Ocrelizumab v léčbě roztroušené sklerózy

prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN, Praha

Role B lymfocytů v patogenezi roztroušené sklerózy (RS) je dnes již nepochybná. Tyto výzkumy posledních let jsou nyní potvrzeny třemi úspěšnými klinickými studiemi fáze III s humanizovanou protilátkou proti molekule CD20, která je znakem B lymfocytů. Spektrum neefektivnějších léků pro remitentní fázi RS se tak rozšiřuje o látku s novým mechanismem účinku. Významným pokrokem je i průkaz efektu této látky u pacientů s primárně progresivní RS, u nichž dosud neexistuje účinná léčba.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, ocrelizumab, primární progresse, klinická studie, patogeneze.

Musculoskeletal ultrasound in neurology

The role of B lymphocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis is undoubted any more. The research of last years has been recently corroborated by three successful phase III clinical trials with ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody against CD20 molecule which is a marker of B lymphocytes. The spectrum of most effective drugs for remitting phase of multiple sclerosis is broadened by a drug with novel mechanism of action. The proof of the effect of this drug in primary progressive multiple sclerosis where no treatment existed up to now represents an important progress.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, primary progression, clinical study, pathogenesis.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické, zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS). V její patogenezi se uplatňují autoreaktivní lymfocyty zaměřené proti antigenům bílé hmoty CNS. Tyto lymfocyty formují ložiska zánětu, v nichž dochází k destrukci myelinu, ale i vlastních nervových vláken. Tato druhá, neurodegenerativní složka je podstatou trvalé invalidity u RS. Posledních více než 20 let výzkumu přineslo řadu léků schopných ovlivnit funkci imunitního systému tak, aby byl zánět omezen a sekundárně tím byla zčásti omezena i neurodegenerace. Ukázalo se však, že toho lze jen obtížně a jen u části pacientů dosáhnout pomocí injekčních léků první volby. Faktorem, který se ukázal jako klíčový, je včasnost zahájení imunomodulační léčby. I to je však někdy obtížné, protože první klinické symptomy se mohou objevit až po několika letech, v nichž zánět destruuje CNS.

Mnoho let byly v popředí zájmu imunopatologů i kliniků T lymfocyty jako buňky zodpo-

vědné za vznik a udržování zánětu v CNS. A to přesto, že jednou z diagnostických metod je od 60. let minulého století detekce oligoklonálních pářů, produktů B lymfocytů, respektive plazmatických buněk. Již klinický efekt cyklofosfamidů koncem minulého století upozorňoval na úlohu B lymfocytů v patogenezi RS. Doceněn je tento efekt ale až po mnohaleté (více než 15leté) snaze těch, kteří věřili v úlohu B lymfocytů (Hauser, 2015) a testovali terapii monoklonálními protilátkami proti molekule CD20.

B buňky se podle současné představy v patogenezi RS uplatňují schopností prezentovat antigen, produkovat cytokiny a autoprotilátky a vytvářet v meningách ektopické folikuly, které jsou zřejmě zodpovědné za kortikální demyelinizaci a neurodegeneraci (Brück, 2005; Martin et al., 2006; Serafini et al., 2004; Howell et al., 2011).

Několik studií fáze 1b a 2 s chimérickou protilátkou proti molekule CD20 prokázalo schopnost snížit počet relapsů a omezit aktivitu nemoci na

MR u remitentní formy, ne však oddálit progresi u primárně progresivního typu onemocnění. Pouze v post hoc analýze studie u primární progresse byl patrný efekt u pacientů mladších než 51 let s gadolinium vychytávajícími lézemi na MR v počátku studie (Hawker et al., 2009).

Ocrelizumab je plně humanizovaná protilátka, která vazbou na molekulu CD20 vede k rychlé depleci cirkulujících B lymfocytů. V roce 2011 byla publikována úspěšná studie fáze II u remitentní RS (Kappos et al., 2011).

Klinické studie fáze 3

V posledních letech byly s ocrelizumabem provedeny tři rozsáhlé klinické studie fáze 3, dvě u remitentní RS (OPERA I a OPERA II) a jedna u primárně progresivní RS (ORATORIO) (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017).

