

Ocrelizumab – co víme, co můžeme zlepšit nyní a co v budoucnu

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Ocrelizumab, jako monoklonální protilátka proti CD 20 lymfocytům, je jedním ze zástupců vysoce účinné léčby (HET – high efficacy therapy). Změna paradigmatu léčby roztroušené sklerózy z eskalační na indukční strategii (HET jako první léčba) spolu s novými indikačními omezeními úhrady vede k rozšíření spektra pacientů, kterým můžeme tuto léčbu nabídnout již v počátku onemocnění. Více studií potvrdilo, že nasazení HET v časných fázích nemoci zlepšuje u indikovaných pacientů prognózu nejen potlačením zánětlivé aktivity, ale i zpomalením progresu. Zároveň však stále existují otázky ohledně individuální odpovědi pacientů na tuto terapii a možných zejména dlouhodobých nežádoucích účincích. Cílem článku je poskytnout pohled na stávající znalosti, aktuální výzvy a budoucí perspektivy v používání ocrelizumabu.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, monoklonální protilátky proti CD 20 lymfocytům, ocrelizumab.

Ocrelizumab – what we know, what we can improve now, what we can improve in the future

Ocrelizumab, as a monoclonal antibody against CD 20 lymphocytes, is one of the representatives of high efficacy therapy (HET). The paradigm shift in the treatment of multiple sclerosis from an escalation to an induction strategy (HET as first-line therapy), together with new indication restrictions on reimbursement, has led to a broadening of the spectrum of patients to whom we can offer this treatment early in the course of the disease. Multiple studies have confirmed that the use of HET in the early stages of the disease improves the prognosis of indicated patients not only by suppressing inflammatory activity but also by slowing progression. At the same time, however, there are still questions about the individual response of patients to this therapy and the possible long-term side effects in particular. The aim of this article is to provide an insight into the current knowledge, current challenges and future perspectives in the use of ocrelizumab.

Key words: multiple sclerosis, monoclonal antibodies against CD 20 lymphocytes, ocrelizumab.

Co víme nyní

Zařazení ocrelizumabu mezi HET bylo potvrzeno již v roce 2017. Ve studiích OPERA I/II prokázal vyšší potlačení zánětlivé aktivity i progresu oproti interferonu beta-1a (Hauser et al., 2017). Po aplikaci ocrelizumabu dochází k rychlé depleci CD 20 lymfocytů v periferní krvi s detekovatelným počátkem

v řádu několika hodin a k plné depleci dochází u většiny pacientů již ve čtvrtém dnu (Barkof et al., 2019). To se projevuje v rychlém potlačení zánětlivé aktivity – klinické do osmi, rezonanční do čtyř týdnů (Barkof et al., 2019). Dlouhodobou účinnost ocrelizumabu potvrzují devítiletá sledování otevřené fáze studií OPERA I/II – z pacientů, kteří zahájili léčbu

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

A/N

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):53-56
<https://doi.org/10.36290/neu.2024.008>

Článek přijat redakcí: 5. 12. 2023

Článek přijat k publikaci: 30. 1. 2024

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.
martin.elisak@fnmotol.cz

ocrelizumabem bylo 76 % bez relapsu a 89,6 % bez nových T2 lézí, respektive 97,9 % bez T1 gadolinium sytících se lézí (Cerqueira et al., 2023). Obdobné údaje ukazují data z reálné klinické praxe včetně studií s různorodějšími skupinami pacientů, které nebyly v klíčových studiích dostatečně zastoupeny (Montalban et al., 2023).

