

# Modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru v léčbě časně fáze roztroušené sklerózy

MUDr. Marek Peterka, MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.

Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň

Za poslední dekády se scénář léčby roztroušené sklerózy (RS) radikálně změnil. Rostoucí dostupnost účinné terapie modifikující chorobu (DMT) posunula terapeutické cíle od snížení počtu relapsů a nárůstu invalidity až k absenci známek aktivity onemocnění jak klinických, tak na magnetické rezonanci. Volba terapie je stále složitější a měla by se řídit odpovídajícími znalostmi mechanismu účinku jednotlivých léků, účinností a jejich bezpečnostním profilem. Vzhledem k tomu, že DMT ovlivňují zejména zánětlivou složku nemoci dominující v počátcích RS, časně zahájení léčby je klíčové. Recentní doporučení se kloní k časnému zahájení terapie s vyšší účinností. Využití skupiny modulátorů S1P receptorů jako léků první volby v léčbě RS by tak mohlo vést ke stabilizaci většího počtu pacientů již od počátku nemoci, a tím ke zlepšení jejich dlouhodobé prognózy.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, S1P modulátory, fingolimod, siponimod, ponesimod, ozanimod, léky modifikující průběh onemocnění, včasná léčba.

## Sphingosine-1-phosphate receptor modulators in the treatment of early phase multiple sclerosis

Over the last decades, the scenario of multiple sclerosis (MS) treatment has changed radically. The increasing availability of effective disease-modifying therapies (DMTs) has shifted therapeutic targets from a reduction in relapses and increase in disability to the absence of signs of disease activity both clinically and on MRI. The choice of therapy is increasingly complex and should be guided by adequate knowledge of the mechanism of action of each drug, its efficacy and safety profile. Since DMTs mainly affect the inflammatory component of the disease predominant in early MS, early initiation of treatment is crucial. Recent recommendations lean towards early initiation of therapy with higher efficacy. Thus, the use of the S1P receptor modulator family of drugs as the first choice in the treatment of MS could lead to the stabilization of more patients from the onset of the disease and thus improve their long-term prognosis.

**Key words:** multiple sclerosis, S1P modulators, fingolimod, siponimod, ponesimod, ozanimod, disease-modifying drugs, early treatment.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé autoimunitní primárně demyelinizační onemocnění, které postihuje centrální nervový systém (CNS). Jedná se o chronické onemocnění, na jehož patogenезi se podílí jak zprvu dominující autoimunitní zánět, tak neurodegenerace. V posledních desetiletích byla léčba zaměřena zejména na potlačení zánětlivých procesů v rámci onemocnění.

Recentní výzkumy léčby se věnují také schopnostem nových léků omezit či přímo zamezit axonálním ztrátám a s tím spojenému úbytku mozkové tkáně.

Vývoj nových DMT u relabující-remitentní roztroušené sklerózy (RR RS) dal v posledních letech vzniknout stále většímu počtu léčebných alternativ. Zvýšila se tak možnost dosáhnout personalizovaného rozhodování o léčbě a roste počet doporučení a léčeb-

ných algoritmů, které mají lékaře a pacienty podpořit při výběru DMT (Comi et al., 2017). Ještě donedávna byla nejčastěji používanou léčebnou strategií v České republice tzv. sekvenční léčba. Terapie byla nejčastěji zahájena přípravkem první linie a při známkách průlomové aktivity onemocnění došlo k přechodu na přípravek druhé linie, který je považován za účinnější, často na úkor bezpečnosti a vyšších nákladů. Cílem této

