

Tab. 1. Srovnání modulátorů S1P receptorů

	Fingolimod	Siponimod	Ponesimod	Ozanimod
Selektivita	S1P1, 3, 4, 5	S1P1, 5	S1P1	S1P1, 5
Titrace	Ne	5 dní	14 dní	7 dní
Wash-out (t 1/2)	6 týdnů (6–9 dní)	10 dní (30 hodin)	7 dní (32 hodin)	2–3 měsíce (21 hodin/11 dní)
Interakce	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
Genotypizace	Ne	CYP2C9 genotypizace	Ne	Ne
Monitoring při zahájení	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
Reverzibilita hladiny lymfocytů	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 podnítil 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