

Ocrelizumab – farmakologický profil

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.¹, MUDr. Marika Talábová²

¹Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

²Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Ocrelizumab (Ocrevus) je humanizovaná monoklonální protilátka, která byla schválena americkým úřadem Food and Drug Administration (FDA) 28. března 2017 k léčbě relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy (RRRS) a také primárně progresivní formy roztroušené sklerózy (PPRS), jako nový rozměr v léčbě PPRS. European Medicines Agency (EMA) – Evropská agentura pro léčivé přípravky doporučila 10. 11. 2017 ocrelizumab (OCR) k léčbě dospělých pacientů s relaps-remitentní formou RS a časnou PPRS v zemích Evropské unie (EU). V České republice byl OCR registrován 8. 1. 2018. Léčba je zaměřena na zralé B-lymfocyty, imunitní buňky, které na svém povrchu exprimují protein, molekulu CD20. Předpokládá se, že tyto CD20-pozitivní B-lymfocyty jsou namířeny proti axonům a myelinu zdravých neuronů, iniciují kaskádovitou sérii imunitních reakcí, které vedou k jejich poškození a v důsledku toho k invaliditě u nemocných RS. Tento nový pohled na patogenezi RS podpořil důkazy klinické studie fáze III, OPERA I, OPERA II a ORATORIO.

Klíčová slova: ocrelizumab, relaps-remitentní RS, primárně progresivní RS, B-lymfocyty, CD 20; biologická léčba.

Ocrelizumab – pharmacoloical profile

Ocrelizumab (Ocrevus) is a humanized monoclonal antibody that was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) on 28th March 2017 for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) and primarily progressive multiple sclerosis (PPMS) approved immunomodulatory treatment. European Medicines Agency (EMA) has recommended 10th November 2017 OCR for the treatment of adult RRMS patients and early primary progressive MS patients in the European Union (EU) countries. In the Czech Republic, OCR was registered on 8th January 2017. The treatment is focused on mature B lymphocytes, immune cells expressing the protein CD20 molecule on their surface. It is believed that these CD20-positive B-lymphocytes are directed against the axons and myelin of healthy neurons, initiating a cascade of immune responses that lead to their damage and consequently to the disability in MS patients. This new view on MS pathogenesis was supported by evidence from a phase III, OPERA I, OPERA II and ORATORIO clinical trial.

Key words: ocrelizumab, relapse remitting MS, primary progressive MS, B-lymphocytes, CD20, biological treatment.

Ocrelizumab (OCR) je humanizovaná monoklonální protilátka určená k léčbě dospělých pacientů s vysokou aktivitou nemoci RRRS, splňující mezinárodně platná diagnostická kritéria RS. Současně je indikován k léčbě dospělých pacientů s časnou primárně progresivní roztroušenou sklerózou (PPRS), s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovací metodami prokázanou zánětlivou aktivitu. Diagnóza RRRS a PPRS splňuje McDonaldova kritéria 2010 (Polman et al, 2011) revidovaná a doplněná naECTRIMS 2017 (Thompson et al., 2017).

Mechanismus účinku, farmakodynamický efekt

OCR je plně humanizovaná monoklonální protilátka, která vazbou na cirkulující B-lymfocyty vede k jejich depleci. Role B-lymfocytů v patogenezi RS byla dlouho nedoceněna a nedostatečně objasněna. Až testování protilátek proti molekule CD20 potvrdilo jejich význam, zejména II. fáze klinické studie s OCR u RRRS (Kappos et al., 2011). Současná představa předpokládá, že B-lymfocyty mají schopnost prezentovat antigen, produkovat cytokiny a autoprottilátky a vytvářet

na meningách ektopické folikuly, které takto jsou velmi pravděpodobně zodpovědné za kortikální demyelinizaci a neurodegeneraci (Brück, 2005).

Přestože je RS historicky definována jako imunopatologické onemocnění s abnormální aktivitou T-lymfocytů, především subsetů Th1 a Th17, přítomnost oligoklonálních imunoglobulinů v likvoru ukazuje na intratékální syntézu protilátek. Převládá názor, že tato protilátková aktivita představovaná imunoglobuliny oligoklonálních pruhů (OCB) je zaměřena především proti vlastním strukturám mozku. Specifita



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc., radomir.talab@gmail.com

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(5): 380–386

Článek přijat redakcí: 6. 8. 2018

Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2018

těchto protilátek tvořících OCB u nemocných s RS je zaměřena proti různým strukturám, které souvisí s CNS a jsou chemicky především lipidového původu. Tyto nálezy jsou interpretovány jako uklidové reakce, které vazbou protilátek mají zajistit odstraňování poškozených struktur CNS (Krejsek, 2017; Winger et al., 2016).

