Ocrelizumab a nové terapeutické cíle u roztroušené sklerózy

MUDr. Radek Ampapa

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava

Skupina léků určených pro léčbu roztroušené sklerózy se v posledních letech kontinuálně rozšiřuje o nové preparáty. Prvním lékem, který je určen nejen pro léčbu relaps-remitentní ale i primárně progresivní roztroušené sklerózy, je monoklonální protilátka ocrelizumab. S přibývajícím počtem účinných léků se současně rozšiřují možnosti léčebných algoritmů. Terapeutickým cílem zůstává stabilita choroby, jejíž definice se ale posouvá od pouhého sledování klinických příznaků ataky nebo progresse onemocnění ke složitějším kompozitním parametrům, které pokrývají i aktivitu či progresi roztroušené sklerózy, které nelze při běžném klinickém vyšetření odhalit. Mezi další sledované parametry patří aktivita na magnetické rezonanci, změny v rychlosti chůze a obratnosti horních končetin. Implementace uvedených parametrů do klinických studií umožňuje podrobnější srovnání účinnosti jednotlivých léků a vede k rozvaze o zařazení zmíněných vyšetření do běžné klinické praxe.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, ocrelizumab, EDSS, NEDA, NEPAD, PIRA.

Ocrelizumab and novel therapeutic goals in multiple sclerosis

The group of drugs intended for the treatment of multiple sclerosis has continuously expanded to include new agents in the recent years. The first drug intended not only for the treatment of relapsing-remitting, but also primary-progressive multiple sclerosis is the monoclonal antibody ocrelizumab. The increasing number of effective drugs simultaneously expands treatment algorithm options. Disease stability remains the therapeutic goal; however, its definition has shifted from a mere monitoring of clinical signs and symptoms of disease relapse or progression to more complex composite parameters encompassing activity or progression of multiple sclerosis that cannot be detected with routine clinical examination. Other parameters observed include magnetic resonance imaging activity and changes in gait speed and upper limb dexterity. Implementation of the above parameters into clinical trials allows for a more detailed comparison of efficacy of individual drugs, leading to a consideration of incorporating the above-mentioned tests into routine clinical practice.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, EDSS, NEDA, NEPAD, PIRA.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému (CNS) charakterizované zánětem, demyelinizací a neurodegenerativními změnami. Typický věk, ve kterém dochází k manifestaci prvního příznaku RS, je 20 až 40 let. S více než dvoutřetinovou převahou jsou postiženy ženy. Celosvětově RS trpí dva až tři miliony lidí, prevalence onemocnění je v rozmezí 50–300 pacientů s RS na 100 tisíc obyvatel (Thompson et al., 2018). RS

je nejčastější příčinou netraumatické invalidity v mladém dospělé populaci (Noseworthy et al., 2000).

Dle charakteru klinického průběhu je RS tradičně dělena na relabující-remitující RS (RRRS), primárně progresivní RS (PPRS), sekundárně progresivní RS a progresivní-relabující RS. Toto rozdělení klinického průběhu RS je stále běžně užíváno i v klinické praxi, je součástí vstupních kritérií klinických hodnocení zaměřených na RS a je i součástí indikačních

omezení všech v současnosti používaných léků.

Z důvodů velké variability klinického průběhu RS bylo vypracováno podrobnější schématické rozdělení fenotypů RS. Základní rozdělení RS tvoří dvě skupiny: relabující-remitující a progresivní. Mezi relabující-remitující podskupinu je řazen i klinicky izolovaný syndrom, dále se relabující-remitující průběh dělí na neaktivní a aktivní. Aktivita je definována jako klinický relaps a/nebo nová/zvětšená T2 léze na magne-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radek Ampapa, ampapar@gmail.com

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava, Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(2): 104–108

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2019

Článek přijat k publikaci: 22. 8. 2019

Tab. 1. Rozdělení progresivní varianty RS dle průběhu na primárně a sekundárně progresivní; pro oba typy průběhu platí uvedené čtyři podskupiny; aktivita je charakterizována obdobně jako u relaps-remitentního průběhu: klinický relaps a/nebo nová/zvětšená T2 léze na MR a/nebo gadoliniem se sytící léze na MR; progrese je hodnocena klinickým vyšetřením alespoň jedenkrát ročně (Lublin, 2014)

<p>Primárně progresivní průběh od začátku onemocnění</p> <p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">PROGRESIVNÍ ONEMOCNĚNÍ</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Sekundárně progresivní průběh (plynulá progrese disability po počátečním relaps-remitentním průběhu)</p>	aktivní s progresí
	aktivní bez progrese
	neaktivní s progresí
	neaktivní bez progrese

tické rezonanci (MR) a/nebo gadoliniem se sytící léze na MR (Lublin, 2014). Podobné rozdělení je i u progresivního průběhu RS (tabulka 1).