Studie u remitentní RS nebyly prováděny proti placebo, protože v současné době není již možné z etických důvodů u pacientů v re-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc., ehavr@lf1.cuni.cz

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN, Kateřinská 30, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(4): 287–290

Článek přijat redakcí: 21. 5. 2017

Článek přijat k publikaci: 30. 6. 2017

Tab. 1. Základní charakteristiky pacientů ve studiích fáze 3

	OPERA I		OPERA II		ORATORIO	
	OCR (n=410)	IFNB (n=411)	OCR (n=417)	IFNB (n=418)	OCR (n=488)	Placebo (n=244)
Věk	37,1±9,3	36,9±9,3	37,2±9,1	37,0±9,0	44,7±7,9	44,4±8,3
% žen	65,9	66,2	65	67	48,6	50,8
Trvání RS	6,7±6,4	6,3±6,0	6,7±6,1	6,7±6,1	6,7±4,0	6,1±3,6
EDSS	2,86±1,24	2,75±1,29	2,78±1,30	2,84±1,38	4,7±1,2	4,7±1,2
Počet T2 lézí	51±39	51±40	49±39	51±36	49±38	49±39
Objem T21 lézí (cm ³)	10,84±13,90	9,74±11,28	10,73±14,28	10,61±12,30	12,7±15,1	10,9±13
Objem mozku (cm ³)	1 500±84	1 499±88	1 504±93	1 501±91	1 463±84	1 470±89

mitentní fázi RS používat placebo, ale je třeba použít standardní léčbu. Jako komparátor v těchto studiích byl použit interferon beta 1a 44 µg s.c. 3x týdně. Vzhledem k tomu, že u primární progresse standardní léčba dosud neexistuje, byl ocrelizumab testován proti placebu.

Kritéria pro zařazení pacientů do studií OPERA odpovídala běžným kritériím u studií s remitentní RS: věk 18–55 let, diagnóza RS podle McDonaldových kritérií z r. 2010, EDSS 0–5,5, dva relapsy za poslední dva roky nebo jeden relaps v posledním roce, MR konzistentní s diagnózou RS. Vyloučení byli pacienti s trváním nemoci nad 10 let, jejichž EDSS bylo po této době 2,0 a méně.

Kritéria pro zařazení pacientů s primární progresí RS (podle McDonaldových kritérií z r. 2005) akceptovala pacienty ve věku 18–55 let s EDSS 3,0–6,5 v době skríningu, se skóre pyramidové funkce alespoň 2, trváním choroby pod 15 let při vstupním EDSS 5,0 a více a pod 10 let při vstupním EDSS 5,0 a méně, a se zvýšeným IgG indexem nebo alespoň jedním oligoklonálním pruhem v likvoru.

Základní charakteristiky pacientů zařazených ve všech třech studiích jsou znázorněny v tabulce 1. Studie OPERA I a OPERA II byly zároveň designovány jako identické pro možnost sdružené analýzy.

Design studií OPERA

Ve studiích OPERA byli pacienti randomizováni 1:1 k podávání interferonu beta 1a 44 µg s.c. 3x týdně nebo ocrelizumabu i.v. První dvě podání ocrelizumabu byla po 300 mg s odstupem 14 dnů, další aplikace byly vždy 600 mg po 6 měsících. Jako premedikace před infuzí bylo podáno 100 mg methylprednisolonu. Použití antipyretik, analgetik a antihistaminik bylo ponecháno na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Jak ošetřující lékař, tak hodnotící lékař v centru byli zaslepeni vůči podávané léčbě. Hodnotící lékař prováděl vyšetření EDSS, MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite – hodnocení rychlosti chůze, koordinace pohybů horních končetin a kognice). MR

bylo provedeno při skríningu, na začátku studie, po 6, 12, 24 a 48 měsících a bylo hodnoceno centrálně čtecím centrem. U pacientů byl dále sledován Visual Function Test a dotazníky kvality života. Odběry krve a moči byly prováděny vždy dva týdny před podáním infuzí.