Histopatologické nálezy u nemocných s progresivní formou RS prokázaly, že v některých strukturách mozku, ale zejména na meningách, byly nalezeny agregáty lymfoidních buněk, tvořených B-lymfocyty v různém stupni diferenciaci, folikulárními dendritickými buňkami a dalšími buněčnými typy (Krejsek, 2017). Tyto struktury jsou za normálních okolností součástí struktur sekundárních lymfatických orgánů, ve kterých probíhá B-lymfocytární odpověď po antigení stimulaci. Nálezy těchto tzv. terciárních lymfoidních struktur byly nalezeny také u jiných imunopatologických zánětlivých onemocnění jako např. revmatoidní artritidy a vaskulitidy. Bylo prokázáno, že aktivity B-lymfocytů z těchto struktur významně přispívají k imunopatologii RS. Proto léčba cílená na B-lymfocytární systém je v těchto indikacích prokazatelně účinná (Krejsek, 2017). Bylo prokázáno, že OCR, humanizovaná monoklonální protilátka antiCD20 vedla k významné klinické odpovědi také u nemocných s RS, kde se původně účast B-lymfocytů nepředpokládala (Milo, 2016).

Vzniká tak představa, že B – i T-lymfocytární imunitní odpověď je indukována v sekundárních lymfatických orgánech mimo CNS, kde jsou pro ni vytvořeny podmínky. Aktivované ev. klonálně zmnožené a funkčně polarizované T – a B-lymfocyty následně migrují složitě řízenými procesy do CNS (Krejsek, 2017). Struktury mozku jsou však odděleny za fyziologických okolností hematoencefalickou bariérou (HEB), která zajišťuje přísně regulovaný pohyb buněk imunity, protilátek a cytokinů mezi organizmem a CNS. Poskytuje nejenom ochranu mozku před infekčními agens, ale také podporu při odstraňování poškozených struktur a jejich náhradu. Prostřednictvím cytokinů B-lymfocyty abnormálně aktivují astrocyty a glie. Významnou roli v zapojení B-lymfocytů do poškozujícího zánětu CNS mají také chemokiny. Zajišťují selektivní migraci B-lymfocytů přes HEB do lymfatických folikulů, podílí se na jejich vývoji a určují interakci s folikulárními dendritickými buňkami. Byly prokázány přímo v ektopických lymfoidních

strukturách nalézáných v mozku u nemocných s RS i v likvoru (Lehmann-Horn, Kronsbein et al., 2013).

Membránová molekula CD20 je specificky vyjádřena pouze v B-lymfoidní linii a je vytvářena relativně brzo v průběhu diferenciaci B-lymfocytů. Je rozpoznávána celou řadou protilátek antiCD20. Vazba antiCD20 na B-lymfocyty vede k jejich depleci, kterou lze prokázat jak v periferní krvi, tak v kostní dřeni nebo v periferních lymfatických uzlinách. K depleci B-lymfocytů, která může zahrnovat až 99 % B-lymfocytů dochází po 1–2 měsících od zahájení terapie. Pokud dojde k přerušení terapie, tak dochází k rekonstituci B-lymfocytárního systému s odstupem asi 7–10 měsíců. Monoklonální protilátky pronikají přes HEB minimálně, největší koncentrace je v periferní krvi a jejich účinek přímo v CNS není jasný.

Přesný mechanismus, prostřednictvím kterého OCR uplatňuje své terapeutické klinické účinky u RS, není zcela objasněn, ale předpokládá se, že zahrnuje imunomodulaci snížením počtu a funkce CD20-exprimujících B-lymfocytů. Po navázání na buněčný povrch OCR selektivně snižuje CD20-exprimující B-lymfocyty prostřednictvím na protilátkách závislé buněčné fagocytózy, na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity, na komplexu závislé cytotoxicity a apoptózy. Schopnost rekonstituce B-lymfocytů a již existující humorální imunita zůstávají zachovány. Navíc není ovlivněna ani vrozená imunita a celkový počet T-lymfocytů.

Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika OCR v klinických studiích u RS byla zkoumána na dvoukompartmentálních modelech s clearance závislou na čase a s farmakokinetickými parametry typickými pro IgG1 monoklonální protilátky. Celková expozice v průběhu 24týdenního intervalu dávkování byla identická u 2 × 300 mg ve studii u PPRS a u 1 × 600 mg ve studiích u RRRS za předpokladu, že byly podávány identické dávky. Nebyly provedeny žádné studie s jinými cestami podání. Metabolismus přípravku OCR nebyl přímo studován, protože protilátky jsou odstraňovány hlavně katabolismem (tj. rozkladem na peptidy a aminokyseliny). Konečný eliminační poločas OCR byl 26 dnů. Farmakokinetika u zvláštních populací, jako např. pediatrická populace, nebyla zkoumána.

Léčba OCR vede v rámci očekávaného farmakologického účinku k rychlé depleci CD19+

B-lymfocytů v krvi po 14 dnech od zahájení léčby (první časový bod hodnocení), která dle klinické studie fáze II (Kappos et al., 2011) přetrvávala v průběhu léčebného období. Při počítání B-lymfocytů se používá CD19, protože přítomnost léčivého přípravku OCR interferuje při kvantitativním rozboru s rozpoznáním CD20. Ve studiích fáze III vykazovalo až 5 % pacientů mezi každou dávkou OCR v nejméně jednom časovém bodě doplnění B-lymfocytů. Rozsah a trvání deplece B-lymfocytů byly konzistentní ve studiích u PPRS i RRRS. Nejdelší doba sledování po poslední infuzi přípravku OCR ukazuje, že medián doby do doplnění B-lymfocytů (návrat k výchozí hodnotě) byl 72 týdnů (rozmezí bylo 27–175 týdnů). U 90 % všech pacientů došlo k doplnění B-lymfocytů k dolnímu limitu normy (DLN) nebo výchozí hodnotě za přibližně dva a půl roku po poslední infuzi.

