Ocrelizumab, klinická aktivita a progres – dlouhodobá data

MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém. Léčebné možnosti se u roztroušené sklerózy v posledních letech značně rozšířily. Tento článek je zaměřen na nová data týkající se klinické aktivity, ale i ovlivnění progresu onemocnění, u pacientů léčených ocrelizumabem.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, ocrelizumab, CDP, PIRA, RAW.

Ocrelizumab, clinical activity and progression – long-term data

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease which affect central nervous system. Treatment options in multiple sclerosis have expanded considerably in the recent years. This article deals with new data about clinical activity, influencing of disease progression among patients treated with ocrelizumab.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, CDP, PIRA, RAW.

V posledních dvou desetiletích zaznamenala významný rozvoj léčba roztroušené sklerózy (RS). RS je imunopatologické onemocnění charakterizované zánětlivým poškozením struktur centrálního nervového systému a neurodegenerativními změnami mozku (Krejssek, 2014). Jedním z nových léků je ocrelizumab. Ocrelizumab je podáván formou intravenózní infuze. Úvodní dávka 600 mg se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze; první jako 300 mg infuze, následovaná po dvou týdnech druhou 300 mg infuzí. Následné dávky se podávají v podobě jednorázové 600 mg intravenózní infuze jednou za šest měsíců.

Mechanismus účinku

Ocrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka cílená na antigen CD20. Membránová molekula CD20 je specificky vyjádřena v B-lymfoidní linii (Krejssek, 2017). Vazba antiCD20 na B-lymfocyty vede k jejich depleci, kterou může prokázat jak v periferní krvi, tak

v kostní dřeni, slezině a periferních lymfatických uzlinách. Deplece se uskutečňuje mechanismem na protilátce závislé cytotoxicity, lýzou zprostředkovanou komplementem, zesílenou fagocytózou a indukci apoptózy v B-lymfocytech (Lycke, 2015). Nedochází k ovlivnění přirozené imunity a celkového počtu T-lymfocytů (Klein, 2013).

Indikace a kontraindikace

Ocrelizumab je v ČR lékem pro pacienty s relaps/remitentní RS (RR RS) se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu a u pacientů s časnou aktivní primárně/progresivní RS (PP RS).

Mezi kontraindikace podávání tohoto léčivého přípravku patří precitlivělost na složky přípravku, současná aktivní infekce, závažný imunokompromitovaný stav, aktivní maligní onemocnění.

Klinická studie OPERA I, OPERA II a OLE fáze účinnost a bezpečnost

Účinnost léčby

Obě klinické studie měly stejný design a byl v nich srovnáván ocrelizumab s aktivním komparátorem – vysokodávkovaným interferonem beta-1a. Ve dvou studiích fáze III bylo randomizováno celkem 1 656 pacientů, kterým byl podáván intravenózně ocrelizumab v dávce 600 mg každých 24 týdnů nebo interferon beta-1a v dávce 44 µg třikrát týdně po dobu 96 týdnů. Primárním cílem studie bylo vyhodnocení ročního počtu relapsů (Annualized relapse rate – ARR). ARR byl nižší u ocrelizumabu oproti interferonu beta-1a ve studii OPERA I (0,16 vs. 0,29) i OPERA II (0,16 vs. 0,29). ARR tak byl ve skupině pacientů léčených ocrelizumabem nižší o 46 % ve studii OPERA I, resp. 47 % ve studii OPERA II (obrázek 1).

Dalším hodnoceným parametrem byla progres disability. Progrese disability byla definována jako zvýšení hodnoty EDSS skóre (Expanded

