

Marek Juszczak, Paweł Gierach, Andrzej Głabiński

Received: 03.09.2010

Accepted: 15.09.2010

Published: 30.09.2010

## Fingolimod w leczeniu stwardnienia rozsianego

### Fingolimod in treatment of multiple sclerosis

Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, WSS im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: 42 689 53 60, e-mail: aglabinski@gmail.com

Praca finansowana ze środków własnych

#### Streszczenie

W chwili obecnej leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM) polega na podawaniu leków w postaci iniekcji podskórnych, domięśniowych bądź dożylnych. Powoduje to liczne niedogodności dla pacjentów, wobec czego istnieje zapotrzebowanie na wprowadzenie leku doustnego o skuteczności przewyższającej skuteczność leków obecnie stosowanych. Pierwszym tego typu lekiem jest fingolimod (FTY720). Lek ten dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie we krwi osiąga po 12-16 godzinach od podania. Mechanizm działania fingolimodu polega na powodowaniu sekwestracji dojrzałych limfocytów w węzłach chłonnych i kępkach Peyera, co zmniejsza ich liczbę we krwi oraz w naciekach limfocytarnych. FTY720 nie upośledza funkcji limfocytów, a zwłaszcza aktywacji limfocytów T. Uważa się, że fingolimod może hamować migrację limfocytów na drodze dwóch niezależnych mechanizmów: pierwszy to zmniejszanie liczby receptorów  $S1P_1$  na limfocytach T i osłabienie sygnału do ich migracji, drugi to stałe pobudzanie tych receptorów obecnych na śródbrłunku zatok w węzłach chłonnych do wzmocnienia bariery ograniczającej migrację limfocytów. Zachęcające wyniki badań klinicznych II fazy umożliwiły zaprojektowanie dwóch dużych badań III fazy, które otworzyły fingolimodowi drogę do rejestracji: FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis) i TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis). W zakresie wszystkich klinicznych i rezonansowych punktów końcowych w badaniu FREEDOMS udowodniono przewagę fingolimodu nad placebo. Badanie TRANSFORMS pozwoliło udowodnić, że fingolimod zmniejsza aktywność SM skuteczniej niż interferon  $\beta$ -1a. Dane te potwierdzają, że fingolimod jest obiecującym nowym lekiem w terapii SM.

**Słowa kluczowe:** fingolimod, stwardnienie rozsiane, leczenie doustne, immunomodulacja, badania kliniczne

#### Summary

Currently immunomodulatory drugs for multiple sclerosis (MS) are injected subcutaneously, intramuscularly or intravenously. This route of drug delivery creates some inconveniences for patients and health care system and there is a need to introduce oral treatment with efficacy superior to available treatments. The first drug of this characteristics is fingolimod (FTY720). This drug is easily absorbed from digestive tract with the maximal concentration in the blood 12-16 hours after ingestion. The mechanism of FTY720 action targets sequestration of mature lymphocytes in lymph nodes and Peyer's patch, what limits the number of lymphocytes in the blood and inflammatory cuffs. The function of lymphocytes and their activation is not affected. It is suggested that fingolimod slows lymphocyte migration using two independent mechanisms: firstly by diminishing the number of  $S1P_1$  receptors on lymphocytes and blocking signalling for their migration, the second mechanism relies on constant stimulation of those receptors on endothelium in lymph node sinuses to strengthen the barrier limiting lymphocyte migration. Promising results of phase II clinical trials enabled development of two big phase III trials which opened the way to register fingolimod: FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis) and TRANSFORMS (Trial Assessing

Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis). FREEDOMS study confirmed superiority of fingolimod over placebo in all analyzed endpoints. TRANSFORMS study showed that fingolimod slows MS activity stronger than interferon  $\beta$ -1a. Those data confirm that FTY720 is promising new drug for the treatment of MS.

**Key words:** fingolimod, multiple sclerosis, oral treatment, immunomodulation, clinical trials

## WPROWADZENIE

**L**eczenie stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM) opiera się jak dotąd na lekach podawanych parenteralnie, co stanowi poważne ograniczenie zarówno z punktu widzenia pacjenta, jak i lekarza. Leki pierwszej linii (interferony  $\beta$  i octan glatirameru) wymagają częstych iniekcji podskórnych lub domięśniowych, a ich skuteczność jest ograniczona. Stosowanie najefektywniejszego z dostępnych obecnie leków – natalizumabu (Tysabri) – wiąże się z kolei z comiesięcznymi infuzjami dożylnymi wymagającymi nadzoru lekarza, a przy tym niesie ze sobą ryzyko groźnych dla życia działań niepożądanych. Istnieje zatem duże zapotrzebowanie na lek podawany drogą doustną, o skuteczności przewyższającej skuteczność leków pierwszej linii, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Jedną z badanych w ostatnich latach substancji, która ma szansę spełnić te kryteria, jest fingolimod.

