

Účinnost a bezpečnost ocrelizumabu u roztroušené sklerózy

MUDr. Radek Ampapa

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní onemocnění postihující centrální nervový systém. V patofyziologii choroby hrají důležitou roli T- i B-lymfocyty. Většina protizánětlivých léků užívaných v léčbě roztroušené sklerózy ovlivňuje aktivaci především T-lymfocytů. Novou monoklonální protilátkou, která selektivně způsobuje depleci CD20 B-lymfocytů, je ocrelizumab. Lék prokázal účinnost v léčbě roztroušené sklerózy u relaps-remitentní i progresivní formy. Ve výskytu závažných nežádoucích účinků nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi ocrelizumabem, interferonem beta-1a a placebem.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, ocrelizumab, rituximab, CD20.

Efficacy and safety of ocrelizumab in multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease affecting the central nervous system. T and B lymphocytes play an important role in the pathophysiology of the disease. The majority of anti-inflammatory drugs used in the treatment of multiple sclerosis affect the activation of T lymphocytes in particular. Ocrelizumab is a novel monoclonal antibody that causes selective depletion of CD20 B lymphocytes. The drug has shown its efficacy in treating multiple sclerosis in both relapsing-remitting and progressive forms. In terms of serious adverse effect rates, no statistically significant differences were found among ocrelizumab, interferon beta-1a, and placebo.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, rituximab, CD20.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je závažné onemocnění, u kterého dochází pomocí autoimunitních mechanismů k demyelinizaci, gliální aktivaci a následující ztrátě neuronů a axonů (Frohman et al., 2006). Klinicky se jedná o velmi variabilní onemocnění. Dle průběhu se dělí na relaps-remitentní formu (RRRS), pro kterou jsou typické střídající se relapsy a remise, u relapsů může být úplná nebo pouze částečná úprava vzniklého neurologického deficitu. Druhá forma je sekundárně progresivní RS (SPRS), která často v různém časovém odstupu navazuje na RRRS a kdy dochází ke kontinuální progresi disability, ataky mohou, ale nemusí být přítomny. Poslední formou je primárně progresivní RS (PPRS), u které je přítomna kontinuální progresie disability bez atak od začátku onemocnění.

Většina léků ovlivňuje autoimunitní zánětlivý proces u RS pomocí vlivu na prozánětlivé T-lymfocyty. Ovšem význam B-lymfocytů v imunitním systému je i v patogenezi RS nepochybný. B-lymfocyty umožňují antigenní prezentaci, produkci autoprotilátek, regulaci cytokinů a tvorbu lymfoidních ložisek v mozkových meningách, která mohou přispívat ke kortikální demyelinizaci a neurodegeneraci (Howell et al., 2011). Ocrelizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka selektivně zaměřená proti CD20 B-lymfocytům. Váže se s vysokou afinitou na extracelulární část epitopu CD20 antigenu a způsobuje selektivní depleci CD20 B-lymfocytů. Pozitivní výsledky v léčbě pacientů s RS prokázal v klinické studii fáze II i rituximab (Naismith et al., 2010). Rituximab je chimérická monoklonální protilátka také zaměřená proti CD20 B-lymfocytům.

U ocrelizumabu, jakožto humanizované molekuly, je předpokládáno nižší riziko tvorby protilátek, než je tomu u rituximabu a pro odlišný mechanismus účinku (vyšší aktivita pomocí cytotoxicity závislé na protilátkách a zprostředkované buňkami) se předpokládá nižší riziko rozvoje lékové rezistence.

