

Kratší doba podání ocrelizumabu při léčbě roztroušené sklerózy

MUDr. Marek Peterka, MUDr. Pavel Potužník

Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň

Pacienti s roztroušenou sklerózou mohou být v dnešní době léčeni humanizovanou monoklonální protilátkou ocrelizumabem. Tento lék byl doposud podáván parenterálně intravenózně v intervalu 3,5 hodiny. Jak víme z jiných oborů medicíny, zkrácení doby infuze může minimalizovat zátěž pacientů při léčbě a zkrátit dobu pobytu v infuzní místnosti, aniž by byla ohrožena bezpečnost pacientů, což je zvláště důležité ve světle současné pandemie covidu-19. Studie ENSEMBLE PLUS se zabývala bezpečností podání ocrelizumabu při zkrácení doby infuze na 2 hodiny. Tento článek zprostředkovává výsledky této studie.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, ocrelizumab, kratší podání, reakce související s infuzí.

Shorter infusion of ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis

Patients with multiple sclerosis can nowadays be treated with the humanized monoclonal antibody ocrelizumab. This drug has so far been administered parenterally intravenously at an interval of 3,5 hours. As we know from other fields of medicine, reducing the infusion time can minimise the burden of treatment on patients and reduce the length of stay in the infusion room without compromising patient safety, which is especially important in the light of the current COVID-19 pandemic. The ENSEMBLE PLUS study investigated the safety of ocrelizumab administration when the infusion time was reduced to 2 hours. This article reports the results of this study.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, shorter, infusion, infusion-related reactions.

Úvod

Ocrelizumab je humanizovaná anti-CD20 monoklonální protilátka schválená pro léčbu relaps-remitentní roztroušené sklerózy (RR RS) a primárně progresivní roztroušené sklerózy (EMA Ocrevus 2020). Reakce související s infuzí (IRR) patřily mezi nejčastější nežádoucí příhody hlášené při léčbě ocrelizumabem v kontrolovaných studiích fáze III OPERA I, OPERA II a ORATORIO (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017). V souhrnné populaci studie OPERA a v populaci studie ORATORIO byly IRR většinou mírné až středně závažné, vyskytovaly se častěji při první infuzi ocrelizumabu a s dalšími dávkami se snižovaly (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017).

Ocrelizumab se v současné době podává v úvodní dávce dvou 300 mg intravenózních

infuzí s odstupem dvou týdnů, z nichž každá trvá nejméně 2,5 hodiny, a následné dávky 600 mg se podávají každých šest měsíců, kdy infuze trvají nejméně 3,5 hodiny (EMA Ocrevus 2020). Součástí infuzního schématu je také premedikace 30–60 minut před každou infuzí ocrelizumabu a následně hodinová observace po infuzi. Jak víme z jiných oborů medicíny, zkrácení doby infuze může minimalizovat zátěž pacientů při léčbě a zkrátit dobu pobytu v infuzní místnosti, aniž by byla ohrožena bezpečnost pacientů. Což se ukazuje jako velmi přínosné zejména v dnešní době.

Studie ENSEMBLE PLUS

Studie ENSEMBLE PLUS je randomizovaná, dvojité zaslepená podstudie jednoramenné

studie ENSEMBLE hodnotící bezpečnost kratší infuze ocrelizumabu oproti konvenční infuzi u podskupiny vhodných pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RR RS) zařazených do hlavní studie ENSEMBLE. Zde jsou popsány výsledky celé kohorty pacientů randomizovaných do studie ENSEMBLE PLUS (n = 745) (obrázek 1).

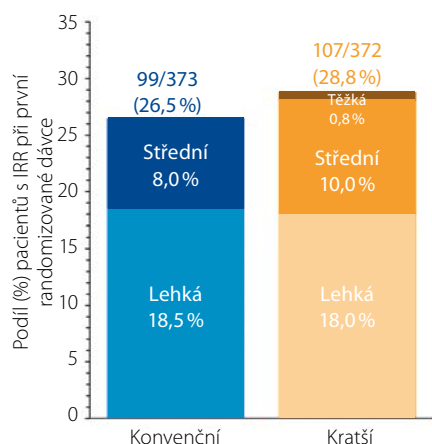
Charakteristika populace

Do studie ENSEMBLE PLUS bylo zařazeno celkem 754 pacientů (207 pacientů z hlavní studie ENSEMBLE a 547 nově zařazených pacientů) na 96 výzkumných pracovištích ve 22 zemích. Ze 754 zařazených pacientů bylo 745 pacientů randomizováno (1 : 1), stratifikováno podle regionu a dávky, na kterou byl pacient



