

Setrvání na léčbě ocrelizumabem a lokální zkušenosti

MUDr. Simona Halúsková, prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN

Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému postihující zejména mladé dospělé. Terapie RS zaznamenala v posledních letech výrazný pokrok. Ocrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka působící selektivní depleci CD20+ B-lymfocytů. Lék prokázal účinnost v léčbě RS u relaps-remitentní i primárně progresivní formy. Adherence a perzistence mají v terapii RS nezastupitelnou roli. Adherence k léčbě zcela zásadně přispívá k dosažení optimálních výsledků terapie, zlepšení kvality života pacientů i snížení nákladů na zdravotní péči. V běžné klinické praxi je nutno adherenci neustále podporovat.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, léčba, ocrelizumab, adherence, perzistence.

Treatment persistence to ocrelizumab and local experience

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory autoimmune and neurodegenerative disease of the central nervous system affecting most commonly young adults. There has been tremendous progress in the treatment of MS over recent years. Ocrelizumab is a humanized monoclonal antibody that causes selective depletion of CD20+ B-lymphocytes. The drug has shown its efficacy in treating both relapsing-remitting and primary progressive MS. Medication adherence and persistence play an essential role in the treatment of MS. Adherence to treatment fundamentally contributes to optimal therapeutic outcomes, improved patients' quality of life and reduced healthcare costs. Adherence should be constantly promoted in routine clinical practice.

Key words: multiple sclerosis, treatment, ocrelizumab, adherence, persistence.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které postihuje především mladé dospělé a je asociováno s vysokou mírou invalidizace osob v produktivním věku (Oh et al., 2018). Prevalence RS v České republice je vysoká, udává se přibližně 170 případů na 100 tisíc obyvatel. Předpokládá se, že první změny imunitních reakcí a patologické procesy v CNS mohou předcházet vlastní klinické manifestaci i o řadu let a dnes již není pochyb o tom, že včasná terapeutická intervence hraje ve vývoji nemoci a její prognóze zásadní roli (Giovannoni, 2017).

Nakolik se první příznaky choroby objevují nejčastěji u mladé, ekonomicky a sociálně aktivní části populace, užívání léků je nutné zpravidla po mnoho let – jedná se o léčbu dlouhodobou, resp. celoživotní (Jakimovski, 2020). Adherence a perzistence mají v léčbě RS nezastupitelnou roli. Právě princip nutnosti dlouhodobé terapie, která nepřináší okamžité výsledky, a průběh nemoci, který může být nepredikovatelný, jsou odpovědné za poněkud odlišný charakter adherence u RS ve srovnání s jinými onemocněními. Bez aktivního přístupu a odpovědného postoje pacienta není terapie efektivní, a proto zůstává podpora adherence i perzistence jedním

z klíčových cílů léčby tohoto onemocnění (Lizán et al., 2014).

Léčba RS zaznamenala v posledních dvou dekádách významný pokrok. Díky detailnějšímu a hlubšímu pochopení patogenetických mechanismů podílejících se na vzniku nemoci jsme v současnosti svědky výrazné akcelerace vývoje nových léčiv a jejich postupného zavádění do klinické praxe. Zatímco v 90. letech minulého století se výzkum věnoval především relaps-remitentní formě RS (RR-RS), nyní je značná pozornost věnována progresivním formám nemoci, které jsou zkoumány stále intenzivněji. Dnes již máme k dispozici první léčivé přípravky pro



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN, martin.valis@fnhk.cz

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

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(3): 231–234

Článek přijat redakcí: 4. 4. 2021

Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2021

terapii jak primárně (PP-RS), tak i sekundárně progresivní RS (SP-RS).