## MECHANIZM DZIAŁANIA FINGOLIMODU

Fingolimod (FTY720) to jeden z kilku doustnych leków immunomodulujących, których przydatność w terapii SM była testowana w ostatnich latach. Obok fingolimodu należą do nich: kladrybina, fumaran, teriflunomid czy lakwinimod. FTY720 został zsyntetyzowany po raz pierwszy w 1992 roku poprzez chemiczną modyfikację myriocyny (ISP-I), która to substancja została wyizolowana z grzyba gatunku *Isaria sinclairii*<sup>(1)</sup>. W badaniach na modelu zwierzęcym SM (autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia u myszy) fingolimod okazał się skuteczniejszy od rekombinowanego interferonu  $\beta$ <sup>(2)</sup>. Poszukiwania nowych leków o właściwościach immunosupresyjnych zostały zapoczątkowane przez wynalezienie cyklosporyny A oraz takrolimusu, będących inhibitorami kalcyneuryny<sup>(3,4)</sup>. ISP-I jest strukturalnie mniej złożona od cyklosporyny A czy takrolimusu, za to bardziej toksyczna i mniej rozpuszczalna, co czyniło ją mniej użyteczną klinicznie. Modyfikacje chemiczne ISP-I doprowadziły do powstania nowej substancji – chlorowodorku 2-amino-2-[2-(4-oktylofenylo)etylo]propano-1,3-diolu, czyli fingolimodu, o wyższej aktywności immunosupresyjnej i mniejszej toksyczności<sup>(5)</sup>.

FTY720 w swojej strukturze zawiera chiralny czwartorzędowy atom węgla z przyłączonymi 2 grupami hydroksymetylowymi. Zastąpienie jednej z nich grupą alkilową tworzy analog FTY720, tzw. mieszaninę racemiczną. Badania farmakologiczne wykazały, że uzyskany po dokonaniu optycznego rozdzielania racematu lewoskrętny enancjomer S decyduje o aktywności

biologicznej związku<sup>(6,7)</sup>. FTY720 w dawce 0,1 mg/kg m.c. lub wyższej w sposób znaczący wydłużał czas przeżycia szczurów po allograftycznym przeszczepie skóry i mięśnia sercowego oraz w przypadku reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi<sup>(8,9)</sup>. Charakterystyczną cechą FTY720 jest znaczące zmniejszenie liczby krążących we krwi obwodowej limfocytów, szczególnie limfocytów T<sup>(10)</sup>.

FTY720 nie upośledza funkcji limfocytów, zwłaszcza aktywacji komórek T, natomiast powoduje sekwestrację dojrzałych limfocytów w węzłach chłonnych i kąpkach Peyera, zmniejszając ich liczbę we krwi oraz naciek z limfocytów w przeszczepionych narządach<sup>(10,11)</sup>. W przeciwieństwie do ISP-I fingolimod nie hamuje palmitylotransferazy serynowej, pierwszego enzymu na szlaku biosyntezy sfingolipidów, mimo że oba związki swoją budową przypominają cząsteczkę sfingozyny<sup>(5,12)</sup>. Sfingozyna jest fosforyzowana głównie przez kinazę sfingozynową-1 do fosforanu-1-sfingozyny (S1P), która jest multipotencjalna i bierze udział w aktywacji wielu szlaków. S1P wiąże się z pięcioma transbłonowymi receptorami sprzężonymi z białkiem G. FTY720 jest efektywnie fosforyzowany przez kinazę sfingozynową-2 do fosforanu-FTY720, który ma duże powinowactwo do receptora dla S1P<sup>(13-15)</sup>.

Dowiedziano, że receptor typu 1, dla S1P ma zasadnicze znaczenie dla migracji limfocytów. U myszy, których komórki hematopoetyczne miały zmniejszoną liczbę receptorów typu 1, dla S1P, nie stwierdzono obecności limfocytów T na obwodzie, bo dojrzałe limfocyty T nie były w stanie opuścić grasicy i drugorzędowych narządów limfatycznych<sup>(16-18)</sup>. Podawanie fingolimodu zmniejsza liczbę receptorów typu 1, dla S1P na limfocytach, powoduje ich internalizację i degradację, uniemożliwiając ich przechodzenie do krwi i tkanek<sup>(19,20)</sup>.

Uważa się, że fingolimod może hamować migrację limfocytów na drodze dwóch niezależnych mechanizmów: jeden to zmniejszenie liczby receptorów S1P<sub>1</sub> na limfocytach T i osłabienie sygnału do migracji limfocytów T, drugi to stałe pobudzanie receptorów S1P<sub>1</sub> obecnych na śródbłonku zatok w węzłach chłonnych do wzmacniania bariery ograniczającej migrację limfocytów<sup>(13,21)</sup>. Tak więc FTY720 może pełnić funkcję antagonistyczną, regulując ekspresję receptora S1P<sub>1</sub> na limfocytach T, oraz agonistyczną, poprzez regulację ekspresji receptora S1P<sub>1</sub> na śródbłonku zatok w węzłach chłonnych. Migracja limfocytów z krwi do drugorzędowych tkanek limfatycznych jest zależna od interakcji między chemokinami CCL19/ELC, CCL21/SLC, CXCL12/SDF-1 $\alpha$  i CXCL13/BLC oraz ich receptorami CCR7, CXCR4 i CXCR5 na limfocytach. Chemokiny te wykazują konstytutywną ekspresję w drugorzędowych tkankach limfatycznych i wywołują migrację limfocytów T i B

oraz komórek dendrytycznych do węzłów chłonnych i kępek Peyera. Rozmieszczenie komórek T lub B wewnątrz dróg rządowej tkanki limfatycznej jest kontrolowane przez reakcje tych komórek na zmieniające się stężenia chemokiny, zwłaszcza CCL19, CCL21 i CXCL13, które wykazują ekspresję w oddzielnych, ale przyległych obszarach tkanek limfatycznych.

