

Setrvalá absence aktivity onemocnění u pacientů léčených kladribinem – extenze studie CLARITY

Úvod

V posledních letech bylo do terapie pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) zavedeno několik velmi účinných chorobu modifikujících léků (DMT) a v souvislosti s tím došlo rovněž k posunu léčebných cílů – v současné době jsou využívány komplexní parametry zahrnující absenci relapsů, potvrzené progrese disability a aktivity onemocnění na MR, tj. NEDA-3, resp. parametr NEDA-4, který zařazuje rovněž hodnocení mozkové atrofie na MR.

Jedním z těchto nových, velmi účinných DMT je kladribin, nukleosidový analog deoxyadenosinu, který ovlivněním činnosti B- a T-lymfocytů zasahuje do imunitních procesů zapojených v patofyziologii RS. Dávkování kladribinu je velmi specifické – podává se ve formě tablet v pulzech, a to vždy jen 4–5 dní v prvním a druhém měsíci prvního a následujícího roku; celková dávka během 2 let léčby je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti. Účinnost kladribinu u pacientů s RS byla doložena v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii CLARITY, na kterou navázala její extenze CLARITY Extension – v rámci té byly pacienti randomizováni k užívání placeba, nebo k užití třetího a čtvrtého pulzu kladribinu, přičemž klinické výsledky pacientů v obou

těchto ramenech byly srovnatelné. Z administrativních příčin byl interval od ukončení studie CLARITY do zahájení studie CLARITY Extension (přemostující interval) u různých pacientů různě dlouhý (rozmezí 0,0–116,0 týdne), což mimo jiné umožňuje posoudit trvání účinku kladribinu.

Cíl studie

Cílem této post hoc analýzy bylo vyhodnotit dosažení parametru NEDA-3 u pacientů užívajících v rámci studie CLARITY Extension placebo vs. kladribin, a to s ohledem na délku přemostujícího intervalu (≤ 48 týdnů vs. > 48 týdnů).

Metodika

Studie CLARITY byla multicentrická randomizovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 1 326 pacientů s relaps-remitentní formou RS s nejméně jedním relapsem v posledních 12 měsících a se skóre EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) $\leq 5,5$. Pacienti byli v poměru 1 : 1 : 1 náhodně přiřazeni k podávání placeba, nebo k léčbě kladribinem v kumulativní dávce 3,5 mg/kg či 5,25 mg/kg. Po ukončení studie mohli pacienti pokračovat ve studii CLARITY Extension, v rámci níž byli nemoc-

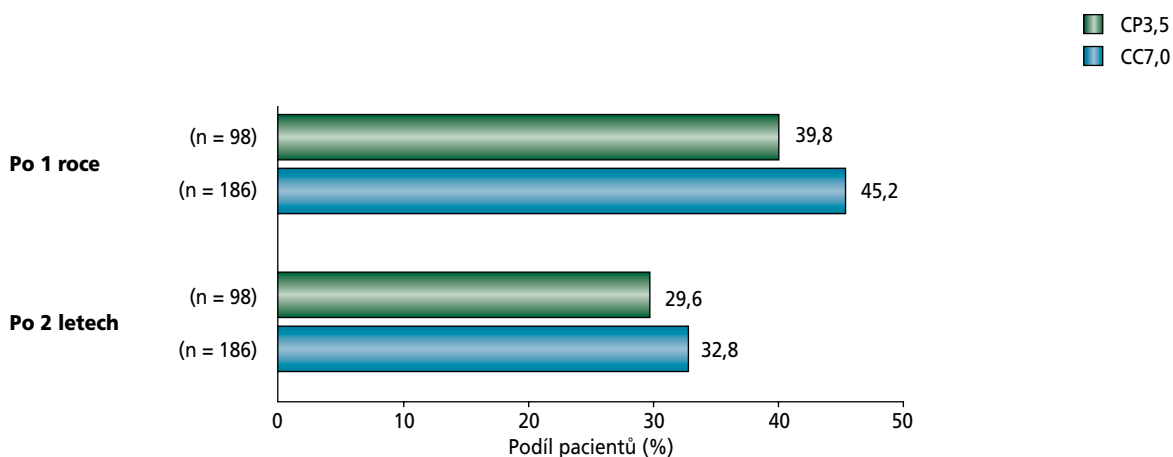
ní z placebového ramene převedeni na kladribin (v dávce 3,5 mg/kg) a pacienti z ramen s kladribinem byli randomizováni k užívání placeba nebo kladribinu v dávce 3,5 mg/kg.

