

# Bezpečnost léčby roztroušené sklerózy z dlouhodobého hlediska ve vztahu k teriflunomidu a alemtuzumabu

**Yvonne Benešová**

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Pohled na terapii roztroušené sklerózy (RS) se v posledních letech podstatně mění. Kromě léků první volby, mezi které řadíme interferony beta, glatiramer acetát a teriflunomid, máme k dispozici řadu nových, velmi účinných léčiv s odlišným mechanismem účinku. Dlouhodobá, více než dvacetiletá klinická data potvrzují, že léčba interferony a glatiramer acetátem je bezpečná a není spojena se závažnými nežádoucími účinky. Určitá část pacientů léčených léky první volby však vykazuje nedostatečnou terapeutickou odpověď. V tomto případě je indikována eskalace léčby. Jako první byl v monoterapii relabující-remitentní (RR) RS v roce 2006 schválen natalizumab, dále fingolimod, dimethyl-fumarát, alemtuzumab, ocrelizumab a cladribin. S nástupem těchto vysoce účinných léčiv se v současné době do popředí dostává otázka nového paradigmatu léčby a použití těchto léků již v první linii – hovoříme o imunorekonstituční léčbě (immune reconstitution therapy). Terapie je bohužel provázena mnoha nežádoucími, potenciálně závažnými účinky v souvislosti s dlouhodobým ovlivněním imunitního systému, imunodeplecí a/nebo jinými závažnými nežádoucími účinky. Volbu léčby u každého jednotlivého pacienta proto musíme individuálně posoudit s přihlédnutím k efektivitě vedoucí ke snížení aktivity nemoci, toleranci, adherenci, ovlivnění imunitního systému a bezpečnosti z krátkodobého i dlouhodobého hlediska. V léčebném plánu musí být vždy zohledněn přínos a potenciální rizika terapie.

**Klíčová slova:** léky modifikující průběh onemocnění, efektivita léčby, bezpečnostní profil, roztroušená skleróza.

## Safety of multiple sclerosis treatment in the long term in relation to teriflunomide and alemtuzumab

The view of multiple sclerosis (MS) treatment has changed substantially in the recent years. In addition to first-choice drugs that include interferons beta, glatiramer acetate, and teriflunomide, a number of novel, very effective agents with a different mechanism of action are available. Long-term clinical data of more than 20 years confirm that treatment with interferons and glatiramer acetate is safe and not associated with serious adverse effects. However, a certain proportion of patients treated with first-choice drugs exhibit an insufficient therapeutic response. In such a case, treatment escalation is indicated. The first drug to have been approved for monotherapy of relapsing-remitting MS was natalizumab in 2006, followed by fingolimod, dimethyl fumarate, alemtuzumab, ocrelizumab, and cladribine. With the advent of these highly effective drugs, the question currently arises of a new treatment paradigm and the use of these drugs in the first line already – this is referred to as immune reconstitution therapy. Unfortunately, the treatment is accompanied by numerous adverse, potentially severe effects associated with a long-term interference of the immune system, immune depletion, and/or other serious adverse effects. As a result, the choice of treatment in every single patient must be assessed individually taking into account the efficacy leading to decreased disease activity, tolerance, adherence, interference of the immune system, and safety in both the long and short term. The treatment plan must always take into consideration the benefit and potential risks of treatment.

**Key words:** disease-modifying drugs; treatment efficacy; safety profile; multiple sclerosis.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) mozkomíšní je chronické, autoimunitní, demyelinizační, neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Dochází ke ztrátě myelinu v zánětlivých ložiscích bílé hmoty CNS a současně již od počátku také k axonálnímu poškození (1). Postihuje zejména mladé jedince ve věku od 20 do 40 let a je častou příčinou závažného neurologického poškození.

Jedná se o komplexní onemocnění, v jehož patogenetice se podílí několik různých procesů, které nejsou u jednotlivých nemocných shodně vyjádřeny, proto je klinický obraz, prognóza nemoci a odpovídatost na terapii rozdílná (1). Zánětlivé poškození CNS, aktivace a klonální proliferace autoagresivních CD4+ T-lymfocytů, cytotoxických CD8+ T-lymfocytů, B-lymfocytů, které se transformují v plazmatické buňky a produkce protilátek, je považováno za klíčové pro aktivitu onemocnění a formaci akutních lézí. Dalším velmi významným faktorem, podmiňujícím rozvoj a progresi onemocnění je porušení hemato-encefalické bariéry, umožňující přestup zánětlivých buněk do CNS, kde dochází k jejich další klonální proliferaci (2). V ložisku zánětu dochází k rozpadu myelinu a poškození axonů. Těchto poznatků je využíváno ve vývoji nových léčiv, které jsou svým mechanismem účinku zaměřeny na výše uvedené klíčové procesy. V uplynulém desetiletí byla Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, EMA) a americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) schválena řada nových vysoce účinných léků modifikujících průběh onemocnění (disease modifying drugs, DMD) a výrazně se zlepšila dlouhodobá prognóza nemocných.

Současně se změnila také požadavky na posouzení účinnosti terapie. Zásadním cílem v léčbě nemocných s relabující-remitentní (RR) RS je dosažení absence nejen klinické, ale i radiologické aktivity a progresie onemocnění „no evidence of disease activity“ (NEDA-3). Do tohoto ukazatele je zahrnuta klinická aktivita (žádne relapsy či progresie disability) a absence aktivity na magnetické rezonanci (MR) (nové či zvětšující se T2 léze nebo léze sytící se gadoliniem) (3). NEDA-4 a NEDA-5 pak zohledňuje také stupeň atrofie mozku a/nebo přítomnost lehkých řetězců neurofilament v mozkomíšním moku (4).

