

Roztroušená skleróza: dimethyl fumarát a fingolimod – od klinických studií ke klinické praxi

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., MUDr. Zbyšek Pavelek

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza (RS) je nejčastější autoimunitní onemocnění postihující centrální nervový systém. Je také nejčastější neurologickou příčinou invalidity u mladší a střední věkové populace. Cílem léčby je minimalizace klinických projevů spojených s RS a časná potlačení aktivity nemoci. Dimethyl fumarát (DMF) a fingolimod patří mezi základní léky k ovlivnění průběhu relaps-remitentní formy RS. Uvedený článek se zabývá srovnáním DMF a fingolimodu v klinických studiích a v klinické praxi.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, dimethyl fumarát, fingolimod.

Multiple sclerosis: dimethyl fumarate and fingolimod – from clinical trials to clinical practice

Multiple sclerosis (MS) is the most common autoimmune disorder affecting the central nervous system. It is the most common cause of neurologic disability in young and middle-aged adults also. To minimize the clinical burden associated with MS, early control of CNS disease activity is a treatment priority. Dimethyl fumarate (DMF) and fingolimod are important drugs in the arsenal for treating relaps/remittent type of MS. This article is concerned with the DMF and fingolimod in clinical trials and clinical practice.

Key words: multiple sclerosis, dimethyl fumarate, fingolimod.

Úvod

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění postihující centrální nervový systém. Přestože je RS onemocnění nejasné etiologie, její imunopatogeneze je poměrně dobře známa. Znalost mechanismů imunitně zprostředkovaného poškození složek CNS u RS umožňuje zavedení adekvátní léčby, která pozitivně moduluje poškozující zánět a rovněž zpomalí progresi disability.

Terapie RS vyžaduje individuální přístup, pečlivé monitorování efektu a nežádoucích účinků. Léčba RS dosáhla od konce 20. století a počátku 21. století značného rozvoje. S vývojem nových léků se mění i cíle léčby. V 90. letech 20. století, kdy se objevovaly první preparáty patřící do skupiny DMD (disease modifying drugs), bylo primárním cílem léčby RS snížení počtu relapsů a zmírnění progresu onemocnění. Skutečností je, že poměrně velká část pacientů léčená léky první volby (interferony, glatiramer acetát (GA) nebo teriflunomid) vykazuje nedostatečnou nebo žádnou terapeutickou odpověď (30–60 % léčených pacientů) (Trojano et al., 2003; Waubant et al., 2003). Při selhání této terapie je indikována léčba účinnějšími léky – DMF, fingolimod, natalizumab ev. alemtuzumab. Tyto léky lépe postihují více parametrů, které mohou být ovlivněny RS a které jsou součástí moderního konceptu léčby RS – NEDA (No Evidence of Disease Activity). Léčba dle konceptu NEDA-3

znamená pro pacienta léčeného úspěšně pro RS dosažení stavu, kdy: 1. nemá žádný potvrzený relaps onemocnění, 2. neobjevují se nové T2 hyperintenzní léze nebo gadolinium enhancing léze při provedené magnetické rezonanci (MR) mozku, 3. je bez progresu v EDSS (Expanded Disability Status Scale). Modernější koncept NEDA-4 zahrnuje navíc čtvrtou položku – atrofie mozku není větší než 0,4 % za rok. Výsledky klinických studií ukazují, že kombinace klinické aktivity (relaps) a MR aktivity (nové/zvětšující se T2 hyperintenzní léze nebo gadolinium-enhancing léze) jsou velmi účinné prediktory ve vztahu k odhalení časně progresu onemocnění. Použití samostatné MR aktivity je však kontroverzní, pokud má být vztažena jako prediktor k časně progresi onemocnění. V klinické praxi je vhodnější použití konceptu MEDA (Minimal Evidence of Disease Activity). Tento koncept toleruje určitý stupeň aktivity onemocnění (koncept lze použít pro nemocného, který se jeví jako stabilní ve srovnání s pacientem s vyšší aktivitou nemoci v krátkodobém či střednědobém intervalu).