V rámci této post hoc analýzy byly hodnoceny údaje pouze těch nemocných, kteří byli ve studii CLARITY léčeni kladribinem v dávce 3,5 mg/kg a následně (ve studii CLARITY Extension) užívali placebo (skupina CP3,5) či kladribin (skupina CC7,0). Zjišťováno bylo dosahování parametru NEDA-3, tedy absence relapsu, potvrzené 6měsíční progrese skóre EDSS a T1 Gd-enhancujících (Gd+) nebo aktivních T2 lézí na MR, a to odděleně v podskupinách s přemostujícím intervalem ≤ 48 týdnů a s přemostujícím intervalem > 48 týdnů.

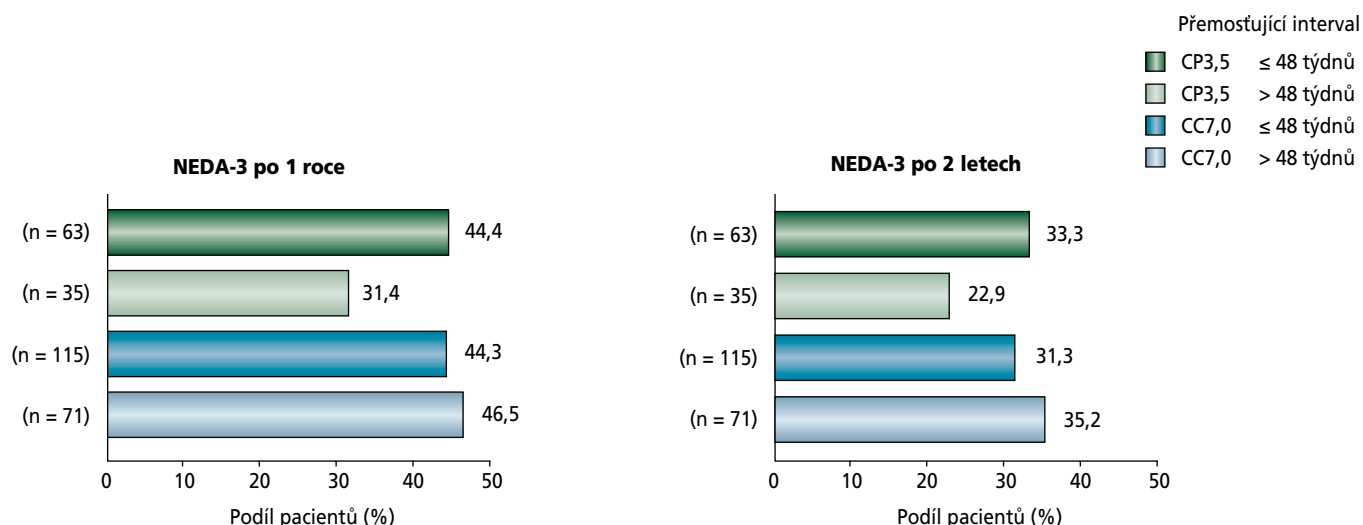
Výsledky

Analyzovány byly výsledky 98 pacientů ze skupiny CP3,5 a 186 nemocných ze skupiny CC7,0. Výchozí charakteristiky pacientů v obou skupinách byly podobné. Průměrný věk pacientů byl 41 let, dvě třetiny souboru tvořily ženy. Průměrné trvání RS bylo 10 let a medián výchozího skóre EDSS byl 2,5. Medián trvání přemostujícího intervalu činil 41 týdnů.

obrázek 1 Dosažení parametru NEDA-3 po 1 roce a po 2 letech trvání studie CLARITY Extension (Podle 2)



obrázek 2 Dosahování parametru NEDA-3 po 1 roce a po 2 letech trvání studie CLARITY Extension v závislosti na délce přemostujícího intervalu mezi studii (Podle 2)



