

Ocrelizumab – klinické hodnocení a progresi nemoci, 6,5letá data

MUDr. Eva Recmanová

Neurologické oddělení, KNTB, Zlín

Léčba roztroušené sklerózy prodělává v posledních letech velký pokrok. S příchodem nových léčiv se nám rozšiřují terapeutické možnosti. Terapeutickým cílem zůstává stabilita choroby, která je v klinické praxi monitorována sledováním příznaků ataky nebo progresi onemocnění. Článek se zabývá novými daty týkajícími se klinické aktivity a ovlivnění progresi onemocnění u pacientů léčených ocrelizumabem.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, ocrelizumab, ARR, CDP.

Ocrelizumab – clinical evaluation and disease progression – 6,5 years data

The treatment of multiple sclerosis has undergone great progress in recent years. With the advent of new drugs, our therapeutic possibilities are expanding. The therapeutic goal remains the stability of the disease, which is monitored in clinical practice by controlling the signs of attack or disease progression. This article discusses new data on clinical activity and effects on disease progression in patients treated with ocrelizumab.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, ARR, CDP.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému (CNS) charakterizované zánětem, demyelinizací a neurodegenerativními změnami. Celosvětově RS trpí dva až tři miliony lidí. Typicky postihuje mladé lidi ve věku 20 až 40 let. S více než dvoutřetinovou převahou jsou postiženy ženy. RS je nejčastější příčinou netraumatické invalidity v mladé dospělé populaci. Jedná se tedy o lidi v nejproduktivnějším věku života, přičemž nemoc významně ovlivňuje každodenní aktivity pacienta po zbytek života (Thompson et al., 2018).

Průběh nemoci je značně heterogenní. Dle charakteru klinického průběhu je RS dělena na relabující-remitující formu (RRRS) s aktivitou nebo bez aktivity, primárně progredující RS (PPRS) a sekundárně progredující RS (SPRS) (progredující bez či se známkami aktivity a neprogredující bez či se známkami aktivity).

jící bez či se známkami aktivity). Zpočátku má 80–85 % pacientů relabující-remitující průběh choroby. Ataky se střídají s klidovým obdobím remise. Postupně však dochází k vyčerpání rezerv CNS a přechodu do sekundárně progresivní RS. Místo doposud převažujícího zánětu začíná dominovat neurodegenerace s úbytkem nervové tkáně a postupné zhoršování stavu. Při přirozeném průběhu (bez ovlivnění léčbou) přechází do progresivního stadia po deseti letech přibližně 30–40 % pacientů s RRRS. Doba přechodu RRRS do SPRS je ovšem značně variabilní. Asi 10–15 % pacientů trpí od počátku onemocnění primárně progresivní RS. Disabilita se u nich stupňuje bez přítomnosti atak. Nejvzácnější formou RS je progresivní relabující RS, způsobující těžkou invaliditu mnohdy už v prvních letech nemoci. Toto rozdělení je součástí indikačních kritérií všech v současnosti používaných léků (Lublin et al., 2014).

Ocrelizumab

V současnosti máme v terapii RS k dispozici stále se rozšiřující skupinu léčiv s různým stupněm účinnosti. Při selhání účinnosti zavedené terapie je obvykle možné změnit léčbu na jiný preparát. Nově používaným lékem je humanizovaná monoklonální protilátka ocrelizumab (OCR), která vyvolává dlouhodobou selektivní depleci CD20 B-lymfocytů. Deplece se uskutečňuje mechanismem na protilátce závislé cytotoxicity, lýzou zprostředkovanou komplementem, zesílenou fagocytózou a indukci apoptózy v B-lymfocytech. Nedochozí k ovlivnění přirozené imunity a celkového počtu T-lymfocytů (Lycke, 2015).

Ocrelizumab je v ČR určen pro pacienty s RRRS se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těž-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Eva Recmanová, eva.recmanova@bnzlin.cz

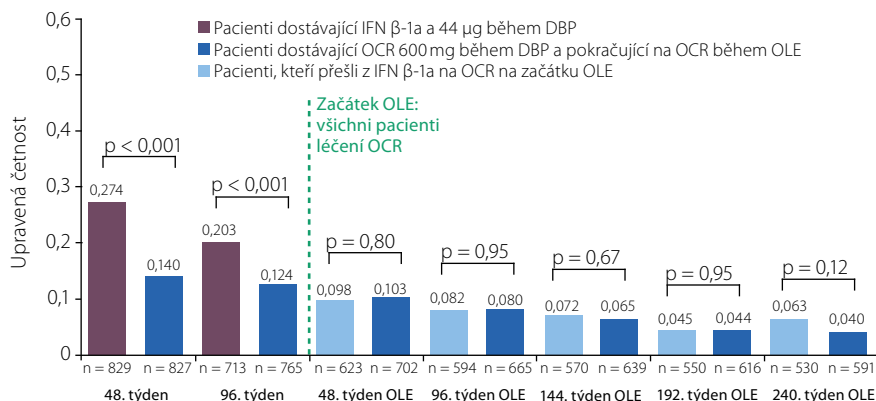
Neurologické oddělení, KNTB, Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(5): 395–397