Úhradová pravidla v České republice

V České republice jsou DMF a fingolimod hrazeny u pacientů s relabující-remitující formou RS (RR RS) se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji ale-

spoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu – nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RR RS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na magnetické rezonanci (MR) mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MR. Pro léčbu DMF nejsou indikováni pacienti s absolutní hraniční hodnotou EDSS skóre nad 5,0, pro fingolimod pak 5,5.

Klinické studie

Účinnost DMF byla potvrzena ve dvou dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III – DEFINE (Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) a CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in RRMS) (Gold et al., 2012; Fox et al., 2012). Ve studii DEFINE (n=1 234) byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 na léčbu DMF v dávce 240 mg p.o. dvakrát denně nebo DMF 240 mg p.o. třikrát denně nebo na podávání placebo v trvání dvou let. Počet relapsů byl signifikantně nižší ve skupině léčených nemocných oproti placebo skupině (27 % s DMF 2x denně vs. 46 % placebo, P<0,001). Roční počet relapsů po dvou letech byl 0,17 ve skupině léčených 2x denně oproti 0,36 v placebo skupině, což znamená relativní redukci 53 % u léčených pacientů (P<0,001) (Gold et al., 2012). Ve studii CONFIRM (n=1 430) byli pacienti v poměru 1 : 1 : 1 : 1 randomizováni na dva

roky trvající léčbu DMF v dávce 240 mg dvakrát denně nebo třikrát denně nebo na léčbu placebem či na léčbu GA 20 mg denně ve formě podkožní injekce. Roční počet relapsů byl po dvou letech signifikantně nižší ve skupině léčených nemocných oproti placebo skupině – DMF 2× denně (0,22), GA (0,29) a placebo (0,40) (relativní redukce: DMF 2× denně 44 %, $P < 0,001$; GA 29 %, $P = 0,01$) (Fox et al., 2012). Otevřená pokračovací fáze studie ENDORSE byla zahájena v roce 2009. Do této následné fáze bylo iniciálně zahrnuto 1 736 pacientů. Ti, kteří dostávali v původní studii 240 mg DMF 2krát denně a 240 mg DMF 3krát denně, pokračovali v užívání těchto dávek, ti, kteří původně dostávali placebo nebo GA, byli randomizovaně rozděleni k užívání jedné z uvedených dvou dávek DMF. Efekt léčby DMF v dávce 240 mg 2× denně byl zjištěn nejen v účinnosti na snížení počtu relapsů, ale rovněž zpomalení disability (hodnoceno dle ročního počtu relapsů, resp. EDSS), ostatně obdobných výsledků bylo dosaženo ve studiích DEFINE a CONFIRM (Bar-Or et al., 2015). Příznivých výsledků bylo dosaženo i v ovlivnění parametrů magnetické rezonance – nízká četnost nových nebo zvěšujících se T2-hyperintenzních lézí, nových neenhancujících T1 hypointenzních lézí a gadolinium enhancujících lézí (Yousry et al., 2015). Analýzou dat byla vyhodnocena i dlouhodobá účinnost DMF u nově diagnostikovaných pacientů s RS. Jednalo se o nemocné s diagnózou RS méně než jeden rok před vstupem do studie DEFINE či CONFIRM, léčení pouze kortikosteroidy nebo DMF naivní. Tito pacienti vykazovali setrvalou redukci relapsů, progresi disability a počtu mozkových lézí. Populace byla v analýze rozdělena do dvou skupin. První skupina zahrnovala 144 nově diagnostikovaných nemocných léčených s DMF 2× denně ve studiích DEFINE, CONFIRM a ENDORSE. Druhá skupina se skládala z 85 pacientů léčených placebem ve studiích DEFINE nebo CONFIRM následně s čtyřletou periodou DMF 2× denně ve studii ENDORSE. Roční počet relapsů byl v první skupině 0,137 (0,101; 0,186) a ve druhé skupině 0,168 (0,113; 0,252), což představuje 19% redukci rizika ($P = 0,3988$) v roce 6 (ENDORSE rok 4). Pacienti ve druhé skupině vykazovali zlepšení v ročním počtu relapsů po změně na DMF ve studii ENDORSE: 0,260 (0,182; 0,372) pro roky 0–2 (tzn. ve studii DEFINE nebo CONFIRM) a 0,102 (0,064; 0,163) pro roky 3–6 (ENDORSE), což představuje 61% redukci rizika pro roky 3–6 oproti rokům 1–2 ($P < 0,0001$) (Gold et al., 2016). U nemocných léčených DMF nebylo zjištěno zvýšení rizika závažných infekcí či malignit, rizika pro renální či hepatální dysfunkci,

počet leukocytů a lymfocytů zůstával stabilní (Pozzilli et al., 2015).

