



Nové formy aplikace injekčních léků u relabující roztroušené sklerózy

Jiří Piřha

MS centrum při Neurologickém oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z., Teplice

Přehledný článek informuje o nových formách podání parenterálních léků v indikaci roztroušené sklerózy nebo klinicky izolovaného syndromu. Jde o snížení frekvence aplikace a zvýšení dávky, přechod z nitrožilního nebo intramuskulárního na podkožní podávání nebo pozměnění účinné molekuly. Nové léky mají stejnou účinnost jako původní při zachování nebo dokonce snížení výskytu nežádoucích účinků.

Klíčová slova: nové formy injekčních léků, roztroušená skleróza.

New ways of administering injection drugs in relapsing multiple sclerosis

The review article provides information on new ways of administering parenteral drugs indicated in the treatment of multiple sclerosis or clinically isolated syndrome. The issues covered include reducing the frequency of administration and increasing the dose, switching from intravenous or intramuscular to subcutaneous administration, or altering the active molecule. The new drugs have the same efficacy as the original ones, while the rate of adverse effects is maintained or even reduced.

Key words: new forms of injectable drugs, multiple sclerosis.

Úvod

Léčiva, ovlivňující průběh onemocnění (disease modifying drugs – DMD), první volby mají své jednoznačné místo v algoritmu léčby relaps–

remitující roztroušené sklerózy (RRRS). Mezi tato léčiva patří glatiramer acetát, podávaný v dávce 20 mg denně subkutánně (s.c.), interferon beta-1a, aplikovaný buď intramuskulárně 1x týdně, nebo podkožně 3x týd–



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Piřha, pithaj@seznam.cz
MS centrum při Neurologickém oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z., Teplice
Duchcovská 53, 415 29 Teplice

Převzato z Neurol. praxi 2015; 16(5): 273–277



ně a interferon beta-1b podávaný podkožně. Perorálním lékem, určeným pro léčbu první volby, je teriflunomid. Natalizumab je první monoklonální protilátkou, podávanou v neurologii v indikaci RRRS jako léčba druhé volby, mezi které patří i dimethyl-fumarát, fingolimod a alemtuzumab.

Přesto, že by se mohlo zdát, že parenterálně podávané léky jsou pro pacienta větší zátěží s nižší adherencí, řada prací tento předpoklad nepotvrdila (Cohen et al., 2015). Ve snaze snížit nežádoucí účinky při zachování původního efektu byly vyvinuté nové formy parenterálně podávaných léčiv. Jde o snížení frekvence podávání se zvýšením dávky, úpravu molekuly účinné látky nebo změnu z interavenózní či intramuskulární formy na s. c. způsob aplikace.

Glatiramer acetát 3× týdně

Glatiramer-acetát (GA) prokázal klinický efekt snížením ročního počtu relapsů u RRRS v dávce 20 mg podávaného podkožně denně (Johnson et al., 2003). Studie PreCISe prokázala u klinicky izolovaného syndromu (CIS) kromě oddálení dalšího relapsu i zlepšení parametrů na magnetické rezonanci (MR) (Comi et al., 2009). V porovnání s dalšími parenterálně podávanými léky se ukázalo, že pro některé pacienty je obtížnější aplikovat lék denně.