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., zbysekpavelek@email.cz

Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(3): 204–207

Článek přijat redakcí: 27. 2. 2019

Článek přijat k publikaci: 22. 3. 2019

Obr. 1. Ocrelizumab a ARR

Primární studie

ARR v 96. týdnu

OPERA I

IFN-β1a 44 μg (n = 411)	0,292
OCR 600 mg (n = 410)	0,156

OPERA II

IFN-β1a 44 μg (n = 418)	0,290
OCR 600 mg (n = 417)	0,155

Dlouhodobý vývoj ARR²

Souhrnná data, ARR jednotlivě v každém roce obou studií

Obr. 2. Ocrelizumab a CDP

Primární studie

Souhrnné pro obě studie

CDP 12 v 96. týdnu

IFN-β1a 44 μg	13,6 %
OCR 600 mg	9,1 %

CDP 24 v 96. týdnu

IFN-β1a 44 μg	10,5 %
OCR 600 mg	6,9 %

Dlouhodobý vývoj 24týdenní CDP

Souhrnná data od počátku studií po jejich extenzi

ITT – populace

Disability Status Scale) oproti základní hodnotě nejméně o jeden bod této škály nebo $\geq 0,5$ bodu, pokud bylo vstupní EDSS skóre $> 5,5$. Podíl paci-

entů s progresí disability byl signifikantně nižší ve 12týdenním intervalu hodnocení ve skupině s ocrelizumabem než ve skupině s interferonem

beta-1a 44 μg 3× týdně subkutánně (9,1% vs. 13,6% HR 0,6; 95% interval spolehlivosti, 40% nižší riziko ve skupině s ocrelizumabem). Při hodnocení

Obr. 3. Ocrelizumab a vliv na PIRA

24týdenního intervalu prokázal ocrelizumab opět superioritu nad interferonem beta-1a (6,9 % vs. 10,5 %, hazard ratio, 0,60, 95 % CI, 0,43 – 0,84; $P=0,003$) (Hauser et al., 2017) (obrázek 2).

Recentně byla publikována data sledující ovlivnění ročního počtu relapsů a progresse disability u pacientů léčených ocrelizumabem po dobu pěti let. ARR u pacientů, kteří podstoupili změnu léčby z interferonu beta-1a na ocrelizumab, poklesl z 0,203 před lékovým switchem na 0,098 (tzn. jedná o rok 1 OLE fáze (open label extension)). ARR takto léčených ocrelizumabem klesl v dalším roce na 0,081 (rok 2 OLE fáze) a na 0,072 v 3. roce OLE fáze.

Podíl pacientů s potvrzenou progresí disability (Confirmed disability progression – CDP) ve 24týdenním intervalu byl nižší u pacientů, kteří pokračovali v léčbě ocrelizumabem oproti pacientům podstupujícím změnu léčby z interferonu beta-1a na ocrelizumab v 96. týdnu léčby (7,7 % vs. 12,0 %; $p=0,005$), na konci roku 3/OLE rok 1 (10,1 % vs. 15,6 %; $p=0,002$), na konci roku

4 léčebného cyklu/OLE rok 2 (13,9 % vs. 18,1 %; $p=0,03$) a na konci roku 5 léčebného cyklu/OLE rok 3 (16,1 % vs. 21,3 %; $p=0,014$).

Hodnocena byla i data sledující zlepšení potvrzené disability. Zlepšení disability bylo definováno jako snížení EDSS skóre o $\geq 1,0$ bod ve srovnání se základní hodnotou u pacientů se vstupním EDSS $\geq 2,0$ a $\leq 5,5$ (ev. snížení o $\geq 0,5$ bodu při vstupním EDSS skóre $> 5,5$).

Podíl pacientům s potvrzeným zlepšením disability ve 24týdenním intervalu byl vyšší u nemocných léčených ocrelizumabem ve srovnání s pacienty, kteří podstoupili změnu z interferonu beta-1a na ocrelizumab v 96. týdnu léčby (16,8 % vs. 13,3 %; $p=0,099$), na konci roku 3/OLE rok 1 (20,6 % vs. 16,6 %; $p=0,089$), na konci roku 4 léčebného cyklu/OLE rok 2 (23,7 % vs. 18,9 %; $p=0,057$) a na konci roku 5 léčebného cyklu/OLE rok 3 (25,8 % vs. 20,6 %; $p=0,046$).