Účinnost fingolimodu byla ověřena studii fáze III, studií TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) a FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis) (Cohen et al., 2010; Kappos et al., 2010). Ve studii TRANSFORMS byl účinek fingolimodu podávaného ve dvou dávkách (1,25 mg a 0,5 mg) porovnáván s interferonem beta-1a (IFN β -1a) v dávce 30 mg i.m. 1× týdně. Roční počet relapsů byl významně nižší u pacientů léčených fingolimodem: 0,2 ve skupině léčené 1,25 mg a 0,16 ve skupině léčené 0,5 mg oproti 0,33 ve skupině léčené IFN β -1a (Cohen et al., 2010). Ve studii FREEDOMS byla zhodnocena dávka fingolimodu 1,25 mg a 0,5 mg oproti placebu. Roční počet relapsů byl 0,18 při léčbě 0,5 mg fingolimodu, 0,16 při léčbě 1,25 mg fingolimodu a 0,40 při léčbě placebem ($P < 0,001$). Fingolimod v obou dávkách signifikantně redukoval riziko progresi disability během 24 měsíců (Kappos et al., 2010). Výsledky klinické studie FREEDOMS II (hodnocen byl efekt fingolimodu 1,25 mg a 0,5 mg oproti placebu) opět prokázaly příznivý efekt fingolimodu na snížení ročního počtu relapsů (0,4 při léčbě placebem oproti 0,25 při léčbě fingolimodem v dávce 0,5 mg, což představuje redukci 48%), nicméně nebyl pozorován efekt v ovlivnění disability (Calabresi et al., 2014).

Dávkování a minimalizace rizik léčby

Počáteční dávka DMF je 120 mg 2× denně ve formě tablet. Po sedmi dnech se dávka zvyšuje na doporučenou dávku 240 mg dvakrát denně. Při intoleranci vyšší dávky (zejména gastrointestinální obtíže) je možné prodloužit podávání dávky 120 mg 2× denně na dobu jednoho měsíce. Před zahájením léčby je provedeno základní hematologické a biochemické vyšetření krve. V průběhu léčby je prováděno pravidelné vyšetření krve, lékem indukovaná lymfocytopenie je rizikem pro vznik progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Fingolimod je podáván v dávce 0,5 mg denně perorálně. Před zahájením léčby pacient absolvuje vyšetření oftalmologem (k vyloučení makulárního edému), kardiologem (k vyloučení srdeční arytmie) a vyšetření hladiny protilátek proti varicella-zoster viru a základní hematologické a biochemické vyšetření krve. Rovněž je doporučeno i kožní vyšetření k vyloučení ev. bazaliomu. Zahájení léčby fingolimodem vede

k přechodnému snížení tepové frekvence a může být spojeno s poruchou atrioventrikulárního vedení. Proto se provádí EKG před zahájením monitoringu a po šesti hodinách, tepová frekvence a krevní tlak jsou měřeny v hodinovém intervalu po dobu šestihodinového kontinuálního monitoringu. Při zachycení srdeční arytmie je monitoring prodloužen do doby stabilizace stavu. Opakování monitoringu se provádí, pokud je léčba přerušena: na jeden nebo více dnů v průběhu prvních dvou týdnů léčby, na více než sedm dní mezi 3. a 4. týdnem léčby nebo na více než dva týdny po prvním měsíci léčby. Všem pacientům je doporučeno absolvovat vyšetření oftalmologem po třech až čtyřech měsících léčby k ev. detekci poškození zraku při makulárním edému (zvýšené riziko je u pacientů léčených pro diabetes mellitus a s anamnézou uveitidy). Jaterní testy jsou monitorovány za 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců a poté v pravidelných intervalech. Při zvýšení hodnot transamináz nad pětinašobek normy je léčba přerušena do doby, než transaminázy poklesnou pod tuto hodnotu. Pokud hladina lymfocytů poklesne pod $0,2 \times 10^9/l$, je léčbu nutné přerušit do úpravy stavu. Přerušeni léčby je rovněž doporučeno během závažných infekcí. V klinické praxi je další volbou switch na natalizumab, protože fingolimod je také rizikový pro rozvoj lymfopenie.

