

se potenciálně podílejí na smrti neuronů, zahrnují akumulaci železa, mitochondriální dysfunkci, aktivaci mikroglie či oxidativní stres (Witte et al., 2014; Mahad et al., 2015).

SP RS je charakterizována postupně narůstající disabilitou bez tendence k úpravě. SP RS ovlivňuje každodenní aktivity a schopnost práce. Vede ke snížení schopnosti chůze: > 90 % pacientů se SP RS vyžaduje do 3 let od začátku progresu pomoc při chůzi (Scalfari et al., 2014). Až 80 % pacientů se SP RS má kognitivní poruchu (Papathanasiou et al., 2014). Nemocní popisují zhoršení vizuálních funkcí, funkcí horních končetin, častěji se vyskytují deprese, bolest, únava a močová inkontinence (Gross et Watson, 2014; Beiske et al., 2007).

Siponimod

Siponimod je perorální selektivní modulator receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P₁ a S1P₅). Receptory S1P hrají významnou roli v imunitním systému i v CNS. Receptor S1P₁ je všudypřítomný, jedná se o dominantní receptor na lymfocytech a nervových buňkách. Distribuce receptoru zahrnuje S1P₅ slezinu, trakty bílé hmoty CNS (oligodendrocyty) a hematoencefalickou bariéru (Chun et al., 2002). Receptor S1P₁ (in vivo) ovlivňuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin, funkci astrocytů a mikroglie, embryonální kardiovaskulární a neuronální vývoj, vazomotorický tonus a endoteliální bariéry. Receptor S1P₅ má potenciální účinek na myelinizaci a ovlivňuje prostupnost hematoencefalické bariéry (Strub et al., 2010).

Siponimod inhibuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin a tím i vstup do CNS (Behrangi et al., 2019). Reverzibilní sekvence lymfocytů v lymfoidních tkáních vede ke snížení počtu lymfocytů v periferní krvi. V důsledku této skutečnosti je omezena recirkulace T lymfocytů do CNS. Ke snížení počtu lymfocytů v krvi dochází během šesti hodin po první dávce. U pacientů s genotypem CYP2C9*1/*1 nebo *1/*2 dosahuje při dávce siponimodu 2 mg denně pokles lymfocytů hodnoty odpovídající 20–30 % před léčbou. K úpravě počtu lymfocytů dochází u 90 % pacientů do 10 dnů od ukončení léčby. Siponimod prochází snadno hematoencefalickou bariérou a preklinická data ukazují, že může mít protizánětlivý účinek i přímo v rámci CNS (Kappos et al., 2018). Pacienti homozy-

gotní pro CYP2C9*3 (genotyp CYP2C9*3*3, přibližně 0,3 až 0,4 % populace) nesmí být siponimodem léčeni. Užití siponimodu u těchto pacientů vede k podstatně zvýšeným plazmatickým hladinám siponimodu. Doporučená udržovací dávka je 1 mg denně u pacientů s genotypem CYP2C9*2*3 (1,4–1,7 % populace) a s genotypem *1*3 (9–12 % populace) kvůli vyloučení zvýšené expozice siponimodu.

Indikace

Siponimod je dle rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv od 1. února 2021 v indikaci SP RS hrazen v České republice z prostředků z veřejného zdravotního pojištění. Siponimod je určen pro léčbu dospělých pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou splňující všechna tato kritéria:

- vstupní hodnota EDSS 4–6,5,
- prokázaná progresie disability o minimálně 1 stupeň EDSS u pacientů se vstupní hodnotou EDSS do 5,5 či o 0,5 stupně u pacientů se vstupní hodnotou EDSS nad 5,5,
- minimální doba trvání progresu disability 6 měsíců nezávisle na relapsech,
- aktivní onemocnění, s prokázanými relapsy (v průběhu předchozích 2 let před zahájením léčby siponimodem) nebo zánětlivou aktivitou na MR mozku (tj. Gd-enhancující T1 léze nebo nová nebo zvětšující se T2 léze).

Při přetrvávající klinické aktivitě onemocnění (více než 1 relaps) je možné přehodnotit průběh nemoci a pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou eskalační linie léčby RRRS, která nebyla použita v předchozí linii léčby. Léčba není dále hrazena při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS 7,0 a více.

Hrazená léčba siponimodem se může na Slovensku indikovat u pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou s aktivním onemocněním projevujícím se relapsy (minimálně jedna zdokumentovaná a léčená ataka za poslední rok) nebo zánětlivou aktivitou na zobrazovacích vyšetřeních (1 T1 Gd+ léze nebo více T2 lézí) nebo prokázanými neurodegenerativními změnami (progrese atrofie mozku potvrzená volumetrií více jako 0,4 % za rok nebo plazmatická hladina neurofilament ≥ 10 pg/ml v předcházejícím roce),

příčemž jejich neurologický deficit je do 5,5 EDSS včetně.

Další léčba není hrazenou léčbou, pokud je zjištěno alespoň jedno z těchto kritérií:

- a) v průběhu 12 měsíců nezměněný nebo zvýšený počet relapsů jako na předcházející léčbě,
- b) zvýšení EDSS o jeden stupeň v průběhu jednoho roku,
- c) přibudou-li 2 a více T2 hyperintenzivní léze nebo 1 a více gadolinem zvýrazňujících se T2 lézí za předcházejících 12 měsíců léčby,
- d) EDSS 6,5 a více.

Klinické studie

Expand

Zásadních výstupů bylo dosaženo v multicentrické, placebem kontrolované, dvojité zaslepené mezinárodní studii fáze III – EXPAND, která srovnávala účinnost siponimodu oproti placebo. Doba trvání studie byla u jednotlivých pacientů variabilní (medián doby trvání studie byl 21 měsíců, rozmezí: 1 den až 37 měsíců) (Kappos et al., 2018).

Tříměsíční potvrzená progresie disability

Primárním cílem studie bylo vyhodnotit dobu do potvrzené tříměsíční progresu disability (CDP) hodnocené na základě EDSS (Expanded Disability Status Scale). CDP byla definována jako zvýšení skóre EDSS o 1 bod při výchozím skóre 3,0–5,0 nebo o 0,5 bodu při výchozím skóre 5,5–6,5 potvrzené při plánované kontrolní návštěvě minimálně po 3 měsících. Siponimod u pacientů se SP RS signifikantně snížil tříměsíční a šestiměsíční CDP v porovnání s placebem. Při zhodnocení studijní populace bylo prokázáno snížení rizika CDP o 21 % po 3 měsících (hazard ratio (HR): 0,79; 95% confidence interval (CI): 0,65–0,95; $p = 0,013$) a 26% snížení rizika po 6 měsících (HR: 0,74; 95% CI 0,60–0,92; $p = 0,0058$) (Kappos et al., 2018).

Parametry magnetické rezonance

Siponimod rovněž příznivě ovlivňoval parametry magnetické rezonance. Léčba siponimodem oproti placebo vedla k význam-