Ocrelizumab v terapii RS

Ocrelizumab byl registrován Evropskou lékovou agenturou (EMA) v lednu 2018. Je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní RR-RS a představuje zároveň první, a zatím jediný lék, schválený také pro PP-RS. Podle dosud dostupných údajů zahájilo k 31. prosinci 2020 na celém světě léčbu ocrelizumabem více než 200 000 pacientů s RS (<https://www.ocreilizumabinfo.global/en/homepage.html>). Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku zaměřenou proti membránové molekule CD20, specificky exprimované pouze v B-lymfoidní linii a vytvářené v průběhu diferenciaci lymfocytů. Po vazbě ocrelizumabu na CD20+ B-lymfocyty dochází k jejich depleci, kterou lze prokázat jak v periferní krvi, tak v kostní dřeni nebo lymfatických uzlinách. Po přerušení terapie nastává rekonstituce B-lymfocytární řady (Juanatey et al., 2018). Právě efektivita léčebných postupů směřujících k úbytku B-lymfocytů nám poskytla přesvědčivé důkazy o komplexním zapojení těchto buněk do patogeneze RS (Gelfand et al., 2017). Ocrelizumab je standardně podáván formou intravenózní infuze 1× za šest měsíců (bez povinného průběžného laboratorního monitorování a s možností zkrácení aplikační doby na 2 hod.), přičemž úvodní dávka se podává jako dvě samostatné infuze s odstupem 14 dnů.

Účinnost a bezpečnost léku byla prokázána ve třech rozsáhlých klinických studiích fáze III (OPERA I a OPERA II pro RR-RS a ORATORIO pro PP-RS). Ve dvouletém klinickém sledování OPERA byl aktivním komparátorem interferon beta-1a (IFNβ-1a), ve studii ORATORIO vzhledem k tomu, že v době studie pro pacienty s PP-RS neexistovala standardní léčba, byl ocrelizumab testován proti placebo (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017). Ve studii OPERA I snížil ocrelizumab v porovnání s IFNβ-1a roční počet relapsů o 46 %, ve studii OPERA II o 47 %. Dalším hodnoceným parametrem byla progresse disability. V předem specifikované souhrnné analýze OPERA I a II byl počet pacientů s potvrzenou 24týdenní disability signifikantně nižší ve skupině léčených ocrelizumabem (6,9 vs. 10,5 %).

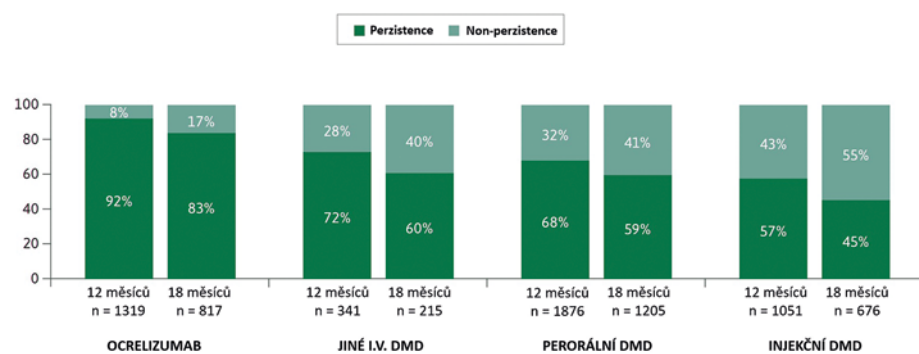
Ocrelizumab příznivě ovlivňoval i parametry sledované pomocí magnetické rezonance (MRI). Počet gadolinium enhancujících lézí byl oproti IFNβ-1a nižší o 94 % ve studii OPERA I, resp. 95 % ve studii OPERA II (Hauser et al., 2017). Dlouhodobou účinnost ocrelizumabu doložily tříleté otevřené extenze těchto studií (Hauser et al., 2018). V klinické studii ORATORIO ocrelizumab snížil riziko progresse disability o 24 % oproti placebo a data ze sedmiletého sledování otevřené fáze studie svědčí o setrvalém efektu ocrelizumabu u pacientů s PP-RS (Montalban et al., 2017; Wolinsky et al., 2020). Mezi nejčastější nežádoucí účinky u pacientů léčených ocrelizumabem v rámci výše uváděných klinických hodnocení patřily mírné až středně závažné infuzní reakce, z dalších komplikací se vyskytovaly běžné infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest a lokalizované herpetické infekce. Oportunní infekce včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) reportovány nebyly (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017). Podle výsledků analýzy integrovaných dat o bezpečnosti léku po sedmiletém sledování všech pacientů, kteří byli exponováni ocrelizumabu ve studiích fáze II, III včetně jejich otevřených extenzí a fáze IIIb (VELOCE, CHORDS, CASTING, OBOE, ENSEMBLE, LIBERTO, CONSONANCE), odpovídala míra hlášených nežádoucích účinků zjištěním z kontrolovaných období léčby ve studiích fáze III. Kumulativní standardizovaná incidence výskytu malignit, konkrétně karcinomu prsu u nemocných léčených ocrelizumabem, zůstala rovněž stabilní v průběhu času a odpovídá míře hlášené v „real world“ registrech a epidemiologickým datům celé populace (Hauser et al., 2020).