Primárním cílem studie byl roční počet relapsů, sekundárními cíli byly: podíl pacientů s potvrzenou progresí disability, kumulativní počet gadolinium enhancujících lézí v týdnu 24, 48 a 96, počet nových nebo zvětšujících se T2 lézí v týdnu 24, 48 a 96, změna MSFC v týdnu 96, procentní změna mozkového objemu mezi týdnem 24 a 96, změna skóre fyzické komponenty dotazníku SF-36 mezi začátkem studie a týdnem 96, podíl pacientů se vstupním EDSS nejméně 2,0, kteří dosáhli NEDA (byli bez známek aktivity choroby – bez relapsů, bez progresse disability potvrzené po 12 nebo 24 týdnech a bez nových, zvětšujících se nebo enhancujících lézí na MR) v týdnu 96. Dalšími sekundárními cíli byla farmakokinetika, farmakodynamika, imunogenita ocrelizumabu a bezpečnost. Do analýzy bezpečnosti byli zařazeni všichni pacienti, kteří obdrželi alespoň jednu dávku kteréhokoli léku.

Výsledky studií OPERA

Ve studii OPERA I dokončilo studii 366 z 410 pacientů (89,3 %) léčených ocrelizumabem a 340 ze 411 (82,7 %) léčených interferonem beta 1a; ve studii OPERA II dokončilo studii 360 ze 417

pacientů (86,3 %) léčených ocrelizumabem a 320 ze 418 (76,6 %) léčených interferonem beta 1a. Ve sdružené analýze bylo hodnoceno 827 pacientů léčených ocrelizumabem a 829 pacientů léčených interferonem beta. Přehled výsledků obou studií OPERA je v tabulce 2.

Design studie ORATORIO

Ve studii ORATORIO byli pacienti randomizováni 2:1 k podávání ocrelizumabu i.v. nebo placeba. První dvě podání ocrelizumabu byla po 300 mg s odstupem 14 dnů, další aplikace byly vždy 600 mg po šesti měsících. Administrace a premedikace se nelišila od studií OPERA. Dvojitě zaslepená fáze studie byla plánována na nejméně 120 týdnů (5 aplikací ocrelizumabu) a 253 potvrzených progresí neurologického nálezu trvajících nejméně 12 týdnů. Proto první zařazení pacienti obdrželi více než pět aplikací léku. Zaslepení a vyšetřování hodnotícím personálem bylo provedeno stejně jako u studií OPERA.

Primárním cílem studie bylo procento pacientů s progresí disability potvrzené po 12 týdnech, a to nejméně o 1,0 bod EDSS u pacientů se vstupním skóre 5,5 a méně, a o 0,5 bodu EDSS u pacientů se vstupním skóre více než 5,5.

Další cíle studie byly hodnoceny hierarchicky tak, že analýza nebyla dále prováděna, pokud některý další cíl studie nedosáhl statistické významnosti na hladině 0,05. Těmito cíli bylo: procento

Tab. 2. Přehled výsledků studií OPERA

	OPERA I		OPERA II	
	OCR (n=410)	IFNB (n=411)	OCR (n=417)	IFNB (n=418)
Roční výskyt relapsů	0,16	0,29	0,16	0,29
% pacientů s potvrzenou disabilitou po 12 týdnech	7,6	12,2	10,6	15,1
% pacientů se zlepšenou disabilitou potvrzenou po 12 týdnech	20	12,4	21,4	18,8
% pacientů, kteří dosáhli NEDA v týdnu 96 (počet hodnocených pacientů)	47,9 (382)	29,2 (384)	47,5 (379)	25,1 (375)
% pacientů s jakýmkoli počtem Gd+ lézí	8,3	30,2	9,8	36,1
% pacientů s novou nebo zvětšující se T2 lézí	38,3	61,3	39,1	62,0
% změna objemu mozku od týdne 24 do týdne 96	- 0,57	- 0,74	- 0,64	- 0,75