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Marek Peterka, peterkam@fnplzen.cz
Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(4): 300–302
Článek přijat redakcí: 28. 6. 2021
Článek přijat k publikaci: 9. 7. 2021

Graf 1. Srovnání četnosti IRR při první dávce u konvenčních a kratších infuzí ocrelizumabu

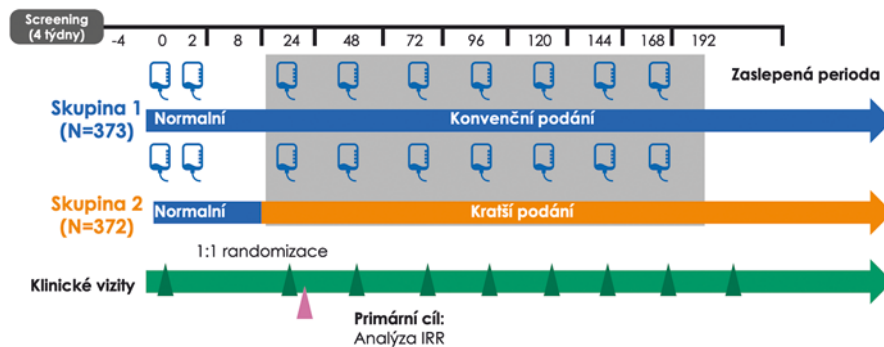
randomizován, do skupiny s konvenční infuzí (N = 373) nebo do skupiny s kratší infuzí (N = 372).

Souhrn kratší doby infuze

Všichni randomizovaní pacienti dostali alespoň jednu dávku ocrelizumabu. Celkem 140/373 pacientů (37,5 %) a 134/372 pacientů (36,0 %) ve skupině s konvenční a kratší infuzí obdrželo druhou dávku ocrelizumabu. Osmnáct pacientů (4,8 %) ve skupině s konvenční i kratší infuzí obdrželo třetí dávku. Medián doby infuze ve všech dávkách v konvenční a kratší infuzní skupině byl 215 (193–350) minut, resp. 120 (100–300) minut, což vedlo ke zkrácení mediánu doby infuze o přibližně 95 minut (Hartung, 2020).

Reakce související s infuzí

Souhrn IRR, které se vyskytly při první dávce, je uveden v grafu 1. Počet pacientů, u nichž došlo k IRR (během nebo do 24 hodin po podání infuze) po podání první dávky, byl 99/373 pacientů (26,5 %) ve skupině s konvenční infuzí a 107/372 pacientů (28,8 %) ve skupině s kratší infuzí (rozdíl v podílech, stratifikované odhady [95 % CI]: 2,44 % [-3,83 %, 8,71 %]). Počet pacientů, u nichž došlo k IRR po druhé dávce, byl 26/140 pacientů (18,6 %) ve skupině s konvenční infuzí a 36/134 pacientů (26,9 %) ve skupině s kratší infuzí. Z pacientů, kteří obdrželi třetí randomizovanou dávku, se IRR vyskytla u 1/18 pacientů (5,6 %) v konvenční skupině a u 4/18 pacientů (22,2 %) ve skupině s kratší infuzí. Většina IRR hlášených u každé dávky byla mírné (stupeň 1) nebo středně závažné (stupeň 2) závažnosti. Ve všech dávkách se vyskytly celkem čtyři závažné

Obr. 1. Design studie ENSEMBLE PLUS

(stupeň 3) IRR u jednotlivých pacientů; jeden ve skupině s konvenční infuzí (záneht hrtanu) a tři ve skupině s kratší infuzí (bolest hlavy, orofaryngeální bolest/otok hltanu a únava). Žádný IRR nebyl život ohrožující nebo smrtelný a nedošlo k žádnému přerušení léčby v souvislosti s IRR. Většina všech IRR (skupina s konvenční infuzí, n = 99/99 [100 %]; skupina s kratší infuzí, n = 106/107 [99,1 %]) odezněla v obou skupinách bez následků (Hartung, 2020).