Klinické hodnocení fáze II u pacientů s relabující roztroušenou sklerózou

Charakteristika

Jednalo se o multicentrickou mezinárodní randomizovanou dvojité zaslepenou a placebem kontrolovanou klinickou studii. Bylo zařazeno celkem 273 pacientů, 53 pacientů pak bylo vyřazeno v průběhu screeningové fáze. Pacienti museli být ve věkovém rozmezí 18–55 let a měli stanove-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radek Ampapa, ampapar@gmail.com

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava, Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(5): 322–325

Článek přijat redakcí: 3. 7. 2017

Článek přijat k publikaci: 30. 7. 2017

Tab. 1. Schéma rozdělení léčebných skupin v klinickém hodnocení s ocrelizumabem fáze II (Kappos et al., 2011)

Skupina	První cyklus		Druhý cyklus	
	Den 1	Den 15	Den 1	Den 15
Placebo	Placebo	Placebo	Ocrelizumab 300 mg	Ocrelizumab 300 mg
Ocrelizumab 600 mg	Ocrelizumab 300 mg	Ocrelizumab 300 mg	Ocrelizumab 600 mg	Placebo
Ocrelizumab 2000 mg	Ocrelizumab 1000 mg	Ocrelizumab 1000 mg	Ocrelizumab 1000 mg	Placebo
Interferon beta-1a	Interferon beta-1a 30 µg každý týden		Ocrelizumab 300 mg	Ocrelizumab 300 mg

nu definitivní diagnózu RRRS, podmínkou byly dva prodělané relapsy v posledních třech letech (dále minimálně jeden z nich v posledním roce) a Expanded Disability Status Scale (EDSS) skóre v rozmezí 1–6. Klíčovými vylučujícími kritérii byla primární či sekundárně progresivní forma RS, délka trvání choroby více jak 15 let u pacientů s EDSS 2 a méně nebo léčba rituximabem v minulosti. Bylo nutné dodržet obvyklé odstupy od užívání jiné imunosupresivní léčby. Po screeningovém období následovala léčebná část čtyř cyklů léčby v trvání 24 týdnů, následovalo sledovací období o délce až 148 týdnů závislé na rekonstituci B-lymfocytů. Primárním cílem klinického hodnocení byl efekt ocrelizumabu na celkový počet gadoliniem sytících se T1 lézí na magnetické rezonanci (MR) provedené v týdnu 12, 16, 20 a 24 v porovnání s placebem. Dále byly sledovány sekundární cíle včetně roční protokolem definované frekvence relapsů, podíl pacientů bez relapsů, celkového počtu gadoliniem se sytících T1 lézí, celkového počtu nových gadoliniem se sytících T1 lézí, celkového objemu T2 lézí, dále bezpečnosti a tolerance ocrelizumabu v porovnání s placebem. Pacienti byli rozděleni do čtyř skupin s různými dávkami ocrelizumabu (tabulka 1). K redukci infuzních reakcí bylo před každou infuzí ocrelizumabu aplikováno nitrožilně 100 mg methylprednisolonu, navíc bylo doporučeno preventivní užití analgetika a antipyretika.

Výsledky – účinnost

Charakteristika pacientů byla při randomizaci podobná ve všech skupinách, bylo randomizováno 220 pacientů, přičemž 24týdenní část studie dokončilo 204 pacientů (93%). Primární cíl klinického hodnocení byl dosažen. Byl zaznamenán výrazný rozdíl v celkovém počtu gadoliniem sytících se lézí v týdnech 12, 16, 20 a 24 u pacientů léčených ocrelizumabem a placebem. Relativní redukce ve srovnání s placebem byla **96 % ve skupině léčené ocrelizumabem v dávce 2000 mg a 89 % u ocrelizumabu v dávce 600 mg**. Redukce roční frekvence relapsů byla ve skupině ocrelizumabu 600 mg v porovnání s placebem nižší o 80 %, o 73 % pak ve skupině 2000 mg. Podíl pacientů bez relapsů byl v týdnu 24 nejvyšší u obou skupin

léčených ocrelizumabem (87 % u ocrelizumabu 600 mg a 82 % u ocrelizumabu 2000 mg), ve srovnání s placebem 76 % a interferonem beta 78 %. V období mezi 24. a 48. týdnem, kdy již všechny skupiny byly léčeny ocrelizumabem, jsou výsledky podobné (Kappos et al., 2011).