Klinické zkušenosti

Klinické studie s léčivým přípravkem OCR poskytl nejenom nové důkazy v imunopatogenezi RS, ale zejména důkazy o účinnosti, nežádoucích účincích a bezpečnosti v léčbě RRRS a nově PPRS. Jsou to klinické studie fáze III u RRRS – OPERA I a OPERA II (Hauser et al., 2017) a klinická studie u primární progresivní RS ORATORIO (Montalban et al., 2017). Komparátorem klinických studií u RRRS byl interferon beta-1a (IFN beta-1a) 44 ug aplikovaný s.c. 3 × týdně. Pacienti byli randomizováni 1:1. Kritéria pro zařazení pacientů byla stejná ve studii OPERA jako v jiných klinických studiích s RRRS: věk 18–55 let, diagnóza RS byla stanovena podle McDonaldových kritérií 2010 (Polman et al., 2011), Expanded Disability Status Scale (EDSS) 0–5.5, klinicky dva relapsy za poslední dva roky nebo jeden v posledním roce a MR nález na mozku konzistentní s dg. RS. Ve studii ORATORIO vzhledem k tomu, že u PPRS zatím neexistuje standardní léčba, byl OCR testován proti placebo. Kritéria zařazení pacientů do této klinické studie byla s dg. RS podle McDonaldových kritérií z r. 2005 (Polman et al., 2005) ve věku 18–55 let s EDSS 3.0–6.5, skóre pyramidové funkce minimálně 2 a trvání choroby do 15 let při vstupním EDSS 5.0 a více a do 10 let při vstupním EDSS do 5.0.

Klinická studie OPERA

Primární cílem studie byl roční počet relapsů (ARR – Annualised Relapse Rate), sekun-

Tab. 1. Přehled výsledků studií OPERA I a II (Kubala Havrdová, 2017)

Parametry	OPERA I OCR (n = 410)	OPERA I IFNB (n = 411)	OPERA II OCR (n = 417)	OPERA II IFNB (n = 418)
ARR	0,16	0,29	0,16	0,29
% pac. s potvrzenou disabilitou po 12 týdnech	7,6	12,2	10,6	15,1
% pac. se zlepšenou disabilitou potvrzenou po 12 týdnech	20	12,4	21,4	18,8
% pac. s NEDA v týdnu 96 (počet hodnocených pac.)	47,9 (382)	29,2 (384)	47,5 (379)	25,1 (375)
% pac. s jakýmkoliv počtem Gd+ lézí	8,3	30,2	9,8	36,1
% pac. s novou nebo zvětšující se 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. 2. Nežádoucí reakce v klinické studii OPERA I a II (podle Hauser et al., 2017)

NÚ/OPERA I a II	OCR (600 mg i.v. a 6 M) (n = 825) %	IFN beta-1a 44 ug s.c. 3x týdně (n = 826) %
Infekce horních dýchacích cest	40	33
Infuzní reakce	34	10
Deprese	8	7
Infekce dolních dýchacích cest	8	5
Bolesti zad	6	5
Herpetické infekce	6	4
Bolesti končetin	5	4

dárním cílem bylo hodnocení podílu pacientů s progresí disability, kumulativním počtem gadolinium enhancujících lézí, počtem nových nebo zvětšujících se lézí na MR mozku a procentní změna mozkového objemu v definovaném intervalu. Dále byla hodnocena změna MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) v týdnu 96, procentní změna skóre fyzické komponenty dotazníku SF-36 mezi začátkem studie a 96. týdnem, podíl pacientů s EDSS nejméně 2,0 na počátku, kteří dosáhli parametrů NEDA III (bez známek aktivity choroby: bez relapsů, bez progresu disability hodnocené po 12 nebo 24 týdnech, bez nových nebo zvětšujících se lézí na MR).

Další sekundární cíle byly farmakokinetika, farmakodynamika, imunogenita OCR a bezpečnost (Hauser et al., 2017; Kubala Havrdová, 2017).

Studii OPERA I dokončilo celkem 366 z 410 pacientů (89,3 %) léčených OCR a 340 pacientů ze 411 (82,7 %) léčených IFN beta-1a 44 ug. Ve

studii OPERA II dokončilo studii 360 ze 417 pacientů (86,3 %) léčených OCR a 320 ze 418 (76,6 %) léčených IFN beta-1a. Ve sdružené analýze bylo hodnoceno celkem 827 pacientů léčených OCR a 829 pacientů léčených IFN beta-1a (tabulka 1).

Výsledky ukázaly snížení počtu relapsů, statisticky významně nižší stupeň ARR a ovlivnění subklinické aktivity měřené MR. Srovnání parametrů RS do 24. týdne 33 % NEDA ($p < 0,001$) s obdobím 24. až 96. týdne ukázalo 72 % relativní zvýšení ($p < 0,001$) poměru pacientů léčených OCR s NEDA III ve srovnání s pacienty na IFN beta-1a (Kubala Havrdová et al., 2018).

