

Dlouhodobá bezpečnost ocrelizumabu při léčbě roztroušené sklerózy

MUDr. Marek Peterka, MUDr. Pavel Potužník

Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň

Léčba roztroušené sklerózy prodělává v posledních desetiletích výrazný posun. Nové moderní léky přinášejí vysokou schopnost potlačit aktivitu tohoto onemocnění a ochraňují pacienta před budoucí invaliditou. Z tohoto pohledu je kladen důraz nejen na jejich dostatečnou účinnost, ale také na dlouhodobou bezpečnost, proto jsou sledována dlouhodobá účinnostní i bezpečnostní data všech nově přichozích léků. Tento článek je konkrétně zaměřen na data ocrelizumabu. Léku, který je dnes používán k léčbě nejen relaps-remitentní formy RS, ale také jako první lék v historii k léčbě primárně progresivní RS.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, dlouhodobá bezpečnost, ocrelizumab, reakce spojené s infuzí, infekce, malignity

Longterm safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis treatment

A huge shift has been made in the field of Multiple Sclerosis treatment in the last decades. New modern medicaments have brought us the ability to suppress the disease activity and thereby save the patients from becoming invalid in the future. Therefore, the main feature of these drugs must be not only their efficiency, but also long-term safety. And so, we collect long-term data about the efficiency and safety of these new medicaments. This article focuses on the data of ocrelizumab. A remedy that is used today to treat not only relapse remittent form of MS but also is the first remedy in history used to treat primary progressive form of MS.

Key words: multiple sclerosis, long-term safety, ocrelizumab, infusion related reactions, infections, malignancies

Úvod

Ocrelizumab (OCR) je monoklonální protilátka namířená proti povrchovému antigenu CD20. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku IgG1. Antigen CD20 se vyskytuje na některých vývojových stadiích B lymfocytů, konkrétně na pre-B lymfocytech, vyvrážděných B lymfocytech a paměťových B lymfocytech. Není přítomen na časných prekurzorech B lymfocytů a na plazmocytech. Navázání protilátky vede k cytotoxické reakci závislé na protilátce (ADCC) a cytotoxické reakci závislé na komplementu (CDC), výsledkem této interakce je deplece buněk B lymfocytární řady (Kausar et al., 2009). Dříve opomíjená role B lymfocytů v patofyziologii RS se dnes stává centrem pozornosti. Poslední práce ukazují, že B lymfocyty hrají klíčovou roli nejen v produkci protilátek, ale také v produkci prozánětlivých cytokinů nebo jako buňky prezentující antigen (APC). Je evidentní, že hrají i klíčovou úlohu v imunopatogenezi RS, což vysvětluje účinnost léčby vedoucí k depleci B lymfocytů (Antel et al., 2006).

Dlouhodobá bezpečnost

Poslední analýza zaměřující se na dlouhodobou bezpečnost OCR vychází

z dat k lednu roku 2019. K tomuto datu bylo OCR léčeno 4 611 pacientů s relaps-remitentní i primárně progresivní formou roztroušené sklerózy, což činí celkem více než 14 329 pacientoroků. Bezpečnostní data vycházejí z integrovaných údajů všech klinických studií s OCR (Hauser et al., 2019).

Reakce spojené s infuzí

Při léčbě OCR byla pozorována jako nejčastější nežádoucí příhoda reakce spojená s infuzí (ISR). Předpokládá se, že vzniká na podkladě imunopatologické reakce typu II. Tato reakce nejspíše souvisí s uvolněním cytokinů po buněčné lýze způsobené OCR.