Výsledky – bezpečnost

Pouze jeden pacient prodělal závažný nežádoucí účinek ve skupině léčené ocrelizumabem 600 mg, tři pacienti pak ve skupině 2000 mg, čtyři pacienti v placebové skupině a dva ve skupině léčené interferonem beta-1a. Závažné infekce byly přítomny ve srovnatelné frekvenci ve skupině léčené placebem i ocrelizumabem. Jedna pacientka ve skupině léčené ocrelizumabem v dávce 2000 mg zemřela na klinické projevy odpovídající syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS). Souvislost s léčbou ocrelizumabem nebyla vyloučena. Nejčastější vedlejším účinkem léčby byly infuzní reakce hodnocené jako lehké nebo středně těžké, u první infuze se u pacientů léčených 600 mg objevily u 35 %, u dávky 2 000 mg 44 %, u placebové skupiny pak pouze u 9 % pacientů. Mezi obvyklé infuzní reakce patřilo svědění, zrudnutí, pocit dráždění v krku nebo bolesti hlavy. U všech pacientů léčených ocrelizumabem došlo po dvou cyklech ke kompletní depleci CD19 lymfocytů (redukce počtu o 99,0 a 99,2 % u obou skupin). Mezi týdny 24 a 48 nebyl rozdíl mezi počty nežádoucích událostí ve všech skupinách. Závažné nežádoucí účinky včetně infekčních onemocnění měly podobnou frekvenci jak u obou skupin pacientů léčených ocrelizumabem, tak ve skupině léčené původně placebem.

Klinické hodnocení fáze III u pacientů s relabující roztroušenou sklerózou

Charakteristika

Jednalo se multicentrické randomizované dvojité zaslepené studie o dvou paralelních skupinách (OPERA I a OPERA II), součástí studií byl aktivní komparátor – subkutánní interferon beta-1a aplikovaný třikrát týdně. Bylo zařazeno celkem 1 656 pacientů, 821 pacientů ve studii OPERA I a 835 pacientů ve

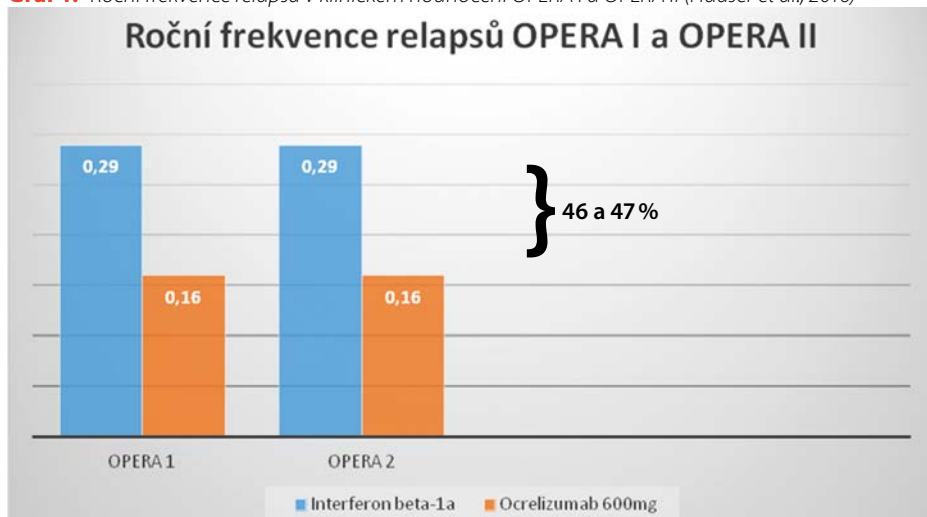
studii OPERA II. Vstupním kritériem byl věk 18 až 55 let a diagnóza relaps-remitentní RS definovaná dle revidovaných McDonaldových kritérií z roku 2010 (Polman et al., 2011). EDSS skóre muselo být mezi 0 a 5,5 v době screeningové návštěvy. Nutná aktivita choroby byla definována alespoň dvěma relapsy v posledních dvou letech před vstupní návštěvou nebo jedním relapsem v posledním roce. Další podmínkou byl MR náález kompatibilní s diagnózou RS a pacient nesměl prodělat relaps 30 dnů před zařazením do studie. Vyřazení byli pacienti z progresivními formami RS nebo anamnézou razantní imunosupresivní terapie přesně definované protokolem.