Nežádoucí účinky

Ve studii OPERA I u 80 % pacientů se vyskytl nejméně jeden nežádoucí účinek a ve studii OPERA II to bylo u 85 % pacientů. Závažné infekce ve studiích OPERA I a II se vyskytovaly v 1,3 % pacientů léčených OCR a 2,9 % pacientů léčených IFN beta-1a 3x týdně s.c.

Reakce na infuzní aplikaci OCR (IRR – Infusion Related Reaction)

Celkem u 825 pacientů ve studiích OPERA I a OPERA II, kteří dostávali 600 mg OCR intravenózně každých 24 týdnů mělo méně než 40 % alespoň jednou infuzní reakci. Příznaky IRR (Infusion Related Reaction) mohou nastat v průběhu jakékoliv infuze, ale byly častěji hlášeny během první infuze. IRR mohou nastat v průběhu 24 hodin od podání infuze. Pozorovány byly: pruritus, vyrážka, urtika, erytém, iritace hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea a tachykardie.

Pouze jedna tato reakce byla provázena život ohrožujícím bronchospazmem, dva pacienti byli pro infuzní reakci ze studie vyřazeni. Reakce ve skupině pacientů léčených IFN beta-1a byly v 9,7 %. Neutralizační protilátky se vyskytly u 21,3 % pacientů léčených IFN beta-1a a pouze u jednoho pacienta léčeného OCR (tabulka 2).

Infekce

Herpetické infekce byly zaznamenány častěji u pacientů léčených OCR než IFN beta-1a. Vyskytly se herpes zoster (2,1 % vs. 1,0 %), herpes simplex (0,7 % vs. 0,1 %), labiální herpes (3,0 % vs. 2,2 %), genitální herpes (0,1 % vs. 0,0 %). Infekce byly lehkého nebo středně těžkého stupně, nebyl pozorován generalizovaný herpes. Nevyskytly se žádné oportunní infekce, nebyl identifikován žádný případ PML (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy). Nebyl zaznamenán žádný případ reaktivace viru hepatitidy typu B u pacientů léčených OCR.

Malignity

Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem byl výskyt malignit ve skupině s OCR. Celkem se jednalo o 4 pacienty (0,5 %), šlo o postižení různých orgánů, v polovině případů se jednalo o karcinom prsu (tabulka 3).

Tab. 3. Výskyt malignit ve studiích OPERA I a II a ORATORIO (Kubala Havrdová, 2017)

Studie	OPERA I a II (96 týdnů)	OPERA I a II (96 týdnů)	ORATORIO	ORATORIO
Soubor	IFNB (n = 826)	OCR (n = 825)	Placebo (n = 239)	OCR (n = 486)
Pacienti/malignita	2 (0,2 %)	4 (0,5 %)	2 (0,8 %)	11 (2,3 %)
Typ malignity	1 lymfom z plášťových bb. 1 dlaždicobuněčný karcinom	2 invazivní duktální karcinomy prsu 1 renální karcinom 1 maligní melanom	1 adenokarcinom děložního čípku 1 bazocelulární karcinom	4 invazivní duktální karcinomy prsu 1 meta karcinom pankreatu 1 endometriální karcinom 1 anaplastický velkobuněčný lymfom 3 bazocelulární karcinomy

Tab. 4. Výsledky studie ORATORIO (Kubala Havrdová, 2017)

Výsledky/skupina	OCR (n = 488)	Placebo (n = 244)
% pac. se zhoršením disability potvrzené po 12 týdnech	32,9	39,3
% pac. 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

Celkem ve studiích OPERA I a II došlo k 3 úmrtím. Jednalo se jednou o suicidium ve skupině s OCR a jednou ve skupině s IFN beta-1a. V posledním případě byl příčinou úmrtí mechanický ileus (Hauser et al., 2017).

Klinická studie ORATORIO

V klinické studii ORATORIO byli randomizováni v poměru 2:1 pacienti s PPRS k léčbě OCR nebo placebem. Způsob podání a profylaxe nežádoucích reakcí byla totožná jako ve studii OPERA. Dvojitě slepá fáze studie byla naplánována na 120 týdnů, tj. celkem 5x aplikace 600 mg OCR a dosažení 253 potvrzených progresí neurologického nálezu hodnocených nejméně za 12 týdnů. Proto první zařazení pacienti dostali více než 5 aplikací OCR.

Primárním cílem studie bylo procento pacientů s progresí disability potvrzenou po 12 týdnech, a to nejméně o 1,0 stupeň EDSS u pacientů se vstupním skóre 5,5 a méně, a o 0,5 stupně EDSS u pacientů se vstupním skóre více než 5,5. Mezi další cíle této studie patřilo: procento pacientů s progresí potvrzenou po 24 týdnech, vývoj v testu T25-FW (rychlost chůze na vzdálenost 25 stop), změna objemu T2 lézí, změna objemu mozku, změna skóre fyzické komponenty dotazníku SF-36. Vše bylo hodnoceno na začátku studie a 120. týden a to jen v případě, že statistická významnost byla vyšší než 0,05. V této klinické studii, podobně jako ve studii OPERA, byla hodnocena bezpečnost, nežádoucí účinky, farmakodynamika, farmakokinetika a imunogenita OCR (Montalban et al., 2017).

