

Anti CD 20 terapie u roztroušené sklerózy

doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

Neurologická klinika FN Brno

Účinnost terapie roztroušené sklerózy monoklonálními protilátkami zaměřenými proti CD20 znaku B-buněk byla prokázána v klinických studiích. Jedná se o tři monoklonální protilátky: ocrelizumab, rituximab a ofatumumab. Účinnost terapie ocrelizumabem u atakovitého a primárně chronicko-progresivního průběhu roztroušené sklerózy byla prokázána v klinických studiích fáze III a rozšíří léčebné možnosti tohoto onemocnění. V případě primárně chronicko-progresivního průběhu se jedná o dosud jedinou účinnou léčbu.

Klíčová slova: CD 20, B-buňky, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab.

Anti CD20 multiple sclerosis therapy

The efficacy of multiple sclerosis therapy by monoclonal anti- CD 20 antibodies was confirmed in clinical trials. Three monoclonal antibodies ocrelizumab, rituximab and ofatumumab are effective. The efficacy of ocrelizumab was shown in relaps-remitting and primary progressive course of multiple sclerosis and broadens the spectrum of multiple sclerosis therapy. In primary progressive course of multiple sclerosis ocrelizumab is the only effective therapy until now.

Key words: CD 20, B-cells, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab.

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému způsobující významnou neurologickou disabilitu. Prevalence tohoto onemocnění je nejvyšší v ekonomicky rozvinutých zemích Evropy a severní Ameriky s prevalencí >100/100 000 obyvatel a nižší v Asii a Africe s prevalencí <10/100 000 obyvatel. Příčina roztroušené sklerózy není známa, avšak genetické a zevní faktory hrají roli v multifaktorální etiologii tohoto onemocnění (Leray et al., 2016). Pro onemocnění je charakteristický vznik demyelinizační plaky bílé hmoty CNS (centrální nervový systém), která vzniká v důsledku imunitní reakce vůči antigenům oligodendrocytárního – myelinového komplexu. Animální model roztroušené sklerózy (EAE – experimentální alergická encefalomyelitida) vznikající pasivním transferem senzitizedovaných myelinově specifických T-lymfocytů podporuje tuto hypotézu.

Nicméně v posledních letech se ukazuje, že i role B-buněk je v patogenezi onemocnění významná a B-buňky se podílejí na zánětu a regulaci autoimunitní reakce. B-buňky působí mechanismy antigenní prezentace (Li et al., 2015), produkce autoprotilátek (Genain et al., 1999; Storch et al., 1998), cytokinové regulace (Li et al., 2015) a tvorbou ektopických lymfoidních ložisek v meningách přispívajících ke kortikální demyelinizaci a neurodegeneraci (Serafini et al., 2004). Některé z těchto mechanismů byly ovlivněny terapeuticky a to s různými výsledky reflektujícími výraznou komplexitu B buněčné imunity. Výměnná plazmaferéza s odstraněním protilátek je využívána jako terapie u těžké ataky RS neodpovídající na léčbu kortikoidy (Faissner et al., 2016). Terapie ataciceptem – rekombinantním proteinem proti BAFF/APRIL (B cell – activating factor/proliferation inducing ligand) neprokázala účinnost u roztroušené sklerózy a dokonce vedla ke zvýšení zánětlivé aktivity (Kappos et al., 2014).

Terapie monoklonální protilátkou tocilizumabem vůči interleukinu-6 (IL-6) produkovanému B-buňkami a používanému v léčbě revmatoidní artritidy přinesla nejednoznačné výsledky u RS (Beauchemin et al., 2016). V současné době máme k dispozici několik léků ovlivňujících průběh onemocnění, i když pokračující klinická a subklinická aktivita onemocnění včetně progresivní disability není neobvyklá. Terapie zaměřená na depleci CD20+ B-buněk přinesla pozitivní výsledky ohledně ovlivnění klinického průběhu onemocnění a v zobrazovacích parametrech při vyšetření nukleární magnetickou rezonancí (NMR). Monoklonální protilátky rituximab, ocrelizumab a ofatumumab byly testovány v klinických hodnoceních fáze I–III. Cílovou molekulou těchto protilátek je znak CD20+ na povrchu B-buněk ve fázi buněčné maturace od pre-B-buněk až po paměťové B-buňky, nikoliv však na časných pro-B-buňkách, plazmocytech nebo plazmoblastech (Leandro, 2013).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D., stourac.pavel@fnbrno.cz
Neurologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(1): 49–52
Článek přijat redakcí: 3. 1. 2018
Článek přijat k publikaci: 6. 2. 2018