Rizika léčby

Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence $\geq 10\%$) u pacientů léčených DMF byly zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinální příhody (tzn. průjem, nauzea, bolest břicha). Zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinální příznaky se většinou objevují na počátku léčby (především během prvního měsíce). Zrudnutí je způsobeno uvolněním prostaglandinů, a proto jejich blokátory (jako je aspirin) snižují jeho výskyt a zrudnutí (Sheikh et al., 2013). Při zvládnutí gastrointestinálních symptomů u pacientů užívajících plnou dávku léku (2×240 mg) může být užitečná dočasná redukce dávky na polovinu. Mezi další doporučené postupy k mírnění obtíží patří dostatečná hydratace, dietetická opatření a použití symptomatické medikace – prokinetika, antiemetika, antidiarika či inhibitory protonové pumpy (Phillips et al., 2015). V placebem kontrolovaných studiích bylo zjištěno zvýšení jaterních transamináz a častější výskyt proteinurie. Závažnou komplikací léčby je PML, která byla zaznamenána u pacienta s významnou lymfocytopenií. Případ PML, který byl zaznamenán u pacienta z klinické studie, byl provázen významnou lymfocytopenií. DMF je uváděn ve

stejně rizikové skupině pro vznik PML (s nízkým rizikovým potenciálem pro vznik PML) jako fingolimod (Berger, 2017).

Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence $\geq 10\%$) při léčbě fingolimodem jsou chřipka, sinusitida, bolest hlavy, průjem, bolest zad, zvýšené jaterní enzymy a kašel. Byly zaznamenány i případy PML (také u pacientů bez předchozí léčby natalizumabem). Ve spojeném souboru dat ze studií FREEDOMS a FREEDOMS II byly nejzávažnější nežádoucí účinky při léčbě fingolimodem infekce, makulární edém a přechodný atrioventrikulární blok při zahájení léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby, bylo zvýšení hladiny ALT.

Těhotenství a kojení

DMF je malá molekula s nízkou vazbou na plazmatické proteiny. Studie na zvířecích modelech neprokázaly po expozici riziko ohrožení plodu. Toxické dávky vedly k předčasnému porodu, spontánnímu abortu či opožděné osifikaci (Gold et al., 2015). Zkušenosti z klinických studií a klinické praxe ze 185 těhotenství vedly k následujícímu: 110 porodů a z nich 9 porodů bylo předčasných (8,2 %) a 3 (2,7 %) s vrozenou vývojovou vadou. 44 (23,8 %) případů těhotenství skončilo spontánním potratem, 7 těhotenství bylo mimoděložních a 24 těhotenství bylo ukončeno z rozhodnutí rodičky, z nichž tři případy byly vzhledem k vývojové vadě (Gold et al., 2015; Li et al., 2015). Není známo, zda DMF a jeho metabolity přestupují do mateřského mléka. Bohužel, nadále není dostatečné množství dat k posouzení bezpečnosti užití DMF v průběhu těhotenství a laktace. Všeobecně je doporučeno přerušit léčbu před plánovaným těhotenstvím. Vzhledem k velmi krátkému biologickému poločasu DMF a minimální akumulaci v tkáni je DMF rychle eliminován, po ukončení léčby do 24 hodin. V případě neplánovaného těhotenství je doporučeno léčbu DMF přerušit. Kojení není doporučeno.

Fingolimod má prokázanou teratogenitu na zvířecím modelu. Přestože data z více než 500 těhotenství ukazují, že riziko významných vývojových vad při expozici fingolimodu je 3,5% (tedy srovnatelné s všeobecnou populací), slabý teratogenní efekt fingolimodu vyloučit nelze (Geissbühler et al., 2016). V současné době je doporučeno jeho vysazení 2–3 měsíce před zvažovaným těhotenstvím. Ve zvířecích modelech byl prokázán u krys přestup do mateřského mléka. U lidské populace tato skutečnost není známa, nicméně je velmi pravděpodobná. Proto

v průběhu kojení není léčba fingolimodem doporučena.