Pacienti byli náhodně rozděleni 1:1 do dvou skupin, v první byli léčeni ocrelizumabem v dávce 600 mg každých 24 týdnů (první dávka rozdělena do dvou infuzí s 14denním odstupem), ve druhé pak interferonem beta-1a v dávce 44 µg podkožně 3x týdně po dobu 96 týdnů. Pacienti v obou skupinách dostali odpovídající placebo v infuzi nebo subkutánní injekci. Všichni pacienti dostali před infuzí z důvodů prevence infuzních reakcí 100 mg methylprednisolonu v infuzi (obdobně jako u klinického hodnocení fáze II). Před infuzí pak bylo doporučeno užití antihistaminika a analgetika s antipyretickým účinkem. Primárním cílem klinického hodnocení bylo porovnání roční frekvence relapsů v období 96 týdnů u skupiny pacientů léčených ocrelizumabem a interferonem beta-1a. Mezi sekundární cíle patřil podíl pacientů s potvrzeným zhoršením disability (přesná definice obsahovala zvýšení EDSS o jeden stupeň v trvání alespoň 12 týdnů), dále celkový počet gadoliniem se sytících T1 lézí a např. nové nebo zvětšující se T2 léze.

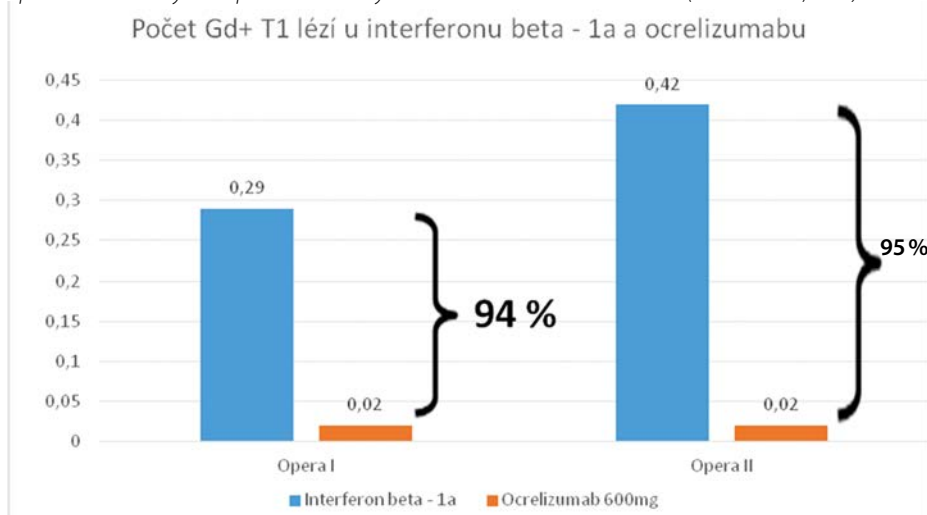
Výsledky – účinnost

Roční frekvence relapsů byla ve studii OPERA I u pacientů léčených ocrelizumabem 0,16, srovnáno s interferonem beta-1a 0,29. Stejně výsledky byly dosaženy i ve studii OPERA II (ocrelizumabová skupina 0,16, skupina s interferonem beta-1a 0,29). Na podkladě uvedených výsledků byla tedy **roční frekvence relapsů u pacientů léčených ocrelizumabem o 46 a 47 % nižší než u interferonu beta-1a** (graf 1). Progrese disability potvrzená