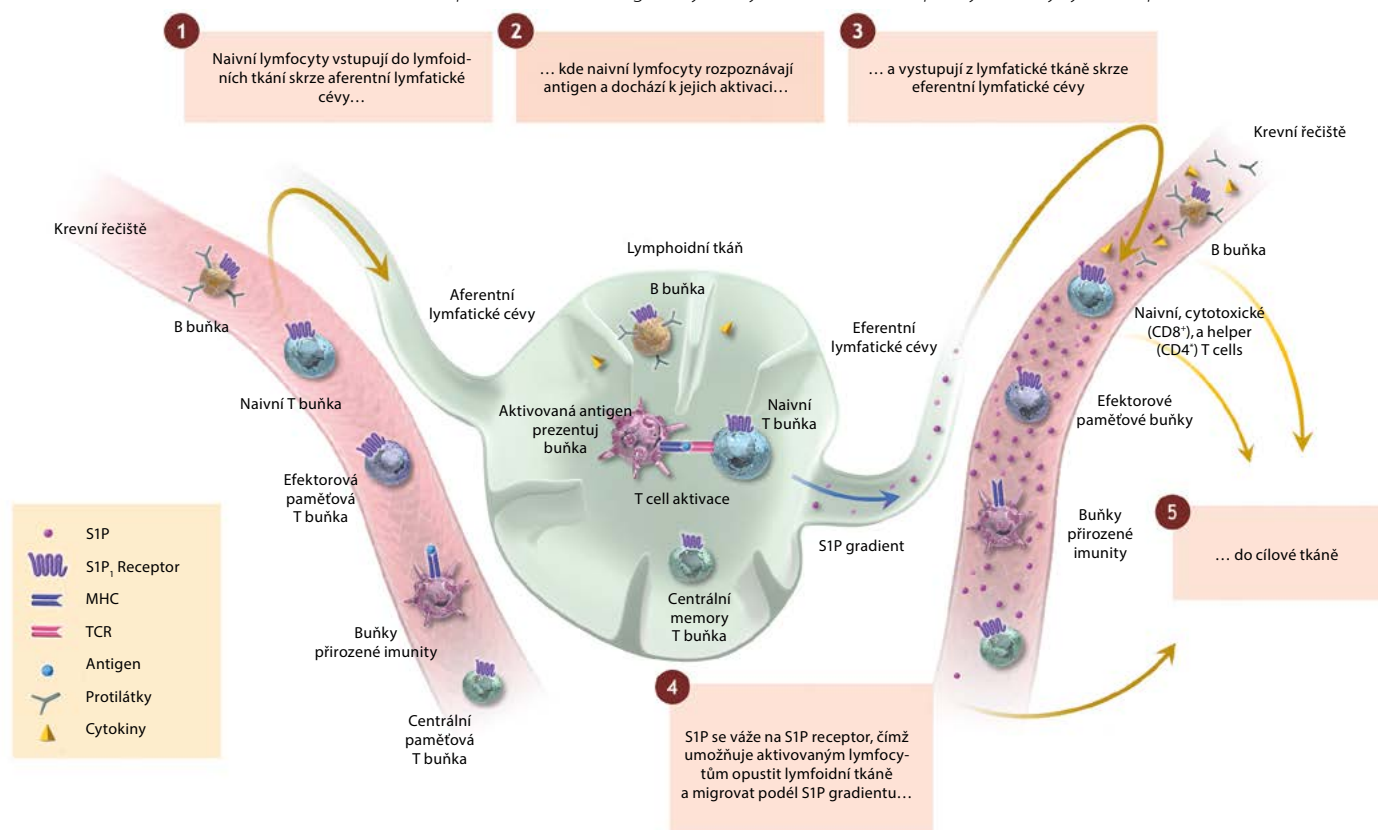


MUDr. Marek Peterka  
Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň  
[peterka@fnplzen.cz](mailto:peterka@fnplzen.cz)

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):360-366

Článek přijat redakcí: 10. 7. 2023

Článek přijat k publikaci: 18. 9. 2023

**Obr. 1.** Mechanismus účinku modulátorů S1P receptorů – omezení migrace lymfocytů v krvi a tkáních přes lymfatický systém (upraveno z Dendrou, 2015)

eskalační strategie bylo najít optimální účinnou léčbu při co nejmenším riziku (Cree et al., 2019). Dnes se u pacientů s klinickými nebo neuroradiologickými známkami vysoké aktivity onemocnění či přítomností negativních prognostických faktorů doporučuje účinnější DMT již od počátku léčby, aby došlo ke snížení poškození nervové tkáně, ke kterému může dojít, pokud se potlačení zánětu opoždí. V České republice můžeme od roku 2022 indikovat léky s vysokou účinností (High Efficacy Therapy, HET) anti CD20 (okrelizumab, ofatumumab) již v časně fázi onemocnění, pokud pacient prodělal 1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce, nebo 2 dokumentované a léčené relapsy v předchozích 2 letech a zároveň s významným nálezem na MRI (přítomnost T1 gadolinium pozitivní (Gd+) léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Další posun v léčbě RS v České republice nastal na podzim 2022. Od tohoto data je možné nasazení selektivních modulátorů S1P receptorů (ponesimod, ozanimod) již v časných fázích nemoci, a to za předpokladu, že pacient prodělal 1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce, nebo 2 dokumentované a léčené relapsy za 2 roky.

Tento článek se bude dále zaměřovat na poslední jmenovanou skupinu léků, tedy modulátory S1P receptorů, pro úplnost článku budou stručně zmíněny všechny léky z této skupiny využívané k léčbě RS. Větší pozornost bude věnována ozanimodu, nejnovějšímu S1P modulátoru v této indikaci.

### Modulátory S1P receptorů

Modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru (S1PR) představují skupinu perorálních léčiv s jedinečným mechanismem účinku. Tato léčiva jsou analogy malých molekul sfingosin-1-fosfátu, pleiotropního lipidového mediátoru odvozeného od ceramidu, který se podílí na několika buněčných funkcích, jako je proliferace, migrace, přestavba cytoskeletu, adheze a zánět. Interakcí s S1PR vyvolává analog sfingosin-1-fosfátu (S1P) několik účinků v různých tkáních a orgánech. S1PR je receptor spářený s G proteinem s pěti podtypy (S1PR1-5), které jsou exprimovány v mnoha orgánech a systémech (Chaudhry, 2017). Primární terapeutický účinek modulátorů S1PR je dán inhibicí S1PR podtypu 1, který se nachází na lymfocytech, nervových buňkách, endoteliálních buňkách, buňkách hladkého

svalstva, myocytech síní a atrioventrikulárních (AV) uzlech. Jeho inhibice blokuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin a thymu, což vede ke snížení počtu cirkulujících lymfocytů, a tím i zánětlivé buněčné infiltrace v CNS. Fingolimod (nazývaný také FTY720) vyvolává sekvestraci cirkulujících zralých lymfocytů tím, že urychluje „homing“ (uzavření) lymfocytů (Obr. 1) (Chiba et al., 1998). Modulátory S1PR mohou snadno procházet hematoencefalickou bariérou (HEB), čímž umožňují navázání přímé interakce s receptory CNS; tato interakce může být částečně zodpovědná za terapeutický přínos, který tato třída léčiv vykazuje (Cohan et al., 2020).