Kromě nasazení u nově diagnostikovaných pacientů je ocrelizumab jednou z možností v případech, kdy byla neúčinná dosavadní choroba modifikující terapie (DMT – Disease Modifying Therapy). Ve studii CASTING byli analyzováni pacienti, kteří měli aktivní roztroušenou sklerózu (RS) i přes léčbu interferonem beta, dimethyl-fumarátem, fingolimodem, glatiramer-acetátem nebo teriflunomidem. Po dvou letech od přechodu na ocrelizumab bylo bez relapsů 89,8 % a bez MR aktivity 91,5 % pacientů (Vermersch et al., 2022). Nejhorší výsledky byly u pacientů, kteří byli předtím léčeni fingolimodem, což potvrzují i další studie (Pfeuffer et al., 2023). Vyšší míru dosažení NEDA (No Evidence of Disease Activity – koncept sledující stav pacienta s roztroušenou sklerózou, nejnovější NEDA-5 zahrnuje absenci: relapsů, nových lézí na magnetické rezonanci, progresu na EDSS, atrofie mozku a zhoršení výsledků v testech kognitivního funkčního vyšetření) dosahují pacienti s výchozím skóre EDSS < 2,5 a pacienti, kteří byli dosud léčeni pouze jedním DMT než pacienti, kteří mají v anamnéze více zkoušených DMT. Tato sledování zdůrazňují nutnost co nejčasnější eskalace léčby při nedostatečném efektu při zvolení MET (moderate efficacy treatment) jako první léčby a benefit při přechodu na HET v časných stadiích nemoci.

Co můžeme zlepšit nyní

Skutečnost, že včasné zahájení HET zlepšuje prognózu RS, je již dobře známa (He et al., 2020) a byla potvrzena i u ocrelizumabu. Při devítiletém sledování dosáhlo NEDA 25,7 % pacientů, kteří byli první dva roky léčeni interferonem, oproti 48,2 %, kteří byli léčeni od počátku ocrelizumabem (Cerqueira et al., 2023). Při analýze jednotlivých parametrů se pacienti, kteří byli iniciálně léčeni interferonem, po změně na ocrelizumab neliší významně v roční míře relapsů, což prokazuje vysokou

schopnost ocrelizumabu potlačit zánětlivou aktivitu. Již při analýze EDSS ale pozorujeme vyšší hodnoty u pacientů léčených první dva roky interferonem a míra opakované progresy potvrzené 48 týdnů byla u pacientů, kteří byli od počátku léčeni ocrelizumabem, o 27 % nižší oproti pacientům, kteří byli léčeni první dva roky interferonem (Bermel et al., 2023).

V roce 2022 byla tato sledování zohledněna v indikačních omezeních úhrady ocrelizumabu v České republice. Ocrelizumab lze, stejně jako některá další HET (v době přípravy článku ofatumumab a cladribin), nasadit jako první lék u pacientů s aktivní RS se známky nepříznivé prognózy. Byť se jistě nejedná o jediné parametry nepříznivé prognózy, ta je v současné době v indikačních omezeních definována rezonančními kritérii – přítomností T1 gadolinium sytících se léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze.

Pokud je tedy pacient vhodný k léčbě HET a je volen ocrelizumab, limitací není úhrada. S narůstajícím počtem indikovaných pacientů ale může být problém v kapacitě Center pro léčbu roztroušené sklerózy, respektive v infuzních místnostech. Ocrelizumab je v současné době podáván v dávce 600 mg intravenózně v šestiměsíčních cyklech (dávka v rámci prvního cyklu je rozdělena na dvě poloviny aplikované po dvou týdnech). V původních doporučeních vzhledem k možnému výskytu reakcí spojených s infuzí byla celková doba aplikace tři a půl hodiny. K tomuto času je nutné přidat dobu s povinnou premedikací a sledování po infuzi, takže doba pobytu pacienta v místě podání byla pět a půl až šest hodin. V roce 2020 byly publikovány výsledky studie ENSEMBLE PLUS, kdy byla zkrácena doba aplikace ocrelizumabu na dvě hodiny. Výskyt ani závažnost reakcí spojených s infuzí se při rychlejší aplikaci významně neliší a zkrácení doby infuze na dvě hodiny zkracuje celkovou dobu pobytu na pracovišti z 5,5 až 6 hodin na 4 hodiny a může snížit zátěž pacienta i personálu pracoviště (Hartung et al., 2020). V současné době probíhá také studie OCARINA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05232825) porovnávající subkutánní a intravenózní aplikaci ocrelizumabu. Subkutánní aplikace by mohla nejen zvýšit adherenci pacientů zkrácením doby podání, snížit náklady na zdravotnické zařízení a per-

sonál, ale existují i práce na zvířecích modelech, které prokazují vyšší akumulaci ocrelizumabu v uzlinách při subkutánním podání a naznačují tedy i možnou lepší depleci CD 20 lymfocytů v uzlinách (Torres et al., 2022).