Skupina pacientů léčených ocrelizumabem vykazovala rovněž vyšší průměrný pokles v hodnotách škály EDSS ve srovnání s pacienty,

kteří podstoupili změnu z interferonu beta-1a na ocrelizumab v 96. týdnu léčby ($-0,146$ a $0,032$ [$p < 0,001$]), během roku 3/OLE rok 1 ($-0,118$ a $0,010$ [$p=0,008$]), během roku 4/OLE rok 2 ($-0,057$ a $0,041$ [$p=0,06$]) během roku 5/OLE rok 3 ($-0,043$ a $0,058$ [$p=0,07$]) (Hauser et al., 2018).

V souhrnu vedl lékový switch z interferonu beta-1a na ocrelizumab na počátku OLE fáze k významnému poklesu ARR, který přetrvával po celou dobu OLE fáze (tzn. celkem 3 roky). Nejlepších výsledků ve vztahu k CDP dosáhli nemocní, kterým byla léčba ocrelizumabem zahájena již v rámci studie OPERA I a OPERA II.

Parametry PIRA a RAW ve studiích OPERA I a OPERA II

U nemocných s RR RS byla prezentována data týkající se progresse disability asociované s relapsy (Relapse-Associated Worsening – RAW) a progresse disability nezávislé na relapsech (Progression Independent of Relapse Activity – PIRA).

CDP byla definována jako zvýšení hodnoty EDSS skóre oproti základní hodnotě nejméně o 1 bod této škály, pokud bylo vstupní EDSS skóre do 5,5 bodu nebo $\geq 0,5$ bodu, pokud bylo vstupní EDSS skóre $> 5,5$ nebo $\geq 20\%$ zvýšení dosaženého času v T25FW (Timed 25-Foot Walk) nebo $\geq 20\%$ zvýšení dosaženého času v 9HPT (9-Hole Peg Test) potvrzené po ≥ 12 nebo ≥ 24 týdnech.

RAW byla definována jako progresse disability, která vznikla do 90 dnů od počátku relapsu, a se vzestupem EDSS (vzestup $\geq 1,0$ bod, pokud bylo vstupní EDSS $\leq 5,5$, nebo $\geq 0,5$, pokud bylo vstupní EDSS $> 5,5$) nebo $\geq 20\%$ zhoršení v testu T25FW nebo $\geq 20\%$ zhoršení v testu 9HPT.

PIRA byla definována jako CDP nezávislá na relapsu.

Ve srovnání s interferonem beta-1a vykazovali pacienti léčení ocrelizumabem snížení rizika CDP v 12týdenním intervalu o 34 % ($p < 0,001$), snížení rizika PIRA v 12týdenním intervalu o 22 % ($p=0,029$) a snížení rizika RAW v 12týdenním intervalu o 55 % ($p=0,002$). Ocrelizumab tak prokázal superioritu oproti interferonu beta-1a ve všech sledovaných parametrech (Kappos et al., 2018) (obrázek 3).

Klinická studie ORATORIO

Studie fáze III byla zaměřena na pacienty s primárně progresivní RS (PP RS) ($n=732$, poměr 2:1 ocrelizumab vs. placebo). Nemocným byl podáván intravenózně ocrelizumab v dávce 600 mg nebo placebo každých 24 týdnů po

dobu 120 týdnů. Primárním cílem bylo zhodnocení počtu pacientů s progresí disability trvající minimálně 12 týdnů. Podíl pacientů s progresí disability trvající 12 týdnů činil ve skupině léčené ocrelizumabem 32,9 % oproti 39,3 % v placebo skupině (HR 0,76; 95% CI 0,59–0,98; $P = 0,03$). Podíl nemocných s progresí disability trvající 24 týdnů představoval 29,6 % při podávání ocrelizumabu a 35,7 % při podávání placebo (HR 0,75; 95% CI 0,58–0,98; $P = 0,04$) (Montalban, 2017).

V této studii byl rovněž hodnocen parametr NEPAD (No evidence of progression or active disease), tedy jaké procento pacientů dosáhlo stavu bez známek progresu nebo aktivity choroby oproti placebo. Během 120 týdnů léčby dosáhlo na léčbě ocrelizumabem třikrát více pacientů parametru NEPAD (29,9 % oproti 9,4 %, RR [95 % CI] 3,15 [2,07–4,79] $p < 0,001$) (Wolinsky et al., 2017).