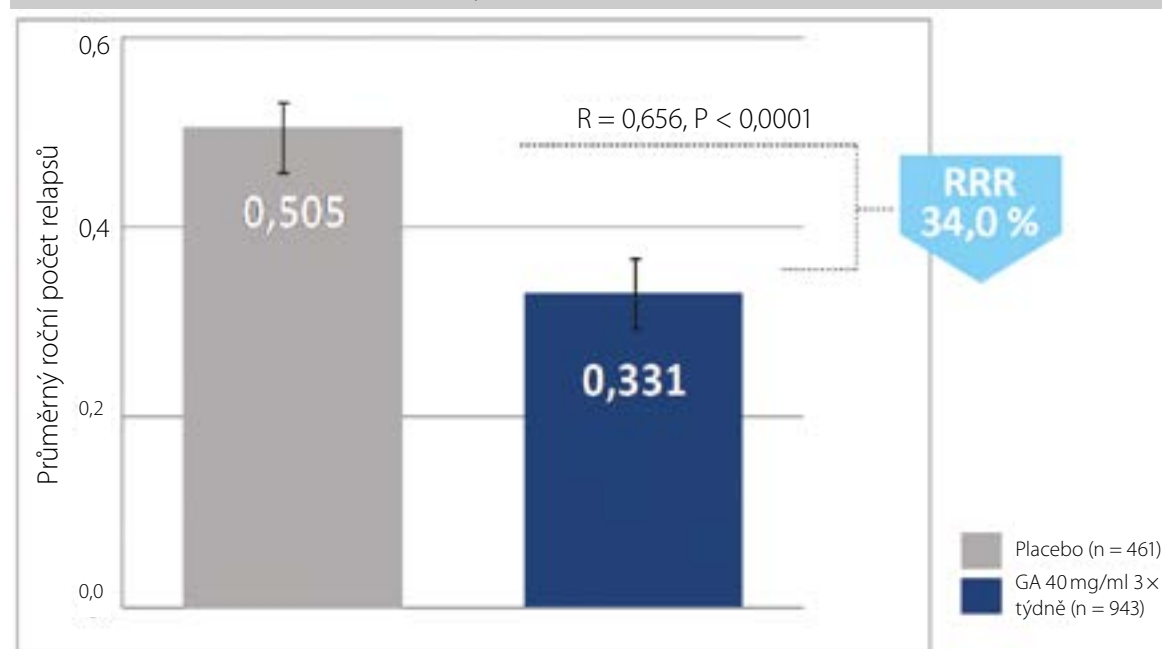
Po původních pilotních studiích, sledujících účinnost dávky 20 mg s. c. s menší frekvencí podávání bylo přistoupeno k ověření účinku, bezpečnosti a tolerance GA v dávce 40 mg. V první z těchto studií bylo 99 pacientů randomizováno do dvou skupin v délce podávání 9 měsíců buď dávkou 40, nebo 20 mg denně. Primárním cílem byly parametry MR – gadolinium enhancující (GdE) léze, měřené v 7., 8. a 9. měsíci. Rozdíl mezi oběma skupinami se začal projevovat již počátkem 3. měsíce (58% redukce GdE lézí,

$p=0,0898$). Lokální postinjekční reakce byly však poněkud větší než u nižší dávky (Cohen et al., 2007). Další podobná studie proběhla jako multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená paralelní studie porovnávající denní aplikaci GA 40 a 20 mg denně po dobu jednoho roku (Comi et al., 2011). Zařazeno bylo celkem 1 155 subjektů a probíhala jeden rok. Primárním cílem byly klinické parametry (roční počet relapsů), zatímco sekundární výstupy zahrnovaly parametry na MR mozku (kumulativní počet GdE lézí, počet nových T2 lézí po 12 měsících a změny objemu mozku). V primárním cíli nebyly mezi oběma skupinami nalezeny žádné rozdíly ($p=0,49$), snížení GdE lézí bylo zřetelnější ve skupině 40 mg (-37,6 %, $p=0,012$) než na dávce 20 mg (-21,9, $p=0,172$). Průměrný počet nových T2 lézí a objemové změny mozku byly ve 12. měsíci podobné v obou skupinách. Tyto dvě studie sice neprokázaly vyšší účinnost denní dvojnásobné dávky GA, ale prokázaly dobrou snášenlivost 40 mg dávky, která vedla k myšlence snížit frekvenci aplikací se zvýšenou dávkou léčiva.