Graf 1. Roční frekvence relapsů v klinickém hodnocení OPERA I a OPERA II (Hauser et al., 2016)



Graf 2. Porovnání počtu aktivních lézí sytících se gadolinem u ocrelizumabu a interferonu beta–1a aplikovaného 3× týdně v průběhu klinických hodnocení OPERA I a OPERA II (Hauser et al., 2016)



v trvání 12 týdnů byla u pacientů léčených ocrelizumabem 9,1 % a ve skupině léčené interferonem beta–1a 13,6 %. Riziko progresse disability tedy bylo u pacientů léčených ocrelizumabem o 40 % nižší než interferonem beta–1a. Celkový počet gadolinem se sytících T1 lézí ve studii OPERA I byl 0,02 u pacientů léčených ocrelizumabem, 0,29 u pacientů léčených interferonem beta (94 % pokles

u ocrelizumabové skupiny). V studii OPERA II bylo dosaženo podobných výsledků (graf 2). Nové nebo zvětšující se T2 léze byly u pacientů léčených ocrelizumabem v počtu nižším o 77 % (OPERA I) a 83 % (OPERA II) v porovnání s interferonem beta–1a (Hauser et al., 2016).

Koncept No Evidence Of Disease Activity (NEDA) (Havrdová et al., 2009) naplnilo v ob-

dobí 24.–96. týdne 72,2 % pacientů léčených ocrelizumabem oproti 41,9 % pacientů léčených interferonem beta–1a (graf 3) (Traboulsee et al., 2017). Podmínkou dosažení konceptu NEDA-3 byla absence protokolem definovaných relapsů, 12týdenní potvrzené progresse disability, nových či zvětšujících se T2 lézí a gadolinem se sytících T1 lézí. Hodnocení mozkové atrofie nebylo do srovnání zahrnuto.

Výsledky – bezpečnost

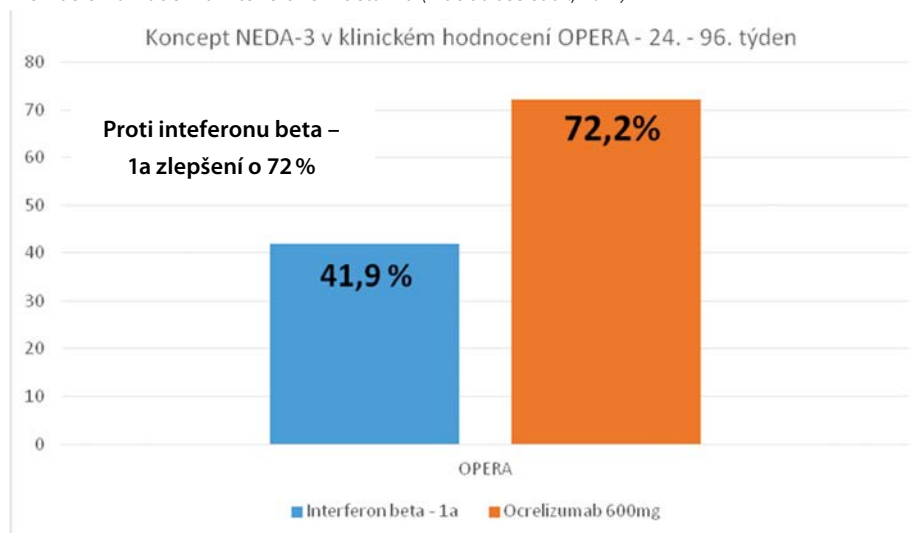
Mezi nejčastěji referovanými nežádoucími účinky léčby byly u pacientů léčených ocrelizumabem opět infuzní reakce, nazofaryngitidy, infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy a močové infekce (tabulka 2). U pacientů léčených interferonem beta–1a pak nebyly pozorovány infuzní reakce, oproti tomu byly popisovány reakce v místě vpichu a „pseudochřipkové“ příznaky po aplikaci injekcí. Závažné nežádoucí účinky byly u 6,9 % pacientů léčených ocrelizumabem a 7,8 % pacientů s léčbou interferonem beta–1a (OPERA I). Podobná frekvence byla i ve studii OPERA II. Celkem byla zaznamenána tři úmrtí, jedno suicidium v ocrelizumabové skupině, dále jedno suicidium a jedno úmrtí na mechanický ileus ve skupině léčené interferonem beta–1a.