Modulace S1PR v neuronech, mikroglíi, astrocytech a oligodendrocytech podporuje regeneraci myelinu a zabraňuje vzniku synaptických defektů, což v konečném důsledku zabraňuje poškození neuronů (Kappos, 2006). Předpokládá se, že tyto účinky jsou dány nejen interakcí s receptorem podtypu 1, ale také s receptorem podtypu 5, který je exprimován především na oligodendrocytech v bílé hmotě a na mozkových endoteliálních buňkách. Interakce s S1PR podtypem 5 může zprostředkovávat přežívání oligodendrocytů,

**Tab. 1.** Srovnání modulátorů S1P receptorů

|                                        | Fingolimod                                                     | Siponimod                                                          | Ponesimod                                                                  | Ozanimod                                                           |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Selektivita</b>                     | S1P1, 3, 4, 5                                                  | S1P1, 5                                                            | S1P1                                                                       | S1P1, 5                                                            |
| <b>Titrace</b>                         | Ne                                                             | 5 dní                                                              | 14 dní                                                                     | 7 dní                                                              |
| <b>Wash-out (t 1/2)</b>                | 6 týdnů (6–9 dní)                                              | 10 dní (30 hodin)                                                  | 7 dní (32 hodin)                                                           | 2–3 měsíce (21 hodin/11 dní)                                       |
| <b>Interakce</b>                       | CYP3A4 inhibitory                                              | CYP2C9 inhibitory; CYP3A4 inhibitory                               | Žádné klinické interakce týkající se transportérů CYP, UGT nebo P-gp, BRCP | Silný CYP2C8 inhibitor/induktor; BCRP inhibitory; MAO inhibitory   |
| <b>Genotypizace</b>                    | Ne                                                             | CYP2C9 genotypizace                                                | Ne                                                                         | Ne                                                                 |
| <b>Monitoring při zahájení</b>         | 6 hodin po první dávce                                         | 6 hodin po první dávce u pacientů s anamnézou srdečního onemocnění | 4 hodiny po první dávce u pacientů s anamnézou srdečního onemocnění        | 6 hodin po první dávce u pacientů s anamnézou srdečního onemocnění |
| <b>Reverzibilita hladiny lymfocytů</b> | Návrat k normálnímu rozsahu během 1–2 měsíců po skončení léčby | Návrat k normálnímu rozsahu během 10 dnů po ukončení léčby         | Návrat k normálnímu rozsahu během 1 týdne po ukončení léčby                | Návrat k normálnímu rozsahu během 3 měsíců po ukončení léčby       |

které je nezbytné pro remyelinizaci neuronů. S1PR podtyp 5 exprimovaný na endoteliálních buňkách CNS hraje nejspíše také důležitou roli při tvorbě a udržování permeability HEB (Novgorodov et al., 2007).

## Fingolimod

Prvním perorálním lékem vyvinutým a schváleným pro léčbu relabující-remitentní RS v roce 2010 byl fingolimod (FTY720), malá lipofilní látka, která je fosforylována sfingosin-kinázou a stává se analogem S1P. Váže se na S1PR a vyvolává jeho internalizaci. Fingolimod je neselektivním modulátorem všech podtypů S1PR s výjimkou podtypu 2. V podstatě je jedním z neúčinnějších modulátorů S1PR. Klinické studie prokázaly 60% snížení ročního výskytu relapsů (ARR) u pacientů léčených fingolimodem v dávce 1,25 mg denně oproti placebo a snížení počtu nových T2 lézí a Gd+ během 24 měsíců léčby (Kappos, 2006). Klíčem k úspěchu fingolimodu byla dobrá účinnost, snášenlivost a pohodlný způsob podávání. Nicméně jeho neselektivita, vedoucí k interakci s ostatními subtypy S1PR, je pravděpodobně zodpovědná za nežádoucí účinky fingolimodu, včetně prodloužení QT intervalu, arteriální hypertenze, makulárního edému, plicní toxicity a případné hepatotoxicity (Comi et al., 2014). Komerční úspěch fingolimodu podnítl vývoj modulátorů S1PR nové generace s větší selektivitou pro S1PR1, aby se dosáhlo dobré účinnosti a zlepšil se bezpečnostní profil.