Studie GALA byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III s cílem zjistit bezpečnost a účinnost GA podávaného 3× týdně s. c. (Khan et al., 2013). Do studie bylo zařazeno 1 440 pacientů s RR RS, z toho 943 dostávalo GA 40 mg 3× týdně. V otevřené části bylo všem nabídnuto pokračování v léčbě po dobu 12 měsíců. U subjektů léčených GA došlo k významnému snížení průměrného ročního počtu relapsů (annualised relaps rate – ARR) (0,331 a 0,505 mezi GA a placebem: $p<0,0001$). Mimo to byl ale v léčené skupině větší podíl pacientů bez relapsu a celá skupina vykazovala delší dobu do manifestace dalšího relapsu (obrázek 1). MR parametry byly hodnoceny jako sekundární cíl, u léčených GA došlo jak po 6, tak i po 12 měsících ke snížení kumulativního počtu GdE lézí a počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí ve srovnání s placebem (obrázek 2).

**Obr. 1.** Studie GALA – primární cílový parametr

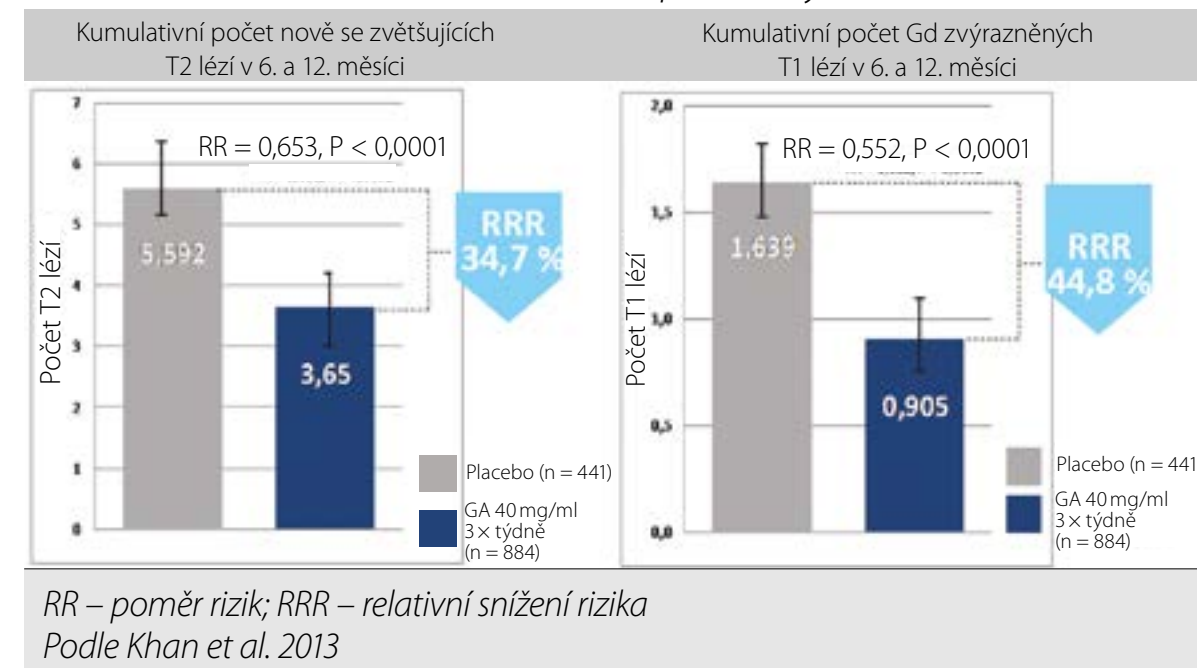
Statisticky významné snížení průměrného ročního počtu relapsů u GA 40 mg/ml 3× týdně oproti placebo ve 12. měsíci



RR – poměr rizik; RRR – relativní snížení rizika
Podle Khan et al. 2013

Denní i 3× týdně podávání GA 40 mg má podobný bezpečnostní profil jako nízká dávka. V GALA studii pacienti s aktivní léčbou udávali zejména lokální postinjekční reakce (35,2 % versus 5 % placebo), naprostá většina z nich byla ale velmi lehké intenzity. Tyto reakce se nejčastěji projevily zarudnutím, svěděním nebo bolestí. Frekvence těchto příznaků byla podobná jako u placebo. Výskyt závažných nežádoucích účinků, které by vedly k přerušení léčby, byl pozorován u 3,1 % nemocných, léčených GA a 1,3 % u placebo (Caporro et al., 2014).

