

První výsledky i naše zkušenosti ze studie OCARINA II ukazují na srovnatelnou účinnost subkutánní a intravenózní formy okrelizumabu

MUDr. Michal Dufek, Ph.D.

1. neurologická klinika FN u sv. Anny v Brně

Okrelizumab je první monoklonální protilátka zaměřená proti povrchovému znaku CD20 vyskytujícímu se na subpopulaci B lymfocytů, která byla schválena pro léčbu roztroušené sklerózy. Doposud byla tato léčba dostupná pouze jako intravenózní forma s relativně dlouhou dobou podávání, byť vysokou účinností. Od července tohoto roku byla schválena její subkutánní forma, a to na základě studie OCARINA II, ve které participovalo i naše centrum. V tomto krátkém sdělení shrneme základní dosažené výsledky ze studie i naše vlastní zkušenosti s touto léčbou, jejíž subkutánní forma má potenciál odlehčit našim pacientům s dávkováním jednou za půl roku. Nová forma přichází i ve spojitosti se zajímavou technologií rekombinantní hyaluronidázy, která umožňuje podávání velkých objemů subkutánně, což byl donedávna limitující faktor subkutánních terapií obecně.

Klíčová slova: okrelizumab, roztroušená skleróza, CD20, klinické studie, subkutánní podání.

The initial results and our experiences from the OCARINA II study indicate that the subcutaneous form of ocrelizumab is comparable in efficacy to the intravenous form

Ocrelizumab is the first monoclonal antibody targeting the CD20 surface marker found on a subpopulation of B lymphocytes, which has been approved for the treatment of multiple sclerosis. Until now, this treatment was only available as an intravenous form with a relatively long administration time, albeit with high efficacy. As of July this year, its subcutaneous form has been approved based on the OCARINA II study, in which our center also participated. In this brief report, we summarize the basic achieved results from the study as well as our own experiences with this treatment, whose subcutaneous form has the potential to ease the burden on our patients with dosing once every six months. The new form also comes with an interesting recombinant hyaluronidase technology that allows the administration of large volumes subcutaneously, which has been a limiting factor for subcutaneous therapies in general until recently.

Key words: crelizumab, multiple sclerosis, CD20, clinical trial, subcutaneous administration.

Úvod

Okrelizumab je v České republice dostupný pro pacienty již od roku 2018, kdy jej schválila Evropská léková agentura (EMA) a od podzimu téhož roku je i pro pacienty

s roztroušenou sklerózou hrazený. Za dobu bezmála šesti let od schválení léku v ČR jsme získali s okrelizumabem (Ocrevus) bohaté zkušenosti. Okrelizumab je monoklonální protilátka, která cílí na povrchovou molekulu

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: Neurol. praxi. 2024;25(5):389-391

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.064>

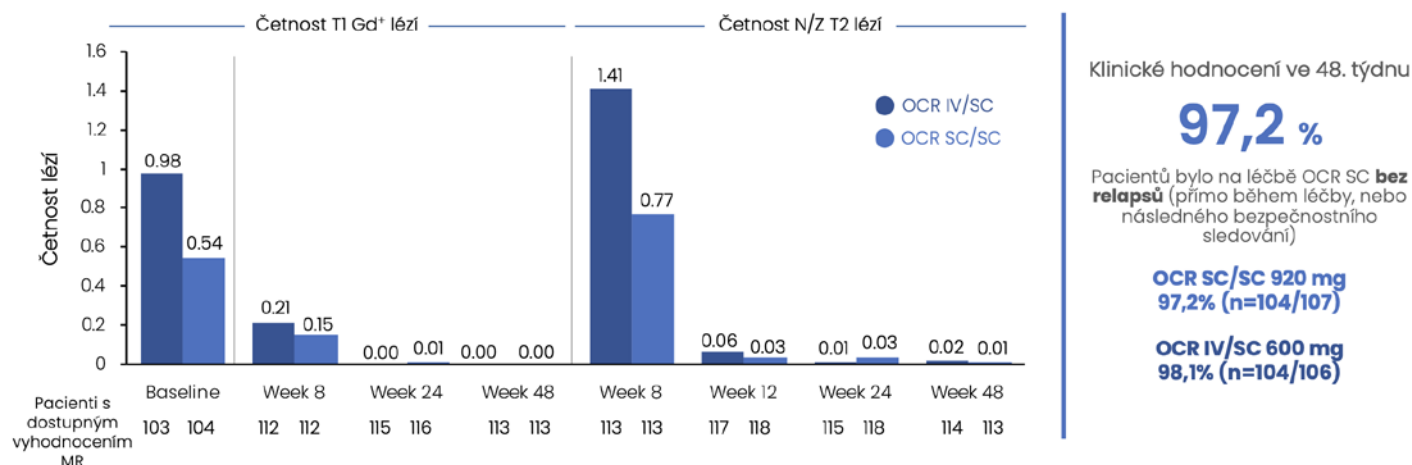
Článek přijat redakcí: 27. 8. 2024

Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2024

MUDr. Michal Dufek, Ph.D.

michal.dufek@fnusa.cz

Obr. 1.