## Siponimod

Siponimod (BAF312) je vysoce selektivní funkční antagonist receptorů S1PR subtypu 1 a S1PR subtypu 5 s velmi nízkou aktivitou na ostatní receptory. Selektivita pro

receptory S1P subtyp 1 oproti receptorům S1P subtyp 2, S1P subtyp 3 a S1P subtyp 4 je údajně více než 1 000násobná (Gergely et al., 2012). Díky relativně krátkému poločasu 30 hodin je povolen režim dávkování jednou denně perorálně; zotavení absolutního počtu lymfocytů na výchozí hodnoty je u většiny subjektů pozorováno do 10 dnů po ukončení léčby. Byla provedena klinická studie fáze II u RR RS (BOLD) (Selmaj et al., 2013) a následná rozšiřující studie, které prokázaly snížení počtu nových T2 lézí a Gd+ lézí po třech měsících u siponimodu oproti placebo.

Ve studii fáze III u pacientů se sekundárně progresivní RS (SP RS) EXPAND byl splněn primární cílový ukazatel, neboť siponimod snížil tříměsíční potvrzenou disabilitu o 21 % oproti placebo (Kappos, 2018). Výsledky těchto studií naznačují roli siponimodu při snižování aktivity onemocnění s vlivem na postupný nárůst invalidity. Na základě těchto důkazů schválil v březnu 2019 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) siponimod pro léčbu aktivní formy RS, včetně klinicky izolovaného syndromu (CIS), RR RS a aktivní SP RS, zatímco Evropská léková agentura (EMA) schválila siponimod v lednu 2020 jen pro aktivní SP RS.

## Ponesimod

Ponesimod (ACT-128800) je další nový modulátor S1PR s vysokou cílovou selektivitou pro S1PR subtyp 1 a krátkým poločasem eliminace (32 hodin). Studie fáze IIb prokázala, že kumulativní počet nových Gd+ lézí byl snížen ve skupině s ponesimodem oproti placebo. Studie fáze III OPTIMUM odhalila 30% snížení ARR u pacientů s relabující RS, kterým byl podán ponesimod, ve srovnání s pacienty, kterým byl podán teriflunomid jako aktivní

komparátor (0,202 vs. 0,290). Ponesimod rovněž vykazoval lepší výsledky než teriflunomid v analýzách zahrnujících aktivitu na MR, úbytek objemu mozku, únavu. U obou léčebných skupin nebyly zaznamenány rozdíly v progresi invalidity. Bezpečnostní profil ponesimodu odpovídal bezpečnostnímu profilu hlášenému v předchozích studiích s S1P modulátory, přičemž 8,7 % závažných nežádoucích účinků vyvolaných léčbou (TEAE) vedlo k přerušení léčby (Kappos et al., 2021).

V březnu 2021 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) EMA vyjádřil pozitivní stanovisko k ponesimodu a doporučil, aby byla udělena registrace ponesimodu pro léčbu aktivních relabujících forem roztroušené sklerózy, která byla udělena 19. 5. 2021.

## Ozanimod

Ozanimod je agonista S1PR subtyp 1 a S1PR subtyp 5 s 27násobnou selektivitou pro S1PR subtyp 1 oproti S1PR subtyp 5. Jeho interakce s S1PR vede k internalizaci receptoru a následné degradaci závislé na ubikvitin-proteazomu, což zabraňuje opětovnému usazení receptoru v buněčné membráně. To vede k inhibici vycestování lymfocytů z lymfatických uzlin, což způsobuje snížení absolutního počtu lymfocytů v periferní krvi. Toto snížení je závislé na dávce a vykazuje preferenci pro subtypy lymfocytů CD4+ CCR7+ a CD8+ CCR7+ T-buňky. Tato selektivita k lymfocytárním subsetům byla prokázána i u jiných modulátorů S1P. Dřívější studie ukázaly, že účinek ozanimodu je rychle reverzibilní, přičemž absolutní počet lymfocytů se obnoví během 48–72 hodin po vysazení léku (Tran et al., 2017). Nedávné studie však uvádějí delší dobu do obnovení absolutního počtu

lymfocytů, tj. až 30 dní po vysazení ozanimodu (Cohan et al., 2020). To lze přičíst především dlouhému poločasu rozpadu CC112273, hlavního aktivního metabolitu ozanimodu.

Kromě účinku ozanimodu na cirkulující lymfocyty byl navržen další způsob účinku v použitelnosti léku jako neuroprotektivní látky; toto pozorování bylo založeno na studii, ve které ozanimod vykazoval příznivý účinek na myši s experimentální autoimunitní encefalomyelitidou (EAE), i když absolutní počet lymfocytů v periferní krvi byl normální (Scott et al., 2016). Ozanimod může snadno procházet hematoencefalickou bariérou, a tak potenciálně působí příznivě tím, že přímo navazuje interakce s mozkovými buňkami, pravděpodobně prostřednictvím signalizace S1PR subtypu 5. Studie na myších ukázaly, že ozanimod snižuje axonální poškození, a tím zachovává morfologii tkáně centrálního nervového systému po indukované demyelinizaci (Taylor Meadows, 2021).