Mezi léky první volby řadíme interferon beta-1a (Rebif®, Avonex®, Plegridy®), beta-1b

(Betaferon®), glatiramer acetát (Copaxone®) a teriflunomid (Aubagio®). Tato léčiva jsou v současné době schválena pro dlouhodobou léčbu modifikující průběh onemocnění u RR RS nebo pro léčbu po prodělaném klinicky izolovaném syndromu (CIS). Mají zejména protizánětlivý, imunomodulační efekt, snižují frekvenci a závažnost atak asi o 30–40 % ve srovnání s placebem, zpomalují progresi onemocnění a rozvoj nových lézí na MR mozku a míchy. U nemocných, kteří vykazují přetrvávající aktivitu choroby, je indikována eskalace léčby na léky druhé linie. Sem řadíme perorálně podávaný dimethyl fumarát (Tecfidera®), fingolimod (Gilenya®), cladribin (Mavenclad®) a monoklonální protilátky Natalizumab (Tysabri®), ocrelizumab (Ocrevus®) a alemtuzumab (Lemtrada®). Jedná se o takzvanou sekvenční terapii RS (5).

V současné době se začíná uplatňovat nový pohled na terapii RR RS a využití těchto nových, vysoce účinných léků navozujících imunodepleci již v první linii. Hovoříme o imunorekonstituční léčbě (immune reconstitution therapy, IRT), tzv. převrácení pyramidu (4). Podání těchto velmi účinných léčiv je bohužel komplikováno mnoha nežádoucími, potenciálně závažnými účinky, mezi které patří dlouhodobá lymfopenie, sekundární autoimunita, oportunní infekce včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), sekundární malignity či snížení protilátkové odpovídatosti na očkování a další (4).

Podání každého jednotlivého preparátu a následná monitorace v průběhu léčby vyžaduje podrobnou znalost mechanismu jeho působení, spektra vedlejších účinků s přihlédnutím ke klinickému stavu, komorbiditám, věku pacienta, souběžné medikaci, plánování gravidity atd. (6). Proto se „optimální volba“ léčiva pro jednotlivé pacienty s ohledem na účinnost, jeho sledování a profil nežádoucích účinků stává stále komplikovanější. Navíc, dvouletá data současně prováděných klinických studií jsou nedostatečně dlouhá z hlediska posouzení rizika aktivace některých latentních infekcí, např. PML, zvýšeného rizika rozvoje malignity, kardiovaskulárních onemocnění, infuzní reakce, rizika pro plod a další.

Nežádoucí účinky, bezpečnostní rizika a kontraindikace jednotlivých DMD preparátů jsou uvedeny v tabulce 1 (5).

Ovlivnění imunitního systému jednotlivými DMD a jeho reverzibilita jsou uvedeny v tabulce 2 (5).

## Teriflunomid

Teriflunomid (Aubagio®) je aktivní metabolit leflunomidu, který byl FDA schválen v terapii revmatoidní artritidy již v roce 1998. Má cytostatický efekt, inhibuje proliferaci aktivovaných T a B lymfocytů interakcí s replikací deoxyribonukleové kyseliny. Jedná se o selektivní a reverzibilní inhibitor mitochondriálního enzymu dihydroorotát dehydrogenázy, blokuje de novo syntézu pirimidinu. V experimentálních modelech autoimunitní encefalomyelitidy bylo prokázáno také snížení produkce interferonu gamma či zvýšení sekrece protizánětlivých cytokinů, například IL10. Ve III. fázi dvouleté, placebem kontrolované klinické studie s teriflunomidem (TEMSo), podávaným perorálně pacientům s RR RS, SP RS a progredující-relabující RS byl prokázán signifikantní klinický i radiologický efekt (8). Ve III. fázi studie TOWER (Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis), byl prokázán signifikantní 32–36% klinický efekt, 80% snížení lézí sytících se gadoliniem, 77% snížení objemu T2 lézí na MR mozku a pokles lymfocytů přibližně o 15 % (9). Výskyt infekcí byl srovnatelný mezi pacienty léčenými teriflunomidem a placebem v obou studiích (8). Ve studii TOWER, srovnávající dávku 7 mg a 14 mg teriflunomidu s placebem byl prokázán lepší klinický efekt vyšší dávky s obdobnou frekvencí výskytu nežádoucích účinků, jako v předchozích studiích (9). Klinická i radiologická účinnost byla potvrzena také v několika následných dlouhodobých observačních studiích, trvajících 6, 9 a 13 let (10) a také v klinické praxi Teri-PRO study (11).

## Nežádoucí účinky

Teriflunomid je metabolizován v játrech a může navodit významné zvýšení jaterních transamináz v prvních měsících od zahájení léčby (8, 9). Byly popsány i případy zvýšení pankreatických enzymů a častější výskyt hypertenze či alopecie. Během postmarketingové studie byl zaznamenán ojedinělý případ toxické epidermální nekrolýzy a intersticiální plicní choroby. V předklinických experimentech byl teriflunomid embryotoxický, u lidí nebyl hlášen žádný