V současnosti máme v terapii RS k dispozici léky s různým stupněm účinnosti i bezpečnosti. Nově používaným lékem je monoklonální protilátka ocrelizumab, která způsobuje dlouhodobou selektivní depleci CD20 B-lymfocytů. Bezpečnost a účinnost ocrelizumabu byla ověřena v rozsáhlých klinických zkouškách. Studie ORATORIO byla zaměřena na pacienty s PPRS, ve skupině léčené ocrelizumabem bylo dosaženo v porovnání s placebovou skupinou nižších hodnot klinické i MR progrese (Montalban et al., 2016). Primárního cíle, kterým byla roční frekvence relapsů (ARR), bylo dosaženo i v klinických hodnoceních OPERA I a II u pacientů s RRRS, srovnáván byl interferon beta 1a a ocrelizumab (Hauser et al., 2016). Ocrelizumab je tedy v současnosti prvním lékem, který je určený pro léčbu RRRS i PPRS.

Vzhledem k rozšiřujícímu se portfolio léků, které máme k dispozici pro RS, je při selhání účinnosti nastavené terapie obvykle možné

zvážit změnu léčby na jiný preparát. Stoupá tedy význam metod určených k hodnocení úspěšnosti léčby, které nám pomáhají v objektivním sledování aktivity onemocnění. Původně používané sledování relapsů a neurologického nálezu je doplněno i o monitoraci aktivity na MR. Kombinace uvedených parametrů mohou být navíc rozšířeny o sledování rychlosti chůze a obratnosti horních končetin, což nám umožňuje výraznější přiblížení k našemu ideálnímu terapeutickému cíli – tedy remisi onemocnění.

Kurtzkeho škála

Expanded Disability Status Scale (EDSS) je škála, která hodnotí stupeň neurologického postižení, které je zapříčiněno roztroušenou sklerózou. Výsledné skóre je v rozmezí 0 (normální stav) až 10 (smrt v důsledku RS). Součástí hodnocení EDSS je osm funkčních systémů (zrakový, kmenový, pyramidový, senzitivní, mozečkový, mentální, sfinkterové funkce a ostatní), kombinace výsledků hodnocení jednotlivých funkčních systémů definuje výsledné EDSS skóre (Kurtzke, 1983). Určitým omezením EDSS je např.

výrazný vliv pomůcky (např. hole) užívané při chůzi na výsledné skóre EDSS. Naopak pokročilý kognitivní deficit nebo izolované postižení obratnosti horních končetin mají na výsledné EDSS skóre malý vliv. Přesto je EDSS běžnou součástí všech vyšetření pacientů s RS a je to i sledovaný parametr ve všech fázích klinických studií zaměřených na RS.

Relaps

Součástí klinické charakteristiky relabujícího-remitujícího průběhu RS je střídání relapsů (atak onemocnění) s obdobím remise. Ataka je u RS definována jako monofázická klinická epizoda symptomů, které jsou referovány pacientem a které jsou doprovázeny pro RS typickým objektivním nálezem. Rozvoj příznaků je akutní až subakutní a trvá minimálně 24 hodin. Podmínkou definice ataky je současná absence známek infekce nebo horečky. Může dojít k úplné nebo částečné úpravě příznaků. Pokud se jedná o první příznak v životě pacienta, mluvíme o klinicky izolovaném syndromu (Thompson et al., 2017). Sledování relapsů je součástí běžné klinické praxe i všech fází klinických hodnocení.

NEDA

Koncept NEDA (No Evidence Of Disease Activity) je prvním z kompozitních parametrů. Původní koncept NEDA byl popsán v dodatečně analýze placebem kontrolované studie s natalizumabem. Obsahuje tři parametry, které je pro jeho naplnění nutné docílit (Havrdová et al., 2009). Jedná se o absenci relapsů a progrese neurologického deficitu, který je hodnocen

Obr. 1. Schéma NEP (No Evidence of Progression), NEPAD (No Evidence of Progression or Active Disease) a NEDA (No Evidence Of Disease Activity), NEPAD je rozšíření konceptu NEDA i konceptu NEP (Havrdová et al., 2017)

Obr. 2. NEDA – analýza z klinických hodnocení OPERA I a II, porovnání skupiny léčené interferonem beta 1a a ocrelizumabem, (a) dosažení parametru NEDA v průběhu celé studie, (b) dosažení parametru NEDA mezi 24.–96. týdnem studie (Havrdová et al., 2018)

Obr. 3. Analýza z klinických studií OPERA I a II – koncept NEPAD a srovnání skupiny pacientů léčených interferonem beta 1a a ocrelizumabem (Havrdová et al., 2017)

Obr. 4. Analýza z klinického hodnocení ORATORIO a parametru NEPAD – hodnocení u skupiny pacientů léčených placebem a ocrelizumabem (Montalban et al., 2017)

pomocí škály EDSS. Třetí podmínkou je nepřítomnost známek aktivity RS na MR, přičemž na kontrolních snímcích nesmí být přítomny nové nebo zvětšující se T2 léze a ani ložiska sytící se kontrastní látkou (obrázek 1).