V analýze potenciálních prediktorů odpovědi na léčbu byl nižší výchozí EDSS spojen se sníženým rizikem zhoršení postižení, zatímco předchozí expozice DMT byla nezávisle spojena se zvýšeným rizikem aktivity MR a nedosažení NEDA (Cellerino et al., 2021). Tato sledování potvrzují benefit časného zahájení léčby. Menší pokles cytotoxických CD 8 lymfocytů v šestém měsíci sledování byl spojen s přetrvávající zánětlivou aktivitou, což by mohlo naznačovat význam deplece těch T lymfocytů, které exprimují také znak CD 20 v akutním potlačení zánětlivé aktivity.

Co můžeme zlepšit v budoucnu – otázky dalšího výzkumu

Byť je ocrelizumab HET, efekt není i při jeho časném nasazení dostatečný u všech pacientů. 51,8 % pacientů léčených od počátku příznaků ocrelizumabem nedosáhne po devíti letech NEDA (Cerqueira et al., 2023). Právě analýza příčin nedostatečné odpovědi na ocrelizumab může být zásadní. Jedním z nejvíce diskutovaných problémů je nyní takzvaná „doutnající RS“. Jde o komplexní jev, jehož klinickým projevem je často označována progresu nezávislá na aktivitě relapsu (PIRA – Progression Independent of Relapse Activity). Víme, že PIRA je důležitější složkou celkového postižení než zhoršení sdružené s relapsem, a i když méně než u interferonu, lze toto zhoršení pozorovat i u ocrelizumabu – po 22 měsících se objevilo trvalé zhoršení v důsledku relapsu u 2,9 % a PIRA u 17,8 % (Kappos et al., 2020). Jeden z možných přístupů ovlivnění progresu onemocnění naznačuje nedávná práce, která prokázala vyšší přínos léčby ocrelizumabem na progresi invalidity u pacientů s nižší hmotností oproti pacientům s vyšší hmotností, tedy u pacientů vystavených vyšší koncentraci ocrelizumabu v krvi. U pacientů s vyšší koncentrací navíc nebyl prokázán častější výskyt nežádoucích účinků (Hauser et al., 2023). Další příčiny nedostatečné odpovědi na léčbu ocrelizumabem, a to zejména při přetrvávající aktivitě spolu s nedostatečnou deplecí CD 20 lymfocytů (měřenou výskytem

CD 19 lymfocytů v periferní krvi), mohou být odlišný genotyp Fc-gamma receptoru (Anolik et al., 2003) nebo výskyt autoprotilátek proti ocrelizumabu, který byl popsán u maximálně 1 % pacientů (Song et al., 2016). Byť až 5 % pacientů ve studiích fáze III vykazovalo mezi každou dávkou ocrelizumabu v nejméně jednom doplnění známky repopulace CD 19 lymfocytů (> dolní limit normy nebo výchozí hodnota) (Ocrevus – Souhrn údajů o přípravku), není zatím prokázáno, že by tato repopulace byla jasným prediktorem nedostatečné odpovědi na léčbu (Dorcet et al., 2022).

Významná část pacientů léčených ocrelizumabem referuje týdně před dalším cyklem ocrelizumabu akcentaci únavy nebo fluktuující tranzientní příznaky (typicky kognitivní nebo senzorické, méně často porucha rovnováhy a zhoršení hybnosti), které po jeho aplikaci odezní – takzvaný wearing off fenomén. Přestože je referovaný u více než 50 % pacientů, reálný význam ani biologický podklad tohoto jevu není jasný. V nizozemské práci byla jako rizikový faktor rozvoje wearing off fenoménu identifikována vyšší tělesná hmotnost, ale nikoliv infuzní interval, EDSS, aktivita onemocnění, počet CD 19 B buněk nebo sérové hladiny neurofilament. Naopak 37 % pacientů uvedlo příznaky, jako je únava, příznaky podobné chřipce nebo potíže s chůzí, po infuzi. Tyto příznaky začaly bezprostředně nebo v prvním týdnu po infuzi ocrelizumabu a vymizely do dvou týdnů (Toorop et al., 2022). V tomto případě se může jednat o důsledek uvolnění chemokinů při rozpadu lymfocytů. Ve studii SymBOLS používající validované dotazníky, respektive škály Quality of Life in Neurologic Disorders a SymptoMScreen, zůstalo skóre stabilní a významné zhoršení symptomů ke konci cyklu bylo vzácné. Navzdory stabilním výsledkům skóre jednotlivých symptomů

uvedlo subjektivní pocit zhoršení před dalším cyklem 54 % pacientů, což zpochybňuje wearing off fenomén jako fyziologický jev (Kister et al., 2023).