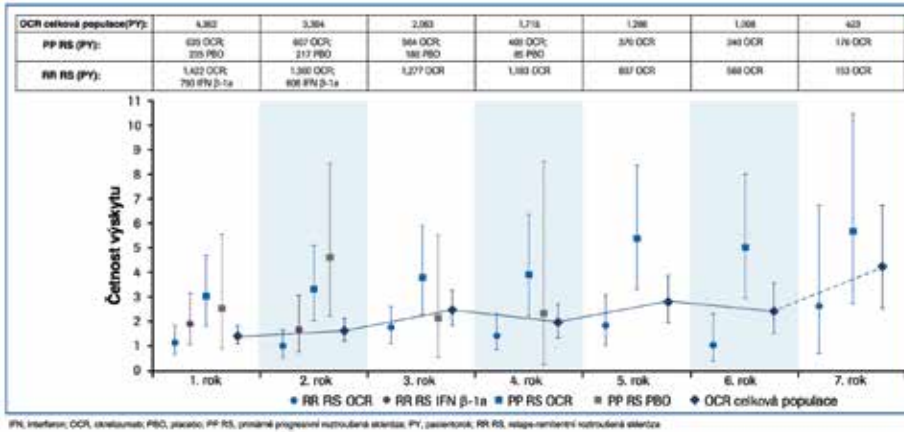
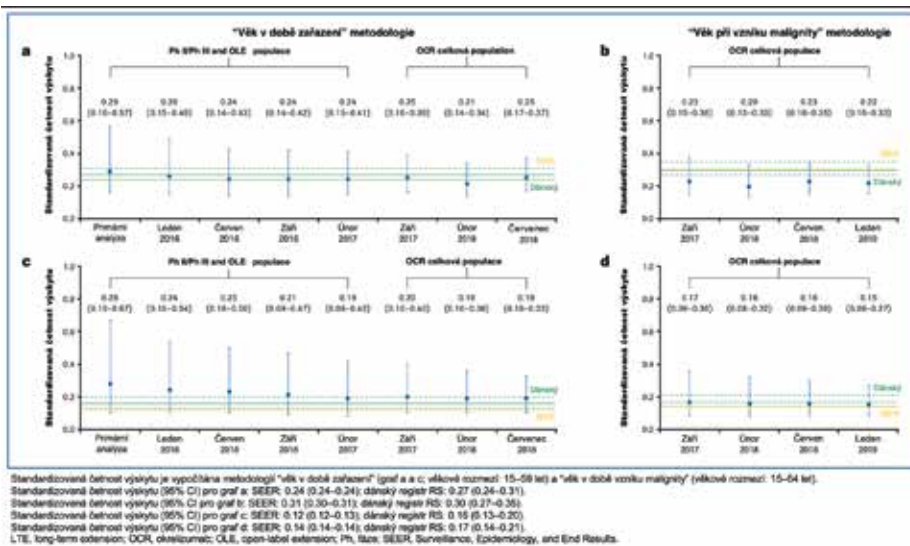
ISR se klinicky projevuje souborem příznaků, které vzniknou do 24 hodin od podání infuze. Patří mezi ně: pruritus, kopřivka, erytém, teploty, bolest hlavy, dyspnoe, faryngální a laryngální edém (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017). Vznikla alespoň jednou u 34,3 % pacientů ve studii OPERA I/II a u 39,9 % ve studii ORATORIO. Největší četnost byla pozorována při podávání první infuze, na rozdíl od podání dalších (27,5 % versus 6,8 % ve studii OPERA I/II; 27,4 % versus 12,6 % ve studii ORATORIO). Tíže příznaků byla většinou hodnocena jako

lehká nebo středně těžká, jako těžká byla popsána jen u 2,4 % ve studii OPERA I/II a u 1,2 % ve studii ORATORIO. U jednoho pacienta ve studii OPERA I/II byl popsán bronchospasmus jako život ohrožující příhoda po podání první infuze (De Seze et al., 2017).

Ke snížení výskytu těchto příhod je první dávka 600 mg rozdělena na dvě poloviční 300 mg, které jsou podávány v intervalu 14 dnů. Dále je k prevenci vzniku ISR doporučeno podat před každou infuzí 100 mg methylprednisolonu, antihistaminikum a antipyretikum přibližně 30–60 minut před každou infuzí (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017).