**Tab. 1.** Souhrn běžných nežádoucích účinků, bezpečnostních rizik a kontraindikací jednotlivých DMD preparátů\* (5)

DMD	Běžné nežádoucí účinky	Bezpečnostní rizika	Kontraindikace
<b>IFN beta-1b s.c. (Betaferon; Extavia)</b> <b>IFN beta-1a i.m. (Avonex)</b> <b>IFN beta-1a s.c. (Rebif)</b> <b>Peginterferon beta-1a s.c. (Plegridy)</b>	Reakce v místě vpichu, lymfopenie, flu-like symptomy, myalgie, leukopenie (asymptomatická), neutropenie, zvýšení jaterních enzymů, bolesti hlavy, hypertonie, bolest, vyrážka, insomnie, abdominální bolest, astenie, deprese, hematologické abnormality, artralgie	Jaterní poškození, anafylaxe, deprese (a suicidální sklony), nekrózy v místě vpichu, měštnavé srdeční selhání, leukopenická trombotická mikroangiopatie, flu-like symptomy, záchvaty, autoimunitní onemocnění, snížené hodnoty periferního krevního obrazu	Těhotenství (zvýšené riziko spontánních potratů) a kojení, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
<b>Glatiramer acetát (Copaxone)</b>	Reakce v místě vpichu, reakce po aplikaci (vasodilace, zarudnutí, dušnost, bolest na hrudi během několika minut)	Kožní nekrózy	Použití během těhotenství pouze pokud je to nezbytně nutné, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
<b>Teriflunomid (Aubagio)</b>	Bolest hlavy, diarreha, nauzea, alopecie, zvýšené hladiny ALT	Jaterní poškození, teratogenita (vyžaduje zrychlenou eliminační proceduru), účinky na kostní dřeň, potenciální imunosuprese, infekce, periferní neuropatie, kožní nežádoucí účinky včetně Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy (Lyellova syndromu), zvýšení krevního tlaku, vliv na respirační trakt (intersticiální plicní onemocnění), pankreatitida, trombocytopenie	Těžké jaterní poškození, těhotenství a kojení, těžká imunodeficiencie, významné poškození kostní dřeně, těžká aktivní infekce, těžké renální poškození s nutností dialýzy, hypoproteinemie (v důsledku vysoké vazby na plazmatické proteiny), současná léčba leflunomidem, hypersenzitivita na léčivou látku, leflunomid nebo na kteroukoli pomocnou látku
<b>Dimethyl fumarát (Tecfidera)</b>	Zarudnutí, bolest břicha, diarreha, nauzea (obvykle odeznívá do 3 měsíců)	Anafylaxe a angioedém, PML, lymfopenie	Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těhotenství a kojení
<b>Fingolimod (Gilenya)</b>	Bolesti hlavy, elevace jaterních transamináz, diarreha, kašel, chřipka, sinusitida, infekce, bolesti zad, abdominální bolest, bolest končetin	Asystolie a náhlá smrt, infekce (včetně infekce virem herpes simplex a kryptokokové infekce), PML, makulární edém, syndrom zadní reverzibilní encefalopatie, respirační účinky, jaterní poškození, teratogenita, zvýšení krevního tlaku, basaliom	Současný infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, mrtvice, transientní ischemická ataka, nekompensované srdeční selhání s hospitalizací nebo srdeční selhání třídy III/IV, anamnéza AV blokády 2. stupně Mobitz 2 nebo 3. stupně nebo sick sinus syndrom, pokud pacient nemá kardiostimulátor, výchozí QTc interval $\geq 500$ ms, známý syndrom imunodeficiencie, aktivní infekce, terapie antiarytmiky třídy IA nebo třídy III, aktivní onkologické onemocnění, těžké jaterní poškození, těhotenství a kojení, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
<b>Natalizumab (Tysabri)</b>	Bolesti hlavy, únava, artralgie, infekce močového traktu, infekce dolních cest dýchacích, gastroenteritida, vaginitida, deprese, bolesti končetin, abdominální dyskomfort, diarreha, vyrážka	PML, hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe), imunosuprese/infekce (včetně herpes simplex virus, meningitidy, a virové hepatitidy B s akutním, fatálním jaterním poškozením), jaterní poškození	Pacient, který má nebo měl PML, pacient s rizikem oportunní infekce, současná terapie beta IFN nebo glatiramer acetátem, známé aktivní onkologické onemocnění (mimo kožního basaliomu), hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
<b>Alemtuzumab (Lemtrada)</b>	Vyrážka, bolesti hlavy, pyrexie, nasopharyngitida, nauzea, vomiting, infekce (močového traktu, horních cest dýchacích, virové včetně herpetických, mykotických), únava, insomnie, urticaria, pruritus, poruchy štítné žlázy, artralgie, bolesti končetin, bolesti zad, oropharyngeální bolest, abdominální bolest, diarreha, sinusitida, parestzie, závratě, flushing	Infuzní reakce a anafylaxe (včetně bradykardie), autoimunitní onemocnění štítné žlázy a další autoimunitní cytopenie, glomerulonefritida (Goodpastureova choroba), malignity (rakovina štítné žlázy, melanom a lymfoproliferativní onemocnění), infekce (včetně oportunních, které způsobují herpes simplex virus, lidský papilloma virus, mykotické infekce, listerie a nocardiosis)	HIV infekce, těhotenství a kojení, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
<b>Ocrelizumab (Ocrevus)</b>	Infuzní reakce, infekce horních dýchacích cest, influenza, gastroenteritida	Infuzní reakce a anafylaxe, závažné infekce, herpes zoster, neoplasmata	Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, současná aktivní infekce (hepatitida B), pacienti v závažném imunokompromitovaném stavu, známé aktivní maligní onemocnění, těhotenství a kojení

<b>Cladribine (Mavenclad)</b>	Labiální herpes, lymfopenie, snížení počtu neutrofilů, vyrážka, alopecie	Lymfopenie stupně 3 nebo 4, herpes zoster, mohou být aktivovány latentní infekce včetně TBC	Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, infekce virem HIV, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), imunokompromitovaní pacienti, aktivní malignita, středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin, těhotenství a kojení
-------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ALT – alaninaminotransferáza; AV – atrioventrikulární; DMD – disease modifying drugs; HIV – lidská imunodeficeience; IFN – interferon; i.m. intramuskulárně; PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie; s.c. – subkutánně

\* Úplný výčet kontraindikací a nežádoucích účinků je uveden v SPC jednotlivých léčivých přípravků.

nárůst malformací nebo potrat (12). Ostatní nežádoucí účinky se vyskytly v obou skupinách se stejnou frekvencí. Jednalo se zejména o nauzeu, průjem, bolesti zad či neoplazmata.