Jak wcześniej wspomniano, FTY720 wydłuża przeżycie allografticznego przeszczepu w modelach zwierzęcych<sup>(8)</sup>, a także wywiera ochronny efekt w zwierzęcych modelach chorób autoimmunologicznych<sup>(22,23)</sup>. Podawanie FTY720 w eksperymentalnych modelach autoimmunizacyjnego zapalenia mózgu i rdzenia łagodni objawy choroby zarówno u myszy, jak i u szczurów<sup>(24,25)</sup>, a także zmniejsza ekspresję czynników prozapalnych (m.in. IL-6, IL-2, IFN- $\gamma$ )<sup>(24)</sup>. FTY720 może wywierać dodatkowo efekt immunomodulujący poprzez wpływ na funkcje komórek dendrytycznych<sup>(26,27)</sup>, poprzez hamowanie cytozolowej fosfolipazy A2 i wytwarzanie w komórkach tucznych eikozanoidowych czynników zapalnych<sup>(28)</sup>. Korzystny wpływ fingolimodu na przebieg stwardnienia rozsianego wynika również z dowiedzionego niedawno bezpośredniego wpływu leku na różne populacje komórek w OUN, szczególnie na linie komórkowe oligodendroglu i astroglu. Fingolimod wywiera bezpośredni efekt antyapoptotyczny na komórki oligodendroglu<sup>(29)</sup>. Mechanizm polega na hamowaniu przez FTY720 cytokin zapalnych, takich jak TNF- $\alpha$  czy INF- $\gamma$ , oraz aktywacji mikroglu, co chroni oligodendroglę przed szkodliwymi czynnikami. Przeżywalność i dojrzewanie komórek progenitorowych oligodendroglu są stymulowane przez czynnik wzrostu neurotrofinę-3, która w istotny sposób współdziała z FTY720. W tym aspekcie działanie fingolimodu polega z jednej strony na zabezpieczeniu komórek progenitorowych oligodendroglu przed wpływem czynników zapalnych, z drugiej zaś na przyspieszeniu dojrzewania glę i demielinizacji<sup>(30,31)</sup>.

### WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE FINGOLIMODU

Lek dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, po podaniu doustnym biodostępność wynosi 93%. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po 12-16 godzinach od podania. Przyjmowanie pokarmów nie wpływa na wchłanianie leku. Czas półtrwania fingolimodu wynosi 6-9 dni. W największym stopniu, bo w 86%, dystrybuowany jest do tkanek przez krwinki czerwone, wiążąc się z białkami osocza w 99,7%. Metabolizm leku przebiega na trzech szlakach: odwracalna fosforyzacja do aktywnego metabolicznie lewoskrętnego enancjomeru, utlenianie przez podjednostkę cytochromu P450 – izoenzym 4F2, a następnie na drodze przemian kwasów tłuszczowych przemiana do nieaktywnych metabolitów oraz przez tworzenie nieaktywnego analogu fingolimodu – niepolarnego ceramidu. W 81% wydalany jest przez nerki w postaci nieaktywnych metabolitów. Pozostała część leku jest wydalana z kałem. Lek może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci z lekkim i umiarkowanym uszkodzeniem wątroby nie muszą modyfikować dawki leku, ściśle monitorować należy jedynie pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby.