Infekce

Souhrnná četnost infekcí v registračních studiích s OCR byla 75,6/100 pacientoroků (95 % Confidence Interval (CI) 73,0–78,2) (Hauser et al., 2017). Tato četnost se během let významně nemění. Dle poslední analýzy provedené k lednu 2019 činila 76,7/100 pacientoroků (95 % CI 75,3–78,2). Mezi nejčastější infekce patří uroinfekce, nazofaryngitidy, infekce horních cest dýchacích a herpetické infekce (Hauser et al., 2019).

Graf 1. Četnost výskytu závažných infekcí (upraveno z Hauser et al., 2019)**Graf 2.** Četnost výskytu malignit v porovnání s dánským RS registrem a SEER databází: (a) (b) standardizovaný výskyt všech malignit na věk a pohlaví; (c) (d) věkově standardizovaný výskyt karcinomu prsu u žen (upraveno z Hauser et al., 2019)

Výskyt závažných infekcí byl v registračních studiích s OCR nízký. Ve studiích OPERA I/II mělo závažnou infekci pouze 1,3 % pacientů léčených OCR, na rozdíl od 2,9 % pacientů léčených aktivním komparátorem interferonem beta-1a. Ve studii ORATORIO byl výskyt vyšší 6,2 % při léčbě OCR, u pacientů na placebo 5,9 % (Hauser et al., 2017). Na základě poslední analýzy z ledna 2019 se ukazuje, že četnost závažných infekcí je obdobná jako v základních studiích, činí 1,99/100 pacientoroků (95 % CI 1,77–2,23). Častěji se vyskytuje u pacientů s primárně progresivní RS. V průběhu času se typ a charakter těchto infekcí nemění (Hauser et al., 2019) (graf 1).

Do ledna 2019 bylo referováno pouze šest oportunních infekcí. Jednalo se o následující případy. Infekci způsobenou Pasteurellou po kočičím kousnutí u pacienta s RR formou RS, vyléčeno.

Multisegmentální infekci virem herpes zoster u pacienta s RR formou RS, vyléčeno i. v. acyklovirem. Fulminantní enterovirovou hepatitidu u pacienta s diabetem a RR formou RS, která vedla k transplantaci jater. Kandidovou sepsi u pacienta s PP formou RS, který ukončil léčbu OCR 11 měsíců před vznikem infekce z důvodu nádorového onemocnění, v období vzniku podstupoval chemoterapii. Virovou meningitidu u pacienta s RR formou RS, pozitivní vyšetření likvoru na varicella zoster virus, léčen i. v. acyklovirem. Monosegmentální herpes zoster u pacienta s RR formou RS léčeného pro neutropenickou horečku (Hauser et al., 2019).

V říjnu 2019 byla zveřejněna informace o prvním případě progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) u pacienta léčeného OCR. Jednalo se o 78letého pacienta s dlouhodobou anamnézou RS, který byl léčen OCR jako lékem první

volby, bez předchozí terapie. U pacienta byla přítomna lehká lymfopenie, jak před zahájením, tak i v průběhu terapie. Léčba byla u pacienta zahájena v červenci 2017 a poslední dávku OCR dostal v únoru 2019 (Giovannoni et al., 2019).

K 31. červenci 2019 bylo potvrzeno sedm případů PML, které se vyskytly při léčbě OCR v souvislosti s předchozí terapií tzv. carry-over PML. Žádný z těchto případů neskončil fatálně. Jednalo se o šest případů v souvislosti s léčbou natalizumabem a jeden v souvislosti s fingolimodem (Clifford et al., 2019) (schéma 1).