Do studie ORATORIO bylo zařazeno celkem 488 pacientů do větve s OCR a 244 do větve

s placebem. Klinickou studii ukončilo 120. týdnem 402 (82 %) pacientů na OCR a 174 (71 %) pacientů na placebo. Medián trvání studie byl 2,8 roku. Riziko progresse disability bylo po 12 nebo 24 týdnech ve skupině léčené OCR sníženo o 24 (29,6) % oproti skupině léčené placebem. V klinickém testu chůze T25-FW bylo riziko zhoršení o 29,3 % nižší u skupiny léčené OCR proti skupině léčené placebem. Počet nových nebo zvětšujících se lézí na MR mozku byl nižší u skupiny léčené OCR (0,31 vs. 3,88). Relativní redukce úbytku objemu mozkové tkáně mezi týdnem 24. a 120. byla 17,5 % ve prospěch OCR ($p = 0,02$) oproti placebu. Nebyl však rozdíl mezi definovanými skupinami ve skóre fyzické komponenty dotazníku SF-36 na začátku a 120. týden klinické studie (tabulka 4) (Montalban et al., 2017).

Ve studii ORATORIO mělo alespoň jeden nežádoucí účinek 90–95 % zařazených pacientů. Většinou se jednalo o infuzní reakce, infekce horních cest dýchacích, močové infekce a bolesti hlavy. Závažné infekce mělo 6,2 % léčených OCR a 5,9 % na placebo. Herpetické infekce byly zaznamenány u 4,7 % léčených OCR proti 3,3 % ve skupině pacientů na placebo. Stupeň infekčních nežádoucích reakcí byl lehký nebo středně těžký. Výskyt malignit je uveden ve společné tabulce (tabulka 3) pro klinické studie OPERA I, II a ORATORIO. Souhrnně výskyt nežádoucích reakcí ve studii ORATORIO je uveden v tabulce 5.

Výsledky všech tří klinických studií (OPERA I a II, ORATORIO) prokázaly pozitivní účinek OCR u RRRS a PPRS. V porovnání s komparátorem IFN beta-1a OCR snížil počet relapsů ve studii OPERA a prokázal oddálení progresse nemoci ve studii ORATORIO. Průkaz oddálení progresse nemoci

u PPRS naznačuje, že B-lymfocyty zprostředkovaný zánět hraje roli v neurodegenerativní složce RS a představuje první účinnou léčbu PPRS (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017; Kubala Havrdová, 2017; Sørensen et Blinkenberg, 2016).

Dávkování

OCR je koncentrát pro infuzní roztok v dávce 300 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje OCR 300 mg v 10 ml o koncentraci 30 mg/ml. Výsledná koncentrace léku po naředění je přibližně 1,2 mg/ml. OCR je rekombinantní humanizovaná anti-CD20 monoklonální protilátka vyrobená technologií rekombinantní DNA na buňkách ovária čínského křečička. Infuzní roztok je čirý až mírně opalescentní a bezbarvý až lehce nahnědlý. Dávkování a způsob podání OCR má zahájit a vést specializovaný lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou neurologických onemocnění, který má k dispozici příslušné zdravotnické zázemí nutné ke zvládnutí závažných reakcí, jako jsou závažné reakce související s infuzí, vzhledem k možným souvisejícím reakcím při aplikaci intravenózně. Před infuzí OCR musí být podávána profylaxe potencionálních IRR. Cílem je snížení četnosti a závažnosti IRR. Je to profylaxe 100 mg methylprednisolonu (nebo jeho ekvivalent) intravenózně přibližně 30 minut před každou infuzí přípravku. Přibližně 30–60 minut před každou infuzí OCR jsou podávány antihistaminika a ke zvažení je přibližně 30–60 minut před každou infuzí přípravku podání antipyretik (např. paracetamol, nesteroidní antiflogistika, antirevmatika).

Vlastní dávkování můžeme rozdělit na úvodní dávku 600 mg, která je rozdělena do dvou samostatných intravenózních infuzí. Prvních 300 mg v infuzi je následováno po dvou týdnech druhou 300 mg infuzí (tabulka 6). OCR se podává jako intravenózní infuze se zvyšující se rychlostí po 30 minutách. To znamená, že každá infuze má být podávána po dobu přibližně 2,5 hodiny. Následné dávky jednou za šest měsíců, tj. jedna infuze 600 mg v 500 ml je podávána podobně se stoupající rychlostí aplikace s přihlédnutím ke stavu a toleranci. Tato infuze má být podávána po dobu přibližně 3,5 hodiny. Dlouhodobou léčbu přípravkem OCR představují následně jednorázově podávané intravenózní infuze jednou za šest měsíců 600 mg léčivého přípravku (tabulka 6). První následná infuze 600 mg je počítána od první infuze úvodní dávky. Mezi každou