### SKUTECZNOŚĆ FINGOLIMODU W LECZENIU SM

Przesłanki teoretyczne świadczące o skuteczności fingolimodu w leczeniu SM, jak również zachęcające wyniki prób przedklinicznych znalazły potwierdzenie w szeregu wieloośrodkowych badań klinicznych z randomizacją. W 2006 roku opublikowano wyniki badania klinicznego II fazy przeprowadzonego na grupie 281 pacjentów w wieku 18-60 lat chorujących na postać rzutową SM<sup>(32)</sup>. Pacjenci włączani do badania musieli spełnić co najmniej jedno z następujących kryteriów: minimum 2 rzuty w ciągu 2 lat przed randomizacją, przynajmniej 1 rzut w ciągu roku przed randomizacją lub przynajmniej 1 aktywna zmiana w skryningowym badaniu MRI. Nie kwalifikowano chorych z dużym stopniem niepełnosprawności (EDSS > 6) oraz pacjentów w ostrym okresie rzutu choroby (< 30 dni od początku objawów). Chorzy zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup: leczonych fingolimodem w dawce 5 mg/d, w dawce 1,25 mg/d oraz otrzymujących placebo. Za główne punkty końcowe autorzy badania obrali redukcję całkowitej liczby zmian wzmacniających się po podaniu gadolinu w sekwencjach T1-zależnych oraz redukcję rocznego wskaźnika rzutów (*annual relapse rate*, ARR). Trwające 6 miesięcy badanie ukończyło 255 chorych. Średnia skumulowana liczba aktywnych zmian demielinizacyjnych w wykonywanych co miesiąc badaniach MRI w grupie placebo wynosiła 14,8, w grupie fingolimodu 1,25 mg – 8,4, a w grupie fingolimodu 5 mg – 5,7. Zaobserwowano również istotną statystycznie redukcję wskaźnika ARR dla dawki niższej (55%) i wyższej (53%) w stosunku do placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie stopnia nasilenia niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS. Rozszerzenie badania na kolejne 6 miesięcy, podczas których chorzy z grupy placebo otrzymywali badany lek w jednej z dwóch testowanych dawek, pozwoliło wykazać u tych pacjentów redukcję wskaźnika ARR w porównaniu z pierwszym półroczem (dla obydwu dawek leku)<sup>(32)</sup>. Podczas ostatniego zjazduECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) w Göteborgu w październiku 2010 roku opublikowano dane pochodzące z przedłużenia badania II fazy o 4 lata, które potwierdzają długoterminową skuteczność leku<sup>(33)</sup>. W 48. miesiącu badania u 97% pacjentów nie wykryto aktywnych ognisk demielinizacji w MRI, a u 83% nie stwierdzono nowych zmian w obrazie T2-zależnym w porównaniu z badaniem sprzed 12 miesięcy. Również wskaźnik ARR utrzymywał się na niskim poziomie, a 63-70% pacjentów od początku przyjmujących fingolimod i 51% chorych początkowo otrzymujących placebo pozostawało wolnych od rzutu po 4 latach<sup>(33)</sup>.

Zachęcające wyniki II fazy prób klinicznych umożliwiły zaprojektowanie dwóch dużych badań III fazy, które otworzyły fingolimodowi drogę do rejestracji: FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis) i TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis). Wyniki obydwu prac opublikowano w „New England Journal of Medicine” w lutym 2010 roku<sup>(34,35)</sup>. Do badania FREEDOMS

włączono 1272 pacjentów w wieku 18-55 lat chorujących na postać rzutową SM w aktywnej klinicznie fazie choroby (definiowanej jako wystąpienie co najmniej 1 rzutu w ciągu ostatniego roku przed randomizacją lub minimum 2 rzutów w ciągu 2 ostatnich lat) i o stosunkowo nieznacznym stopniu niepełnosprawności (EDSS 0-5,5). Za podstawowe kryteria wyłączenia przyjęto: wystąpienie rzutu lub stosowanie steroidoterapii w ciągu ostatnich 30 dni, aktywną infekcję, cukrzycę, obrzęk płamki, immunosupresję lub istotną klinicznie chorobę układową. Uwzględniając wyniki badania fazy II, które nie wykazało przewagi dawki 5 mg nad dawką 1,25 mg, autorzy FREEDOMS zdecydowali się na obniżenie dawki badanego leku. Pacjentów przydzielono losowo do jednej z trzech grup: przyjmujących fingolimod w dawce 0,5 mg/d, fingolimod w dawce 1,25 mg/d lub otrzymujących placebo. Po 2 latach obserwacji wykazano istotną redukcję wskaźnika ARR (główny punkt końcowy) w obu grupach leczonych fingolimodem. Wynosił on 0,4 w grupie placebo, 0,16 w grupie 1,25 mg i 0,18 w grupie 0,5 mg, co oznacza odpowiednio 60% i 55% redukcję ARR względem placebo. Pacjenci leczeni fingolimodem odnieśli również istotną statystycznie korzyść w zakresie innych klinicznych punktów końcowych, takich jak: czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ryzyko rzutu oraz odsetek pacjentów wolnych od rzutu. Co ważne, autorom badania udało się także wykazać, że fingolimod hamuje postęp niepełnosprawności. Wskaźnik skumulowanego prawdopodobieństwa postępu niepełnosprawności (potwierdzonego po 3 miesiącach) wyniósł 24,1% w grupie placebo, 17,7% w grupie 0,5 mg i 16,6% w grupie 1,25 mg. Skuteczność fingolimodu wykazano również przy użyciu parametrów radiologicznych, takich jak: liczba zmian wykazujących wzmocnienie pokontrastowe, obecność nowych lub powiększenie stwierdzanych uprzednio ognisk hiperintensywnych w sekwencjach T2-zależnych czy objętość tkanki mózgowej. Odsetek pacjentów, u których nie uwidoczono aktywnych ognisk demielinizacji w MRI w 24. miesiącu od początku leczenia, wynosił 89,8% w grupie 1,25 mg, 89,7% w grupie 0,5 mg oraz 65,1% w grupie placebo. Z kolei u 51,9% chorych z grupy 1,25 mg, u 50,5% chorych z grupy 0,5 mg i tylko u 20,1% pacjentów z grupy placebo nie stwierdzono obecności nowych lub powiększenia starych zmian w sekwencjach T2-zależnych. Warto odnotować również istotnie mniejszy ubytek objętości tkanki mózgowej w ciągu 2 lat w grupie chorych otrzymujących fingolimod (dawka 1,25 mg: -0,89%, dawka 0,5 mg: -0,84%) w porównaniu z grupą placebo (-1,31%). Należy podkreślić, że w zakresie wszystkich klinicznych i rezonansowych punktów końcowych w badaniu FREEDOMS udowodniono przewagę fingolimodu nad placebo, jak również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między obiema dawkami leku<sup>(34)</sup>. Drugie z zakończonych badań III fazy (TRANSFORMS) jest badaniem *head-to-head*, w którym porównywano podawany doustnie fingolimod w dawkach 0,5 mg/d i 1,25 mg/d z interferonem  $\beta$ -1a (30  $\mu$ g) podawanym domięśniowo raz w tygodniu<sup>(35)</sup>. Populacja badana liczyła 1292 chorych, okres leczenia wynosił 12 miesięcy, a kryteria włączenia i wyłączenia były podobne do przyjętych w badaniu FREEDOMS. Za główny punkt końcowy, podobnie jak w drugim badaniu III fazy, autorzy