Bylo však popsáno několik případů vzácných oportunních infekcí, například sepse navozená Klebsiellou, střední tuberkulóza či gramnegativní sepe. Byly také hlášeny případy významné neutropenie pod 900/ml (13). Tito pacienti se zvýšenou vnímavostí k teriflunomidu mohou být tedy ohroženi těžkými infekty. Dosud byly hlášeny dva případy PML, u jednoho pacienta léčeného pro revmatoidní arthritid leflunomidem a u jednoho pacienta léčeného po dobu 2,5 měsíců teriflunomidem v návaznosti na ukončení léčby natalizumabem (14).

Teriflunomid a leflunomid ovlivňují řadu enzymů, např. cytochrom P450 (CYP), substráty organického aniontového transportéru 3 (OAT3) a cancer resistant protein (BCRP), podílejících se na metabolismu některých léků. Proto je doporučována opatrnost v kombinaci s léčbou methotrexátem, rosuvastatinem, případně warfarinem.

Teriflunomid je kontraindikován u pacientů trpících závažnými aktivními nebo chronickými infekcemi, např. HIV, hepatitidou B, C, tuberkulózou, závažným onemocněním jater a ledvin. Před zahájením léčby je nutné vyloučit tyto aktivní nebo chronické infekce. Během léčby by měly být pravidelně monitorovány jaterní enzymy, diferenciální krevní obraz a krevní tlak. Pokud dojde k více než trojnásobnému zvýšení jaterních enzymů, léčba by měla být ukončena a teriflunomid by měl být aktivně eliminován.

V průběhu terapie teriflunomidem nesmíme očkovat živými, oslabenými vakcínami, inaktivované vakcíny lze aplikovat. Ženy nesmí v průběhu terapie otěhotnět a musí být řádně poučeny stran antikoncepce. V případě plánovaného těhotenství léčbu teriflunomidem ukončujeme a podáváme cholestyramin nebo aktivní uhlí k vyloučení léku z organismu.

**Tab. 2.** Ovlivnění imunitního systému DMD a jeho reverzibilita (5)

DMD	Effekt na imunitní buňky a mediátory	Doba nutná k rekonstituci imunity po vysazení
<b>IFN beta-1b (Betaferon; Extavia)</b> <b>IFN beta-1a (Avonex)</b> <b>IFN beta-1a (Rebif)</b> <b>Peginterferon beta-1a (Plegridy)</b>	Redukce migrace imunitních buněk přes HEB, redukce produkce prozánětlivých cytokinů a indukce protizánětlivých	Effekt trvá 5x polochasu eliminace ze séra
<b>Glatiramer acetát (Copaxone)</b>	Protektce neuronů ochranou myelinu, zvyšuje produkci protizánětlivých cytokinů a redukuje prozánětlivé cytokiny	Effekt trvá 5x polochasu eliminace ze séra
<b>Teriflunomid (Aubagio)</b>	Redukce Neu a Ly o 15 %, se zachováním normálního počtu	Neznáme; redukce leukocytů může být spojena se supresí kostní dřeně
<b>Dimethyl fumarát (Tecfidera)</b>	Celkový počet lymfocytů snížen o 30 % v průběhu 1. roku a zůstává stabilní na dolní hranici normy (př. $0,91 \times 10^9/l$ ), 6 % má počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$	> 4 týdny pro vzestup lymfocytů, ale nevrací se vstupní hodnoty
<b>Fingolimod (Gilenya)</b>	Na dávce závislá redukce periferních lymfocytů na 20–30 % vstupních hodnot Lymfopenie se vyskytla u 7 % léčených v základních studiích	≤ 2 měsíce k návratu na původní hodnoty; průměrný počet lymfocytů 80 % základních hodnot po 3 měs. od vysazení
<b>Natalizumab (Tysabri)</b>	Zvyšuje počet cirkulujících leukocytů (lymphocytů, monocytů, basofilů a eosinofilů). Natalizumab neovlivňuje počet cirkulujících neutrofilů	≤ 16 týdnů k návratu na původní hodnoty
<b>Alemtuzumab (Lemtrada)</b>	Rychlé snížení počtu T a B cirkulujících lymfocytů s nejnižší hodnotou během dnů po podání léku	Lymfocyty se obnovují po 8 měsících, ale T buňky potřebují více než rok k úplné rekonstituci, často se nevrací na vstupní hodnoty
<b>Ocrelizumab (Ocrevus)</b>	Rychlá deplece CD19+ B-buněk v krvi od 14 dnů po podání léku Postihuje pre-B buňky, paměťové B-buňky Kmenové a plazmatické buňky nejsou postiženy	Medián doby byl 72 týdnů (rozsah 27–175 týdnů) V průběhu 2,5 roku se počet B-buněk zvýšil buď na výchozí hodnotu nebo na LLN u 90 % pacientů
<b>Cladribine (Mavenclad)</b>	Rychlé snížení hladiny cirkulujících CD4+ a CD8+ T buněk CD8+ T buňky vykazují méně výrazné snížení a rychlejší zotavení než CD4+ T buňky, snižuje počet CD19+ B buněk a počet CD16+/CD56+ přirozených zabíječů, které se také zotavují rychleji než CD4+ T buňky	Přibližně 30 týdnů Po přibližně 90 týdnech se počet lymfocytů zvýšil na LLN u více než 75 % pacientů

DMD – disease modifying drugs; s.c. – subkutánně; i.m. – intramuskulárně; IFN – interferon.

## Závěr

Teriflunomid je účinný DMD lék první volby u pacientů s CIS nebo RR RS. Bylo prokázáno signifikantní ovlivnění klinické i radiologické aktivity oproti placebo u RR RS ve

studiích TEMSO a TOWER a následně i v klinické praxi (Teri-PRO studie). Vzhledem k profilu nežádoucích účinků je kontraindikován u pacientů trpících závažnými aktivními nebo chronickými infekcemi, např. hepatitidou B, C,



tuberkulózou, HIV či závažným onemocněním jater a ledvin.