Malignity

V registračních studiích byl u pacientů léčených OCR zjištěn zvýšený počet malignit (včetně karcinomu prsu) ve srovnání s kontrolními skupinami. Sběr dat v těchto studiích byl ukončen v červenci 2015. Četnost výskytu byla 0,43/100 pacientoroků (95 % CI 0,26–0,66). Jednalo se o šest případů karcinomu prsu, tři případy bazocelulárního karcinomu, dále po jednom případě maligního melanomu, endometriálního karcinomu, anaplastického velkobuněčného lymfomu, maligního fibrózního histiocytomu a karcinomu pankreatu (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017). V rámci sledování v rozšířených studiích byla standardizovaná četnost malignit během let stabilní. K lednu 2019 byla souhrnná četnost 0,46/100 pacientoroků (95 % CI 0,35–0,58). Četnost karcinomu prsu byla během let taktéž stabilní. Data jsou podobná těm, která byla zjištěna v předchozích studiích a jsou rovněž podobná již známým výskytům rakoviny u pacientů s RS. Dlouhodobé výsledky neukazují na zvyšující se četnost nádorových onemocnění včetně karcinomu prsu v souvislosti s dlouhodobou expozicí OCR (Hauser et al., 2019) (graf 2).

Závěr

OCR je prvním lékem, který prokázal účinnost v léčbě PP formy RS a byl prvním lékem, který byl schválen Food and Drug Administration (FDA) a také European Medicines Agency (EMA) k léčbě obou forem RS: PP a RR formy. Na základě dlouhodobého sledování v rozšířených studiích můžeme říci, že bez-

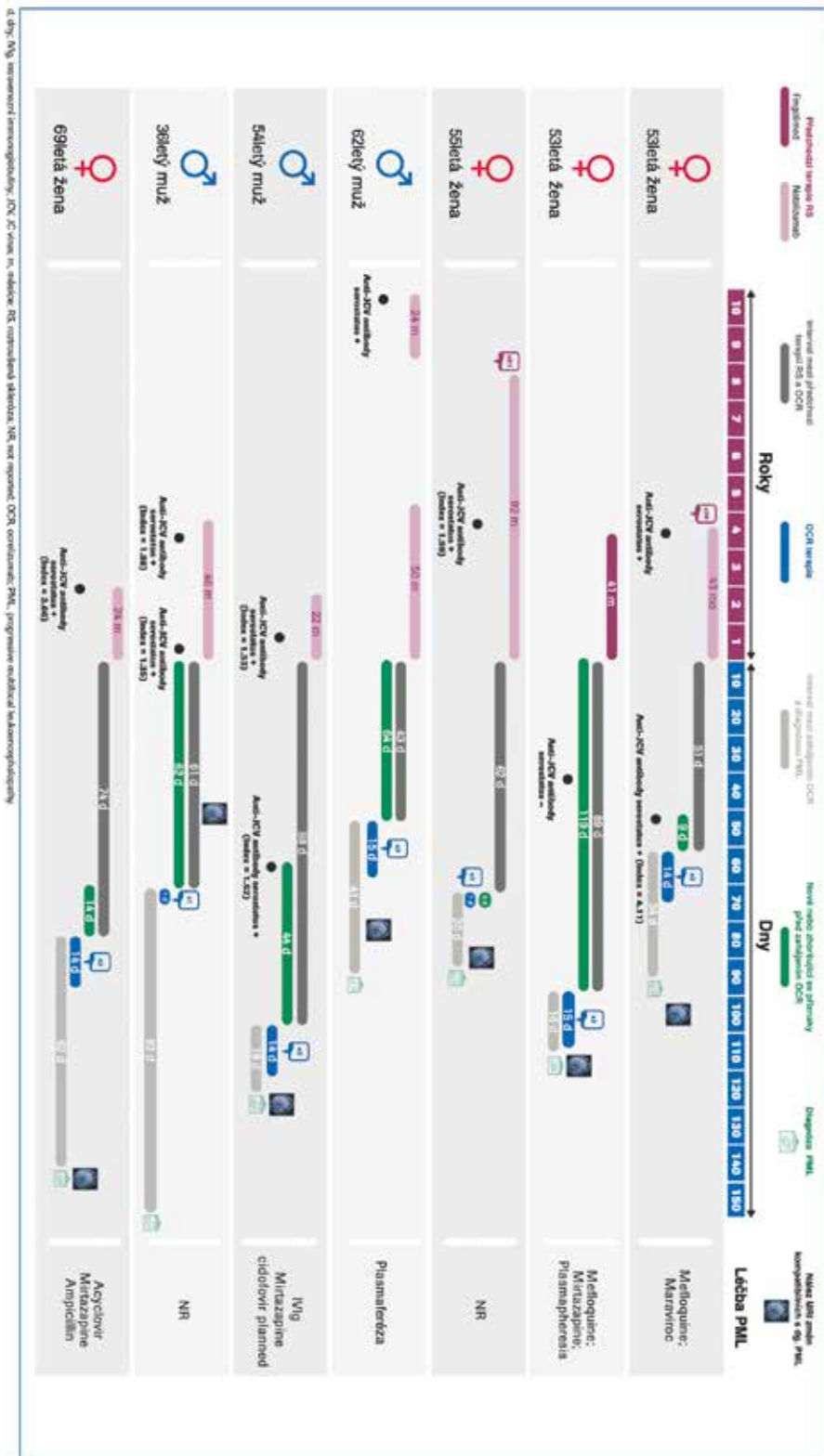
pečnosť profil OCR je nadále příznivý. Celkový výskyt nežádoucích účinků je stejný jako v základních registračních studiích. Bylo publikováno sedm případů oportunních infekcí v souvislosti s léčbou OCR, z toho jeden případ PML.