Monoklonální protilátky anti CD 20 v léčbě roztroušené sklerózy

Ocrelizumab u relaps–remitentní roztroušené sklerózy

Ocrelizumab je molekula odvozená od myší anti-CD20 protilátky, humanizované re-kombinantními technikami a v důsledku toho je méně imunogenní a způsobuje menší reakce spojené s infuzí. Ve srovnání s rituximabem se váže na jiné, i když částečně se překrývající epitopy. V roce 2015 byly publikovány výsledky dvou randomizovaných a dvojitě zaslepených studií (OPERA I a II), v nichž byla účinnost a bezpečnost ocrelizumabu u pacientů s relaps-remitentní RS srovnávána s interferonem β -1a 44 μ g (Hauser et al., 2017). V těchto identických klinických hodnoceních s 821 a 835 pacienty s relabující-remitentní RS byli pacienti léčeni dávkou 600 mg ocrelizumabu každých 24 týdnů a nebo subkutánně podávaným interferonem β -1a 44 μ g 3x týdně po celkovou dobu trvání studie 96 týdnů.

Primárním cílem (endpointem) studie bylo zhodnocení ročního počtu relapsů. Další deset hierarchicky uspořádaných sekundárních cílů studie zahrnovalo: 1) progresi disability v intervalech 12 týdnů, 2) kumulativní počet Gd+ (gadolinium enhancujících ložisek) v T1 MRI obrazech, 3) celkový počet nových a zvětšujících se hyperintenzních lézí v T2 MRI obrazech, 4) podíl pacientů se zlepšením disability v intervalech 12 týdnů, 5) celkový počet nových hypointenzních lézí na T1 MRI obrazech, 6) změnu v MSFC (the Multiple Sclerosis Functional Composite), 7) změnu mozkového objemu v intervalu od 24 do 96 týdnů studie, 8) změnu ve fyzikálních položkách dotazníku SF-36 hodnotící fyzické zdraví ve vztahu ke kvalitě života, 9) podíl pacientů bez progresu disability v 12 a 24 týdnů, 10) podíl pacientů bez nových a rozšiřujících se T2 lézí a Gd+ lézí v T1 MRI obrazech v 96 týdnů. Další sekundární cíle zahrnovaly farmakokinetiku, farmakodynamiku a imunogenicitu ocrelizumabu.

Výsledky zhodnocení klinických, pacientem hodnocených parametrů

Primárním cílem bylo zhodnocení vlivu léčby ocrelizumabem na roční počet relapsů (ARR – annual relapse rate). Ve studii OPERA

I byl ARR 0,16 v 96 týdnů u ocrelizumabu a 0,29 ve skupině léčené interferonem β -1a 44 μ g 3x týdně subkutánně. Ve studii OPERA II byl ARR 0,16 ve skupině léčené ocrelizumabem a 0,29 ve skupině s interferonem β -1a 44 μ g 3x týdně subkutánně (rozdíl AAR 0,14). Tyto rozdíly potvrzují o 46 % nižší ARR ve skupině léčené ocrelizumabem ve studii OPERA I a o 47 % nižší ARR ve studii OPERA II na hladině statistické významnosti $p < 0,001$. Podíl pacientů s progresí disability byl signifikantně nižší ve 12týdenním intervalu hodnocení ve skupině s ocrelizumabem než ve skupině s interferonem β -1a 44 μ g 3x týdně subkutánně (9,1 % vs. 13,6 % HR 0,6; 95 % interval spolehlivosti, 40 % nižší riziko ve skupině s ocrelizumabem), ve 24týdenním intervalu byly hodnoty pro ocrelizumab 6,9 % vs. 10,5 % ve skupině s interferonem β -1a 44 μ g (40% snížení rizika ve skupině s ocrelizumabem HR 0,6; interval spolehlivosti 95 %). Z uvedeného vyplývá, že účinek ocrelizumabu na snížení rizika progresu disability byl v obou hodnoceních (OPERA I a II) konzistentní. Účinek ocrelizumabu na zlepšení disability v 12týdenním intervalu byl u 20,7 % ve srovnání s 15,6 % ve skupině s interferonem β -1a 44 μ g (33% zlepšení ve skupině s ocrelizumabem $P = 0,02$). Tento statisticky významný účinek ocrelizumabu na zlepšení disability byl prokázán ve studii OPERA I nikoliv ve studii OPERA II. Rozdíl ve změně MSFC skóre mezi začátkem a koncem studie mezi skupinou léčenou ocrelizumabem a interferonem β -1a 44 μ g byl 0,04 ve studii OPERA I ($P = 0,33$), což byla první nesignifikantní P hodnota v hierarchickém testování. Tudíž všechny následné další klinické testy včetně SF-36 byly hodnoceny jako neprůkazné. Toto platí i pro parametr NEDA (No Evidence of Disease Activity), kde ve studii OPERA I splňovalo toto kritérium 47,9 % pacientů ve srovnání s 29,2 % ve skupině s interferonem β -1a 44 μ g. Ve studii OPERA II ve skupině s ocrelizumabem parametr NEDA splňovalo 47,5 % pacientů ve srovnání s 25,1 % pacientů ve skupině s interferonem β -1a 44 μ g. V důsledku hierarchického testování tento výsledek není považován za prokazatelný.