Bezpečnost léčby

V únoru 2018 bylo léčeno ocrelizumabem 3811 pacientů, což představovalo celkem 10 919

pacientoroků. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce spojené s infuzí a infekce horních cest dýchacích. Reakce spojené s infuzí zahrnovaly pruritus, vyrážku, urtikari, erytém, zrudnutí, hypotenzi, pyrexii, únavu, bolest hlavy, závrať, iritaci hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, nauzeu, tachykardii. V kontrolovaných studiích se nevyskytla žádná fatální reakce spojená s infuzí a většina jich byla mírná a středně závažná. Kromě infekcí horních cest dýchacích se objevovaly častěji i herpetické infekce. V průběhu klinických studií nebyl zaznamenán výskyt progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Bylo zaznamenáno šest případů PML u nemocných s předcházející DMD léčbou – pět pacientů s natalizumabem a jeden nemocný s fingolimodem. Ve studiích byl u pacientů léčených ocrelizumabem zjištěn vyšší výskyt malignit (zejména karcinomu prsu) oproti komparátoru (interferon beta-1a u RR RS a placebo u PP RS). Nicméně po následných analýzách dat ze základních studií i jejich extenzí

bylo zjištěno, že incidence ze studií je v souladu s očekávanou incidencí malignit dle mezinárodních a národních registrů RS (dánský, švédský), tedy v běžné populaci pacientů s RS (Hauser et al., 2018). Mezi další, častěji se vyskytující nežádoucí účinky patří lymfopenie a neutropenie (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017).

Závěr

Ocrelizumab rozšířil léčebné možnosti RR RS a je prvním účinným léčebným přípravkem určeným k léčbě pacientů s primárně/progresivní formou RS. Dlouhodobě jeho podávání 2× ročně (1× za 6 měsíců) umožňuje dobrý dohled nad pacientem – compliance. Zároveň je během léčby ocrelizumabem potřeba pouze minimální monitoring, a to vždy těsně před podáním následné dávky ocrelizumabem (zejm. krevní obraz vč. hladin neutrofilů a vyloučení aktivní infekce). Dlouhodobá data prokázala jeho účinnost ve snížení ročního počtu relapsů a zpomalení trvalé progresu disability.

LITERATURA

1. 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, Klingenschmitt 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; 376: 221–220.
2. Hauser SL, Brochet B, Montalban X, Naismith RT, Wolinsky JS, Manfrini M, Garas M, Villoslada P, Model F, Hubeaux S, Kappos L. Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. Poster presented at: 34th ECTRIMS Annual Congress; October 10–12, 2018; Berlin, Germany. Poster Session; P590.
3. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Hughes R, Koendgen H, McNamara J, Pradhan A, Wormser D, Wolinsky JS. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. Poster presented at: 34th ECTRIMS Annual Congress; October 10–12, 2018; Berlin, Germany. Poster Session; P1229.
4. 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. Poster presented at: 34th ECTRIMS Annual Congress; October 10–12, 2018; Berlin, Germany. Poster Session; P547.
5. Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, Hopfner KP, Umaña P, Niederfellner G. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013 Jan-Feb; 5(1): 22–33.
6. Krejsek J. Novinky v patogenezi roztroušené sklerózy. Co je skryto za disabilitou pacientů s RS. *Remedia* 2014: S2–4.
7. Krejsek J. Biologická terapie ocrelizumabem (antiCD20) je překvapivě klinicky účinná u nemocných s roztroušenou

- ster presented at: 34th ECTRIMS Annual Congress; October 10–12, 2018; Berlin, Germany. Poster Session; P1229.
8. Lycke J. Monoclonal antibody therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: differentiating mechanisms and clinical outcomes. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015; 8(6): 274–293.
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; 376: 221–234.
10. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, Giovannoni G, Vermersch P, Bernasconi C, Deol-Bhullar G, Garren H, Chin P, Belachew S, Kappos L. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Ann Neurol*. 2018 Aug 29. doi: 10.1002/ana.25313.