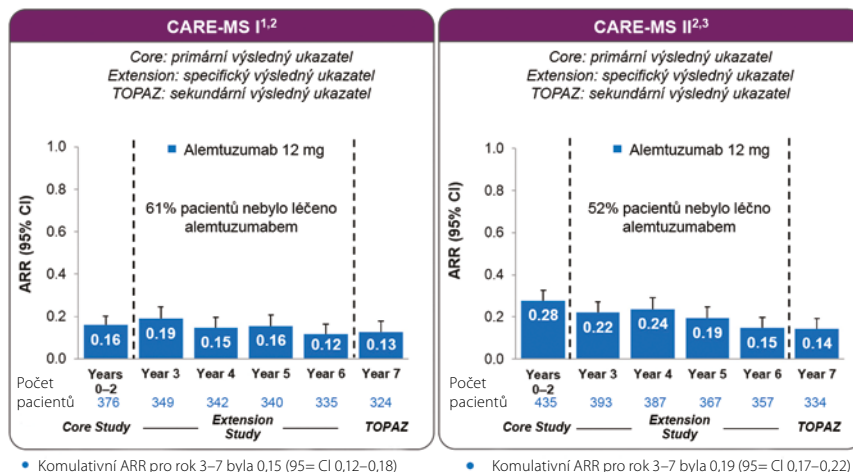
## Alemtuzumab

Alemtuzumab (LEMTADA®) je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka, která je specifická pro povrchový glykoprotein CD52. Je exprimován na T-lymfocytech (CD3), B-lymfocytech (CD19), v menší míře také na makrofázích, monocitech a eozinofilních granulocytech. Expres tohoto povrchového znaku není vyjádřena na hematopoetických prekurzorových buňkách kostní dřeně, čímž je umožněna rekonstituce lymfocytů po terapii alemtuzumabem (15). Po navázání na buněčný povrch T-lymfocytů a B-lymfocytů dochází k jejich cytolyze, která je spojena s cytokinovou reakcí, chřipkovými příznaky, vyrážkou a změnami krevního tlaku (16). Cirkulující lymfocyty jsou více postiženy než lymfocyty v lymfatických uzlinách, slezině a kostní dřeni. Jedná se o selektivní, dlouhodobě trvající imunoablaci (16).

Po podání protilátky dochází k rychlému, dlouhodobému snížení počtu monocytů a B-lymfocytů, trvající asi tři měsíce, úbytku T-lymfocytů trvající až 61 měsíců a ke snížení prozánětlivých cytokinů. Nejdříve dochází k rekonstituci B-lymfocytů, poté T-lymfocytů. Převažují T-regulační CD4+ buňky (Treg) a bylo zjištěno také zvýšení T-paměťových buněk (16). Ve studii s revmatoidní artritidou byly prokázány změny složení imunitních buněk až 20 let po posledním podání alemtuzumabu (17).

Alemtuzumab byl původně schválen v léčbě chronické lymfatické leukemie, jiných autoimunitních chorob a u orgánových transplantací. První klinické studie s alemtuzumabem u RS byly provedeny v devadesátých letech minulého století. Prokázaly snížení incidence aktivních lézí na MR mozku ve skupině sedmi pacientů (18). Poté byly provedeny tři klinické studie porovnávající účinnost alemtuzumabu s aktivním komparátorem interferonem beta-1a v dávce 44 µg s.c. třikrát týdně. 36měsíční studie fáze II (CAMMS23), do které bylo zařazeno 334 nemocných s RR RS a dvě dvouleté studie fáze III (CARE-MS I a II) u RR RS (19, 20, 21). Do studií CAMMS23 a CARE-MS I byli zařazeni naivní pacienti, ve studii CARE-MS II byli naopak sledováni nemocní, u kterých nebyla předchozí léčba DMD účinná a prodělali alespoň jednu ataku. Z výsledků studie CAMMS23 vyplynulo 74% snížení (annualized relapse rate, ARR) u pacientů léčených alemtuzumabem ve srovnání s interfero-

**Obr. 1.** Roční počet relapsů po dobu 7 let u pacientů, kteří užívali alemtuzumab v dávce 12 mg – studie CARE-MS Core Studies



CI=confidence interval

1. Coles AJ et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P1188; 2. Data on file, Genzyme Corporation; 3. Singer BV et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P736.

ARR – roční četnost relapsů, annualized relapse rate; CI – interval spolehlivosti, confidence interval

Zdroj: upraveno podle Coles AJ, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P1188; 2. Data on file, Genzyme Corporation; 3. Singer BV, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P736.

nem, snížení nárůstu invalidity o 9 % vs. 26 % ( $p < 0,001$ ), signifikantní snížení počtu T2 lézí, které přetrvávalo 24 měsíců ( $p < 0,005$ ), a signifikantní snížení mozkové atrofie (19). Do studie CARE-MS I bylo zařazeno 376 nemocných, do CARE-MS II pak 435 nemocných (20, 21). Primárními cílovými ukazateli studií bylo snížení ARR a setrvalého nárůstu invalidity (sustained accumulation of disability, SAD). Byl hodnocen vliv na stupeň invalidity měřený Expanded Disability Status Scale (EDSS) a sledován počet nových nebo zvětšených T2 hyperintenzních lézí na MR mozku, množství lézí sytících se gadoliniem a stupeň mozkové atrofie.

Ve studii CARE-MS I došlo ke snížení ARR o 55 %, k trvalému nárůstu invalidity došlo u 8 % léčených alemtuzumabem vs. 11 % pacientů léčených interferonem ( $p = 0,22$ ). Ve studii CARE-MS II došlo ke snížení ARR o 49 %, k trvalému nárůstu invalidity došlo u 13 % léčených alemtuzumabem vs. 20 % léčených interferonem ( $p = 0,008$ ). Pokud se týká radiologických parametrů, ve studii CARE-MS I došlo ve 24. měsíci u pacientů léčených alemtuzumabem ve srovnání s pacienty léčenými interferonem ke snížení podílu nemocných s novými nebo zvětšujícími se T2 hyperintenzními a gadolinium vychytávajícími lézemi i ke zpomalení progresu mozkové atrofie asi o 40 % (20). Ve studii CARE-MS II bylo dosaženo obdobných výsledků (21).