Článek přijat redakcí: 30. 6. 2021

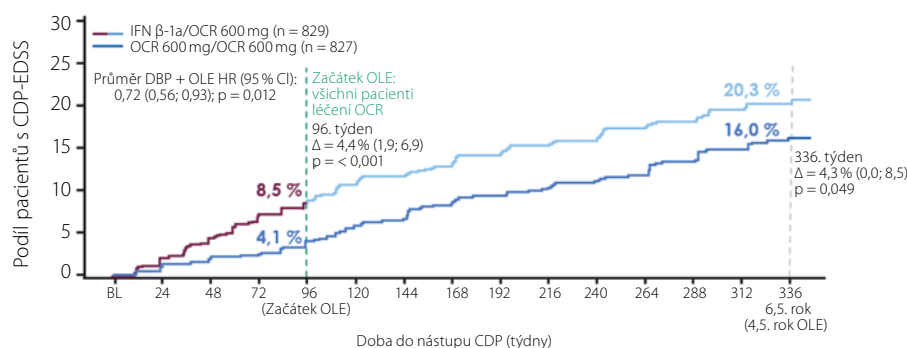
Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2021

Obr. 1. Dlouhodobý vývoj ročního počtu relapsů



Giovannoni G, et al. ECTRIMS 2020 Poster P0216.

Obr. 2. Podíl pacientů s potvrzenou CDP ve 48týdenním intervalu



Pacienti v riziku
 IFN β-1a/OCRELIZUMAB: 829 789 753 715 690 657 639 618 606 552 540 527 525 512 507 491 490 474 471 461 459 445 445 437 435 417 416 405 404
 OCRELIZUMAB/OCRELIZUMAB: 827 798 778 762 751 735 724 712 699 665 650 633 629 600 599 586 585 574 571 558 557 545 539 524 519 500 499 490 484

Giovannoni G, et al. ECTRIMS 2020 Poster P0216.

kého relapsu a u pacientů s časnou aktivní PPRS. Na Slovensku jsou jeho úhradová kritéria širší: je hrazený u dospělých pacientů s aktivní relabující formou RS, u kterých selhala plná a adekvátní imunomodulační léčba minimálně dvěma léky první linie s rozdílným mechanismem účinku, a u dospělých pacientů s rychle se vyvíjející závažnou relabující formou RS, přičemž aktivní onemocnění je definováno klinickými znaky nebo nálezy na zobrazovacích vyšetřeních. Mezi kontraindikace podávání tohoto léčivého přípravku patří přecitlivělost na složky přípravku, současná aktivní infekce, závažný imunokompromitovaný stav a aktivní maligní onemocnění (SPC Ocrevus).

Vzhledem k rostoucímu počtu nových léků, které máme k dispozici pro RS, stoupá význam dat hodnotících dlouhodobou účinnost i bezpečnost léčby. Účinnost a bezpečnost ocrelizumabu byla testována v rozsáhlých klinických studiích ORATORIO a OPERA I a II.

Klinická studie OPERA I a II, OLE fáze – účinnost léčby

Ve studii OPERA I a II byl srovnáván interferon beta-1a vs. ocrelizumab u pacientů s RRRS. Obě klinické studie měly stejný design. V obou studiích fáze III bylo celkem randomizováno 1 656 pacientů ve věku 18–55 let s minimálně dvěma klinickými relapsy v posledních dvou letech nebo jedním relapsem v posledním roce a EDSS 0–5,5. Randomizováni byli k podávání ocrelizumabu v dávce 600 mg intravenózně každých 24 týdnů, nebo interferonu beta-1a (IFN beta-1a) v dávce 44 µg třikrát týdně po dobu 96 týdnů, jenž je považován za přípravek velmi účinný v první linii terapie RR RS. Dvojitě zaslepená fáze trvala 96 týdnů a všichni, kteří ji dokončili, mohli přestoupit do otevřené extenze s ocrelizumabem (OLE – Open Label Extension). Primárním cílem studie bylo vyhodnocení ročního počtu relapsů (Annualized Relapse Rate – ARR). ARR byl nižší u ocrelizumabu oproti interferonu beta-1a ve studii OPERA I (0,16 vs. 0,29)

i OPERA II (0,16 vs. 0,29). ARR tak byl ve skupině pacientů léčených ocrelizumabem nižší o 46 % ve studii OPERA I, resp. 47 % ve studii OPERA II.