Výsledky zhodnocení MRI parametrů

Celkový počet Gd+ lézí v T1 MRI obrazech (OPERA I) byl u ocrelizumabu 0,02 vs. 0,29 u interferonu β -1a 44 μ g (o 94 % nižší počet u ocrelizumabu $P < 0,001$), ve studii OPERA II u ocrelizumabu

0,02 vs. 0,42 u interferonu β -1a 44 μ g (o 95 % nižší počet u ocrelizumabu, $P < 0,001$). Celkový počet nových nebo zvětšujících se hyperintenzních T2 MRI lézí ve studii OPERA I byl u ocrelizumabu 0,32 vs. 1,41 u interferonu β -1a 44 μ g (o 77 % nižší počet lézí u ocrelizumabu, $P < 0,001$). Ve studii OPERA II byly hodnoty 0,33 u ocrelizumabu vs. 1,90 u interferonu β -1a 44 μ g (o 83 % nižší počet lézí u ocrelizumabu $P < 0,001$). Průměrný počet nových T1 hypointenzních lézí ve studii OPERA I byl u ocrelizumabu 0,42 vs. 0,89 u interferonu β -1a 44 μ g (57 % nižší počet lézí u ocrelizumabu, $P < 0,001$). Hodnoty ve studii OPERA II byly 0,45 u ocrelizumabu vs. 1,26 u interferonu β -1a 44 μ g (o 64 % nižší počet lézí u ocrelizumabu $P < 0,001$). Procentuální vyjádření úbytku mozkové tkáně v důsledku hierarchického statistického testování bylo neprůkazné ve studii OPERA I a statisticky nevýznamné ve studii OPERA II.

Bezpečnost a nežádoucí účinky

Mezi nejčastější vedlejší účinky ocrelizumabu patřily reakce spojené s podáním infuze, zahrnující pruritus, exantém, zarudnutí a podráždění v krku, v jednom případě se objevil bronchospasmus odeznělý po medikaci. Dále nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy a uroinfekce. Ve skupině pacientů léčených interferonem β -1a 44 μ g patřily mezi nežádoucí účinky chřipkové příznaky, lokální kožní reakce, bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích a uroinfekce. Ve studiích se nevyskytl případ PML (progresivní multifokální leukoencefalomyelitidy).

Ocrelizumab u primárně progresivní roztroušené sklerózy

Primárně progresivní průběh roztroušené sklerózy se vyskytuje u 10–15 % pacientů s tímto onemocněním a je charakterizován od počátku postupným nárůstem neurologické disability, i když sporadický relaps se může vyskytnout. Pro tento typ onemocnění není dosud k dispozici účinná léčba. První klinikou studií prokazující účinnost ocrelizumabu je zaslepená, placebem kontrolovaná studie ORATORIO, jejíž výsledky jsou zde prezentovány (Montalban et al., 2017). 732 pacientů s primárně progresivním průběhem roztroušené sklerózy v poměru 2:1 bylo léčeno ocrelizumabem 600 mg intravenózně nebo placebem podávaným každých 24 týdnů po dobu nejméně 124

týdnů. Primárním cílem studie bylo určení procenta pacientů s potvrzenou progresí disability ve 12týdenním intervalu v obou skupinách. Sekundární cíle studie byly testovány v hierarchickém pořadí: 1) podíl pacientů s potvrzenou progresí disability ve 24 týdenním intervalu, 2) změna v testu chůze (25-foot-walk test) v průběhu studie, 3) změna v objemu mozkových T2 hyperintenzních lézí, 4) změna celkového objemu mozku (atrofie) v intervalu od 24–120 týdnů, 5) změna ve fyzických komponentách dotazníku SF-36.