Nežádoucí účinky

Celkově se nežádoucí účinky (NÚ) vyskytly u 58,8 % pacientů (n = 218/371) ve skupině s konvenční infuzí a u 54,8 % pacientů (n = 205/374) ve skupině s kratší infuzí. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly hlášeny u ≥ 5 % pacientů v každém léčebném rameni, byly IRR, nazofaryngitida a bolest hlavy. Většina NÚ byla mírná nebo středně závažná; osm závažných NÚ bylo hlášeno v rameni s konvenční infuzí a šest v rameni s kratší infuzí. Byl zaznamenán jeden život ohrožující nežádoucí účinek, který se vyskytl v rameni s konvenční infuzí; jednalo se o případ břišního tyfu. Pacient se uzdravil a pokračoval v léčbě ocrelizumabem. Jeden pacient ve skupině s konvenční infuzí přerušil léčbu ocrelizumabem z důvodu nežádoucího účinku (depresivní syndrom; nepovažuje se za související s ocrelizumabem); žádný pacient ve skupině s kratší infuzí nepřerušil léčbu z důvodu nežádoucího účinku. Nevyskytly se žádné fatální nežádoucí účinky (Hartung, 2020).

Celkově < 10 % IRR vedlo k intervenci (zpomalení nebo dočasnému přerušení infuze). Při první dávce byl zaznamenán nižší výskyt IRR vedoucí ke zpomalení/přerušení infuze ve skupině s konvenční (22 z 373 pacientů; 5,9 %) oproti skupině s kratší (39 z 372 pacien-

tů; 10,5 %) infuzí. Tyto zásahy však byly mírné a nevedly k přerušení infuze ani k vyššímu výskytu IRR vyžadujících lékařské ošetření ve skupině s kratší infuzí. Navíc i přes intervence zůstal medián doby infuze ve skupině s kratší infuzí na 120 minutách (Hartung, 2020).

Závěr

Výsledky studie ENSEMBLE PLUS ukazují, že četnost, závažnost a příznaky IRR byly u konvenčních a kratších infuzí ocrelizumabu při prvním podání ocrelizumabu podobné.

Většina IRR, které se vyskytly ve skupině s kratší infuzí, byly mírné až středně závažné, což svědčí o dobré snášenlivosti kratších infuzí ocrelizumabu. Celkově byla četnost IRR stupně 3 ve studii ENSEMBLE PLUS 1 ze 126 IRR (0,8 %) v konvenční skupině a 3 ze 147 IRR (2,0 %) ve skupině s kratší infuzí; nebyly hlášeny žádné IRR stupně 4 nebo 5 a žádné IRR nevedly k přerušení infuzí. Žádné IRR nebyly závažné, život ohrožující nebo smrtelné.

Zajímavé je, že nejčastější příznaky IRR, které se vyskytly během první infuze, se lišily od příznaků pozorovaných do 24 hodin po infuzi. Nejčastějšími příznaky během infuze byly pruritus, dysfagie a podráždění hrdla. To bylo podobné příznakům pozorovaným v registračních studiích. Nejčastějšími příznaky, které se objevily do 24 hodin po infuzi ve studii ENSEMBLE PLUS, byly únava, bolest hlavy a nevolnost.

Celkově výsledky podstudie ENSEMBLE PLUS poskytují důkaz, že ocrelizumab může být podáván kratší dobu, aniž by se změnil bezpečnostní profil. Zkrácení doby infuze ocrelizumabu může podstatně snížit zátěž při podávání jak pro pacienty, tak pro personál pracoviště, což je zvláště důležité ve světle současné pandemie covidu-19.

LITERATURA

1. European Medicines Agency. Ocrevus [Summary of Product Characteristics] (2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf. Accessed 24 July, 2020.
2. Hartung HP; ENSEMBLE Steering Committee members and study investigators. Ocrelizumab shorter infusion: Primary results from the ENSEMBLE PLUS substudy in patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(5): e807.
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, Mastermann 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(3): 221–234.
4. 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, ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(3): 209–220.