Po 1 roce trvání studie CLARITY Extension dosáhlo parametru NEDA-3 39,8 % pacientů ze skupiny CP3,5 vs. 45,2 % nemocných ze skupiny CC7,0, po 2 letech to bylo 29,6 % vs. 32,8 % pacientů (obrázek 1). Co se týká jednotlivých komponent parametru NEDA-3, jejich dosahování bylo v obou skupinách v obou časových bodech podobné, výraznější rozdíl byl zaznamenán pouze z hlediska absence T1 Gd+ lézí – bez T1 Gd+ lézí bylo po 1 roce trvání studie CLARITY Extension 76,5 % pacientů ze skupiny CP3,5 vs. 87,1 % nemocných ze skupiny CC7,0 a po 2 letech pak 68,4 % vs. 82,8 % pacientů.

Provedena byla dále exploratorní analýza dle délky přemostujícího intervalu: ve skupině CP3,5 byl parametr NEDA-3 po 1 roce trvání studie CLARITY Extension zjištěn u 44,4 % pacientů s přemostujícím intervalem ≤ 48 týdnů vs. u 31,4 % nemocných s přemostujícím intervalem > 48 týdnů, ve skupině CC7,0 pak byl parametr NEDA-3 po 1 roce trvání studie CLARITY Extension dokumentován u 44,3 % vs. 46,5 % pacientů. Analogicky tomu bylo i při hodnocení po 2 letech trvání studie CLARITY Extension, kdy byl ve skupině CP3,5 parametr NEDA-3 zjištěn u 33,3 % vs. 22,9 % pacientů a ve skupině CP7,0 u 31,3 % vs. 35,2 % nemocných (obrá-

zek 2). Co se týká jednotlivých komponent parametru NEDA-3, ve skupině CP3,5 byly podíly pacientů bez T1 Gd+ lézí, bez aktivních T2 lézí a bez relapsů numericky nižší v případě delšího přemostujícího intervalu než v případě kratšího přemostujícího intervalu, zatímco podíly pacientů bez progresu skóre EDSS po 6 měsících byly podobné bez ohledu na délku přemostujícího intervalu. Ve skupině CP7,0 byly podíly pacientů bez progresu skóre EDSS po 6 měsících rovněž podobné, zatímco podíly nemocných bez relapsů a bez T1 Gd+ lézí byly v případě delšího přemostujícího intervalu numericky nižší a podíly pacientů bez aktivních T2 lézí naopak vyšší. Celkově ovšem nebylo prokázáno, že by se vliv léčby na dosahování NEDA-3 lišil v závislosti na délce přemostujícího intervalu (hodnota p pro interakci mezi léčbou a délkou překlenovacího intervalu < 0,1).

Podíly pacientů bez relapsů a bez progresu skóre EDSS byly neohledně na délku přemostujícího intervalu ve skupině CP3,5 a ve skupině CC7,0 po 1 roce i po 2 letech trvání studie CLARITY Extension podobné, zatímco podíly nemocných bez aktivních T2 lézí, a především bez T1 Gd+ lézí, byly ve skupině CP3,5 obecně nižší než ve skupině CC7,0.

Závěr

Léčba kladribinem ve studii CLARITY, následovaná podáváním placebo nebo léčbou kladribinem ve studii CLARITY Extension, byla spojena s trvalým přínosem z hlediska dosahování parametru NEDA-3 a jeho komponent po dobu sledování až 6 let. Podíly pacientů s NEDA-3 ve skupině CP3,5 s delším přemostujícím intervalem byly numericky nižší než ve skupině CP3,5 s kratším přemostujícím intervalem a než ve skupině CC7,0, celkově však délka přemostujícího intervalu mezi studii CLARITY a CLARITY Extension neměla signifikantní vliv na dosahování NEDA-3.

■ Zpracovala MUDr. Jana Fabiánová

Literatura

- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al.; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:416–26.
- Giovannoni G, Singer BA, Issard D, et al. Durability of no evidence of disease activity-3 (NEDA-3) in patients receiving cladribine tablets: The CLARITY extension study. *Mult Scler* 2021 Oct 12. [Online ahead of print]

Komentář panelu odborníků na následující straně.