Tab. 3. Výsledky studie ORATORIO

	OCR (n=488)	Placebo (n=244)
% pacientů se zhoršením disability potvrzené po 12 týdnech	32,9	39,3
% pacientů se zhoršením disability potvrzené po 24 týdnech	29,6	35,7
% změna objemu T2 lézí mezi týdnem 0 a 120	- 3,37	7,43
% změna objemu mozku mezi týdnem 24 a 120	- 0,9	- 1,09

pacientů s progresí potvrzenou po 24 týdnech, vývoj ve 25FWT (rychlost chůze na 25 stop) mezi začátkem studie a týdnem 120 (za klinicky významnou se považuje změna o 20 %), změna objemu T2 lézí mezi zahájením studie a týdnem 120, změna objemu mozku mezi týdnem 24 a 120, změna skóre fyzické komponenty dotazníku SF-36 mezi začátkem studie a týdnem 120. I zde byla hodnocena bezpečnost, nežádoucí účinky, farmakodynamika, farmakokinetika a imunogenita ocrelizumabu.

Počet subjektů byl zvolen na základě předpokladu, že podíl progresie potvrzené po 12 týdnech bude během dvouletého období studie u placebové skupiny 0,43 a u léčené skupiny 0,30. Při randomizaci 2:1 by tak vzorek 630 pacientů poskytl statistickou sílu 80 % při předpokládaném předčasném vystoupení ze studie u 20 % pacientů. Plánováno bylo i porovnání skupin pacientů nad 45 let se skupinou pacientů do 45 let včetně.

Výsledky studie ORATORIO

Nábor pacientů probíhal od 3. 3. 2011 do 27. 12. 2012, bylo zařazeno 488 pacientů do větve s ocrelizumabem a 244 do větve s placebem. 82 % (402) pacientů na ocrelizumabu a 71 % (174) pacientů na placebo ukončilo týden 120 (medián trvání studie byl 2,8 roku). Základní charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 1.

Relativní riziko progresie disability potvrzené po 12 (24) týdnech bylo u skupiny léčené ocrelizumabem sníženo o 24 (29,6) % oproti skupině léčené placebem. Relativní riziko zhoršení v chůzovém testu 25FWT bylo o 29,3 % nižší u skupiny léčené ocrelizumabem oproti skupině léčené placebem. Počet nových nebo zvětšujících se T2 lézí byl nižší u skupiny léčené ocrelizumabem (0,31 versus 3,88). Změna objemu mozku mezi

týdnem 24 a 120 činila 17,5 % ve prospěch ocrelizumabu ($p=0,02$). Nebyl rozdíl mezi léčenými skupinami ve skóre fyzické komponenty dotazníku SF-36 mezi začátkem studie a týdnem 120.

Bezpečnost

U 80 % pacientů léčených ocrelizumabem i interferonem beta se vyskytl alespoň jeden nežádoucí účinek ve studii OPERA I a ve studii OPERA II to bylo kolem 85 %. Ve studii ORATORIO 90–95 % pacientů mělo alespoň jeden nežádoucí účinek. Většinou šlo o infuzní reakce (nebo chřipkový syndrom ve studiích OPERA), infekce horních cest dýchacích a močové infekce a bolesti hlavy. Závažné infekce se ve studiích OPERA vyskytovaly u 1,3 % pacientů léčených ocrelizumabem a 2,9 % pacientů ve skupině léčené interferonem beta. Ve studii ORATORIO to bylo 6,2 % (ocrelizumab) a 5,9 % (placebo). Herpetické infekce se vykytovaly u 5,9 (studie OPERA) a 4,7 % pacientů (ORATORIO) léčených ocrelizumabem a 3,4 % pacientů léčených interferonem beta a 3,3 % pacientů léčených placebem. Všechny infekce byly mírné kromě jednoho případu genitálního herpesu, který vyžadoval léčbu za hospitalizace. Nevyskytly se žádné oportunní infekce.

Pod 40 % pacientů léčených ocrelizumabem (a 25,5 % na placebo a 9,7 % na IFNB) mělo alespoň jednu infuzní reakci. Pouze jedna tato reakce byla provázena život ohrožujícím bronchospazmem, dva pacienti byli pro infuzní reakci vyřazeni ze studie.

Neutralizační protilátky se ve studiích OPERA vyskytly u 21,3 % pacientů léčených IFNB a pouze u jednoho pacienta léčeného ocrelizumabem.

Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem byl zvýšený počet malignit ve větších studiích s ocre-

lizumabem (viz tabulka 3). I když jde o postižení různých orgánů, zdá se, že nejčastější byl karcinom prsu, především u pacientů s primární progresí. Jde o určitý varovný signál a k definitivním závěrům jsou samozřejmě nutná další data z dlouhodobého sledování pacientů léčených ocrelizumabem. Incidence všech malignit je v porovnání s epidemiologickými daty u pacientů s RS (Nielsen et al., 2006; Kingwell et al., 2012) sice nezvýšena, incidence karcinomu prsu však lehce zvýšena je.

Ve studiích OPERA došlo ke třem úmrtím: jedné sebevraždě ve skupině léčené ocrelizumabem, ve skupině léčené IFNB k jedné sebevraždě a jednomu mechanickému ileu. Ve studii ORATORIO se vyskytlo pět úmrtí, čtyři u pacientů léčených ocrelizumabem: plicní embolie, pneumonie, karcinom pankreatu a aspirační pneumonie. V placebové větvi šlo o jedno úmrtí při dopravní nehodě.

Závěr

Výsledky všech tří studií prokázaly pozitivní efekt ocrelizumabu v ovlivnění jak relaps–remitentní RS, tak primárně progresivní RS. Větší snížení počtu relapsů ve studiích OPERA oproti vysokodávkovanému interferonu beta bylo provázeno oddálením progresie nemoci a podpořeno efektem na zánětlivou i neurodegenerativní složku nemoci hodnocenou na MR. Efekt na oddálení progresie nemoci u primárně progresivní RS (studie ORATORIO) ukazuje, že RS s progresivním začátkem patří jen ke spektru překrývajících se fenotypů a že B buňkami zprostředkovaný zánět hraje přímou nebo nepřímou roli v neurodegeneraci. Jde o první léčebnou naději pro pacienty s touto formou nemoci. Výsledky studií zatím nelze zobecňovat mimo rámec populace, která se studií účastnila, probíhají však jejich extenze, které přinesou informace jak o dlouhodobém efektu, tak bezpečnosti. Lze ovšem předpokládat, že jako u všech dosud registrovaných léků bude efekt tím větší, čím dříve v průběhu nemoci bude lék použit.

Podpořeno projektem PROGRES Q27/LF1

Tab. 4. Výskyt malignit ve studiích OPERA a ORATORIO

	Remitentní RS (dvě studie, trvání 96 týdnů)		PP RS	
	IFNB (n=826)	Ocrelizumab (n=825)	Placebo (n=239)	Ocrelizumab (n=486)
Pacienti s malignitami	2 (0,2 %)	4 (0,5 %)	2 (0,8 %)	11 (2,3 %)
Typ malignity	1 lymfom z plášťových buněk 1 dlaždicobuněčný karcinom	2 invazivní ductální karcinomy prsu 1 renální karcinom 1 maligní melanom	1 adenokarcinom děložního čípku 1 bazocelulární karcinom	4 invazivní ductální karcinomy prsu 1 metastatický karcinom pankreatu 1 maligní fibrózní histiocytom 1 endometriální karcinom 1 anaplastický velkobuněčný lymfom 3 bazocelulární karcinomy

LITERATURA

1. Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol* 2005; 252(Suppl. 5): v3-v9.
2. Hauser SL. The Charcot lecture — beating MS: a story of B cells, with twists and turns. *Mult Scler* 2015; 21: 8–21.
3. 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, Klingel-schmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; 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.
4. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox JR, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH. B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676–688.
5. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009; 66(4): 460–471.
6. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, Serafini B, Aloisi F, Roncaroli F, Reynolds R. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 2011; 134: 2755–2771.
7. 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.
8. Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, Zhu F, Oger J, Hashimoto S, Tremlett H. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain* 2012; 135: 2973–2979.
9. 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; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19; 376(3): 209–220.
10. Martin F, Chan AC. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 467–96.
11. Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, Koch-Henriksen N, Storm HH, Melbye M, Hjalgrim H. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *Int J Cancer* 2006; 118: 979–984.
12. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2004; 14: 164–174.