Pokračující pětileté studie CARE-MS I a CARE-MS II potvrzují velmi vysokou účinnost alemtuzumabu. Většina pacientů splňovala NEDA v letech 3, 4 a 5 (61,7 %, 60,2 % a 62,4 %), přetrvával nízký

ARR ve 3. až 5. roce (0,19; 0,14; 0,15), u 80 % pacientů nedošlo v uvedeném pětiletém období k trvalému nárůstu invalidity a u 68,5 % nebylo potřeba podat další puls léčby. V sedmileté otevřené fázi klinických studií CARE-MS I, do které bylo zařazeno 321 pacientů, i CARE-MS II, do které bylo zařazeno 336 nemocných, byla také potvrzena významná účinnost terapie (obr. 1). U 61 %, resp. 52 % pacientů nebylo potřeba podat další puls léčby (22).

Závěrem lze říci, že výsledky III. fáze i otevřené fáze obou klinických studií srovnávajících účinek interferonu beta-1a v dávce 44 µg s.c. třikrát týdně a alemtuzumabu u pacientů s RR RS prokazují vyšší účinnost alemtuzumabu. Došlo k signifikantnímu snížení frekvence ARR, počtu nových a sytících se lézí na MR mozku a snížení progresu atrofie. U většiny nemocných nedošlo k trvalému nárůstu invalidity ve srovnání s interferonem beta-1a.

## Nežádoucí účinky léčby

Léčba alemtuzumabem je bohužel spojena se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří infuzní reakce, infekce a získaná autoimunitní onemocnění (acquired autoimmune disease, AID) (19, 20, 21) (Tab. 3, 4).

## Infuzní reakce

Alemtuzumab se podává intravenózní infuzí v dávce 12 mg/den pět po sobě následujících dnů a po 12 měsících v dalším třídním cyklu. Po podání bylo pozorováno zvýšení tumor ne-

krotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukinu 6 (IL-6) a interferonu gama (IFN- $\gamma$ ), provázející lymfodepleci. Následkem uvolnění cytokinů během infuze byla u většiny pacientů v klinických studiích popsána lehká až středně závažná infuzní reakce (23). Nejčastěji se jednalo o bolest hlavy, vyrážku, pyrexii, nauzeu, kopřivku, pruritus, insomnii, třesavku, zrudnutí, únavu, dyspnoi, tachykardii, bradykardii, dyspepsii, závratě. Z tohoto důvodu je doporučováno podání methylprednisolonu první tři dny léčebného cyklu, podáváme antipyretika a antihistaminika. K závažným nežádoucím účinkům došlo u 3 % pacientů (18). Klinická manifestace anafylaxe byla hlášena ojediněle. V průběhu aplikace alemtuzumabu je nutné pečlivě monitorovat vitální funkce. Při klinicky významných změnách musí být podání léku přerušeno a nemocný dále došetřen.

## Infekce

Ve studiích CARE-MS bylo přítomno asi 70 % mírných až středně těžkých infekcí v porovnání s interferonem, kde se vyskytly u 45–66 % pacientů. Nejčastěji se jednalo o infekce horních a dolních dýchacích cest, uroinfekce, herpetické infekce včetně herpes zoster, orální kandidózu, chřipku, otitidu, genitální herpes. Byly popsány také některé atypické infekce, např. aktivace latentní TBC, spirochetové infekce (21, 24). V nezaslepených studiích se pak vyskytla listeriová meningitida, která byla popsána i ve studii CAMMS223, dále pyogenní granulom, gingivitida, cholecystitis, atypická pneumonie, reaktivace cytomegalové infekce. Jejich frekvence je však relativně nízká (25). Bylo také popsáno několik případů PML u pacientů s lymfomem léčenými chemoterapií (6).

Před zahájením léčby by měly být vyšetřeny protilátky proti viru varicella zoster. Pokud nemocný neštovice neprodělal, měl by být očkován. Vzhledem k vyšší incidenci herpetických infekcí se doporučuje během léčby a následující měsíc podávat acyklovir v dávce 200 mg dvakrát denně perorálně. Před léčbou musí být vyloučeny také aktivní chronické infekce, zejména tuberkulóza, syfilis, HIV, hepatitida B, C. Nejsou údaje o bezpečnosti živých vakcín po léčbě. Proto je doporučováno, aby byli nemocní imunizováni více než šest týdnů před zahájením léčby a následně by již neměli být očkováni živými vakcínami. Pacienti by

**Tab. 3.** CARE-MS I Core/Extension/TOPAZ. Celková incidence nežádoucích účinků při léčbě alemtuzumabem v dávce 12 mg

Celková incidence nežádoucích účinků										
	Alemtuzumab 12 mg							EAIR (per 100 patient-years)		
	Incidence, %									
	R1 (N=376)	R2 (N=376)	R3 (N=360)	R4 (N=344)	R5 (N=340)	R6 (N=335)	R7 (N=321)	R0-2 (N=376)	R3-7 (N=360)	R0-7 (N=376)
Nežádoucí účinky celkem	93.6	84.0	75.8	73.8	69.4	63.0	56.7	679.7	112.1	441.8
Závažné nežádoucí účinky	12.0	8.2	10.8	8.7	5.0	4.2	5.9	10.4	5.9	7.0
Nežádoucí účinky kromě Ir-AE	78.2	75.3	75.0	73.3	68.8	62.7	56.1	168.2	108.3	133.1
Infekce	56.1	47.3	46.1	41.0	40.0	35.5	30.8	67.9	36.3	43.4
Závažné infekce	1.6	0.3	1.7	0.9	0.6	0.6	0.9	0.9	0.8	0.9
Autoimunitní nežádoucí účinky										
Nežádoucí thyroideální účinky	6.4	9.6	15.0	7.8	3.5	3.0	1.6	8.6	8.4	9.8
Závažné nežádoucí thyroideální účinky	0.5	0.8	3.9	0.3	0.9	0	0	0.7	1.1	1.0
ITP	0.3	0.5	0	0.3	0	0.3	0	0.4	0.1	0.2
Nefropatie	0	0	0.3	0	0	0	0	0	0.1	0
Malignity	0.3	0.3	0.3	0.3	0.9	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3