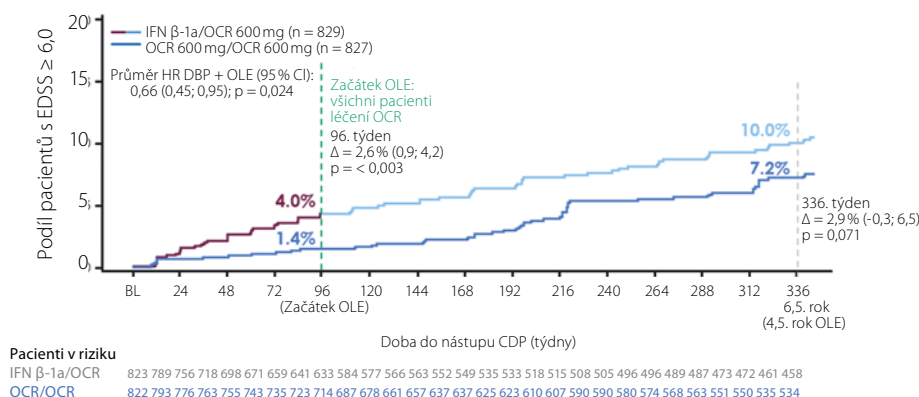
Dalším důležitým hodnoceným parametrem byla potvrzená progresie postižení (Confirmed Disability Progression – CDP). Progrese disability byla definována jako zvýšení hodnoty EDSS skóre (Expanded Disability Status Scale) oproti základní hodnotě nejméně o jeden bod této škály, nebo ≥ 0,5 bodu, pokud bylo vstupní EDSS skóre > 5,5 (studie ORATORIO). Podíl pacientů s CDP ve 12 i 24týdenním intervalu v 96. týdnu léčby byl nižší ve skupině s ocrelizumabem než ve skupině s interferonem beta-1a o 40 % v obou studiích (Hauser et al., 2016).

OLE fáze – účinnost ve vztahu k ARR a CDP

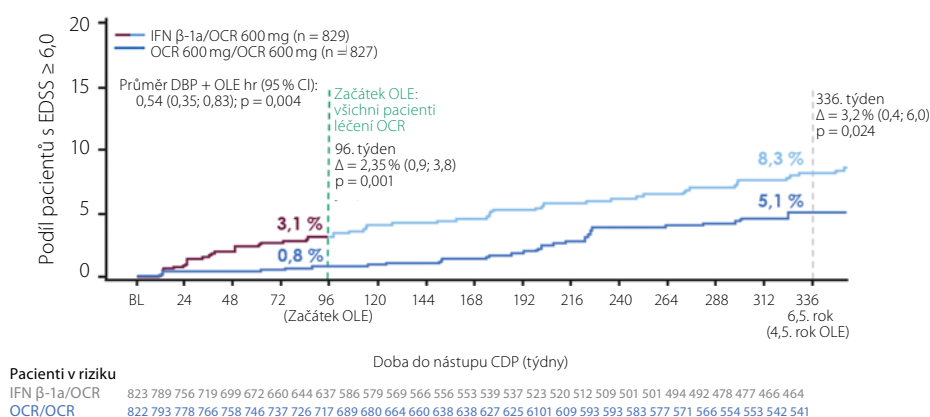
Na ECTRIMS 2020 (European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis) prezentoval profesor Giovannoni se svou skupinou již 6,5letá data sledující ovlivnění ročního počtu relapsů a progresi disability, včetně doby do dosažení nutnosti opory při chůzi, v otevřené extenzi u pacientů léčených ocrelizumabem (fáze OLE). Byl prokázán dlouhodobý dobrý efekt sledovaných parametrů u nemocných převedených z IFN beta-1a na OCR. Již po jednom roce změny léčby (celkem tři roky od začátku studie) došlo k vyrovnání léčebného efektu v počtu relapsů u obou skupin. ARR u pacientů, kteří podstoupili změnu léčby, poklesl z 0,203 před lékovým switchem na 0,098, p = 0,80, po 6,5letém léčebném cyklu/OLE v roce 5 došlo k dalšímu snížení na 0,063, p = 0,12. Jejich četnost zůstává setrvale nízká a obdobná jako u jedinců, kteří byli nepřetržitě léčeni ocrelizumabem (Obr. 1).

Podíl pacientů s potvrzenou progresí disability ve 48týdenním intervalu byl nižší u pacientů léčených časně ocrelizumabem oproti pacientům podstupujícím změnu léčby z IFN beta-1a na ocrelizumab po celou dobu studie. V 96. týdnu léčby 4,1 % vs. 8,5 %, p ≤ 0,001. V 6,5letém léčebném cyklu/OLE v roce 5 16,0 % vs. 20,3 %, p = 0,049. Z obrázku 2 vyplývá, že výborný efekt ocrelizumabu byl prokázán i v otevřené extenzi, kdy u nemocných převedených z IFN beta-1a nedochází k progresi disability a obě křivky CDP jsou prakticky rovnoběžné.