Tab. 5. Nežádoucí reakce v klinické studii ORATORIO (podle Montalban et al., 2017)

NÚ/skupina pacientů	OCR (600 mg i.v. a 6 M) (n = 486) %	Placebo (n = 239) %
Infekce horních dýchacích cest	49	43
Infuzní reakce	40	26
Kožní infekce	14	11
Infekce dolních dýchacích cest	10	9
Kašel	7	3
Průjem	6	5
Periferní otoky	6	5
Herpetické infekce	5	4

Tab. 6. Dávka a rozpis podávání přípravku ocrelizumab (Ocrevus)

Dávka	Infuze	Množství	Pokyny
Úvodní dávka (600 mg) rozdělená do dvou infuzí	1. infuze	300 mg ve 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> ■ zahajte infuzi rychlostí 30 ml/hodinu po dobu 30 minut ■ poté lze rychlost stupňovitě zvyšovat po 30 ml/hodinu každých 30 minut na maximální rychlost 180 ml/hodinu ■ každá infuze má být podávána po dobu přibližně 2,5 hodiny
	2. infuze (za dva týdny)	300 mg ve 250 ml	postup jako 1. Infuze
Následné dávky (600 mg) jednou za šest měsíců	jediná infuze	600 mg v 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> ■ zahajte infuzi rychlostí 40 ml/hodinu po dobu 30 minut ■ poté lze rychlost stupňovitě zvyšovat po 40 ml/hodinu každých 30 minut na maximální rychlost 200 ml/hodinu ■ každá infuze má být podávána po dobu přibližně 3,5 hodiny

dávku přípravku musí být zachován minimální interval 5 měsíců. Pokud dojde k vynechání dávky OCR, je vhodné podat další dávku co nejdříve.

Na případnou manifestaci IRR před infuzí, v průběhu infuze a po ní je potřeba reagovat podle charakteru IRR, který je zaznamenán. Pokud se objeví v průběhu infuze život ohrožující nebo invalidizující příznaky IRR, jako je akutní hypersenzitivita nebo akutní respirační distress syndrom, musí být infuze okamžitě ukončena a pacient musí být ošetřen. U těchto pacientů musí být léčba přípravkem OCR zpravidla natrvalo ukončena. Pokud se u pacienta vyskytne závažná IRR (jako je dyspnoe) nebo soubor příznaků jako zčervenání, horečka a bolest v krku, musí být infuze okamžitě přerušena a pacient musí dostat symptomatickou léčbu. Infuzi lze obnovit pouze po vymizení všech těchto příznaků. Pro další infuze nejsou nutné žádné úpravy, pokud u pacienta nedojde k IRR. Pokud u pacienta dojde k mírné až středně závažné IRR (např. bolest hlavy), je doporučeno snížit rychlost infuze na polovinu po dobu nejméně 30 minut. U pacientů starších 55 let není zapotřebí žádná změna dávkování. Bezpečnost a účinnost OCR nebyla zkoumána u dětí ani dospívajících.

Zvláštnosti lékové formy a podání

Léčivý přípravek OCR se uchovává v lednici při teplotě 2°–8°C. Lahvičky 10 ml koncentráty by měly být uchovány v krabici, kde v jedné balení jsou dvě injekční lahvičky, které neotevřené chráněné před světlem mají použitelnost 18 měsíců. Naředěný roztok pro intravenózní infuzi má prokázanou chemickou a fyzikální stabilitu po dobu 24 hodin při teplotě 2°–8°C a následně po dobu 8 hodin při pokojové teplotě, pokud ředění proběhlo za kontrolovaných a validova-

ných aseptických podmínek. Před zahájením intravenózní infuze musí mít obsah infuzního vaku pokojovou teplotu. V případě, že intravenózní infuzi nelze dokončit tentýž den, je nutné zbytek roztoku zlikvidovat.

Kontraindikace – absolutní, relativní

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou uvedenou látku je kontraindikací k léčbě OCR s přihlédnutím ke skutečnosti, že se jedná zpravidla o léčbu celoživotní.

Infekce

Současná aktivní infekce je relativní kontraindikací léčby a předpokládá se, že po zvládnutí infekčního agens může být léčivý přípravek OCR aplikován. Před podáním se doporučuje zkontrolovat imunitní stav pacienta, protože těžce imunosuprimovaní pacienti (např. s lymfopenií, neutropenií, hypogamaglobulinemií) by neměli být tímto přípravkem léčeni (Winkelmann et al., 2016).

Četnost výskytu infekcí 4. stupně (život ohrožující) a 5. stupně (fatální) byla ve všech léčebných skupinách nízká, ale výskyt život ohrožujících (1,6 % vs. 0,4 %) a fatálních (0,6 % vs. 0 %) infekcí u pacientů s PPRS užívajících OCR byl vyšší ve srovnání s placebem. Všechny život ohrožující infekce byly vyřešeny bez přerušení léčby OCR. Pacienti s PPRS s obtížným polykáním mají vyšší riziko aspirační pneumonie.