obrali wskaźnik ARR. W grupie pacjentów leczonych interferonem jego wartość wynosiła 0,33, a więc różniła się nieznacznie od wartości ARR w grupie placebo z badania FREEDOMS (0,4). Z kolei fingolimod w dawce 1,25 mg zredukował ARR do wartości 0,2, a w dawce 0,5 mg – do wartości 0,16. Warto podkreślić, że niższa dawka leku okazała się w tym przypadku skuteczniejsza, zmniejszając liczbę rzutów w ciągu roku o połowę w porównaniu z grupą interferonu  $\beta$ -1a. W odróżnieniu od badania FREEDOMS badanie TRANSFORMS nie wykazało statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wskaźnika prawdopodobieństwa postępu niepełnosprawności (potwierdzonego po 3 miesiącach), choć pacjenci leczeni fingolimodem osiągnęli istotnie lepsze wyniki w skalach EDSS (Expanded Disability Status Scale) i MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) w 12. miesiącu leczenia niż chorzy otrzymujący interferon. Przewaga fingolimodu nad interferonem została w omawianym badaniu potwierdzona także przy pomocy szeregu parametrów rezonansowych. W 12. miesiącu leczenia pacjenci otrzymujący fingolimod mieli istotnie mniej nowych/powiększonych zmian hiperintensywnych w sekwencjach T2-zależnych w porównaniu z chorymi przyjmującymi interferon (średnia liczba zmian w grupie fingolimodu 1,25 mg: 1,5, w grupie 0,5 mg: 1,7, w grupie interferonu: 2,6). Podobne wyniki przyniosło porównanie badanych grup pod względem średniej liczby ognisk wzmacniających się po podaniu gadolinu w 12. miesiącu leczenia (w grupie 1,25 mg: 0,14, w grupie 0,5 mg: 0,23, w grupie interferonu: 0,51). Wykazano również, że fingolimod w większym stopniu niż interferon  $\beta$ -1a zmniejsza ubytek objętości mózgu (w grupie fingolimodu 1,25 mg ubytek ten wyniósł -0,30%, w grupie 0,5 mg -0,31%, zaś w grupie interferonu -0,45%). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic między grupami pod względem objętości zmian w sekwencjach T1- i T2-zależnych. Podsumowując, należy podkreślić, że badanie TRANSFORMS pozwoliło udowodnić w bezpośrednim badaniu porównawczym, że fingolimod zmniejsza kliniczną i radiologiczną aktywność stwardnienia rozsianego skuteczniej niż interferon  $\beta$ -1a, który od lat jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu tej choroby. Obecnie dobiega końca badanie FREEDOMS II, którego wyniki mają potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo leczenia fingolimodem w małej dawce (0,5 mg) przez okres 2 lat w porównaniu z placebo. Planowany termin ukończenia badania to marzec 2011 roku<sup>(36)</sup>.

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE FINGOLIMODU

Dotychczas uzyskane dane z badań klinicznych I-III fazy wskazują na dobrą tolerancję fingolimodu. We wspomnianym wyżej 4-letnim rozszerzeniu badania II fazy, będącym dobrym źródłem informacji o długoterminowych efektach stosowania fingolimodu, najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nieżyt błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy, grypa, uczucie zmęczenia, bóle pleców oraz podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) i limfopenia<sup>(33)</sup>. Zdarzenia te były obserwowane częściej w grupie chorych przyjmujących wysoką dawkę leku (5 mg). W obu badaniach III fazy,