Léčba dle konceptu NEDA

Havrdová et al. (2017) provedli post hoc analýzu integrovaných dat ze studií CONFIRM a DEFINE s cílem vyhodnotit efekt DMF k dosažení NEDA u pacientů s RR RS. Analýza byla provedena u pacientů léčených ≤ 2 roky DMF v dávce 240 mg 2 × denně, placebem nebo GA (pouze studie CONFIRM). Byla analyzována klinická data (pacient bez relapsu, bez 12týdenní progresse disability definované jako: zvýšení o nejméně 1 stupeň EDSS škály u pacientů se vstupním EDSS vyšším než 1 (EDSS > 1) nebo jako zvýšení o 1,5 stupně EDSS u pacientů se vstupním EDSS rovnajícím se nule (EDSS = 0), které muselo přetrvávat alespoň 12 týdnů) a neuroradiologická data (bez nových/zvětšujících se T2 hyperintenzních lézí/bez gadolinium-enhancujících lézí). Populace, ve které byla analyzována klinická a neuroradiologická data, se sestávala z 1 540, resp. 692 nemocných. Procento pacientů s NEDA bylo vyšší u léčených DMF oproti placebo [klinická data – NEDA: 38,9% relativní redukce; 95% konfidenční interval (CI), 0,52–0,72; $P < 0,0001$; neuroradiologická data – NEDA: 40,0% relativní redukce 95% CI, 0,49–0,73; $P < 0,0001$]. Při současné analýze klinických i neuroradiologických dat bylo u 26 % pacientů léčených DMF dosaženo stavu NEDA-3 (oproti 12 % na placebo s relativní redukcí 42,7% (95% CI, 0,48–0,69; $P < 0,0001$). Data ze studie ENDORSE ukazují, že roční změna objemu mozku po pětiletém sledování byla -0,32/rok (95% CI, -0,37, -0,27) ve skupině dlouhodobě léčených DMF, což jsou obdobné změny, jaké byly zjištěny u zdravých dobrovolníků.

MS-MRIUS je multicentrická (33 center), longitudinální a retrospektivní studie, do které bylo zahrnuto 571 pacientů s RR RS, kteří byli léčeni fingolimodem v dávce 0,5 mg denně. V době zahájení studie byl průměrný věk nemocných 42,5 roku a trvání RR RS bylo v průměru 9,2 roku. Během sledovacího období (v průměru 16 měsíců), data ke zhodnocení NEDA-3 a NEDA-4 byla dostupná 570 resp. 381 pacientů. 60,5% pacientů ($n=345/570$) dosáhlo stavu NEDA-3 (85,6% bez relapsu, 77,4% bez nových T2 lézí, 87,9% bez progresse disability) a 38,1% ($n=145/381$) dosáhlo stavu NEDA-4 (86,4% bez relapsu, 80,3% bez nových T2 lézí, 89,8% bez progresse disability a 58,8% jejichž ztráta objemu mozku nebyl > 0,4%) (Weinstock-Guttman et al., 2017).

Při analýze pacientů účastnících se klinické studie FREEDOMS dosáhlo po sedmiletém sledování dokonce 45 % nemocných z 246 stavu

NEDA-4 a okolo 70 % stavu NEDA-3 (Cree et al., 2015). Pokud je přihlédnuto ke skutečnosti, že do studie FREEDOMS byli zahrnuti pacienti s kratším trváním nemoci, je zcela oprávněně podpořena časná eskalace léčby, resp. časnou eskalací v počátečních stádiích nemoci je větší pravděpodobnost dosažení a udržení stavu NEDA-4.

Závěr

DMF a fingolimod rozšířily možnosti léčby RR RS svou dobrou účinností a snášenlivostí, jak dokládají dlouhodobé studie. Při výběru léku je nutné vzít v úvahu veškerá potenciální rizika vyplývající z dlouhodobé léčby (pohlaví a věk pacienta, komorbidit) a do rozhodovacího procesu je potřeba zapojit i pacienta a znát jeho preference. Platí, že oba léky splňují moderní předpoklady léčby RS dle konceptu NEDA, patří mezi základní a etablované léky ovlivňující RS s přetrvávající vysokou účinností.

