  $> 55$  rokov (Kallmann et al., 2021; Oh et al., 2021).

Priemerná hodnota EDSS skóre (*Expanded Disability Status Scale*) po jednom roku liečby teriflunomidom  $4,5 \pm 1,8$  zostala nezmenená oproti východiskovej hodnote  $4,5 \pm 1,8$  v čase nastavenia na liečbu teriflunomidom. Po dvoch rokoch liečby došlo k miernemu nárastu EDSS skóre na hodnotu  $4,7 \pm 1,7$  oproti východiskovej hodnote (Berkovich et al., 2023).

Ďalším dôležitým výsledkom je pokles výskytu lymfopénie v súvislosti s liečbou teriflunomidom. Po jednom roku liečby s teriflunomidom poklesol výskyt lymfopénie na 21,4 % a po druhom roku liečby s teriflunomidom 14,8 %. Na porovnanie: v čase nastavenia na liečbu s teriflunomidom dosahoval výskyt lymfopénie hodnotu 23,5 %. Lymfopénia bola definovaná ako  $\leq 1,0 \times 10^9$  lymfocytov/l. Zaujímavé je tiež porovnanie výskytu lymfopénie 3. a 4. stupňa v sledovanom období. V čase nastavenia na liečbu teriflunomidom bol výskyt u 4,1 % osôb, po jednom roku liečby s teriflunomidom 0,7 % a po dvoch rokoch bez prítomnosti lymfopénie 3. a 4. stupňa (Berkovich et al., 2023).

V rámci analýzy sa tiež hodnotili výsledky získané zobrazovacími metódami (angl. MRI scans). Hodnotili sa počty pacientov s nezmeneným, zhoršeným alebo zlepšeným MRI statusom. Stabilný MRI status bol definovaný ako bez nových alebo bez zväčšenia existujúcich T2 lézií alebo bez nových gadolínium zvýraznených lézií. Väčšina pacientov mala stabilný alebo zlepšený MRI status po jednom roku liečby s teriflunomidom (96,0 %) a rovnako aj po druhom roku liečby s teriflunomidom (93,6 %) oproti východiskovej hodnote v čase nastavenia na liečbu s teriflunomidom (90,4 %) (Berkovich et al., 2023).

Výsledky analýzy potvrdili tiež nízky výskyt infekcií u osôb liečených teriflunomidom. Nebol rozdiel vo výskyte infekcií vo vekovej skupine  $\geq 55 - 60$  rokov (22,0 %) v porovnaní s vekovou skupinou  $\geq 65$  rokov (21,9 %), čo je v súlade s výsledkami štúdií Teri-PRO a TAU-RUS-MSI (Kallmann et al., 2021; Oh et al., 2021). **Autori predloženej analýzy nedávajú výskyt infekcií do súvislosti s liečbou teriflunomidom** (Berkovich et al., 2023).

Dôležité je vyzdvihnúť, že výskyt nežiaducich účinkov v analýze vychádzajúcej z reálnej klinickej praxe zodpovedal poznatkom z klinických štúdií. Rovnako boli klinické prejavy nežiaducich účinkov v analýze konzistentné s klinickými štúdiami (Berkovich et al., 2023).

Výsledky predloženej analýzy potvrdili, že u osôb s relapsujúcou sklerózou multiplex vo veku nad 55 rokov viedlo prestavenie na teriflunomid k významnému zlepšeniu priemernej ročnej miery relapsov, stabilizácii postihnutia a stabilizácii alebo zlepšeniu MRI statusu v časovom horizonte dvoch rokov (Berkovich et al., 2023).

#### Literatúra

1. Balusha, A.A.K., Morrow, S.S. (2021): *Pract. Neurol.*, February 2021, 41-43
2. Berkovich, R. et al. (2023): *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 70, 104472
3. Buscarinu, M.C. et al. (2022): *Front. Neurol.*, 13, 829331
4. Dobson, R., Giovannoni, G. (2019): *Eur. J. Neurol.*, 26, 27-40
5. Filippi, M. et al. (2018): *Nature Rev. Dis. Prim.*, 4, 43
6. Hua, L.H. (2021): *Curr. Treat. Options. Neurol.*, 23, 8
7. Kallmann, B.A. et al. (2021): *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 14, 1-11
8. Oh, J. et al. (2021): *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.*, 13, 1-11
9. Schweitzer, F. et al. (2019): *Curr. Opin. Neurol.*, 32, 305-312
10. Signori, A. et al. (2015): *Eur. J. Neurol.*, 22, 960-966
11. Trojano, M. et al. (2017): *Nature Rev. Neurol.*, 13, 105-118
12. Vaughn, C.B. et al. (2019): *Nature Rev. Neurol.*, 15, 329-342
13. Weideman, A.M. et al. (2019): *Front. Neurol.*, 8, 577