Výskyt herpetických infekcí byl pozorován u 5,9 % pacientů léčených ocrelizumabem ve srovnání s 3,4 % pacientů léčených interferonem beta–1a. Všechny herpetické infekty byly hodnoceny jako mírné nebo středně těžké. Pouze jeden pacient ve studii OPERA I léčený ocrelizumabem byl hospitalizován pro závažnou herpetickou infekci genitálu, která byla vyléčena standardní léčbou. V průběhu klinického hodnocení byly zaznamenány čtyři nádory v ocrelizumabové skupině (dva invazivní duktální karcinomy prsu,

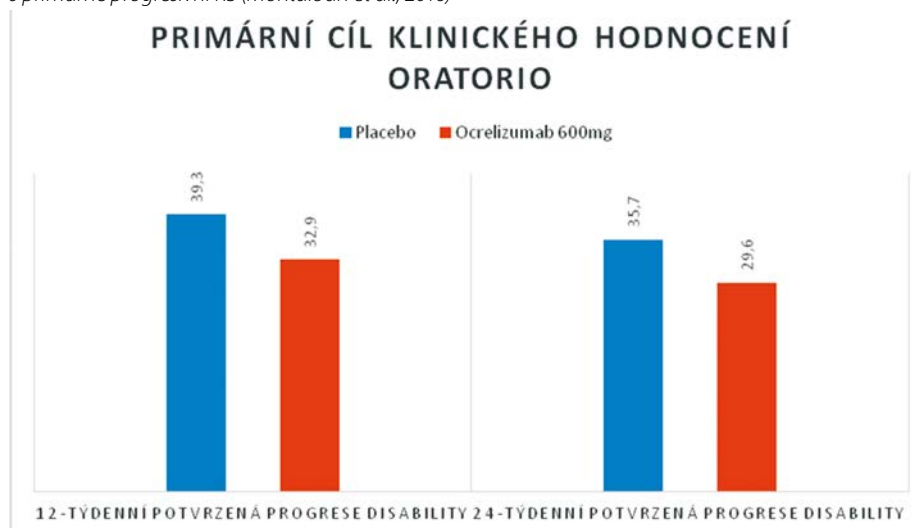
Tab. 2. Nežádoucí účinky léčby ocrelizumabem (Hauser et al., 2016)

	OPERA I		OPERA II	
	Ocrelizumab (N = 408)	Interferon Beta-1a (N = 409)	Ocrelizumab (N = 417)	Interferon Beta-1a (N = 417)
Jakýkoliv nežádoucí účinek	327 (80,1)	331 (80,9)	360 (86,3)	357 (85,6)
Nežádoucí účinek vedoucí k ukončení léčby	13 (3,2)	26 (6,4)	16 (3,8)	25 (6,0)
Alespoň jedna infuzní reakce	126 (30,9)	30 (7,3)	157 (37,6)	50 (12,0)
Infekce	232 (56,9)	222 (54,3)	251 (60,2)	219 (52,5)
Herpetická infekce				
Herpes zoster	9 (2,2)	4 (1,0)	8 (1,9)	4 (1,0)
Herpes orální	9 (2,2)	8 (2,0)	15 (3,6)	9 (2,2)
Nádory	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Úmrtí	0	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Jakýkoliv závažný nežádoucí účinek	28 (6,9)	32 (7,8)	29 (7,0)	40 (9,6)
Závažné infekce	5 (1,2)	12 (7,9)	6 (1,4)	12 (2,9)