Literatura

1. Bar-Or A, Gold R, Fox R, Phillips JT, Hutchinson M, Kappos L, Sheikh S, Zhang R, Yang M, Kurukulasuriy N. Five-Year Follow-up of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in RRMS: Integrated Clinical Efficacy Data from the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE Studies (P7.234). *Neurology* April 6, 2015 vol. 84 no. 14 Supplement P7.234.
2. Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Feb;12:59–63.
3. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, 5Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Cappiello L, von Rosenstiel P, Lublin FD. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(6): 545–56.
4. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–415.
5. Cree BAC, Kappos L, Freedman MS, Cohen JA, Sprenger T, Ritter S, Tomic D, Piani Meier D. Long-term effects of fingolimod on NEDA by year of treatment. *Mult Scler* 2015; 23(Suppl. 11): 302.
6. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–1097.
7. Geissbühler Y, Vile J, Koren G, Wang H, Butzkueven H, Tilson H, MacDonald TM, Hellwig K. Cumulative data on pregnancy outcomes after exposure to fingolimod and in comparison with the general population. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS; London, UK. September 14–17, 2016.
8. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Havrdova E, MacManus DG, Yousry TA, Pozzilli C, Selmaj K, Sweetser MT, Zhang R, Yang M, Potts J, Novas M, Miller DH, Kurukulasuriya NC, Fox RJ, Phillips TJ. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*. 2017; 23(2): 253–265.
9. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Maran-

tz JL. Sustained effect of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 6-year interim results from an extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol Ther.* 2016 Mar 1.

10. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098–1107.

11. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, Thullen T, Valencia P, Oliva L, Novas M, Li J, Sweetser MT, Kurukulasuriya N, Vigiotta V, Fox RJ. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther.* 2015; 4(2): 93–104.

12. Havrdova E, Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Phillips JT, Okwuokenye M, Marantz JL. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. *Eur J Neurol.* 2017; 24(5): 726–733. doi: 10.1111/ene.13272.

13. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulos C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.

14. Li J, Fox R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, Valencia P, Oliva L, Novas M, Gold R, Rana J. Delayed-release di-

methyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and post-marketing experience (P608). 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; Barcelona, Spain. 2015.

15. Phillips JT, Erwin A, Agrella S, Kremenchutzky M, Kramer JF, Darkes MJ, Kendler J, Abourjaily H, Fox RJ. Consensus management of gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: A Delphi Study. *Neurol Ther.* 2015; 4(2): 137–146.

16. Pozzilli C, Phillips JT, Fox R, Selmaj K, Zhang R, Novas M, Sweetser MT, Gold R. Long-term follow-up of the safety of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: interim results from the ENDORSE extension study. (P7.235). *Neurology* 2015; 84(14): Supplement P7.235.

17. Sheikh SI, Nestorov I, Russell H, O'Gorman J, Huang R, Milne GL, Scannevin RH, Novas M, Dawson KT. Tolerability and pharmacokinetics of delayed-release dimethyl fumarate administered with and without aspirin in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2013; 35(10): 1582–1594.

18. Trojano M, Liguori M, Paolicelli D, Zimatore GB, De Robertis F, Avolio C, Giuliani F, Fuiani A, Livrea P; Southern Italy MS Group. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy. *Mult Scler.* 2003; 9: 451–457.

19. Waubant E, Vukusic S, Gignoux L, Dubief FD, Achiti I, Blanc S, Renoux C, Confavreux C. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology.* 2003; 61: 184–189.

20. Weinstock-Guttman B, Medin J, Khan N, Korn J, Price J, Silva D, Lathi E, Silverstein J, Edwards K, Zivadinov R. Assessing no evidence of disease activity status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving fingolimod: results from a longitudinal, multicenter, real-world study. 2017; 88(16): Supplement P4.388.

21. Yousry T, Arnold D, Fox R, et al. Gold R, Havrdova E, Kappos L, MacManus D, Sheikh S, Zhang R, Yang M, Kurukulasuriya N, Vigiotta V. Five-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI outcomes from DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE (P7.262). *Neurology* April 6, 2015 vol. 84 no. 14 Supplement P7.262.

Článek je převzatý z

Neurol. praxi 2017; 18(6): 399–402

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN

v Hradci Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Valismar@seznam.cz