Ozanimod je aktivní molekula, která k aktivaci již nevyžaduje fosforylaci. Jeho poločas rozpadu je přibližně 20 hodin, avšak díky jeho hlavnímu aktivnímu metabolitu CC112273 je účinný poločas rozpadu podstatně delší (11 dní). To umožňuje zavedení dávkovacího režimu jednou denně. Ozanimod je metabolizován více cestami, což vede k tvorbě četných cirkulujících metabolitů. Dva z nich, CC112273 a CC1084037, jsou aktivní metabolity s podobnými vlastnostmi jako ozanimod. Renální clearance nehraje při vylučování ozanimodu významnou roli (Tran et al., 2017).

## Klinické studie

### Studie fáze II

Studie fáze II RADIANCE byla 24týdenní, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie u pacientů s RRMS s primárním cílovým ukazatelem kumulativního počtu celkových gadolinium enhancujících lézí na MRI v týdnech 12–24. Prokázala snížení počtu nových/zvětšujících se T2 lézí a Gd+ lézí na snímcích MRI mozku u pacientů léčených ozanimodem 0,5 nebo 1 mg oproti placebu. Obě dávky ozanimodu byly dobře snášeny, přičemž nejčastějšími TEAE byly nasofaryngitida a bolest hlavy (Cohen et al.,

2016). Po ukončení studie byli účastníci zařazeni do dvouleté prodlužovací studie, kde pacienti léčení ozanimodem pokračovali v léčbě a skupina s placebem byla náhodně převedena na ozanimod 0,5 nebo 1 mg. Výsledky účinnosti byly potvrzeny nízkým počtem nových T2 lézí a Gd+ lézí ve všech skupinách během období studie. ARR bylo 0,32 pro skupinu pokračující v léčbě ozanimodem 0,5 mg, 0,30 pro skupinu přecházející z placeba na ozanimod 0,5 mg a 0,18 pro obě skupiny na ozanimodu 1 mg (pokračující a přecházející z placeba). Čtyři pacienti přerušili léčbu, protože se jejich hladiny alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) zvýšily pětinašobně ve srovnání s jejich průměrnými hodnotami. Nejčastější hlášené TEAE byly nasofaryngitida a infekce horních cest dýchacích (Cohen et al., 2019).

### Studie fáze III

Proběhly dvě velké klinické studie fáze III: studie RADIANCE a SUNBEAM. Použily podobný design studie, který se skládal ze 7denního titračního období při zahájení léčby ozanimodem, po němž následovalo randomizované, dvojité zaslepené, dvojité kontrolované období léčby s aktivním komparátorem. Obě studie se lišily především délkou léčebného období.

### RADIANCE

Čtyřidvacetíměsíční, multicentrická, dvojité zaslepená studie fáze III, do které bylo zařazeno celkem 1 320 pacientů s RS. Účastníci byli náhodně rozděleni do tří skupin: ozanimod 0,5 mg denně, ozanimod 1 mg denně a intramuskulární interferon beta-1a 30 µg týdně. Doba léčby byla 24 měsíců. Pro snížení možného rizika vzniku bradykardie byla u ozanimodu použita počáteční 7denní titrace

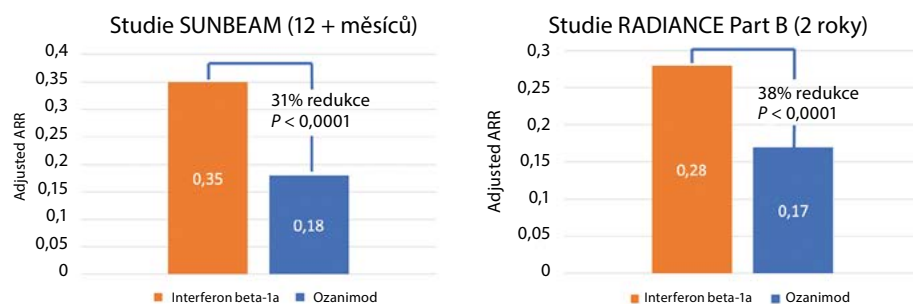
dávky. Studie prokázala nižší ARR po dobu 24 měsíců u pacientů léčených ozanimodem (adjustovaný ARR bylo 0,17 u ozanimodu 1 mg, 0,22 u ozanimodu 0,5 mg a 0,28 u interferonem beta-1a), s poměrem četnosti oproti interferonu beta-1a 0,79 (0,65 až 0,96;  $p = 0,0167$ ) pro ozanimod v dávce 0,5 mg a 0,62 (95% CI 0,51–0,77;  $p < 0,0001$ ) pro ozanimod v dávce 1 mg (Obr. 2). Ve skupinách léčených ozanimodem bylo také zaznamenáno méně nových nebo zvětšujících se T2 lézí v průběhu 24 měsíců (1,84 pro dávku 1 mg, 2,09 pro dávku 0,5 mg a 3,18 pro interferon beta-1a) a méně Gd+ lézí v průběhu 24 měsíců (0,18 pro dávku 1 mg, 0,20 pro dávku 0,5 mg a 0,37 pro interferon beta-1a). Ozanimod vykazoval menší úbytek objemu mozku v průběhu 24 měsíců než interferon beta-1a, zatímco podíl pacientů s progresí disability konfirmované po třech a šesti měsících se mezi léčebnými skupinami významně nelišil. TEAE hlásilo téměř 75 % účastníků, kteří dostávali ozanimod, a 83 % účastníků, kteří dostávali interferon beta-1a.