Nelze vyloučit riziko PML, infekce vyvolané virem Johna Cunninghama (JC), která byla pozorována u pacientů léčených jinými anti-CD20 protilátkami a přípravky užívanými k léčbě RS (Wawker et al., 2009), a která souvisí s dalšími rizikovými faktory (např. populace pacientů

léčených imunosupresivou). Pokud existuje podezření na PML, musí být ukončeno podávání OCR. Je nutné vyšetření MR mozku s kontrastní látkou a porovnání s MR před zahájením léčby. Dále je nutné vyšetření mozkomíšního moku (CSF) na přítomnost kyseliny deoxyribonukleové (DNA) viru Johna Cunninghama (JC virus) a opakovaná neurologická vyšetření. Pokud bude potvrzena PML, je nutné natrvalo ukončit léčbu OCR.

Riziko reaktivity viru hepatitidy B

U pacientů léčených jinými anti-CD20 protilátkami byla hlášena reaktivace viru hepatitidy B (HBV), která měla v některých případech za následek fulminantní hepatitidu, jaterní selhání a úmrtí. Proto před zahájením léčby OCR musí být u všech pacientů proveden screening HBV. Pacienti s aktivní HBV (tj. aktivní infekci potvrzenou pozitivními výsledky na HBsAg a testování anti HB) nesmějí být léčeni OCR. Pacienti s pozitivní sérologií (tj. negativní HBsAg a pozitivní HB score protilátky (HBcAb +), nosiči HBV (pozitivní povrchový antigen, HBsAg+) musí před zahájením léčby konzultovat odborníka na jaterní onemocnění a je třeba tyto pacienty sledovat a zacházet s nimi podle léčebných standardů tak, aby nedošlo k reaktivaci hepatitidy B.

Známé aktivní maligní onemocnění

Ve studiích byl u pacientů léčených OCR zjištěn vyšší výskyt malignit (včetně karcinomů prsu) ve srovnání s kontrolními skupinami. Incidence se ale neodchylovala od četnosti očekávané v RS populaci. U pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik malignit a u pacientů aktivně sledovaných pro rekurentní malignitu musí být zvážena individuální poměr přínosů a rizik. Pacienti se známou aktivní malignitou nesmějí být léčeni OCR. Pacienti musí absolvovat standardní screening nádorových onemocnění podle místních směrnic. V kontrolovaném období klinických hodnocení byl výskyt nemelanomových karcinomů kůže nízký a mezi léčebnými skupinami neexistovala nerovnováha. Byl zjištěn zvýšený výskyt bazocelulárního karcinomu (bazaliomu) mezi 3. a 4. rokem léčby, v následujících letech ale jeho vyšší četnost pozorována nebyla. Výskyt bazaliomu se neodchyloval od četnosti očekávané v RS populaci (Kimwell et al., 2012).

Závažně imunokompromitovaní pacienti

Pacienti v závažně imunokompromitovaném stavu nesmí být léčeni OCR, dokud se stav nevyřeší. U jiných autoimunních onemocnění mělo užívání OCR současně s imunosupresivními látkami (např. chronickou léčbou kortikosteroidy, nebiologickými a biologickými chorobu modifikujícími antirevmatiky, mykofenolát mofetilem, cyklofosfamidem, azathioprinem) za následek zvýšení četnosti závažných infekcí včetně oportunních infekcí (atypické pneumonie, tuberkulóza, histoplazmóza atd.). Nedoporučuje se proto používat souběžně s OCR další imunosupresiva, s výjimkou kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů.

Očkování

Bezpečnost imunizace živými nebo živými atenuovanými vakcínami po léčbě OCR nebyla zkoumána a očkování živými nebo živými atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby a dokud nedojde k doplnění B-lymfocytů (v klinických studiích byl medián doby do doplnění B-lymfocytů 72 týdnů) nedoporučuje. Nejsou dostupné žádné údaje o účincích vakcinace u pacientů, kteří dostávají OCR. Pacienti, kteří potřebují očkování, musí svou imunizaci dokončit nejméně šest týdnů před zahájením léčby OCR.

Lékové interakce

Nebyly prováděny žádné formální studie sledující lékové interakce, protože se nepředpokládají žádné lékové interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450, jiných metabolizujících enzymů nebo transportérů.

Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby OCR a po dobu 12 měsíců po poslední infuzi používat antikoncepci. OCR je humanizovaná

monoklonální protilátka G1 podtypu imunoglobulinů, které prostupují placentární bariérou. Údaje o užívání OCR v těhotenství jsou omezené. Nebyly zjištěny žádné údaje o počtu B-lymfocytů u kojenců vystavených OCR a potenciální doba deplece B-lymfocytů u kojenců není známa. U dětí narozených matkám, které byly vystaveny jiným anti-CD20 protilátkám v průběhu těhotenství, byla hlášena přechodná deplece periferních B-lymfocytů a lymfocytopenie (Winkelmann et al., 2016). Studie u zvířat (embryofetální toxicita) neprokázaly teratogenní účinky. Byla zjištěna deplece B-lymfocytů in utero. Ve studiích prenatálního a postnatálního vývoje byla pozorována reprodukční toxicita. Je třeba se vyvarovat podávání OCR v těhotenství, pokud potenciální prospěch pro matku nepřevažuje nad potenciálními riziky pro plod. Není známo, zda jsou OCR a jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u zvířat prokázala vylučování OCR do mléka. Nelze proto vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Ženám má být doporučeno, aby v průběhu léčby OCR nekojily.