Výsledky zhodnocení klinických a rezonančních parametrů

Procentuální podíl pacientů s prokázanou 12týdenní progresí disability byl ve skupině s ocrelizumabem 32,9 % vs. 39,3 % v placebo skupině (HR 0,76, 95 % interval spolehlivosti, $P=0,03$). Podíl pacientů s prokázanou 24týdenní progresí disability byl 29,6 % ve skupině s ocrelizumabem vs. 35,7 % v placebo skupině (HR 0,75; 95 % interval spolehlivosti, $P=0,04$). V hodnocení sekundárních cílů došlo v testu 25-foot-walk -test ke zhoršení o 38,9 % ve skupině s ocrelizumabem vs. 35,7 % v placebo skupině. Celkový objem T2 MRI lézí poklesl ve skupině léčené ocrelizumabem o 3,4 % a vzrostl v placebo skupině o 7,4 % ($P<0,001$). Ztráta mozkového objemu byla 0,90 % ve skupině léčené ocrelizumabem vs. 1,09 % v placebo skupině ($P=0,02$). Nebyla prokázána signifikantní změna souhrnného skóre fyzikálních komponent dotazníku SF-36.

Bezpečnost a nežádoucí účinky

Mezi nežádoucími účinky ve skupině s ocrelizumabem byly reakce spojené s podáním infuze, infekce horních cest dýchacích a orální herpetické infekce ve srovnání s placebo skupinou. Nebyl zaznamenán klinicky signifikantní rozdíl v počtu závažných nežádoucích reakcí a závažných infekcí mezi oběma skupinami. Progresivní multifokální leukoencefalopatie nebyla zaznamenána.

LITERATURA

1. Beauchemin P, Carruthers R. MS arising during Tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *Mult Scler* 2016; 22(2): 254–256.
2. De Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, Soderstrom L, Birgander R, Linqvist T, Krauss W, Dring A, Bergman J, Sundstrom P, Svenningsson A. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology* 2016; 87: 141–147.

Rituximab

Rituximab je monoklonální chimérická myši – humánní IgG1 protilátka proti znaku CD20. Je používán v onkologii v léčbě non-Hodgkinského lymfomu a chronické lymfatické leukémie a u autoimunitních onemocnění v léčbě revmatoidní artritidy, granulomatózní polyangiitidy a mikroskopické polyangiitidy (Mozessohn, 2015). Rituximab se ukázal účinný i u roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica Devic. Rituximab byl testován v několika klinických studiích fáze I a II (FDA Label, 2014). V nedávné prospektivní, multicentrické otevřené švédské studii fáze II byl hodnocen účinek rituximabu u pacientů primárně léčených injekčními přípravky 1. linie. Podaná dávka byla 2×1 000 mg rituximabu s odstupem dvou týdnů. Primárními cíli byla změna v Gd+ enhancujících lézích a změna v koncentraci lehkých řetězců neurofilament v likvoru při zahájení léčby a po 12 měsících léčby. Sekundárním cílem bylo hodnocení nových a rozšiřujících se T2 MRI lézí po 12 a 24 měsících. Průměrný počet Gd+ enhancujících lézí poklesl z 0,37 na 0,03 po šesti měsících léčby ($p=0,029$) a průměrný počet nových a rozšiřujících se T2 MRI lézí poklesl z 0,28 na 0,01 po 12 měsících ($p=0,004$). Koncentrace lehkých řetězců neurofilament byla snížena o 21 % (De Flon et al., 2016). Použití rituximabu v léčbě jiných onemocnění, než je roztroušená skleróza, bylo spojeno s možným výskytem progresivní multifokální leukoencefalopatie a reaktivací viru hepatitidy B (Tony et al., 2011; Mozessohn, 2015). Přes pozitivní výsledky studií fáze I a II s rituximabem u roztroušené sklerózy, studie fáze III nebyla provedena. Rituximab není v současnosti mezi léky schválenými k léčbě roztroušené sklerózy v ČR a jeho použití v odůvodněných případech je v této indikaci schvalováno revizním lékařem.