Graf 3. Dosažení konceptu NEDA-3 za období 24.–96. týdne v klinickém hodnocení OPERA – porovnání mezi ocrelizumabem a interferonem beta-1a (Traboulsee et al., 2017)



Graf 4. Porovnání výsledků ocrelizumabu a placeba v klinickém hodnocení ORATORIO u pacientů s primárně progresivní RS (Montalban et al., 2016)



karcinom ledviny a maligní melanom). Dále byly reportovány dva nádory u pacientů léčených interferonem beta-1a (lymfom a spinocelulární karcinom). Oportunní infekce nebyly ani v jednom klinickém hodnocení zaznamenány.

Klinické hodnocení u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou

V klinickém hodnocení fáze III ORATORIO bylo randomizováno 732 pacientů s diagnózou

primárně progresivní RS. Pacientům byl v poměru 2:1 každých 24 týdnů podáván intravenózně ocrelizumab v dávce 600 mg a placebo. Délka léčby byla minimálně 120 týdnů. Primárním cílem klinického hodnocení bylo stanovení podílu pacientů s progresí disability potvrzené v trvání 12 týdnů.

Ocrelizumab docílil v porovnání s placebem nižších hodnot jak klinické, tak MR progresy. Procento pacientů s potvrzenou **progresí disability v trvání 12 týdnů bylo při léčbě ocrelizumabem 32,9 %, zatímco ve skupině placeba 39,3 %**. Potvrzená progresie disability v trvání 24 týdnů pak byla u ocrelizumabu 29,6 % a placeba 35,7 % (graf 4). Zhoršení testu timed 25-foot walk bylo zjištěno u 38,9 % pacientů léčených ocrelizumabem a 55,1 % pacientů, kterým bylo podáno placebo. Celkový objem T2 lézí poklesl o 3,4 % v ocrelizumabové skupině a naopak stoupl o 7,4 % u pacientů léčených placebem. Ztráta celkového objemu mozku pak byla u ocrelizumabu 0,90 % a u placeba 1,09 %.

Z nežádoucích účinků byly u pacientů léčených ocrelizumabem častější infuzní reakce, infekce horních cest dýchacích a orální herpetické infekce. Nádorová onemocnění se objevila u 2,3 % pacientů léčených ocrelizumabem a 0,8 % pacientů léčených placebem.

Závěr

Ocrelizumab prokázal významnou účinnost v redukci klinické i MR aktivity u relaps-remitentní i primárně progresivní RS. Bude vítanou novou možností léčby uvedených onemocnění. Bezpečnostní profil lze hodnotit jako příznivý. Nezbytné bude ale sledování dlouhodobých bezpečnostních dat, které nám přinese až klinická praxe.

LITERATURA

- Calabresi PA. B-Cell depletion – a frontier in monoclonal antibodies for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 280–282.
- Frohman EM, Rance MK, Raine CS. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354: 942–55.
- Hauser SL, Bar Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H and Kappos L, for the OPERA I and OPERA II Clinical investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017 Jan 19; 376(3): 221–234.
- Havrdova E, Galletta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254–260.
- Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, Serafini B, Aloisi F, Roncaroli F, Magliozzi R, Reynolds R. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 2011; 134: 2755–2771.
- Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1779–1787.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar Or A, Comi G, De Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS, for the ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19; 376(3): 209–220.
- Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks

- BJ, Trinkaus K, Song SK, Cross AH. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology* 2010; 74: 1860–1897.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
- Traboulsee A, Giovannoni G, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, Havrdova E, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Han J, Julian L, Belachew S, Hauser SL. NEDA analysis by epoch in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab: results from the OPERA I and OPERA II phase III Studies. Presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2017; February 23–25; Orlando, FL, USA.