Většina příhod byla mírná nebo středně závažná. TEAE, které se vyskytly u více než 5 % pacientů léčených ozanimodem, byly nasofaryngitida, faryngitida, infekce močových cest a zvýšené hladiny ALT a  $\gamma$ -glutamyltransferázy (GGT). Během zvyšování dávky nebyly hlášeny žádné klinicky významné kardiální příhody (pouze asymptomatická a spontánně odeznělá bradykardie  $s < 45$  tepů/min. u čtyř pacientů). Nebyly pozorovány žádné závažné oportunní infekce (Cohen et al., 2019).

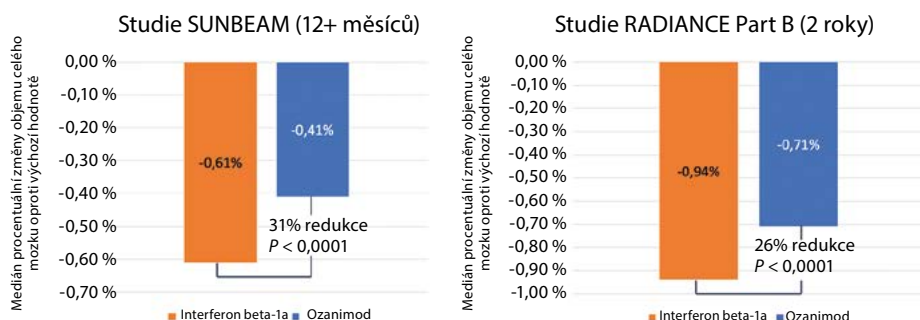
### SUNBEAM

Dvanáctíměsíční, multicentrická, dvojité zaslepená studie fáze III, do které bylo mezi prosincem 2014 a listopadem 2015 zařazeno 1 346 aktivních pacientů s RS. Stejně jako ve studii RADIANCE byli účastníci náhodně zařazeni k ozanimodu v dávce 0,5 mg denně,

**Obr. 2.** Roční výskyt relapsů (ARR) – studie SUNBEAM a RADIANCE



**Obr. 3.** Úbytek objemu mozkové tkáně – Studie SUNBEAM a RADIANCE



ozanimodu v dávce 1 mg denně nebo interferonu beta-1a 30 µg i. m. týdně. Výsledky jsou podobné výsledkům studie RADIANCE. Ozanimod byl účinnější než interferon beta-1a při snižování ARR a snižování počtu nových T2 lézí a Gd+ lézí po dobu 12 měsíců (Comi et al., 2019). Zajímavé je, že výsledky studií RADIANCE i SUNBEAM ukázaly menší úbytek objemu celého mozku (Obr. 3), objemu kortikální šedé hmoty a objemu thalamu u pacientů léčených ozanimodem než u pacientů léčených interferonem beta-1a. Tyto výsledky naznačují možnou roli ozanimodu v ochraně před strukturálními změnami spojenými s progresí onemocnění v čase. Údaje o atrofii mozku je však třeba interpretovat s opatrností vzhledem k určitým omezením ve statistické analýze. Nedávno byly publikovány post hoc analýzy srovnávající účinky ozanimodu a interferonu beta-1a na rychlost zpracování informací v rámci testování kognitivních funkcí u účastníků s relabující RS ve studii SUNBEAM. Ozanimod vykazoval příznivé účinky na tento parametr u účastníků s relabující RS. Zejména došlo ke zlepšení skóre v Symbol Digit Modalities Testu (SDMT) v 6. a 12. měsíci. U významnějšího procenta účastníků léčených ozanimodem došlo ke klinicky významnému zlepšení skóre SDMT oproti interferonu beta-1a: 30,0 % vs. 22,2 % v 6. měsíci a 35,6 % vs. 27,9 % ve 12. měsíci. Zjištění týkající se SDMT byla získána provedením post hoc analýzy, proto je nutné tento závěr potvrdit provedením dalších studií (DeLuca et al., 2020). TEAE hlásilo 59,8 % pacientů užívajících ozanimod v dávce 1 mg, 57,2 % pacientů užívajících ozanimod v dávce 0,5 mg a 75,5 % pacientů užívajících interferon beta-1a. TEAE, které se vyskytly u více než 5 % pacientů léčených ozanimodem, byly nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a bolest hlavy. Nebyla pozorována žádná klinicky významná bradykardie nebo atrioventrikulární blokáda druhého či třetího stupně. Dosud nebyly hlášeny žádné závažné oportunní infekce.

chacích a bolest hlavy. Nebyla pozorována žádná klinicky významná bradykardie nebo atrioventrikulární blokáda druhého či třetího stupně. Dosud nebyly hlášeny žádné závažné oportunní infekce.