Adherence a perzistence při léčbě ocrelizumabem

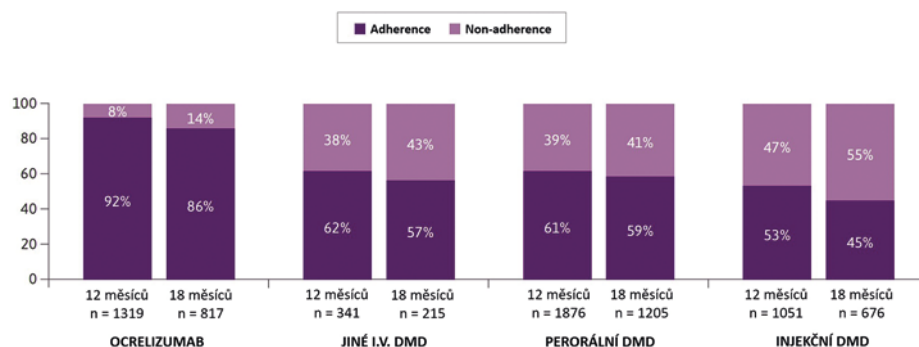
S přihlédnutím k základním vlastnostem a charakteristikám ocrelizumabu lze při jeho pravidelném podávání očekávat velmi dobrou adherenci pacientů k léčbě. Optimální adherence a také perzistenci podporuje z pohledu nemocného zejména vysoce komfortní léčebné schéma s pohodlnou aplikací nitrožilně 2× ročně ve specializovaném centru, obecně velmi dobrá tolerabilita, nenáročnost průběžného laboratorního monitoringu a k lepší adhe-

renci by potenciálně mohla přispět i možnost zkrácení doby podávání infuze. Dokonalou adherenci z pohledu lékaře ovšem zaručuje pravidelné nitrožilní podání léků na specializovaném pracovišti – aplikace totiž probíhá za přímé kontroly zdravotníků a existuje tak jistota, že lék byl aplikován.