Studie GLACIER byla otevřená “head to head” studie fáze IIIb, která se zabývala srovnáním nežádoucích účinků při podávání GA 20 mg a 40 mg. Frekvence a závažnost lokálních reakcí byly během roku při

Obr. 2. Studie GALA – sekundární cílové parametry

podání dávky 40 mg nižší o 50 % (35,3 versus 70,4, RR=0,50, CI 0,34, 0,74), p=0,006. U GA 40 mg byl 60% pokles průměru ročních celkových nežádoucích reakcí, ve srovnání s dávkou GA 20 mg (0,88 versus 2,2, RR 0,40, CI 0,323, 0,73), p=0,0021. Režim dávkování GA 40 mg/ml 3× týdně je tedy výhodnější možností léčby pro pacienty, kteří chtějí léčbu přípravkem GA, ale dávají přednost méně častým podkožním injekcím (Wolinsky et al., 2014).

Pegylovaný interferon beta-1a

Peg-INF beta-1a (pegylovaná forma interferonu beta-1a) je nová forma IFN beta-1a v indikaci RRRS. Pegylace vede k prodloužení biologického poločasu léčiva a současně redukuje imunogenicitu při zachování či zvýšení účinnosti. Peg-INF beta-1a se nepodává na rozdíl od nepegylované formy intramuskulárně, ale s.c.



ADVANCE byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie fáze III. Hodnotila s. c. podávání peg-IFN beta-1a v dávce 125 µg u pacientů s RRRS. Probíhala ve 183 centrech ve 26 zemích. Kromě klinických parametrů byly hodnoceny nálezy MR po 1 roce a 2 letech.

Výsledky studie ADVANCE již po prvním roce ukázaly, že podávání peg-interferonu beta-1a v dávce 125 µg každé 2–4 týdny pacientům s RRRS vede k signifikantnímu zlepšení stanovených klinických cílů – redukce roční míry relapsů (primární cíl) i rizika relapsů a 12týdenní progrese disability.

Ve studii bylo randomizováno 1 512 pacientů (placebo u 500 pacientů, peg-IFN beta-1a každé 2 týdny u 512 pacientů a každé 4 týdny u 500 pacientů). ARR byl v placebové skupině 0,394 (96 %, CI 0,328–0,481) proti skupině dostávající účinnou léčbu každé 2 týdny s ARR 0,256 (0,206–0,318) a 0,288 (0,234–0,355) u skupiny dostávající léčbu každé 4 týdny. 94 % pacientů užívajících peg-INF beta-1a každé 2 nebo 4 týdny referovalo postinjekční lokální reakce, flu like syndrom, teploty a bolesti hlavy (Calabresi et al., 2014).

Dávky podávané každé 2 týdny vedly k signifikantní redukci počtu nových či nově zvětšených T2-hyperintenzních lézí, a to ve srovnání s placebem i dávkami peg-IFN beta-1a podávanými každé 4 týdny (61 % a 51 % respektive v týdnu 24 či 64 % a 54 % v týdnu 48, ve všech případech $p < 0,0001$). Dávkování léku po 2 týdnech vedlo také k signifikantní redukci nových T1-hypointenzních lézí zvýrazněných gadoliniem i nových aktivních lézí ($p < 0,0001$) a také objemu T2– a T1-lézí ($p < 0,05$) v týdnu 24 i 48. Signifikantně více pacientů dosáhlo při dávkování peg-IFN beta-1a každé 2 týdny stavu NEDA (no evidence of disease activity – tedy bez známek aktivity nemoci), a to jak v týdnu 24, tak v týdnu 48 a také v periodě mezi

24. a 48. týdnem hodnocení. Obdobné výsledky byly pozorovány také v hodnocení minimální MR aktivity.