CD20 na B lymfocytech. Tyto lymfocyty hrají důležitou roli v rozvoji roztroušené sklerózy. Ačkoli se před mnoha lety zdálo, že B lymfocyty v patogenezi RS nehrají významnou roli, po nespočtu klinických studií a šesti letech klinické praxe lze jen konstatovat, že jejich role je velmi významná a okrelizumab přinesl do repertoáru chorobu modifikujících léků (DMT), které můžeme našim pacientům nabídnout, lék s vysokou účinností a ověřenou bezpečností (2).

Důležité je také zmínit, že se jednalo o vůbec první vysoce účinnou léčbu (HET) v rámci ČR, která byla po letech příprav schválena 1. ledna 2022 pro použití jako prvoliniový lék na léčbu RS, a tím umožnila velkou a pozitivní změnu pro pacienty, jelikož už nyní nadále nemusíme aplikovat tzv. eskalační přístup, kdy bylo nutno pacienta nejprve léčit nízkou účinnou léčbou a až po jejím selhání bylo možné nasadit více účinnou. U určité části pacientů sice je nemoc pod kontrolou i na nízkou účinné terapii, ale u velké části není a takovým jedincům nyní máme možnost od roku 2022 nabídnout řešení.

Schválení subkutánní formy okrelizumabu otevírá cestu k jednoduššímu podávání a snížení zátěže RS center

Ačkoliv Ocrevus přinesl velké změny jak v léčbě, tak v našich možnostech, každá mince má dvě strany. Ocrevus je DMT, kterou je nutno podávat intravenózně přímo v centrech vysoce specializované péče (RS centra). Jako určitý problém se v tomto případě ukazuje infuzní kapacita center, kdy už mnohdy zcela naplněný kalendář RS centra neumožňuje rychle a efektivně najít termín pro podání léč-

by pacientovi. Schválení subkutánní formy okrelizumabu otevírá cestu k jednoduššímu podávání a snížení zátěže RS center. Zůstalo zachováno dávkování 1× za 6 měsíců, což je velký benefit i pro pacienta, který tak nemusí neustále myslet na užívání svých léků, je zajištěna bezproblémová compliance a zároveň ošetřující lékař ví, že léčba probíhá tak, jak má – což je bohužel často poměrně významný problém u jiných DMT (3). Zároveň lze zjednodušit celý proces přípravy a podání:

- pacienta je možno chvíli před podáním premedikovat pouze orálně podávaným kortikosteroidem a antihistaminikem, aby byla zajištěna prevence případných reakcí na injekci,
- podání subkutánní formy probíhá méně jak 10 minut,
- následné sledování je možné už po druhé injekci významně časově zkrátit, nebo vypustit, podle reakce pacienta na první podání a rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Co může u lékařů i pacientů vyvolávat otázky, je podávaný objem do podkoží, jelikož subkutánní okrelizumab je podáván do oblasti břicha v objemu 23 ml, což jsou objemy, na které jsme doposud nebyli zvyklí. Nicméně, přípravek přichází s technologií rekombinantní lidské hyaluronidázy (rHuPH20), která je v něm přímo obsažena a která dokáže během chvíle enzymaticky rozštěpit v podkoží přítomnou kys. hyaluronovou. Pacientovi se tak nejenže nevytvoří na břiše znatelná boule, ale z našich zkušeností si pacienti ani nestěžují na jiný dyskomfort než je mírný tlak, či mírná bolest, kterou ale můžeme pozorovat u jakékoliv subkutánní injekce.

Subkutánní okrelizumab byl úspěšně studován v klinických studiích OCARINA I, která stanovila vhodnou dávku pro podání na 920 mg 1× za 6 měsíců a dále ve studii OCARINA II, která měla za cíl prokázat non-inferioritu subkutánní formy vůči intravenózní. Byla to randomizovaná odslepená studie s cílem prokázat, že farmakokinetika i farmakodynamika SC formy oproti IV formě okrelizumabu není v žádném aspektu méně účinná. Této studii se účastnilo i naše centrum při FN u sv. Anny a rovněž je třeba zmínit, že česká stopa na celé této studii je velmi významná, protože 89 pacientů z 239 pocházelo právě z RS center v Česku.