które ukończyło łącznie 2186 osób, profil najczęstszych działań niepożądanych leku przedstawiał się podobnie. W badaniu FREEDOMS poważne zdarzenia niepożądane (SAE) występowały rzadziej w grupie fingolimodu 0,5 mg (10,1%) i 1,25 mg (11,9%) niż w grupie placebo (13,4%). Najczęściej zgłaszanymi SAE (u >1% pacjentów) były: rzut SM, bradykardia i rak podstawnokomórkowy skóry. W trakcie badania odnotowano 3 zgony – 2 w grupie placebo i 1 w grupie fingolimodu (samobójstwo). Z kolei w badaniu TRANSFORMS zarejestrowano 2 zgony w grupie fingolimodu 1,25 mg. Do pierwszego z nich doszło w wyniku uogólnionej pierwotnej infekcji wirusem *Varicella zoster* po ekspozycji na wirusa u chorego będącego w trakcie leczenia glikokortykosteroidami z powodu rzutu SM. Drugi pacjent zmarł na skutek opryszczkowego zapalenia mózgu, początkowo (przez 3 dni) leczonego dożylnym metyloprednizolonem z powodu podejrzenia rzutu SM. Dwa kolejne zgony zarejestrowano po zakończeniu badania TRANSFORMS – również w grupie chorych otrzymujących wyższą dawkę fingolimodu. Jeden z pacjentów zmarł z powodu szybko postępującego pogorszenia stanu neurologicznego o niejasnej etiologii (wykluczono podostrą wieloogniskową leukoencefalopatię – PML), powikłanego zachyłstowym zapaleniem płuc, 6 miesięcy po zakończeniu badania. Przyczyną drugiego zgonu był rozsiany rak sutka – pacjentka zmarła 10 miesięcy po zakończeniu leczenia fingolimodem. W związku z podstawowym mechanizmem działania fingolimodu, który wiąże się z obniżeniem liczby krążących limfocytów (średnio o 73-77%), u chorych leczonych tym lekiem teoretycznie można się spodziewać zwiększonej zapadalności na infekcje i nowotwory. W badaniu FREEDOMS we wszystkich 3 grupach pacjentów obserwowano jednak porównywalną zapadalność na infekcje, z wyjątkiem zakażeń dolnych dróg oddechowych, które występowały częściej w grupach fingolimodu (1,25 mg/d – 11,4%, 0,5 mg/d – 9,6%, placebo – 6%). W badaniu TRANSFORMS grupy badane nie różniły się istotnie co do częstości infekcji. Zapadalność na nowotwory złośliwe w badaniu FREEDOMS była większa w grupie placebo niż w grupie pacjentów otrzymujących fingolimod (grupa 1,25 mg i grupa 0,5 mg – po 4 przypadki, grupa placebo – 10 przypadków). W obydwu badaniach III fazy obserwowano występowanie pojedynczych przypadków nowotworów skóry (*carcinoma basocellulare, melanoma*) i raka sutka, lecz ich całkowita liczba była zbyt mała, aby ustalić ich związek ze stosowanym leczeniem. Charakterystycznym dla fingolimodu działaniem niepożądanym, wynikającym prawdopodobnie z bezpośredniego oddziaływania jego fosforylowanej pochodnej na receptor dla S1P w mięśniu sercowym, jest bradykardia i blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia. Zjawisko to zależy od dawki leku i występuje u niektórych chorych (maksymalnie u 3,3% – dla dawki 1,25 mg w badaniu FREEDOMS), wyłącznie po pierwszorazowym podaniu fingolimodu, osiągając maksymalne nasilenie w ciągu pierwszych 6 godzin, a następnie szybko ustępując. Okulistycznym powikłaniem stosowania fingolimodu, obserwowanym uprzednio u pacjentów otrzymujących lek ze wskazań transplantologicznych (gdzie stosowano dawki 2,5-5 mg), jest obrzęk płamki. Łącznie w badaniach III fazy wystąpił on u 11 pacjentów

przyjmujących dawkę 1,25 mg i u 2 chorych leczonych dawką 0,5 mg i u większości chorych wycofał się po odstawieniu leku. Stosowanie fingolimodu wiąże się z ryzykiem przemijającego uszkodzenia wątroby – w badaniach III fazy obserwowano wzrost stężenia ALT przekraczający trzykrotność górnej granicy normy u 7-12,5% chorych w grupie 1,25 mg fingolimodu, u 8-8,5% w grupie 0,5 mg, u 2% w grupie interferonu oraz u 1,7% w grupie placebo.

## PRAKTYCZNE ASPEKTY TERAPII FINGOLIMODEM W SM

W cytowanych powyżej badaniach udowodniono skuteczność fingolimodu w dawce 0,5 mg, ocenianą zarówno parametrami klinicznymi (m.in. redukcja ARR o 55% względem placebo i o 50% względem interferonu), jak i rezonansowymi. Ze względu na postulowane działanie neuroprotektoryjne, na które wskazuje m.in. hamowanie przez fingolimod postępu niepełnosprawności i ubytku objętości mózgu, bierze się pod uwagę jego potencjalną skuteczność również w postaciach postępujących SM (na 2013 rok planowane jest zakończenie badania INFORMS oceniającego skuteczność leku w postaci pierwotnie postępującej SM<sup>(37)</sup>). Dostępne obecnie dane wskazują na dobrą tolerancję fingolimodu. Pełna ocena bezpieczeństwa jego stosowania, ryzyka rzadkich i wynikających z długotrwałego przyjmowania leku działań niepożądanych, będzie możliwa w ramach IV fazy badań klinicznych. Ponieważ fingolimod nie wywiera efektu limfotoksycznego, a obserwowana redukcja liczby limfocytów krążących jest jedynie wynikiem ich sekwestracji w węzłach chłonnych, działanie leku jest odwracalne, co ma duże znaczenie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Celem minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem leku należy przestrzegać ściśle określonych przez producenta środków ostrożności. Pacjent powinien być monitorowany przez pierwsze 6 godzin po zażyciu pierwszej dawki fingolimodu, a przed rozpoczęciem terapii konieczne jest wykonanie badania EKG. Ze względu na immunosupresyjne działanie leku przeciwwskazane jest jego podawanie u pacjentów z ostrymi lub aktywnymi przewlekłymi chorobami infekcyjnymi. Z uwagi na ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej wymagane jest badanie okulistyczne przed rozpoczęciem terapii oraz po 3-4 miesiącach jej trwania. W trakcie leczenia zaleca się monitorowanie stężenia aminotransferaz oraz parametrów spirometrycznych u pacjentów z obturacyjnymi chorobami układu oddechowego. Z uwagi na potencjalne działanie teratogenne kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez 2 miesiące po zaprzestaniu przyjmowania leku. Karmienie piersią jest przeciwwskazaniem do przyjmowania fingolimodu, gdyż badania na zwierzętach wykazały, że lek przenika do mleka. Pacjenci otrzymujący leki antyarytmiczne klasy Ia (chinidyna i prokainamid) i klasy III (amiodaron i sotalol), β-blokery oraz blokery kanału wapniowego muszą być szczególnie monitorowani, ponieważ występuje u nich zwiększone ryzyko poważnych zaburzeń rytmu serca. Z uwagi na ryzyko infekcji nie należy stosować żywych