Ve studii se ukázalo, že v prvním roce studie ADVANCE dosáhlo signifikantně více pacientů s RRRS dostávajících peg-IFN beta-1a každé 2 týdny stavu NEDA a také časného a setrvalého zlepšení hodnocení MRI nálezů, a to ve srovnání s placebem či méně intenzivním dávkováním (každé 4 týdny) (Arnold et al., 2014; Cocco et Marrosu, 2015).

Subkutánní podávání natalizumabu

Recentně prezentovaná studie REFINE prokázala, že natalizumab, podávaný v dávce 300 mg každé 4 týdny s. c., má zcela srovnatelné klinické účinky (snížení ročního počtu relapsů a progrese onemocnění), efekt na MR, farmakodynamiku, farmakokinetiku a imunogenicitu jako stejný preparát, podávaný intravenózně. Se zavedením této formy natalizumabu do klinické praxe se však v nejbližší době nepočítá (Ramió-Torrentà et al., 2015; Abstract O1217).

Závěr

Snížení lokálních a celkových nežádoucích účinků u parenterálně podávaných léčiv, ovlivňujících průběh RRRS, bylo prvotním cílem, zlepšujícím adherenci k léčbě. Vývoj sofistikovaných autoinjektorů výrazně snížil výskyt postinjekčních reakcí. Např. manifestace kožních nekrotů je nyní raritní.

Z uvedeného přehledu je patrné, že i nadále dochází ke zlepšování léčivých forem k injekční aplikaci, např. snížením frekvence vpichů nebo pozměněním struktury léčiva. Je zřejmé, že éra parenterálních léčiv bude i nadále užitečná pro velkou část pacientů s RRRS. GA 40 mg by měl být v ČR dostupný od 1. 9. 2015, peg-INF beta-1a bude uveden na trh v průběhu roku 2016.



LITERATURA

1. Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, Liu S, You X, Sperling B, Hung S. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014; 14: 240.
2. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A. ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 657–665.
3. Caporro M, Disanto G, Gobbi C, Zecca C. Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection: current role of the standard dose, and new high-dose low-frequency glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis treatment. *Patient Prefer Adherence.* 2014; 21: 1123–1134.
4. Cocco E, Marrosu MG. Profile of PEGylated interferon beta in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 759–766.
5. Cohen BA, Coyle PK, Leist T, Oleen-Burkey MA, Schwartz M, Zwibel H. Therapy Optimization in Multiple Sclerosis: a cohort study of therapy adherence and risk of relapse. *Mult Scler Relat Disord.* 2015; 4: 75–82.
6. Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D, Filippi M. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2007; 68: 939–944.
7. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011; 69: 75–82.
8. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M. PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 374: 1503–1511.
9. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman AD, Lisak RP, Myers LW, Pruitt AA, Rizzo MA, Rose JW, Weiner LP, Wolinsky JS. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Mult Scler.* 2003; 9: 585–591.
10. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2013; 73: 705–713.
11. Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LME, Lubetzki C, Schippling S, Evans K, Gheuens S, Muralidharan K, Mikol D. A randomized, blinded, parallel-group phase-2 study exploring the efficacy, safety, and tolerability of multiple natalizumab dosing regimens in patients with relapsing multiple sclerosis (REFINE). Congress of European Academy of Neurology (EAN) 2015. Abstract O1217.
12. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Gilder B, Sidi Y, Knappertz V, Kolodny S. GLACIER: Open-label, randomized safety/tolerability study of glatiramer acetate 40 mg/mL three times weekly versus 20mg/mL daily in RRMS. *Neurology* 2014; 82(Suppl. 10): S31.002.