EAIR – exposure-adjusted incidence rate; Ir-AE – imunitně podmíněné nežádoucí účinky, immune-related adverse events; ITP – idiopatická trombocytopenická purpura

Zdroj: upraveno podle Coles AJ, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P1188

**Tab. 4.** CARE-MS II Core/Extension/TOPAZ. Celková incidence nežádoucích účinků při léčbě alemtuzumabem v dávce 12 mg

Celková incidence nežádoucích účinků										
	Alemtuzumab 12 mg							EAIR (per 100 patient-years)		
	Incidence, %									
	R1 (N=435)	R2 (N=434)	R3 (N=412)	R4 (N=387)	R5 (N=367)	R6 (N=357)	R7 (N=336)	R0-2 (N=435)	R3-7 (N=412)	R0-7 (N=435)
Nežádoucí účinky celkem	94.7	92.6	83.3	81.4	79.8	77.0	62.2	871.4	179.8	673.0
Závažné nežádoucí účinky	12.6	9.9	10.2	14.5	10.4	9.0	9.5	11.1	9.7	9.3
Nežádoucí účinky kromě Ir-AE	85.7	87.3	83.0	80.6	79.8	75.9	61.3	252.5	176.0	204.1
Infekce	63.2	61.8	50.0	50.6	44.7	43.7	34.2	89.0	45.8	58.5
Závažné infekce	2.1	1.8	1.2	2.3	1.9	1.7	3.3	1.9	1.8	1.7
Autoimunitní nežádoucí účinky										
Nežádoucí thyroideální účinky	5.1	8.8	17.2	5.4	3.3	4.2	2.4	7.3	9.3	9.6
Závažné nežádoucí thyroideální účinky	0	0.5	3.2	1.3	0	0.3	0.3	0.2	1.2	0.9
ITP	0.2	0.7	0.5	1.8	0.3	0.6	0	0.5	0.7	0.6
Nefropatie	0	0.2	0	0	0	0	0.3	0.1	0.1	0.1
Malignity	0	0.5	0.5	0	0	0.6	0.3	0.2	0.2	0.2

EAIR – exposure adjusted incidence rate; Ir-AE – imunitně podmíněné nežádoucí účinky, immune-related adverse events; ITP – idiopatická trombocytopenická purpura

Zdroj: upraveno podle Singer B, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P736.

neměli jíst potraviny potenciálně obsahující listerie (23).

## Získaná autoimunitní onemocnění

Nejčastěji dochází k postižení štítné žlázy, které bylo popsáno u 37 % pacientů léčených alemtuzumabem (26). Mechanismus těchto navených onemocnění není dosud jednoznačně objasněn, předpokládá se nerovnováha mezi proliferací a deplecí T-lymfocytů po léčbě. V klinických studiích CAMMS223, CARE-MS I a MS II se tyreoiditida vyskytla s nejvyšší frekvencí v prvních třech letech po prvním léčebném cyklu a je ovlivnitelná běžnou léčbou. Kontroly hormonů štítné žlázy po léčbě by měly být prováděny v tříměsíčních intervalech.

## Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)

Byla popsána asi u 2 % pacientů (26). Ve studii CAMMS223 bohužel jeden pacient zemřel na intracerebrální krvácení. Toto onemocnění vzniká u většiny pacientů mezi 1. a 4. rokem po první expozici alemtuzumabu a může se klinicky manifestovat např. snadnou tvorbu modřin, petechiemi, samovolným krvácením ze sliznic. Je ovlivnitelné léčbou kortikoidy, intravenózním podáním IgG, anti-Rh(D), transfuzemi destiček či rituximabem s dlouhodobou remisí (19, 20, 21). Proto musí být pravidelně kontrolován krevní obraz a diferenciál před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze.

### Imunitně navozené nefropatie – Goodpastureův syndrom

Byl popsán u 0,4 % pacientů (26). Dochází k tvorbě protilátek proti bazální membráně glomerulů, nejčastěji se objevily do 39 měsíců po posledním podání alemtuzumabu. V průběhu klinických studií se vyskytly čtyři případy poškození ledvin. U tří nemocných došlo k tvorbě protilátek proti bazální membráně glomerulů a u jednoho k membranózní nefropatii. Byly závažné, léčba plazmaferézou, steroidy či cyklofosfamidem byla úspěšná (19, 20, 21). Z tohoto důvodu je indikováno před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze provádět měření hladiny sérového kreatininu a mikroskopickou analýzu moči.

### Autoimunitní hepatitida a jaterní poškození

Byly hlášeny také případy jaterního poškození včetně zvýšení sérových aminotransferáz a autoimunitní hepatitidy (včetně fatálních případů).

Vzácně se může vyskytnout také neutropenie, hemolytická anémie, agranulocytóza a pancytopenie (0,3 %) (19, 20, 21, 26).

### Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) a další závažné reakce

V postmarketingovém období byla u pacientů také hlášena HLH. Jedná se o život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity charakterizované klinickými známkami a příznaky extrémního systémového zánětu. Je spojován s vysokou mírou mortality. Pokud není včas rozpoznán a léčen, je

spojován s vysokou mírou mortality. Byly hlášeny případy plicního alveolárního krvácení, infarktu myokardu, ischemické i hemoragické cévní mozkové příhody, které se nejčastěji vyskytly do tří dnů po aplikaci alemtuzumabu, dále cervikocefalické či arteriální disekce. Reakce se mohou vyskytnout po jakékoliv dávce v průběhu léčby.