Komentář panelu odborníků

Členové panelu: **prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.¹;**
doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.¹; **MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.²;**
prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.³; **MUDr. Marta Vachová⁴;**
prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.⁵

¹RS Centrum Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN, Praha;

²RS Centrum Neurologické kliniky LF a FN, Ostrava; ³RS Centrum Neurologické kliniky LF UP a FN, Olomouc;

⁴RS Centrum Neurologického oddělení, Krajská zdravotní a.s. – Nemocnice Teplice, o.z.;

⁵RS Centrum Neurologické kliniky LF UK a FN, Hradec Králové

V České republice byla léčba perorálním kladribinem (léčivý přípravek Mavenclad) uvedena do praxe koncem roku 2018; v některých centrech pro léčbu demyelinizačních onemocnění se zkušenosti s touto terapií datují již od roku 2007 díky účasti v klinických hodnoceních CLARITY a CLARITY Extension, ale také ve studiích ORACLE, bezpečnostním registru PREMIERE a studiích IV. fáze MAGNIFY-MS a CLARIFY-MS (celkem v ČR přes 200 pacientů v programu klinického vývoje). Aktuálně publikovaná data z celostátního registru ReMuS ukazují, že do konce roku 2020 zahájilo léčbu kladribinem 436 pacientů, z toho 222 pacientů do konce roku 2019. Tito pacienti by tedy měli mít k datu analýzy podány oba pulzy léčby.¹ Koncem roku 2022 tak první pacienti dosáhnou konce čtyřletého léčebného období a nastane rozhodování o její další terapii.

V tom nám mohou pomoci právě výsledky studie CLARITY EXTENSION publikované Giovannonim a spol. Původní studie CLARITY prokázala vysoký podíl pacientů se stabilizovaným onemocněním – tedy bez aktivity klinické a prokazatelné na magnetické rezonanci (MR) v období dvou let od zahájení podávání kladribinu. Jak vidíme v komentované publikaci, tento účinek přetrvává i v dalších dvou letech extenze, a to jak u pacientů randomizovaných k pokračování dalšími dvěma pulzy kladribinu (CC), tak u pacientů, u nichž po dvou iniciačních pulzech kladribinu následovalo užívání placebo (CP). Tato stabilizace se týká především klinické aktivity onemocnění (nepřítomnost relapsů a progresse disability). S delší dobou sledování (delším přemostujícím intervalem) klesá četnost dosažení NEDA-3 ve skupině, která v extenzi nepokračovala v léčbě kladribinem, což jde na vrub právě změnám na MR.

Ty jsou obecně citlivějším ukazatelem a předcházejí aktivitě klinické. Tato data potvrzují, že po podání kladribinu nelze pacienty považovat za vyléčené – jde stále o pacienty s vysokou aktivitou onemocnění, které je však stabilizované mechanismem selektivní imunorekonstituce navozené kladribinem. Výsledky dále ukazují, že pokračování v léčbě kladribinem představuje významnou možnost udržení stabilizace onemocnění a prevence další aktivity. Z publikovaných dat o bezpečnosti vyplývá, že pokračování v léčbě kladribinem po druhém pulzu celkově nevedlo k vyššímu výskytu nežádoucích příhod ve srovnání s podáním placebo. Byl pozorován zvýšený výskyt lymfopenií vyplývajících z mechanismu účinku kladribinu, ty však byly následovány repopulací s návratem počtu lymfocytů k normálu a nebyly provázeny zvýšeným rizikem infekčních komplikací včetně respiračních nákaz.² Zde je potřeba zmínit, že léčba roztroušené sklerózy (RS) kladribinem není spojena s vyšším rizikem onemocnění ani těžšího průběhu COVID-19³ a umožňuje efektivní protilátkovou odpověď na vakcinaci proti viru SARS-CoV-2.⁴

Individuální odpovědi na léčbu kladribinem a možnostmi další léčby se recentně zabývalo několik publikací.⁵⁻⁷ V zásadě může po ukončení čtyřletého období po zahájení podávání kladribinu dojít ke třem scénářům: 1. optimální odpověď – pacient je dlouhodobě stabilizován a sledován, 2. suboptimální odpověď – pacient vykazuje „akceptovatelnou“ aktivitu onemocnění, vhodné je pokračování v léčbě kladribinem, 3. nedostatečná odpověď – u pacienta je indikována změna léčby.