atenuowanych szczepionek podczas przyjmowania fingolimodu i przez 2 miesiące po zaprzestaniu leczenia.

Wyrażna przewaga nad placebo oraz, co ważne, nad lekiem o ugruntowanej pozycji w terapii SM, jakim jest interferon  $\beta$ -1a, w połączeniu z korzystnym profilem bezpieczeństwa stały się podstawą do rejestracji fingolimodu przez amerykańską Food and Drug Administration (FDA). Lek został zarejestrowany 22 września 2010 roku pod nazwą Gilenya, w dawce 0,5 mg, jako pierwszy doustny lek immunomodulujący dopuszczony do stosowania u chorych na SM w Stanach Zjednoczonych (kilkanaście dni wcześniej dopuszczono go do obrotu w Rosji). Wprowadzenie leku na rynek europejski (w tym do Polski) planowane jest na początek 2011 roku i prawdopodobnie rozpocznie się od Szwajcarii (gdzie mieści się siedziba producenta – firmy Novartis). Obecnie nie wiadomo, czy Narodowy Fundusz Zdrowia uwzględni fingolimod w programie „Leczenie Stwardnienia Rozsianego” na 2011 rok, a zważywszy na przewidywany koszt preparatu (w USA około 4000 \$ miesięcznie, przy średniej cenie interferonu i octanu glatirameru na poziomie 3000 \$/miesiąc), dla pacjentów w Polsce jego refundacja będzie miała zasadnicze znaczenie.

PIŚMIENNICTWO:  
BIBLIOGRAPHY:

- Adachi K., Chiba K.: FTY720 story. Its discovery and the following accelerated development of sphingosine 1-phosphate receptor agonists as immunomodulators based on reverse pharmacology. *Perspect. Medicin. Chem.* 2007; 1: 11-23.
- Chiba K., Kataoka H., Seki N. i wsp.: Fingolimod (FTY720), sphingosine 1-phosphate receptor modulator, shows superior efficacy as compared with interferon- $\beta$  in mouse experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int. Immunopharmacol.* 2010 Oct 16. [Epub ahead of print].
- Schreiber S.L.: Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 1991; 251: 283-287.
- Schreiber S.L.: Immunophilin-sensitive protein phosphatase action in cell signaling pathways. *Cell* 1992; 70: 365-368.
- Kiuchi M., Adachi K., Kohara T. i wsp.: Synthesis and immunosuppressive activity of 2-substituted 2-aminopropane-1,3-diols and 2-aminoethanols. *J. Med. Chem.* 2000; 43: 2946-2961.
- Kiuchi M., Adachi K., Kohara T. i wsp.: Synthesis and biological evaluation of 2,2-disubstituted 2-aminoethanols: analogues of FTY720. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998; 8: 101-106.
- Kiuchi M., Adachi K., Tomatsu A. i wsp.: Asymmetric synthesis and biological evaluation of the enantiomeric isomers of the immunosuppressive FTY720-phosphate. *Bioorg. Med. Chem.* 2005; 13: 425-432.
- Chiba K., Hoshino Y., Suzuki C. i wsp.: FTY720, a novel immunosuppressant possessing unique mechanisms. I. Prolongation of skin allograft survival and synergistic effect in combination with cyclosporine in rats. *Transplant. Proc.* 1996; 28: 1056-1059.
- Masubuchi Y., Kawaguchi T., Ohtsuki M. i wsp.: FTY720, a novel immunosuppressant, possessing unique mechanisms. IV. Prevention of graft versus host reactions in rats. *Transplant. Proc.* 1996; 28: 1064-1065.
- Chiba K., Yanagawa Y., Masubuchi Y. i wsp.: FTY720, a novel immunosuppressant, 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: 5037-5044.
- Yanagawa Y., Masubuchi Y., Chiba K.: FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. III. Increase in frequency of CD62L-positive T cells in Peyer's patches by FTY720-induced lymphocyte homing. *Immunology* 1998; 95: 591-594.
- Fujita T., Hirose R., Yoneta M. i wsp.: Potent immunosuppressants, 2-alkyl-2-aminopropane-1,3-diols. *J. Med. Chem.* 1996; 39: 4451-4459.
- Brinkmann V., Davis M.D., Heise C.E. i wsp.: The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 21453-21457.
- Mandala S., Hajdu R., Bergstrom J. i wsp.: Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science* 2002; 296: 346-349.
- Paugh S.W., Payne S.G., Barbour S.E. i wsp.: The immunosuppressant FTY720 is phosphorylated by sphingosine kinase type 2. *FEBS Lett.* 2003; 554: 189-193.
- Brinkmann V., Lynch K.R.: FTY720: targeting G-protein-coupled receptors for sphingosine 1-phosphate in transplantation and autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2002; 14: 569-575.
- Matloubian M., Lo C.G., Cinamon G. i wsp.: Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427: 355-360.
- Lo C.G., Xu Y., Proia R.L., Cyster J.G.: Cyclical modulation of sphingosine-1-phosphate receptor 1 surface expression during lymphocyte recirculation and relationship to lymphoid organ transit. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 291-301.
- Sanna M.G., Wang S.K., Gonzalez-Cabrera P.J. i wsp.: Enhancement of capillary leakage and restoration of lymphocyte egress by a chiral S1P<sub>1</sub> antagonist *in vivo*. *Nat. Chem. Biol.* 2006; 2: 434-441.
- Jo E., Sanna M.G., Gonzalez-Cabrera P.J. i wsp.: S1P<sub>1</sub>-selective *in vivo*-active agonists from high-throughput screening: off-the-shelf chemical probes of receptor interactions, signaling, and fate. *Chem. Biol.* 2005; 12: 703-715.
- Baumruker T., Billich A., Brinkmann V.: FTY720, an immunomodulatory sphingolipid mimetic: translation of a novel mechanism into clinical benefit in multiple sclerosis. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2007; 16: 283-289.
- Maki T., Gottschalk R., Monaco A.P.: Prevention of autoimmune diabetes by FTY720 in nonobese diabetic mice. *Transplantation* 2002; 74: 1684-1686.
- Mizushima T., Ito T., Kishi D. i wsp.: Therapeutic effects of a new lymphocyte homing reagent FTY720 in interleukin-10 gene-deficient mice with colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2004; 10: 182-192.
- Fujino M., Funeshima N., Kitazawa Y. i wsp.: Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by FTY720 treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 305: 70-77.
- Kataoka H., Sugahara K., Shimano K. i wsp.: FTY720, sphingosine 1-phosphate receptor modulator, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibition of T cell infiltration. *Cell. Mol. Immunol.* 2005; 2: 439-448.
- Lan Y.Y., De Creus A., Colvin B.L. i wsp.: The sphingosine-1-phosphate receptor agonist FTY720 modulates dendritic cell trafficking *in vivo*. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2649-2659.
- Müller H., Hofer S., Kaneider N. i wsp.: The immunomodulator FTY720 interferes with effector functions of human monocyte-derived dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35: 533-545.

28. Payne S.G., Oskertizian C.A., Griffiths R. i wsp.: The immunosuppressant drug FTY720 inhibits cytosolic phospholipase A2 independently of sphingosine-1-phosphate receptors. *Blood* 2007; 109: 1077-1085.
29. Fragoso G., Martínez-Bermúdez A.K., Liu H.N. i wsp.: Developmental differences in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oligodendrocyte cell death: role of glutathione, mitogen-activated protein kinases and caspase 3. *J. Neurochem.* 2004; 90: 392-404.
30. Saini H.S., Coelho R.P., Goparaju S.K. i wsp.: Novel role of sphingosine kinase 1 as a mediator of neurotrophin-3 action in oligodendrocyte progenitors. *J. Neurochem.* 2005; 95: 1298-1310.
31. Cui Q.L., Fogle E., Almazan G.: Muscarinic acetylcholine receptors mediate oligodendrocyte progenitor survival through Src-like tyrosine kinases and PI3K/Akt pathways. *Neurochem. Int.* 2006; 48: 383-393.
32. Kappos L., Antel J., Comi G. i wsp.: Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1124-1140.
33. Montalban X., O'Connor P., Antel J. i wsp.: Oral fingolimod (FTY720) shows sustained low rates of clinical and MRI disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: four-year results from a phase II extension. *ECTRIMS, Göteborg, 2010.* P06.128
34. Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i wsp.; FREEDOMS Study Group: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 387-401.
35. Cohen J.A., Barkhof F., Comi G. i wsp.; TRANSFORMS Study Group: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 402-415.
36. Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS II). Adres: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00355134>.
37. FTY720 in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (INFORMS). Adres: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00731692?term=fingolimod&rank=8>.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:  
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa  
Deutsche Bank PBC SA  
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001  
W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
  - Drogą mailową: [redakcja@neurologia.com.pl](mailto:redakcja@neurologia.com.pl).
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.neurologia.com.pl](http://www.neurologia.com.pl).
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.