Otázkou adherence a perzistence v souvislosti s terapií ocrelizumabem v reálné praxi se doposud zabývalo jen několik autorů. Na základě údajů z databáze komerčního pojištění v USA srovnávala recentní studie adherence a perzistenci při léčbě ocrelizumabem (n = 1 319) a dalšími DMD – injekčními (n = 1 051), perorálními (n = 1 876) a jinými intravenózními přípravky (n = 341) (Engmann et al., 2021). Zahrnuto bylo celkem 4 587 pacientů ve věku 18–65 let, kteří zahájili léčbu glatiramer acetátem (GA), IFNβ-1a/b, teriflunomidem (TE), dimethyl fumarátem (DMF), fingolimodem, natalizumabem nebo ocrelizumabem v období od 1. dubna 2017 do 30. září 2018. Adherence a perzistence byly vyhodnoceny po 12 měsících (u všech subjektů) a po 18 měsících (u podskupiny pacientů s follow-up periodou delší než 18 měsíců). Perzistence byla definována jako setrvání na léčbě iniciované daným DMD, resp. absence lékového switchu, a doba bez expozice léku ≤ 60 dní. Adherence byla hodnocena pomocí parametru „podíl pokrytých dnů“ (the proportion of days covered – PDT), vyjadřujícího fixní časový interval, během kterého byl nemocný plně pokrytý léčbou, resp. počet dní, kdy měl pacient k dispozici léky podle uplatnění receptu v lékárně bez překryvu doby, kdy měl léky ještě z předchozí preskripce. Za adherentní k léčbě byli považováni pacienti s hodnotou PDT ≥ 80 %. Nejvyšší perzistence na léčbě byla zaznamenána u ocrelizumabu (obrázek 1): po 12 měsících přetrvalo 92 %, po 18 měsících 83 % pacientů. V kategorii jiných intravenózních DMD zůstalo na léčbě 72 % pacientů po 12 měsících a 60 % po 18 měsících. Perorální DMD užívalo stabilně po dobu 12 měsíců 68 % a po dobu 18 měsíců 59 % nemocných. Injekční léky si po 12 měsících aplikovalo pravidelně 57 % a po 18 měsících 45 % zahrnutých pacientů. Velmi podobné výsledky byly pozorovány u adherence (obrázek 2): po 12 a 18 měsících terapie vykazovalo adhe-

Obr. 1. Perzistence na ocrelizumabu, jiných intravenózních, perorálních a injekčních DMD po 12 a 18 měsících

DMD – léky modifikující průběh onemocnění; i. v. – intravenózní
(Upraveno podle: Engmann et al., 2021)

Obr. 2. Adherence k ocrelizumabu, jiným intravenózním, perorálním a injekčním DMD po 12 a 18 měsících

DMD – léky modifikující průběh onemocnění; i. v. – intravenózní
(Upraveno podle: Engmann et al., 2021)

renci k ocrelizumabu 92 a 86 % pacientů ve srovnání s 62 a 57 % u jiných intravenózních DMD, 61 a 59 % pacientů ve skupině perorálních léků a pouze 53 a 45 % nemocných léčených injekčními přípravky (Engmann et al., 2021).

Perzistenci a adherenci k léčbě ocrelizumabem ověřovala také ad-hoc analýza post-marketingové, dlouhodobé, neintervenní prospektivní studie CONFIDENCE, zahájené v dubnu 2018, jejímž cílem je posoudit účinnost a bezpečnost ocrelizumabu v reálné praxi u pacientů s RR i PP-RS. Ve zmiňované analýze byla perzistence definována jako setrvání v léčbě bez přerušení a adherence jako medián intervalu mezi jednotlivými infuzemi. Z celkového počtu 2 227 pacientů indikovaných k terapii ocrelizumabem z více než 250 neurologických center v Německu, absolvovalo alespoň jednu kontrolu po aplikaci léčiva 1 614 nemocných (80,3 % s RR-RS a 19,7 % s PP-RS), následně zařazených do ad-hoc evaluace. Nejvíce zahrnutých pacientů dostalo 4 infuze (29,2 % s RR-RS a 30,2 % s PP-RS), medián expozice ocrelizumabu činil u RR-RS 7,8 měsíce a u PP-RS 6,9 měsíce.

K přerušení léčby došlo pouze u malé části nemocných v obou skupinách (2,2 % s RR-RS a 1,6 % s PP-RS). Perzistenci na léčbě po 18 měsících vykazovalo celkově 96,6 % pacientů s konzistentním podílem u obou forem RS (RR-RS 96,3 %, PP-RS 96,7 %) (Meuth et al., 2020). Stejně jako v předchozí studii i v tomto případě se potvrdila vysoká míra perzistence a adherence k terapii ocrelizumabem.