Platná evropská doporučení⁸ dávají při rozhodování o pokračování v léčbě obecně u všech chorobu modifikujících léků (DMD) větší prostor pro individuální posouzení

dosavadního průběhu onemocnění, odpovědi na předchozí DMD a dalších faktorů. V ČR jsou možnosti léčby omezeny indikačními omezeními úhrady (IOÚ) jednotlivých DMD; IOÚ léčivého přípravku Mavenclad v kontextu IOÚ ostatních vysoce účinných DMD definují, kdy má být léčba DMD, resp. její úhrada, ukončena definitivně a kdy může dojít ke změně léčby na jiný DMD. Tyto případy nejsou časté – podle dat z registru ReMuS došlo ke změně léčby na jiný DMD ve sledovaném období pouze u 12 ze 436 pacientů.¹

Na druhou stranu IOÚ bohužel aktuálně vylučují možnost pokračování v léčbě kladribinem, a to omezením úhrady na maximálně dva pulzy (cykly). Přitom Souhrn údajů o přípravku Mavenclad pokračování dalšími pulzy nevylučuje a – jak ukazuje komentovaná publikace – mohlo by vést k udržení stabilizace onemocnění. Nutnou podmínkou pro pokračování v léčbě je dodržení kontraindikací stejně jako při zahájení léčby kladribinem. Jak vyplývá z registru ReMuS, před zahájením léčby kladribinem bylo 39 % pacientů léčeno dvěma a více DMD. Je tedy třeba si uvědomit, že jde o pacienty s aktivní RS s anamnézou suboptimální odpovědi na léčbu, u nichž může být léčba jinými DMD provázena specifickými riziky (např. aktivace JCV u natalizumabu).

Úhrada pokračování léčby kladribinem nad rámec dvou pulzů je tak v současnosti vnímána jako zásadní pro úspěšnou léčbu pacientů na základě druhého výše uvedeného scénáře. Bez této úhrady nemáme možnost pokračovat v optimálně zvolené léčbě, která dokázala aktivní RS u pacienta dostatečně stabilizovat. Otázkou je, jaká aktivita je „akceptovatelná“. Vzhledem ke značné interindividuální variabilitě v klinickém průběhu onemocnění, odpovědi na dosavadní léčbu a dynamickému vývoji

na poli markerů aktivity (MR parametry, neurofilamenta) nelze jednotně definovat aktivitu, která bude u konkrétního pacienta považována za „akceptovatelnou“. V praxi by šlo zřejmě o takovou aktivitu, která u konkrétního pacienta představuje riziko progresu onemocnění a zároveň nevede ke změně léčby na jiný vysoce účinný DMD ani k ukončení léčby dle platných IOÚ.

Domníváme se, že zpřístupnění pokračování v léčbě kladribinem pacientům, kteří nejsou optimálně stabilizováni a zároveň nesplňují kritéria pro změnu léčby na jiný eskalační DMD (případně pro úplné ukončení léčby), představuje možnost stabilizace onemocnění, oddálení progresu disability a udržení práceschopnosti. Pro další rozhodování budou podstatná nová data, která

jsou očekávána z probíhajících studií a z analýz patientských registrů. Diskutované otázky tak také poukazují na rostoucí význam registrů, sběru a průběžného vyhodnocování dat z klinické praxe.

Literatura

- 1 Horáková D, Vachová M, Tvaroh J, et al. Perorální kladribin v léčbě roztroušené sklerózy – data z celostátního registru ReMuS. *Cesk Slov Neurol N* 2021;84:555–61.
- 2 Giovannoni G, Sørensen PS, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018;24:1594–1604.
- 3 Stastna D, Menkyova I, Drahota J, et al. Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia. *Mult Scler Relat Disord* 2021;54:103104.
- 4 Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211012835.
- 5 Sørensen PS, Centonze D, Giovannoni G, et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420935019.
- 6 Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:1965–9.
- 7 Ampapa R, Dufek M, Hradílek P, et al. Léčba roztroušené sklerózy perorálním kladribinem. *Neurol Praxi* 2021;22:178–82.
- 8 Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018;25:215–37.