Ofatumumab

Ofatumumab je lidská anti-CD 20 protilátka, která se váže k odlišnému epitopu než rituximab lokalizovanému na extracelulární části proteinu

(Klein et al., 2013). V prvních obdobích klinického testování ve studiích I/II fáze u relabující RS byly testovány dávky 100, 300 a 700 mg intravenózně ve dvou dávkách v dvoutýdenním intervalu. Ofatumumab byl dobře tolerován a nebyl pozorován zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Sekundárním cílem bylo hodnocení parametrů na MRI, kde byla prokázána vysoká účinnost ofatumumabu ve srovnání s placebem. Vznik nových Gd+ lézí byl téměř nepřítomný ve všech skupinách a počet nových T2 MRI lézí byl snížen o 99 % po 24 týdnech léčby (Sörensen, 2014). V klinické studii fáze II u relaps-remitentní formy RS se subkutánním podáváním v dávkách 3 mg, 30 mg každých 12 týdnů nebo 60 mg podkožně každé čtyři týdny došlo k výrazné redukci MRI parametrů ve všech léčených skupinách ve srovnání s placebem se zachovaným dobrým bezpečnostním profilem. V současnosti probíhá klinická studie fáze III se subkutánně podávaným ofatumumabem.

Závěr

Léčba zaměřená na depleci B-buněk prokázala účinnost jak u experimentální alergické encefalomyelitidy, tak u roztroušené sklerózy. V současnosti jsou k dispozici údaje o účinnosti třech přípravků působících proti znaku CD 20 B-buněk. Jedná se o monoklonální protilátky ocrelizumab, rituximab a ofatumumab. V textu jsou uvedeny výsledky různých fází klinického testování těchto monoklonálních protilátek u roztroušené sklerózy. Monoklonální protilátka ocrelizumab je účinná v klinických a magneticko-rezonančních parametrech jak u atakovitého, tak primárně progresivního průběhu roztroušené sklerózy. Zavedení ocrelizumabu do klinické praxe významně rozšíří léčebné možnosti u roztroušené sklerózy zejména u primárně progresivního průběhu, kde dosud nemáme účinnou léčbu. Rituximab a ofatumumab prokázaly účinnost v I a II fázi klinického testování.

Práce byla podpořena MZ-ČR – RVO (FNBr, 65269705) a CEITEC MUNI.

3. Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, Hellwig K, Gold R, Yoon Min-Suk, Haghighi A. Plasmapheresis and immunoadsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses. *J Neurol* 2016; 263(3): 1092–1098.
4. Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med* 1999; 5: 170–175.
5. 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. Ocrelizumab versus interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 221–234.

6. Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, Boyko A, Radu EW, Mikol DD, Lamarine M, Hyvert Y, Freudensprung U, Plitz T, van Beek J. Ataccept in multiple sclerosis (ATAMS): a random-

mised, placebo-controlled, double blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 3(4): 353–363.

7. Klein C, Lammens A, Schifer W, Georges G, Schwaiger M, Mossner E, Hopfner KP, Umana P, Niederfellner G. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *Mabs* 2013; 5(1): 22–23.

8. Leandro MJ. B-cell subpopulations in humans and their differential susceptibility to depletion with anti-CD 20 monoclonal antibodies. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(Suppl. 1): S3.

9. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2016; 172(1): 3–13.

10. Li R, Rezk A, Miyazaki Y, Hilgenberg E, Touil H, Shen P, Moore CS, Michel L, Althekair F, Rajasekharan S, Gommerman JL, Prat A, Fillatreau S, Bar-Or A. Proinflammatory GM – CSF – producing B-cells in multiple sclerosis and B-cell depletion

therapy. *Sci Transl Med* 2015; (7): 310

11. 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. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2017; 376(3): 209–219.

12. Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg – negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta analysis. *J Viral Hepatitis* 2015; 22(10): 842–849.

13. Official information about indications and usage of rituximab by FDA. Label approved on Dec 2014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103705s5432lbl.pdf.

14. 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: 164–74.

15. Sörensen PS, Lisby B, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, Drulovic J, Fillipi M. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing remitting multiple sclerosis: a phase II study. *Neurology*. 2014; 82(7): 573–581.

16. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Iivanainen M, Morgan P, Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody and complement – mediated demyelination. *Ann Neurol* 1998; (43): 465–471.

17. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* 2011; 13(3): R75.