Vysokou míru perzistence na léčbě ocrelizumabem prokázala i analýza dat z registru MSBase. V kohortě 1 679 pacientů s RS (RR-RS, PP-RS, SP-RS) představovala perzistence po 12 a 24 měsících 98,4 a 92,5 % (Butzkueven et al., 2020).

Praktické zkušenosti s ocrelizumabem

Zkušenosti našeho pracoviště s podáváním ocrelizumabu jsou doposud převážně příznivé a reflektují zjištění z originálních klinických studií i jejich následných extenzí. V naprosté většině případů je infuze velmi dobře tolerována i po zkrácení aplikační do-

by na 2 hod. V souladu s platnými doporučeními podáváme před každou infuzí s ocrelizumabem v rámci premedikace intravenózní methylprednisolon (IVMP) v dávce 100 mg přibližně 30 min před aplikací přípravku, dále antihistaminikum a ev. antipyretikum perorálně 30–60 min před infuzí (Klotz et al., 2019). Jednoduchý algoritmus podávání s frekvencí 2× ročně je pro pacienty vítanou alternativou a na základě našich zkušeností lze říci, že představuje i určitý psychologický aspekt – ve srovnání s pravidelnou frekventní aplikací léčiva, která pacientům neustále připomíná jejich nemoc, nemusí v tomto případě nemocný o své chorobě denně přemýšlet.

Určité specifikum představuje skupina pacientů s PP-RS, kterým před uvedením ocrelizumabu na trh nebylo možné nabídnout žádnou adekvátní léčbu. Nakolik se jedná o pacienty, u kterých jsou dokumentovány častější potíže s chůzí a kteří vyžadují větší míru asistence při běžných denních aktivitách, představuje pro ně ocrelizumab naději na zpomalení progresu onemocnění a stabilizaci stavu. U několika nemocných s PP-RS se nám díky ocrelizumabu skutečně podařilo dosáhnout klinické stabilizace, což významně podpořilo adherenci těchto pacientů k probíhající léčbě. Nicméně průzkum mezi pacienty s PP-RS ukázal, že jejich očekávání, co se týče zotavení a možností zlepšení stavu, jsou často nereálná. Někteří očekávají účinnou moderní léčbu směřující k obnově funkcí či dokonce k návratu do normy. Tohoto cíle, i přes veškerý a nespochybnitelný medicínský pokrok, zatím bohužel neumíme dosáhnout.

Unikátní případ představuje kazuistika 38leté ženy s vysoce aktivní formou RR-RS, které byla nemoc diagnostikována v červenci 2005 po dvou atakách retrobulbární neuritidy, s iniciační hodnotou EDSS (Expanded Disability Status Scale) 2.0. Během 15letého období prodělala pacientka několik těžkých protrahovaných relapsů kmenové a kvadruparalýzy s nutností hospitalizace a s opakovaným přeléčením IVMP i sériemi plazmaferéz. V dubnu 2019 dosáhl stupeň neurologického postižení podle EDSS hodnoty 6.5. S klinickou progresí koreloval i nález na kontrolních MRI s progresí počtu

i velikosti ložisek jak supratentoriálně, tak infratentoriálně, a také v úrovni krční a hrudní míchy včetně opacifikace čtených ložisek po podání kontrastní látky. Intolerance injekční léčby a vysoká aktivita nemoci vedly k postupné změně terapie z GA (2005) na IFN β -1a (2013), DMF (2014), fingolimod (2017), následně alemtuzumab (2018) a poté ocrelizumab (2019). Efekt terapie ocrelizumabem je doposud příznivý, přetrvává klinická i radiologická stabilizace stavu. EDSS skóre se ustálilo

na hodnotě 4.5 a pacientka je subjektivně spokojená.