V roce 2018 byl iniciován „Ocrelizumab Pregnancy Register“ jako multicentrická, prospektivní, observační studie cílená na bezpečnostní profil OCR k průběhu gravidity, porodu a výskytu malformací. Cílem je současně dlouhodobě sledování těchto žen a dětí v průběhu dalších deseti let. U žen se jedná zejména o monitorování nežádoucích reakcí v průběhu těhotenství a porodu (spontánní abortus, mrtvý plod, plánované nebo zdravotní ukončení gravidity, předčasný porod, sectio Cesarea, močové a další infekce), nežádoucí reakce u plodu, novorozence a dítěte, hlavně vrozené malformace, nízký gestační věk, postnatální růst a vývoj, nežádoucí reakce na imunitním systému (Margulis et al., 2018; Woemser et al., 2018).

Konstrukce registru se opírá o data získaná ze zpracování mezinárodního dotazníku žen s RS, které šest měsíců před poslední menstruací nebo graviditou byly léčeny OCR. Sběr dat proběhl v USA, Německu a dalších zemích, kde probíhala tato léčba. Na základě klinických, statistických a praktických analýz bylo získáno 92 případů těhotenství s daty na požadované hladině významnosti 0,05. Zjistila se tři hlavní relativní rizika, tj. riziko vrozených malformací, závažných porodních vad a předčasných porodů ve srovnání s výchozí prevalencí u žen s RS (Margulis et al., 2018; Woemser et al., 2018).

Zařazení do současné palety léčiv

Positivní stanovisko Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) EMA poskytuje možnost další léčby u pacientů s RRRS a je prvním léčivým přípravkem v EU určeným k léčbě pacientů s PPRS. Registrace v EU odpovídá zařazení do skupiny léčivých přípravků modifikujících onemocnění, disease modifying drugs (DMDs) u roztroušené sklerózy. Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA36.

Zařazení OCR do klinické praxe představuje novou dimenzi v léčbě RS, zejména vzhledem k účinnosti OCR a formě RS (RRRS i PPRS), ale také k aktivitě choroby. Nezbytnost indikace OCR ve vztahu k aktivitě RS snad přispěje k překonání obsolentní liniové indikace léčby RS. Nezbytná je rovněž správná identifikace fáze PPRS podle McDonaldových kritérií 2017 (Thompson et al., 2017) zohledňující účinnost v časně fázi PPRS. Medicínský profil indikace a zařazení léčiva opírající se o výsledky klinických studií je však zpravidla restringován ekonomickým potenciálem zdravotního systému jednotlivých zemí EU, ČR nevyjímaje.

LITERATURA

- Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the reset of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol* 2005; 252(Suppl. 5): v3–v9.
- Hauser SL, Bar-Or A, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selma J, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DI, Kingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belchew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L, for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. *N Engl J Med* 2017; 376 (3): 221–234.
- Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Lublin F, Selma J, Traboulsee A, Belchew S, Bennett I, Buffels R, Garren H, Han J, Julian L, Napieralski J, Hauser SL, Giovannoni G. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis

- treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *MSJ-Experimental, Translational and Clinical*, January–March 2018: 1–11.
- 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. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomised double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460–471.
- 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.
- Kimwell 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: 2873–2879.
- Krejsek J. Biologická terapie ocrelizumabem (antiCD20) je překvapivě klinicky účinná u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Neurol. praxi* 2017; 18(6): 403–407.
- Kubala Havrdová E. Ocrelizumab v léčbě roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi* 2017; 18(4): 287–290.
- Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6: 161–173.
- Margulis AV, Andrews EB, Hernandez-Diaz S, Mygyari M, Rivero-Ferrer E, Bader-Weder S, Everhed J, Garas M, Wang Q, Wormser D. Designs of a Multi-Source Post-Marketing Stu-

dy to Evaluate Pregnancy and Infant Outcomes in Women with Multiple Sclerosis who exposed to Ocrelizumab During, or within 6 Months before, Pregnancy. AAN 2018: P372.

11. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(7): 714–718.

12. Motalban 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, Belchew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS, for the ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376 (3): 209–220.

13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.

14. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor P, Sandberg-Wollheim W, Thopson M, Alan J, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846.

15. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016; 9(1): 44–52.

16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Motalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA.

Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017, December 21, 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).

17. Winger RC, Zamvil SS. Antibodies in multiple sclerosis oligoclonal bands target debris. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2016; 113(28): 7696–7698.

18. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 217–233.

19. Wormser D, Engel P, Hahn K, Bader-Weder S, Didden E-M, Evershed J, Garas M, Wang Q, Hellwig K. Design of the Ocrelizumab Pregnancy Registry to Assess Maternal, Fetal and Infant Outcomes in Women with Multiple Sclerosis who were exposed to Ocrelizumab during, or within 6 Months before, Pregnancy. AAN 2018: P367.