Studovaná populace tak stran demografie reprezentuje běžnou populaci pacientů s RS s průměrným věkem 40 let, zhruba dvoutřetinovým zastoupením žen a z 90 % byla tvořena pacienty s relabující RS (RRS) formou, přičemž zbytek byl zastoupen pacienty s primárně progresivní formou (PPRS). Přibližně 50 % pacientů bylo již v minulosti léčeno jinou DMT.

Studie měla za primární cíl prokázat non-inferiorní farmakokinetiku, konkrétně expozici okrelizumabu během prvních 12 týdnů u SC a IV formy. Tento cíl se potvrdil (poměr ploch pod farmakokinetickou křivkou byl 1,29; 1,23–1,35 s 90% CI) a byl úspěšně dosažen, včetně srovnatelné maximální koncentrace (C_{max}), která je u obou forem velmi podobná (132 µg/ml u SC formy a 137 µg/ml u IV formy). Rovněž cíl se srovnatelnou dynamikou deplece B lymfocytů byl potvrzen a je možné pozorovat prakticky shodnou depleční křivku, kdy už po prvních dvou týdnech léčby (dříve nebyly hladiny měřeny) je deplece z hlediska metodiky v podstatě úplná. V neposlední řadě lze pozorovat

vysokou účinnost i v parametrech MRI, jako jsou T1 Gd+ léze a nové/zvětšující se T2 léze; zde lze dokonce pozorovat numericky o něco lepší výsledky u SC formy než u IV formy, ale to bude nejspíše vysvětleno v rámci recenzované publikace – viz obrázek 1 z posteru S31.001 od Newsome et al., AAN 2023.

Z hlediska bezpečnosti SC formy přináší to, co jsme očekávali: méně systémových nežádoucích reakcí na podání (IR). Přibližně 50 % pacientů mělo nějakou reakci na podání, ale je nutno hned dodat, že se prakticky výlučně jednalo o mírnou (Grade 1), nebo střední (Grade 2) reakci. V naprosté většině také nebylo potřeba tuto záležitost jakkoliv farmakologicky řešit, pouze pacienta pozorovat. Jejich četnost se snižuje s dalšími dávkami přípravku, což je vzor, který jsme pozorovali už u IV formy. Mezi nejčastější lokální IR patřil

erytém (35 %), bolestivost (17 %), otok (9 %) a pruritus (6 %). V případně systémových IR to pak byla bolest hlavy (2 %), zčervenání (1 %), nevolnost (1 %). Mezi nejčastější infekce patřilo dle očekávání infekce horních cest dýchacích (8 %), COVID-19 (6 %) a infekce močových cest (4 %). Šest pacientů také zaznamenalo závažné nežádoucí příhody (NP).

V našem centru pro roztroušenou sklerózu při I. neurologické klinice ve FN u sv. Anny v Brně jsme se studie OCARINA II rovněž účastnili, a od května 2022 do ní zařadili 18 pacientů. Všichni zařazení pacienti jsou stále na léčbě a subjektivně hodnotí tuto léčbu velmi kladně. Naše prvotní obavy z tolerability velkého objemu aplikovaného do podkoží se nikterak nepotvrdily. Pacienti jsou na léčbě stabilizováni, efekt subjektivně hodnotíme identický s infuzní formou, což podporují i data v dosud publiko-

vaných kongresových sděleních, přičemž jsme nezaznamenali žádné významné nežádoucí účinky. Lokální reakce po aplikaci jsou obvykle mírného charakteru, postupně samy vymizí bez nutnosti farmakologického zásahu a z naší zkušenosti zahrnují zarudnutí, či mírný otok.

Závěr

IV forma bude stále důležitou součástí našeho léčebného repertoáru, jelikož někteří pacienti ji preferují a nelze zapomínat na výhody IV podání, které s sebou přináší prakticky úplnou biologickou dostupnost léku.

Po zkušenostech se subkutánní aplikací můžeme tedy konstatovat, že subkutánní okrelizumab přinese velkou úlevu a komfort našim pacientům i centru pro léčbu roztroušené sklerózy a přidá další nástroj do našeho portfolio léčebných možností roztroušené sklerózy.

LITERATURA

1. Newsome SD, Krzystanek E, Selmaj K, et al. Ocrelizumab Administered Subcutaneously: Results From the Clinical Development Program. Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC) Annual Meeting. 2024.

2. Štátná D, Seňavová J, Horáková D. Terapie roztroušené sklerózy zaměřená na B-lymfocyty: od teorie po dekádu ocrelizumabu v praxi. *Neurol. praxi.* 2024;25(2):124-129 | DOI: 10.36290/neu.2024.011.

3. Pavlíčková L. Adherence k léčbě u roztroušené sklerózy: kazuistiky tří pacientek na vysoce účinné terapii ocrelizumabem. *Neurol. praxi.* 2024;25(3):240-245 | DOI: 10.36290/neu.2024.019.