### Malignity

V klinických studiích bylo popsáno celkem 29 malignit. U šesti nemocných byl diagnostikován karcinom štítné žlázy ve stadiu 1, dále bazaliom u šesti pacientů, karcinom prsu u pěti pacientek a ve čtyřech případech maligní melanom (četnost méně než 1 %) (19, 20, 21). V postmarketingových studiích byla popsána monoklonální gamapatie, bazaliom a dysplazie děložního čípku. Riziko malignity po imunosupresivní léčbě přetrvává řadu let (23). Měl by být proveden screening nádorů děložního čípku před léčbou a následně v ročních intervalech.

Alemtuzumab prochází placentární bariérou, ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita. Z tohoto důvodu je pacientkám doporučována účinná antikoncepce v průběhu léčby a čtyři měsíce po jejím ukončení. Z uvedených studií vyplývá, že z celkového počtu 179 těhotenství se narodilo 104 dětí (66 %) a u novorozenců nebyly popsány žádné vrozené vady. Bylo zaznamenáno 36 (21 %) spontánních potratů, 16 (9 %) elektivních potratů a 1 (0,6 %) porod mrtvého dítěte. Procento spontánních potratů se neliší od normální populace (23).

Další léčebný cyklus by měl být nemocným podán pouze při zvýšené aktivitě one-

mocnění, která je definována přítomností nového relapsu, dvou nových lézí sytících se gadoliniem nebo dvou nových T2 lézí na MR mozku či míchy.

Podle posledních údajů ze studií CARE-MS I, CARE-MS II a TOPAZ nebylo v sedmiletém sledovaném období léčeno dalšími pulsy léčby 61 %, resp. 52 % nemocných (27, 28).

Pacienty je nutné dostatečně poučit o možných komplikacích léčby a klinických příznacích autoimunitních onemocnění.

Vzhledem k nežádoucím účinkům léčby vydal Státní ústav pro kontrolu léčiv dne 18. 4. 2019 informaci, že bylo zahájeno evropské přehodnocení přínosů a rizik přípravku Lemtrada a jeho používání je v průběhu přehodnocení omezeno.

### Závěr

Alemtuzumab je vysoce účinná monoklonální protilátka, která má ve srovnání s interferonem beta-1a podstatně vyšší klinickou i radiologickou účinnost. Sedmiletá data ukazují významný pozitivní vliv na snížení četnosti relapsů a nárůstu invalidity. V současné době je léčba alemtuzumabem indikována u dospělých pacientů s vysoce aktivní RR RS. Vzhledem k profilu nežádoucích účinků, zahrnujících zejména sekundární autoimunitu, infekce, infuzní reakce či kardiovaskulární postižení je nutné nemocné po podání posledního léčebného cyklu pravidelně dlouhodobě sledovat.

*Práce byla vypracována s podporou:*

*MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)*

### LITERATURA

- Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *J Neurol* 2004; 251: 12–19.
- Martin R, Bielekova B, Gran B, McFarland HF. Lessons from studies of antigen-specific T cell responses in Multiple Sclerosis. *J Neural Transm Suppl.* 2000; 60: 361–373.
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a posthoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 329–337.
- Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 233–243.
- Pardo G, Jones DE. The sequencing of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017; 264(12): 2351–2374.
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment *Ther Adv Neurol Disord.* 2019 1; 12: 1756286419836571.
- Pardo G, Jones DE. The sequencing of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017; 264 (12): 2351–2374.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–1303.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247–256.
- Freedman MS, Bar-Or A, et al. Teriflunomide phase 2 extension study: 13 years of efficacy and safety results. Presented at 68th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 15–21 April 2016, Vancouver, BC, Canada, P3-027.
- Coyle PK, Khatri B, Edwards KR, et al. Teriflunomide real-world evidence: Global differences in the phase 4 Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 31: 157–164.
- Lu E, Wang BW, Alwan S, Synnes A, Dahlgren L, Sadovnick AD, Tremlett H. A review of safety-related pregnancy data surrounding the oral disease-modifying drugs for multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2014; 28(2): 89–94.
- Miller AE. Teriflunomide: a once-daily oral medication for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Clin Ther* 2015; 37: 2366–2380.
- Lorence L, Fenu G, Gerevini S, et al. PML in a person with multiple sclerosis: is teriflunomide the felon? *Neurology* 2018; 90: 83–85.
- Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis—a focus on alemtuzumab. *Clin Immunol* 2012; 142: 25–30.
- De Mercanti S, Rolla S, Cucci A, et al. Alemtuzumab long-term immunologic effect: Treg suppressor function increases up to 24 months. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e194.
- Cooles FA, Anderson AE, Drayton T, et al. Immune reconstitution 20 years after treatment with alemtuzumab in a rheumatoid arthritis cohort: implications for lymphocyte depleting therapies. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 302.
- Moreau T, Thorpe J, Miller D, et al. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 344: 298–301.

19. Coles AJ, Compston DAC, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. Interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–1801.
20. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–1828.
21. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
22. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology* 2017; 89: 1117–1126.
23. Willis MD, Harding KE, Pickersgill TP, et al. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 1215–1223.
24. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–415.
25. Buonomo AR, Zappulo E, Viceconte G, et al. Risk of opportunistic infections in patients treated with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17: 709–717.
26. Costelloe L, Jones J, Coles A. Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 335–341.
27. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology* 2017; 89: 1117–1126.
28. TOPAZ: 1. Coles AJ, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, Poster P1188; 2. Singer BV, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, Poster P736; 3. Traboulsee A, et al. AAN 2017, P2. 104; 4. Clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255656>. Accessed September 7, 2017.