Dlouhodobý výskyt malignit včetně karcinomu prsu odpovídá běžnému výskytu v populaci pacientů s RS. Nadále je nutné pokračovat ve sledování pacientů léčených OCR k udržení dohledu nad dlouhodobou bezpečností tohoto léku.

Literatura

1. Antel J, Bar-Or A. Roles of immunoglobulins and B cells in multiple sclerosis: from pathogenesis to treatment. *J Neuroimmunol* 2006; 180(1–2): 3–8.
2. Clifford DB, Gass A, Richert N, Tornatore C, Vermersch P, Hughes R, Koendge H, Gold R. Cases reported as progressive multifocal leukoencephalopathy in Ocrelizumab-treated patients with multiple sclerosis. P970. ECTRIMS. Stockholm, Sweden 2019; 279330.
3. De Seze J, Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Pozzilli C, Chognot C, Julian L, Koendgen H, Zheng H, Wolinsky JS. Infusion-related reactions with ocrelizumab in phase III studies. EP1671. ECTRIMS. Paris, France 2017; 199691.
4. Giovannoni G. BartsMS Bloc: <https://multiple-sclerosis-research.org/2019/10/de-novo-pml-on-ocrelizumab>.
5. Hauser S, Kappos L, Montalban X, Chin P, Green MC, Koendgen H, Li C, Shi B, Wormser D, Wolinsky JS. Incidence rates of malignancies in patients with multiple sclerosis in clinical trials and epidemiological studies. P686. ECTRIMS. Paris, France 2017; 200341.
6. Hauser S, 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. P676. ECTRIMS. Paris, France 2017; 200331.
7. 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. 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.
8. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Hughes R, Prajapati K, Pradhan A, Wormser D, Koendgen H, Wolinsky JS. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. P648. ECTRIMS. Stockholm, Sweden 2019; 279008.
9. Kausar F, Mustafa K, Sweis G, Kausar F, Sawaqed R, Alawneh K, Salloum R, Badaracco M, Niewold TB, Sweiss NJ. Ocrelizumab: a step forward in the evolution of B-cell therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9: 889–895.
10. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze, Gavin 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, Chin P, Wolinsky JS, ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 76(3): 209–220.

Schéma. Přehled potvrzených carry-over případů PML (upraveno z Clifford et al., 2019)



Článok je prevzatý z: *Neurol. praxi* 2020; 21(4): 291–293

MUDr. Marek Peterka
 Neurologická klinika, LF UK a FN
 Plzeň
 Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
 peterkam@fnplzen.cz