Byť jsou krátkodobé a střednědobé nežádoucí účinky relativně dobře popsány, otázkou dalšího sledování je dlouhodobá bezpečnost při předpokládané depleci CD 20 lymfocytů v řádu několika jednotek až desítek let. Doba léčby a celková dávka monoklonálních protilátek proti CD 20 lymfocytům zvyšuje riziko hypogamaglobulinemie, respektive riziko infekčních komplikací, a hypoteticky i riziko snížení imunitního nádorového dozoru. Jednu z diskutovaných možností snížení rizik představuje personalizovaný interval podávání jednotlivých cyklů. Po přerušení léčby je medián doby do doplnění CD 19 lymfocytů 72 týdnů s širokým rozmezím 27 až 175 týdnů (Ocrevus – Souhrn údajů o přípravku). I po přerušení léčby zůstává radiologická aktivita onemocnění potlačena až 18 měsíců a 12 až 18 měsíců po poslední infuzi 3 cyklů 600 mg ocrelizumabu se zdá být úroveň aktivity onemocnění podobná té, která byla pozorována v otevřených fázích studií po 6 cyklech ocrelizumabu (Baker et al., 2020). Někteří autoři proto navrhují prodloužení intervalu se sledováním repopulace a opakování cyklu až ve chvíli, kdy počet CD 19 lymfocytů vzroste nad 1 % (což zhruba odpovídá 5–30 buňkám/ μ l) nebo dojde k repopulaci paměťových CD 27 lymfocytů (Zecca et al., 2019). Problémem je, že dosud publikované práce monitorující prodloužení intervalu nad šest měsíců mají krátkou dobu sledování a chybí v nich kontrolní skupiny (Kempen et al., 2022). V současné době není také jasné, jaký biomarker použít pro měření přetrvávajícího farmakodynamického účinku ocrelizumabu. Navíc měření hladin lymfocytů v periferní krvi nereflexuje situaci v dalších kompartmentech, jako je lymfatický nebo centrální nervový systém. Právě nedostatečná

deplece CD 20 lymfocytů zejména v centrálním nervovém systému by mohla být jedním z faktorů přetrvávající progresse. Výše zmínovaná sledování (Hauser et al., 2023) naznačují, že vyšší koncentrace ocrelizumabu v krvi vedou ke snížení rizika progresse bez zhoršení bezpečnosti, což vedlo k zahájení studií, které zkoumají vyšší dávky ocrelizumabu u pacientů s relabující remitentní RS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04544436).

Závěr

Postavení ocrelizumabu mezi HET potvrzují studie OPERA i data z klinické praxe, a to i u dosud léčebně naivních pacientů. Při přechodu z jiného DMT se zdá být horší účinek u pacientů léčených fingolimodem oproti ostatním DMT, ale tato sledování bude nutné potvrdit dalšími pracemi. V současné době panuje v odborné veřejnosti konsenzus doporučující u indikovaných pacientů s nepříznivými prognostickými faktory časné nasazení HET. Dostupnost ocrelizumabu jako intravenózního léku zvyšuje prokázaná bezpečnost rychlejší aplikace během 4 hodin včetně premedikace a nezbytné observace po podání a probíhá i studie porovnávající intravenózní a subkutánní podání. Více studií prokazuje benefit co nejčasnějšího nasazení HET, což podtrhuje důležitost neodkládání nasazení této léčby u indikovaných pacientů. Potvrzení lepšího efektu při časných stádiích RS potvrzují snahu o co nejdřívejší diagnostiku a nasazení HET. Zdaleka ne u všech pacientů je ale odpověď na léčbu uspokojivá. Do budoucna bude potřeba analyzovat a lépe pochopit příčiny selhání ocrelizumabu a také určit možnosti personalizace dávky a intervalu pro každého pacienta a potvrdit dlouhodobou bezpečnost deplece CD 20 lymfocytů v jednotlivých skupinách pacientů.