Závěr

Adherence pacienta k účelné farmakoterapii zcela zásadním způsobem přispívá k dosažení optimálních výsledků léčby, zlepšení kvality života pacientů i snížení nákladů na zdravotní péči. Podle dosud publikovaných dat ocrelizumab vykazuje v porovnání s jinými DMD superioritu jak v persistenci, tak

v adherenci. Ocrelizumab splňuje moderní předpoklady léčby RS a je lékem dobře využitelným v klinické praxi, a to nejen díky vysoké efektivitě vedoucí k dlouhodobé stabilizaci nemoci a příznivému bezpečnostnímu profilu, ale také díky atraktivnímu dávkovacímu schématu a potřebě pouze minimálního monitoringu.

*Práce byla částečně podpořena granty
FN HK 00179906 a výzkumným projektem
PROGRES Q40.*

LITERATURA

1. Butzkueven H, Spelman T, Ozakbas S, Kalincik T, Boz C, Buzzard K, Skibina O, Alroughani R, Karabudak R, Van Der Walt A, Lechner-Scott J, Hodgkinson S, Laureys G, Van Hijfte L, Terzi M, Butler E, Macdonell R, Patti F, Van Pesch V, Slee M, Barnett M, Grammond P, Prevost J, Grand-Maison F, Taylor B, Kermod A, McCombe P, Duquette P, Prat A, Girard M, Eichau Madueño S, Izquierdo G, Soysal A, Sánchez-Menoyo JL, Sotoca J, Muros-Le Rouzic E, Dirks P. Real-world experience with Ocrelizumab in the MSBase Registry. ACTRIMS-ECTRIMS 2020, P0909.
2. Engmann NJ, Sheinson D, Bawa K, Ng CD, Pardo G. Persistence and adherence to ocrelizumab compared with other disease-modifying therapies for multiple sclerosis in U.S. commercial claims data [ahead of print]. J Manag Care Spec Pharm 2021; 1–11.
3. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and other CD20+ B-cell-depleting therapies in multiple sclerosis. Neurotherapeutics 2017; 14: 835–841.
4. Giovannoni G. The neurodegenerative prodrome in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2017; 16: 413–414.
5. 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. Ocreli-

- zumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2017; 376: 221–234.
6. 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. ECTRIMS 2018, P590.
7. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Chognot C, Craveiro L, Pradhan A, Prajapati K, Wolinsky JS. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. ACTRIMS-ECTRIMS 2020, P0389.
8. <https://www.ocrelizumabinfo.global/en/homepage.html> (accessed 24 March 2021).
9. Jakimovski D, Vaughn CB, Eckert S, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Long-term drug treatment in multiple sclerosis: safety success and concerns. Expert Opin Drug Saf 2020; 19: 1121–1142.
10. Juanatey A, Blanco-Garcia L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. Rev Neurol 2018; 66: 423–433.
11. Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. Ther Adv Neurol Disord 2019; 12: 1756286419836571.

12. Lizán L, Comellas M, Paz S, Poveda JL, Meletiche DM, Polanco C. Treatment adherence and other patient-reported outcomes as cost determinants in multiple sclerosis: a review of the literature. Patient Prefer Adherence 2014; 8: 1653–1664.
13. Meuth S, Buttmann M, Weber MS, Dirks P, Eggebrecht J, Joschko N, Leemhuis J, Martinec M, Muros-Le Rouzic E, Zalusky KA, Ziemssen T. Treatment persistence and adherence to ocrelizumab in the real-world setting – an ad-hoc analysis of the CONFIDENCE study. ACTRIMS-ECTRIMS 2020, P1063.
14. 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: 209–220.
15. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. Curr Opin Neurol 2018; 31: 752–759.
16. Wolinsky JS, Vermersch P, Hartung HP, Naismith RT, Airas L, Coutant K, Koendgen H, Schneble HM, Overell J, Sauter A, Prajapati K, Kappos L. Sustained reduction in 48-week confirmed disability progression in patients with PPMS treated with ocrelizumab in the ORATORIO OLE: 7-year follow-up. ACTRIMS-ECTRIMS 2020, P0237.