Novější koncept NEDA-4 oproti uvedeným parametrům zahrnuje navíc i sledování mozkové atrofie. Cílem je normalizace probíhající mozkové atrofie na úroveň zdravých kontrol – tedy 0,1–0,3 % ročně. U pacientů s RS bývá rychlost

rozvoje atrofie vyšší – 0,5–1,4 % ročně (Kappos et al., 2016). Hodnocení vývoje atrofie mozku je s ohledem na technickou náročnost zatím součástí především protokolů klinických studií a sledování ve výzkumných centrech.

V klinických hodnoceních OPERA I a II byla porovnávána účinnost dle původního konceptu NEDA mezi ocrelizumabem a interferonem beta 1a aplikovaným podkožně 3x týdně. U pacientů léčených ocrelizumabem bylo v průběhu

celé studie dosaženo konceptu NEDA o 75 % častěji, než u pacientů léčených interferonem beta 1a, při omezení hodnoceného období na 24. až 96. týden byl rozdíl 72,2 % (obrázek 2). U pacientů léčených interferonem beta 1a činil podíl pouze 41,9 % (Havrdová et al., 2018).

NEP

Koncept NEP (No Evidence of Progression) je definován jako absence progresu neurologického nálezu, obratnosti horních končetin a rychlosti chůze (obrázek 1). Neurologický náleze je hodnocen pomocí škály EDSS. K hodnocení obratnosti horních končetin je užíván test 9HPT (9-Hole Peg Test) a rychlost chůze je měřena pomocí T25FW (Timed-25 Foot Walk) testu (Wolinsky et al., 2018). Kompozitní parametr NEP je vhodný ke sledování kontinuální progresu choroby např. u pacientů s PPRS, přičemž díky přidáním parametrům 9HPT a T25FW je senzitivní při progresi choroby i v případech často stabilní hodnoty EDSS.

NEPAD

Kombinací NEP a NEDA vzniká koncept NEPAD (No Evidence of Progression or Active Disease) (obrázek 1). Zahrnuje tedy hodnocení relapsů, progresu neurologického nálezu, MR aktivity, testů 9HPT a T25FW.

U pacientů léčených ocrelizumabem bylo v klinických studiích OPERA I a II dosaženo konceptu NEPAD u 39,3 %, zatímco ve skupině léčené interferonem beta 1a pouze u 21,5 % (Havrdová et al., 2017) (obrázek 3). V klinické studii ORATORIO byl ve skupině léčené ocrelizumabem parametr NEPAD dosažen u 29,9 % pacientů, v placebové skupině pak pouze u 9,4 % (Montalban et al., 2017) (obrázek 4).

PIRA

Posledním novým kompozitním parametrem je PIRA (Progression Independent of Relaps Activity).

Je založen opět na sledování neurologického nálezu pomocí EDSS i obratnosti horních končetin v testu 9HPT a rychlosti chůze v testu T25FW. Oproti parametru NEP je PIRA používán s cílem jasně odlišit progresi neurologického deficitu vzniklou nezávisle na atakách od zhoršení vzniklého v souvislosti s relapsem (RAW – Relaps Associated Worsening). PIRA tak může pomoci detekovat začátek progresivního průběhu u rela-

INZERCE

bující formy RS a může být klinickým ukazatelem sekundární progresse onemocnění (Kappos et al., 2017).

V klinických hodnoceních OPERA I a II byla prokázána superiorita ocrelizumabu nad interferonem beta 1a v prevenci progresse neurologického deficitu v souvislosti s relapsem (RAW) i nezávisle na relapsu pomocí parametru PIRA (Kappos et al., 2018).

Další parametry

V budoucnosti se nabízí rozšíření uvedených konceptů o další parametry. Do konceptu NEPAD může být zahrnuto sledování mozkové atrofie, podobně jak je tomu u NEDA-4. S ohledem na malý vliv kognitivního deficitu na škálu EDSS by bylo vhodné doplnění některého z kognitivních testů. Možnou alternativou je SDMT (Symbol Digit Modalities Test). Jedná se o test, který

není časově náročný a má dobrou senzitivitu pro kognitivní deficit sledovaný u pacientů s RS (Benedict et al., 2017). Novým biomarkerem jsou lehké řetězce neurofilament, jejichž sérová hladina může být známkou aktivity onemocnění a dobré odezvy na léčbu (Cai et Huang, 2018). Prognostický význam může mít např. i sledování tloušťky RNFL pomocí optické koherentní tomografie (Martines-Lapiscina et al., 2016).