Hodnocena byla i data sledující čas do dosažení EDSS ≥ 6, t.j. postižení vyžadující opo-

Obr. 3. Podíl pacientů vyžadujících oporu při chůzi (EDSS ≥ 6) v potvrzeném 24týdenním intervalu

Podíl pacientů vyžadujících oporu při chůzi (EDSS ≥ 6) v potvrzeném 48týdenním intervalu



Giovannoni G, et al. ECTRIMS 2020 Poster P0216

ru při chůzi. Dosažení EDSS ≥ 6 již významně ovlivňuje každodenní aktivity pacienta včetně zaměstnání a představuje velkou společenskou zátěž. Podíl těchto pacientů byl sledován ve 24 a 48týdenním intervalu. V obou případech dosáhla skupina léčená časně ocrelizumabem superioritu v porovnání s pacienty převedenými z IFN beta-1a na ocrelizumab. V 96. týdnu ve sledovaném 24týdenním intervalu (1,4% vs. 4,0%, $p=0,003$), v 6,5letém léčebném cyklu (7,2% vs. 10%, $p=0,071$, o 34% nižší riziko ve skupině s ocrelizumabem). Ve sledovaném 48týdenním intervalu, který víc reflektuje trvalé postižení, byl

rozdíl v 96. týdnu léčby (0,8% vs. 3,1%, $p=0,001$). Po 6,5letém léčebném cyklu/OLE rok 5 (5,1% vs. 8,3%, $p=0,024$), tj. podíl pacientů, kteří dosáhli EDSS ≥ 6 byl nižší o 46% ve skupině léčené časně ocrelizumabem (Obr. 3).

Bezpečnost léčby

Mezi nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) ocrelizumabu patří reakce spojené s podáváním infuzí, které jsou mírné až středně závažné.

Reakce zahrnují urtikou, pruritus, vyrážku, erytém, zrudnutí, hypotenzi, zvýšenou tep-

lotu, únavu, bolest hlavy, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém. O těchto NÚ víme a dokážeme je redukovat premedikací před podáním samotné infuze ocrelizumabu. Z infekčních komplikací se nejčastěji objevují záněty horních dýchacích cest a močových cest. Závažné infekce se nevyskytují častěji v porovnání s IFN beta-1a. Primární klinická studie naznačila možný vyšší výskyt malignit (zejména karcinomu prsu) oproti komparátoru. Analýza Giovannoniho po 6,5 letech léčby tyto obavy nepotvrdila. Incidence ve studiích je v souladu s očekávanou incidencí malignit v běžné populaci RS. Tato data budou dále pečlivě sledována. Mezi další častěji se vyskytující nežádoucí účinky patří lymfopenie a neutropenie (Giovannoni et al., 2020).

V souhrnu vedla změna léčby z IFN beta-1a na ocrelizumab na počátku OLE fáze k významnému poklesu ARR, který přetrvával po celou dobu extenze (tzn. 6,5 let). Lepších výsledků ve vztahu k CDP a hodnocení soběstačnosti chůze dosáhli nemocní, kterým byla léčba ocrelizumabem zahájena časně (tj. již v rámci studie OPERA I a II). Studie OPERA I a II tudíž prokázaly vysokou účinnost ocrelizumabu v léčbě RR RS s ohledem na redukcii relapsů a disability, to vše při zachování dobrého bezpečnostního profilu, který byl ve shodě s IFNβ 1a.

Závěr

Ocrelizumab rozšířil terapeutické možnosti RR RS a zároveň je prvním lékem určeným pro léčbu PPRS. Výsledky klinických studií OPERA I a OPERA II prokázaly pozitivní efekt ve všech diskutovaných parametrech oproti vysokodávkovanému IFN beta-1a. Nadále je nutné pokračovat ve sledování pacientů léčených OCR k udržení dohledu nad dlouhodobou bezpečností tohoto léku.

LITERATURA

- Giovannoni G, Kappos L, Seze JD, Hauser SL, Overell J, Koenig H, Schneble HM, Prajapati K, Wang Q, Wolinsky JS. Long-term reduction of relapse rate and 48-week confirmed disability progression after 6.5 years of ocrelizumab treatment in patients with RMS. P0216. ECTRIMS. Washington D.C., US 2020.
- 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, Kappos L, for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis.

- NEJM Org., December 21, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglesse M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis the 2013 revision. *Neurology* 2014; 83: 278–286.
- Lycke J. Monoclonal antibody therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: differentiating me-

- chanisms and clinical outcomes. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015; 8(6): 274–293.
- SPC Ocrevus. Dostupné www.sukl.cz, www.sukl.sk.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinschenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 162–173.