### Ozanimod pro léčbu dalších imunitně podmíněných onemocnění

Ozanimod byl dosud schválen nejen pro léčbu relabující RS, ale také pro léčbu ulcerózní kolitidy a aktuálně probíhá studie fáze 3 u Crohnovy choroby.

Možnost využití ozanimodu v léčbě systémového lupus erythematoses byla studována na myších modelech a přinesla povzbudivé výsledky (Taylor Meadows, 2013). U zánětlivých střevních onemocnění (IBD) jsou k dispozici pokročilejší výzkumné údaje, protože byly dokončeny dvě studie fáze II a jedna fáze III TOUCHSTONE, TRUE NORTH a STEPSTONE (pro ulcerózní kolitidu, resp. Crohnovu chorobu).

Studie TOUCHSTONE prokázala přínos při léčbě ulcerózní kolitidy, přičemž klinické remise po osmi týdnech dosáhlo 16 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 1 mg denně oproti 6 % pacientů ve skupině s placebem. Ozanimod 0,5 mg denně nevykázal statisticky významný rozdíl (Sandborn et al., 2016). Otevřená rozšiřující studie se všemi pacienty léčenými ozanimodem 1 mg denně, ukázala rychlé zlepšení skóre Mayo (endoskopická klasifikace aktivity choroby) u pacientů, kteří přešli z placeba nebo ozanimodu 0,5 mg denně. Dlouhodobý přínos ozanimodu v dávce 1 mg denně se projevil u pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou, a to jak v klinických, tak histologických ukazatelích (Sandborn et al., 2021).

Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 s názvem TRUE NORTH zjišťovala efekt

ozanimodu jako indukční a udržovací léčby u pacientů se středně až těžce aktivní ulcerózní kolitidou. V 10týdenním indukčním období byl pacientům v kohortě 1 dvojité zaslepeným způsobem přidělen perorální ozanimod v dávce 1 mg denně nebo placebo jednou denně a pacienti v kohortě 2 dostávali otevřený ozanimod ve stejné denní dávce. Po 10 týdnech byli pacienti s klinickou odpovědí na ozanimod v obou kohortách opět randomizováni k podávání dvojité zaslepeného ozanimodu nebo placeba po dobu udržovacího období (do 52. týdne). Primárním výstupem pro obě období bylo procento pacientů s klinickou remisí hodnocenou pomocí tříslložkového Mayo skóre. Klíčové sekundární klinické, endoskopické a histologické koncové body byly hodnoceny pomocí hierarchického testování. Hodnocena byla také bezpečnost. V indukčním období bylo do první kohorty zařazeno 645 pacientů a do druhé kohorty 367 pacientů; do udržovacího období bylo zařazeno celkem 457 pacientů. Výskyt klinické remise byl významně vyšší u pacientů, kteří užívali ozanimod, než u pacientů, kteří dostávali placebo, a to jak v indukčním období (18,4 % vs. 6,0 %,  $p < 0,001$ ), tak v udržovacím období (37,0 % vs. 18,5 % [mezi pacienty s odpovědí v 10. týdnu],  $p < 0,001$ ). Výskyt klinické odpovědi byl také významně vyšší u ozanimodu než u placeba během indukce (47,8 % vs. 25,9 %,  $p < 0,001$ ) i udržování (60,0 % vs. 41,0 %,  $p < 0,001$ ). Všechny ostatní klíčové sekundární koncové ukazatele byly významně lepší při užívání ozanimodu ve srovnání s placebem v obou obdobích. Výskyt infekcí (jakékoli závažnosti) u ozanimodu byl podobný jako u placeba během indukční fáze a vyšší než u placeba během udržovacího období (Sandborn et al., 2021).

Studie STEPSTONE byla otevřená studie, v níž účastníci dostávali ozanimod v dávce 1 mg denně po dobu 12 týdnů. Prokázala klinicky významné zlepšení aktivity onemocnění u pacientů se středně až těžce aktivní Crohnovou chorobou. Snížení Bestova indexu aktivity Crohnovy choroby (index hodnotí 8 klinických ukazatelů aktivity choroby v posledním týdnu) bylo dosaženo u 66 % pacientů, přičemž remise CDAI bylo dosaženo u 46 % pacientů (Feagan et al., 2020). V současné době probíhá několik studií fáze III srovnávajících ozanimod

INZERCE

s placebem u pacientů s Crohnovou chorobou (Lamb et al., 2020).

Ozanimod není jediným modulátorem S1PR, jehož použitelnost u IBD je testována; v klinických studiích se intenzivně zkoumají další nové molekuly, jako je amiselimod, etrasimod a mocravimod (Pérez-Jeldres et al., 2019).

## Závěr

Ještě donedávna bylo nejčastěji používanou léčebnou strategií v České republice zahájení léčby přípravkem první linie a při známkách aktivity onemocnění přechod na přípravek druhé linie, který je považován za účinnější, často na úkor bezpečnosti a vyšších nákladů. Cílem této eskalační strategie bylo najít optimální účinnou léčbu při co nejmenším riziku. Dnes se u pacientů s klinickými nebo neuroradiologickými známkami vysoké aktivity onemocnění či přítomností negativních prognostických faktorů doporučuje účinnější DMT již od počátku léčby, aby došlo ke snížení poškození nervové tkáně, ke kterému může dojít, pokud

se potlačení zánětu opozdí. K významnému pokroku v léčbě RS došlo v České republice v roce 2022. Od tohoto data je možné indikovat u pacientů ve vyšším riziku léčbu antiCD20.