Závěr

Ideálním terapeutickým cílem tohoto závažného onemocnění zůstává remise. Její definice směřuje, i s ohledem na možnosti léčby novými účinnými léky, ke složitějším konceptům, které se skládají z více parametrů. U jednotlivých konceptů dochází k odhalení aktivity nebo progresse RS i u skupin pacientů, u kterých zůstávaly při běžném klinickém sledování dosud skryty.

NEDA, NEPAD a PIRA se postupně stávají součástí klinických studií a lze předpokládat, že budou v dalších letech rozšiřovány o nové parametry. Se stoupajícím počtem vyšetření se ale zvyšuje časová náročnost a implementace do běžné klinické praxe je obtížně realizovatelná.

Dostupné analýzy proběhlých klinických studií ukazují, že pokud se snažíme docílit stability onemocnění ve více parametrech, dochází k poklesu celkového počtu pacientů, kteří takto definovanou stabilitu onemocnění docílí. Často je to méně než 50 %, což potvrzuje nutnost dalšího klinického výzkumu v oblasti léčby všech forem RS.

Otázkou zůstává zařazení novějšího schématického dělení fenotypů RS do vstupních kritérií klinických studií, které by mohlo vést k přesnější charakteristice cílové populace, a tím i větší individualizaci léčby.

LITERATURA

1. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017; 23(5): 721–733. doi: 10.1177/1352458517690821. Epub 2017 Feb 16.
2. Cai L, Huang J. Neurofilament light chain as a biological marker for multiple sclerosis: a meta-analysis study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018; 14: 2241–2254.
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, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L, for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *NEJM Org.*, December 21, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
4. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hauser SL, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Belachew S, Bernasconi C, Buffels R, Wei W, Traboulsee A. Evaluation of No Evidence of Progression or Active Disease (NEPAD) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the OPERA I and OPERA II Trials. Presented at the 34th Congress of the European Academy of Neurology (EAN); 24–27 June 2017; Amsterdam, The Netherlands.
5. Havrdová E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254–60.
6. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Traboulsee A, Belachew S, Bennett I, Buffels R, Garren H, Han J, Julian L, Napieralski J, Hauser SL and Giovannoni G. No evidence of disease activity (NEDA)

- analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical.* January–March 2018: 1–11.
7. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, Sormani MP, Smith T, Häring DA, Piani Meier D, Tomic D. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016; 22(10): 1297–305. doi: 10.1177/1352458515616701. Epub 2015 Nov 19.
8. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, Model F, Manfrini M, Belachew S, Hauser SL. Relapse-Associated Worsening and Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Phase III OPERA I and OPERA II Studies. Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 10–12 October 2018; Berlin, Germany. Poster P547.
9. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Lublin F, Wang Q, Model F, Wei W, Garren H, Manfrini M, Belachew S, Hauser SL. Ocrelizumab Reduces Disability Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Presented at the 7th Joint European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Meeting; 25–28 October 2017; Paris, France Poster P654.
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* November 01, 1983; 33(11).
11. Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *European Neurology.* 2014; 72(Suppl. 1): 1–5.
12. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Pablo LE, Guerrieri S, Gonzalez I, Outterryck O, Mueller AK, Albrecht P, Chan W, Lukas S, Balk LJ, Fraser C, Frederiksen JL, Resto J,

- Frohman T, Cordano C, Zubizarreta I, Andorra M, Sanchez-Dalmau B, Saiz A, Bermel R, Klistorner A, Petzold A, Schippling S, Costello F, Aktas O, Vermersch P, Oreja-Guevara C, Comi G, Leocani L, Garcia-Martin E, Paul F, Havrdova E, Frohman E, Balcer LJ, Green AJ, Calabresi PA, Villoslada P; IMSVISUAL consortium. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2016; 15: 574–584.
13. 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 and Wolinsky JS, for the ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *NEJM Org.*, December 21, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
14. Montalban X, Wolinsky JS, Kappos L, Hauser SL, Giovannoni G, de Seze J, Bar-Or A, Masterman D, Bernasconi C, Wei W, Garren H, Chin P, Belachew S, Arnold DL. Evaluation of No Evidence of Progression or Active Disease (NEPAD) in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Trial. Presented at the 3rd Congress of the European Academy of Neurology (EAN); 24–27 June 2017; Amsterdam, The Netherlands.
15. Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther* 2014; 31: 1134–1154.
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, Montalban 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.* 2018; 17(2): 162–173.