LITERATURA

1. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of FcgammaRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):455–459.
2. Baker PD, Pryce G, James LK, et al. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk:benefit balance in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Dis.* 2020;44:102279.
3. Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS, et al. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;93(19):e1778–e1786.

4. Bermeil R, Hartung HP, Naismith R, et al. Long-Term Efficacy of Ocrelizumab up to 8 Years in RMS Patients in the OPERA Study and Open-Label Extension Using Repeated Event Analysis. Presented at the 2023 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC); May 31–June 3, 2023; Aurora, CO, USA. Available from: <https://medically.genec.com/global/en/unrestricted/neuroscience/CMSC-2023/cm-sc-2023-poster-bermeil-long-term-efficacy-of-ocrelizum.html>.
5. Cerqueira JJ, Berthele A, Cree BAC, et al. Long-Term Treatment With First-Line Ocrelizumab in Patients With Early RMS: 9-Year Follow-Up Data From the OPERA Trial, Presen-

ted at the 75th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), April 22–27, 2023; Boston, MA, USA & Virtual. Oral Presentation number 002 – S4. Available from: https://www.portal.roche.de/content/dam/hcp-portals/germany/documents/hcp-portal/beyond-services/veranstaltungen/multiple-sklerose/aan-2023-ms/2023_Cerqueira_AAN_S46-002_1L_Sub_9Y.pdf.

6. Cellerino M, Boffa G, Lapucci C, et al. Predictors of Ocrelizumab Effectiveness in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2021;18(4):2579–2588.
7. Dorcet G, Migné H, Biotti D, et al. Early B cells repopulation

on in multiple sclerosis patients treated with rituximab is not predictive of a risk of relapse or clinical progression. *J Neurol.* 2022;269(10):5443-5453.

8. Hartung HP, Berger T, Bermel R, et al. Shorter infusion time of ocrelizumab: Results from the randomized, double-blind ENSEMBLE PLUS substudy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102492.

9. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-234.

10. Hauser SL, Bar-Or A, Weber MS, et al. Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Neurol-Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2023;10(2):e200094.

11. He A, Merkel B, Brown JWL, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307-316.

12. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated

Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *Jama Neurol.* 2020;77(9):1132-1140.

13. Kempen ZL van, Hogenboom L, Killestein J. Stable multiple sclerosis patients on anti-CD20 therapy should go on extended interval dosing: NO. *Mult Scler J.* 2022;28(5):693-695.

14. Kister I, Oh C, Douglas EA, et al. No Increase in Symptoms Toward the End of the Ocrelizumab Infusion Cycle in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurol: Clin Pr.* 2023;13(5):e200185.

15. Montalban X, Matthews PM, Simpson A, et al. Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: A systematic review. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(3):302-311.

16. Pfeuffer S, Rolfes L, Ingwersen J, et al. Effect of Previous Disease-Modifying Therapy on Treatment Effectiveness for Patients Treated With Ocrelizumab. *Neurology Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2023;10(3):e200104.

17. Song A, Hendricks R, Chung S, et al. Immunogenicity with Repeated Dosing of Ocrelizumab in Patients with Mul-

tiple Sclerosis (P2.087) *Neurology* Apr 2016, 86 (16 Supplement) P2.087. Available from: https://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P2.087.

18. Toorop AA, Lierop ZYGJ van, Strijbis EMM, et al. The wearing-off phenomenon of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Dis.* 2022;57:103364.

19. Torres J, Roodselaar J, Sealey M, et al. Distribution and Efficacy of Ofatumumab and Ocrelizumab in Humanized CD20 Mice Following Subcutaneous and Intravenous Administration. *Front Immunol.* 2022;13:814064.

20. Vermersch P, Oreja-Guevara C, Siva A, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response to prior disease-modifying therapies: A primary analysis from the phase 3 b CASTING single-arm, open-label trial. *Eur J Neurol.* 2022;29(3):790-801.

21. Zecca C, Bovis F, Novi G, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: a multicentric Italian-Swiss experience. *Mult Scler J.* 2019;26(12):1519-1531.