Dalším posunem v léčbě je příchod selektivních S1P modulátorů (ponesimod, ozanimod) do první léčebné linie. Nová generace selektivních S1P modulátorů byla vyvinuta s cílem dosáhnout dobré účinnosti a zároveň snížit bezpečnostní rizika. Tyto léky můžeme nyní indikovat již v časně fázi onemocnění, pokud pacient prodělal 1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce, nebo 2 dokumentované a léčené relapsy za 2 roky.

Ozanimod jako nejnovější S1P modulátor v léčbě RR RS díky své selektivitě přináší lepší bezpečnostní profil (nižší výskyt nežádoucích účinků při zahájení léčby i v jejím průběhu, nižší procento nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby, nižší riziko výskytu těžkých lymfopenií) a dále ukazuje příznivý vliv na potlačení úbytku mozkové tkáně.

Ozanimod také přináší další výhodu pro pacienty s duplicitním autoimunitním onemocně-

ním ze skupiny IBD. Aktuálně je již stanovena úhrada pro pacienty se středně těžkou či těžkou formou kolonoskopicky a biopsicky ověřené ulcerózní kolitidy, u kterých došlo k selhání terapie preparáty mesalazinem a kortikoidy, azathioprinem či merkaptopurinem a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby. Vzhledem k příznivým výsledkům klinických studií u Crohnovy choroby se předpokládá brzká indikace i u tohoto onemocnění.

Časně použití léků s vyšší účinností zlepšuje dlouhodobou prognózu pacienta s RS, zpomaluje progresi onemocnění a snižuje socio-ekonomické dopady nemoci. Cílem léčby by mělo být dosažení plné remise onemocnění. Ta je dnes definována konceptem „No Evidence of Disease Activity“ (NEDA-3). Jedná se nejen o klinickou stabilizaci choroby, ale také o stabilizaci na MR, kde nejsou přítomny známky zánětlivé aktivity. Možnost využití léků s vyšší účinností jako léků první volby by mohlo vést k dosažení tohoto konceptu u většiny pacientů léčených pro toto onemocnění.

## LITERATURA

- Cohan S, Lucassen E, Smoot K, et al. Sphingosine-1-Phosphate: its pharmacological regulation and the treatment of multiple sclerosis: a review article. *Biomedicines*. 2020;8(7):227.
- Cohen JA, Arnold DL, Comi G, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebocontrolled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):373-381.
- Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of o mod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1021-1033.
- Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of o mod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1009-1020.
- Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347-1356.
- Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):365-377.
- DeLuca J, Schippling S, Montalban X, et al. Effect of ozanimod on symbol digit modalities test performance in relapsing MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;48:102673.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 15;15(9):545-58.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(9):819-828.
- Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific

- effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012;167(5):1035-1047.
- Gold R, Comi G, Palace J, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a Phase 3 b, open-label study. *J Neurol*. 2014;261(2):267-276.
- Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):859-873.
- Chiba K, Yanagawa Y, Masubuchi Y, et al. FTY720, a novel i suppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. I. FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. *J Immunol*. 1998;160(10):5037-5044.
- Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1124-1140.
- 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):12631273.
- Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):558-567.
- Lamb YN. Ozanimod: first Approval. *Drugs*. 2020;80(8):841-848.
- Novgorodov AS, El-Alwani M, Bielawski J, et al. Activation of sphingosine-1-phosphate receptor S1P5 inhibits oligodendrocyte progenitor migration. *FASEB J*. 2007;21(7):1503-1514.
- Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, et al. Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK Inhibitors and S1PR Agonists. *Front Pharmacol*. 2019;10:212.
- Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod

- as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1280-1291.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, et al. Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: results from the open-label extension of the randomized, phase 2 TOUCHSTONE Study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1120-1129.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1754-1762.
- Scott FL, Clemons B, Brooks J, et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol*. 2016;173(11):1778-1792.
- Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, doseranging, randomised, phase 2 study [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2013 Sep;12(9):846]. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):756-767.
- Taylor Meadows K. Ozanimod (RPC1063) is potentially neuroprotective through direct CNS effects. ECTRIMS online library; 2021. Available from: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200838/kristen.r.taylor.meadows.ozanimod.28rpc106329.is.potentially.neuroprotective.html>. Accessed April 23, 2021.
- Taylor Meadows KR, Steinberg MW, Clemons B, et al. Ozanimod (RPC1063), a selective S1PR1 and S1PR5 modulator, reduces chronic inflammation and alleviates kidney pathology in murine systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193236.
- Tran JQ, Hartung JP, Peach RJ, et al. Results from the first-in-human study with ozanimod, a novel, selective sphingosine-1-Phosphate receptor modulator. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(8):988-996.